

# Zur Pathogenese und Therapie der Ketose (Azetonämie, Azetonurie) der Wiederkäuer

Autor(en): **Spörri, H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **100 (1958)**

Heft 7

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592111>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Veterinär-Physiologischen Institut der Universität Zürich  
Direktor: Prof. Dr. H. Spörri

## Zur Pathogenese und Therapie der Ketose (Azetonämie, Azetonurie) der Wiederkäuer

Von H. Spörri

Von praktizierenden Kollegen wurde angeregt, in dieser Zeitschrift über das Wesen der Ketose und die Wirkungsweise der heute zu deren Behandlung eingesetzten Mittel zu berichten. Da seit der Abhandlung von Messerli, 1952 [26] (u. W. übrigens die einzige auf eigenen, gesicherten Untersuchungen beruhende Mitteilung über die Ketose in der Schweiz), über dieses Thema an dieser Stelle nicht mehr berichtet wurde (abgesehen von einigen Hinweisen im Referatenteil), scheint es wohl angängig, der eingangs erwähnten Anregung Folge zu leisten. Da jedoch über die Symptomatologie und die Diagnostik seit der Publikation von Messerli (l. c.) nicht viel Neues zu sagen ist, beschränken sich die nachfolgenden Ausführungen auf die Besprechung der Pathogenese und Therapie der Azetonämie.

Voraussetzung für das Verständnis solcher Ausführungen sind gewisse Kenntnisse über die Chemie der Vormagenverdauung der Wiederkäuer und des Intermediärstoffwechsels.

### Die Bedeutung der Vormagenverdauung für die Entstehung der Ketose

Bei den mit einhöhligen Magen ausgestatteten nichtwiederkäuenden Tieren werden die im Futter aufgenommenen Oligo- und Polysaccharide (Stärke, Rohrzucker, Milchzucker usw.) zum größten Teil nur bis zu den Monosacchariden (Glukose, Fruktose, Galaktose usw.) gespalten und in dieser Form resorbiert. Bei diesen Tieren ist daher der Anfall von Zuckern aus dem Verdauungsprozeß relativ groß. Auch ihr Blutzuckerspiegel ist im Vergleich zu dem der Wiederkäuer verhältnismäßig hoch. Er beträgt bei den nicht wiederkäuenden Haustieren sowie beim noch nicht wiederkäuenden Kalb bekanntlich etwa 90–120 mg/100 ml Serum.

Ein ganz anderes Schicksal wird den Kohlehydraten im Futter der

Wiederkäuer zuteil. Im Vormagensystem werden Zucker, Stärke und Zellulose durch die mikrobielle Fermentation viel stärker, nämlich bis zu niederen Fettsäuren, abgebaut. Dabei entstehen hauptsächlich Essigsäure (etwa  $\frac{3}{5}$  der gesamten Fettsäuremenge), Propionsäure (etwa  $\frac{1}{5}$ ) und Buttersäure (etwa  $\frac{1}{5}$ ). Diese Fettsäuren werden größtenteils schon durch die Schleimhaut der Vormägen resorbiert<sup>1</sup> und stellen eine außerordentlich wichtige Energiequelle für den Wiederkäuerorganismus dar. Die Nahrungsfette werden im Vormagensystem, abgesehen von der Hydrierung ungesättigter Fettsäuren durch die Bakterien, nicht verändert. (Hoflund, Holmberg und Sellmann, 1955 [16].)

Eine Besonderheit der Wiederkäuer ist auch der auffallend niedrige Blutzuckerspiegel, welcher gewöhnlich nur 40–65 mg/100 ml Serum ausmacht. Dieser niedrige Glukosespiegel stellt sich beim Wiederkäuer erst im Verlaufe der ersten 3 Lebensmonate ein; Kälber und ganz junge Lämmer haben einen so hohen Blutzuckergehalt wie die Tiere mit einhöhligen Magen.

*Glukosegehalt des Blutes beim Kalb*

(zit. nach Le Bars und Simonnet, 1955 [23])

Alter/Tage	Glukose mg/100 ml Serum
1–6	97–125
20	82– 84
30	80– 87
40	77
45	54
50	61

Gleichzeitig mit dem Abfall der Glukose geht ein Anstieg der niederen Fettsäuren im Blute einher. Man könnte nun leicht versucht sein, auf einen direkten Kausalzusammenhang zwischen der geringen Zuckerbildung bei der Verdauung und dem niedrigen Blutzuckerspiegel zu schließen. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Verhältnisse viel komplexer sind und z. B. auch mit den Eigenschaften der Erythrozyten, z. B. ihrem Glukosegehalt, in Beziehung stehen. Wir verzichten der Einfachheit wegen, an dieser Stelle näher auf diese Probleme einzutreten.

Da per os aufgenommene Kohlehydrate im Verdauungsapparat der Wiederkäuer praktisch vollständig zu Fettsäuren abgebaut werden, stellt sich die Frage, woraus der Blutzucker bei diesen Tieren gebildet wird. Mit Sicherheit kann diese Frage z. Z. nicht beantwortet werden. Teilweise stammt er wohl aus der Propionsäure (Johnson, 1955 [19]). Die Leber ist nämlich imstande, Propionsäure in Glukose umzuwandeln. (Deuel und

<sup>1</sup> Ein Teil der Buttersäure wird dabei bereits in der Vormagenwand in Ketonkörper verwandelt (Le Bars und Simonnet, 1954[22]; Pennigton, 1952 [28]).

Morehouse, 1946 [8].) Eine andere und vielleicht wichtigere Quelle dürften die mikrobiellen Polysaccharide darstellen, welche bei der Auflösung der Pansenbakterien im Dünndarm frei werden und zur Resorption gelangen. (Reid, 1950 [31].)

Infolge des niedrigen Blutzuckerspiegels steht den Zellen des Wiederkäuerorganismus als Energielieferant weniger Glukose zur Verfügung als den Zellen des Nichtwiederkäuers. Zur Deckung des Energiebedarfes ist deshalb der Wiederkäuer darauf angewiesen, große Fettsäuremengen, welche bei der Verdauung anfallen, zu oxydieren. Die Zellen vermögen aber, wie unten gezeigt werden wird, die Fettsäuren nur vollständig zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  zu oxydieren, wenn gleichzeitig eine entsprechende Menge Glukose bzw. glukoplastischer Stoffe<sup>1</sup>, z. B. Propionsäure, Milchsäure, Glycerin, mitverbrannt werden können. «Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlehydrate» (Naunyn-Schmiedeberg). Stehen zu wenig Kohlehydrate bzw. glukoplastische Stoffe zur Verfügung, so bleibt der Fettsäureabbau unvollständig, und es kommt zur Bildung von Azetonkörpern mit ihren gefährlichen Folgen (Ketose). Da nun bei der Verdauung der Wiederkäuer die im Futter vorhandenen Kohlehydrate durch die Pansenbakterien zu Fettsäuren vergoren werden, welche, abgesehen von der Propionsäure, keine glukoplastischen Eigenschaften haben, ist das Verhältnis des Abbaues von Glukose bzw. glukoplastischen Stoffen zum Fettsäureabbau stark auf die Seite des letzteren verschoben. Wir haben also die eigenartige Tatsache festzuhalten, daß im Intermediär-Stoffwechsel der Wiederkäuer die Fette eine dominierende Rolle spielen, obwohl in ihrer Nahrung die Kohlehydrate (Zellulose, Stärke, Zucker) an erster Stelle stehen. Mit diesem Umstand steht einerseits die Neigung der Wiederkäuer, an Ketose zu erkranken, andererseits aber auch das häufige Auftreten von motorischen Störungen in den Vormägen in Zusammenhang. Die nachfolgenden Ausführungen beschränken sich auf die Besprechung der metabolischen Störungen bei der Ketose.

