

5 DISKUSSION

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Ussing-Kammer-Technik

Mit Hilfe der von USSING und ZERAHN (1951) entwickelten Technik können die Transporteigenschaften von Epithelien charakterisiert werden. Mit dieser In-vitro-Methode sind elektrophysiologische Gewebeeigenschaften und Ionenfluxe an isolierten Epithelstücken bestimmbar. Durch externe Stromeinspeisung und durch die Verwendung identischer Pufferlösungen auf beiden Epithelseiten können der elektrische, der chemische und der osmotische Gradient als treibende Kraft für Ionenbewegungen ausgeschaltet werden. Durch die Zugabe von Mannit in die mukosale Pufferlösung, bei fehlendem elektrochemischen Gradienten, war es möglich, ausschließlich den Einfluß des osmotischen Gradienten auf die elektrophysiologischen Epitheleigenschaften und auf die Ionentransportraten zu untersuchen.

In-vitro-Untersuchungen mit der Ussing-Kammer-Technik ermöglichen zwar klar definierte und kontrollierbare Versuchsbedingungen, entsprechen jedoch i.d.R. nicht der In-vivo-Situation, sondern stellen künstliche Bedingungen dar. Die unter diesen Voraussetzungen gewonnenen Ergebnisse lassen aber in qualitativer Hinsicht Rückschlüsse auf In-vivo-Verhältnisse zu.

Um eine mechanische Beschädigung des Gewebes und somit eine Beeinflussung der Epitheleigenschaften zu vermeiden, muß die Muskelhaut schonend und vollständig abpräpariert werden. Durch die Verwendung von Silikonringen auf beiden Seiten des Epithels werden Quetschungen der Epithelränder beim Einspannen des Gewebes in die Ussing-Kammern und somit ebenfalls eine Verfälschung der elektrophysiologischen Werte verhindert. Die elektrophysiologischen Parameter Gewebeleitfähigkeit, Kurzschlußstrom und Potentialdifferenz, die mit Hilfe der mikrocomputergesteuerten Strom- und Spannungsklemmapparatur laufend aufgezeichnet wurden, dienten als Kriterium der Unversehrtheit und der „Lebensfähigkeit“ des Epithels.

Um kurzfristige Effekte auf die Untersuchungsergebnisse auszuschalten, hatten die Epithelien zu Beginn jedes Versuches sowie nach Veränderung der Versuchsbedingungen Zeit, sich zu adaptieren; die Einstellung von steady-state-Bedingungen wurde abgewartet.

5.1.2 Versuchsbedingungen

5.1.2.1 Tiermaterial

Um eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch die Heterogenität der Schafe (Herkunft, Rasse, Alter, Geschlecht), von denen die verwendeten Pansenepithelien stammten, auszuschalten, wurden von jedem Tier sowohl Kontroll- als auch Versuchsgruppen parallel angesetzt.

Bei der Betrachtung der elektrophysiologischen Parameter fielen i.d.R. größere intraindividuelle Unterschiede (zwischen den Epithelien eines Tieres) als interindividuelle Unterschiede (zwischen den Epithelien verschiedener Schafe) auf. Aus diesem Grund kann der Faktor "Individuum" als mögliche Beeinflussung der Epitheleigenschaften vernachlässigt werden.

5.1.2.2 Inkubationslösungen

Die Erhöhung des osmotischen Druckes in der mukosalen Pufferlösung wurde durch die Zugabe von Mannit, einem chemisch relativ inerten Zucker, erreicht. Unter In-vivo-Bedingungen kommt eine Erhöhung des ruminalen osmotischen Druckes v.a. durch die Fütterung von energiereichen Rationen (Kraftfutter) und somit durch die Zunahme der Konzentration an flüchtigen Fettsäuren im Pansenum zustande. Da flüchtige Fettsäuren den Natriumtransport am Pansenepithel sowohl unter In-vivo- als auch unter In-vitro-Bedingungen stimulieren (GÄBEL et al., 1987b, GÄBEL, 1988, GÄBEL et al., 1991b), wurde durch die Verwendung von Mannit, anstelle einer mukosalen Erhöhung der Fettsäurenkonzentration, ausschließlich der Effekt einer Osmolaritätserhöhung auf die elektrophysiologischen Parameter und auf die Ionentransportraten untersucht.

Eine Erhöhung der VFA-Konzentration in der Pufferlösung hätte zusätzlich eine Senkung des pH-Wertes zur Folge, was wiederum zu einer Beeinflussung der Natriumtransportraten führen würde (GÄBEL, 1988).

5.1.2.3 Osmotischer Druck

Der osmotische Druck in der mukosalen Pufferlösung wurde von 300 mosmol/l (Kontrolle) auf 350 bzw. 450 mosmol/l erhöht. Unter In-vivo-Bedingungen entspricht ein osmotischer Druck

von 300 mosmol/l im Panselumen isoosmotischen Verhältnissen. Ein ruminaler osmotischer Druck von 450 mosmol/l wird in vivo nach Kraftfuttergaben durchaus erreicht.

5.1.2.4 Begasung

In den In-vitro-Versuchen zirkulierte die Pufferlösung in den Ussing-Kammern infolge der Begasung mit Sauerstoff (100 % O₂) bzw. Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) und gewährleistete die Sauerstoffversorgung des Epithels.

Nur in den „Amiloridversuchen“ (Kapitel Nr. 4.1.2.2.2), in denen bikarbonathaltige Pufferlösungen verwendet wurden, wurden die Epithelien mit Carbogen begast, um das Bikarbonat-Puffersystem mit CO₂ zu versorgen und somit den pH-Wert zu stabilisieren.

5.1.2.5 Kurzschlußstrombedingungen

Die Ussing-Kammer-Methode ermöglicht durch eine externe Stromspeisung eine Durchführung der Versuche unter Kurzschlußbedingungen ($PD_t = 0$ mV), das heißt, die spontan entstehende transepitheliale Potentialdifferenz wird aufgehoben. Diese Versuchsbedingungen sind in vitro zwar üblich, entsprechen aber nicht der In-vivo-Situation, in der immer eine transepitheliale Potentialdifferenz vorliegt, die als passiv treibende Kraft wirksam wird. Aus diesem Grund wurden die Natrium- und Chloridtransportraten noch unter Simulation von In-vivo-Verhältnissen, das heißt, bei einer transepithelialen Potentialdifferenz von +40 mV (Blutseite positiv) bestimmt.

5.2 Natriumtransport am Pansenepithel

Unter physiologischen Bedingungen stellt der Pansen der Wiederkäuer einen wichtigen Abschnitt des Verdauungskanals für die Resorption von Natrium dar (DOBSON, 1959). Da für Natrium am Pansen ein elektrochemischer Gradient in die mukosale Richtung besteht, erfordert die Natriumresorption aktive Transportmechanismen (DOBSON, 1959, GÄBEL et al., 1987a). Am Pansenepithel existieren zwei aktive, parallel arbeitende Transportmechanismen für Natrium: ein elektrogener und ein elektroneutraler Transportmechanismus (MARTENS et al., 1987). Der elektrogene Transport von Natrium erfolgt über einen Kanal in der apikalen Membran und mit Hilfe der basolateralen Na⁺-K⁺-ATPase. Bei dem elektroneutralen Natriumtransport findet an der luminalen Membran ein Austausch von Na⁺ gegen H⁺ mittels eines Na⁺/H⁺-Austauschers statt,

der mit einem $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher gekoppelt ist; basolateral erfolgt die Natriumabgabe wieder durch die Na^+/K^+ -ATPase. Die Ausstattung des Pansenepithels mit diesen beiden Transportmechanismen für Natrium wird der stark schwankenden Natriumkonzentration in der Pansenflüssigkeit (20 - 120 mmol/l) gerecht. Bei niedrigen Natriumkonzentrationen in der Pansenflüssigkeit (< 20 mmol/l) wird Natrium überwiegend elektrogen, bei mittleren und hohen Konzentrationen dagegen elektroneutral transportiert (MARTENS, 1994).

