

HAPTOGLOBIN – WAS SAGT DAS DEM TIERARZT

EINLEITUNG

Insbesondere die Transitphase ist für Milchkühe aufgrund der stetig steigenden Milchleistung eine Phase mit hohem gesundheitlichem Risiko. Unter Rinderphysiologen ist das Interesse an subklinischen Entzündungen während der vergangenen Jahrzehnte kontinuierlich gestiegen. Durch viele Studien ist inzwischen erwiesen, dass im Grunde alle Hochleistungskühe insbesondere nach der Kalbung mehr oder weniger stark ausgeprägte systemische Entzündungen entwickeln (Bradford, 2015). Vielfach wird diese Entzündungsreaktion aber bereits ante partum angestoßen (Trevisi, 2015). Diese systemischen Entzündungen sind als Begleiterscheinung des metabolischen Syndroms beim Menschen bereits bestens bekannt. Deshalb lohnt sich ein Blick in die wissenschaftliche Literatur der Humanmedizin. Huber und von Baehr (2014) bezeichnen die chronisch systemischen Entzündungen beim Menschen als „die Epidemie des 21. Jahrhunderts“. Die Autoren treffen zwei bemerkenswerte Aussagen:

- „Die Entzündungsantwort ist die universelle „Alarmreaktion“ des Organismus, die auf (oft gleichzeitig mehrere) Stressoren verschiedenen Ursprunges mehr oder weniger uniform abläuft.“
- „... wird deutlich, dass das Immunsystem für die akute Entzündungsantwort gegen bedrohende Erreger geschaffen ist und es evolutionsbiologisch für chronische Entzündungen nicht vorbereitet ist“.

Die Herausforderung für den Tierarzt liegt nun darin, diese subklinischen systemischen Entzündungen zu diagnostizieren. Denn die Schwierigkeit ist, dass die Tiere meist keinerlei klinische Symptome zeigen. Zur Verdeutlichung sei hier der Vergleich mit dem Diabetiker erlaubt. Weder für den Patienten selbst noch für den Arzt sind irgendwelche klinischen Symptome erkennbar. Das Problem tritt erst dann offen zu Tage, wenn es zu den bekannten Wundheilungsstörungen an den Extremitäten kommt. Im Folgenden soll nun der Frage nachgegangen werden, wie diese systemischen Entzündungen durch den Tierarzt erkannt werden können. Es erscheint erforderlich, sich zunächst noch einmal ausführlicher mit den chronischen systemischen Entzündungen an sich zu beschäftigen.

ENTZÜNDUNGEN: AKUT / CHRONISCH / SYSTEMISCH

Die Entzündungen und der Zusammenhang mit dem Energiestoffwechsel der Kuh und der Futteraufnahme zu Beginn der Laktation

wurden im Rahmen der AVA Haupttagung in der Vergangenheit bereits wiederholt thematisiert (Fürl, 2015; Menn, 2015), nachzulesen im Tagungsband 2015. Diese Ausführungen sollen hier aber noch mit weiteren Erkenntnissen und Denkansätzen ergänzt werden.

