

Tierärztliche Hochschule Hannover

Konzentrationen von Propionsäure im Serum von Rindern – eine Pilotstudie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
einer Doktorin der Veterinärmedizin
– Doctor medicinae veterinariae –
(Dr. med. vet.)

vorgelegt von
Fabienne Lienhart
Hamm

Hannover 2020

Wissenschaftliche Betreuung:

1. Univ.-Prof. M. Hoedemaker, PhD

Klinik für Rinder

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

2. Dr. Martin Höltershinken

Klinik für Rinder

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

1. Gutachter:

Univ.-Prof. M. Hoedemaker, PhD

2. Gutachter:

Univ.-Prof. J. Kamphues

Tag der mündlichen Prüfung:

28.04.2020

Notre tête est ronde pour permettre à la pensée de changer de direction.

Francis Picabia

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits auf der folgenden Tagung präsentiert und publiziert:

74. Tagung der Gesellschaft für Ernährungsphysiologie – Vortrag
Göttingen, 03.-05.03.2020

LIENHART, F., M. HOEDEMAKER, M. HÖLTERSHINKEN

First quantification of propionic acid in serum of dairy cows from different farms

Proc. Soc. Nutr. Physiol. 29, 95

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
2 Schrifttum	2
2.1 Propionsäure - Allgemeines	2
2.1.1 Propionsäurebildung beim Wiederkäuer	2
2.1.2 Propionsäurekonzentration im Pansen	5
2.1.3 Propionsäureabsorption aus dem Pansen	6
2.2 Propionsäurekonzentrationen im Blut von Rindern.....	8
2.2.1 Propionsäurekonzentrationen im Blut von anderen Wiederkäuern.....	16
2.2.2 Propionsäurekonzentrationen im Blut von übrigen Säugetieren.....	25
2.2.3 Propionsäurekonzentrationen im Blut von Menschen	31
2.3 Konzentrationen der übrigen flüchtigen Fettsäuren im Blut	34
2.3.1 Essigsäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies	34
2.3.2 Buttersäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies	34
2.3.3 Valeriansäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies.....	35
2.3.4 Capronsäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies	35
2.4 Propionsäurestoffwechsel der Leber	36
2.5 Herleitung zur Entstehung hoher Propionsäurekonzentrationen im Blut von Rindern ..	40
2.6 Klinische Auswirkungen von Propionsäure.....	46
2.7 Beteiligung von Propionsäure an Krankheitsbildern beim Menschen	56
2.8 Phenolische Verbindungen im Rinderblut.....	57
2.9 Pharmakologische Wirkungen von Phenolen auf die Cholesterinsynthese.....	62
2.10 Resümee des Schrifttums	64
3 Eigene Untersuchungen	65
3.1 Versuchsziel	65
3.2 Material und Methode	65
3.2.1 Herkunft der Serumproben	65
3.2.2 Wahl der Methode	67
3.2.3 Analysebedingungen	67
3.2.4 Erarbeitung der eigenen Methode	71
3.2.5 Kalibrierung	78
3.2.6 Überprüfung der eigenen Methode	79
3.2.7 Identifizierung des Derivats und Reduktion der Nachweisgrenze.....	80

Inhaltsverzeichnis

3.2.8 Berechnung der Propionsäurekonzentration	83
3.2.9 Statistische Auswertung	83
4 Ergebnisse.....	85
4.1 Vorkommen von Propionsäure in den Serumproben	85
4.1.1 Paarweiser Vergleich der Medianen der sechs Betriebsgruppen	89
4.2 Bestimmung des Referenzbereichs.....	93
4.3 Vorkommen von Propionsäure in den Proben der akut kranken Rinder	94
4.4 Korrelationen zwischen den Propionsäure- und den Flavonoidgehalten im Serum	97
4.5 Korrelationen zwischen den Propionsäure- und den Cholesteringehalten im Serum	98
4.6 Korrelationen zwischen den Propionsäuregehalten im Serum und weiteren Parametern	99
4.7 Korrelationen zwischen den Propionsäuregehalten im Serum der akut kranken Rinder und Cholesterin sowie weiteren Parametern	102
5 Diskussion	105
5.1 Intention der Arbeit.....	105
5.2 Methode.....	105
5.2.1 Wahl der Methode	105
5.2.2 Wahl der zu untersuchenden flüchtigen Fettsäure	105
5.2.3 Wahl des internen Standards	106
5.2.4 GC- Methode.....	106
5.3 Ergebnisse.....	106
5.3.1 Propionsäurekonzentrationen in den Proben	106
5.4 Korrelationen zwischen den Propionsäurekonzentrationen im Serum und weiteren Parametern des Stoffwechsels.....	115
5.5 Zusammenfassende Wertung und Ausblick	117
6 Zusammenfassung.....	118
7 Summary.....	120
8 Schriftumsverzeichnis	122
9 Anhang.....	152
9.1 Weiterführende Literatur zu speziellen Themen des Pansenstoffwechsels	152
9.2 Ergänzungen zu Kap. 2.3.1.....	154
9.3 Ergänzungen zu Kap. 2.3.2.....	177
9.4 Ergänzungen zu Kap. 2.3.3.....	200
9.5 Ergänzungen zu Kap. 2.3.4.....	211
10 Danksagung.....	213

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
A. bidest.	Aqua bidestillata
AST	Aspartat-Aminotransferase
Bili	Bilirubin
BRENDA	BRAunschweig ENzyme DAtabase
β-HBS	β-Hydroxybutyrat
d	Tag
DIM	Day in milk
FA	Futtermaufnahme
FAD	Flavinadeninucleotid, oxidierte Form
FADH ₂	Flavinadeninucleotid, reduzierte Form
FID	Flame ionization detector
Fig.	Figure
FIFS	flüchtige Fettsäuren
F ₁ -g/-k	Fall 1-Betrieb gesunde Tiere/Fall 1-Betrieb kranke Tiere
F ₂ -g/-k	Fall 2-Betrieb gesunde Tiere/Fall 2-Betrieb kranke Tiere
K-g/-k	Kontrollbetrieb gesunde Tiere/Kontrollbetrieb kranke Tiere
GAP	Glutaraldehyd-Probe
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GEW	Gesamteiweiß
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLC-FID	Gas liquid chromatography-flame ionization detector
GLC-MS	Gas liquid chromatography-mass spectrometry
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
h	Stunde
HPLC	High-performance liquid chromatography
HPLC-UV	High-performance liquid chromatography-UV detector
HS-CoA	Hydrosulfid-Coenzym A
HWZ	Halbwertszeit
i. d. R.	in der Regel
i. r.	intraruminal
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
KM	Körpermasse
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
MEK	Methylethylketon
min	Minute
n	Anzahl

Abkürzungsverzeichnis

NAD	Nicotinamidadenindinukleotid, oxidierte Form
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid, reduzierte Form
NDF	neutral detergent fiber
NEFA	Non esterified fatty acids
p. pr.	postprandial
pr. pr.	präprandial
Rd	Rind
RE	Reineiweiß
Rp	Rohprotein
RUSITEC	RUmen Simulation TEChnique
s.	siehe
Schf	Schaf
s. o.	siehe oben
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TMR	Totale-Misch-Ration
TS	Trockensubstanz
u.	und
u. a.	unter anderem/und andere
V.	Vene
Vit.	Vitamin
VK	Variationskoeffizient
vs.	versus
xg	mal Erdbeschleunigung
z. B.	zum Beispiel
Zg	Ziege
↑	Zunahme
↓	Abnahme
>/<	größer/kleiner als
≥	größer gleich
±	plus minus

1 Einleitung

Seit mehr als zwei Jahrzehnten existiert das sogenannte Krankheitsbild „Faktorenerkrankung Milchviehherde“. Bei dieser Erkrankung werden unspezifische Symptome wie Leistungsdepression und verminderte Futteraufnahme in Milchviehherden beschrieben. Bei betroffenen Tieren kommt es zu schwersten Verdauungsstörungen und einer Beeinträchtigung des intermediären Stoffwechsels mit vielfältigen Symptomen (EICKEN 2005a). Folgende Erkrankungen treten vermehrt in der Milchviehherde auf: Nachgeburtshaltung, Sterilität, erhöhte Milchzellzahl, Lahmheit, Labmagenverlagerung und Festliegen bis hin zu plötzlichen Todesfällen. Ebenso wird beschrieben, dass es durch eine Immunsuppression vermehrt zu bakteriellen und viralen Infektionen bei Milchrindern kommt (EICKEN 2005a).