Für eine effektive Nettoresorption von Natrium müssen demnach zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Einerseits muß die parazelluläre Permeabilität des Epithels so gering sein, daß ein passiver Rückstrom von Natrium in das Pansenumen, entlang des elektrochemischen Gradienten, verhindert wird. Andererseits darf die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase nicht eingeschränkt sein.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde der Einfluß des osmotischen Druckes auf die elektrophysiologischen Gewebeeigenschaften und auf den Transport von Natrium am isolierten Pansenepithel von Schafen untersucht.

5.3 Einfluß des osmotischen Druckes auf die elektrophysiologischen Parameter

5.3.1 Einfluß des osmotischen Druckes auf den Kurzschlußstrom

Der Kurzschlußstrom (I_{sc}), als Maß für den elektrogenen Natriumtransport, nimmt in beiden Fütterungsgruppen (Heu; Kraftfutter und Heu) nach der Erhöhung des osmotischen Druckes in der mukosalen Pufferlösung ab. Nur bei den heugefütterten Tieren ergibt sich direkt nach der Erhöhung des osmotischen Druckes auf 450 mosmol/l ein kurzfristiger, signifikanter Anstieg des I_{sc} . In den Kontrollgruppen, die während der gesamten Versuchsdauer konstant unter isoosmotischen Bedingungen (bei 300 mosmol/l) inkubiert wurden, fällt der Kurzschlußstrom nur zeitabhängig geringfügig ab.

Auf die durch den osmotischen Gradienten bedingten Veränderungen des Kurzschlußstromes wird nicht näher eingegangen, da die diesen Veränderungen des I_{sc} zugrundeliegenden Ionentransportarten nicht bekannt und im Hinblick auf die übrigen Veränderungen quantitativ sehr gering sind.

5.3.2 Einfluß des osmotischen Druckes auf die Gewebeleitfähigkeit

Durch zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen als *tight* bzw. *moderately tight* eingestuften Epithelien (einschließlich des Pansenepithels) ist bisher bekannt, daß eine Erhöhung des osmotischen Druckes eine Zunahme der Gewebeleitfähigkeit bewirkt (USSING und WINDHAGER, 1964, USSING, 1965, ERLIJ und MARTINEZ-PALOMO, 1972, DI BONA und CIVAN, 1973, CIVAN und DI BONA, 1974, DOBSON et al., 1976, SOYBEL et al., 1987). Für die Erhöhung der Leitfähigkeit ist nicht die mukosale Hyperosmolarität sondern der osmotische Gradient von mukosal nach serosal verantwortlich (DI BONA und CIVAN, 1973 und CIVAN und DI BONA, 1974). Die Beseitigung des osmotischen Gradienten führt zu einer Normalisierung der Gewebeleitfähigkeit. Die Effekte des osmotischen Druckes sind demnach reversibel, es wird kein bleibender Schaden am Gewebe verursacht (USSING und WINDHAGER, 1964, USSING, 1967, ERLIJ und MARTINEZ-PALOMO, 1972, DI BONA und CIVAN, 1973, DOBSON et al., 1976).

Leaky Epithelien verhalten sich entgegengesetzt zu den *moderately tight* und *tight* Epithelien. Eine Erhöhung des osmotischen Gradienten (von mukosal nach serosal) verursacht bei diesen Geweben eine Abnahme der Gewebeleitfähigkeit (BINDSLEV et al., 1974).

Die Ergebnisse unserer In-vitro-Untersuchungen am isolierten Pansenepithel bestätigen die bisherigen Erkenntnisse, daß eine mukosale Erhöhung des osmotischen Druckes einen reversiblen Anstieg der Gewebeleitfähigkeit bewirkt. Zwischen dem Leitfähigkeitsanstieg (ΔG_t) und der Höhe des osmotischen Druckes besteht dabei ein linearer Zusammenhang.

Da sich die Gewebeleitfähigkeit (G_t) aus der Summe der zellulären (G_c) und der parazellulären Leitfähigkeit (G_s) zusammensetzt, sollte die Leitfähigkeitsveränderung am Epithel genauer lokalisiert werden. Hierfür wurden unterschiedliche Versuche zur Bestimmung der unidirektionalen Fluxraten verschiedener Ionen durchgeführt.

Aus der Literatur geht hervor, daß die Zunahme der Gewebeleitfähigkeit mit osmotisch bedingten morphologischen Veränderungen am Epithel einhergeht. In den Versuchen von DI BONA und CIVAN (1973) am Kröten-Harnblasenepithel verursachte ein osmotischer Gradient von mukosal nach serosal blasige Deformationen der apikalen junctions. Die Erhöhung der Gewebeleitfähigkeit kommt nach CIVAN und DI BONA (1974) somit durch eine Permeabilitätserhöhung der apikalen interzellulären Verbindungen und damit durch eine Steigerung der *parazellulären* Leitfähigkeit zustande. DI BONA und CIVAN (1973) und CIVAN

und DI BONA (1974) erklärten ihre Beobachtungen mit einem Modell, in dem die löslichen Teile aufgrund des mukosal erhöhten osmotischen Druckes in die apikalen junctions und in die lateralen Interzellularräume (LIS) diffundieren und dort den osmotischen Druck erhöhen. Dieser osmotische Druck verursacht wiederum eine Wasserbewegung aus den LIS und/oder aus dem angrenzenden Zytoplasma in die Interzellularräume (IZR) und apikalen Verbindungsstellen hinein und bewirkt über eine Weitung der apikalen Verbindungsstellen eine Abnahme des Widerstandes des parazellulären Passageweges.

ERLIJ und MARTINEZ-PALOMO (1972) bewiesen durch elektronenmikroskopische Untersuchungen und durch den Einsatz von Lanthan, daß die durch die Hyperosmolarität der äußeren Lösung bedingte Permeabilitätssteigerung der Froschhaut durch eine reversible Öffnung der tight junctions und somit auch durch eine Erhöhung der parazellulären Leitfähigkeit zustande kommt. Lanthan, für das die tight junctions unter isoosmotischen Bedingungen Permeabilitätsbarrieren darstellen, kann unter hyperosmotischen Bedingungen über die Interzellularräume bis in die tiefen Epidermisschichten vordringen.

Auch am Pansenepithel scheint die osmotisch bedingte Leitfähigkeitserhöhung eine Folge der gesteigerten *parazellulären* Permeabilität zu sein. So beobachteten GEMMEL und STACY (1973) am Pansenepithel den Zusammenbruch der parazellulären Permeabilitätsbarriere (Zonulae occludentes) nach einer mukosalen Osmolaritätserhöhung (durch die Zugabe von 400 - 500 m-equiv KCl). In den Versuchen von DOBSON et al. (1976) führte eine Erhöhung des osmotischen Druckes im Pansenum zu einem Anstieg der Permeabilität des Pansenepithels für $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Da $^{51}\text{Cr-EDTA}$ aufgrund seiner Molekülgröße nur parazellulär transportiert wird, gilt dies als Beweis für eine parazelluläre Leitfähigkeitserhöhung.