Akute und chronische Entzündungen unterscheiden sich dadurch, dass Erstere nach einer sogenannten Anlaufphase umschalten in die Adaptationsphase und sich dann im weiteren Verlauf wieder auflösen. Chronische Entzündungen hingegen flimmern unterschiedlich lang andauernd auf einem niedrigen Level vor sich hin, verharren sozusagen in der Anlaufphase. Interessant ist hier zu erwähnen, dass für die Anlaufphase der akuten Entzündungen vermehrt Glukose zur Verfügung stehen muss, während nach Umschalten in die Adaptationsphase eher Fett oxidiert wird (Liu et al. 2012). Die Verfügbarkeit dieser Substrate bei der Transitkuh passt dazu, da der Stoffwechsel nach dem Kalben durch Glukosemangel und Körperfettmobilisierung vermehrt Fett oxidieren muss. Der Terminus „systemisch“ bedeutet, dass alle Organe, das gesamte Gewebe, der gesamte Organismus betroffen sind. Vergleicht man die Entwicklung beim Menschen über die letzten Jahrzehnte hin zu Zivilisationskrankheiten wie Diabetes Mellitus Typ 2 oder metabolischem Syndrom mit der Entwicklung der Milchkuh von einer 4.000 l-Kuh vor 50 oder 60 Jahren zu einer 12.000 l-Kuh (oder noch mehr) heutzutage, so lassen sich durchaus Parallelen feststellen. Auch die Ketose und die Azidose der Milchkuh werden als Zivilisationskrankheiten der Milchkuh bezeichnet (Kalchreuter, 2012). In beiden Fällen ist es ohne Zweifel so, dass diese Entwicklung evolutionsbiologisch so nicht vorgesehen war bzw. auch mit dieser enormen Intensität und Geschwindigkeit niemals vorangetrieben worden wäre. Insofern drängt sich daraus unmittelbar die Frage auf, ob die Kuh auf Stoffwechselsituationen wie Insulinresistenz, systemische Entzündungen und die negative Energiebilanz eines solchen Ausmaßes und einer solchen Dauer evolutionsbiologisch wirklich vorbereitet hat.  ist davon auszugehen, dass dies nicht der Fall ist. Dafür spricht auch, dass Wissenschaftler, die auf Gebieten wie chronisch systemischen Entzündungen, Zellstress (ER-Stress), Sozialstress (Unterordnung, Mobbing) oder Rolle des cholinergen Systems forschen, sehr häufig zu eben dieser Schlussfolgerung kommen, dass das Immunsystem während der Evolution nicht auf diese Anforderungen ausgerichtet wurde (Shaked et al., 2009, Huber und von Baehr, 2014, Soreq, 2015, Meydan et. al., 2016, Sapolsky, 2016). So postulieren Meydan et al. (2016), dass die „Evolution blind gewesen

sein könnte“ im Hinblick auf negative Trigger, die beim Menschen erst in der postreproduktiven Phase auftreten, einem Lebensabschnitt also, der über Jahrtausende kaum erreicht wurde. Auch das heutige Leistungsniveau der Kühe wurde erst während der letzten Dekaden mit vergleichsweise rasanter Geschwindigkeit erreicht. Trevisi et al. (2015) beschäftigen sich ebenso kritisch mit der Frage, welche Rolle der Evolution in diesem Problemfeld zukommt. So jedenfalls mag man die folgende Abbildung aus dem Vortrag „Nutritional effects on immunology and inflammation of dairy cattle“ interpretieren. Dieser Denkansatz geht in dieselbe Richtung wie die eingangs von Huber u. von Baehr zitierte Aussage.

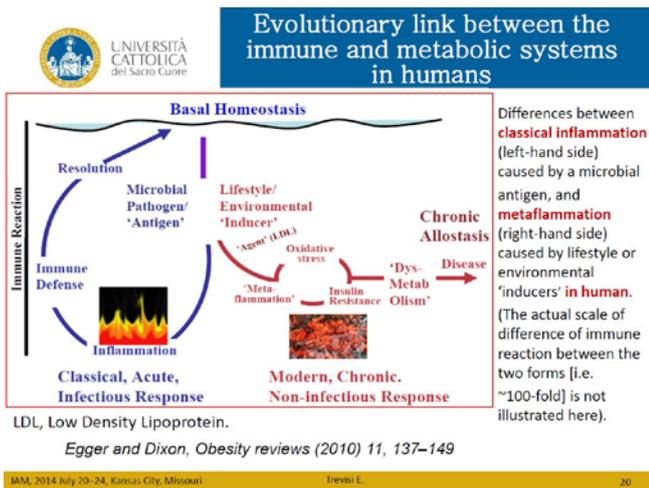


Abb. 1: Beziehung zwischen Evolution und Immun- und Stoffwechselsystem beim Menschen (Trevisi, 2014)

Bleibe noch die Frage zu untersuchen, inwieweit es tatsächlich berechtigt ist, diese Zusammenhänge vom Menschen auf die Hochleistungskuh zu übertragen. Dazu ist zunächst zu beachten, dass diese Erkenntnisse erst mithilfe der molekularbiologischen Methoden gewonnen werden konnten, die Einblicke tief in den Zellstoffwechsel ermöglichen. Für den Zellstress beispielsweise gilt, dass es sich um eine hochkomplexe zelluläre Stressreaktion handelt, die für das Überleben von eukaryontischen Zellen essentiell ist (Gülow und Hass, 2001). Da aber alle höher entwickelten Organismen inklusive der Pflanzen aus eukaryontischen Zellen bestehen, ist davon auszugehen, dass diese Feststellung speziesübergreifend gilt. Soreq (2017) ist überzeugt, dass diese „Prognosen auch für Kühe und Schweine gültig sind.“ Sie sieht einen relevanten Zusammenhang. Martens arbeitete bereits 2010 heraus, dass die Auslöser der Insulinresistenz bei Mensch und Kuh zwar verschieden sind, der weitere Weg über die Entzündungen dann aber identisch ist. Ferner entstammen auch die Erkenntnisse über den ER-Stress bei der Milchkuh wie auch bei der Sau (Ringseis et al, 2014, Rosenbaum, 2013) aus der Überprüfung, ob denn dieses beim Menschen längst bekannte Phänomen auch bei den landwirtschaftlichen Nutztieren relevant ist.