Dieses Krankheitsbild tritt frühestens nach sechs- bis achtwöchiger Verfütterung von Grassilagen mit einem kleineren prozentualen Reineiweißanteil (RE) am Rohprotein (Rp) von 50 % auf und kann durch Supplementierung des fehlenden Reineiweißanteils durch Sojaweiß behoben werden (EICKEN 2005a; EICKEN u. TIEDEMANN 2013).

In bisherigen Dissertationen aus dem Pansenlabor der Klinik für Rinder wurden die Auswirkungen eines Einsatzes sogenannter Schadgrassilagen (RE/Rp < 50 %) auf die Pansenfermentation *in vitro* untersucht (s. Tab. 9.1). Ein Anstieg phenolischer Verbindungen im Pansensaft konnte festgestellt werden (WICHERN 2011; ÖZMEN 2014). Dies sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die in allen höheren Pflanzen vorkommen. Während der Anwelkphase des geschnittenen Grases werden sie durch pflanzeigene Enzyme freigesetzt.

HUNSCHE (2017) untersuchte das Bindungsverhalten phenolischer Substanzen, da diese in der Lage sind, Komplexe mit Eiweißen einzugehen und Enzyme zu hemmen.

Darüber hinaus hemmen phenolische Verbindungen den Propionsäureabbau in Hepatozyten von Schafen *in vitro* (CREMIN et al. 1994). Propionsäure ist ein wichtiger Ausgangsstoff für die Glucosesynthese beim Rind und entsteht beim mikrobiellen Abbau von Kohlenhydraten im Pansen. Mittlerweile sind positive und negative Wirkungen von Propionsäure auf den Stoffwechsel und das Verhalten bei verschiedenen Spezies nachgewiesen worden (AL-LAHHAM et al. 2012; MACFABE 2015).

Es wäre möglich, dass es nach Aufnahme phenolischer Substanzen zu einer Hemmung des Propionsäureabbaus in der Leber kommt und Propionsäure im Blut akkumuliert.

In der vorliegenden Arbeit werden Blutproben auf ihre Konzentration an Propionsäure und Cholesterin untersucht, da EICKEN (2005a, b) niedrige Cholesteringehalte (< 3 mmol/l) mit dem Krankheitsbild „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ in Verbindung bringt und für Propionsäure u. a. Cholesterinsenkende Wirkungen beschrieben sind (BUGAUT u. BENTEJAC 1993).

2 Schrifttum

Im Schrifttum der vorliegenden Arbeit werden der Stoffwechsel der Propionsäure beim Rind erläutert sowie bisher untersuchte klinische Auswirkungen von Propionsäure auf den Organismus zusammengetragen. Das Hauptaugenmerk wird auf den Konzentrationen von Propionsäure und anderen flüchtigen Fettsäuren (FIFS) im Blut verschiedener Spezies liegen.

2.1 Propionsäure - Allgemeines

Propionsäure ist eine gesättigte, flüchtige Fettsäure mit drei Kohlenstoffatomen ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$) und kommt natürlicherweise im Magen-Darmtrakt und in einigen ätherischen Ölen vor. Bei Raumtemperatur ist sie flüssig, in Wasser löslich und hat einen stechenden Geruch. In der Industrie findet Propionsäure wegen ihrer antimikrobiellen Eigenschaften als Konservierungsmittel (für u. a. abgepackte Backwaren; BROCK u. BUCKEL 2004) oder als Herbizid Verwendung (VALIMANA-TRAVERSO et al. 2018).

Beim Wiederkäuer wird Propionsäure zur Deckung des Energiebedarfs aus pflanzlichen Kohlenhydraten mikrobiell im Pansen gebildet. Die Kohlenhydrate müssen zunächst im Pansen durch Bakterien bzw. bakterielle Enzyme fermentativ aufgeschlossen und umgesetzt werden. Im Anschluss daran wird Propionsäure über das Pansenepithel absorbiert und in der Leber zur Gluconeogenese genutzt (BERGMAN 1990). Propionsäure ist der wichtigste Ausgangsstoff für die Gluconeogenese beim Rind, bis zu 73 % werden im Energiestoffwechsel für die Bildung von Glucose genutzt (DIJKSTRA 1994).

Dies verdeutlicht, dass Propionsäure für die Glucosesynthese von Wiederkäuern von entscheidender Bedeutung ist.

2.1.1 Propionsäurebildung beim Wiederkäuer

Im Pansen der Wiederkäuer herrschen anaerobe Bedingungen, unter denen das Mikrobiom die pflanzliche Nahrung aufschließt (BROBERG 1957; MISHRA et al. 1970). Diese besteht hauptsächlich aus Kohlenhydraten, die sich in unlösliche Zellwandbestandteile (Cellulose und Hemicellulose), Stärke und lösliche Polysaccharide (Fructose, Pectine) sowie Zucker (Mono-, Di-, und Oligosaccharide) einteilen lassen (GIESECKE u. HENDRICKX 1973; s. ODENKIRCHEN 1992; s. LUMPP 2011). Die Zellwandkomponenten stellen sehr heterogene und komplex zusammengesetzte Gerüstsubstanzen der Pflanzen dar, von denen Cellulose, Hemicellulose und Lignin die drei wichtigsten Bestandteile darstellen (GRUBER 2009). Stärke sowie die löslichen Polysaccharide werden zu den Energiespeichern der Pflanzenzelle gezählt. Durch mikrobielle Fermentation der genannten Stoffe im

Pansen entsteht Propionsäure. Tabelle 2.1 zeigt Propionsäureproduzenten im Pansen und ihre Substrate.