### Kurze Übersicht über den Intermediärstoffwechsel und die Entstehung der Azetonkörper

*Abbau der Kohlehydrate.* Die Glukose, die wichtigste Energiespenderin für die Ermöglichung der verschiedensten chemischen und physikalischen Prozesse der Zellen, wird vorerst mit Phosphorsäure verestert und dann über viele phosphorhaltige Zwischenstufen<sup>2</sup> bis zur Brenztraubensäure,  $\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$ , abgebaut (sog. Glykolyse). Ein Teil der Brenztraubensäure wird durch Karboxylierung in Oxalessigsäure,

<sup>1</sup> Glukoplastische Stoffe sind solche, aus denen der Organismus Glukose synthetisieren kann bzw. aus ihnen beim Abbau Oxalessigsäure, die wichtige Ausgangssubstanz des sog. Zitronensäurezyklus (s. u.), bilden kann. Zu ihnen gehören vor allem Moleküle mit einer Kette von 3 C-Atomen, z. B. Propionsäure, Milchsäure und Glycerin.

<sup>2</sup> Glukose  $\rightarrow$  Glukose-6-Phosphat  $\rightarrow$  Fruktose-6-Phosphat  $\rightarrow$  Fruktose-1-6-Diphosphat  $\rightarrow$  Phosphoglyzerinaldehyd bzw. Phosphodihydroxyazeton  $\rightarrow$  Phosphoglyzerinsäurephosphat  $\rightarrow$  Phosphoglyzerinsäure  $\rightarrow$  Phosphobrenztraubensäure  $\rightarrow$  Brenztraubensäure (Details s. Leuthardt, 1955 [24]).



$\text{HOOC-CO-CH}_2\text{-COOH}$ , dem Ausgangssubstrat des sog. Zitronensäurezyklus (auch Trikarboxylsäurezyklus oder Krebszyklus genannt) überführt. Ein anderer Teil der Brenztraubensäure wird in sog. aktivierte Essigsäure (Essigsäure + Coenzym A) umgewandelt (s. Schema).

Von sehr großer Bedeutung ist der Umstand, daß die Umwandlung von Brenztraubensäure in aktivierte Essigsäure keinen reversiblen Prozeß darstellt. Stoffe, welche beim Abbau ihren Weg nicht über die Zwischenstufe der Brenztraubensäure nehmen (z. B. die Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl), vermögen also auch keine Oxalessigsäure, das Ausgangssubstrat des Zitronensäurezyklus, zu bilden. Aus dem dargestellten Schema geht zwar hervor, daß die Oxalessigsäure am Ende des Zitronensäurezyklus aus der Äpfelsäure wieder regeneriert wird, sich also quasi wie ein Katalysator verhält. Diese Regeneration ist aber nicht 100%ig. Ein Teil der Oxalessigsäure wird ständig verbraucht, z. B. wenn (nichtessentielle) Aminosäuren und Zucker synthetisiert werden, wie dies etwa bei der Bildung der Milchbestandteile oder der Blutfruktose in der Plazenta für den Bedarf des Fötus der Fall ist. Oxalessigsäure muß also zur Aufrechterhaltung des Zitronensäurezyklus ständig neu gebildet werden.

*Abbau der Fette.* Die Fette werden vorerst in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Die letzteren, zum größten Teil Ketten mit geraden C-Atomzahlen (Palmitinsäure: 16 C; Stearin- und Ölsäure: 18 C; Arachin- und Arachidonsäure: 20 C, usw.), werden nach dem Prinzip der sog.  $\beta$ -Oxydation abgebaut. Dabei werden von den langen C-Ketten der Fettsäuren stufenweise Fragmente mit 2 C-Atomen (aktivierte Essigsäure) abgelöst. Diese 2-C-Fragmente (aktivierte Essigsäure) verbinden sich mit der Oxalessigsäure, wobei Zitronensäure entsteht (Schema). Die letztere wird im sog. Zitronensäurezyklus über viele Zwischenstufen unter Abgabe von 2 Molekülen  $\text{CO}_2$  wieder in Oxalessigsäure verwandelt.

Die andere Komponente des Fettes, das Glycerin, welches mengenmäßig eine geringere Rolle spielt, kann in den glykolytischen Abbauprozeß (s. Schema: Glukoseabbau zu Brenztraubensäure) einmünden.

