

Aus dem Department für
Nutztiere und öffentliches Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Wiederkäuer
(Leiter: Univ. Prof. Dr. med. vet. Thomas Wittek, Dip. ECBHM)

**Literaturrecherche zu einer möglichen Beteiligung
osteimmunologischer Vorgänge an der Entstehung der Hypokalzämie
beim Rind**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

Vorgelegt von
Maximilian Christopher Krobath

Wien, im Dezember 2019

Betreuer: **PD Dr. Johannes Lorenz Khol, Dip. ECBHM**

Wiederkäuermedizin

Universitätsklinik für Wiederkäuer

Department für Nutztiere und öffentliches

Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin

Veterinärmedizinische Universität Wien

Zweitbegutachter: **Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr.rer.nat.**

Wilhelm Gerner

Institut für Immunologie

Department für Pathologie

Veterinärmedizinische Universität Wien

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	4
2	Material und Methode.....	7
3	Ergebnisse	9
3.1.	Gebärparese	9
3.1.1.	Kalziumverteilung im Körper	10
3.1.2.	Regulation der Kalziumhomöostase	12
3.1.3.	Ätiologie und Pathogenese	13
3.1.4.	Symptome und Verlauf.....	14
3.1.5.	Diagnose.....	14
3.1.6.	Therapie.....	15
3.1.7.	Prophylaxe	19
3.2.	Knochen.....	23
3.2.1.	Knochenanatomie und Knochenphysiologie.....	23
3.2.2.	Zytologie des Knochens	23
3.2.3.	Knochenform, Knochenarten und Histologie des Knochens	25
3.2.4.	Knochenwachstum.....	26
3.2.5.	Knochenumbau	27
3.2.6.	RANK-RANKL-OPG System	28
3.3.	Osteoimmunologie	30
3.3.1.	Hormoneinfluss	30
3.3.2.	Knochen-Immunsystem Zusammenspiel.....	37
3.3.3.	Kalziumabhängigkeit des Immunsystems.....	40
3.3.4.	Knochenresorptionsmarker	41
3.3.5.	Interleukin 1 β -Therapie	42
3.3.6.	Die OPG Differenzen bei peripaturrenten Kühen	42
3.3.7.	Osteokalzin	44
4	Diskussion.....	46
5	Zusammenfassung.....	50
6	Summary.....	51
7	Abkürzungsverzeichnis	52
8	Literaturverzeichnis	53
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	67

1 Einleitung und Fragestellung

Jede Großtierärztin und jeder Großtierarzt behandelt jährlich zahlreiche Kühe, welche während der Abkalbezeit an Gebärpause erkranken. Dieses Leiden wurde erstmals 1793 von Eberhardt beschrieben (Horst et al. 1997). Schon damals wurde festgestellt, dass vorwiegend Kühe daran erkranken, welche schon des Öfteren Kälber zur Welt gebracht hatten. Dies wird darauf zurückgeführt, dass mit dem zunehmenden Alter des Tieres Stoffwechsel und immunologische Vorgänge negativ auf die Abläufe rund um die Geburt einwirken. In dieser Phase leiden Rinder immer unter einem metabolischen Stress, wodurch es zu Veränderungen im hormonellen Haushalt und zu einer Schwächung des Immunsystems kommen kann (Jonsson et al. 2013). Durch diese Beeinträchtigung des Immunsystems erhöhen sich das Risiko und die Anfälligkeit für weitere Krankheiten (Jonsson et al. 2013).

Milchfieber ist eine Erkrankung, bei der die Kühe an einem Kalziummangel leiden und wird daher als Hypokalzämie, bzw. hypokalzämische Gebärpause bezeichnet (Fürl 2005, Murray 2008). Um diese Mangelsituation zu bekämpfen, wird im Organ das Kalzium zugunsten des Mangels im Blut vom Knochen resorbiert (Dirksen et al. 2002), wodurch der Knochen geschwächt wird. In der Humanmedizin leiden vorwiegend Frauen aber auch Männer durch den Abbau von Knochenmasse und dem größer werdenden Verlust von der Knochenstruktur an Osteoporose und sind für Knochenfrakturen sehr anfällig (Stupphann und Pietschmann 2008).

Das Kalbskoma, wie diese Erkrankung auch bezeichnet werden kann, ist weltweit verbreitet und tritt mit einer Prävalenz bzw. Inzidenz von 6 % bis 9 % auf (Fürl et Oetzel 2002). Die Grundmechanismen für diese Stoffwechselerkrankung sind bekannt, dennoch gibt es nach wie vor viele offene Fragen. Milchfieber wird durch eine Entgleisung des Kalziumstoffwechsels zu Beginn des Milcheinschießens während der Geburt ausgelöst. Aufgrund der hohen Milchproduktion der Hochleistungsrinder kommt es in dieser Zeit zu einem akuten Kalziummangel. Da Milchfieber als

Folge das Festliegen des Rindes mit sich bringt, hat diese Erkrankung auch eine wirtschaftliche Bedeutung für die Landwirte. Durch die Tatsache, dass Rinder während dem Festliegen im Vergleich zu gesunden Kühen deutlich weniger fressen, kommt es zum Abfall der Leistung und zu Milchproduktionseinbußen, zusätzlich müssen die Landwirte für Tierarztkosten aufkommen (Sambaraus 1997). Außerdem ist bei erkrankten Tieren in Zukunft mit Fruchtbarkeitsstörungen zu rechnen (Goff et al. 1987, Whiteford und Sheldon 2005) und Folgeerkrankungen wie Ketose können mit erhöhtem Risiko auftreten (Massey et al. 1993).

Die Entgleisung des Stoffwechsels zieht nicht nur einen wirtschaftlichen Schaden, sondern auch einen ethischen mit sich. Durch ungünstige Haltungsbedingungen wie etwa eine kalziumreiche Fütterung in der Trockenstehzeit, können gehäuft Tiere im Betrieb festliegen. Die Landwirtin, der Landwirt und die Tierärztin, der Tierarzt haben sich an das Tierschutzrecht zu halten, mit dem Ziel das Wohlbefinden und Leben von Tieren zu schützen (Troxler 2010). Um den wirtschaftlichen Aspekt des Betriebes sowie das Tierwohl zu gewährleisten, muss bei Milchfieber sofort gehandelt werden bzw. müssen schon im Vorfeld Präventivmaßnahmen getroffen werden. Während die Grundmechanismen für die Entstehung und Behandlung von dieser Erkrankung durchaus schon bekannt sind, gibt es nach wie vor offene Fragen. Warum steigt ab der zweiten Laktation das Milchfieber linear an? Ein Rind gibt ab der zweiten Abkalbung um 11% mehr Milch hat aber auch um 10 – 15 % eine höhere Körpermasse. Warum hat ein Jersey Rind ein höheres Risiko an Milchfieber zu erkranken als eine Hohlstein Friesian Kuh, obwohl sie eine geringere Milchleistung haben? Warum hat das Erstkalbealter bei Färsen keinen Einfluss auf Milchfieber. Daher sind vertiefende Forschungen zu den der Gebärparese zugrundeliegenden Mechanismen, unter anderem in der Osteoimmunologie, erforderlich.

Die Osteoimmunologie ist ein noch relativ junges Gebiet der Medizin. Erst vor etwa zehn Jahren entdeckte man in Studien unerwartete Zusammenhänge zwischen dem Knochen- und dem Immunsystem (Mensah et al. 2009). Es konnte gezeigt werden, dass der Knochenumbau von immunologischen

Prozessen wesentlich beeinflusst wird. Weiters ist bekannt, dass das Immunsystem eine bedeutende Rolle während der Trächtigkeit und bei der Geburt bei Rindern spielt. Somit stellt sich die Frage, in wie fern Wechselwirkungen zwischen Immun- und Knochensystem die Pathogenese der Hypokalzämie beim Rind beeinflusst.

In dieser Arbeit soll im Rahmen einer Literaturrecherche der derzeitige Wissenstand zur Ätiologie der Hypokalzämie des Rindes erarbeitet werden. Im Genaueren soll die Interaktion zwischen dem Knochen- und dem Immunsystem näher erörtert und zusammengefasst werden. Diese Literaturrecherche dient als Basis für die Planung weiterer Forschungsprojekte. Zusätzlich werden in der vorliegenden Diplomarbeit die Pathogenese, die Prophylaxe und die Behandlung der Gebärparese beschrieben.

2 Material und Methode

Die Literaturrecherche wurde in der Universitätsbibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien mit Hilfe der Suchmaschinen Google Scholar, Scopus© (Elsevier 2018), PubMed® (National Center for Biotechnology Information, NCBI 2018), Web of Science© (Thomson Reuters 2018) und vetmed:seeker (Veterinärmedizinische Universität Wien) 2018 bis 2019 durchgeführt. Weitere Artikel wurden anhand des Literaturverzeichnisses bereits vorliegender Publikationen ausgewählt.

Dabei beschränkte sich die Suche auf englische und deutsche Literatur. In Tabelle 1 sind die eingesetzten Suchbegriffe aufgelistet sowie die Suchkriterien zusammengefasst.

Tab. 1: Kriterien und Schlagworte der Literaturrecherche zur Osteoimmunologie beim Wiederkäuer

Parameter	Kriterien
Zeitraum der Recherche	Juni 2018 – Januar 2019
Sprachen	Englisch, Deutsch
Suchmaschinen	Google Scholar Scopus© (Elsevier 2018) PubMed® (National Center for Biotechnology Information, NCB) Vetmed:seeker (Veterinärmedizinische Universität Wien) Web of Science© (Thomson Reuters 2018) Springer Nature Switzerland AG. 2018
Suchbegriffe	Gebärparese Bone formation Milchfieber Milk Fever Hypokalzämie Hypocalcemia

	Periparturation Osteoimmunologie Osteoimmunology Immunobone
--	--

Im Anschluss an die Recherche wurden die passenden Artikel mit relevantem Inhalt für die vorliegende Thematik ausgewählt. Dabei wurden Forschungsberichte, welche sich mit der Osteoimmunologie bei an Hyperkalzämie erkrankten Rindern auseinandersetzen in die Arbeit aufgenommen. Im Allgemeinen ist zu diesem Gebiet nur wenig Literatur vorhanden, was die Wichtigkeit einer vertiefenden Auseinandersetzung verdeutlicht.

3 Ergebnisse

Generell erwies sich die Suche nach passender Literatur zu dem Thema als herausfordernd, da nur wenige Artikel, speziell die Tiermedizin betreffend, veröffentlicht sind. Es wurden 65 Quellen in der Literatur ausgewählt. Davon handeln sieben Literaturquellen vom Knochenaufbau (vier davon in deutscher Sprache und drei in englischer). Weiters wurden 24 Quellen zum Thema Gebärparese einbezogen (fünf in deutscher und 19 in englischer Sprache). Zum Thema Osteoimmunologie wurden aus der humanmedizinischen Forschung 24 Berichte ausgewählt (drei in deutscher und 21 in englischer Sprache) sowie zehn Berichte aus der Veterinärmedizin (alle zehn in Englisch).

Der älteste, in dieser Literaturrecherche verwendete Forschungsbericht stammt aus dem Jahr 1950. Weiter wurden Berichte des Zeitraumes 1980 bis 2018 verwendet, die meisten Publikationen stammen jedoch aus den Jahren 2002 bis 2010.

3.1. Gebärparese

Die Gebärparese ist eine Stoffwechselerkrankung, welche auch als Gebärkoma, Milchfieber, Kalbfieber, hypokalzämische Gebärparese, Hypokalzämie oder als puerperales Festliegen bezeichnet wird. In der englischen Fachliteratur wird diese Krankheit als parturient hypocalcemia und parturient paresis bezeichnet. Milchfieber führt aufgrund von Störungen des vegetativen Systems durch einen akuten Kalziummangel zu einer Beeinträchtigung der quergestreiften Muskulatur bis zum Festliegen, oft verbunden mit einem hochgradig verminderten Allgemeinverhalten betroffener Tiere. In schweren Fällen führt die Erkrankung zum Tod (Dirksen et al. 2002). In der Regel erkranken die Kühe während der Abkalbung oder am ersten oder zweiten Folgetag, jedoch kann die Krankheit auch schon vor der Geburt auftreten (Assmus et al. 1985). Die Stoffwechselerkrankung wurde im Jahr

1793 das erste Mal beschrieben, zu einer Zeit als die Milchleistung anstieg und veterinärmedizinische Lehreinrichtungen in Europa Boden fassten (Hibbs 1950).

3.1.1. Kalziumverteilung im Körper

Der Körper eines Rindes besteht zu etwa 7 kg aus Kalzium. 97 - 99 % dieses Gesamtpools befinden sich in den Knochen und Zähnen. Die verbleibenden 1 – 3 % machen den extraossären Anteil im Körper aus (Löffler 2006). Das Plasmavolumen beim Rind beträgt 6 % des Körpergewichts, dies entspricht bei einer 600 kg schweren Kuh ein Volumen von 36 L (Goff 1999). Die physiologische Kalziumkonzentration im Plasma beträgt 2,3 – 2,8 mmol/L, wobei etwa die Hälfte des Kalziums an Plasmaproteine wie zum Beispiel Albumin gebunden ist (Goff 1999, Löffler 2006). Weitere 5 % des Kalziums im Plasma sind an Phosphate und andere organische Anione gebunden, die restlichen 45 % werden vom ionisierten Kalzium komplettiert (Goff 1999).

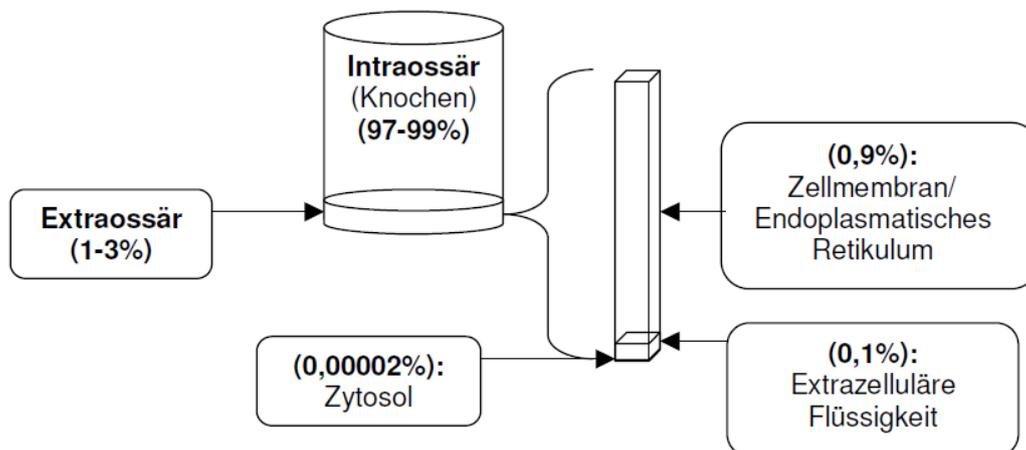


Abb. 1: Kalziumaufteilung in der Milchkuh (Löffler 2006)

Aufgrund des hohen Kalziumbedarfes zur Milchproduktion erfahren fast alle Milchkühe bis zu 24 Stunden nach der Abkalbung eine subklinische Hypokalzämie (physiologische Plasmakalziumkonzentration < 1,8 mmol/L).

Sinkt die Kalziumkonzentration weiter, kommt es zur klinischen Ausprägung der Erkrankung, wobei bei Werten unter 1,25 mmol/L, die Milchkuh nicht mehr fähig ist, die physiologische Konzentration selbstständig wiederherzustellen. Eine Kalziumkonzentration unter 0,5 mmol/L ist mit dem Leben nicht mehr kompatibel und die Kuh fällt in ein Koma (Dirksen et al. 2002).

Während der Abkalbung erkranken fünf bis zehn Prozent aller Milchkühe an einer schweren Hypokalzämie (Dirksen et al. 2002). Nach Houe et al. (2001) werden die Auftritts- und Erscheinungsformen mit klinischen und nicht klinischen Symptomen wie folgt eingeteilt: Eine klinische Hypokalzämie tritt auf, wenn die Kalziumkonzentration auf unter 1,4 mmol/L sinkt. Ist die Konzentration höher, jedoch noch unterhalb von 2,0 mmol/L, befindet sich die Kuh in einem subklinischen hypokalzämischen Zustand. Bei Goff und Horst (1997) liegt dieser Wert unter 1.9 mmol/L und bei Kamgarpour (1999) wird bereits von einer subklinischen Hypokalzämie gesprochen, wenn die Kalziumkonzentration im Blut unter 2,12 mmol/L liegt. Unter einer subklinischen Hypokalzämie versteht man einen Kalziummangel, welcher keine Anzeichen einer Gebärparese zeigt. Das Festliegen oder die Paresis ist der Übergang zum Downer Cow Syndrom (Houe et al 2001) und liegt bei etwa 1,4 mmol/L (Martin-Tereso und Martins 2014).