Tab. 2.1: Propionsäureproduzenten und ihre Substrate

Bakterium	Substrat	Autor
<i>Selenomonas ruminantium</i>	Stärke, Maltose, Cellobiose, Saccharose, Xylose, Arabinose, Glucose, Fructose, Galactose, Mannose, Lactose, Trehalose, Ribose, Raffinose, Inulin, Mannitol, Salicin	SCHEIFINGER u. WOLIN 1973; RUSSEL u. BALDWIN 1978; BRYANT 1984b; DIRKSEN 1990; CHESSON u. FORSBERG 1997; STEWART et al. 1997
<i>Prevotella ruminicola</i>	Stärke, Pectin, Maltose, Cellobiose, Saccharose, Xylose, Arabinose, Glucose, Fructose, Galactose, Mannose, Lactose	RUSSEL u. BALDWIN 1978; DIRKSEN 1990; CHESSON u. FORSBERG 1997
<i>Bacteroides uniformis</i>	Stärke, Maltose, Cellobiose, Saccharose, Xylose, Arabinose, Glucose, Fructose, Mannose, Lactose, Melibiose, Rhamnose, Ribose, Raffinose, Glycogen, Salicin, Amygdalin	HOLDEMAN et al. 1984
<i>Eubacterium ruminantium</i>	Xylan, Pectin, Maltose, Cellobiose, Saccharose, Xylose, Arabinose, Glucose, Fructose, Lactose	HUNGATE 1966; DIRKSEN 1990
<i>Clostridium polysaccharolyticum</i>	Stärke, Xylan, Cellulose, Pectin, Maltose, Cellobiose, Arabinose, Fructose	VAN GYLSWYK et al. 1980
<i>Fibrobacter succinogenes</i>	Stärke, Cellulose, Pectin, Maltose, Cellobiose, Glucose, Lactose	SCHEIFINGER u. WOLIN 1973; STEWART et al. 1997
<i>Magnoovum eadii</i>	Cellobiose, Saccharose, Glucose, Fructose, Galactose, Mannose, Lactose, Salicin	ORPIN 1976
<i>Succinimonas amylolytica</i>	Stärke, Maltose, Glucose	BRYANT 1984a
<i>Ruminococcus bromii</i>	Stärke, Maltose, Glucose, Fructose, Mannose	STEWART et al. 1997
<i>Megasphaera elsdenii</i>	Stärke, Maltose, Saccharose, Fructose, Mannitol	RUSSEL u. BALDWIN 1978

Fortsetzung Tab. 2.1

Bakterium	Substrat	Autor
<i>Ruminococcus albus</i>	Pentosane	HOBSON u. HOWARD 1969
<i>Ruminococcus flavefaciens</i>	Pentosane	HOBSON u. HOWARD 1969
<i>Anaerovibrio lipolytica</i>	Fructose, Ribose	HUNGATE 1966

Detaillierte Angaben zur Funktion und Stoffwechsellistung von *Prevotella ruminicola* sind der Arbeit von ILLE (2017) zu entnehmen. Näheres zur Rolle der Mikroorganismen im Kohlenhydratabbau und zu kohlenhydratabbauenden Enzymen findet sich bei DIRKSEN (1990) und ELIAS (1999).

Übersichten zur Hydrolyse der Polysaccharide und Dissimilation der Monosaccharide wurden von ZIPORI (1989) und DIRKSEN (1990) dargestellt.

Ein wichtiges Zwischenprodukt des Kohlenhydratabbaus ist Pyruvat (Abb. 2.1), aus dem Propionsäure als energetisch nutzbares Endprodukt gebildet wird (BERGNER 1996).

Dies geschieht im Zusammenspiel verschiedener Bakterienspezies, und es lassen sich, je nach Rationszusammensetzung, zwei Synthesewege unterscheiden: Auf dem *Succinatweg* (auch Random-Weg genannt) werden Malat, Fumarat und Succinat gebildet, letzteres wird im Anschluss zu Propionsäure und Kohlenstoffdioxid decarboxyliert (BERGNER 1996; WOLIN et al. 1997). Der *Acrylatweg* ist bei konzentratreicher Fütterung von Bedeutung, er nimmt dann bis zu 30 % der Propionsäurebildung ein (BERGNER 1996). Auf diesem Weg wird Lactat abgebaut, um den Anteil an Milchsäure im Pansen gering zu halten.

Zahlreiche cellulolytische und nicht-cellulolytische Spezies (*Prevotella ruminicola*, *Ruminobacter amylophilus*, *Ruminococcus flavefaciens*, *Fibrobacter succinogenes*, *Succinivibrio dextrinosolvens* und *Succinomonas amylolytica*) produzieren Succinat als finales Fermentationsprodukt (BLACKBURN u. HUNGATE 1963; WOLIN et al. 1997). *Selenomonas ruminantium* ist die entscheidende Spezies, da sie in der Lage ist, Succinat zu Propionsäure zu decarboxylieren. Die bakterielle Umsetzung von Succinat zu Propionsäure läuft schnell ab, sodass Succinat nicht akkumulieren kann (BLACKBURN u. HUNGATE 1963; WOLIN et al. 1997).

Selenomonas ruminantium bildet Propionsäure entweder direkt aus Kohlenhydraten oder Lactat (WOLIN et al. 1997) oder durch Decarboxylierung von Succinat (HUNGATE 1966; SCHEIFINGER u. WOLIN 1973; WOLIN et al. 1997).

Im Pansen muss stets das Gleichgewicht zwischen Succinat-produzierenden und Succinat-decarboxylierenden Spezies gehalten werden, um ausreichend Substrat für die Gluconeogenese in der Leber bereitzustellen.