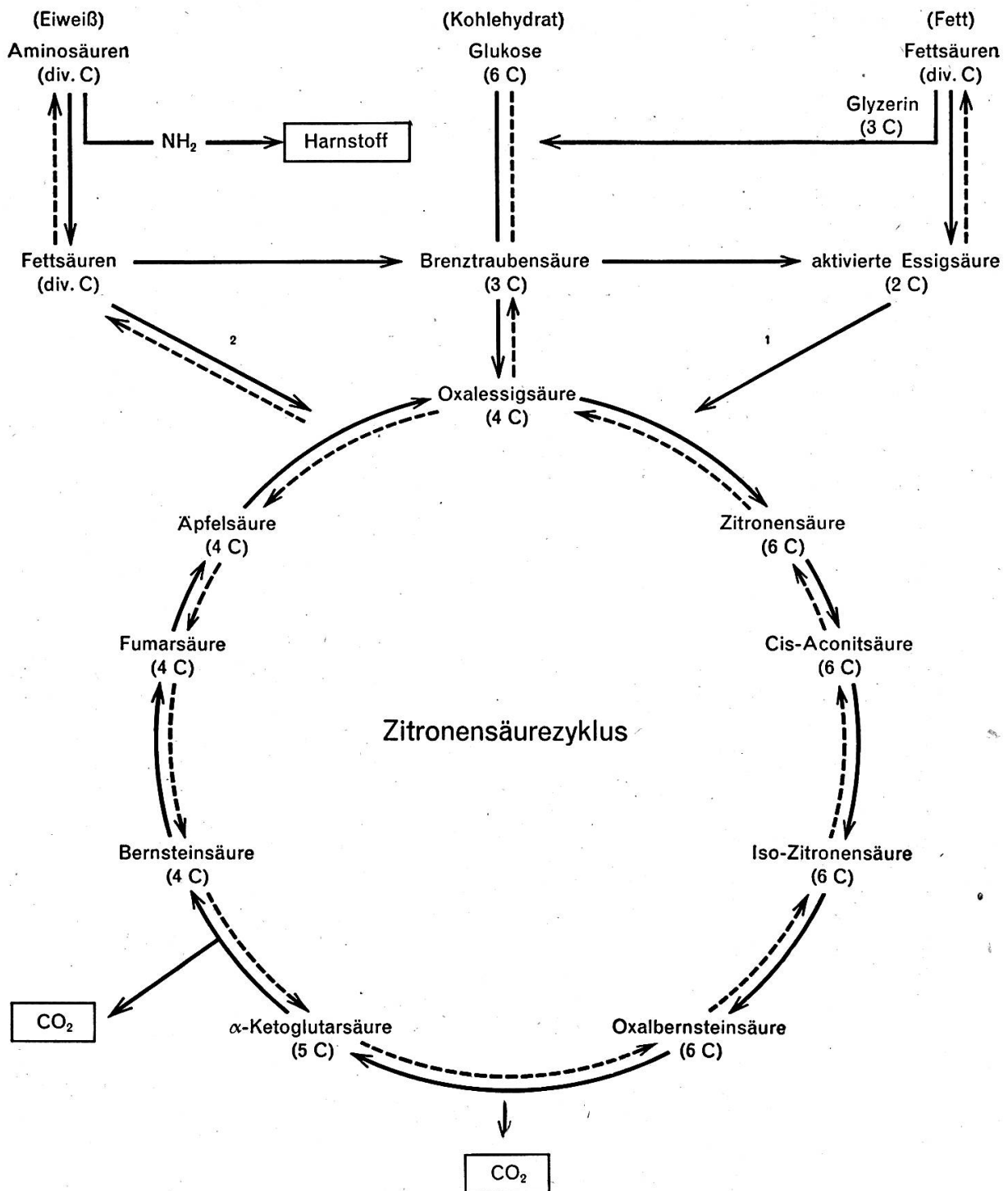
*Abbau der Eiweißkörper.* Der Abbau der Proteine bzw. Aminosäuren verläuft im Prinzip ähnlich wie derjenige der Fettsäuren. Den Aminosäuren wird zunächst die Aminogruppe entzogen (Desaminierung bzw. Transaminierung). Die verbleibende Säure kann je nach der Anzahl ihrer C-Atome an bestimmten Stellen in den Zitronensäurezyklus einmünden und in diesem oxydiert werden (z. B. die aus Glutaminsäure gebildete  $\alpha$ -Ketoglutarsäure an der Stelle, wo im Zyklus die  $\alpha$ -Ketoglutarsäure steht). Die Aminosäuren mit ungeradzahligem C-Ketten stellen glukoplastische Verbindungen (s. o.) dar, d. h. sie können in Zucker verwandelt werden und damit auch Oxalessigsäure bilden.

Wir stellen fest, daß schließlich alle Derivate der wichtigsten Nährstoffgruppen (Kohlehydrate, Fette, Eiweißkörper) in den Zitronensäurezyklus einmünden und in ihm zu den Endprodukten  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxydiert werden.

Das Wesentliche am Zitronensäurezyklus ist: 1. Die Vereinigung einer 4-C-Verbindung (Oxalessigsäure) mit einer 2-C-Verbindung (aktivierte Essigsäure) zu einer 6-C-Verbindung (Zitronensäure). 2. Die stufenweise Abspaltung von zwei Molekülen  $\text{CO}_2$ , wobei wieder die ursprüngliche 4-C-Verbindung (Oxalessigsäure) entsteht. Als energiearmes  $\text{CO}_2$  verläßt der Kohlenstoff die energiereichen C-Verbindungen des Organismus. 3. Die stufenweise Abspaltung von 4 Paar Wasserstoffatomen (im Schema nicht dargestellt), die zuletzt dem eingeatmeten Sauerstoff zugeführt werden (Oxydation) und Wasser bilden. Der Wasserstoff der energiereichen Nährstoffe verläßt also als energiearmes Wasser den Organismus. Der Zitronensäurezyklus ist der wichtigste Energielieferant des Körpers.

Alle Reaktionen des Zitronensäurezyklus können je nach den gerade vorliegenden Konzentrationen der Reaktionspartner auch in umgekehrter Richtung ablaufen (s. Schema).

*Stark vereinfachtes Schema des Intermediärstoffwechsels*

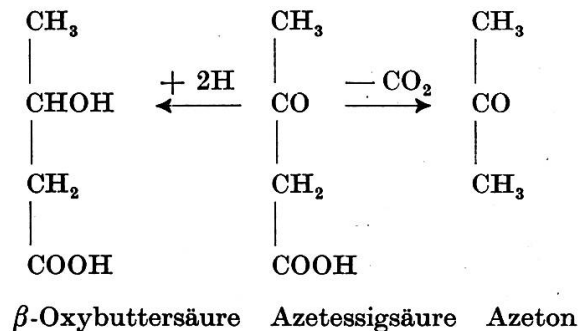


<sup>1</sup> Steht bei geringem Glukoseabbau wenig Oxalessigsäure zur Verfügung, dann kann die aktivierte Essigsäure sich nicht mit Oxalessigsäure verbinden. In der Folge staut sich die Essigsäure an, was zu einer Kondensation von je 2 Molekülen aktivierter Essigsäure zu Azetessigsäure, dem wichtigsten Azetonkörper, führt. Aus der Azetessigsäure bilden sich dann die beiden anderen Azetonkörper (Azeton, β-Oxybuttersäure).

<sup>2</sup> Die verschiedenen Fettsäuren, welche durch Desaminierung aus den Aminosäuren hervorgehen, münden je nach ihrer Anzahl C-Atome an verschiedenen Stellen in den Zitronensäurezyklus (s. Text).

Das Schema läßt erkennen, wie alle Wege des Intermediärstoffwechsels der Hauptnährstoffgruppen (Kohlehydrate, Fette, Proteine) quasi in einem gemeinsamen «Verkehrsknotenpunkt» zusammenlaufen. Dieser Verkehrsknotenpunkt ist der Zitronensäurezyklus. Dieser stellt auch die Verbindung zwischen Kohlehydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel her. Er schafft z. B. die Möglichkeit, daß Kohlehydrat in Fett verwandelt werden kann (z. B. Fettmast mit Hilfe von Kohlehydraten) oder daß Proteine in Fette oder Fette in Kohlehydrate (z. B. Umwandlung der Fettdepots in Kohlehydrate bei Murmeltieren beim Erwachen aus dem Winterschlaf) übergeführt werden können.

Der oxydative Endabbau der diversen Nährstoffe und damit auch die vollständige Verwertung der in ihnen vorhandenen Energie ist also nur gewährleistet, wenn der Zitronensäurezyklus gut funktioniert. Dies ist aber nur möglich, wenn genügend Oxalessigsäure, quasi die Ausgangssubstanz des Zyklus, zur Verfügung steht. Mangelt diese, dann können z. B. die 2-C-Fragmente (aktivierte Essigsäure) aus dem Fettsäureabbau nicht in den Zitronensäurezyklus eingeschleust werden. Die Folge ist eine Anstauung der aktivierten Essigsäure. Dies führt dazu, daß je 2 Moleküle dieser Säure miteinander zu Azetessigsäure kondensieren. Aus der Azetessigsäure bilden sich einerseits durch Dekarboxylierung (Abspaltung von  $\text{CO}_2$ ) Azeton, andererseits durch Reduktion (Anlagerung von Wasserstoff) die  $\beta$ -Oxybuttersäure.