Unsere Versuchsergebnisse (Kapitel Nr. 4.1.2.1.1) bestätigen die Beobachtungen von DOBSON et al. (1976). Eine mukosale Erhöhung des osmotischen Druckes führt in Abhängigkeit von der Gewebeleitfähigkeit zu einem signifikanten, linearen Anstieg des ms- und auch des sm-Fluxes von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ und somit zu einem Anstieg der parazellulären Leitfähigkeit. Bemerkenswert und schwierig zu erklären ist jedoch die Beobachtung, daß $J_{\text{ms}}^{\text{Cr}}$ größer ausfällt als $J_{\text{sm}}^{\text{Cr}}$. Ähnliche asymmetrische Transportraten verschiedener parazellulär transportierter Substanzen wurden bereits von USSING (1967) und FRANZ und VAN BRUGGEN (1967) festgestellt. FRANZ und VAN BRUGGEN (1967) führten die an der Froschhaut beobachteten asymmetrischen Fluxes der Tracer-Nicht-Elektrolyte (Influx : Outflux = 3 : 1) auf ein Mitführen der Tracersubstanz durch die Diffusion der osmotisch wirksamen Substanz zurück. Ähnliche Ursachen können somit auch für die unterschiedlich starken unidirektionalen $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Fluxe am Pansenepithel

angenommen werden.

Die von DOBSON et al. (1976) beobachtete Reversibilität der Effekte des erhöhten osmotischen Druckes wird durch unsere Ergebnisse bestätigt, so daß eine bleibende Beschädigung des Pansenepithels auszuschließen ist.

Weitere Hinweise für eine osmotisch bedingte *parazelluläre* Leitfähigkeitserhöhung des Pansenepithels liegen im Institut für Veterinär-Physiologie der FU Berlin anhand von Versuchen mit Mikroelektroden vor, mit deren Hilfe die Teilwiderstände eines Epithels bestimmt werden können. Aus diesen Versuchen ist bekannt, daß der parazelluläre Widerstand (R_s) bei einer Erhöhung des osmotischen Druckes abnimmt (FREYER, Dissertation in Arbeit).

5.4 Einfluß des osmotischen Druckes auf die Natriumtransportraten am isolierten Pansenepithel

Schon USSING und WINDHAGER (1964) vermuteten, daß der durch die Erhöhung der Osmolarität (an der Außenseite der Froschhaut) bedingte Widerstandsabfall durch eine Zunahme der shunt-Leitfähigkeit für Natrium (Anstieg der parazellulären Permeabilität) zustande kommt. Unter hyperosmotischen Bedingungen schien der Hauptanteil der passiven Ionenbewegung über die parazellulären Passagewege zu erfolgen.

In den Versuchen zur Bestimmung der Natriumtransportraten (Kapitel Nr. 4.1.2.2.1) steigt J_{sm}^{Na} linear mit der osmotisch bedingten Leitfähigkeitserhöhung signifikant an. Da der seromukosale Natriumtransport (Natriumsekretion) unter physiologischen Bedingungen wahrscheinlich nur parazellulär erfolgt, deutet der Anstieg von J_{sm}^{Na} auf eine Zunahme der *parazellulären* Leitfähigkeit hin. Weil parazelluläre Transportprozesse passive Transportprozesse sind, die linearen Gesetzmäßigkeiten unterliegen, kommt die parazelluläre Leitfähigkeitserhöhung auch durch die lineare Abhängigkeit zwischen J_{sm}^{Na} und dem osmotischen Gradienten bzw. der Gewebeleitfähigkeit zum Ausdruck.

Auch die Ausschaltung des aktiven mukoserosalen Natriumtransportes durch den Einsatz von Ouabain (Hemmstoff der Na^+/K^+ -ATPase) in dem Kapitel Nr. 4.1.2.2.3 bestätigt, daß die osmotisch bedingte Leitfähigkeitserhöhung durch einen Anstieg der parazellulären Leitfähigkeit zustande kommt. Die unidirektionalen Ionenfluxe, die unter dem Einfluß von Ouabain ausschließlich den parazellulären und passiven Natriumtransport darstellen, erhöhen sich in

Abhängigkeit vom osmotischen Druck nun um den gleichen Betrag (bei fehlendem elektrochemischen Gradienten).

Durch die Bestimmung der Natriumtransportraten bei unterschiedlichen transepithelialen Potentialdifferenzen wurden die PD_t -abhängigen und PD_t -unabhängigen Anteile der unidirektionalen Natriumfluxe bei unterschiedlichen osmotischen Drücken (300 und 450 mosmol/l) differenziert (Kapitel Nr. 4.1.2.2.4). Die Erhöhung der Osmolarität bewirkt einen signifikanten Anstieg des PD_t -abhängigen Anteils des sm - und auch des ms -Fluxes von Natrium, der PD_t -unabhängige und wahrscheinlich transzelluläre Anteil des ms -Fluxes von Natrium wird dagegen signifikant reduziert. Natrium wird somit bei einem luminal erhöhten osmotischen Druck zunehmend parazellulär transportiert. Diese Klemmversuche bestätigen daher die Annahme, daß die osmotisch bedingte Leitfähigkeitserhöhung durch eine Zunahme der parazellulären Leitfähigkeit bewirkt wird.

Die signifikante Abnahme des *transzellulären* Fluxanteils von J_{ms}^{Na} (Kapitel Nr. 4.1.2.2.4) weist auf eine Störung des aktiven transzellulären Natriumtransportes hin, die sich entweder durch eine Hemmung des Na^+/H^+ -Austauschers oder der basolateralen Na^+-K^+ -ATPase erklären läßt.

Da der Kurzschlußstrom und somit der elektrogene transzelluläre Natriumtransport durch eine Erhöhung des osmotischen Druckes nur geringfügig beeinflusst wird, kann eine Hemmung der basolateralen Na^+/K^+ -ATPase als Ursache des reduzierten ms -Fluxes von Natrium weitgehend ausgeschlossen werden.

Durch die Verwendung von Amilorid (spezifischer Hemmstoff des Na^+/H^+ -Austauschers) bei einem osmotischen Druck von 300 mosmol/l (Kontrolle) und von 450 mosmol/l konnte dagegen der Nachweis erbracht werden, daß der *Na^+/H^+ -Austauscher* und somit der elektroneutrale transzelluläre Natriumtransport durch den erhöhten osmotischen Druck gehemmt wird (Kapitel Nr. 4.1.2.2.2). Amilorid, das bei einem osmotischen Druck von 300 mosmol/l eine signifikante Abnahme von J_{ms}^{Na} verursacht, hat bei 450 mosmol/l keinen Einfluß mehr auf den mukoserosalen Natriumtransport. Die Abnahme des ms -Fluxes von Natrium wird demnach bereits durch den erhöhten osmotischen Druck bewirkt.

Die osmotisch bedingte Hemmung des Na^+/H^+ -Austauschers wird auch durch die Ergebnisse der „Chloridversuche“ (Kapitel Nr. 4.1.2.3.1 und Nr. 4.1.2.3.2) bestätigt. Da der Na^+/H^+ -Austauscher am Pansenepithel mit einem Cl^-/HCO_3^- -Austauscher gekoppelt ist, bewirkt die Hemmung des Na^+/H^+ -Austauschers indirekt auch eine Abnahme der Chloridfluxe (Kapitel Nr. 4.1.2.3.1). Der

elektroneutrale, transzelluläre Chloridtransport wird durch den erhöhten osmotischen Druck in beiden Transportrichtungen signifikant reduziert (Kapitel Nr. 4.1.2.3.2).

Bisherige Untersuchungen der Effekte eines erhöhten osmotischen Druckes auf die Aktivität des Na^+/H^+ -Austauschers haben in Abhängigkeit von dem *Typ* des Austauschers unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Vier strukturell verschiedene Typen von Na^+/H^+ -Austauschern (NHE-1 bis NHE-4) sind bisher bekannt, deren Vorkommen und Funktionen von der Art des Gewebes abhängen (SOLEIMANI et al., 1994, NATH et al., 1996, SINGH et al., 1996). NHE-2 und NHE-3 werden überwiegend in Epithelien gefunden (NATH et al., 1996).