Von der Hypokalzämie sind hauptsächlich Hochleistungsrinder, also Rinder mit einer hohen Milchproduktion betroffen. Milchfieber tritt in der Regel erst ab der dritten Laktation auf (Gruner 1992), im Vergleich dazu treten bei primiparen Tieren kaum hypokalzämische Gebärparesen auf. Das Risiko an Gebärparese zu erkranken nimmt linear bis zum 6. Lebensjahr stetig zu (Dirksen et al. 2002). Pro Laktation steigt das Milchfieber Risiko um 9 % (Degaris et Lean 2008). Als Grund dafür wird angenommen, dass sich die Mobilisierungsprozesse aus dem Knochen mit der Anzahl der Geburten verringern (Horst et al. 1994; Zepperitz 1992). Dieser Rückgang der Kalziummobilisierung hängt von der sinkenden Zahl der Osteoblasten und der Osteoklasten sowie deren Aktivität ab (Naito 1990; Goff 2000). Mit zunehmenden Lebensjahren kommt es zu einem stärkeren Kalziumverlust durch die erhöhte Milchproduktion bei Pluripara (Van de Braak et al. 1986).

Man geht auch davon aus, dass es mit dem Alter zu einer Abnahme der Vitamin D Rezeptoren im Darm kommt (Goff et al. 1991).

Kalzium wird über die Verdauung aus der Nahrung aufgenommen. Hierfür gibt es zwei unterschiedliche Vorgänge. Der erste Mechanismus ist von dem Hormon 1,25-Dihydroxidvitamin D abhängig. Dabei wird das Kalzium aktiv über die intestinalen Zellen aufgenommen und weiter ins Blut abgegeben. Die zweite Form der Kalziumaufnahme ist ein passiver Vorgang, der von der Kalziumkonzentration im Darm und im Blut abhängig ist. Wenn die Konzentration von ionisiertem Kalzium im Darm höher ist als jene im Blut, dann diffundiert das Kalzium parazellulär ins Blut.

3.1.2. Regulation der Kalziumhomöostase

Ein im Organismus bestehendes endokrines System ist für das aufrecht erhalten der Kalziumhomöostase verantwortlich. Parathormon (PTH), Calcitonin und 1,25-Dihydroxyvitamin D regulieren dabei die Absorption des Kalziums aus dem Intestinaltrakt, die Resorption aus den Knochen und schlussendlich die Reabsorption aus der Niere (Ziegler 2001).

Das Parathormon (PTH) wird in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse gebildet. Durch kalziumsensitive Rezeptoren in der Parathyroidea wird die Kalziumkonzentration im Blutserum detektiert (Martin-Tereso und Martens 2014). So wird bei einer Abnahme der Kalziumkonzentration im Blut aus der Drüse vermehrt PTH sezerniert. Das Zielgewebe des PTH ist zum einen das Skelett und zum anderen die Nieren. Einer erhöhten PTH Konzentration im Blut folgt eine verstärkte osteoklastische Kalziumresorption aus dem Knochen (Brown 1991). In der Niere bewirkt das PTH eine Ausscheidung von Phosphat und eine Reabsorption von Kalzium. Als weitere Funktion in der Niere verhindert es die Aufnahme von Bikarbonat im proximalen Tubulus. Dies hat eine geringe systemische Azidose als Folge. Weiters wird das 25 Hydroxycalciferol bei einer chronischen Hypokalzämie durch die gesteigerte Hydroxylierung, verursacht durch eine erhöhte PTH Konzentration in der Niere, zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, auch als Calcitriol bezeichnet, umgewandelt (Brown

1991). Bevor dies geschieht, wird in der Leber C25 zu 25(OH)D3 hydroxyliert. Diese wirksame Form des Vitamin D regt die Bildung von Osteoklasten in den Knochen an, fördert die Bildung von CaBP (Calbindin), ein kalziumbindendes Transportprotein und baut Kalziumkanäle im Intestinaltrakt ein (Martin-Tereso und Martins 2014). Das Intestinalepithel gilt als Zielgewebe für das CaBP, welches im Darmepithel für die Kalziumabsorption verantwortlich ist und diese erhöht (Raisz et al. 1972). Außerdem fördert Calcitriol die Hydroxylierung der Vitamin D Vorstufen in der Leber und in der Niere und inhibiert die PTH Produktion in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse.

Bei einer Hyperkalzämie kommt es zu einer Calcitoninsekretion aus der Schilddrüse. Das Hormon wandert von den parafolliculären C-Zellen zur Niere und zum Skelett. Dabei kommt es zur Senkung der renalen Kalziumaufnahme und zu einer Förderung der Osteoblastenaktivität (Ziegler 2001).

3.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Während der Abkalbung steht bei Rindern im Blut ein rasch verfügbarer Anteil an Kalzium zur Verfügung, welches von dem im Darm aufgenommenen und von den Knochen resorbierten Kalzium ergänzt wird. Dieser Pool beträgt jedoch nur 0,3 % (15 – 20 g) des im Körper eingelagerten Gesamtkalziums (Stöber et al. 2002). Dieses Kalzium wird während der Trächtigkeit für die Skelettbildung der Föten und später für die Milchbildung verwendet. Dafür wird in der Trockenstehphase eine Tagesaufnahme von 4 - 5 g an Kalzium benötigt (Stöber et al. 2002). Im Vergleich dazu wird für die Produktion von einem Liter Kolostrum zwischen 1,8 - 2,5 g und für 1 Liter Milch 1,25 g Kalzium benötigt (Stöber et al. 2002). Durch diesen rasch ansteigenden Kalziumbedarf innerhalb nur weniger Tage sinkt die Kalziumkonzentration im Blut wesentlich ab, da der Organismus nicht in der Lage ist, rasch genug das benötigte Kalzium zur Verfügung zu stellen. Wird die Kalziumkonzentration von 1,5 mmol/L im Blut unterschritten, leidet die Kuh an einer Gebärparese (Dirksen et al. 2002).

3.1.4. Symptome und Verlauf

Die Symptome dieser Erkrankung können in drei Phasen eingeteilt werden, wobei die erste Phase aufgrund der kurzen Dauer leicht zu übersehen ist. In dieser Phase werden die Gliedmaßen abwechselnd entlastet und es kommt zu fibrillären Muskelzuckungen an der Schulterregion (Dirksen et al. 2002). In der zweiten Phase wird beobachtet, dass die Kühe kein Wasser und Futter mehr aufnehmen und die Wiederkau-, Pansen- und Darmtätigkeit sowie der Harn- und Kotabsatz sistieren. Im weiteren Verlauf verlieren betroffene Tiere das Stehvermögen, liegen mit schlaffer Muskellähmung in Sternallage, häufig in autoauskultatorischer Haltung, fest und lassen sich auch bei Aufrufen und Antreiben nicht mehr zum Stehen bringen (puerperales Festliegen). Klinisch werden außerdem noch eine Hypothermie mit einer inneren Körpertemperatur von 37,0 – 38,0°C, sowie eine kühle Hautoberfläche, anfangs an den Akren und später am ganzen Körper, beobachtet (Gruner 1992). Im letzten Stadium nimmt die sensorische Störung noch weiter zu und betroffene Kühe liegen schnarchend bis röchelnd in Seitenlage, wobei das Schnarchen oder Röcheln auf eine Lähmung des Gaumensegels zurückzuführen ist. Äußere Reize können in diesem Erkrankungsstadium nicht mehr wahrgenommen werden. Die Herzfrequenz erhöht sich und es können Arrhythmien nachgewiesen werden. Bei der Jugularvene kann eine Stauung festgestellt werden (Dirksen et al. 2002). Unbehandelt führt die Erkrankung bei weitem Absinken der Kalziumkonzentration im Blut schließlich zum Tod des Tieres.

3.1.5. Diagnose

Die Diagnose Hypokalzämie lässt sich aufgrund der Anamnese (Alter des Tieres und Geburtsverlauf), der Symptome und des zeitlichen Auftretens der Gebärparese während bzw. nach der Abkalbung mit einiger Sicherheit stellen. Eine rasch eintretende Besserung nach einer Kalzium – Infusionstherapie bestätigt nachträglich die Diagnose einer Gebärparese. Aufgrund des Zeitmangels und aus Kostengründen wird auf einen labordiagnostischen Bluttest zur Bestimmung der Parameter Kalzium, Phosphor und Magnesium

meist verzichtet. Solch ein Bluttest wird meist nur bei einem negativen Therapieerfolg durchgeführt (Dirksen et al. 2002).

Bei der Diagnose sollte bei festliegenden Kühen trotzdem immer eine klinische Untersuchung durchgeführt werden (Abb. 2). Mechanische Schäden wie zum Beispiel Frakturen, Weichteilschädigungen oder Dislokationen zählen unter anderem zu den Differentialdiagnosen der Milchfiebererkrankung (Huxley et al. 2010). Ausgeschlossen werden sollten auch andere Erkrankungen wie Septikämien, Entzündungen (Klauen, Euter, Peritoneum) und Nervenschädigungen.

Sensorium nicht beeinträchtigt	Sensorium und Allgemeinbefinden beeinträchtigt
Fraktur des Beckens oder der Gliedmaßen	Gebärparese
Hüftgelenkluxation	Hypomagnesämische Tetanie
Ruptur der Mm. adductores, des M. gastrocnemius	Leberkoma
Nervenlähmung (Cauda Equina, N. ischiadicus)	Mastitis
Hypophosphatämie, -kalämie, -kalzämie	Schwere Puerperalstörung
Osteomalazie	Labmagenverlagerung und –torsion
Psychogene Immobilität (Angst, Widersetzlichkeit)	Ileus, Peritonitis

Abb. 2: Differentialdiagnosen zu festliegenden Tieren (Hofmann 2007)

3.1.6. Therapie

Die Behandlung einer Hypokalzämie sollte so schnell wie möglich erfolgen, da längeres Festliegen bei Rindern neben dem Risiko des Komas und dem

Versterben auch das Auftreten des „compartment-like“ Syndroms fördert. Bei diesem Syndrom folgt einer Ischämie im Muskel ein nekrotischer Prozess, wodurch sich die Prognose stark verschlechtert (Goff 1999).

Der schnellste und effektivste Weg eine Hypokalzämie zu therapieren ist das intravenöse Verabreichen einer Kalziumlösung. Früher wurde dazu eine 10 prozentige Kalziumchlorid-Lösung eingesetzt. Diese Behandlungsmethode war sehr effektiv, hatte aber bei unbeabsichtigter paravenöser Verabreichung eine schädigende Wirkung auf das Gewebe. Daher wurde die Kalziumchlorid Lösung von der Kalziumglukonatlösung abgelöst (Goff 1999). Diese zeigt bei paravenöser Verabreichung geringere Gewebeschäden (Goff 1999). Durch den Zusatz von Borsäure entsteht eine Kalziumborogluconat-Lösung, welche zur Behandlung verwendet werden kann. Es sollte jedoch nicht mehr als 15 - 20 mg Kalzium/kg Lebendmasse appliziert werden da durch eine höhere Dosis kein besserer therapeutischer Effekt erzielt wird, das Risiko für toxische Nebenwirkungen aber ansteigt. Während des Verabreichens ist außerdem das Herz auszukultieren, da eine erhöhte Kalziumserumkonzentration die Herztätigkeit durch eine Hemmung der Reizleitung im Herzen beeinträchtigt. Bei einem zu hohen Vagotonus und somit bei einer zu niedrigen Herzfrequenz sollte die Kalziuminfusion unverzüglich abgebrochen und erst nach Normalisierung der Herztätigkeit fortgesetzt werden. Nach Abschluss der Behandlung sollte das Ansteigen der Herzfrequenz abermals kontrolliert werden (Dirksen et al. 2002).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist die subkutane Applikation von Kalziumborogluconat. Hierbei ist die Wahrscheinlichkeit eine Hyperkalzämie zu erreichen deutlich geringer als bei einer intravenösen Applikation. Obwohl eine subkutane Applikation keine Hyperkalzämie verursacht, da die Resorptionsfähigkeit in der Haut geringer ist, wird die intravenöse Kalziumgabe bevorzugt, da diese Behandlung erfolgsversprechender und der Erfolg rascher ist (Abb. 3). So wird bei einer intravenösen Kalziumverabreichung, eine Kalziumplasmakonzentration von über 20 mg /100 ml erreicht, während eine Stunde nach einer intravenösen Kalziumapplikation eine Konzentration von 11 mg / 100 ml erreicht wird. Die

Menge einer subkutanen Kalziumgabe ist auf bis zu 1 - 1,5 g Kalzium limitiert und benötigt einige Zeit bis sie die Kalziumhomöostase ausgleicht. Eine zu hohe subcutane Kalziumgabe verursacht lokale Hautgewebenekrosen (Goff 1999).

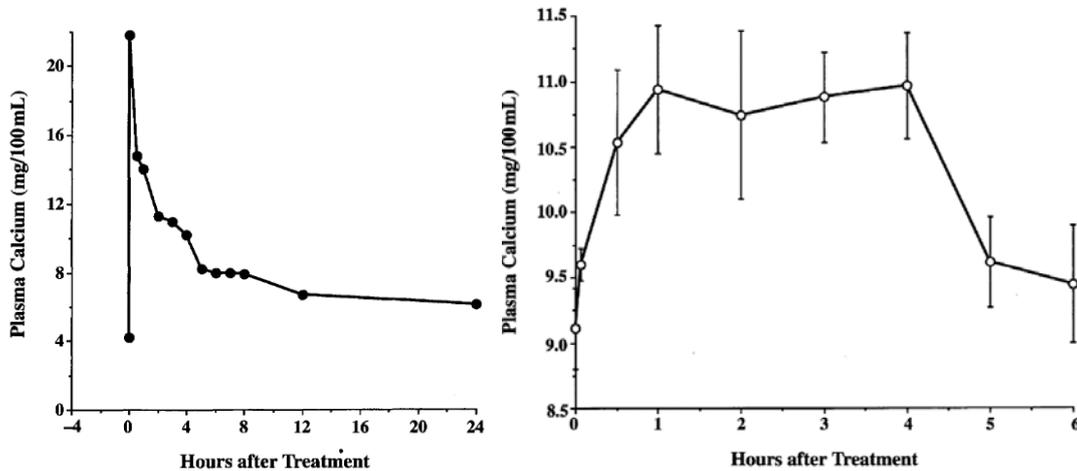


Abb. 3: Gegenüberstellung der Kalziumkonzentration im Blut nach einer intravenösen (links) und einer subkutanen (rechts) Kalziuminjektion (Goff 1999).

Die orale Kalziumsupplementation ist für die Therapie einer Hypokalzämie nicht geeignet, da die Absorption des Kalziums in den Tierkörper zu langsam erfolgt (Goff 1999).

Eine intravenöse Kalziumapplikation sollte nur als Therapie für eine akute Hypokalzämie eingesetzt werden und niemals als Präventionsbehandlung für alle Tiere, da diese für eine Prävention zu stark in das Körpersystem eingreift (Martin-Tereso et Martens 2014). Auch die zeitlich beschränkte Wirksamkeit der intravenösen Kalziumtherapie spricht gegen einen prophylaktischen Einsatz.

Zusammengefasst ist daher nur eine intravenöse Behandlung erfolgsversprechend. Eine kombinierte Therapie einer intravenösen, einer subkutanen Applikation und einer oralen Supplementation sollte nicht angewendet werden, da dies zu einer fatalen Hyperkalzämie führen könnte (Goff 1999).

Die Euterinsufflationstherapie ist eine alternative Behandlung zur Kalziuminfusion. Diese Therapie wurde schon vor der Einführung der Kalziuminfusion praktiziert. Bei dieser Technik wird nach der Desinfektion der Zitzen ein steriler Melkkatheter in den Strichkanal eingeführt. In dieses betroffene Euterviertel wird mit einem sterilen Gebläse Luft durch den Katheter eingepumpt, bis sich das entsprechende Viertel vergrößert. Bei dieser Behandlung steigt der Kalziumspiegel durch die Hemmung der Milchproduktion in den physiologischen Zustand. Zugleich ist dieser Therapieansatz auch noch nachhaltig. Die Vorteile dieser Methode im Vergleich zur Kalziuminfusionstherapie liegen darin, dass keine Hyperkalzämie entsteht, dass die Kalziumkonzentration innerhalb von vier Stunden ansteigt und dass bei dieser Behandlung Rezidiven seltener vorkommen (Dirksen et al. 2002).

Neben der Kalziumgabe sind Pflegemaßnahmen bei festliegenden bzw. eingeschränkt mobilen Tieren für den Therapieerfolg entscheidend. Um Drucknekrosen bei festliegenden Tieren vorzubeugen, sollten betroffene Tiere alle sechs Stunden umgelagert werden. Sie sollten auf einem trockenen Strohbett liegen und für ihre ersten Aufstehversuche benötigt die Kuh einen rutschfesten Boden. Da sich die Kühe bei den ersten Aufstehversuchen nach dem Festliegen häufig nur ungeschickt bewegen können, kommt es nicht selten zu Zerrungen der Adduktorenmuskeln. Um diese Unfälle zu vermeiden, können die Hinterextremitäten oberhalb der Fesselköpfe in einem Abstand von 30 cm zusammengefesselt werden (Vergrittungsgeschirr). Ist die Kuh auch noch bei einer physiologischen Kalziumnormalkonzentration im Serum festliegend, kann man mechanischen Mitteln zu Hilfe nehmen. Dafür können unter anderem eine Hüftklammer und ein Flaschenzug herangezogen werden, ein Gerüst mit Winden oder es kann sich mittels einer faltbaren Wanne beholfen werden (Dirksen et al. 2002). Bevor man mit dieser Therapiebehandlung beginnt, müssen etwaige Muskelschäden möglichst ausgeschlossen werden. Weil man mit dieser Technik unter anderem den Tieren auch Schmerzen zufügt, indem man das Gewebe mittels Hüftklammer gegen die Hüfthöcker drückt, sollte der Tierschutz in diesem Fall nicht vernachlässigt werden. Schlussendlich, sollte diese Maßnahme nur

ausgeführt werden, wenn die Therapieaussicht erfolgsversprechend ist und keine Wanne zur Verfügung steht.