Auf diese Weise entstehen die 3 Azetonkörper Azeton,  $\beta$ -Oxybuttersäure, Azetessigsäure, wovon die zuletzt genannte mengenmäßig und bezüglich Toxizität die wichtigste ist.

Aus dem Gesagten geht die zentrale Bedeutung des Zitronensäurezyklus im Stoffwechsel und diejenige der Oxalessigsäure im Zitronensäurezyklus und damit im Gesamtmetabolismus hervor.

Es stellt sich deshalb die wichtige Frage, welche Stoffe zur Bildung von Oxalessigsäure Anlaß geben. Wie aus dem Schema hervorgeht, ist die Glukose die Hauptlieferantin. Aber auch viele Aminosäuren vermögen (nach ihrer Desaminierung) dazu beizutragen. Das gleiche gilt für das Glyzerin, die Milchsäure und die Propionsäure, also Verbindungen, die eine Kohlenstoffkette mit 3 C-Atomen besitzen (glukoplastische Verbindungen).

Ist die Bildung von Oxalessigsäure zufolge Glukosemangel zu klein, so kann sich der Organismus durch Abbau von Eiweiß bzw. Umbau von Eiweiß in Glukose (welcher Weg über den Zitronensäurezyklus ja offen steht) behelfen. Den eben erwähnten Umwandlungsprozeß nennt man Glukoneogenese (Glukosebildung aus nicht kohlehydratartigen Stoffen, insbesondere aus Eiweiß bzw. Aminosäuren). Gesteuert wird die Glukoneogenese durch bestimmte Wirkstoffe der Nebennierenrinde, die sogenannten Glukokortikoide. Dieser Umstand wird bei der Therapie der Ketose praktisch ausgenützt (s. u.).

### Vorkommen der Ketose

Beim Rind tritt die Ketose mit Vorliebe nach dem Kalben auf (postpartale Azetonämie), und zwar besonders bei Tieren mit hoher Milchleistung 2–4 Wochen nach dem Partus, d. h. zur Zeit, wo die Laktation ihr Maximum erreicht. Ketosefälle während der Gravidität (präpartale Azetonämie) sind bei uns eher selten. Gewisse Schafrassen (spez. Mastschafrassen) weisen jedoch ziemlich häufig Gestations-Azetonämien auf, und zwar werden davon meistens nur Tiere mit Zwillings- oder Drillingsträchtigkeit betroffen, während sie bei einfrüchtigen Gestationen selten zu sehen sind.

Die Ketose tritt aber nicht nur im Gefolge der Gestation und Laktation auf, sondern auch infolge von Krankheiten, insbesondere solchen, die mit einer Störung der Futteraufnahme oder der Verdauung und Resorption verbunden sind (Traumatische Retikuloperitonitis, Gebärparese, Nichtabgang der Nachgeburt, Metritis, Nephritis usw.). Auch mengenmäßig oder qualitativ mangelhafte Fütterung oder plötzlicher Futterwechsel kann zur Ketose führen.

Auffällig sind die regionalen Unterschiede der Ketosehäufigkeit, was mit der verschiedenen Futterbeschaffenheit in Zusammenhang gebracht wird. Eine deutliche Häufung der Ketosefälle ist am Ende des Winters zu konstatieren. Es wird vermutet, eine geschwächte Konstitution und eine reduzierte Qualität des Futters zufolge der Lagerung seien dafür verantwortlich. Bei Grünfutter (insbesondere Weidegang) tritt Ketose seltener auf als bei Dürrfutter. Dies dürfte mit Veränderungen der Zusammensetzung der Pansenflora und -fauna in Zusammenhang stehen.

Es ist üblich, primäre (essentielle, idiopathische) und sekundäre (symptomatische) Ketoseformen zu unterscheiden. Zu den ersteren werden vor allem die Laktations-, Gestations- und Hungerketosen gerechnet, zu den letzteren die Ketosen im Gefolge einer Krankheit, wie Reticulitis traumatica, Retentio secundinarum, Pyelonephritis usw. Vom klinisch-diagnostischen Standpunkt aus ist eine solche Differenzierung wohl nützlich und gerechtfertigt, sie verhindert, daß bei den sekundären Formen die therapeutische Behandlung der Primärkrankheit vernachlässigt wird.

Pathogenetisch betrachtet, dürften sich aber primäre und sekundäre Ketosen voneinander kaum unterscheiden. In beiden Fällen liegt die gleiche Stoffwechselstörung, nämlich ein Mangel an Glukose bzw. Oxalessigsäure, vor (s. u.). Nur der krankheitsauslösende Faktor ist verschieden: im einen Fall z. B. eine Hypoglykämie zufolge sehr hohen Glukoseverbrauchs durch gewisse Organe (Euter, Plazenta), im andern Fall eine Hypoglykämie zufolge einer verminderten Glukoseanlieferung an das Blut (mengenmäßig oder qualitativ mangelhafte Fütterung; Störung der Verdauung oder Resorption).

Vom pathogenetischen Standpunkt wären vielmehr Ketoseformen mit erniedrigtem und normalem bzw. erhöhtem Blutzuckerspiegel zu unter-

scheiden. Ketosen mit normalem oder erhöhtem Blutzuckerspiegel können wohl kaum auf einem Kohlehydratmangel beruhen, vielmehr dürfte in diesen Fällen eine Unfähigkeit des Organismus zur normalen Glukoseverwertung vorliegen, wie dies z. B. beim Diabetes mellitus der Fall ist. Die hyperglykämischen Ketoseformen scheinen aber bei den Wiederkäuern sehr selten zu sein. Die meisten Ketosefälle der Ruminantier sind *hypoglykämischer* Natur. Nur von diesen wird nachfolgend die Rede sein.

### Ätiologie, Pathogenese

Alle Umstände, welche zu einem Mangel an Oxalessigsäure bzw. ihren Vorläufern, also speziell des Blutzuckers, Anlaß geben, führen zur Ketose. Den Grund kennen wir schon; er ist darin zu erblicken, daß die Fettsäuremetaboliten (aktivierte Essigsäure) nicht mehr in den Zitronensäurezyklus eingeschleust werden können (s. Schema). In der Folge kondensieren je 2 Moleküle der sich anstauenden aktivierten Essigsäure zu Azetessigsäure, aus welcher durch Dekarboxylierung Azeton und durch Hydrierung  $\beta$ -Oxybuttersäure entstehen.

Eine Verminderung des Blutzuckers bzw. der Oxalessigsäure ist zu finden:

1. *Bei einer hohen Milchleistung.* Eine Kuh, welche pro Tag 25 l Milch gibt, verliert etwa 1200 g Glukose, welche vor allem für die Synthese des Milchzuckers verwendet wird. Rogers, 1955 [9], zeigte, daß bei allen Kühen der Blutzuckerspiegel mit dem Einsetzen der Laktation deutlich sinkt.