Wenn auch die Auslöser zwischen Mensch und Tier (Kuh, Sau, Geflügel) nicht uneingeschränkt übereinstimmen und die Ausgangssituation zum Teil unterschiedlich ist, so häufen sich doch die

deutlichen Hinweise, dass die systemischen chronischen Entzündungen auch bei unseren landwirtschaftlichen Hochleistungstieren als Epidemie des 21. Jahrhunderts bezeichnet werden können (nach Huber u. von Baehr, 2014). Die folgende Abbildung veranschaulicht, welche Stressoren bei der Milchkuh die systemischen Entzündungen auslösen können:



Abb. 2: Auslöser von Systemischen Entzündungen bei der Milchkuh (Bradford, 2015, ergänzt von Koch und Scheu, 2016).

MÖGLICHKEITEN DER DIAGNOSE

Leberindices

Insbesondere eine Arbeitsgruppe der Universität in Piacenza, Italien, beschäftigt sich seit vielen Jahren intensiv mit der Frage, welche Möglichkeiten es gibt, subklinische Entzündungen und andere Stoffwechselstörungen zu diagnostizieren mit dem Ziel, klinische Spätfolgen wie Mastitis, Metritis, Laminitis, aber auch Ketose zu antizipieren. Ausführlich diskutiert werden der Leberfunktionsindex (LFI) und der Leberaktivitätsindex (LAI). Abbildung 3 stellt schematisch dar, inwieweit diese beiden Indices „helfen, das Schicksal der Kühe vorherzusehen“.

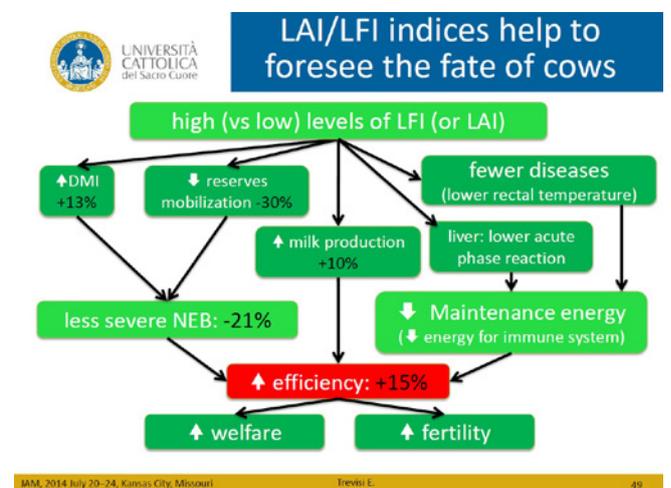


Abb. 3: Leberaktivitätsindex und Leberfunktionsindex als Hilfsmittel im metabolischen Monitoring (Trevisi, 2014)

In einer weiteren Publikation beschäftigt sich diese Arbeitsgruppe mit der Anwendung dieser Indices zur Überwachung des Gesundheitsstatus von Milchviehherden (Bertoni und Trevisi, 2013). Die beiden Indices sind in der Folgenden Abbildung 4 zusammengefasst (Trevisi 2014):



LAI and LFI
 (Trevisi et al., 2001; Bertoni et al., JDS 2008; Bertoni & Trevisi, 2013; Looer et al., 2013)

LAI (liver activity index) considers plasma changes of 3 -APP in the 1st month of lactation (weekly blood samples):

- albumins
- cholesterol (= lipoproteins)
- vitamin A (= Retinol Binding Protein)

- Data of 3 plasma indices are transformed to z-distributions
- The final LAI of each cow is calculated from the average of the 3 z-scores, during the 1st month of lactation