3.1.7. Prophylaxe

Es gibt einige Möglichkeiten der Gebärparese vorzubeugen, wobei hier nur die wichtigsten Konzepte näher beleuchtet werden sollen.

Eine sehr erfolgsversprechende Methode zur Prophylaxe von Milchfieber ist die intramuskuläre Verabreichung von Vitamin D₃ zwei bis fünf Tage vor der Abkalbung (Dirksen et al. 2002). Die aktive Form des Vitamin D bewirkt im Körper eine erhöhte Resorption von Kalzium aus den Knochen und aus dem Darm. Für diese Behandlung ist es jedoch notwendig den genauen Tag der Geburt zu kennen, da die therapeutische Wirkung nicht zustande kommt, wenn der Kalziumspiegel bereits vor oder erst nach der Abkalbung den Soll-Gewebespiegel erreicht hat. Bei einer verspäteten Geburt sollte die prophylaktische Vitamin D₃ Injektion jedoch keinesfalls wiederholt werden, da somit das Risiko einer Hypervitaminose D₃ gegeben ist (Dirksen et al. 2002; Martin-Tereso und Martens 2014).

Eine andere mögliche prophylaktische Maßnahme zur Verhinderung der Gebärparese ist das Verabreichen von insgesamt vier oralen Kalziumchlorid oder –propionat Einzelgaben, jeweils eine am Vortag der Abkalbung, am Tag der Geburt und die weiteren zwei Gaben an den folgenden Tagen in Form von Gel, von dickflüssigen Emulsionen oder eines Bolus. Während dieser kritischen Phase versucht man mit dieser Maßnahme den Kalziumspiegel zu erhöhen und somit das Risiko des hypokalzämischen Festliegens zu verringern (Dirksen et al. 2002). Auch hier muss der Geburtszeitpunkt jedoch bekannt sein. Zusätzlich ist diese Maßnahme arbeitsintensiv und birgt die Gefahr des Fehlschluckens und damit der Entstehungen von Bronchopneumonien („Eingussbronchopneumonie“).

Das Fütterungsmanagement ist als eine weitere prophylaktische Maßnahme gegen das Auftreten der einer Hypokalzämie zu nennen. Dabei wird die Futtermittelration in der Trockenstehphase in den letzten drei Wochen vor der Geburt so verändert, dass die Kalziumhomöostase während der Kalbung optimal funktionsfähig ist (Oetzel 2000). Durch eine kalziumarme Fütterung in der Trockenstehphase fördert man die Kalziumfreisetzung aus den Knochen und die Kalziumresorption aus dem Intestinaltrakt. Durch die Futterumstellung auf eine kalziumarme Ration werden schon vor dem massiven Kalziumverlust während der Geburt und dem Milcheinschießen die Mechanismen zur Bereitstellung von Kalzium im Organismus aktiviert. Somit kommt es zu einer Aktivierung von Osteoklasten und Enterozyten für eine vermehrte Kalziumaufnahme (Dirksen et al. 2002). Um eine kalziumarme Fütterung gewährleisten zu können, dürfen die Kühe in den drei Wochen vor der Abkalbung nicht mehr als 20 g Kalzium pro Tag erhalten (Oetzel 2000). Die in der Trockenstehzeit zur Verfügung stehenden Futtermittel, welche einen hohen Energiewert aufweisen, weisen aber auch einen hohen Kalziumgehalt auf und somit stellt sich hier ein großes Problem in der Praxis dar (Dirksen et al. 2002).

Eine Zugabe von Zeolith in die Ration kann dazu beitragen die Kalziumverfügbarkeit in der Trockenstehphase zu senken. Da Zeolith ein Natriumaluminiumsilikat ist und somit ein Kalziumantagonist, fängt dieses das Kalzium ab und macht es für den Körper unbrauchbar (Thilting-Hansen et al. 2001, Jorgenson und Theilgaard 2014). Durch diesen Kalziumabfall in der Vorkalbezeit werden die Kalzium-Homöostase-Mechanismen aktiviert und die Kuh kann somit auf den sinkenden Kalziumgehalt im Plasma im Zuge der Abkalbung besser und schneller reagieren. Pro kg Trockenmasse werden dabei 23 g Zeolith empfohlen, um eine optimale negative Kalziumbilanz zu erreichen (Martin-Tereso und Martens 2014). Zeolith bindet jedoch nicht nur Kalzium, sondern auch Phosphor und Magnesium. Somit wird auch ein Abfall des Phosphor- und Magnesiumspiegels im Serum herbeigeführt (Grabherr et al. 2008). Eine abnehmende Futteraufnahme durch eine Geschmacksbeeinträchtigung ist ein weiterer Nachteil beim Einsatz von Zeolith. Man verabreichte zwei Wochen vor dem Abkalben Kühe bis zu einem

kg Zeolith pro Tag. Eine Applikation von 24 g Zeolith pro kg TS (Trockensubstanz) und Tag zeigten die besten Ergebnisse ohne große Futtermittelverluste (Thilsing-Hansen et al. 2003; Grabherr et al. 2008).

Eine weitere vorbeugende Maßnahme im Bereich der Futterzusammensetzung ist eine Änderung der Ration bezogen auf das Kationen-Anionen-Verhältnis. Ziel ist es dabei, eine geringgradige metabolische Azidose herbeizuführen. Um das Risiko einer Milchfiebererkrankung zu reduzieren, sollte man dem Tier eine Ration verabreichen, bei der sich das Kationen-Anionen-Verhältnis unter -100 meq/kg TM befindet. Liegt in der Ration jedoch ein Kationenüberschuss vor, kommt es im Organismus zu einer metabolischen Alkalose. Bei diesem Stoffwechselstatus ist die Niere nur eingeschränkt zur Hydroxylierung des 25-Hydroxycholekalziferol in der Lage, wodurch die Kalziumresorption in den Knochen und aus dem Intestinaltrakt beeinträchtigt ist. Weiters werden bei einer alkalotischen Stoffwechsellage die Osteoklasten und deren Rezeptoren gehemmt. Um das Kationen-Anionen-Verhältnis positiv beeinflussen zu können, werden Phosphate, Sulfate oder Chloride in das Futter beigemischt. Die Konzentration von -300 meq/kg TM im Futter sollte aber nicht unterschritten werden, da dies zu einer verminderten Futteraufnahme führt (Dirksen et al. 2002 und Oetzel 2000). Diese Ernährungsumstellung wird als DCAD (dietary cation-anion difference) bezeichnet. Um dieses Fütterungskonzept zu überprüfen ist es notwendig, den pH-Wert im Harn regelmäßig zu kontrollieren, um den Grad der Azidose abzuschätzen. Außerdem wird hier zwischen einer Teil-DCAD und einer Voll-DCAD unterschieden. Bei der Voll-DCAD wird durch die Beimischung von Ammoniumsalzen der pH-Wert gesenkt. Bei der Teil DCAD wird hingegen lediglich darauf geachtet, dass ausschließlich Futtermittel mit einer niedrigen Kaliumkonzentration verfüttert werden um den Gehalt an Kationen zu reduzieren (Martin-Tereso und Martens 2014).

Nach Dirksen (2002) kann einer Gebärparese auch vorgebeugt werden, indem man die gefährdeten Tiere nach der Abkalbung nicht vollständig ausmilkt. Durch diese Maßnahme soll eine zu hohe Kalziumentnahme verhindert

werden. Dieser Prozess birgt aber die Gefahr, dass das Risiko für das Auftreten einer Mastitis erheblich steigt (Dirksen et al. 2002).

Über die genannten Maßnahmen hinaus erscheint es wichtig, über die Verbesserung der Gesundheit von Milchrindern im Allgemeinen nachzudenken. Ein Ansatz dazu ist die genetische Selektion von Tieren mit einer erhöhten Robustheit. Für diese Lösung müsste man fittere Milchtiere mit einer höheren Resistenz gegen Krankheiten oder mit einer besseren Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen identifizieren. Diese Tiere sind besser in der Lage die Produktions- und Umweltbelastungen zu bewältigen. Demnach ermöglicht ein solcher Versuch das volle genetische Potential des Rindes auszunützen. In Kombination mit soliden Managementpraktiken kann dies zu einer langfristigen Verbesserung der Gesundheit und des Wohlergehens des Rindes während der Abkalbung beitragen (Aleri et al. 2016).

3.2. Knochen

3.2.1. Knochenanatomie und Knochenphysiologie

Knochen müssen im Organismus mehrere bedeutsame Aufgaben erfüllen. Zu den zwei wichtigsten zählen das Stützen des Körpers und der Schutz der inneren Organe. Weiteres sind Knochen für den Ansatz von Muskelsträngen und Sehnen, für die Unterbringung von Knochenmark sowie für die Blutbildung (Hämatopoese) verantwortlich und dienen als Speicherorgan von anorganischen Ionen wie Kalzium (Rauner et al. 2007). Der Knochen ist dabei, wie oben beschrieben, auch hauptverantwortlich für die Kalziumhomöostase (Rauner et al. 2007). Überzogen wird das Knochengewebe von einer inneren und einer äußeren Knochenhaut, im Zentrum des Knochens befindet sich das Knochenmark (König–Liebich 2012). Der Knochen besteht zu 92 % aus Trockensubstanz und zu 8 % aus Wasser, wobei 65 % der Trockensubstanz Mineralien wie Kalzium und Phosphat zuzuordnen sind (Erben 2010). Diese 65 % lassen sich wiederum einteilen in 85-90 % Kalziumphosphat, 8–10 % Kalziumcarbonat, 1,5 % Magnesiumphosphat und 0,3 % Kalziumfluorid (König-Liebich 2012).

3.2.2. Zytologie des Knochens

Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten und endostale Knochenbelegzellen werden zu den Zellen des Knochens gezählt (Abb. 4). Die Osteoblasten sind die knochenbildenden Zellen. Sie sind asymmetrisch und einkernig, mit einem ausgeprägten Proteinsyntheseapparat (König und Liebich 2012) Osteoblasten, stammen, wie auch Chondroblasten, Fibroblasten, Myoblasten und Adipozyten von dem Stromazellen des Knochenmarks ab, welches neben dem hämatopoetischen Zellsystem das zweitgrößte Zellsystem im Knochenmark darstellt (Erben 2010). Osteoblasten bilden laufend ein organisch unverkalktes Knochengewebe (Osteoid), bestehend zu 95 % aus Kollagenfasern Typ I, nicht kollagenen Proteinen, Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen, in das sie sich selbst einbetten um dann in einen inaktiven

Zustand überzugehen. Diese inaktiven Osteoblasten werden dann als Knochenzellen (Osteozyten, Abb. 4) bezeichnet (König und Liebich 2012).

Während die Osteozyten vollkommen von der Knochenmatrix umschlossen sind, bedecken endostale Knochenbelegzellen die ruhende Knochenoberfläche. Osteozyten kommunizieren über Gap Junctions mit anderen Osteozyten, mit endostalen Knochenbelegzellen und mit Osteoblasten. Osteozyten und endostale Knochenbelegzellen bilden den Osteozyten-Knochenbelegzellen-Komplex, welcher für die Kalziumhomöostase von großer Bedeutung ist (Erben 2010).

Die einzigen Zellen im Körper, die einen mineralisierten Knochen, einen kalzifizierenden Knorpel und Dentin abbauen können, sind die großen, vielkernigen Osteoklasten (Udagawa et al. 1990). Diese knochenabbauenden Zellen entstehen im Knochenmark aus dem hämatopoetischen Zellsystem (Udagawa et al. 1990). Um die knochenabbauende Funktion ausführen zu können, verschmelzen einzelne Osteoklastenvorläuferzellen zu einem mehrkernigen, reifen Osteoklasten. Dadurch ist diese Riesenzelle mit zahlreichen Lysosomen, Mitochondrien, lysosomalen Enzymen und Carboanhydrase II versehen (Erben 2010). „Ruffled border“ ist ein bekanntes Merkmal der Osteoklasten, das der Oberflächenvergrößerung dient. Es handelt sich um eine der Knochenoberfläche zugewandte, büstensaumartige Struktur der Zellwand. Der Knochenabbauvorgang wird in zwei Phasen eingeteilt. In der ersten Phase sezernieren die, an der Knochenoberfläche lagernden Osteoklasten H^+ Ionen über die „ruffled border“ und bauen somit durch Ansäuern das anorganische Material ab. In der zweiten Phase wird die organische Matrix durch von Osteoklasten gebildete Enzyme abgebaut (Erben 2010).

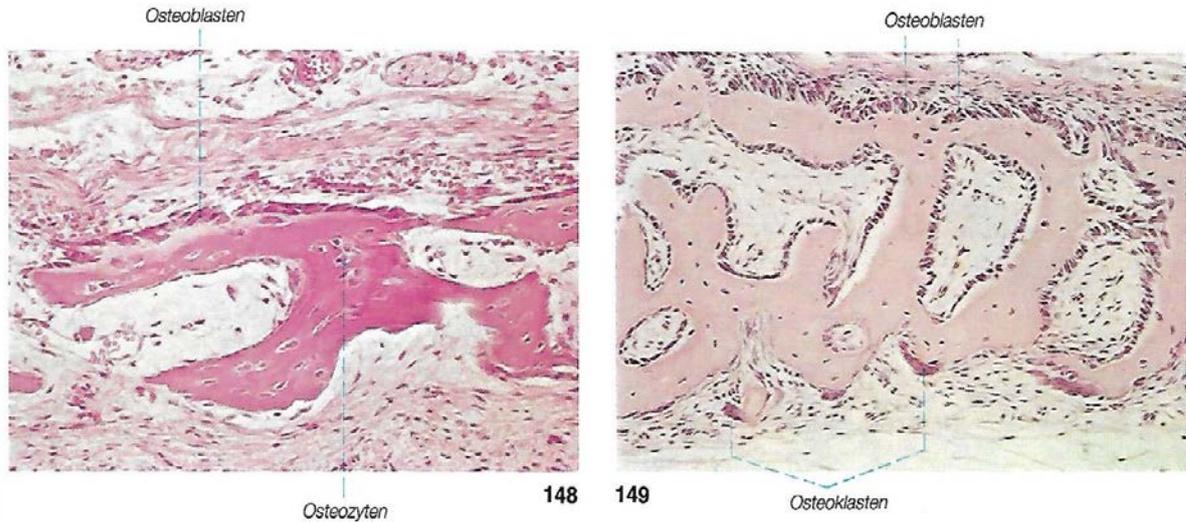


Abb.4: Binde und Stützgewebe; 148 Schädeldach eines menschlichen Foeten als Beispiel für die desmale = direkte Knochenbildung, HE Färbung, Vergr. 150fach; 149 Knochenbälkchen aus dem Hundefoeten, HE Färbung, Vergr. 95-fach (aus: Sobotta Atlas Histologie, 7. Auflage, 75)

3.2.3. Knochenform, Knochenarten und Histologie des Knochens

Makroanatomisch können, trotz der erheblichen Variabilität, die Knochen in lange Knochen oder Röhrenknochen, in kurze Knochen, platte Knochen, lufthaltige Knochen und in unregelmäßigen Knochen eingeteilt werden (König und Liebich 2012). Aufgrund der unterschiedlichen Anordnung von Kollagenfasern und Knochenzellen werden die Knochen histologisch in Geflechtknochen und in Lamellenknochen eingeteilt (König und Liebich 2012). Jeder Knochen ist mit einer äußeren kompakten Schicht umhüllt, der *Substantia compacta*, und besteht im Inneren aus einer trabekulären Struktur, der *Substantia spongiosa* (König und Liebich 2012). Anstatt der *Substantia spongiosa* befindet sich in der zentralen Diaphyse des Röhrenknochens die Markhöhle, in der das Knochenmark beherbergt ist. Dieses ist für die Hämoopoese verantwortlich (König und Liebich 2012).

3.2.4. Knochenwachstum

Beim Knochenwachstum wird zwischen einer desmalen oder direkte und eine chondrale oder indirekte Ossifikation unterschieden. Bei der desmalen Ossifikation werden die mesodermalen Bindegewebszellen direkt in Zellen des Knochens umgewandelt (König und Liebich 2012). Somit können undifferenzierte Mesenchymzellen als Präosteoblasten angesehen werden. Diese später ausdifferenzierten Knochenbildungszellen produzieren eine organische, unverkalkte Grundsubstanz, das Osteoid, in welche sich die Osteoblasten selbst einbauen.