2. *Bei Hochträchtigkeit.* Bei hochträchtigen Wiederkäuern werden dem Blut des Muttertieres durch die Plazenta große Glukosemengen entzogen, welche für die Bildung von Fruktose für das Blut des Föten gebraucht werden. (Das Fötalblut der Wiederkäuer weist bekanntlich einen hohen Fruktosegehalt auf. Dieser Umstand garantiert auch dann eine genügende Zuckerversorgung der Frucht, wenn der Glukosespiegel im mütterlichen Blut sehr niedrig ist.) Während der Laktation und Gestation stehen die Tiere quasi unter einem physiologischen Leistungszwang. Das durch Hormone u. a. Faktoren zur Sekretion vorbereitete Euter entzieht dem Blut rücksichtslos Glukose zur Synthese der Milchbestandteile, speziell der Laktose. Oder während der Gravidität entnimmt die Plazenta dem mütterlichen Blut große Glukosemengen für die Bildung der Fruktose zuhanden der Frucht, gleichgültig, ob dadurch das Leben der Mutter in Frage gestellt wird.

3. *Bei vermindertem Angebot von Glukose bzw. glukoplastischen Substanzen aus dem Verdauungsapparat.* Dies ist der Fall bei allgemeiner Nahrungskarenz, Störungen der Verdauung oder Resorption, inadäquater Zusammensetzung des Futters usw.

4. *Relative oder absolute Hypofunktion der Regulationsorgane für die Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels.* Hiebei spielt das Hypophysen-Nebennierenrindensystem bekanntlich eine sehr wichtige Rolle. Dem Hypophysen-



vorderlappen fällt die Aufgabe zu, bei drohender Hypoglykämie, ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) abzusondern, wodurch die Nebennierenrinde zur vermehrten Ausschüttung von Glukokortikoiden angeregt wird. Die Glukokortikoide ihrerseits bewirken dann eine Transformation von Eiweiß bzw. Aminosäuren in Glukose (Glukoneogenese).

In praxi dürfte aber nicht ein Faktor allein, sondern ein Faktorenkomplex die Ketose auslösen. Je weniger die Fütterung und/oder die Konstitution, speziell z. B. bezüglich des hormonalen Regulationssystems für den Blutzucker genügt, bei um so geringeren Leistungen kann eine klinisch manifeste Ketose eintreten. Die Trias Konstitution-Leistung-Fütterung ist also ausschlaggebend, ob eine Ketose eintritt oder nicht. Meyer, 1957 [10] berichtet, daß bei einem ärmlichen Futter aus Sojabohnenstroh, Maissilage und Getreideschrot ein Bestand von 15 Tieren (einschließlich Jung-rinder) eine deutliche Azetonkörperausscheidung im Harn aufwies, ohne daß klinisch erfaßbare Störungen auftraten. Erst nach dem Kalben erkrankten 8 von den 9 Kühen an einer typischen Azetonämie. Dies zeigt, daß eine Ausscheidung von Azetonkörpern an sich noch keine Krankheit hervorzurufen braucht. Es müssen noch weitere Faktoren, z. B. hohe Milchleistung oder Gravidität, hinzukommen, um klinische Störungen auszulösen.

Zur Deckung des Energiebedarfes ist der hypoglykämische Organismus<sup>1</sup> gezwungen, seine Fettreserven abzubauen<sup>2</sup>. Die mobilisierten Fette können jedoch bei der Ketose nur sehr unvollständig ausgenutzt werden. Die im Harn, in der Milch und in der Atmungsluft ausgeschiedenen Azetonkörper sind noch sehr energiereich, enthalten sie doch noch rund  $\frac{3}{4}$  des Energiegehaltes des abgebauten Fettes. Der Energiehunger der Patienten bleibt also weitgehend ungestillt. Die Folge ist eine noch intensivere Mobilisation der Fettreserven, die jedoch in einem noch größeren Maße nur unvollkommen verbrannt werden können, da der Oxalsäuremangel ständig zunimmt. Das Mißverhältnis zwischen dem reduzierten Glukoseabbau, welcher zur Oxalsäurebildung führt, und dem Fettabbau wird ja immer stärker. Hinzu kommt noch, daß die Tiere kein oder viel zu wenig Futter aufnehmen, also zum größten Teil von ihren Reserven leben. Die Azetonkörper verursachen oder verstärken ihrerseits die Indigestion (Thin und Robertson, 1953 [43], Diernhofer, 1950 [9]).

Gewisse Befunde (Chari und Wertheimer, 1954 [7], Pugh und Scarisbrick, 1952 [30]) sprechen dafür, daß die entstehenden Azetonkörper selber noch einen hemmenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel und den Appetit ausüben und derart die Stoffwechselstörung potenzieren. So entsteht ein Circulus vitiosus, den das erkrankte Tier ohne therapeutische Hilfe nicht mehr zu durchbrechen vermag. Bei gewissen Tieren ist der verschwenderische und wenig energieliefernde, zufolge der Azetonkörperbildung zudem sehr gefährliche (Übersäuerung des Organismus, Azidose) Fettabbau so groß, daß sie innert wenigen Tagen bis zu 50 kg an Körpergewicht verlieren können.

Bei dieser Gelegenheit soll noch auf folgendes Moment hingewiesen werden: Wenn eine Kuh während der Galtzeit sehr reichlich mit glukoplastisch wirksamen Substanzen, z. B. Eiweiß, evt. auch Kohlehydraten, gefüttert wird, so wird ein großer Teil der entstehenden Brenztraubensäure nicht in Oxalessigsäure, sondern in aktivierte Essigsäure verwandelt (s. Schema). Auf diese Weise kann nämlich aus den glukoplastischen Substanzen Fett synthetisiert und in Depots angelegt werden (Umkehr der Stoffwechselprozesse: Aufbau von Fett aus aktivierter Essigsäure, gestrichelt

<sup>1</sup> Bei der Ketose kann der Blutzuckerspiegel unter 25 mg/100 ml Serum absinken.

<sup>2</sup> Die Kohlehydratreserven (Glykogen), welche im Stande wären, Oxalessigsäure zu produzieren, sind recht klein. Die hauptsächlichsten Energiereserven sind bekanntlich die Depotfette.



gezeichnete Prozesse des Schemas). Solche Tiere werden während der Trockenperiode also sehr fett. Wenn diese Stoffwechselkette (Umwandlung glukoplastischer Substanzen in Fett) bei Laktationsbeginn nicht sofort abgestoppt wird, sondern weiter vor sich geht, dann entsteht sehr rasch ein Mangel an Oxalessigsäure, und die Folge davon ist die Ketose. Diese Überlegungen erklären vielleicht, wieso vor allem fette Tiere zur Ketoseerkrankung neigen. Zugleich erkennen wir, wie mannigfaltig die Umstellungen des Organismus bezüglich der Stoffwechselregulation im Puerperium sind, und man begreift, wieso Stoffwechsel-Erkrankungen zu dieser Zeit gehäuft auftreten.

Die stärkste toxische und komatöse Wirkung soll die Azetessigsäure besitzen (Dye und McCandless, 1948 [10], Robertson und Thin, 1953 [33]). Die  $\beta$ -Oxybuttersäure, die nur in relativ geringer Menge produziert wird, hält man für ziemlich ungefährlich (Thin und Robertson, 1953 [43]).