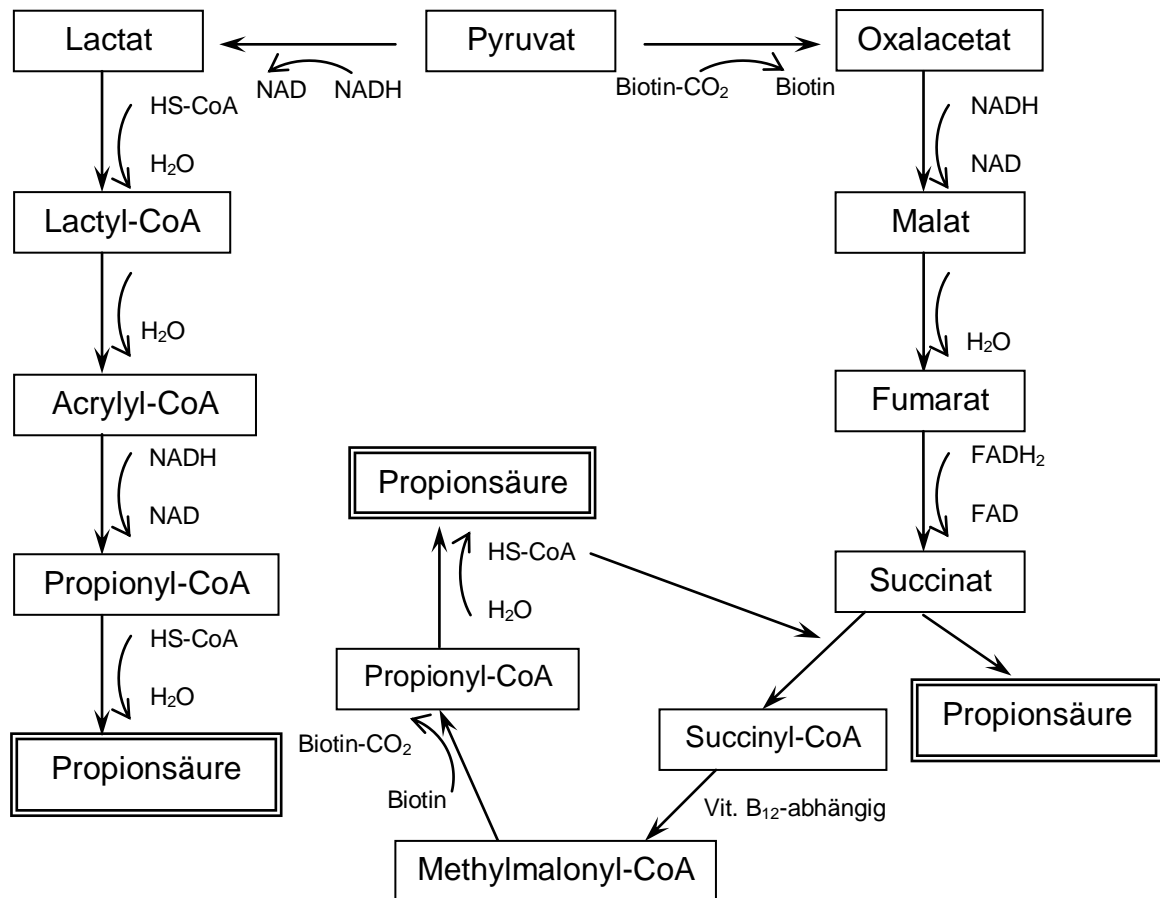


Abb. 2.1: Schema der Propionsäurebildung im Pansen ausgehend von Pyruvat

2.1.2 Propionsäurekonzentration im Pansen

Die Konzentration von Propionsäure im Pansen ist abhängig von der Rationszusammenstellung und dem Zeitpunkt der Probenentnahme im Abstand zur Fütterung. Bei BERGMAN (1990) finden sich jeweils für Heu- bzw. Gras- und Kraffuttergabe Propionsäurekonzentrationen von 21,2 mmol/l und 25,8 mmol/l für das Schaf und für das Rind Werte in Höhe von 28,1 mmol/l und 51,2 mmol/l (s. Tab. 2.2).

Durch kraffutterreiche Rationen wird die Propionsäureproduktion begünstigt und der pH-Wert des Pansensaftes reduziert. Ebenso wird die Propionsäuremenge im Pansen bei Monensin-Gabe gesteigert (ARMENTANO u. YOUNG 1983).

Tab. 2.2: Propionsäurekonzentration im Panseninhalt

Tierart	Ration	Propionsäurekonzentration im Panseninhalt [mmol/l]	Autor
Schaf	Heu	21,2	BERGMAN 1990
Rind	Krafftutter	25,8	
	Gras	28,1	
	Krafftutter	51,2	
Rind	40:60 Grundfutter:Krafftutter	39,9	SHEPERD u. COMBS 1998
	60:40 Grundfutter:Krafftutter	33,2	
Rind	60:40 Krafftutter:Heu	16,4	SUTTON et al. 2003
	90:10 Krafftutter:Heu	34,3	
Rind	TMR (Maissilage, Luzernesilage, Getreideschrot, Sojabohnenmehl)	28,3	STOCKS u. ALLEN 2014
Rind	Raufutterreich	23,9	WANG et al. 2020
	Krafftutterreich	49,2	

2.1.3 Propionsäureabsorption aus dem Pansen

Die im Pansen durch mikrobielle Fermentation synthetisierte Propionsäure wird über das Pansenepithel absorbiert. Das ruminale Epithel hat eine sehr hohe Aufnahmekapazität für flüchtige Fettsäuren (70-95 %; GÄBEL et al. 2002). Diese liefert dem Organismus nicht nur Energie für Stoffwechselaktivitäten, sie trägt auch zur Stabilisierung der Fermentationsprozesse bei. Das Belassen der Fermentationsprodukte (flüchtige Fettsäuren) in der Fermentationskammer (Pansen) hätte schwere Folgen für das intraruminale Milieu. Die mikrobielle Aktivität würde durch das Absinken des pH-Wertes (Pansenacidose), der damit verbundenen erhöhten Osmolarität und dem reduzierten Redoxpotential stark eingeschränkt werden (GÄBEL et al. 2002). Sinkt der osmotische Druck unter -400 mosmol/l, wird der Cellulose-Abbau in vitro beeinträchtigt und es kommt in vivo zu einer verminderten Futteraufnahme (CHURCH 1976; BENNINK et al. 1978).

Die Aufnahme der flüchtigen Fettsäure in die Epithelzelle erfolgt als Anion (dissoziiert) mittels Anionenaustauscher in der luminalen Membran oder in der undissoziierten Form.

Die Resorption der undissoziierten flüchtigen Fettsäure geschieht passiv durch Diffusion in Abhängigkeit vom pH-Wert. Ein niedriger pH-Wert stimuliert die

Absorption (WEIGAND et al. 1972; PITT et al. 1996) und ein pH-Wert von 8 begrenzt den Transport (STUMPF 2018).

Die dissoziierte Form wird im Austausch gegen HCO_3^- in die Epithelzelle geschleust, wodurch die intraruminale Pufferkapazität gesteigert wird. Das bei der Pufferung von H^+ -Ionen durch HCO_3^- entstandene CO_2 wird über den Ruktus abgegeben oder ins Blut überführt.

Detaillierte Angaben über die Mechanismen des Transports flüchtiger Fettsäuren durch das Pansenepithel sind GÄBEL und SEHESTED (1997), GÄBEL et al. (2002) und STUMPF (2018) zu entnehmen.

Wie schnell und wie viel Propionsäure vom Pansenepithel absorbiert wird, zeigen Ergebnisse der In-vivo-Versuche von BECKER (1994). Die Propionsäurekonzentration im Pansensaft lag 15 Minuten nach oraler Gabe von 150 g bzw. 200 g Na-Propionat bei 22 mmol/l bzw. 26 mmol/l. 105 Minuten später wurde eine ruminale Propionsäurekonzentration von 18 mmol/l für beide Wirkstoffzulagen gemessen. Somit wurden in rund zwei Stunden bei Verabreichung von 150 g Na-Propionat 4 mmol/l (18 %), bei Gabe von 200 g Na-Propionat 8 mmol/l (31 %) Propionsäure aus dem Pansen absorbiert.

Bei laktierenden Holstein-Kühen, die eine kraftfutterreiche Ration bekamen, konnte bei einem durchschnittlichen ruminalen Propionsäurepool von 2,42 mol eine Umsatzzeit (turnover time propionate „pool“) für Propionsäure aus dem Pansen von 113 Minuten ermittelt werden (BAUMAN et al. 1971).

2.2 Propionsäurekonzentrationen im Blut von Rindern

In der folgenden Tabelle 2.3 wird die Konzentration von Propionsäure in $\mu\text{mol/l}$ im Blut (Vollblut oder Plasma) von Rindern, die in verschiedenen Studien gemessen wurde, beschrieben. Propionsäuregehalte wurden im arteriellen und venösen Blut aus der Peripherie, der Leber (hepatisch) und der Portalvene bestimmt. Dazu wurden in den Studien unterschiedliche Methoden angewandt (GC, HPLC, GC/MS, LC-MS).