Die chondrale Osteogenese wird in eine perichondrale und einer enchondrale Ossifikation untergliedert. Dabei gilt der hyaline Knorpel als Ausgangsmaterial (Sobotta 2007). Bei dem enchondralen Knochenwachstum wird der Knorpel in der Epiphysenfuge, welcher zwischen der Epiphyse und der Diaphyse des Knochens liegt, schrittweise in Knochengewebe umgewandelt und ist somit für das Längenwachstum verantwortlich. Als erster Schritt der Verknöcherung werden die Chondrozyten (Knorpelzellen) zur mitotisch Vermehrung und säulenartigen Anordnung angeregt. Dabei teilt sich diese Osteogenese in mehreren Zonen ein (Sobotta 2007). In der Reservezone im Bereich der Epiphyse liegen diffus ungeordnet die Chondrozyten. In Richtung Diaphyse schließt sich die Zone der Proliferation an, in der die Knorpelzellen zur Vermehrung stimuliert werden. Anschließend ordnen sich die Zellen säulenartig an, weshalb der nächste Bereich als Zone des Säulenknorpels bezeichnet wird. In der anschließenden Zone des Blasenknorpels absorbieren die Knorpelzellen Wasser und die Interzellulärsubstanz verkalkt. Die Kalzifizierung des Knorpels geschieht schließlich in der Verknöcherungszone. In der Eröffnungszone wird anschließend der Knorpel durch Chondroklasten, abgebaut. Durch das Einschwemmen von Osteoblasten aus den Blutgefäßen wird das Osteoid gebildet und der Geflechtknochen in einen Lamellenknochen umgewandelt (König und Liebich 2012) (Abb. 5).

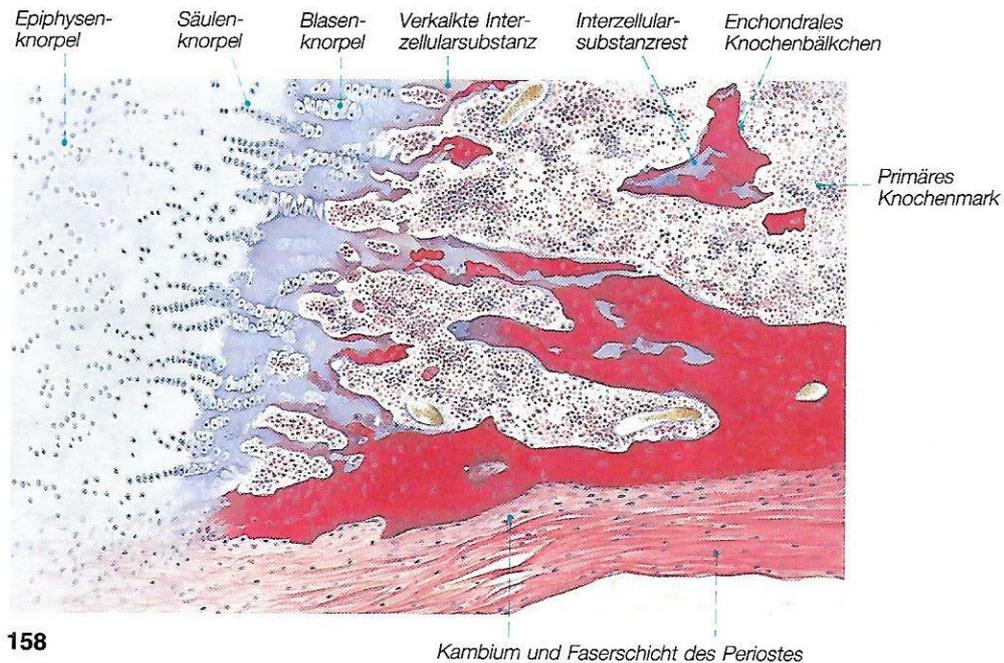


Abb. 5: Knochen und Stützgewebe; Phasen der Ersatzknochenbildung, HE Färbung, Vergr. 80fach (Sobotta Atlas Histologie, Auflage 7, Seite: 78)

3.2.5. Knochenumbau

Der Knochen muss sich im Organismus ständig an veränderte Belastungen und Stoffwechselsituation anpassen und mikroskopische sowie makroskopische Schäden (Frakturen) reparieren können um eine optimalen Knochenstruktur zu gewährleisten (Lange et al. 2013). Durch Einflüsse exogener und endogener Herkunft kommt es in den Knochen laufend zu Ab-, Auf- und Umbauvorgängen (Manolagas 2000). Dabei gibt es zwei Mechanismen des Knochenumbaus, namentlich Modeling und Remodeling.

Von Remodeling spricht man, wenn bei einem Knochen an einer Stelle zuerst ein Knochenstück durch Osteoklasten abgebaut wird und später durch Osteoblasten wiederaufgebaut wird. Die Dauer des Remodeling-Zyklus beträgt je nach Tierart und Körpergröße zwischen einem Monat bei kleinen und sechs Monaten bei großen Säugetieren (Erben 2012).

Beim Modeling handelt es sich hingegen um einen Knochenumbau, bei dem es zu einer Veränderung des makroskopischen Erscheinungsbildes des Knochens kommt. So wird an bestimmten Knochenstellen durch Modeling entweder vermehrt Knochensubstanz abgebaut oder aufgebaut. Im Gegensatz zu Remodeling passt sich die Knochenstruktur bei einer veränderten Belastung durch die Modeling-Aktivität innerhalb von Tagen bis Wochen an die neue Situation an. Dabei dienen die Osteozyten und die endostalen Knochenbelegzellen als Mechanosensoren und geben die Stimuli für die Modeling-Aktivität (Erben 2012).

3.2.6. RANK-RANKL-OPG System

Das RANK (receptor activator of nuclear factor κ B), RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand), auch als ODF (osteoclast differentiation factor) bezeichnet und OPG (Osteoprotegerin) System wurde Mitte der 1990er entschlüsselt und beschrieben. Durch diese Erkenntnis gelang es zu verstehen, wie das Modeling und Remodeling in den Knochen durch die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten reguliert wird (Boyce und Xing 2008). Diese Schlüsselproteine, zur Superfamilie der Tumornekrosefaktoren (TNF) gehörend, RANK, RANKL und OPG sind für die Regulation der Osteoklastogenese verantwortlich.

M-CSF (macrophage-colony stimulating receptor) und RANKL, OPG (osteoprotegerin ligand), TRANCE (TNF-related activation-induced cytokine) oder TNFSF11 (TNF superfamily member 11) (Serra und Chang 2014), werden von Osteoblasten, sowie durch entzündlich aktivierte T-Lymphozyten, von B-Zellen und von Fibroblasten als membranständige oder lösliche Proteine exprimiert (Erben 2012). Diese sind notwendig, um die myeloidalen Zellen wie Makrophagen in Osteoklasten differenzieren zu können (Lange et al. 2013). RANKL bindet an membranständige Rezeptoren, die RANK, welche von Osteoklasten, von Präosteoklasten und von dendritischen Zellen exprimiert werden (Nakagava et al. 1998). Durch die Bindung des löslichen und membranständigen Proteins (RANKL) an den RANK-Rezeptoren, kommt

es zur Erhöhung der Differenzierungs- und Resorptionsleistung der Osteoklasten (Simonet et al. 1997).

Das Osteoprotegerin (OPG) ist ein nicht membrangebundener Rezeptor für RANKL und somit ein Antagonist für RANK. Es wird von Osteoblasten exprimiert und dient als Decoy-Rezeptor für RANKL. Ein Decoy-Rezeptor ist ein Köderrezeptor, welcher in diesem Fall RANKL bindet. Bei der Anwesenheit von OPG kann nun RANKL an RANK-Rezeptoren und OPG binden (Abb. 6). Durch die Bindung an OPG wird eine RANKL-RANK Interaktion verhindert und somit kann dessen Wirkung neutralisiert werden (Lange et al. 2013).

Bei der physiologischen Knochenhomöostase steht die durch OPG geförderte Knochensynthese, indem es den Knochenabbau verhindert, mit dem Knochenabbau durch RANKL-RANK Interaktion induzierten Osteoklasten im Gleichgewicht. (Serra und Chang 2014). Eine pathologische Veränderung des osteoblastären Systems oder eine chronische T-Zellaktivierung (Serra und Chang 2014) führt hingegen zu einer Verringerung der Knochendichte und somit zu einer erhöhten Frakturanfälligkeit (Lange et al. 2013).

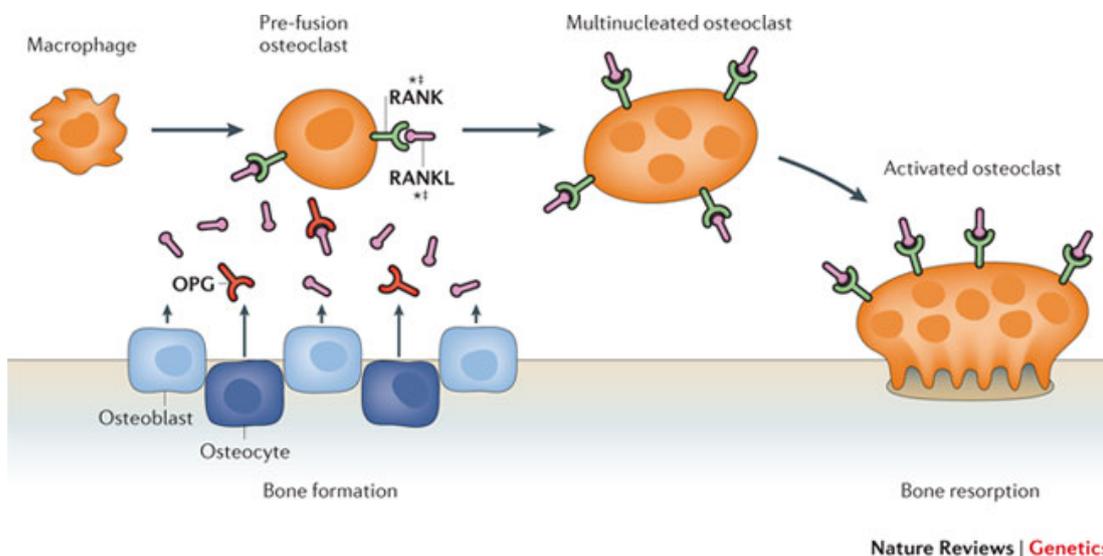


Abb. 6: Die Rollen von OPG und RANK-L für den Auf- und Abbau des Knochens (Richards JB et al. 2012); RANK= Receptor activator of nuclear κB; RANKL= Receptor activator of nuclear factor κB ligand; OPG= Osteoprotegerin

3.3. Osteoimmunologie

3.3.1. Hormoneinfluss

Während der Geburt sind Tiere einem metabolischen Stress ausgesetzt, die damit einhergehenden Veränderungen im hormonellen Haushalt, wirken sich negativ auf das Immunsystem aus (Johnsson et al. 2013). So zeigen die periparturiellen Hormone wie Progesteron, Östrogen und Kortisol einen großen Einfluss auf das Immunsystem (Wetteman 1980).

T-Helfer (Th) -Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der Modulation von Immunantworten. Basierend auf der Zytokinproduktion werden Th-Zellen in Th1, Th2 Th17 und regulatorische T (Treg) Zellen eingeteilt. Th1-Zellen erzeugen Zytokine wie Interferon (IFN) γ , Interleukin (IL) 1β und Tumornekrosefaktor (TNF) α und unterstützen die zellvermittelte Immunität (Mosmann et al. 1986, Saito et al. 2010). Th2 Zellen produzieren hingegen IL-4, IL-5 und IL-10 und regulieren die Th1-Zellantwort herunter (Adkins et al. 2004). Th1-Zytokine hemmen das Auswachsen von Trophoblastenzellen (Berkowitz et al., 1988) und spielen eine zentrale Rolle bei der akuten Abstoßung von Allotransplantaten (Burns et al. 2005; Erdmann et al. 2004), während Th2-Zytokine eine immunologische Allotransplantat-Toleranz induzieren Th17-Zellen produzieren das typische Zytokin IL-17A und induzieren Entzündungen bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und bei der Abstoßung von Organ-Allotransplantaten (Crome et al. 2010). Andererseits regulieren Treg-Zellen die Funktion von Th1, Th2- und Th17-Zellen durch Produktion von transformierendem Wachstumsfaktor (TGF) β (von Boehmer 2005).

Progesteron ist für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft unerlässlich. Die Progesteron Konzentrationen bleiben während der gesamten Lebensdauer des Corpus luteum und während der Trächtigkeit bei Kühen erhöht (Sartori und Barros 2011). Einige Studien haben berichtet, dass Progesteron das Th1 / Th2-Gleichgewicht bei Menschen und Mäusen zu Th2 verschiebt (Faas et al. 2000; Miyaura und Iwata 2002). Neuere Berichte

zeigten auch, dass Progesteron die Differenzierung von naiven fetalen T-Zellen des Nabelschnurbluts zu Th17-Zellen unterdrückt (Lee et al. 2011) und systemische und lokale Treg-Zellen reguliert (Mao et al. 2010). Im Vergleich zu Mensch und Maus ist die Wirkung von Progesteron auf die Immunfunktionen bei Kühen nach wie vor wenig bekannt. In den vorhergehenden Berichten hemmte Progesteron die Mitogen-induzierte T-Zell-Proliferation (Monterroso und Hansen 1993) und reduzierte das Th1 / Th2-Verhältnis (IFN- γ / IL-4) in den peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) von nicht trächtigen Kühen (Ohtsuka et al 2009). Jüngste Ergebnisse legen nahe, dass Progesteron möglicherweise direkt über neuartige Membran-Progesteron-Rezeptoren wirkt (Ndiaye et al. 2012). Die neue Progesteronrezeptormembran Komponente (PGRMC) 1 wird in Rinder-T-Lymphozyten nachgewiesen (Ndiaye et al. 2012).

Das Team um Maeda untersuchte die Wirkung von Progesteron auf die Expression von Th1 / Th2 / Th17- und Treg-verwandten Zytokinen, Transkriptionsfaktoren und P4-Rezeptoren in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) von acht trächtigen (163,1 \pm 16,9 Trächtigkeitstage) und acht nicht trächtigen Kühen als Kontrollgruppe. Sowohl bei den trächtigen als auch bei den nicht trächtigen Kühen wurde die Expression von IFN- γ ; und IL-17 in Abhängigkeit von der Progesterondosis signifikant gehemmt. Zusätzlich erhöhte Progesteron die Expression von IL-4 bei trächtigen Kühen. Diese Wirkung ließ sich bei den nicht trächtigen Kühen nicht nachweisen. Progesteron neigte dazu, PGRMC1 bei trächtigen Kühen, aber nicht bei nicht trächtigen Kühen zu erhöhen, was darauf hindeutet, dass PGRMC1 an der Regulierung der Wirkung von Progesteron während der Trächtigkeit von Rindern beteiligt sein könnte. Diese Ergebnisse zeigen, dass Progesteron ein wichtiger Regulator der Th1 / Th2 / Th17- und Treg-Immunität ist und eine höhere Th2-Immunität bei trächtigen Kühen charakteristisch ist (Maeda et al. 2013).

Bei Kühen, welche an Milchfieber erkrankten wurde eine höhere Kortisolkonzentration als bei gesunden Kühen gemessen (Goff und Horst 1997). Kortisol gehört zu den Glukokortikoiden, welche schon seit längerem

von Ärztinnen und Ärzten als starke Immunsuppressiva verschrieben werden (Goff und Horst 1997). Der Kortisolanstieg korreliert in der Abkalbezeit mit einer Senkung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im Blut (Nagahata et al. 1988). Es konnte gezeigt werden, dass die Kortisolkonzentration im Blutserum bei Kühen negativ mit der Kalzium- und Phosphorkonzentration korreliert (Abb. 7). Je stärker die Hypokalzämie fortgeschritten war, umso höher war auch die Kortisolkonzentration (Horst und Jorgensen 1982). Es lässt sich somit annehmen, dass die Wirkung eines erhöhten Kortisol- und Östrogenkonzentration während der Abkalbezeit das Immunsystem des Muttertieres schwächen (Goff und Horst 1997).