### Therapie

Den heute gebräuchlichsten Behandlungsmethoden liegen folgende Prinzipien zugrunde:

1. Stimulation der Oxalessigsäurebildung und damit Ankurbelung des Zitronensäurezyklus durch Zufuhr von Glukose bzw. glukoplastischen Substanzen.
2. Erhöhung der Glukosebildung aus Eiweiß bzw. Aminosäuren (Stimulation der Glukoneogenese) durch Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) oder Glukokortikoide (Nebennierenrinden-Hormone).
3. Verbesserung oder Korrektur der mikrobiellen Fermentation im Pansen durch Herstellung einer optimalen Pansenflora.
4. Drosselung der glukoseverbrauchenden Stoffwechselprozesse.

### Zufuhr von Glukose bzw. glukoplastischen Substanzen

Nachdem die Pathogenese der Ketose weitgehend geklärt werden konnte, ist der günstige Effekt einer parenteralen Glukoseapplikation gut verständlich. Beim Rind werden i. allg. 300–600 g Glukose als 20–40%-Lösung intravenös oder eventuell etwa 500 g Glukose als 10%-Lösung intraperitoneal injiziert. Messerli, 1952 [26] schlägt vor, in schweren Fällen die Tagesdosis von 300–600 g Glukose morgens und abends je zur Hälfte zu infundieren, und zwar während mehrerer Tage bis zum Verschwinden des Azetons aus dem Harn, was bis zu einer Woche dauern kann. Gleichzeitig ist während der ersten 2 Tage die Injektion von 300–400 E Insulin empfehlenswert (s. u.).

Diese von Sjollemas 1927 inaugurierte Glukosetherapie gibt Anlaß zu vermehrter Bildung von Oxalessigsäure. Dadurch kommt der darniederliegende Zitronensäurezyklus wieder in Gang, und die beim Abbau der vom Pansen herkommenden Fettsäuren bzw. die beim Einschmelzen der Fettreserven anfallenden 2-C-Fragmente (aktivierte Essigsäure) können wieder in den Zitronensäurezyklus eingeschleust und in normaler Weise zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxydiert und energetisch ausgenützt werden. Verständlich wird auch, daß nur parenteral applizierter Traubenzucker wirkungsvoll sein

kann. Wird der Zucker per os verabreicht, so bauen ihn die Pansenbakterien sofort zu Fettsäuren ab, womit er seines günstigen Einflusses auf den Zitronensäurezyklus beraubt und die Therapie hinfällig wird. Die Feststellung, daß orale Glukoseapplikation bei Wiederkäuern keine Hyperglykämie erzeugt, wie dies bei den monogastrischen Tieren der Fall ist, wurde schon 1933 von Krzywanek und Brüggemann [21] beschrieben und später vielfach bestätigt (Phillipson und McAnally, 1942 [29]; Woodmann und Evans, 1938 [45]).

Bei der Injektion von großen Glukosemengen ist nachteilig, daß ein Teil davon ziemlich rasch mit dem Harn ausgeschieden wird (Dye und McCandless, 1948 [10]; Johnson, 1951 [20]). Von Roberts und Dye wurde deshalb 1951 [34] die intravenöse Dauertropfinfusion empfohlen, welche sich auch in Fällen, die sich gegen jede andere Therapie als refraktär erwiesen, als wirksam zeigte. Diernhofer, 1950 [9] trachtet die renale Zuckerausscheidung dadurch zu verhindern, daß er vor der Dextroseinfusion 300–400 E Insulin subkutan injiziert.

Auch andere Stoffe, welche glukoplastisch wirken bzw. zur Bildung von Oxalessigsäure Anlaß geben, wie z. B. Glycerin (Johnson, 1951 [20]), Natriumpropionat (Hoflund, Nordström und Hallgreen, 1955 [17]), Propylenglykol (Johnson, 1954 [18]), Ammonium-Laktat (Seekles, 1950 [35a]), können in der Ketosebehandlung eingesetzt werden. Ziel der therapeutischen Bemühungen ist, peroral applizierbare glukoplastisch wirkende Mittel zu finden, welche im Vormagensystem nicht zu Fettsäuren zerlegt werden. Ein Stoff, der diesen Forderungen weitgehend entspricht, ist das Natriumpropionat (täglich 1–2 mal je 50 g im Kurzfutter zu verabreichen). Diese Therapie hat sich insbesondere in der Kombination mit ACTH (1–2 mal je 100 I. E. i. m.) gutbewährt (Rosenberger und Dirksen, 1956 [35]).

### Stimulation der Glukoneogenese

Unter Glukoneogenese versteht man die Bildung von Glukose aus Nichtkohlehydraten, vornehmlich aus Eiweiß bzw. Aminosäuren. Dieser Prozeß spielt bei der Regulation des Blutzuckerspiegels eine sehr wichtige Rolle und tritt ins Spiel, wenn die Glykogenreserven der Leber, die relativ klein sind, nicht ausreichen, den Zuckergehalt des Blutes auf normaler Höhe zu halten. Die Glukoneogenese wird durch bestimmte Hormone der Nebennierenrinde, die sog. Glukokortikoide, gesteuert. Da die Hormonproduktion der Nebennierenrinde ihrerseits aber durch ein Hormon des Hypophysenvorderlappens, das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), dirigiert wird, vermag auch das ACTH die Umwandlung von Eiweiß in Zucker in die Wege zu leiten.

Wie allen Regulationsmechanismen Grenzen gesetzt sind, so auch diesem. Bei extremem Futtermangel, falscher Zusammensetzung des Futters oder außerordentlich erhöhtem Blutzuckerverbrauch (Laktation, Gestation) wird dieser Ausgleichsmechanismus überfordert. Ohne daß eine eigentliche In-

suffizienz vorliegt, kann das endokrine Regulationssystem seinen Aufgaben nicht mehr voll genügen. Die Tatsache, daß die Ketose durch ACTH, welches nur durch Stimulation der Nebennierenrinde wirkt, erfolgreich behandelt werden kann, zeigt, daß die Nebennierenrinde funktionstüchtig ist, sofern sie in genügender Weise stimuliert wird. Bestimmungen des Nebennierenhormongehaltes im Blut (17-Hydroxykortikoide) ergaben denn auch sogar erhöhte Werte (Mixner, zit. nach Vigue, 1956 [44]). Für die Blockierung des Circulus vitiosus bei der Ketosebehandlung muß aber ein temporärer Hyperkortizismus erzeugt werden. Immerhin glaubt Carlström, 1950 [6], daß in gewissen Ketosefällen die ACTH-Produktion zu gering sein könnte, was er mit einer hohen Prolaktinbildung guter Milchkühe in Zusammenhang bringt. Sowohl das Prolaktin wie das ACTH werden im Hypophysenvorderlappen gebildet und beide Hormone scheinen eine ziemlich ähnliche chemische Zusammensetzung zu haben. Die Möglichkeit, daß bei hoher Prolaktinbildung die ACTH-Produktion entsprechend eingeschränkt wird, scheint in gewissen Fällen also durchaus gegeben.