Tab. 2.3: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Propionsäure im Blut von Rindern

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Rind/k. A.	venös (Plasma): 0* venös (Vollblut): 0* * n und Entnahmestelle nicht näher erläutert	ANNISON 1954
Propionsäure	GC	Rind/k. A.	venös: 0-39,6* * n = 3	

Fortsetzung Tab. 2.3

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Rind, laktierend 7 kg Krafffutter und 8 kg Heu/Tag	arteriell: 35 ^{Px} 41 ^{By} venös (Portalvene): 345 ^{Px} 466 ^{By} 385 ^{B*} 408 ^{B*} hepatisch**: 60 ^{Px} 59 ^{By}	BAIRD et al. 1975
		Rind, nichtlaktierend 2 kg Krafffutter und 8 kg Heu/Tag	arteriell: 40 ^{Pz} venös (Portalvene): 530 ^{Pz} hepatisch**: k. A.	
			^P Plasma ^B Vollblut ^x n = 2 ^y n = 5 ^z n = 3 * Werte aus Fig. 2 geschätzt für laktierende Kuh, vor der Fütterung ** Lebervene, nicht näher erläutert	

Fortsetzung Tab. 2.3

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Rind niedriger Raufutteranteil (60 % Maiskörner, 20 % Leguminosenheu, 20 % Sojabohnensamen)	venös (Plasma): $189 \pm 24,3^*$	EVANS et al. 1975
		Rind hoher Raufutteranteil (20 % Maiskörner, 67 % Leguminosenheu, 13 % Sojabohnensamen)	venös (Plasma): $134 \pm 13,5^*$ * n = 9, stündlich entnommen aus der V. jugularis, ab 30 min vor der Fütterung	
Propionsäure	GC	Rind, laktierend 5 kg Heu, 3 kg Krafftutter und 0,3 kg Krafftutter/kg Milch	arteriell (Vollblut): 40^*	LOMAX et al. 1979
		Rind, nichtlaktierend 5 kg Heu, 3 kg Krafftutter	arteriell (Vollblut): 30^* * n = 3	
Propionsäure	GC	4 Rinder, laktierend 5 kg Heu, 3 kg Krafftutter und 0,3 kg Krafftutter/kg Milch	venös (Portalvene): 360^*	BAIRD et al. 1980
		3 Rinder, nicht laktierend 5 kg Heu, 3 kg Krafftutter	venös (Portalvene): 350^* * mehrfach gemessen beim einzelnen Tier	

Fortsetzung Tab. 2.3

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	4 Rinder, nicht laktierend Knautgras-Klee-Silage und 50 g Spurenelement-versetztes Viehsalz	arteriell: 39 ^x 15 ^{y*} 35 ^z 43 ^m venös (Portalvene): 214 ^x 265 ^{y*} 330 ^z 308 ^m ^x n = 44 ^y n = 17 ^z n = 17 ^m n = 22 * dieses Tier bekam 1 kg Kraftfutter/Tag	HUNTINGTON u. REYNOLDS 1983
Propionsäure	GC	4 Rinder, laktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter und 0,3 kg Kraftfutter/kg Milch 3 Rinder, nichtlaktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter	venös (Portalvene): 360* venös (Portalvene): 340* * mehrfach gemessen beim einzelnen Tier	LOMAX u. BAIRD 1983

Fortsetzung Tab. 2.3

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	4 Rinder: 2 laktierend 5 kg Heu, 3 kg Krafffutter und 0,3 kg Krafffutter/kg Milch 2 nichtlaktierend 5 kg Heu, 3 kg Krafffutter	venös (Portalvene): 350 ^a 80 ^b 60 ^c 20 ^d 10 ^e 180 ^f 230 ^g ^a gefüttert ^{b-e} Blutentnahme am 1., 2., 4. und 6. Tag der Hungerperiode ^{f, g} wieder gefüttert jeweils n = 4	LOMAX u. BAIRD 1983
Propionsäure	GC	Stiere 50% zerhacktes Heu und 50% Krafffutter	venös (V. jugularis): 40* * n = 8	ELLIOT et al. 1985
Propionsäure	GC	Rind, nichtlaktierend Heu	venös (V. jugularis): 280 \pm 60 ^x 170 \pm 40 ^y ^x Basalkonzentra- tion während Fütterungsperiode ^y Basalkonzentra- tion während Futterentzug (sechs Tage) jeweils n = 8	BRUSS et al. 1986

Fortsetzung Tab. 2.3

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage: Ergänzungsfutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 54 arteriell (Plasma): 67 arteriell (Vollblut): 49 arteriell (Plasma): 85 jeweils n = 4	REYNOLDS u. HUNTINGTON 1988
Propionsäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Krafffutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 41 39 jeweils n = 4	REYNOLDS et al. 1988
Propionsäure	HPLC	Rind (Färse)/k. A.	venös (Plasma): 890 \pm 540* * n = 4	TABARU et al. 1988
Propionsäure	GC	Rind (Färse)/k. A.	venös (V. jugularis): 5,67* * n = 9	EULITZ-MEDER et al. 1989

Fortsetzung Tab. 2.3

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Rind, laktierend Mais, Luzerneheu, Sojabohnenmehl und Krafffutter	arteriell: 78* * n = 4, nach intramesenterialer Infusion mit NaCl	CASSE et al. 1994
Propionsäure	GC/MS	Rind/k. A.	Plasma: 29 \pm 10* * n = 6	POWERS et al. 1995
Propionsäure	HPLC	Rind, frühe Laktation TMR Rind, Mitte der Laktation TMR	venös (Plasma): 230* venös (Plasma): 220* * n = 5, mehrfach gemessen	OBA u. ALLEN 2003a
Propionsäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -19 -9 11 21 33 83	arteriell: 60,5 52,5 96,1 94,7 92,6 84,9 jeweils n = 5	REYNOLDS et al. 2003
Propionsäure	k. A.	3 Rinder, laktierend Sojabohnenhülle, gerollte Gerste, Maissilage, Gerstenstroh	arteriell (mesenterial): 28-31* * n = 3	ROJEN et al. 2008
Propionsäure	HPLC	30 Rinder, laktierend Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl	venös (Plasma): 320* * n = 4	STOCKS u. ALLEN 2012

Fortsetzung Tab. 2.3

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Rind, laktierend TMR Ad libitum Futterrestriktion (50 %)	venös (V. jugularis): nicht detektierbar n = 5	LAEGER et al. 2012
Propionsäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -20 -10 1,25 10 20 40	venös (V. jugularis): 0,5* < 0,5* 6* 10* 7* 10* * Wert aus Fig. 1 geschätzt, jeweils n = 10	LAEGER et al. 2013
Propionsäure	LC-MS	Rind, laktierend TMR	venös (V. jugularis): 36,9* * n = 6	ZHANG et al. 2015

Fasst man die Ergebnisse dieser 22 Studien zusammen, erhält man für die verschiedenen Blutentnahmestellen folgende Propionsäurekonzentrationen:

Bei Rindern wurden Propionsäurekonzentrationen in der Vena jugularis von < 0,5 bis 280 $\mu\text{mol/l}$ ermittelt.

Im portalen Blut wurden Gehalte zwischen 10 und 530 $\mu\text{mol/l}$ nachgewiesen.

Für die Venen der Leber erhält man eine Konzentration von 59-60 $\mu\text{mol/l}$.

Es wurden arterielle Propionsäurekonzentrationen von 15 bis 96,1 $\mu\text{mol/l}$ gemessen.

2.2.1 Propionsäurekonzentrationen im Blut von anderen Wiederkäuern

Da Propionsäure auch im Pansen von Schafen und Ziegen produziert wird, sind Propionsäuregehalte ($\mu\text{mol/l}$) im Blut dieser Spezies in Tabelle 2.4 zusammengestellt. Die Messungen von arteriell und venös gewonnener Blutproben erfolgten mittels Gaschromatographie.