LFI (liver functionality index) is based on changes between 3 and 28 DIM of 3 -APP:

- + albumin, cholesterol (= lipoproteins), bilirubin

$$LFI = \frac{\text{albumins index} - 17,71}{1,08} + \frac{\text{cholesterol index} - 2,57}{0,43} - \frac{\text{bilirubin index} - 6,08}{2,17}$$

JMM, 2014 July 20-24, Kansas City, Missouri Trevisi L. 42

Abb. 4: Leberaktivitäts- und Leberfunktionsindex (Trevisi 2014)

Zur vertiefenden Information dazu wird auf die genannte Literatur verwiesen.

AKUTE-PHASE-PROTEINE

Ebenso ausführlich werden die Akute-Phase-Proteine als geeignete Parameter für die Diagnose von systemischen Entzündungen diskutiert. Die Akute-Phase-Reaktion ist die erste Phase einer Entzündungsreaktion (Gruys et al., 2005). Unter diesen Bedingungen steigt die im Blut zirkulierende Menge an proinflammatorischen Cytokinen. Diese rufen eine ganze Kaskade an systemischen Reaktionen hervor, u.a. eine deutliche Veränderung der Konzentration einiger Plasmaproteine, der sogenannten Akute-Phase-Proteine (Paulina und Tadeusz, 2011). Diese werden hauptsächlich in Leberzellen synthetisiert, vgl. Abb. 4.

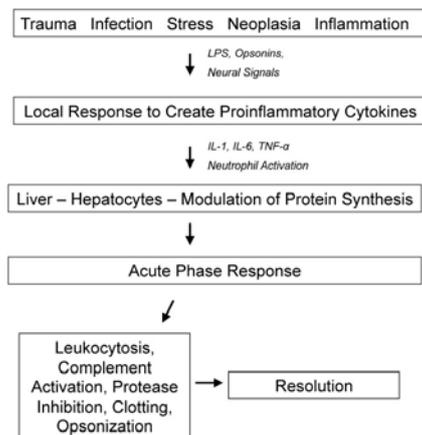


Abb. 4: Die Akute-Phase-Reaktion (Cray, 2009)

Die Akute-Phase-Proteine sind ein wertvoller Indikator für das Ausmaß einer Entzündung und reagieren am deutlichsten bei ersten akuten Fällen wie z.B. einer Sepsis. Aber auch in Fällen milder, subklinischer Entzündungen und Stress sind Konzentrationsänderungen messbar (Raynes, 2015). Die Menge der gebildeten unterschiedlichen Akute-Phase-Proteine und die Eignung, als Reaktion auf einen Trigger eine systemische Schädigung anzuzeigen, differiert von Spezies zu Spezies wie in Tabelle 1 im Überblick dargestellt.

Species	Major (>10-fold increase)	Moderate (1- to 10-fold increase)
Cat	α1-acid glycoprotein, serum amyloid A	haptoglobin
Chicken	none	α1-acid glycoprotein, ceruloplasmin, serum amyloid A, transferrin
Cow	haptoglobin, serum amyloid A	α1-acid glycoprotein, C-reactive protein, fibrinogen
Dog	C-reactive protein, serum amyloid A	α1-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin
Goat	haptoglobin, serum amyloid A	fibrinogen
Horse	serum amyloid A	fibrinogen, haptoglobin
Human	C-reactive protein, serum amyloid A	α1-acid glycoprotein, fibrinogen, haptoglobin
Mouse	haptoglobin, serum amyloid A, serum amyloid P	C-reactive protein, fibrinogen
Nonhuman Primates	C-reactive protein	α2-macroglobulin, fibrinogen, serum amyloid A
Pig	haptoglobin, serum amyloid A, major acute phase protein	α1-acid glycoprotein
Rabbit	haptoglobin, serum amyloid A	α1-acid glycoprotein, C-reactive protein, fibrinogen
Rat	α1-acid glycoprotein, α2-macroglobulin	C-reactive protein, fibrinogen, haptoglobin
Sheep	haptoglobin, serum amyloid A	α1-acid glycoprotein, C-reactive protein

Tab. 1: Haupt-Akute-Phase-Proteine nach Spezies (Cray, 2009)