SOLEIMANI et al. (1994) fanden in ihren Versuchen an proximalen Tubulus-Epithelzellen der Kaninchenniere, in denen sich der Austauschertyp NHE-3 befindet, heraus, daß eine Erhöhung des osmotischen Druckes von 310 mosmol/l (= isoosmotische Bedingungen) auf 510 mosmol/l den amilorid-empfindlichen Natriumeinstrom in die Nierenepithelzelle um 37 % senkt. Die Erhöhung der Osmolarität bewirkte dagegen an glatten Gefäßmuskelzellen, bei denen der NHE-1 vorkommt, eine starke Stimulierung der amilorid-empfindlichen Natriumaufnahme. WATTS und GOOD (1994) beobachteten in ihren Experimenten an Zellen des dicken aufsteigenden Schenkels der Henleschen Schleife der Rattenniere ebenfalls eine Hemmung des Na^+/H^+ -Austausches um mindestens 35 % durch die Erhöhung der Osmolarität von 290 mosmol/kg H_2O auf 590 mosmol/kg H_2O . Auch in den Versuchen von NATH et al. (1996) wurden die NHE-2 und NHE-3 durch eine hyperosmolare Lösung von 450 mosmol/kg gehemmt, wobei diese Hemmung reversibel war.

Der Effekt des erhöhten osmotischen Druckes auf den Na^+/H^+ -Austausch hängt demnach von dem *Typ* des Na^+/H^+ -Austauschers und somit von der Gewebeart ab. Hyperosmotische Bedingungen hemmen die Austauscheraktivität von *NHE-2* und *NHE-3*, während eine Erhöhung des osmotischen Druckes auf *NHE-1* und *NHE-4* stimulierend wirkt.

Da die Erhöhung des osmotischen Druckes am Pansenepithel eine Abnahme der Natriumresorption bzw. eine Hemmung des Na^+/H^+ -Austauschers verursacht, scheint am Pansen der Austauschertyp NHE-2 oder NHE-3 zu existieren. Welcher dieser beiden Austauschertypen am Pansenepithel vorliegt, ist nicht bekannt.

Ein erhöhter mukosaler osmotischer Druck verursacht also am Pansenepithel über eine Zunahme der parazellulären Permeabilität einen Anstieg von $J_{\text{sm}}^{\text{Na}}$ und über die Hemmung des Na^+/H^+ -Austauschers eine Abnahme von $J_{\text{ms}}^{\text{Na}}$. Die unter Kurzschlußbedingungen ($\text{PD}_t = 0 \text{ mV}$)

festgestellte Abnahme der Nettoresorption von Natrium ($J_{\text{net}}^{\text{Na}}$) wird unter physiologischen Bedingungen ($PD_t = +40 \text{ mV}$) sogar noch verstärkt (Kapitel Nr. 4.1.2.2.4, Tabelle 4.9). Die Erhöhung des osmotischen Druckes im Pansenlumen verursacht eine Umkehrung der Natriumresorption in eine Nettosekretion von Natrium. Die wichtige Beteiligung des Pansens an der Rückresorption von Natrium ist somit unter hyperosmotischen Bedingungen aufgehoben; es kommt zu Natriumverlusten. Den Effekt einer sinkenden Resorptionsrate von Natrium unter hyperosmotischen Bedingungen im Pansenlumen haben bereits WARNER und STACY (1972) und TABARU et al. (1990) durch In-vivo-Versuche festgestellt.

5.5 Praktische Bedeutung der Ergebnisse

Unter hyperosmotischen Bedingungen sind die wichtigen Epithelfunktionen „Barriere“ und „Stofftransport“ eingeschränkt oder sogar aufgehoben. Natrium kann als „Modellsubstanz“ für die verminderte Resorptionsleistung des Pansenepithels angesehen werden.

Unter isoosmotischen Bedingungen wird die Barrierefunktion bzw. der Widerstand des mäßig dichten Pansenepithels überwiegend durch die geringe Permeabilität des parazellulären Passageweges bestimmt. Das Pansenepithel kann erhebliche elektrochemische Gradienten aufrechterhalten und einen effektiven transzellulären Transport ermöglichen. Eine Erhöhung des osmotischen Druckes bewirkt jedoch eine Abnahme des parazellulären Widerstandes und somit eine Aufhebung der Barriere- bzw. Schutzfunktion des Pansenepithels. Das Pansenepithel ist nicht mehr in der Lage, die Aufnahme exogener Schadstoffe oder den Verlust wertvoller körpereigener Substanzen zu verhindern bzw. einen gerichteten Stofftransport zu ermöglichen. Die Resorptionsleistung des Pansens sinkt.

Die Erhöhung des osmotischen Druckes wurde in den In-vitro-Versuchen durch die Verwendung von Mannit erreicht. Unter In-vivo-Bedingungen wird der osmotische Druck in der Pansenflüssigkeit dagegen vor allem durch die Konzentration der flüchtigen Fettsäuren (VFA) und somit durch die Art des aufgenommenen Futters beeinflusst. Kühe mit hoher Milchleistung müssen in zunehmendem Maße mit Kraftfutter gefüttert werden, um die für die Milchproduktion notwendige Energieaufnahme zu gewährleisten. Die Aufnahme von Kraftfutter (leicht verdauliche Kohlenhydrate) verursacht in den Vormägen eine verstärkte mikrobielle Fermentation, die mit einer Zunahme der Konzentration der flüchtigen Fettsäuren ($> 120 \text{ mmol/l}$, bis 170 mmol/l), einer Erhöhung des osmotischen Druckes ($> 400 \text{ mosmol/l}$) und der Abnahme

des pH-Wertes in der Vormagenflüssigkeit (6,0 oder < 6,0) einhergeht (GÄBEL, 1988, TAMMINGA und VAN VUUREN, 1988).

Der erhöhte osmotische Druck bewirkt wiederum eine Verminderung der Resorptionsleistung des Reticulorumens (Natrium dient in dieser Dissertation als Modellsubstanz) und den Einstrom von Wasser (WARNER und STACY, 1972, GÄBEL et al., 1987c, TABARU et al., 1990, LOPEZ et al., 1994), was durch die Volumenzunahme zu einem vermehrten Abfluß der Vormagenflüssigkeit (und aller wasserlöslicher Stoffe) aus dem Reticulorumen in den Psalter führt (SVENDSEN, 1975, TAMMINGA und VAN VUUREN, 1988).

Der fütterungsbedingte starke Anstieg der VFA-Konzentration führt zwar auch zu einer Zunahme der VFA-Resorption aus dem Reticulorumen, die Beziehung zwischen Bildung, Konzentration und Resorption ist jedoch nicht linear. Mit steigender VFA-Konzentration sinkt der relative Anteil der resorbierten VFA. Bei hohen Fermentationsraten gewinnt also die Resorption der flüchtigen Fettsäuren distal des Reticulorumens, im Psalter und/oder Labmagen, an Bedeutung (SVENDSEN, 1969 und 1975, OSHIO und TAHATA, 1984, TAMMINGA und VAN VUUREN, 1988, TABARU et al., 1990).

Aus am Institut für Veterinär-Physiologie der FU Berlin durchgeführten In-vitro-Versuchen am Psalterepithel ist bekannt, daß der Blättermagen auf eine Erhöhung des osmotischen Druckes prinzipiell ähnlich reagiert wie der Pansen. Mukosale Hyperosmolarität bewirkt auch am Psalterepithel einen signifikanten Anstieg der Gewebeleitfähigkeit, der ebenfalls durch eine gesteigerte parazelluläre Permeabilität zustande zu kommen scheint. So verursacht die Erhöhung des osmotischen Druckes von 300 auf 375 bzw. 450 mosmol/l einen Anstieg der unidirektionalen Chrom- und auch Natriumtransportraten und die Bestimmung der PD_t -abhängigen sowie PD_t -unabhängigen Komponenten der unidirektionalen Natriumfluxe ergibt einen signifikanten Anstieg der parazellulären Permeabilität (BENDZKO, 1998).