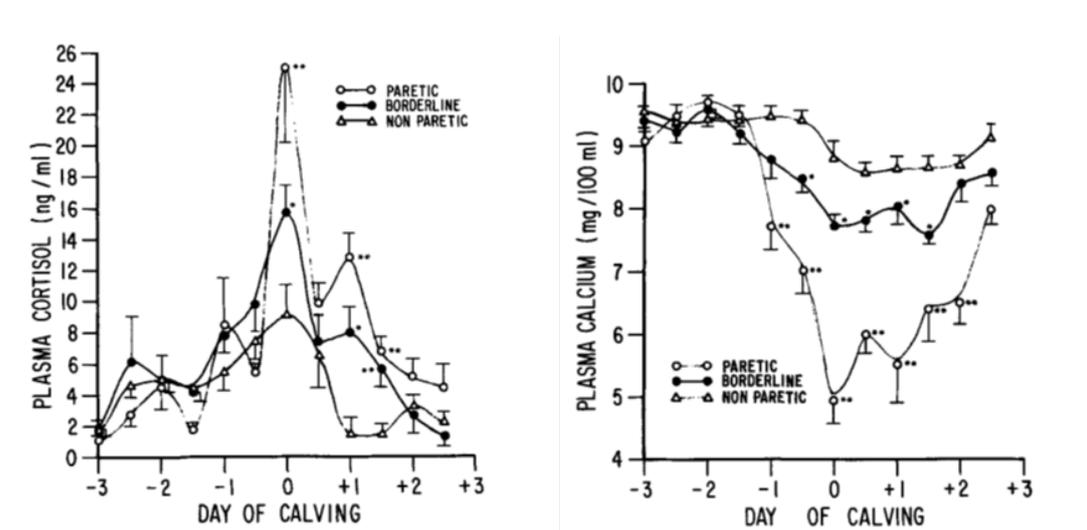


Abb. 7.: Der Vergleich zwischen der Kortisol- und der Kalziumkonzentration im Plasma während der Kalbezeit (Horst und Jorgenson 1982)

Primipara, also Kalbinnen, die das erste Mal abkalben, erkrankten kaum an Gebärparese, im Vergleich zu Pluripara, also Kühe, die schon mehrere Male abgekalbt haben (Jonsson et al. 2013). In dieser Studie konnte mittels Blutuntersuchungen festgestellt werden, dass Primipara vor der Geburt und einen Tag danach eine höhere Leukozyten- und Lymphozyten-Anzahl aufwiesen als Pluripara (Jonsson et al. 2013). An Hypokalzämie leidende Kühe sind in der Folge anfälliger für Krankheiten wie Mastitis, Fettleber, Ketose und Metritis (Aleri et al. 2016). Weiters wurde ein Kalziummangel bei

peripaturenten Kühen mit einer reduzierten Neutrophilenaktivität in Verbindung gebracht und somit sind sie anfälliger für bakterielle Infektionen wie Metritiden (Abb: 8) (Martinez et al. 2012). Hierfür wurden zuerst die Gesamt- und Differenzleukozytenzahlen bei Vollblutproben analysiert. Da die Neutrophilie über 90 % der Granulozyten im Blut von Rindern ausmacht, wurde die gemessene Leukozytenaktivität hauptsächlich auf Neutrophilie bezogen. Unter Verwendung einer zweifarbigen Durchflusszytometrie konnte die phagozytische und oxidative Burstaktivität gemessen werden (Martinez et al. 2012; Silvestre et al. 2011).

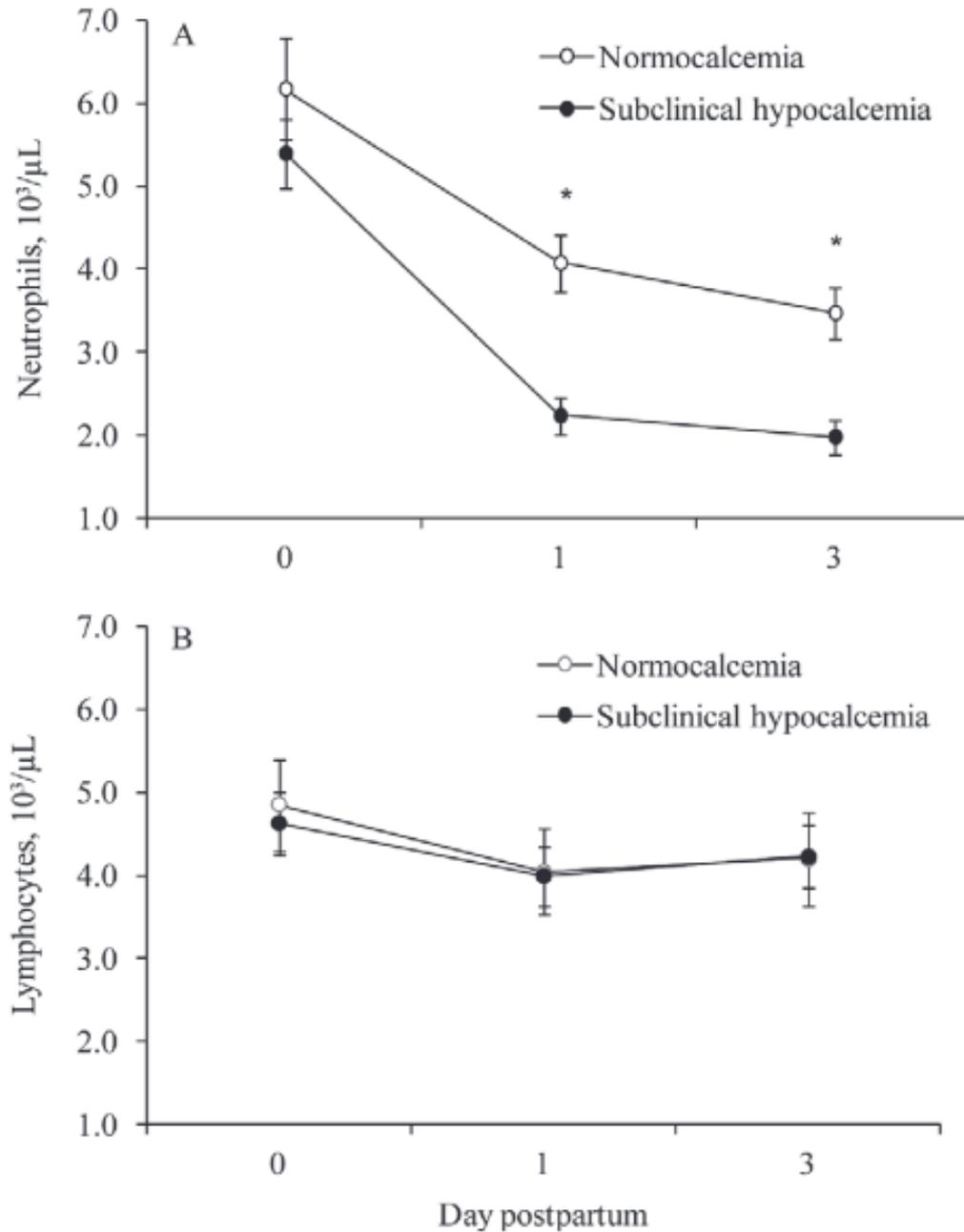


Abb. 8: Diese Tabellen zeigen die Konzentrationsunterschiede von neutrophilen Granulozyten ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) und Lymphozyten ($\times 1,000 / \mu\text{L}$) im Blut bei normokalzämischen ($\text{Ca} > 8.59 \text{ mg} / \text{dL}$) und an subklinischen hypokalzämischen ($\text{Ca} \leq 8.59 \text{ mg} / \text{dL}$) leidenden Kühen ein bis drei Tage nach der Geburt Martinez et al. 2012).

Kehrli und Goff (1989) induzierten bei trockenstehenden Milchkühen durch eine kalziumreiche Diät eine Hypokalzämie. Dabei wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Dysfunktion (Abb. 9) der

Immunzellen und dem Schweregrad des Kalziummangels bei an Hypokalzämie leidenden Tieren festgestellt. Dies legt nahe, dass der Grad einer Hypokalzämie keinen, oder nur einen unwesentlichen, Einfluss auf die Funktionen von Immunzellen beim Rind hat (Kehrli und Goff 1989).

TABLE 1. Weekly averages for various neutrophil (PMN) and lymphocyte (Lc) function parameters measured during the periparturient period on 10 multiparous Holstein cows.¹

Immune cell parameter	Average						P for wk -2 vs.				
	wk -2		wk -1		wk 1		wk 2		wk -1	wk 1	wk 2
	\bar{X}	SE	\bar{X}	SE	\bar{X}	SE	\bar{X}	SE			
PMN-Directed migration	98	1	100	1	96	1	100	2	NS	NS	NS
PMN Random migration	107	6	113	7	110	9	119	13	NS	NS	NS
PMN AINC ²	75	24	68	25	150	83	80	91	NS	NS	NS
PMN ADCC ³	108	7	99	9	86	9	70	11	NS	.05	.006
PMN Native chemiluminescence	110	4	108	5	82	6	81	7	NS	.004	.01
PMN Ingestion	110	4	121	5	119	5	104	4	NS	.04	NS
PMN Iodination	87	7	79	6	44	3	51	3	NS	.0002	.004
PMN Cytochrome c reduction	98	3	97	2	75	4	86	4	NS	.004	NS
Unstimulated Lc blastogenesis	69	13	46	7	61	9	56	9	.02	NS	NS
Lc blastogenic response to Con A ⁴	110	13	88	12	92	14	125	16	.02	NS	NS
Lc blastogenic response to PHAP ⁵	131	9	105	8	90	15	117	13	.002	.02	NS
Lc blastogenic response to PWM ⁶	137	9	112	8	107	13	136	10	.02	NS	NS

¹Data are presented as the mean \pm SEM of the standardized data (i.e., percentage of the average results of the same five Holstein steers measured on each day of the experiment).

²Antibody-independent neutrophil-mediated cytotoxicity.

³Antibody-independent cell-mediated cytotoxicity.

⁴Concanavalin A.

⁵Phytohemagglutinin-P.

⁶Pokeweed mitogen.

Abb. 9: Wirkungen einer Hypokalzämie in Kühen auf die Neutrophilen- und Lymphozytenfunktion (Kehrli und Goff 1989)

3.3.2. Knochen-Immunsystem Zusammenspiel

Im Rahmen der vorliegenden Literaturrecherche zeigten sich zahlreiche Interaktionen zwischen dem Knochensystem mit der Osteoblasten- und Osteoklasten-Differenzierung und Aktivierung sowie dem Immunsystem (Datta et al. 2008, Mensah et al. 2009, Wong et al. 1999). Durch die RANKL Expression sind T-Zellen fähig, die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten (also die Knochenentwicklung), das Immunsystem und die Homöostase zu regulieren. Inaktivierte T-Zellen hingegen hemmen aktiv die Osteoklastogenese (Mensah et al. 2009, Wong et al. 1999). Inaktivierte T-Zellen werden auch als naive T-Zellen bezeichnet. Das sind jene Zellen, welche noch nie aktiviert wurden, indem sie mit ihren Rezeptoren an ein Antigen gebunden wurden und somit noch keine Immunantwort ausgelöst haben. Naive T-Zellen können kein RANKL exprimieren und hemmen somit die Osteoklastogenese (D'Amico und Roatoa 2012). Dadurch, dass RANK-Liganden nicht nur von den T-Zellen exprimiert werden, sondern auch von den dendritischen Zellen (DC), spielen sie eine wichtige Rolle in der T-Zell – DC Interaktion während einer Immunantwort. Weiters wird RANKL auch von den Osteoblasten durch eine Stimulation mit Vitamin D₃ und dem Parathormon produziert. Werden RANK-Liganden von den Osteoblasten gebildet, induzieren sie die Osteoklastogenese und aktivieren die Osteoklasten (Wong et al. 1999). T-Zellen produzieren nicht nur die RANK-Liganden, sondern auch noch andere Zytokine, welche die Osteoklastogenese und die Osteoklastenaktivierung beeinflussen (Abb. 10). T-Zellen interagieren daneben auch direkt mit den Osteoblasten und wirken indirekt auf die dendritischen- und die B-Zellen ein. Obwohl die T-Zellen hauptsächlich für die Aktivierung der Osteoklasten verantwortlich sind, gibt es auch T-Zellen-unabhängige Mechanismen, welche die Osteoklastenaktivierung stimulieren (Mensah et al. 2009). Es wurde beschrieben, dass andere Faktoren die Osteoklastogenese beeinflussen, wie zum Beispiel das Parathyroid Hormon,

das Parathyroid hormone related protein, 1,25(OH)2D3, Glukokortikoide, Interleukin (IL) -1, IL-6, IL-7, IL-11, TNF- α und Prostaglandin-E2. Viele dieser Faktoren üben eine osteoklastogene Aktivität aus, indem sie die RANKL-Expression auf den Osteoblasten induzieren.

Cytokines	Overall effect on bone loss	Effect on osteoclasts (OC)	Effect on osteoblasts (OB)
RANKL	↑	Increases OC generation Activates OC Inhibits OC apoptosis	
IL-1	↑	Increases OC generation Activates OC	Induces RANKL
IL-4	↓	Inhibits OC generation Downregulates RANK	
IL-6	↑	Increases OC generation	Induces RANKL
IL-7	↑	(Indirect, via T-cell-mediated mechanisms)	
IL-10	↓	Inhibits RANK signaling	
IL-12	↓	(Indirect, via induction of IFN- γ)	
IL-17	↑	Increases OC generation Induces RANK	Induces RANKL
IL-18	↓	(Indirect, via induction of IFN- γ)	
TNF- α	↑	Increases mobilisation of OCP from bone marrow	
IFN- α/β	↓	Inhibits RANKL signaling	
M-CSF	↑	Increases OC survival and proliferation	
GM-CSF	↓	Inhibits RANKL signaling	
MCP-1	↑	Promotes OC fusion and activation	
OPG	↓	Decreases OC generation Inhibits RANKL signaling Increases OC apoptosis	

Abb. 10: Auswirkungen verschiedener Zytokine des Immunsystems auf den Knochenmetabolismus (nach Datta et al. 2008). RANKL= Receptor Activator of NF- κ B Ligand; IL= Interleukin; TNF= Tumornekrosefaktor; OCP=Osteoclast Precursors, IFN= Interferon; TGF= Tumor Growth Factor; M-CSF= Macrophage Colony-

Stimulating Factor; GM-CSF= Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor;
MCP-1= Monocyte Chemotactic Protein; OPG= Osteoprotegerin

Zahlreiche Zytokine sind fähig, die Osteoblasten- und Osteoklastenfunktionen und –aktivierungen zu beeinflussen (Abb. 11). Die meisten dieser Zytokine werden von Immunzellen gebildet (Leibbrandt und Penninger 2008). Der genaue Vorgang dieses Prozesses ist aber bis dato noch nicht vollständig erforscht. So beeinflussen die meisten Zytokine die Regulierung der Interaktion zwischen Osteoklasten und Osteoblasten nur indirekt, indem sie die Expression von RANK und RANKL der Osteoklasten und Osteoblasten regulieren und verändern somit die intrazellulären Signale. Interleukin (IL) 1 (IL-1), TNF- α und IL-6 sind Beispiele für proinflammatorischen Zytokine, welche die RANKL induzierte Osteoklastogenese verstärken (Leibbrandt und Penninger 2008). Wie oben schon angedeutet, sind aktivierte T-Zellen in der Lage, proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-1) zu exprimieren, die dann zusätzlich eine RANKL-Expression aus den synovialen Fibroblasten und aus den Osteoblasten induzieren. Aktivierte T-Zellen können auch selbst RANKL produzieren, wobei unklar bleibt, wie groß deren Anteil an der gesamten RANKL-Produktion ist. Zytokine, welche die Osteoklastogenese und die Osteoklastenaktivierung hemmen, sind hingegen beispielsweise IL-4, IL-13 und IL-10 (Boyce und Xing 2008; Leibbrandt und Penninger 2008).

	RANKL	OPG	RANK	Reference
Hormones				
Vitamin D3	↑	↑	↑	4, 175, 176
PTH	↑	↓		4
PTHrP	↑			177
Estradiol		↑		112, 178
Testosterone		↑		179
Prolactin	↑	↓		180
Cytokines				
TNF- α	↑	↑		175, 181, 182
TNF- β		↑		181
IL-1 α		↑		183
IL-1 β	↑	↑		175, 182
IL-6	↑	↑	↓	184
IL-11	↑	↑		4, 185
IL-17	↑			166

CD40L		↑		111
Growth factors				
TGF-β	↓	↑	↓	186, 187
BMP-2	↑	↑		175, 188
LIF	↑	↑		184
IGF-1	↑	↓		189
VEGF			↑	190
Glucocorticoids				
Dexamethasone	↑	↓	↑	4, 191-193
Hydrocortisone		↓		191
Immunosuppressants				
Rapamycin	↑	↓		194
Cyclosporine A	↑	↓		194
FK-506	↑	↓		194
Others				
Prostaglandin E2	↑	↓	↑	4, 195-197
Calcium	↑	↑		198
LPS	↑	↓		200
Ascorbic Acid	↑			201

Abb. 11: Faktoren, welche die Expression von RANKL, OPG und RANK beeinflussen (Leibbrandt und Penninger 2008) PTH= Parathormon; PTHrP= Parathormon-related Protein; TNF= Tumornekrosefaktor; IL= Interleukin; CD40L= Ligand für CD40 Rezeptor; TGF= Transforming Growth Factor; BMP-2= Bone Morphogenic Protein 2; LIF= Leukemia Inhibitory Factor; IGF= Insulin-like Growth Factor; VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor; FK-506= Tacrolimus; LPS= Lipopolysaccharide

3.3.3. Kalziumabhängigkeit des Immunsystems

Das Immunsystem benötigt für eine optimale Funktion Kalzium (Kimura et al. 2006). Faktoren, welche für ein suboptimales Immunsystem verantwortlich sind, sind neben der Geburt selbst, die Auswirkungen der Kolostrogenese und der Laktogenese sowie schlussendlich alle Faktoren, die eine Hypokalzämie oder eine negative Energiebilanz hervorrufen (Aleri et al. 2016). Da die Immunzellen zur Aktivierung ein Kalziumsignal benötigen, haben Kimura et al. (2006) den intrazellulären Kalziumspeicher von Immunzellen evaluiert. Dabei stellten sie fest, dass eine Gebärpause bei Kühen mit einer Verringerung des Kalziumspeichers in den peripheren, mononuklearen Zellen verbunden ist. Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass es bei einem

Aktivierungsstimulus zu einer abgeschwächten Immunantwort kommt, wenn eine Hypoklazämie vorliegt (Kimura et al. 2006).