Als Haupt-Akute-Phase-Proteine bei der Kuh werden Haptoglobin und Serum-Amyloid-A genannt. Diverse Publikationen bestätigen, dass diese beiden Plasmaproteine sehr gut geeignet sind, um inflammatorische Prozesse bei der Kuh zu überwachen. So wiesen Nazifi et al. (2008) Haptoglobin im Serum als einen sensitiven Marker für entzündliche Reaktionen bei Kühen nach. Sharifiyazdia et al. (2012) zeigten, dass bei Brucellose Serum-Amyloid-A signifikant reagiert, Haptoglobin hingegen nicht. Bei Kühen mit Metritis waren zwischen Tag 6 und 9 p.p. die Haptoglobinwerte signifikant erhöht (Huzzy, 2009).

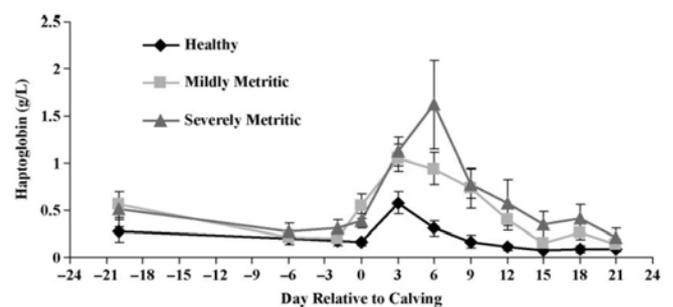


Abb. 5: Serum-Haptoglobin-Konzentrationen von gesunden Kühen und Kühen mit leichter und schwerer Metritis in der Transitphase (Huzzy, 2009)

Dieselbe Arbeitsgruppe wies 2012 nach, dass erhöhte Haptoglobinwerte mit Leistungseinbußen einhergehen. Kühe, die den Schwellenwert von 1,1 g/l Haptoglobin überschritten, hatten die in Abb. 6 dargestellten Minderleistungen in der folgenden Laktation.

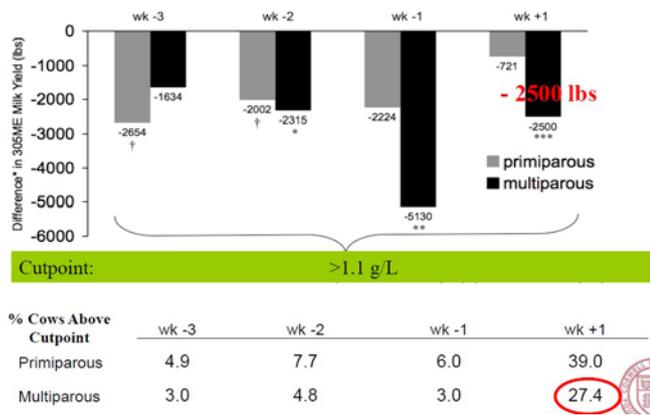


Abb. 6: Haptoglobin und spätere Milchleistung (1 lb = 0,45 kg) (Huzzy et al., 2012)

Bemerkenswert ist, dass ein gewisser Anteil der Kühe bereits vor dem Kalben erhöhte Haptoglobinkonzentrationen aufweist. Am höchsten aber ist der Anteil der Kühe mit erhöhten Haptoglobinkonzentrationen in Woche 1 p.p., 39 % bei den Primiparen und 27,4 % bei den Multiparen. In jedem Falle aber haben die erhöhten Haptoglobinkonzentrationen signifikante Einbußen bei der Milchleistung zur Folge. Die Mehrkalbskühe mit erhöhten Werten eine Woche vor dem Kalben sanken am deutlichsten in der Milchleistung, und zwar um mehr als 2.000 kg. Diese Ergebnisse korrespondieren sehr gut mit den Resultaten von Trevisi et al. (2015), dass bereits vor dem Kalben erhöhte Entzündungsparameter (proinflammatorische Cytokine) zu einer Minderleistung von gut 5 kg Milch pro Tag und einer reduzierten Trockenmasseaufnahme um mehr als 2 kg führten. Sabedra (2012) untersuchte Serum Haptoglobin als einen Indikator für Kalbeschwierigkeiten und postpartale Krankheiten bei Transitzühen. Das Resultat war, dass erhöhte Serum-Haptoglobinkonzentrationen in Woche 1 p.p. Krankheitshäufigkeit, -schwere, -inzidenz und -typ anzeigen. Ebenso gehen sie Geburtskomplikationen, klinischen Diagnosen und Behandlungen voraus. Die Schlussfolgerung ist somit, dass Serum-Haptoglobin die Früherkennung und Behandlung von (subklinischen) Krankheiten ermöglicht.