Tab. 2.4: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Propionsäure im Blut von anderen Wiederkäuern

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schaf/k. A.	venös (V. jugularis): 13,9* * n = 10	ANNISON 1954
		Schaf/k. A.	venös (Plasma): 20,6 venös (Vollblut): 28,8	
		Schaf/k. A.	venös: 24* 18* * n und Entnahmestelle nicht näher erläutert	

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
		Schaf/k. A.	arteriell (A. carotis): 13,6 ^a 37,4 ^b 0 ^c 29 ^d venös (V. jugularis): 11,2 ^a 14,3 ^b 12,2 ^c 23,4 ^d ^a pr. pr. ^b 3 h p. pr. ^c 5 h p. pr. ^d 17 h p. pr.	ANNISON 1954
		Ziege/k. A.	venös: 0-32,2* * n = 6	

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schaf Heu	arteriell (A. carotis): 0* 21,3**	ANNISON et al. 1957
			venös (Portalvene): 106* 374**	
		Schaf Heu und Casein	venös (Portalvene): 109* 167***	
			venös (V. jugularis): 0* 9,4***	
		Schaf Caseinhydrolysat, Stärke und Stroh	venös (Portalvene): 134* 199***	
			venös (V. jugularis): 0* 0***	
			jeweils n = 1 * 0 h p. pr. ** 3 h p. pr. *** 4 h p. pr.	
Propionsäure	GC	Schaf Krafftutter	venös (V. jugularis): 92 \pm 4* * n = 7	ERWIN et al. 1961

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schaf Luzerneheu	arteriell (A. carotis): 50 70 80 100 150 venös (Portalvene): 450 570 240 630 1350 hepatisch*: 340 50 30 450 * Lebervene, nicht näher erläutert	COOK u. MILLER 1965

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schaf Getreide	arteriell (A. carotis): 130 120 40 780 230 140 venös (Portalvene): 620 1250 480 500 2170 600 hepatisch*: 80 130 130 180 1760 330 * Lebervene, nicht näher erläutert	COOK u. MILLER 1965

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schaf Getreide und Fischöl	arteriell (A. carotis): 40 60 40 40 100 170 90 venös (Portalvene): 460 900 620 1300 1980 930 hepatisch*: 50 60 90 70 650 390 320 * Lebervene, nicht näher erläutert	COOK u. MILLER 1965
Propionsäure	GC	Schaf halbe Ration Futter (0,5 x 33 g Luzerneheu/h, 0,5 x 800 g/Tag) Schaf ganze Ration Futter (33 g Luzerneheu/h, 800 g/Tag)	venös (Portalvene): 111* venös (Portalvene): 183* * n = 3	BERGMAN et al. 1966

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schaf Luzerneheu (800 g/d, 33 g/h) Schaf drei Tage fastend	arteriell: 12* arteriell: 10** * n = 6 ** n = 4	BERGMAN u. WOLFF 1971
Propionsäure	GC	Schaf niedriger Raufutteranteil (62,6 % Maiskörner, 24,4 % Leguminosen- heu, 13 % Sojabohnen- samen) Schaf hoher Raufutteranteil (11,8 % Maiskörner, 88,2 % Leguminosen- heu)	venös (Plasma): 282 \pm 34* venös (Plasma): 185 \pm 19# * n = 12, # n = 15, stündlich entnommen aus der V. jugularis, ab 30 min vor Fütterung	EVANS et al. 1975
Propionsäure	GC	Schaf/k. A.	arteriell (A. carotis): 172 \pm 55* Leberarterie: 212 \pm 55** Pulmonalarterie: 130 \pm 45# venös (Portalvene): 282 \pm 47## * n = 19 ** n = 18 # n = 20 ## n = 21	RYAN 1980

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schafklämmer gekörnte Ration und 200 g Luzerneheu/Tier/Tag	arteriell (A. carotis communis): $59 \pm 18^*$ venös (V. ruminalis sinistra): $361 \pm 141^{**}$ * n = 10 ** n = 15 jeweils an drei Tagen entnommen und dann gepoolt	HUSVETH u. GAAL 1988
Propionsäure	GC	Schaf Heu	arteriell (Vollblut): 23^* * n = 4	KRISTENSEN et al. 2000
Propionsäure	GC	Lämmer 1,08 kg TS/Tag einer pelletierten Ration	arteriell: 40^* * n = 6	BERTHELOT et al. 2002
Propionsäure	k. A.	Ziege pelletierte komplette Ration	venös (V. jugularis): $7,7 \pm 3,2^*$ * n = 3	DE JONG et al. 1981

Fortsetzung Tab. 2.4

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Ziege niedriger Grünfutteranteil (40 % Heu, 60 % Kraftfutter)	arteriell: 100 venös (Portalvene): 690 hepatisch*: 150	SU et al. 2014
		Ziege hoher Grünfutteranteil (60 % Heu, 40 % Kraftfutter)	arteriell: 100 venös (Portalvene): 490 hepatisch*: 70 jeweils n = 6 * Lebervene, nicht näher erläutert	

Bei Schafen und Ziegen konnten Propionsäurekonzentrationen im venösen peripheren Blut von 7 bis 92 $\mu\text{mol/l}$ ermittelt werden. In der Portalvene konnten Gehalte von 105 bis 2170 $\mu\text{mol/l}$ nachgewiesen werden. Im Blut der Leber liegen die Propionsäurekonzentrationen zwischen 30 und 1760 $\mu\text{mol/l}$.

Bei diesen Wiederkäuern sind die Propionsäuregehalte im peripher venösen Blut um 67 % geringer als bei Rindern (Rd: 280 $\mu\text{mol/l}$; Schf/Zg: 92 $\mu\text{mol/l}$).

Die portalen Propionsäurekonzentrationen nehmen bei den übrigen Wiederkäuern bis zu vierfach höhere Werte an (Rd: 530 $\mu\text{mol/l}$; Schf/Zg: 2170 $\mu\text{mol/l}$).

Die ermittelten Propionsäuregehalte im Blut der Leber können bei Schafen 29-fach höher als bei Rindern sein (Rd: 60 $\mu\text{mol/l}$; Schf: 1760 $\mu\text{mol/l}$).

Im arteriellen Blut finden sich bei Schafen achtfach höhere Propionsäurewerte als bei Rindern (Rd: 96,1 $\mu\text{mol/l}$; Schf: 780 $\mu\text{mol/l}$).

2.2.2 Propionsäurekonzentrationen im Blut von übrigen Säugetieren

Auch bei nicht ruminierenden Säugetieren wird Propionsäure durch bakterielle Fermentation von Kohlenhydraten gebildet. Diese Verdauungsprozesse erfolgen bei Nicht-Wiederkäuern im Darm. In Tabelle 2.5 sind die Gehalte an Propionsäure im arteriellen und venösen Blut in $\mu\text{mol/l}$ von Ratten, Kaninchen, Hunden, Katzen, Pferden und Schweinen zusammengetragen.