3.3.4. Knochenresorptionsmarker

In drei der im Zuge der Literaturrecherche ausgehobenen Studien wurden vier unterschiedliche Knochenresorptionsmarker bei Kühen mit Hypokalzämie evaluiert (Liesgang et al. 1998). Dabei wurden die Knochenmarker Hydroxyprolin, Deoxypyridinolin (DPD), bone-specific alkaline Phosphatase (BAP) und carboxyterminale Telopeptide von Typ 1 Kollagen untersucht (Lappeteläinen et al. 1993, Liesgang et al. 1998, Sato et al. 2013). Dafür wurden bei Kühen im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt Blut- und Harnproben entnommen und analysiert. Die Proben wurden vom ersten bis zum fünften, am neunten und am 14. Tag nach der Abkalbung entnommen, wobei 18 festliegenden Kühen und 19 gesunden Kühen, als Kontrollgruppe, in die Studie aufgenommen wurden (Liesgang et al. 1993). Hydroxyprolin (Goff et al. 1992), DPD, BAP und carboxyterminale Telopeptide vom Typ 1 Kollagen gelten als Indikatoren für die Osteoklastenaktivität (Liesgang et al. 1998). Es wurde beobachtet, dass der Mittelwert der Hydroxyprolinkonzentration im Harn bei Kühen mit Milchfieber nach der Geburt, im Vergleich zu den gesunden Milchkühen, ab dem fünften und bis zum 14. Tag signifikant anstieg (Liesgang et al. 1998). Gleichzeitig war die Konzentration im Blutserum deutlich verringert. Der Mittelwert der DPD Konzentration im Harn stieg nach der Abkalbung an bis sie einen Peak am neunten Tag erreichte. Das Hoch der carboxyterminale Telopeptide vom Typ 1 Kollagen wurde am fünften Tag erreicht. Die Knochenresorptionsmarker DPD und carboxyterminale Telopeptide von Type 1 Kollagen unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe (Liesgang et al. 1998). Sato et al. (2013) überprüfte die DPD Konzentration im Harn und die BAP Konzentration im Serum. Dabei stellten Sie fest, dass die Kalziumkonzentration und die BAP Aktivität bei jüngeren Kühen signifikant geringer war als bei den älteren. Vergleichend dazu, zeigte sich die DPD Konzentration im Harn unverändert. Das DPD/BAP Verhältnis um die Abkalbung wies auf einen Unterschied im Knochenumsatzstatus

zwischen den beiden Gruppen hin, wobei die multiparen Kühe im Vergleich zu den Primipara erhöhte Anzeichen einer Knochenresorption zeigten, was dem Kalziumbedarf für die Milchproduktion entspricht. Das besagt, dass das Kalzium für die Milchproduktion bei den multiparen Kühen gänzlich aus dem Knochen stammt (Sato et al. 2013).

3.3.5. Interleukin 1 β -Therapie

Das immunmodulierende Polypeptid Interleukin 1 β (IL-1 β) ist ein Mitglied der Osteoklasten-Aktivator-Faktoren, weil es die Fähigkeit besitzt, die Osteoklasten für den Knochenabbau zu stimulieren (Goff et al. 1992). In einer Studie zur Wirkung von IL-1 β konnte gezeigt werden, dass durch die Verabreichung von IL-1 β die Hydroxyprolin Konzentration bei Kühen im Harn signifikant anstieg. Weiters konnte noch eine transiente Erhöhung der inneren Körpertemperatur, Inappetenz, eine Tachykardie und Tachypnoe sowie eine gesteigerte Diurese festgestellt werden. Diese akuten aber temporären Effekte der IL-1 β Injektion verursachten eine Verringerung der Kalzium- und Phosphor-Konzentration im Blutplasma. Somit zeigt dieser Versuch, dass dies keine geeignete Präventivmaßnahme zur Verhinderung der Gebärparese zu sein scheint (Goff et al. 1992).

3.3.6. OPG Differenzen bei periparturenten Kühen

OPG schützt, wie oben ausgeführt, vor einem zu hohen Knochenmasseverlust durch Osteoklastogenese (Lange et al. 2013). Es zeigte sich, dass pluripare Kühe vor der Abkalbung eine höhere OPG Konzentration im Blutserum hatten als Primipara. Nach der Kalbung dreht sich das Bild allerdings um und es konnte eine signifikant verringerte OPG- und Kalzium-Konzentration im Blutserum der Pluripara nachgewiesen werden (Hatate et al. 2018). Für diese Studie wurden die OPG Werte 21 Tage vor und fünf Tage nach der Abkalbung bei neun Primipara und neun Multipara gemessen. Die erstmals tragenden Kühe zeigten diese Veränderungen nicht. (Abb. 12) Hatate et al. (2018)

stellten die Hypothese auf, dass der Mineralstoffwechsel im Knochen während der späten Trächtigkeit bei Pluripara gehemmt wird und die Aktivierung der Osteoklasten für die Kalziumresorption erst nach der Abkalbung stimuliert wird (Hatate et al. 2018).

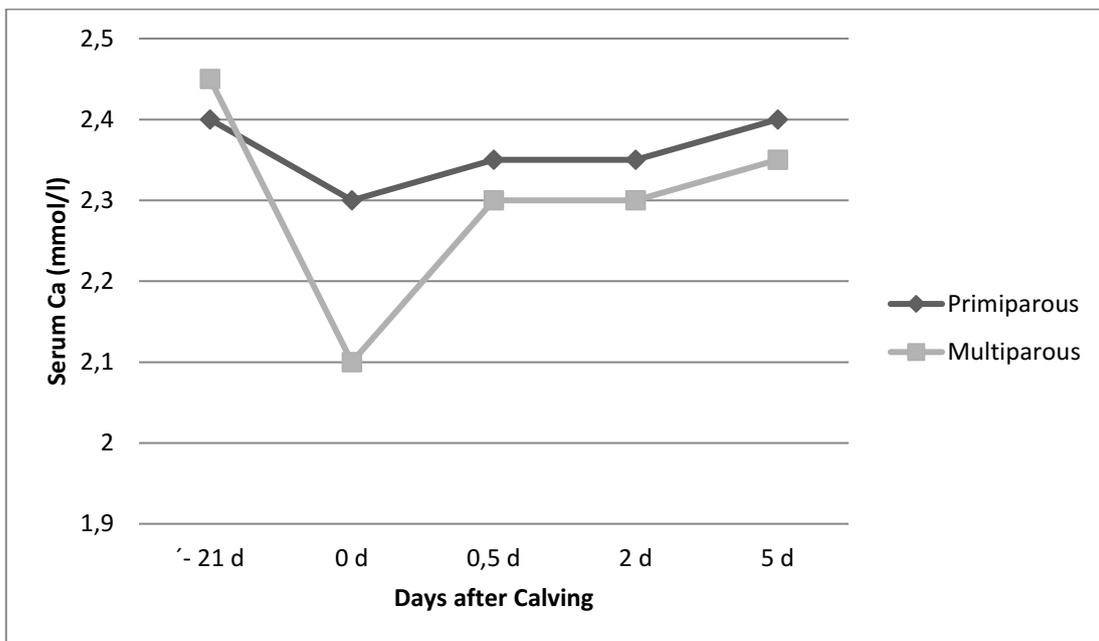


Abb. 12.1: Veränderungen der Kalzium-Serumkonzentrationen gegen den Zeitpunkt der Geburt in der primiparen (n = 9) und der multiparen (n = 9) Gruppen (-21 bis 5 Tage relativ zum Kalben; Mittelwert \pm SEM). (Hatate et al. 2018) Signifikante Abnahmen gegenüber den Konzentrationen beim 21. Tag in der multiparen Gruppe ($P < 0,01$)

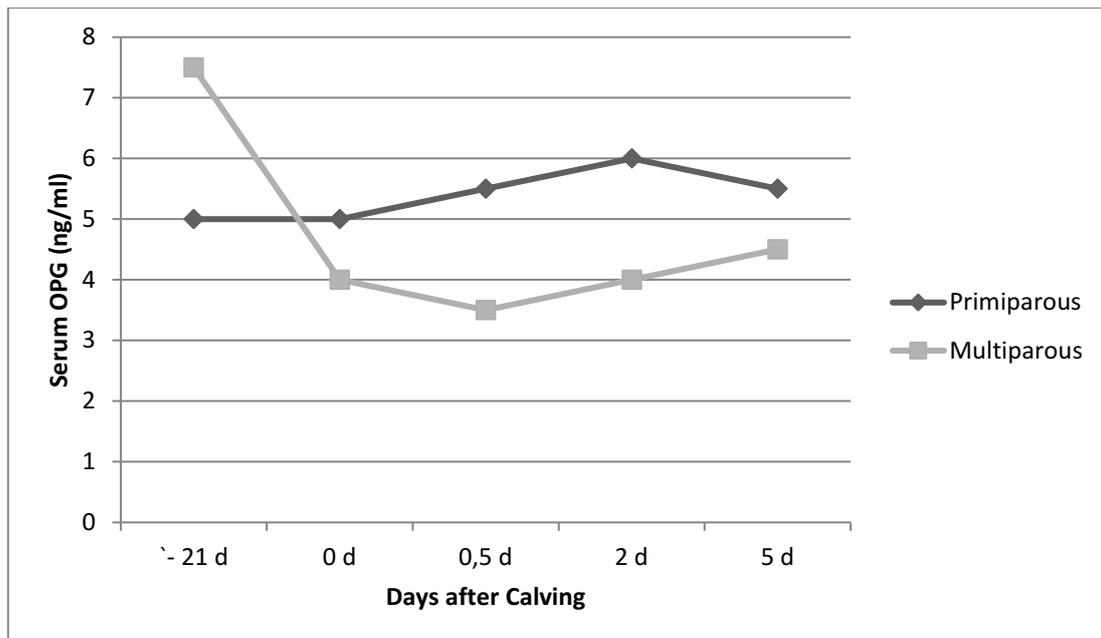


Abb. 12.2: OPG Konzentrationen im Serum von Primipara und Pluripara zwischen den 21. Tag vor und den fünften Tag nach der Abkalbung (Hatate et al. 2018). Vor der Abkalbung sind die OPG- und Kalziumkonzentration bei multiparen Kühen erhöht. Nach der Kalbung sind beide Konzentrationen niedriger als die der primiparen. OPG schützt vor Knochenmasseverlust. Man erkennt einen signifikanten Unterschied vom Wert bei 21. Tag in der multiparen Gruppe ($P < 0,01$).

3.3.7. Osteokalzin

Eine weitere Studie zeigte biochemischen Indikatoren einer knochenmetabolischen Aktivität bei Rindern mit Gebärparese (Lappeteläinen et al. 1993; Abb. 11). In dieser Studie wurden Kühe mit hochgradiger Hypokalzämie und Hypophosphatämie untersucht.

Bei diesen Rindern wurden die Osteokalzinkonzentrationen, welche die Osteoblastenaktivität widerspiegeln, im Serum bestimmt (Abb. 13). Dabei zeigten sich die Konzentrationen bei Kühen mit Gebärparese nach der Abkalbung erniedrigt. Estradiol hemmt effektiv die Knochenresorption. Es gab aber keine signifikanten Unterschiede zwischen paretischen und nicht paretischen Tieren. Die Vitamin A-Konzentration (Retinol) war hingegen bei den festliegenden Rindern signifikant erniedrigt (Lappeteläinen et al. 1993).

Während der Abkalbezeit nahmen auch die Vitamin A und Vitamin E (Tocopherol) Konzentrationen ab. Wegen der Kolostrumbildung in der peripartalen Zeit, werden der Kuh Vitamine entzogen, was wiederum Auswirkungen auf einen gesteigerten immunologischen und metabolischen Stress der Kuh hat. (Goff und Horst 1997).

Enzyme or compound	Paretic (n=21)	Nonparetic (n=30)	Nonpregnant (n=13)
Alkaline Phosphatase (IU/l)	129±5	146 ± 10	135 ± 18
Hydroxyproline (µmol/l)	13,7 ± 0,5	16,8 ± 1,0**	20,6 ± 1,1***
25(OH)D (nmol/l)	104,8 ± 13,2	100,8 ± 6,5	132,8 ± 12,0
1,25(OH)₂D (pmol/l)	216,7 ± 23,5	141,6 ± 11,3**	129,1 ± 16,8*
Osteocalcin (µg/l)	5,1 ± 0,3	8,0 ± 1,7	33,0 ± 6,3***##
Estradiol (nmol/l)	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,05 ± 0,03***##
Retinol (µmol/l)	0,64 ± 0,03	0,78 ± 0,03*	1,41 ± 0,10***##

Abb. 13: Unterschiede von paretischen Rindern: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001. Unterschiede von nicht paretischen Rindern: ## P < 0,001. Daten ausgedrückt als Mittelwert Konzentrationen (Lappeteläinen et al. 1993). In dieser Tabelle findet man die Metabolit Konzentrationen und die Enzym Aktivitäten bezogen auf die Stoffwechselaktivität der Knochen in paretischen und nicht paretischen periparturenten Kühen im Vergleich zur nicht trächtigen Kontrollgruppe. Die Blutproben wurden innerhalb von 6 Stunden vor und nach der Geburt entnommen.

4 Diskussion

Die Stoffwechselerkrankung Gebärpause wurde bereits im Jahr 1793 das erste Mal beschrieben (Horst 1997). Die Ursache liegt in einem Kalziummangel, verursacht durch den sprunghaften Anstieg des Kalziumbedarfes bei laktierenden Rindern nach der Geburt (Dirksen et al. 2002). Die Grundmechanismen für diese Stoffwechselerkrankung sind seit langem bekannt, dennoch gibt es noch viele offene Fragen betreffend die Ätiologie dieser Erkrankung. Da die Hypokalzämie als Folge das Festliegen des Rindes mit sich bringt und als Wegbereiter für zahlreiche andere Erkrankungen gilt, hat sie auch eine wirtschaftliche Bedeutung und beeinträchtigt das Tierwohl.

Über das Forschungsgebiet der Osteoimmunologie ist in der Tiermedizin noch sehr wenig bekannt. In der Humanmedizin hingegen ist das Thema und dessen Einfluss auf zahlreiche Erkrankungen ein etabliertes Forschungsgebiet um entzündliche Prozesse wie z.B. Arthropathien besser verstehen und fortgeschrittene Behandlungsmethoden entwickeln zu können.

In der vorliegenden Arbeit sollten mittels Literaturrecherche Hinweise auf einen möglichen Einfluss des Immunsystem auf die Knochenstoffwechselaktivität und deren Verbindung zu Hypokalzämie bei Kühen ermittelt werden. Die Ergebnisse der Literaturreche bestätigen, dass es sich bei der Osteoimmunologie um ein relativ junges Gebiet der veterinärmedizinischen Forschung handelt. Es konnten lediglich 24 Veröffentlichungen gefunden werden, von denen neun aus den letzten 19 Jahren stammen. Lediglich fünf Publikationen stammen aus dem Zeitraum vor 2000. Von den im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Veröffentlichungen wurden 24 in die Auswertung aufgenommen die sich mit osteoimmunologischen Prozessen beschäftigten wobei lediglich 10 davon explizit die Hypokalzämie behandelten (Aleri et al. 2016, Goff et al. 1992, Hatate et al. 2018, Jonsson et al. 2013, Kehrl et Goff 1989, Lappeteläinen et

al. 1993, Liesgang et al. 1998, Nagahata et al. 1988, Naito et al. 1990, Sato et al. 2013)

Das Studium der Literatur zeigte, dass vor allem drei wesentliche Moleküle die Osteoklastenfunktion regulieren und demnach einen Einfluss auf verschiedene Knochenerkrankungen haben. Diese drei Moleküle wurden in den letzten Jahrzehnten vertiefend untersucht: RANK, RANKL und OPG (Leibbrandt und Penninger 2008). Weiters wurde festgestellt, dass die molekulare Regulation der Osteoklasten von proinflammatorische Zytokinen kontrolliert wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse verbesserte sich auch das Verständnis über die strukturschonenden Wirkungen der antirheumatischen Arzneimitteltherapie. Darüber hinaus haben die jüngsten Fortschritte zum Verständnis der Osteophytenbildung durch die Regulation der Knochenformation bei Entzündungen beigetragen (Schett 2009).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass pluripare Kühe im Vergleich zu Primipara vor der Geburt eine erhöhte OPG-Konzentration im Blut aufweisen. Da OPG RANKL binden und somit die Verbindung zwischen RANK und RANKL verhindert (Lange et al. 2013, Serra et Chang 2014) wird angenommen, dass die Osteoklasten deswegen vor der Geburt bei pluriparen Tieren gehemmt sein könnten und somit die Hypokalzämie nicht adäquat ausgeglichen werden kann (Hatate et al. 2018). Die Osteoklasten haben die Wirkung den Knochen zu modulieren, indem sie Kalzium aus dem Knochen ins Blut resorbieren. Weil durch die erhöhte OPG-Konzentration bei Pluripara nun die osteoklastische Wirkung gedämpft wird, kann der erhöhte Kalziumbedarf bei den Pluripara im Vergleich zu den Primipara nicht gedeckt werden (Hatate et al. 2018). Dieser Effekt könnte eine mögliche Erklärung dafür darstellen, dass mit dem Alter des Rindes auch die Anfälligkeit an Milchfieber zu erkranken linear bis zum sechsten Lebensjahr ansteigt (Jonsson et al. 2013, Dirksen et al. 2002). Demzufolge scheinen weitere Studien angebracht, um diese Unterschiede näher zu beleuchten und der Frage nachzugehen, wie diese Vorgänge positiv zu beeinflussen sind, um das Auftreten der Gebärdparese zu verhindern. Diese Studien sollten demnach so aufgebaut sein, um ein besseres Verständnis für die erhöhten OPG

Konzentrationen bei pluriparen Kühen zu erlangen. Wie kommt es zu erhöhten OPG Konzentrationen und wie kann man diese Konzentrationssteigerungen erniedrigen? Warum können manche pluripare Kühe, welche während der Geburt, nicht an Milchfieber erkranken und andere schon?