BEDEUTUNG FÜR HERDENMANAGEMENT

Um zu ermessen, wie wichtig es ist, über den Entzündungsstatus seiner Herde informiert zu sein, seien noch einmal die Zusammenhänge zwischen systemischen Entzündungen und Energiestoffwechsel zusammengefasst. Systemische Entzündungen bzw. deren Mediatoren, die proinflammatorischen Cytokine

- fördern die Insulinresistenz („unterbrechen oft den Stoffwechsel durch Insulininhibierung“ (Bradford 2015))
- hemmen den Energiesensor in der Zelle, das Enzym AMPK, reduzieren somit die Fähigkeit des Organismus je nach Bedarf von anabol auf katabol oder umgekehrt umzuschalten (Trevisi, 2014)
- reduzieren die Futteraufnahme (Trevisi, 2015)
- verbrauchen bis zu 30% der Energie (Trevisi, 2014)
- fördern ER-Stress und verbrauchen dadurch Protein (Ringseis, 2014, Eder, 2014)

Zur vertiefenden Information wird auf den bereits in Bezug genommenen früheren Beitrag des Autors zur AVA Haupttagung 2015 verwiesen (Menn, 2015).

Daraus folgt, dass ein wichtiges Ziel im Rahmen des Herdenmanagements sein sollte, den Entzündungsstatus der Herde zu kennen und bei Bedarf durch antiinflammatorische Strategien den vorgenannten negativen Konsequenzen, insbes. Störungen des Energiestoffwechsels, vorzubeugen. Eine solche Strategie zur Prävention kann darin bestehen, Pflanzenextrakte mit erwiesenem hohem antiinflammatorischen und Insulin stimulierenden Potential in der Fütterung einzusetzen. Ein solches Potential ist für viele Pflanzenextrakte nachgewiesen (Metka, 2011; Bahadoran, 2013; Sharma, 2014; Trevisi 2014), vor allem für die enthaltenen Polyphenole (Eder, 2014; Winkler, 2015).

Für die Evaluierung des Haptoglobingehaltes im Blut wie auch in der Milch steht seit einigen Jahren das Gerät eProCheck der Firma Frimtec, Oberostendorf, zur Verfügung. Dieser On-Farm-Test wurde in einem Projekt ausführlich getestet (Moellmer, 2012; Elite 2012). Das Ergebnis war, dass mit diesem Gerät eine schnelle Bestimmung von Haptoglobin in der Rohmilch direkt im Milchviehstall möglich ist. Das Gerät eignet sich ebenso für Messungen im Plasma. Allerdings muss angemerkt werden, dass Ziel dieser Messungen immer war, die Kühe herauszufiltern, bei denen sich eine akute Entzündung wie z.B. Mastitis oder Metritis ankündigte. Berücksichtigt man aber die inzwischen vorliegenden Erkenntnisse über die komplexen Zusammenhänge zwischen systemischen chronischen Entzündungen und Energiestoffwechsel (Trevisi 2014; Bradford, 2015; Menn, 2015) wird das weitere Potential, das der Einsatz des Gerätes im Stoffwechselmonitoring und Herdenmanagement bietet, offensichtlich.

Eine kontinuierliche Kontrolle des Haptoglobinkonzentrationen im Blut ab dem 14. Tag, besser noch dem 21. Tag vor dem Abkalben lässt erkennen, ob im Gewebe der Kühe eine systemische subklinische Entzündung vor sich geht. Somit kann hier rechtzeitig entgegengewirkt werden, wie bereits erwähnt z.B. durch den Einsatz pflanzlicher Produkte. Darüber hinaus aber sind alle Maßnahmen zu ergreifen, um das Absinken des pH-Wertes im Pansen auf ein Minimum zu reduzieren. Denn mit sinkendem pH-Wert im Pansen werden Pansenwand und Darm durchlässiger für die in vermehrtem Maße gebildeten Lipopolysaccharide (vgl. Abb. 2 und Abb. 7), die wiederum nach Übertritt ins Blut eine systemische Entzündung induzieren. In Abb. 7 ist darüber hinaus deutlich zu erkennen, wie die im Blut befindlichen Lipopolysaccharide (LPS) in der Leber die besagte Akute-Phase-Reaktion auslösen mit der Folge, dass die proinflammatorischen Cytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 ansteigen.