Tab. 2.5: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Propionsäure im Blut von nicht ruminierenden Säugetieren

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Ratte standardisierte Laborration	venös (Portalvene): 237 ± 2^a 237 ± 3^b 239 ± 3^c 249 ± 6^d 250 ± 4^e ^a Ethanolische Extraktion, n = 10 ^b Dampf- destillation/An- säuerung, n = 6 ^c Dampf- destillation/An- säuerung, n = 6 ^d Dampf- destillation/De- proteinisation, n = 6 ^e Dampf- destillation/De- proteinisation, n = 4	REMESY u. DEMIGNE 1974

Fortsetzung Tab. 2.5

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Ratte Standardfutter	arteriell: 13 venös (Portalvene): 213 Lebervene: 20 Werte geschätzt aus Fig. 2, jeweils n = 12	REMESY et al. 1980
Propionsäure	GC	Ratte Haferkleie 10 Uhr 15 Uhr 20 Uhr Cellulose 10 Uhr 15 Uhr 20 Uhr	venös (Portalvene): 220 \pm 40 300 \pm 50 120 \pm 20 110 \pm 10 80 \pm 10 80 \pm 20 jeweils n = 5	STORER et al. 1983
Propionsäure	GC	Ratte Haferkleie Cellulose	venös (Portalvene): 290 \pm 20 80 \pm 10 jeweils n = 6	ILLMAN u. TOPPING 1985
Propionsäure		Ratte Standardfutter	arteriell: 20 venös (Portalvene): 220	ILLMAN et al. 1988

Fortsetzung Tab. 2.5

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Ratte Faser-freies Futter 5 % Cellulose 5 % Inulin 5 % Kartoffelstärke-hydrolysat 5 % Kartoffelstärke 5 % Hemicellulose-reiche Weizenkleie	venös (Portalvene): 36 ± 13^x 32 ± 14^y 282 ± 289^y 171 ± 67^y 67 ± 29^y 90 ± 58^y $^x n = 5$ $^y n = 6$	MURASE et al. 1995
Propionsäure	GC	2 Ratten Blaubeerschalen (12 %), Probiotikum 7 Ratten Inulin (8 %)	venös (Portalvene): $96,0 \pm 7,0$ $82,0 \pm 1,7$ $7,15 \pm 0,95$ $6,36 \pm 1,07$ $11,9 \pm 0,9$ $7,01 \pm 1,09$ $10,8 \pm 1,1$ $20,7 \pm 0,8$ $13,3 \pm 0,5$	ZHAO et al. 2007
Propionsäure	GC	Kaninchen/k. A.	arteriell: 0-62* $* n = 3$	ANNISON 1954

Fortsetzung Tab. 2.5

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Kaninchen Hafer und Luzerne	arteriell: 135 venös (Portalvene): 637 Lebervene: 146 venös (Hohlvene): 146 jeweils n = 15	MARTY u. VERNAY 1984

Fortsetzung Tab. 2.5

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Schwein Futter mit geringem Kohlenhydratanteil (16,7 % Glucose)	arteriell (A. carotis): 6 venös (Portalvene): 5 Lebervene: 97 Beinvene: 3	IMOTO u. NAMIOKA 1978
		Schwein Futter mit hohem Kohlenhydratanteil (27,8 % Maisstärke)	arteriell (A. carotis): 7 venös (Portalvene): 10 Lebervene: 73 Beinvene: 3 jeweils n = 2, 15 h nüchtern	
Propionsäure	GC	Schwein Weizenkleie Haferkleie Gebackene Bohnen Kontrolle	venös (Portalvene): 190 550 340 250 jeweils n = 5	TOPPING et al. 1993

Fortsetzung Tab. 2.5

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Pferd/k. A.	venös: 2,7-38,4 ^a	ANNISON 1954
		Hund/k. A.	venös: 1,8-19,2 ^b	
		Katze/k. A.	arteriell: 7,8-23 ^c	
			^a n = 3 ^b n = 6 ^c n = 3	

Bei den übrigen Säugetieren wurden im peripher venösen Blut Propionsäuregehalte von 3 $\mu\text{mol/l}$ gemessen (s. Schwein).

Bei diesen Tieren wurden im Blut der Portalvene Propionsäurekonzentrationen von 5 bis 637 $\mu\text{mol/l}$ ermittelt, sie liegen damit 17 % über dem höchsten Wert an dieser Blutentnahmestelle für Rinder (530 $\mu\text{mol/l}$).

Die arteriellen Propionsäurekonzentrationen sind vergleichbar mit denen von Rindern (Rd: 15-96,1 $\mu\text{mol/l}$; andere Säuger: 6-135 $\mu\text{mol/l}$).

2.2.3 Propionsäurekonzentrationen im Blut von Menschen

Propionsäure wird beim Menschen wie bei den zuvor genannten Säugetieren mit einhöhligem Magen vom Mikrobiom im Darm synthetisiert. In Tab. 2.6 werden venöse und arterielle Blutkonzentrationen von Propionsäure in $\mu\text{mol/l}$ des Menschen gezeigt.

Tab. 2.6: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Propionsäure im Blut vom Menschen

Flüchtige Fettsäure	Methode	Bemerkung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Mensch/k. A.	venös: 0-12,8* * n = 5	ANNISON 1954
Propionsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 5,76 \pm 1,2* venös (Plasma): 22 \pm 3,4* * n = 6	MAHADEVAN u. ZIEVE 1969
Propionsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 4,3 \pm 5* * n = 31	PERRY et al. 1970
Propionsäure	GC	Mensch nüchtern	Plasma: 0,7-1,9* * n = 22	BACHMANN et al. 1979
Propionsäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 32* venös (V. basilica): 1,9* venös (V. basilica): 1,7** * n = 5 ** n = 10	DANKERT et al. 1981

Fortsetzung Tab. 2.6

Flüchtige Fettsäure	Methode	Bemerkung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	Mensch nüchtern Mensch 2 h postprandial	venös: $1,9 \pm 0,3^*$ venös: $1,9 \pm 0,3^*$ * n = 20	TANGERMAN et al. 1983
Propionsäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 88 Lebervene: 21 peripher venös: 5 jeweils n = 6	CUMMINGS et al. 1987
Propionsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): $2,1^*$ * n = 1	SCHATOWITZ u. GERCKEN 1988
Propionsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Portalvene): $34,4^*$ peripher venös: $3,7^*$ * n = 28	PETERS et al. 1992
Propionsäure	HPLC	Mensch nüchtern	venös: $28,8 \pm 4,4^*$ * n = 10	STEIN et al. 1992
Propionsäure	GC/MS	Mensch nüchtern	Plasma: $6 \pm 9^*$ * n = 11	POWERS et al. 1995
Propionsäure		Mensch	peripher venös: 0-5	FELIZ et al. 2003

Fortsetzung Tab. 2.6

Flüchtige Fettsäure	Methode	Bemerkung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Propionsäure	GC	4 Menschen/k. A.	venös: 14,4 \pm 3,4 11,0 \pm 0,8 13,6 \pm 1,2 13,4 \pm 0,7	ZHAO et al. 2007
Propionsäure	LC-MS	Mensch nüchtern	arteriell: 3,6* venös (Portalvene): 30,3* Lebervene: 6,9* * n = 22	BLOEMEN et al. 2009
Propionsäure	LC-MS	Mensch nüchtern	arteriell: 3,7 ^M 2,9 ^Z venös (Portalvene): 26,9 ^M 24,8 ^Z Lebervene: 3,8 ^M 1,6 ^Z M: Deproteinisation mit Methanol, n = 6 Z: Deproteinisation mit Zink-Sulfat, n = 6	VAN EIJK et al. 2009

Bei Menschen liegen die Propionsäurewerte im peripheren Blut im Bereich von 0 bis 5 $\mu\text{mol/l}$ und sind damit 56-fach geringer als beim Rind (Rd: < 0,5-280 $\mu\text{mol/l}$). Im portalen Blut von Menschen konnten Propionsäurekonzentrationen von 25 bis 88 $\mu\text{mol/l}$ nachgewiesen werden, somit sind die Gehalte hier 83 % niedriger als bei Rindern (Rd: 10-530 $\mu\text{mol/l}$). Im arteriellen Blut von Menschen sind die Propionsäuregehalte um 96 % niedriger als beim Rind (Rd: 15-96,1 $\mu\text{mol/l}$; Mensch: 2,9-3,7 $\mu\text{mol/l}$).