Da eine osmotische Druckerhöhung auf Pansen und Blättermagen ähnlich negative Auswirkungen hat, gelangen vermutlich auch größere Mengen an Vormagenflüssigkeit unverändert in den Labmagen, was zu einer Belastung des Labmagens und unter Umständen zu einer Labmagenverlagerung führen kann.

5.5.1 Allgemeines zur Labmagenverlagerung (LMV)

Über das Auftreten der LMV wurde bereits 1956 durch BEGG und WHITEFORD berichtet. Obwohl seither viele ausführliche Literatur-, epidemiologische und experimentelle Arbeiten über die LMV und deren Ätiologie existieren (DIRKSEN, 1961, PINSENT et al., 1961, MATHER und DEDRICK, 1966, ROBERTSON, 1968, SVENDSEN, 1969, HULL und WASS, 1973a, POULSEN, 1973, COPPOCK, 1974, ERB und GROHN, 1988), gibt es bislang keine allgemein akzeptierte Hypothese über die Pathogenese dieser Erkrankung.

Die LMV ist aufgrund ihrer hohen Häufigkeitsrate und der verursachten wirtschaftlichen Verluste eine bedeutsame Erkrankung der Milchrinder. Bereits 1961 stellte sie eine der häufigsten Erkrankungszustände des Wiederkäuer-Verdauungstraktes dar (DIRKSEN, 1961, PINSENT et al., 1961). In den letzten Jahrzehnten ist die Frequenz der Labmagenverlagerungen stark angestiegen (PINSENT et al., 1961, ROBERTSON, 1968, COPPOCK et al., 1972, COPPOCK, 1974, LOTTHAMMER, 1992). Diese deutliche Zunahme der diagnostizierten Labmagenverlagerungen beruht zum einen auf der zunehmenden Erfahrung und den besseren diagnostischen Möglichkeiten der Tierärzte und zum anderen auf einem realen Anstieg der Häufigkeit (PINSENT et al., 1961, LOTTHAMMER, 1992).

Die wirtschaftliche Bedeutung der Erkrankung liegt in den Verlusten durch die Abmagerung und der schlechteren Verwertung der erkrankten Tiere sowie in den entstehenden Kosten durch Milchausfall und Behandlung der betroffenen Kühe (BEGG und WHITEFORD, 1956, DIRKSEN, 1961, WHITLOCK, 1969, COPPOCK et al., 1972, COPPOCK, 1974, MARTIN et al., 1978). In den Untersuchungen von COPPOCK (1974) fiel die Milchleistung der erkrankten Kühe im Vergleich zu den gesunden Tieren in dem Jahr der Erkrankung um 230 kg; MARTIN et al. (1978) stellten einen Abfall der Milchleistung um ca. 725 kg fest. In der folgenden Laktation erreichen die behandelten Tiere hinsichtlich der Milchproduktion wieder ihre normale Leistung (COPPOCK, 1974, MARTIN et al., 1978).

Bei der Labmagenverlagerung wird klinisch zwischen der Verlagerung des Labmagens nach links (left displaced abomasum = LDA) und nach rechts (right displaced abomasum = RDA) unterschieden. Diese beiden Verlagerungszustände werden aufgrund ihrer verschiedenen Symptome als zwei Krankheiten angesehen (SVENDSEN, 1969, POULSEN, 1976). Beiden Krankheiten gemeinsam ist die starke Dilatation des Labmagens, die durch die Akkumulation von Gas und Flüssigkeit zustande kommt (SVENDSEN, 1969). Da die RDA meist mit einer Torsion des Labmagens von 180° bis 360° einhergeht, wird die Ingestapassage stark

eingeschränkt oder vollständig aufgehoben, und es treten die Symptome eines akuten Ileus auf. Wird kein chirurgischer Eingriff vorgenommen, tritt der Tod gewöhnlich nach ein bis zwei Tagen ein. Bei der *LDA* handelt es sich dagegen um eine subakut bis chronisch verlaufende Krankheit (BEGG und WHITEFORD, 1956, PINSENT et al., 1961, COPPOCK, 1974). Die Passage der Ingesta ist hier eingeschränkt möglich. Die *LDA* ist gekennzeichnet durch einen fehlenden bzw. wechselnden Appetit der Tiere, eine herabgesetzte Wiederkautätigkeit und Acetonämie (BEGG und WHITEFORD, 1956, PINSENT et al., 1961). Weiterhin fallen bei den erkrankten Tieren die Reduktion der Milchleistung, die Abnahme der Kondition und der Pansenmotilität sowie typische Labmagengeräusche auf (PINSENT et al., 1961). Nach chirurgischer Therapie (Fixierung des Labmagens) erfolgt meist eine schnelle Erholung und Zustandsverbesserung; Spontanheilungen sind ebenfalls möglich, gehen jedoch häufig mit Rückfällen einher (PINSENT et al., 1961, COPPOCK, 1974). Im Gegensatz zur sporadisch auftretenden *RDA*, kann die *LDA* zum Herdenproblem werden. Obwohl *LDA* und *RDA* als verschiedene Krankheiten angesehen werden, scheinen sie eine gemeinsame Ätiologie zu haben (DIRKSEN, 1961, SVENDSEN, 1969, POULSEN, 1976).

An der *LMV* können vermutlich alle Hauswiederkäuer erkranken; sie kommt besonders in Ländern mit intensiver Rinderzucht und -haltung (DIRKSEN, 1961) bzw. bei intensiver Milchwirtschaft (COPPOCK, 1974) vor.

Obwohl die *LMV* nicht geschlechts- oder altersgebunden ist, tritt sie *fast ausschließlich bei älteren, weiblichen Milchkühen* auf (DIRKSEN, 1961, PINSENT et al., 1961, MATHER und DEDRICK, 1966, ROBERTSON, 1968, SVENDSEN, 1969, COPPOCK et al., 1972, MARTIN, 1972, MARTIN et al., 1978, ZAMET et al., 1979). Sie ist bei Bullen, Färsen oder Fleischrindern selten (BEGG und WHITEFORD, 1956, PINSENT et al., 1961, HULL und WASS, 1973a, COPPOCK, 1974, ROBB et al., 1987). Die Angaben über die am stärksten betroffene Altersgruppe variieren bei den verschiedenen Autoren deutlich. Nach ROBERTSON (1968) besteht zwischen Alter und *LMV* zwar keine signifikante Korrelation, das Risiko für eine Labmagenverlagerung steigt jedoch mit der Anzahl der Trächtigkeiten und somit mit dem Alter einer Kuh (MARTIN, 1972, ZAMET et al., 1979).

Das Auftreten der *LMV* steht in enger *zeitlicher Beziehung zur Abkalbung* (DIRKSEN, 1961). Nach ROBERTSON (1968) korreliert die *LDA*-Rate/Monat signifikant mit der Anzahl der Geburten im vorangegangenen Monat. Die *LMV* tritt überwiegend in der *frühen Puerperalphase* oder seltener während der *Hochträchtigkeit*, besonders kurz vor der Geburt, auf (BEGG und

WHITEFORD, 1956, PINSENT et al., 1961, WHITLOCK, 1969, COPPOCK et al., 1972, HULL und WASS, 1973a, POULSEN, 1973, COPPOCK, 1974, ZAMET et al., 1979). In den Untersuchungen von ROBERTSON (1968) trat die LDA bei 86 % der Tiere innerhalb von zwei Wochen vor oder nach dem Kalben auf. Auch MARTIN (1972) fand eine signifikante Korrelation zwischen der LDA und dem 14-Tage-Zeitraum nach dem Kalben.