Ähnlich Ergebnisse konnten auch für die Osteokalzinkonzentration gefunden werden. Osteokalzin nimmt, wie oben beschrieben, mit dem Alter der Tiere ab. Außerdem nimmt diese Konzentration bei trächtigen Kühen stärker ab, als bei altersgleichen Rindern, welche nicht trächtig sind (Lappeteläinen et al. 1993). Osteokalzin wird von den Osteoblasten aktiviert und gilt als Indikator für deren Aktivität. Eine erhöhte Konzentration im Blut deutet daher auf eine hohe Knochenbildungsaktivität der Osteoblasten hin. Erhöhte Osteokalzinwerte werden bei einer Osteomalazie-Erkrankung diagnostiziert. Das Team um Naito et al. (1990) entdeckte, dass die Osteokalzinwerte ab einen Tag vor bis drei Tage nach der Abkalbung stetig absinken (Naito et al. 1990). Vergleichend mit nicht trächtigen Kühen, ist die Osteokalzinkonzentration bei in Geburt stehenden Kühen erheblich reduziert und zeigt an, dass die Osteoblastenfunktion in diesen Tieren gehemmt ist. Laut dieser Studie scheint es so, als würde die erhöhte Östrogenkonzentration die Osteoblastenaktivität hemmen (Lappeteläinen et al. 1993). Um diese Theorie bestätigen zu können, wäre es notwendig auch die Osteokalzinkonzentration bei Kühen in Brunst, die ebenfalls eine erhöhte Östrogenkonzentration aufweisen, gemessen werden. Auch hier stellt sich die Frage, wie sehr die Gravidität oder die Immunsuppression den Knochenstoffwechsel und somit den Mineralstoffwechsel beeinflussen.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass das Immunsystem in einer komplexen Verbindung mit dem Knochenstoffwechsel steht (Goff und Horst 1997). Es ist bekannt, dass Kühe im Zeitraum vor der Geburt aufgrund einer erhöhten Progesteronkonzentration und während der Geburt aufgrund einer erhöhten Östrogen- und Kortisolkonzentration eine Immunsuppression aufweisen. Durch den Kortisolanstieg, bedingt durch den Stress der Abkalbung, sinkt die Zahl der neutrophilen Granulozyten (Horst et Jorgenson 1982, Goff et Horst 1997, Nagahata et al. 1988). Primipara weisen

dabei wiederum eine höhere Leukozyten- und Lymphozytenzahl als Pluripara auf (Jonsson et al. 2013). Dies wirft die Frage auf, ob Pluripara bei der Geburt einen größeren Stress erfahren als die Primipara. Dieser könnte durch eine stärkere Belastung ihres Stoffwechsels begründet sein, wie etwa durch vorangegangener Laktationen. Folglich wäre interessant, ob die Kortisolkonzentration bei Pluripara höher ist und deshalb auch die Leukozyten- und Lymphozytenzahlen niedriger sind (Kehrli und Goff 1989).

In einer anderen Untersuchung wurde berichtet, dass für ein optimal funktionierendes Immunsystem Immunzellen ein Aktivierungssignal, welches unter anderem auch aus Kalzium besteht, benötigen um aktiviert werden zu können (Kimura et al. 2006). Steht dem Organismus nun zu wenig Kalzium zur Verfügung, kann dies das Aktivierungssignal um Lymphozyten zu stimulieren abschwächen. Damit würde folglich auch die Immunantwort abgeschwächt ausfallen (Kimura et al. 2006).

Zusammenfassend hat die vorliegende Literaturrecherche gezeigt, dass der Knochenstoffwechsel mit dem Immunsystem eng verbunden ist. Diese Arbeit zeigt aber auch, dass es noch sehr viele offene Fragen zu dieser Thematik gibt, da dieses noch ein sehr junges Gebiet in der Medizin, speziell in der Veterinärmedizin darstellt. Zahlreiche Wechselwirkungen zwischen dem Knochenstoffwechsel, der Hypokalzämie und dem Immunsystem sind im Detail noch nicht bekannt. Man benötigt weitere Forschungen um den Einfluss einer Hypokalzämie auf den Knochenstoffwechsel und somit weiter auf das Immunsystem besser verstehen zu können. In Anlehnung auf die human orthopädische Medizin, scheinen daher weitere Studien für die osteoimmunologischen Vorgänge bei der Entstehung der Milchfieber Erkrankung notwendig.

5 Zusammenfassung

Die Gebärpause ist eine Stoffwechselerkrankung bei Rindern, die durch eine Hypokalzämie, oft gemeinsam mit einer Hypophosphatämie oder einem Magnesiummangel im Blut verursacht wird. Im Rahmen der vorliegenden Literaturrecherche wurden Hinweise auf eine mögliche Beteiligung der Osteoimmunologie auf die Ätiologie der Gebärpause evaluiert. Es zeigte sich dabei, dass es in diesem noch weitgehend unerforschten medizinischen Bereich viele offene Fragen zu geben scheint. Es wurden nur neun Forschungsberichte in der Osteoimmunologie bei Milchfieber seit 1989 gefunden, welche eine Verbindung zwischen dem Knochenstoffwechsel und dem Immunsystem feststellen. Diese zeigten, dass durch das Auftreten einer Hypokalzämie der Knochenstoffwechsel des Rindes stark beeinträchtigt wird. So wurde festgestellt, dass die Osteokalzinkonzentration im Blut bei trächtigen Rindern und bei älteren Rindern erniedrigt bzw. abnehmend ist. Dies widerspiegelt die erniedrigte Knochenstoffwechselaktivität. Unter anderem wurde auch beschrieben, dass die OPG (Osteoprotegerin) Konzentration im Blut mit fortschreitenden Laktationsjahren ansteigt. Dies wiederum ist eine mögliche Erklärung dafür, dass aufgrund der Inhibition der RANK (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) - RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) Verbindung das Milchfiebrisiko bei Kühen mit dem Alter linear ansteigt. Um weitere Fragen beantworten zu können, scheinen in diesem Gebiet noch weitere Untersuchungen in Anlehnung an die humanorthopädische Medizin angebracht.

6 Summary

Milk fever is a metabolic disease in cattle caused by hypocalcaemia, often in combination with hypophosphatemia or magnesium deficiency in the blood. By suffering from hypocalcaemia, the bone metabolism of a bovine is severely impaired. In the course of the present literature research only nine reports since 1989 have been found in the field of osteoimmunology regarding milk fever, which detect a link between bone metabolism and the immune system. It has been shown that blood levels of osteocalcin are decreased in pregnant cattle as well as in older cattle. This seems to reflect a decreased bone metabolic activity. Furthermore, it has been shown that the OPG (osteoprotegerin) concentration in the blood increases with the number of lactations in cows. This might in turn explain that, due to inhibition of the RANK (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) interaction, the risk of milk fever increases linearly with age.

The present study shows, that there are still many unanswered questions in the young field of osteoimmunology. In order to be able to answer further questions, more research is required in this evolving area, in line with human orthopaedic medicine.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
RANK	receptor activator of nuclear κ B
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand
TRANCE	tumor necrosis factor – related activation – induced cytokine
OPG	Osteoprotegerin
M-CSF	macrophage-colony stimulating Receptor
TNF	Tumornekrosefaktor
DC	Dendritische Zellen
IL	Interleukin
OCP	Osteoclast Precursors
TS	Trockensubstanz
IFN- α/β	Interferon
TGF- β	Tumor Growth Factor
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon-related Protein
CD40L	Ligand für CD40 Rezeptor
BMP-2	Bone Morphogenic Protein
LIF	Leukemia Inhibitory Factor
IGF-1	Insulin-like Growth Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
FK-506	Tacrolimus
LPS	Lipopolysacharide
PBMCs	peripheren mononukleären Blutzellen
Th	T Helfer Zelle

8 Literaturverzeichnis

Adkins, B., Leclerc, C., Marshall-Clarke, S. 2004. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 553

Aleri JW, Hine BC, Pyman MF, Mansell PD, Wales WJ, Mallard B, Fisher AD. 2016. Periparturient immunosuppression and strategies to improve dairy cow health during the periparturient period. *Research in Veterinary Science*, 108: 8-17 DOI 10.1016/j.rvsc.2016.07.007

Ardeshipour L, Dumitru C, Dann P, Sterpka J, VanHouten J, Kim W, Kostenuik P, Wysolmerski J. 2015. OPG Treatment Prevents Bone Loss During Lactation But Does Not Affect Milk Production or Maternal Calcium Metabolism. *Endocrinology*, 156 (8): 2762-2773 DOI 10.1210/en.2015-1232.

Arron JR, Choi Y. 2000. Bone versus immune system. *Nature*, 408 (6812): 535-536

Assmus G, Frerking H, Glässer H, Meermann A, Rosenberger G. 1985. *Buiatrik Band II Rinderkrankheiten*. Verlag M. und H. Schaper Hannover, 4. Auflage 111-113

Baeuerle PA, Henkel T. 1994. Function and activation of NF-kappaB in the Immune System. *Annual Review of Immunology*, 12: 141-179

Beitz DC, Burkhart DJ, Jacobson NL. 1974. Effects of calcium to phosphorus ratio in the diet of dairy cows on incidence of parturient paresis. *Journal of dairy science*, 57 (1): 49-55 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(74)84830-7

Berkowitz, R. S., Hill, J. A., Kurtz, C. B., Anderson, D. J. 1988. Effects of products of activated leukocytes (lymphokines and monokines) on the growth

of malignant trophoblast cells in vitro. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(1), 199-203

Boyce BF, Xing L. 2008. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of biochemistry and biophysics*, 473 (2): 139-146 DOI 10.1016/j.abb.2008.03.018

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey D. 2003. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423 (6937): 337-342 DOI 10.1038/nature01658

Braun U, Blatter M, Büchi R, Hässig M. 2012. Treatment of cows with milk fever using intravenous and oral calcium and phosphorus. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 154 (9): 381-388 DOI 10.1024/0036-7281/a000368.

Brown EM. 1991. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiological reviews*. 71 (2): 371-411.

Burns, W. R., Wang, Y., Tang, P. C., Ranjbaran, H., Iakimov, A., Kim, J., Tellides, G. 2005. Recruitment of CXCR3⁺ and CCR5⁺ T Cells and Production of Interferon- γ -Inducible Chemokines in Rejecting Human Arteries. *American journal of transplantation*, 5(6), 1226-1236

Capparelli C, Morony S, Warmington K, Adamu S, Lacey D, Dunston CR, Stouch B, Martin S, Kostenuik PJ. 2003. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. *Journal of bone and mineral research*, 18 (5): 852-858 DOI 10.1359/jbmr.2003.18.5.852

Crome, S. Q., Wang, A. Y., Levings, M. K. 2010. Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 159(2), 109-119

D'Amico L., Roato I. 2012. Cross-talk between T cells and osteoclasts in bone resorption. *Bonekey Rep.* 1: 82 DOI 10.1038/bonekey.2012.82

Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. 2008. The cell biology of bone metabolism. *Journal of clinical pathology* 61 (5): 577-587 DOI 10.1136/jcp.2007.048868

DeGaris PJ, Lean IJ. 2008. Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. *Veterinary Journal*, 176 (1): 58-69 DOI 10.1016/j.tvjl.2007.12.029

Dirksen G, Rosenberger G, Baumgartner W. Hrsg. 2002. *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. Mit 108 Übersichten; Literaturverz. auf CD-ROM. 4., vollst. neubearb. Aufl.* Berlin: Parey, 1245-1254

El-Samad H, Goff JP, Khammash M. 2002. Calcium homeostasis and parturient hypocalcemia: an integral feedback perspective. *Journal of theoretical biology*, 214 (1): 17-29

Erben RG, Engelhardt W. 2010. *Physiologie der Haustiere. Auflage 3*, Enke Verlag, Stuttgart: 653-660

Erdmann, A. A., Jung, U., Foley, J. E., Toda, Y. Fowler, D. H. 2004. Co-stimulated/Tc2 cells abrogate murine marrow graft rejection. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 10(9), 604-613

Faas, M., Bouman, A., Moesa, H., Heineman, M. J., de Leij, L., Schuiling, G. 2000. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response?. *Fertility and sterility*, 74(5), 1008-1013

Fürll M. 2005. *Stoffwechsel- und Mangelkrankheiten. Hofmann H. Rinderkrankheiten*, 2: 72-95

Fürll M, Oetzel R. 2002. Einfluss verschiedener CaCl₂-Formulierungen auf den Säure-Basen-Haushalt sowie den Mineralstoffwechsel bei Kühen. Gropp J, Ribbeck R (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind: 294–295. ISBN: 3-00-008948-9

George TD, Murphy GM, Burren B, Uren MF. 1995. Studies on the pathogenesis of bovine ephemeral fever IV: A comparison with the inflammatory events in milk fever of cattle. *Veterinary microbiology*, 46 (1-3): 131-142 DOI

Goff JP, Horst RL, Reinhardt TA. 1987. The pathophysiology and prevention of milk fever. *Veterinary medicine (USA)*, 82 (9): 943-947.

Goff JP, Naito Y, Kehrl ME Jr, Hayes P, Daley M. 1992. Physiologic effects of administration of interleukin 1 β in cows. *American Journal of Veterinary Research*, 53 (11): 1983-1987 DOI

Goff JP et Horst RL. 1997. Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. *Journal of dairy Sciences*, 80 (7): 1260-1268 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(97)76055-7

Goff JP. 1999. Treatment of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Balance Disorders. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 15 (3): 619-639. DOI 10.1016/S0749-0720(15)30167-5

Goff JP. 2000. Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders. *Veterinary clinics of north america: food animal practice*. 16 (2): 319-337.

Goff JP. 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Veterinary Journal*, 176 (1): 50-57 DOI 10.1016/j.tvjl.2007.12.020

Grabherr H, Spolders M, Lebzien P, Hüther L, Flachowsky G, Fürll M, Grün M. 2009. Effect of zeolite A on rumen fermentation and phosphorus metabolism in dairy cows. *Archives of animal nutrition*. 63 (4): 321-336.

Gruner J. 1992. *Rinderkrankheiten*. 3. Überarbeitete Auflage. Gustav Fischer Verlag, Jena Stuttgart 224-233

Gundberg CM, Grant FD, Conlin PR, Chen CJ, Brown EM, Jonnson PJ, Leboff MS. 1991. Acute changes in serum osteocalcin during induced hypocalcemia in humans. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 71: 438-443

Hatate K, Kawashima C, Hanada M, Kayano M. 2018. Short communication: Serum osteoprotegerin concentrations in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101 (7): DOI 10.3168/jds.2017-14275

Hibbs JW. 1950. Milk Fever (Parturient Paresis) in Dairy Cows-A Review. *Journal of Dairy Science*, 33 (10): 758-789. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(50)91966-7

Hofmann W. 2007. *Rinderkrankheiten Innere und chirurgische Erkrankungen des Rindes*. UTB Veterinärmedizin, 412

Horst RL, Jorgensen NA. 1982. Elevated Plasma Cortisol During Induced and Spontaneous Hypocalcemia in Ruminants. *Journal of Dairy Science*, 65 (12): 2332-2337 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(82)82505-8

Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. 1994. Calcium and vitamin D metabolism in the dairy cow. *Journal of dairy science*, 77 (7): 1936-1951 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(94)77140-X

Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA, Buxton DR. 1997. Strategies for Preventing Milk Fever in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 80 (7): 1269-1280. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(97)76056-9

Houe H, Østergaard S, Thilising-Hansen T, Jørgensen RJ, Larsen T, Sørensen JT, Blom JY. 2001. Milk fever and subclinical hypocalcaemia--an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 42 (1): 1-29.

Jonsson NN, Fortes MRS, Piper EK, Vankan DM, Prada J, Cisneros de J, Wittek T. 2013. Comparison of metabolic, hematological, and peripheral blood leukocyte cytokine profiles of dairy cows and heifers during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 96 (4): 2283-2292. DOI 10.3168/jds.2012-6173

Jorgensen RJ, Theilgaard P. 2014. Reducing the risk of milk fever (parturient hypocalcaemia) by supplementing dry cow rations with zeolite (synthetic sodium aluminium silicate) Proceedings of the 5th Australasian Dairy Science Symposium. In Proceedings of the 5th Australasian Dairy Science Symposium (p. 381).