Gesichert ist die gute Wirkung von ACTH. (Brückner, 1952 [5], McAuliff, Phillips und Steele, 1954 [25], Shaw, Hatziolos, Leffel, Chung und Gilbert, 1953 [37], Rosenberger und Dirksen, 1956 [35].) Die zuletzt erwähnten Autoren empfehlen 1–2 ACTH-Dosen von je 100 I. E. i. m., eventuell kombiniert mit Natriumpropionat (1–2 mal 50 g täglich einige Tage lang per os).

Einen ähnlich guten Effekt entfalten auch die Glukokortikoide (Shaw, 1947 [36]), z. B. Cortison (Bowlby und Comfort, 1953 [4], Shaw, Hatziolos und Chung, 1951 [39]), Hydrocortison (Gessert, Shaw und Chung, 1955 [12], Shaw, Chung, Ozanian, Christiansen und Righetti, 1955 [41], Shaw, Hatziolos, Leffel, Chung und Gilbert, 1953 [37]), 11-Ketoprogesteron (Gibbons und Wiggins, 1953 [13], Gill und Thomson, 1954 [14]), 9- $\alpha$ -Fluorhydrocortisonazetat (Shaw, Chung, Gessert und Bajwa, 1955 [38]), Prednison (Meticorten) (Shaw, Chung und Gessert, 1955 [40], Shaw, Chung, Gessert und Bajwa, 1955 [38], Vigue, 1956 [44]). Prednison soll, wie auch die anderen Glukokortikoide, den Appetit der Patienten anregen. Eine vermehrte Futteraufnahme ist bei der Ketose sehr günstig. Als optimale Dosis für Prednison werden 200–400 mg angegeben. In dieser Dosierung soll Prednison dem Cortison und Hydrocortison in zweierlei Hinsicht überlegen sein; der Glukoneogenese-Effekt soll stärker sein, und die Wirkung einer einzigen Injektion soll länger andauern (Vigue, 1956 [44]). Welches Glukokortikoid sich bei der Ketose am besten bewährt, ist noch nicht abgeklärt. Bei der Therapie mit ACTH und Glukokortikoiden darf nicht außer acht gelassen werden, daß dadurch die Resistenz gegen Infektionen herabgesetzt wird, z. B. kann dadurch eine Tuberkulose aktiviert werden (Bömer, 1953 [3]). Gegebenenfalls muß diesem Umstand durch gleichzeitige Applikation von Antibiotika Rechnung getragen werden.

## Beeinflussung der Pansenverdauung. Diätetische Behandlung

Zur Normalisierung der Pansenverdauung wurden verschiedene diätetische und medikamentöse Behandlungen vorgeschlagen, z. B. die Verabreichung von Trockenschnitzel (Pennington, 1952 [28]), Melasse (Fincher, 1950 [11]), Übertragung von Pansensaft von Normaltieren (Götze, Aehnelt und Freese, 1953 [15]; Hoflund, Nordström und Hallgreen, 1955 [17]), Kobaltgaben (Fincher, 1950 [11]). Die Wirkung von peroralen Kohlehydratgaben (Glukose, Saccharose, Melasse usw.) ist aber oft unbefriedigend, weil sie von den Pansenbakterien fast vollständig zu niederen Fettsäuren abgebaut werden und deshalb nicht imstande sind, den Zitronensäurezyklus durch Erhöhung der Oxalessigsäuremenge anzukurbeln. Diernhofer, 1950 [9] empfiehlt, den Tieren, sobald sie wieder Appetit zeigen, nur gutes Heu oder Gras zu geben. Das Ziel ist, eine Diät zu finden, welche zu vermehrter Bildung von glukoplastischen Stoffen (z. B. Propionsäure) führt, welche von den Pansenbakterien nicht zerstört werden können.

### Drosselung der glukoseverbrauchenden Stoffwechselprozesse

Vom Chloralhydrat wird gesagt (Stark, 1953 [42]), daß es die peripheren Oxydationsprozesse hemme unter gleichzeitiger Stimulation der Glykogenmobilisation. Der günstige Effekt wird von vielen Autoren bestätigt. (Absolon, 1948 [1], Diernhofer, 1950 [9], Bajez, 1954 [2].) Während 2–3 Tagen werden täglich 1–2 mal je 15 g Chloralhydrat in Wasser gelöst und per os verabreicht. (Zur Verhinderung von Verschluckpneumonien eventuell mit der Schlundsonde eingeben.) Auch die Melkeinschränkung zeigt zufolge des Zuckerspareffektes eine günstige Wirkung (Götze, Aehnelt, und Freese, 1953 [15]).

### Zusammenfassung

Auf Grund der neueren Kenntnisse über den Intermediärstoffwechsel werden die Pathogenese und die Wirkungsmechanismen der heutigen Behandlungsmethoden der Ketose beschrieben. Im Zentrum der Krankheit steht der blockierte bzw. insuffiziente Zitronensäurezyklus infolge Oxalessigsäuremangels. Dieser seinerseits ist auf einen Mangel an Glukose bzw. glukoplastischer Stoffe zurückzuführen. Die ungenügende Versorgung mit Glukose bzw. glukoplastischen Stoffen kann einerseits auf einem vermehrten Verbrauch dieser Substanzen (Laktation, Gestation), andererseits auf einer zu geringen Anlieferung derselben an das Blut (mengenmäßig oder qualitativ inadäquate Fütterung, Störungen der Verdauung und Resorption) beruhen. Eine Behebung der Störung ist möglich durch: 1. Vermehrte Zufuhr von Glukose bzw. glukoplastischen Stoffen (parenterale Injektion von Glukose, perorale Applikation von Propionsäure usw.); 2. Stimulation der Glukoneogenese (Umwandlung von Eiweiß bzw. Aminosäuren in Glukose



durch ACTH oder Glukokortikoide); 3. Hemmung der glukoseverbrauchenden Stoffwechselprozesse (Chloralhydratmedikation); 4. Korrektur bzw. Verbesserung der Vormagenverdauung (diätetische Maßnahmen, Pansen-saftübertragung usw.). Die unter 1–4 erwähnten Maßnahmen können mit Vorteil kombiniert werden.

### Résumé

La pathogénèse et les différents mécanismes des méthodes actuelles de traitement des cétooses sont décrits sur la base des nouvelles connaissances acquises sur le métabolisme intermédiaire. Au centre de la maladie se trouve le cycle citrique bloqué resp. insuffisant par suite de carence d'acide oxalique. Ce dernier, de son côté, est dû à un manque de glucose, resp. de substances glucoplastiques. Cette carence glucosique peut reposer d'une part sur une consommation accrue de ces substances (lactation, gestation) et d'autre part sur une trop faible prestation de celles-ci au sang (affouragement quantitativement ou qualitativement insuffisant, troubles de la digestion et de la résorption). On peut parer à cet état de choses par: 1. un apport plus grand de corps glucosiques (injection parentérale de glucose, application perorale d'acide propionique, etc.); 2. une stimulation de la glycogénèse (transformation des albumines resp. des acides aminés par ACTH); 3. un ralentissement dans l'emploi des glucoses (médication par l'hydrate de chloral); 4. l'amélioration de la digestion (mesures diététiques, etc.). Les mesures prévues sous chiffres 1 à 4 peuvent avec avantage être combinées.