Von der LMV sind besonders *hochergiebig*e Milchkühe bzw. *Hochleistungsherden* betroffen (DIRKSEN, 1961, PINSENT et al., 1961, ROBERTSON, 1968, COPPOCK et al., 1972, HULL und WASS, 1973a, COPPOCK, 1974, DE CUPERE et al., 1991, LOTTHAMMER, 1992). Nach COPPOCK (1974) produziert eine erkrankte Kuh 242 kg mehr Milch in der der Erkrankung vorangehenden Laktation als eine unbetroffene Kuh. Auch LOTTHAMMER (1992) fand eine starke positive Beziehung zwischen der durchschnittlichen Herdenmilchleistung/Jahr und dem Auftreten von Labmagenverlagerungen: Bei einer Milchleistung < 5000 kg/Kuh und Jahr wurden in 8,1 %, bei einer Milchleistung > 8000 kg/Kuh und Jahr dagegen in 34 % der Betriebe Labmagenverlagerungen diagnostiziert.

MARTIN (1972), MARTIN et al. (1978) und ROBB et al. (1987) konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen Milchleistung und Häufigkeitsrate der LDA feststellen.

Im Hinblick auf genetische oder Rassedispositionen für die LMV existieren kontroverse Ansichten. In den Untersuchungen von PINSENT et al. (1961) waren die Chanel-Island-Rassen besonders anfällig. DIRKSEN (1961) und ROBERTSON (1968) konnten dagegen keine Hinweise für Rassedispositionen finden. MARTIN (1972) vermutete eine familiäre Disposition für die LMV, für COPPOCK (1974) jedoch schienen genetische Faktoren als Ursache der Erkrankung keine Rolle zu spielen.

Labmagenverlagerungen kommen bevorzugt im Winter und Frühjahr (Oktober bis April), daß heißt, während oder kurz nach der Stallperiode vor (PINSENT et al., 1961, ROBERTSON, 1968, MARTIN, 1972, POULSEN, 1973, MARTIN et al., 1978). PINSENT et al. (1961) führten diese saisonale Häufigkeit auf die veränderten Haltungsbedingungen der Kühe (Bewegungsmangel, Futterumstellung, Kalberate) zurück. ROBERTSON (1968) fand zwar keine Korrelation zwischen der saisonalen Verteilung der LDA und der saisonalen Kalberate, bestätigte aber den Zusammenhang zwischen der Fütterung und dem Auftreten der LDA.

5.5.2 Ätiologie der Labmagenverlagerung

Bei der LMV handelt es sich um eine *multifaktoriell* bedingte Erkrankung (ROBERTSON, 1968, HULL und WASS, 1973a, COPPOCK, 1974). Prädisponierende Faktoren für die Entstehung der LMV stellen u.a. Hochträchtigkeit, Geburt, Alter, Milchleistung, Stoffwechsel- und Allgemeinerkrankungen, Fütterung sowie Hypotonie oder Atonie des Labmagens dar (ROBERTSON, 1968, COPPOCK, 1974).

Für BEGG und WHITEFORD (1956) spielte die Verlagerung der Abdominalorgane durch den trächtigen Uterus bzw. die plötzliche Zurückverlagerung der Eingeweide nach der Geburt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der LMV. Dies wurde durch HULL und WASS (1973b) relativiert, da fast ausschließlich Milchrinder und kaum Fleischrinder erkrankten. Auch für DIRKSEN (1961) und SVENDSEN (1969) hatte der gravide Uterus nur eine untergeordnete Bedeutung. MATHER und DEDRICK (1966) vermuteten, daß ein oder mehrere mechanische Faktoren in Kombination mit einer Labmagenatonie die LMV verursachen. Auf einen „normalen“ Labmagen haben die mechanischen Faktoren dagegen keine Wirkung.

Die Vermutung, daß sich die LMV als Folge einer reduzierten Labmagenmotilität entwickelt, wurde durch die experimentelle Auslösung einer LMV bei normalen, nicht-trächtigen, heugefütterten Kühen bewiesen (SVENDSEN, 1969). Die primäre Voraussetzung für die LMV stellt demnach eine *Hypotonie oder Atonie des Labmagens* dar (DIRKSEN, 1961, PINSENT et al., 1961, MATHER und DEDRICK, 1966, SVENDSEN, 1969, POULSEN, 1973, COPPOCK, 1974, BREUKING und DE RUYTER, 1976, POULSEN, 1976). Durch die verminderte Labmagenmotilität kommt es zur Dilatation und Akkumulation von Gas und somit zur LMV (BREUKING und DE RUYTER, 1976), da der atonische Labmagen nicht mehr in der Lage ist, seine Position durch Kontraktionen zu korrigieren (PINSENT et al., 1961).

Als Ursachen der Labmagenatonie kommen in Frage (DIRKSEN, 1961, PINSENT et al., 1961, COPPOCK, 1974):

- Ernährung (z.B. plötzliche Futterumstellung auf größere Kraftfuttermengen z.B. zur Geburt, bei Stallfütterung im Winter oder bei zugekauften Tieren),
- besondere Stoffwechselbelastungen, Stoffwechselstörungen und Mangelkrankheiten (z.B. überdurchschnittliche Milchleistung, Ketose, Hypokalzämie {HULL und WASS, 1973b, POULSON und JONES, 1974b, HUBER et al., 1981, DANIEL, 1983, MASSEY et al., 1993,

OETZEL, 1996}, metabolische Alkalose {POULSEN, 1973, POULSEN, 1974, POULSEN und JONES, 1974a, POULSEN, 1976}) und

- verschiedene Organ- und Allgemeinerkrankungen (z.B. Retentio secundinarum, Metritis, Mastitis, Labmagenulzerationen, Vagusparalyse) (ROBERTSON, 1968, JONES und POULSEN, 1974, ZAMET et al., 1979, CURTIS et al., 1985, CORREA et al., 1990).

Da Fütterung und Stoffwechselstörungen für DIRKSEN (1961) die Hauptursachen darstellen, bezeichnete er die LMV auch als „Zivilisationskrankheit“.

Für die Entstehung der LMV scheint eine starke Fütterung von Kraftfutter, besonders in der Hochträchtigkeit und frühen Laktation, sowie das Verhältnis von Kraftfutter zu Rauhfutter in der Ration entscheidend zu sein. Eine besondere Bedeutung kommt der plötzlichen Futterumstellung auf die hoch konzentrierte Nahrung zu.

Starke Konzentrat- und geringe Rauhfutteraufnahme während der Hochträchtigkeit und in der frühen Laktation sind für die Entstehung der LMV verantwortlich (ROBERTSON, 1968, WHITLOCK, 1969, COPPOCK et al., 1972, BREUKING und DE RUYTER, 1976). Die betroffenen Kühe konsumierten signifikant mehr Getreide und weniger Rauhfutter als die unbetroffenen Tiere (ROBERTSON, 1968, GRYSER et al., 1981). In den Versuchen von NOCEK et al. (1983) erkrankten die Kühe, die in der Trockenstehphase 50 % Heu und 50 % Kornsilage erhalten haben, doppelt so häufig wie die Kühe, die nur mit Heu gefüttert wurden. In den Untersuchungen von ROBERTSON (1968) wurden die trächtigen Kühe in den betroffenen Herden vier bis sechs Wochen vor der Geburt mit täglich steigenden Getreiderationen gefüttert. Auch für CORREA et al. (1990) erhöht „lead feeding“ das LDA-Risiko. Im Gegensatz zu ROBERTSON (1968) und CORREA et al. (1990) stellen für COPPOCK et al. (1972) große Kraftfuttermengen kurz vor oder nach dem Kalben zwar die prädisponierenden Faktoren für die LDA dar, jedoch unabhängig davon, ob in diesem Zeitraum konstant hohe oder steigende Kraftfuttermengen (lead feeding) verabreicht werden. [COPPOCK (1974) definierte lead feeding als stufenweise Erhöhung der Getreidemenge, beginnend drei Wochen vor dem Geburtstermin, auf 1 - 1,5 % des Körpergewichtes.] Für CURTIS et al. (1985) vermindert dagegen eine höhere Energieaufnahme in den letzten drei Wochen der Trockenstehphase das LDA-Risiko. Dies scheint ein Widerspruch zu den bisher genannten Autoren zu sein, bei denen eine hoch energetische Fütterung die Ursache für die LMV ist. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß bei einigen der o.g. Autoren eine plötzliche Futterumstellung vor bzw. nach dem Kalben stattfand.