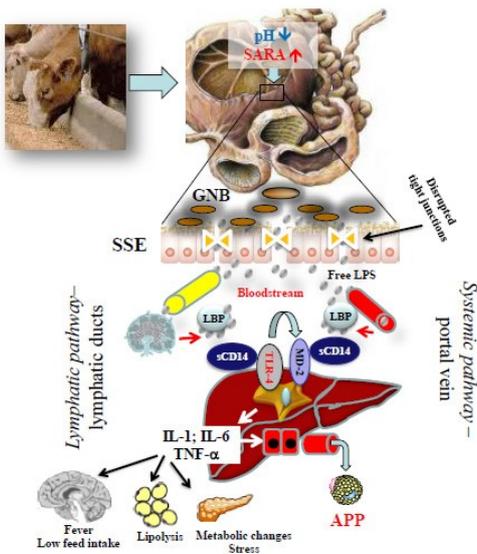


Abb. 7: Anstieg der proinflammatorischen Cytokine IL-1, IL-6 und TNF-α durch SARA und absinkenden pH-Wert im Pansen (Zebeli, 2014)

Somit ist der größte Nutzen des Haptoglobinmonitorings darin zu sehen, dass es sowohl dem Tierarzt als auch dem Herdenmanager ermöglicht, die Tiere zu identifizieren, die bisher deshalb nicht erkannt werden, weil sie phänotypisch keinerlei Symptome zeigen. Auch die bisherigen Parameter, die standardmäßig im Gesundheitsmonitoring erhoben werden, wie z.B. NEFA, BHB, TG versagen hier. In den ganz überwiegenden Versuchen, die in der Literatur dokumentiert sind, steigen Stress- und Entzündungsparameter bereits an, bevor oder gar ohne dass Leber- und Stoffwechselfparameter bedenkliche Werte erreichen mit dennoch nachgewiesenen negativen Konsequenzen wie z.B. ER-Stress und Minderleistung (Winkler, 2015). Und, auch das sollte erwähnt werden, es sind durchaus auch Herden betroffen mit noch moderater Milchleistung von weniger als 10.000 kg pro Kuh und Jahr.

Wie wichtig es ist, über den Haptoglobingehalt im Blut der Kühe informiert zu sein, diesen in das Herdenmanagement einzubauen,

sei durch einige Kernaussagen aus dem bereits wiederholt zitierten Übersichtsartikel über Entzündungen in der Transitphase von Bradford (2015) noch einmal unterstrichen:

- Im Grunde entwickeln alle Kühe eine systemische Entzündung.
- Ein fortbestehender Entzündungsprozess unterbricht den Stoffwechsel meist durch Inhibierung der Insulinregulierung.
- Obwohl ältere Studien oft den Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern und Krankheiten wie Mastitis und Metritis herausstellen, zeigen neuere Studien der letzten Dekade, dass Entzündungs- und Akute-Phase-Mediatoren oft auch ohne Anzeichen irgendeiner Krankheit erhöht sind.

SCHLUSSFOLGERUNG

Systemische Entzündungen sind ohne Zweifel ein Problem in der Transitphase. Dies umso mehr, als sie chronisch verlaufen, keinerlei klinische Symptome verursachen und erhebliche nachteilige Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel der Kuh zu Beginn der Laktation haben. Umso wichtiger ist es für den Tierarzt im Stoffwechselmonitoring der Herde diese systemischen Entzündungen so früh wie möglich zu diagnostizieren um dann gemeinsam mit Fütterungsberater und Herdenmanager entsprechende Maßnahmen zur Prävention ergreifen zu können. Um dies zu realisieren ist die Ermittlung des Haptoglobinwertes im Blut und in der Milch der Kühe im Zeitraum 14 Tage vor dem Kalben bis 10 Tage nach dem Kalben mit dem On-Farm-Test eProCheck ein vielversprechender Weg. Haptoglobin sagt also dem Tierarzt, in welchen Kühen subklinisch eine chronische systemische Entzündung im Gange ist und welche Kühe eine akute klinische Entzündung ausbrüten.

Literatur beim Verfasser

Frank Menn

IHRE NOTIZEN

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....