Kamradt T, Amling M, Dankbar B, Dudeck A, Gunzer M, Ignatius A, Krönke G, Kubatzky K, Pap T, Prinz I, Schett G, Schinke T, Tuckermann JP, Waisman A. 2018. Gegenseitige Beeinflussung von Immunsystem und Knochen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 77 (1): 8-11

Kamgarpour R, Daniel RCW, Fenwick DC, McGuigan K, Murphy G. 1999. Postpartum Subclinical Hypocalcaemia and Effects on Ovarian Function and Uterine Involution in a Dairy Herd. *The Veterinary Journal* 158 (1): 59-67.

Kehrli ME, Goff JP. 1989. Periparturient Hypocalcemia in Cows: Effects on Peripheral Blood Neutrophil and Lymphocyte Function. *Journal of Dairy Science*, 72 (5): 1188-1196 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(89)79223-7

Kimura K, Reinhardt TA, Goff JP. 2006. Parturition and Hypocalcemia Blunts Calcium Signals in Immune Cells of Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 89 (7): 2588-2595 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(06)72335-9

König HE, Liebich HG. 2012. Anatomie der Haussäugetiere. Auflage 5, Schattauer GmbH, Stuttgart: 8-17

Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. 1998. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 93 (2): 165-176

Lange U, Teichmann J, Schett G, Neumann E, Müller-Ladner U. 2013. Osteoimmunologie: Wie die Entzündung den Knochenstoffwechsel beeinflusst. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 138 (37): 1845-1849 DOI 10.1055/s-0033-1349486

Lappeteläinen R, Lappeteläinen E, Hassinen T, Hahl M, Pirskanen A, Mäenpää PH. 1993. Biochemical Indicators of Bone Metabolic Activity in Bovine Periparturient Hypocalcemia. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 40 (1): 67-72

Lee, J. H., Ulrich, B., Cho, J., Park, J., Kim, C. H. 2011. Progesterone promotes differentiation of human cord blood fetal T cells into T regulatory cells but suppresses their differentiation into Th17 cells. *The Journal of Immunology*, 187(4), 1778-1787

Leibbrandt A, Penninger JM. 2008. RANK/RANKL: Regulators of Immune Responses and Bone Physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1143: 123-150 DOI 10.1196/annals.1443.016.

Limmer A, Wirtz DC. 2017. Osteoimmunology: Influence of the Immune System on Bone Regeneration and Consumption. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 155 (3): 273-280 DOI 10.1055/s-0043-100100.

Liesgang A, Sassi ML, Risteli J, Eicher R, Wanner M, Riond JL. 1998. Comparison of Bone Resorption Markers during Hypocalcemia in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 81 (10): 2614-2622 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(98)75819-9

Löffler LM. 2006. Untersuchungen zum Einfluss intraruminal verabreichter Saurer Salze auf den systemischen Säuren-Basen-Status. Henderson-Hasselbalch-Modell, Stewart-Modell bei Kühen (Doctoral dissertation).

Maeda, Y., Ohtsuka, H., Tomioka, M., Oikawa, M. 2013. Effect of progesterone on Th1/Th2/Th17 and regulatory T cell-related genes in peripheral blood mononuclear cells during pregnancy in cows. *Veterinary research communications*, 37(1), 43-49

Manolagas SC. 2000. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 21 (2): 115-137 DOI 10.1210/edrv.21.2.0395

Mao, G., Wang, J., Kang, Y., Tai, P., Wen, J., Zou, Q., Wang, B. 2010. Progesterone increases systemic and local uterine proportions of CD4+ CD25+ Treg cells during midterm pregnancy in mice. *Endocrinology*, 151(11), 5477-5488.

Martin-Tereso J, Martens H. 2014. Calcium and Magnesium Physiology and Nutrition in Relation to the Prevention of Milk Fever and Tetany (Dietary Management of Macrominerals in Preventing Disease). *The veterinary clinics of North America, Food animal practice*. 30 (3): 643-670 DOI 10.1016/j.cvfa.2014.07.007

Martinez, N., Risco, C. A., Lima, F. S., Bisinotto, R. S., Greco, L. F., Ribeiro, E. S., Maunsell F., Galvao K., Santos J. E. P. (2012). Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low

or high risk of developing uterine disease. *Journal of dairy science*, 95(12), 7158-7172.

Massey CD, Wang C, Donovan GA, Beede DK. 1993. Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203 (6), 852-853.

Mensah KA, J LI, Schwarz EM. 2009. The emerging field of osteoimmunology. *Immunologic research* 45 (2-3): 100-113 DOI 10.1007/s12026-009-8093-x

Miyaura, H. und Iwata, M. 2002. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *The Journal of Immunology*, 168(3), 1087-1094

Monterroso, V. H., und Hansen, P. J. 1993. Regulation of bovine and ovine lymphocyte proliferation by progesterone: modulation by steroid receptor antagonists and physiological status. *European Journal of Endocrinology*, 129(6), 532-535

Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., Coffman, R. L. 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of immunology*, 136(7), 2348-2357.

Murray RD, Horsfield JE, McCormick WD, Williams HJ, Ward D. 2008. Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. *Vet Rec*, 163 (19): 561-565

Nagahata H, Makino S, Takeda S, Takahashi H, Noda H. 1988. Assessment of neutrophil function in dairy cow during the perinatal period. *Journal of Veterinary Medicine, Serie B* (35): 1-10

Naito Y, Shindo N, Sato R, Murakami D. 1990. Plasma osteocalcin in periparturient and postparturient cows: Correlation with plasma 1,25-

dihydroxyvitamin D, calcium and inorganic phosphorus. *J. Dairy Sci.* 73: 3481-3484.

Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, Morinaga T, Higashio K. 1998. RANK Is the Essential Signaling Receptor for Osteoclast Differentiation Factor in Osteoclastogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 253 (2): 395-400 DOI 10.1006/bbrc.1998.9788

Ndiaye, K., Poole, D. H., Walusimbi, S., Cannon, M. J., Toyokawa, K., Maalouf, S. W., Pate, J. L. (2012). Progesterone effects on lymphocytes may be mediated by membrane progesterone receptors. *Journal of reproductive immunology*, 95(1-2), 15-26

Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. 2005. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis and rheumatology*, 52 (10): 2960-2967 DOI 10.1002/art.21361

Oetzel GR. 2000. Management of Dry Cows for the Prevention of Milk Fever and Other Mineral Disorders. *Veterinary clinics of North America: Food Animal Practice*, 16 (2) 369-386

Ohtsuka, H., Murase, Y., Ando, T., Kohiruimaki, M., Mukai, M., Oikawa, M., Morris, S. 2009. Effect of body condition score of the dairy cow on the in vitro immune response of peripheral blood mononuclear cells to progesterone stimulation. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(5), 549-553

Raisz LG, Trummel CL, Holick MF, DeLuca HL. 1972. 1, 25-dihydroxycholecalciferol: a potent stimulator of bone resorption in tissue culture. *Science*. 175 (4023): 768-769.

Ralston SH, Schett G. 2018. Osteoimmunology. *Calcified Tissue International*, 102 (5): 501-502 DOI 10.1007/s00223-018-0421-5

Rauner N, Sipos W, Pietschmann P. 2007. Osteoimmunology. *International Archives of Allergy and Immunology*, 143 (1): 31-48 DOI 10.1159/000098223

Rifas L, Weitzmann MN. 2009. A novel secreted osteoclastogenic factor of activated T cells (SOFAT) induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner. *Arthritis Rheumatology*, 60 (11): 3324-3335 DOI 10.1002/art.24877

Salomon F, Geyer H, Gille U. 2008. *Anatomie für die Tiermedizin*. Auflage 2. Verlag Enke, Stuttgart

Saito, S., Nakashima, A., Shima, T., Ito, M. 2010. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *American journal of reproductive immunology*, 63(6), 601-610

Samraus HH. 1997. Grundbegriffe im Tierschutz. In H.H. Samraus, A. Steiger (Hrsg.), *Das Buch vom Tierschutz*. Ferdinand Enke: 30-39

Sartori, R., und Barros, C. M. 2011. Reproductive cycles in *Bos indicus* cattle. *Animal reproduction science*, 124(3-4), 244-250

Sato R, Onda K, Ochiai H, Iriki T, Yamazaki Y, Wada Y. 2011. Serum osteocalcin in dairy cows: Age-related changes and periparturient variation. *Research in veterinary science*, 91 (2): 196-198 DOI 10.1016/j.rvsc.2010.12.007

Sato R, Onda K, Kato H, Ochiai H, Kawai K, Iriki T, Kaneko K, Yamazaki Y, Wada Y. 2013. An evaluation of the effect of age and the periparturient period on bone metabolism in dairy cows as measured by serum bone-specific alkaline phosphatase activity and urinary deoxypyridinoline concentration. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 197 (2): 358-362 DOI 10.1016/j.tvjl.2013.01.013

Sciorsci RL, Dell'Áquila ME, Minoia P. 2001. Effects of Naloxone on Calcium Turnover in Cows Affected by Milk Fever. *Journal of Dairy Science*, 84 (7): 1627-1632 DOI 10.3168/jds.S0022-0302(01)74597-3

Schett G. 2009. Osteoimmunology in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.*, 11 (1): 210 DOI 10.1186/ar2571

Serra A, Chang HD. 2014. Interferenz Immunsystem und Knochenreparatur. *Zeitschrift für Rheumatologie* 73 (2): 163-164 DOI <https://doi.org/10.1007/s00393-013->

Silvestre, F. T., Carvalho, T. S. M., Crawford, P. C., Santos, J. E. P., Staples, C. R., Jenkins, T., Thatcher, W. W. (2011). Effects of differential supplementation of fatty acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: II. Neutrophil fatty acids and function, and acute phase proteins. *Journal of Dairy Science*, 94(5), 2285-2301.

Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. 1997. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89 (2): 309-319 DOI 10.1016/S0092-8674(00)80209-3

Stolina M, Schett G, Dwyer D, Vonderfecht S, Middleton S, Duryea D, Pacheco E, Van D, Bolon B, Feige U, Zack D, Kostenuik P. 2009. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNF α or anti-IL-1 therapies. *Arthritis Res Ther.*, 11 (6): 187 DOI 10.1186/ar2879

Stöber, M. *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. (2002).

Stupphann D, Pietschmann P. 2008. Sekundäre Osteoporose – Abgrenzung zur primären Osteoporose. *Journal für Mineralstoffwechsel und Muskuloskelettale Erkrankungen*, 15 (1): 2-5

Thilsing-Hansen T, Jorgensen RJ, Ostergaard S. 2001. Milk Fever Control Principles: A Review. *Acta veterinaria scandinavica* 2002, 43: 1 DOI 10.1186/1751-0147-43-1

Thilsing-Hansen T, Jørgensen RJ, Enemark JM, Zelvyte R, Sederevicius A. 2003. The effect of zeolite A supplementation in the dry period on blood mineral status around calving. *Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum*, 97: 87-95.

Troxler J. 2010. Die Rolle des Tierarztes im Tierschutz. In J. Baumgartner, D. Lexer (Hrsg.), *Tierschutz. Anspruch-Verantwortung-Realität*. 2. Tagung der Plattform Österreichische TierärztInnen für Tierschutz: 37-39.

Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Sasaki T, Nishihara T, Koga T, Martin TJ, Suda T. 1990. Origin of Osteoclasts: Mature Monocytes and Macrophages are capable of differentiating into Osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87 (18): 7260-7264 DOI 10.1073/pnas.87.18.7260

Van de Braak AE, Van't Klooster AT, Malesteint A. 1986. Influence of prepartum calcium intake on calcium mobilization rate around parturition in dairy cows fed at a high prepartum feeding level. *Veterinary Quarterly*, 8 (1): 24-37.

von Boehmer, H. 2005. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nature immunology*, 6(4), 338

Walsh MC, Takegahara N, Kim H, Choi Y. 2018. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nature reviews Rheumatology*, 14 (3): 146-156 DOI 10.1038/nrrheum.2017.213.

Wettemann RP. 1980. Postpartum endocrine function of cattle, sheep and swine. *Journal of animal science*, 51 (2): 2-15

Whiteford LC, Sheldon IM. 2005. Association between clinical hypocalcaemia and postpartum endometritis. *Vet. Rec*, 157: 202-203

Wong BR, Josien R, Choi Y. 1999. TRANCE is a TNF family member that regulates dendritic cell and osteoclast function. *Journal of leukocyte biology*, 65 (6): 715-724 DOI 10.1002/jlb.65.6.715

Ziegler R. 2001. Hypercalcemic crisis. *Journal of the American Society of Nephrology* 12 (1): 3-9.

Zepperitz H. 1992. Untersuchungen zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der Gebärparese des Rindes unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens des ionisierten Calciums im Blut und des Einsatzes von Vitamin D3 und 25-bzw. 1 [alpha]-Hydroxycholecalciferol [1alpha-Hydroxycholecalciferol] (Doctoral dissertation, Verlag nicht ermittelbar).

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Kalziumaufteilung in der Milchkuh (Löffler 2006)

Abb. 2: Differentialdiagnosen zu festliegenden Tieren (Hofmann 2007)

Abb. 3: Eine gegenüberstellung der Kalziumkonzentration im Blut durch eine intravenöse (links) und einer subcutanen (rechts) Kalziuminjektion (Goff 1999).

Abb.4: Binde und Stützgewebe; 148 Schädeldach eines menschlichen Foeten als Beispiel für die desmale = direkte Knochenbildung, HE Färbung, Vergr. 150fach; 149 Knochenbälkchen aus dem Hundefoeten, HE Färbung, Vergr. 95fach (aus: Sobotta Atlas Histologie, 7. Auflage, 75)

Abb. 5: Knochen und Stützgewebe; Phasen der Ersatzknochenbildung, HE Färbung, Vergr. 80fach (Sobotta Atlas Histologie, Auflage 7, Seite: 78)

Abb. 6: Die Rollen von OPG und RANK-L für den Auf- und Abbau des Knochens (Richards JB et al. 2012); RANK= Receptor activator of nuclear κ B; RANKL= Receptor activator of nuclear factor κ B ligand; OPG= Osteoprotegerin

Abb. 7.: Der Vergleich zwischen der Kortisol- und der Kalziumkonzentration im Plasma während der Kalbezeit (Horst und Jorgenson 1982)

Abb. 8: Diese Tabellen zeigen die Konzentrationsunterschiede von neutrophilen Granulozyten ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) und Lymphozyten ($\times 1,000 / \mu\text{L}$) im Blut bei normokalzämischen ($\text{Ca} > 8.59 \text{ mg} / \text{dL}$) und an subklinischen hypokalzämischen ($\text{Ca} \leq 8.59 \text{ mg} / \text{dL}$) leidenden Kühen ein bis drei Tage nach der Geburt Martinez et al. 2012).

Abb. 9: Wirkungen einer Hypokalzämie in Kühen auf die Neutrophilen- und Lymphozytenfunktion (Kehrli und Goff 1989)

Abb. 10: Auswirkungen verschiedener Zytokine des Immunsystems auf den Knochenmetabolismus (nach Datta et al. 2008). RANKL= Receptor Activator of NF- κ B Ligand; IL= Interleukin; TNF= Tumornekrosefaktor; IFN= Interferon; TGF= Tumor Growth Factor; M-CSF= Macrophage Colony-Stimulating Factor; GM-CSF= Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor; MCP-1= Monocyte Chemotactic Protein; OPG= Osteoprotegerin

Abb. 11: Faktoren, welche die Expression von RANKL, OPG und RANK beeinflussen (Leibbrandt et Penninger 2008) PTH= Parathormon; PTHrP= Parathormon-related Protein; TNF= Tumornekrosefaktor; IL= Interleukin; CD40L= Ligand für CD40 Rezeptor; TGF= Transforming Growth Factor; BMP-2= Bone Morphogenic Protein 2; LIF= Leukemia Inhibitory Factor; IGF= Insulin-like Growth Factor; VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor; FK-506= Tacrolimus; LPS= Lipopolysaccharide

Abb. 12.1: Veränderungen der Kalzium-Serumkonzentrationen gegen den Zeitpunkt der Geburt in der primiparen (n = 9) und der multiparen (n = 9) Gruppen (-21 bis 5 Tage relativ zum Kalben; Mittelwert \pm SEM). (Hatate et al. 2018) Signifikante Abnahmen gegenüber den Konzentrationen beim 21. Tag in der multiparen Gruppe (P <0,01)

Abb. 12.2: OPG Konzentrationen im Serum von Primipara und Pluripara zwischen den 21. Tag vor und den fünften Tag nach der Abkalbung (Hatate et al. 2018). Vor der Abkalbung sind die OPG- und Kalziumkonzentration bei multiparen Kühen erhöht. Nach der Kalbung sind beide Konzentrationen niedriger als die der primiparen. OPG schützt vor Knochenmasseverlust. Man erkennt einen signifikanten Unterschied vom Wert bei 21. Tag in der multiparen Gruppe (P <0,01).

Abb. 13: Unterschiede von paretischen Rindern: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001. Unterschiede von nicht paretischen Rindern: # P < 0,001. Daten ausgedrückt als Mittelwert Konzentrationen (Lappeteläinen et al. 1993). In dieser Tabelle findet man die Metabolit Konzentrationen und die Enzym

Aktivitäten bezogen auf die Stoffwechselaktivität der Knochen in paretischen und nicht paretischen peripaturienten Kühen im Vergleich zur nicht trächtigen Kontrollgruppe.