Je höher der Kraftfutteranteil in der Ration ist, desto höher ist auch die LDA-Rate (COPPOCK et al., 1972, BREUKING und DE RUYTER, 1976, NOCEK et al., 1983). Steigt die Menge an leicht verdaulichen Kohlenhydraten in der Futtermischung über ein bestimmtes Maß, sinkt die Trockenmasse- und somit die Energieaufnahme der Tiere mit steigendem Anteil der leicht verdaulichen Kohlenhydrate in der Ration (COPPOCK et al., 1972, ZAMET et al., 1979, KUNKEL, 1996). GROVUM (1995) vermutete, daß sich in der Wand des Reticulorumens Osmorezeptoren befinden, die bei steigendem osmotischen Druck des Panseninhaltes (besonders durch die steigende Konzentration flüchtiger Fettsäuren nach Aufnahme leicht verdaulicher Kohlenhydrate), die Futteraufnahme reduzieren. Eine nicht bedarfsgerechte Energieversorgung bei höheren Milchmengenleistungen fördert wiederum das Auftreten der LMV (LOTTHAMMER, 1992).

Nach GRZYMER et al. (1981) läßt sich das LDA-Risiko durch einen Rohfasergehalt von mindestens 16 - 17 % in der kompletten Ration drastisch senken. Für ROBERTSON (1968) spielt neben dem Verhältnis von Konzentrat zu Rauhfutter auch die Fütterungsfrequenz eine wichtige Rolle. So werden die gleichen Getreidemengen bei nur zweimaliger Fütterung/Tag schlechter vertragen als bei häufigerer Futterzuteilung. Bei zweimaliger Fütterung/Tag werden zu große Getreidemengen in zu kurzer Zeit aufgenommen. Gerade in der Hochträchtigkeit, in der der Kraftfutteranteil erhöht wird, ist der Labmagen jedoch funktionell eingeschränkt und nicht in der Lage, größere Kraftfuttermengen zu verkraften.

SVENDSEN (1969, 1975) fand in seinen Versuchen heraus, daß die Fütterung mit Kraftfutter die Labmagenmotilität herabsetzt. Identische Resultate erzielte er auch durch die Injektion von Pansenflüssigkeit eines mit hoch konzentriertem Futter gefütterten Tieres oder auch durch die Injektion einer Lösung von flüchtigen Fettsäuren, die eine ähnliche Zusammensetzung wie die Pansenflüssigkeit einer mit Kraftfutter gefütterten Kuh aufwies, in den Labmagen eines anderen Tieres. Eine Hemmung der Labmagenmotilität konnte dagegen durch Heufütterung oder durch die Injektion von Pansenflüssigkeit einer heugefütterten Kuh in den Labmagen nicht hervorgerufen werden. Die Art des Futters und damit die Zusammensetzung der Pansenflüssigkeit (Konzentration der flüchtigen Fettsäuren) beeinflußt demnach die Labmagenmotilität. SVENDSEN (1969 und 1975) lieferte dafür folgende Erklärung:

Nach der Futteraufnahme, besonders nach der Aufnahme leicht verdaulicher Kohlenhydrate, steigt die Produktion flüchtiger Fettsäuren (VFA) im Pansen an. I.d.R. werden die VFA in den Vormägen schnell resorbiert, so daß nur geringe VFA-Mengen in den Labmagen gelangen.

Übersteigt die VFA-Produktion jedoch die Resorptionsleistung der Vormägen, fließt eine beträchtliche VFA-Menge in den Labmagen und bewirkt eine Hemmung der Labmagenmotorik.

Auch für BOLTON et al. (1976) ist die Aufnahme von Kraftfutter und der damit verbundene Anstieg der VFA-Konzentration für die Pathogenese der LMV von Bedeutung. Sie stellten fest, daß die intraabomasale Infusion von 50 ml einer 300 mmol/l Essig-, Propion- oder Buttersäurelösung eine Hypomotilität des Labmagens verursacht. Der Effekt der Buttersäure, deren Konzentration im Verhältnis zu den anderen flüchtigen Fettsäuren bei der schnellen Fermentation leicht verdaulicher Kohlenhydrate ansteigt (SVENDSEN, 1975), auf die Entleerungsrate des Labmagens ist dabei am stärksten. Die Entleerungsrate des Labmagens wird auch bei POULSON (1973) und POULSON und JONES (1974a) durch die Infusion von Buttersäure in den Labmagen gesenkt.

Im Gegensatz zu SVENDSEN (1969, 1975) und BOLTON et al. (1976) waren BREUKING und DE RUYTER (1976) der Ansicht, daß das Auftreten der LDA nicht durch eine höhere VFA-Konzentration im Labmagen nach der Kraftfutteraufnahme erklärt werden kann. In ihren Untersuchungen stieg nach der Fütterung von Kraftfutter (im Gegensatz zur Heufütterung) zwar die VFA-Konzentration im Pansen signifikant an, nicht jedoch die VFA-Menge im Labmagen. Da die Fettsäuren im Labmagen sehr schnell resorbiert werden, ist jedoch nicht die VFA-Konzentration im Labmagen, sondern die Resorptionsrate der VFA im Labmagen entscheidend. In den In-vitro-Versuchen von SQUIRES et al. (1992) sind die in der undissoziierten Form *resorbierten* Fettsäuren für die Reduzierung der Colonmotilität verantwortlich.

Nach SVENDSEN (1969, 1975) hemmt die Aufnahme großer Kraftfuttermengen einerseits die Motorik und damit die Entleerungsrate des Labmagens und fördert andererseits die Gasbildung im Labmagen.

Die wichtigsten Komponenten des Labmagengases sind Kohlendioxid (CO₂), Methan (CH₄) und Stickstoff (N₂). Die Menge und Zusammensetzung des im Labmagen produzierten Gases ist abhängig von der Art der Fütterung und damit von der Menge und/oder der Zusammensetzung der aus den Vormägen in den Labmagen gelangenden Ingesta. Die Fütterung von Heu verursacht nur eine geringe Veränderung des Labmagengases. Die Aufnahme von Kraftfutter bewirkt dagegen einen Anstieg der Gasmenge, wobei die Gasproduktion mit der konsumierten Menge an Kraftfutter korreliert, sowie eine Veränderung der Gaszusammensetzung im Labmagen. Der CO₂- und CH₄-Gehalt steigen stark an, die N₂-Menge verändert sich nur leicht. CO₂ entsteht wahrscheinlich durch die Reaktion zwischen dem Bikarbonat des Panseninhaltes und der

Salzsäure des Labmagensaftes, die CH₄-Bildung im Labmagen ist dagegen unklar. Da Kohlendioxid schnell resorbiert wird, ist es für die Entwicklung der LMV unbedeutend. Entscheidend ist Methan, weil es in großen Mengen gebildet, aber nur sehr langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird. Da bei der Labmagenatonie ein Entweichen des Gases über den Blättermagen in den Pansen, von wo aus es aufgestoßen werden würde, unmöglich ist, kommt es zur Aufgasung und Verlagerung des Labmagens (SVENDSEN, 1969 und 1975).