### Riassunto

Sulla base delle nuove conoscenze sul ricambio intermediario, si descrivono la patogenesi e i meccanismi d'azione dei metodi odierni per curare la chetosi. Al centro della malattia sta il ciclo bloccato resp. insufficiente dell'acido citrico in seguito alla mancanza dell'acido ossalacetico. Ciò va attribuito a sua volta ad una mancanza di glucosio, rispettivamente di sostanze glucoplastiche. L'apporto insufficiente di glucosio, resp. di sostanze glucoplastiche può fondarsi da una parte su un maggiore consumo di queste sostanze (lattazione, gestazione) e dall'altra su un trasporto troppo esiguo di esse al sangue (foraggiamento inadeguato dal lato quantitativo o qualitativo, disturbi della digestione e del riassorbimento). Il disturbo si può evitare con: 1. apporto aumentato di glucosio resp. di sostanze glucoplastiche (iniezione parenterale di glucosio, applicazione perorale di acido propionico ecc.); 2. stimolazione della genesi glucosica (trasformazione di albumina, resp. di aminoacidi in glucosio mediante ACTH o glucocorticoidi); 3. impedimento dei processi metabolici che sfruttano il glucosio (medicazione con il cloralio idrato); 4. correzione, resp. miglioramento della digestione prestomacale (provvedimenti dietetici, trasformazione del succo del ruminante ecc.). I provvedimenti 1–4 possono essere combinati con profitto.

### Summary

Pathogenesis and mode of action of the to-day's methods of treatment of ketosis are described on the basis of the newer knowledge of the intermediary metabolism. The center of the disease is the blocked or insufficient citric acid circle caused by lack of oxalacetic acid, which itself is produced by a deficiency of glucose or glucoplastic substances. The insufficient maintenance with glucose or glucoplastic substances may be due a) to increased consumption (lactation, gravidity), or b) to insufficient delivery of these substances into the blood (quantitative or qualitative inadequate feeding, disturbances of digestion or absorption). Improvements are arrived at by: 1. increased application of glucose or glucoplastic substances (parenteral injection of glucose, oral

doses of propionic acid, etc.), 2. stimulation of gluconeogenesis (transformation of proteins or aminoacids into glucose by ACTH or glucocorticoids), 3. restrain of glucose consuming metabolic processes (dosing chloralhydrate), 4. correction or improvement of digestion in the forstomacs (dietetic improvements, application of ruminal sap). It may be advantageous to combine the methods 1-4.

### Schrifttum

- [1] Absolon H.: Wien. Tierärztl. Mschr. 35, 372, 1958. - [2] Bajez E.: Wien. Tierärztl. Mschr. 41, 203, 1954. - [3] Bömer H.: Tierärztl. Umschau 8, 395, 1953. - [4] Bowlby G. L. und C. F. Comfort: Canad. J. Comp. Med. 17, 79, 1953. - [5] Brückner H.: Tierärztl. Umschau 7, 221, 1952. - [6] Carlström B. und N. Carlström: Nord. Vet. Med. 2, 581, 1950. - [7] Chari A. und E. Wertheimer: J. Biochem. 57, 442, 1954. - [8] Deuel H. J. und M. G. Morehouse: Adv. Carbohydrate Chem. 2, 119, 1946. - [9] Diernhofer K.: Wien. Tierärztl. Mschr. 37, 526, 1950. - [10] Dye J. A. und E. L. McCandless: Corn Vet. 38, 331, 1948. - [11] Fincher M. G.: North Am. Vet. 31, 407, 1950. - [12] Gessert R. A., J. C. Shaw und A. C. Chung: J. Am. Vet. Med. Ass. 127, 215, 1955. - [13] Gibbons W. J. und A. M. Wiggins: N. Am. Vet. 34, 478, 1953. - [14] Gill J. C. und W. Thomson: J. Agric. Sci. 45, 229, 1954. - [15] Götze R., E. Aehnelt und U. Freese: Berlin u. München. Tierärztl. Wschr. 66, 219, 1953. - [16] Hoflund S., J. Holmberg und G. Sellmann: Corn. Vet. 45, 254, 1955. - [17] Hoflund S., G. Nordström und W. Hallgreen: Nord. Vet. Med. 7, 809, 1955. - [18] Johnson R. B.: Corn. Vet. 44, 6, 1954. - [19] id.: Corn. Vet. 45, 273, 1955. - [20] id.: North Am. Vet. 32, 327, 1951. - [21] Krzywanek F. W. und H. Brüggemann: Biochem. Z. 261, 170, 1933. - [22] Le Bars H. und H. Simonnet: Rec. Méd. Vét. 130, 689, 1954. - [23] id.: Rec. Méd. Vét. 131, 16, 1955. - [24] Leuthardt F.: Lehrb. d. Physiol. Chemie. De Gruyter, Berlin 1955. - [25] Mc Auliff J. L., W. V. Phillips und J. R. Steele: Vet. Med. 49, 69, 1954. - [26] Messerli W.: Schw. Arch. Tierheilk. 94, 67, 1952. - [27] Meyer H.: Dtsch. Tierärztl. Wschr. 64, Nr. 2, 1957. - [28] Pennington, R. J.: J. Bioch. 51, 251, 1952. - [29] Philipson A. T. und R. A. McAnally: J. Exp. Biol. 19, 199, 1942. - [30] Pugh P. S. und R. Scarisbrick: Nature 170, 978, 1952. - [31] Reid R. L.: Austr. J. Agricult. Res. 1, 182, 1950. - [32] Rogers J. A.: J. Am. Vet. Med. Ass. 126, 129, 1955. - [33] Robertson A. und C. Thin: XV. Int. Tierärzte-Kongress, Stockholm, 1953. - [34] Roberts S. J. und J. A. Dye: Corn. Vet. 41, 3, 1951. - [35] Rosenberger G. und G. Dirksen: Dtsch. Tierärztl. Wschr. 63, Nr. 23/24, 1956. - [35a] Seekles L.: Tijdschr. Diergeneesk. 75, 287, 1950. - [36] Shaw, J. C.: J. Dairy Sci. 30, 307, 1947. - [37] Shaw J. C., B. C. Hatziolos, C. E. Leffel, A. C. Chung und J. Gilbert: North Am. Vet. 34, 251, 1953. - [38] Shaw J. C., A. C. Chung, R. A. Gessert und G. Bajwa: Md. Agr. Exp. Sta. Msc. Pub. 238, 15, 1955, zit nach Johnson R. B.: Scope 1, 1, 1956. - [39] Shaw J. C., B. C. Hatziolos und A. C. Chung: Sci. 114, 574, 1951. - [40] Shaw J. C., A. C. Chung und R. A. Gessert: J. Dairy Sci. 38, 611, 1955. - [41] Shaw J. C., A. C. Chung, C. H. Ozanian, F. J. Christiansen und A. T. Righetti: J. Am. Vet. Med. Ass. 127, 324, 1955. - [42] Stark E.: Diss. München, 1953. - [43] Thin Ch. und A. Robertson: J. Comp. Path. 63, 184, 1953. - [44] Vigue R. F.: J. Am. Vet. Med. Ass. 129, 234, 1956. - [45] Woodman, H. E. und R. E. Evans: J. Agric. Sci. 28, 43, 1938.