5.5.3 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf die Pathogenese der Labmagenverlagerung

Die Hypotonie oder Atonie des Labmagens wird in Verbindung mit der Akkumulation von Gas in den o.a. Publikationen als prädisponierend für die LMV angesehen. Als eine Ursache der Labmagenatonie wird dabei die plötzliche Futterumstellung auf größere Kraftfuttermengen angegeben.

Die Ergebnisse dieser Dissertation stellen eine Verbindung zu der aus epidemiologischen Untersuchungen bekannten Beziehung zwischen dem Auftreten von Labmagenverlagerungen und der Fütterung von energiereichen Rationen her:

Der erhöhte osmotische Druck im Pansenumen, der in vivo v.a. durch die Fütterung von Kraftfutter und dem damit verbundenen Anstieg der VFA-Konzentration zustande kommt, verursacht eine reversible Schädigung des Pansenepithels; der parazelluläre Widerstand und die Resorptionsleistung des Pansenepithels sinken. Die gestörten Resorptionsvorgänge im Vormagenbereich verursachen eine erhöhte Abflußrate des Vormageninhaltes (v.a. Elektrolyte und flüchtige Fettsäuren) in den Labmagen, wodurch dieser wahrscheinlich belastet wird. Die hohe Konzentration der in den Labmagen fließenden flüchtigen Fettsäuren bewirkt eine Hemmung der Labmagenmotorik und fördert gleichzeitig die Gasproduktion im Labmagen (SVENDSEN, 1969, 1975). Die Akkumulation des Gases fördert die Verlagerung des atonischen Labmagens.

Die aufgezeigten Zusammenhänge lassen ohne Zweifel erkennen, daß den veränderten Fermentationsbedingungen in den Vormägen bei konzentratreicher Fütterung und den sich daraus ergebenden Konsequenzen (gestörte Resorptionsvorgänge in den Vormägen und als Folge vermehrter Abfluß) eine große Bedeutung bei der Pathogenese der Labmagenverlagerung zukommen kann.

Bei der unkritischen Übertragung der In-vitro-Befunde (Zunahme der parazellulären Permeabilität, Abnahme der Resorptionsleistung) auf die In-vivo-Situation müßten Labmagenverlagerungen jedoch viel häufiger auftreten als dies der Fall ist. Das bedeutet, daß das Pansenepithel wahrscheinlich in der Lage ist, sich an die veränderten luminalen Bedingungen anzupassen.

Aus experimentellen Studien ist seit vielen Jahren bekannt (DIRKSEN et al., 1984, LIEBICH et al., 1987, GÄBEL, 1988), daß sich das Vormagenepithel in Abhängigkeit von der Fütterung in seiner Struktur und Funktion verändert. Die Pansenschleimhaut paßt sich morphologisch an den Energiegehalt des Futters an. Kontinuierliche energiearme Fütterung führt zum Abbau, energiereiche Fütterung dagegen zur Proliferation der Schleimhaut. Der Reiz für die Entwicklung der Vormagenschleimhaut scheint dabei von den niederen Fettsäuren, insbesondere von Propion- und Buttersäure, auszugehen (DIRKSEN et al., 1984, LIEBICH et al., 1987).

Die unter energiereicher Fütterung zu beobachtende Proliferation der Mukosa und die Vergrößerung der Pansenzotten führen zu einer gesteigerten Resorptionskapazität des Pansens für die niederen Fettsäuren (Energielieferanten), die bei dem mikrobiellen Abbau der leicht verdaulichen Kohlenhydrate in erhöhtem Maße entstehen. Die fütterungsbedingte Zunahme der Resorptionskapazität ist somit für die Stabilisierung des pH-Wertes im Panseninhalt und für die Energieversorgung von großer Bedeutung und verhindert gleichzeitig mögliche Nachteile, die aus dem Abfluß größerer Säuremengen resultieren können, wie z.B. die Hemmung der Labmagenmotilität als Ursache der LMV (DIRKSEN et al., 1984, LIEBICH et al., 1987). Auch nach GÄBEL et al. (1991a) spielt die Fähigkeit der Hauben-Pansen-Wand, den Panseninhalt zu neutralisieren eine Rolle bei der Adaptation an die Kraftfutter-Fütterung; langfristige Kraftfuttergaben führen zu einer erhöhten Kapazität des Reticulorumens zur Fettsäureresorption und Bikarbonatsekretion, begleitet durch einen pH-Anstieg.

Um zu prüfen, ob das Pansenepithel aufgrund seiner fütterungsbedingten morphologischen Veränderung in der Lage ist, sich auch funktionell an den erhöhten osmotischen Druck im Pansenlumen anzupassen, wurden einige der zuvor mit Pansenepithelien von heugefütterten Schafen durchgeführten Versuche zur Bestimmung der elektrophysiologischen Epithel-eigenschaften und der Ionentransportraten mit Pansenepithelien von Schafen wiederholt, die Kraftfutter und Heu erhalten haben.

Der Vergleich des osmotisch bedingten Leitfähigkeitsanstieges zwischen den Pansenepithelien der beiden Fütterungsgruppen (Heu; Kraftfutter und Heu) ergibt bei den „Heutieren“ in beiden Behandlungsgruppen (350 und 450 mosmol/l) nach der Erhöhung der Osmolarität einen

signifikant stärkeren Anstieg der Gewebeleitfähigkeit als bei den „Kraftfutter-Tieren“ (Kapitel Nr. 4.1.1.1 und Nr. 4.2.1.1). Die Pansenepithelien der mit Kraftfutter gefütterten Tiere reagieren auf die Veränderungen des osmotischen Druckes zudem langsamer als die Epithelien der heugefütterten Schafe (Kapitel Nr. 4.1.1.1.1 und Nr. 4.2.1.1.1). Bei den „Kraftfutter-Tieren“ tritt, verglichen mit den „Heutieren“, erst bei einem erhöhten osmotischen Druck von 450 mosmol/l ein signifikanter Anstieg von G_t und von J_{sm}^{Na} auf. Einem Druck von 350 mosmol/l hält das Epithel dagegen noch stand (Kapitel Nr. 4.1.2.2.1 und Nr. 4.2.2.2.1). Durch diese Ergebnisse wird der Nachweis erbracht, daß eine fütterungsbedingte funktionelle Adaptation des Pansenepithels an die erhöhten luminalen osmotischen Druckverhältnisse stattfindet.

Die Möglichkeit der fütterungsabhängigen Adaptation des Epithels ist für die Prophylaxe der LMV von Bedeutung. Da die morphologische Anpassung des Pansenepithels an die Fütterung einen Zeitraum von etwa vier bis sechs Wochen (DIRKSEN et al., 1984, LIEBICH et al., 1987) benötigt, ist die langsame Gewöhnung der Tiere an erhöhte Kraftfuttergaben ein entscheidendes Kriterium zur Prophylaxe der LMV.

Nach DIRKSEN et al. (1984) und LIEBICH et al. (1987) sollte die trockengestellte Kuh zunächst verhalten, aber bedarfsgerecht, gefüttert und der Stärkeanteil in der Ration erst etwa zwei bis drei Wochen ante partum kontinuierlich gesteigert werden. Durch diese Fütterungsmethode ist die Kuh dann zur Zeit der Kalbung gut genährt, aber nicht überfettet, und die Pansenschleimhaut hinreichend, wenn auch noch nicht vollständig, aufgebaut. So können einerseits die negativen Auswirkungen der sogenannten „Energilücke“ in der Hochlaktation (wie z.B. Lipolyse, Ketose, verzögerte Konzeption u.a.) eingeschränkt und andererseits die nachteiligen Effekte einer übermäßigen Depotfettbildung (wie z.B. Schweregeburt, hohe Einsatzleistung u.a.) aufgrund einer zu frühzeitigen Umstellung auf energiereiches Futter ante partum vermieden werden.