2.3 Konzentrationen der übrigen flüchtigen Fettsäuren im Blut

Da im Pansen von Wiederkäuern neben Propionsäure auch Essig-, Butter-, Capron- und Valeriansäure bei der mikrobiellen Fermentation gebildet werden, wurden auch Studien, in denen diese bestimmt wurden, tabellarisch dargestellt (s. Kap. 9 Tab. 2.7).

Bei Nicht-Wiederkäuern (Ratte, Schwein, Kaninchen, Mensch u. a.) werden sie von Bakterien im Darm produziert. Diese flüchtigen Fettsäuren wurden im venösen und arteriellen Blut verschiedener Spezies und mithilfe unterschiedlicher Methoden gemessen.

2.3.1 Essigsäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies

Die Konzentration von Essigsäure im peripher venösen Blut von Rindern reicht von 137 bis 6240 $\mu\text{mol/l}$. In diesem Bereich liegt auch bei Schafen und Ziegen die Essigsäurekonzentration (431 bis 2698 $\mu\text{mol/l}$; 352 bis 1417 $\mu\text{mol/l}$). Im peripher venösen Blut von Schweinen, Pferden, Hunden und Menschen sind die Konzentrationen nicht so hoch (30,4 bis 701 $\mu\text{mol/l}$).

Im Blut der Portalvene werden beim Rind Konzentrationen von Essigsäure von 1898 bis 5361 $\mu\text{mol/l}$ erreicht. Auch bei Schafen zeigen sich so hohe Gehalte: 429 bis 7340 $\mu\text{mol/l}$.

Die Essigsäurekonzentrationen im arteriellen Blut sind bei Wiederkäuern höher als bei den übrigen Säugetieren und dem Menschen.

2.3.2 Buttersäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies

Neben Essigsäure wird im Pansen auch Buttersäure vom Mikrobiom synthetisiert. Beim mikrobiellen Proteinabbau entsteht i-Buttersäure und beim Kohlenhydratabbau n-Buttersäure. Bei Nicht-Wiederkäuern entsteht Buttersäure im Darm. Es wurden Studien zusammengetragen, die Buttersäure (nicht angegeben aus welchem Abbauweg stammend), i-Buttersäure und n-Buttersäure im arteriellen und venösen Blut verschiedener Spezies bestimmt haben (s. Kap. 9 Tab. 2.8).

Die Konzentrationen für Buttersäure im Blut der Portalvene variieren beim Rind zwischen 0 und 191 $\mu\text{mol/l}$ (i-Buttersäure 14 bis 30 $\mu\text{mol/l}$; n-Buttersäure 20 bis 100 $\mu\text{mol/l}$). Bei anderen Wiederkäuern und dem Schwein liegen die Werte in einem ähnlichen Bereich (0 bis 140 $\mu\text{mol/l}$; 160 bis 190 $\mu\text{mol/l}$; 4 bis 150 $\mu\text{mol/l}$). Für Ratten und Kaninchen sind auch höhere Konzentrationen beschrieben (10,5 bis 390 $\mu\text{mol/l}$; 824 $\mu\text{mol/l}$). Im portalen Blut des Menschen sind die Werte nicht so hoch (17,6 bis 30,1 $\mu\text{mol/l}$).

Die Konzentrationen von Buttersäure im arteriellen Blut der verschiedenen Spezies unterscheiden sich nicht deutlich voneinander.

2.3.3 Valeriansäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies

Auch Gehalte an Valeriansäure, i-Valeriansäure und n-Valeriansäure im arteriellen und venösen Blut verschiedener Spezies konnten aus Studien entnommen werden (s. Kap. 9 Tab. 2.9). Valeriansäure wird beim Wiederkäuer neben den zuvor genannten flüchtigen Fettsäuren von Bakterien im Pansen gebildet. Dabei stammt die i-Valeriansäure aus dem katabolen Stoffwechsel von Aminosäuren und die n-Valeriansäure aus dem mikrobiellen Kohlenhydratabbau. Bei Nicht-Wiederkäuern entstehen sie im Darm.

Valeriansäure kommt im Blut von Wiederkäuern, Ratten und Menschen in geringeren Konzentrationen vor als die zuvor genannten flüchtigen Fettsäuren.

Im peripher venösen Blut haben Rinder ähnliche i- und n-Valeriansäurekonzentrationen: 0 bis 25,8 $\mu\text{mol/l}$ und 3 bis 42 $\mu\text{mol/l}$.

Beim Menschen sind diese Gehalte vergleichbar gering: 0,4 bis 89,6 $\mu\text{mol/l}$ und 0,3 bis 0,9 $\mu\text{mol/l}$.

2.3.4 Capronsäurekonzentrationen im Blut verschiedener Spezies

Zuletzt werden die venösen (periphere und portale) Blutkonzentrationen von Capronsäure und n-Capronsäure von Rindern, Ratten und Menschen zusammengetragen (s. Kap. 9 Tab. 2.10).

Capronsäure kommt im Blut in ähnlich geringen Konzentrationen vor wie Valeriansäure. Die Konzentration von n-Capronsäure beim Rind im peripher venösen Blut reicht von 0 bis 25 $\mu\text{mol/l}$. Beim Menschen ist dieser Gehalt nicht so hoch: 0,6 bis 4,9 $\mu\text{mol/l}$.

Für Ratten konnten Konzentrationen für n-Capronsäure in der Portalvene von 1 bis 32 $\mu\text{mol/l}$ gemessen werden.

2.4 Propionsäurestoffwechsel der Leber

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan und hat physiologischer Weise eine hohe Aufnahmekapazität für Propionsäure (BERTHELOT et al. 2002). Diese flüchtige Fettsäure ist der wichtigste Ausgangsstoff für die Bildung von Glucose (BERGMAN et al. 1966; DANFAER et al. 1995).

Propionsäure wird von der Leber zu über 80 % aus dem portalen Blut aufgenommen (REYNOLDS et al. 1988) und umgesetzt, nur 5 % werden vom Pansenepithel metabolisiert (KRISTENSEN et al. 2005).

Die Aufnahme von Propionsäure aus der Portalvene in die Hepatozyten erfolgt über Diffusion (REMESY et al. 1995). Die Propionyl-CoA Synthetase (E.C. 6.2.1.17) ist das erste Enzym (Abb. 2.2), welches Propionsäure in den Mitochondrien aktiviert (RICKS u. COOK 1981b; KRAHENBUHL u. BRASS 1991; REMESY et al. 1995). Aus dieser Reaktion entsteht Propionyl-CoA, welches durch das zweite Enzym, die Propionyl-CoA Carboxylase (E.C. 6.4.1.3), in Methylmalonyl-CoA umgesetzt wird. Dann folgt die Bildung von Succinat durch die Vitamin B₁₂-abhängige Methylmalonyl-CoA Mutase und die Succinyl-CoA Synthetase. Das aus Oxaloacetat gebildete Phosphoenolpyruvat wird anschließend zur Gluconeogenese genutzt (REMESY et al. 1995).

Der Propionsäurestoffwechsel ist abhängig von verfügbarem Vitamin B₁₂ (CHIANG u. MISTRY 1974), da es als Co-Faktor für die Reaktion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA dient. Es kann zu Interaktionen zwischen Pectin und der Resorption von Vitamin B₁₂ im enterohepatischen Kreislauf kommen (CULLEN u. OACE 1989a, b).

Schrifttum

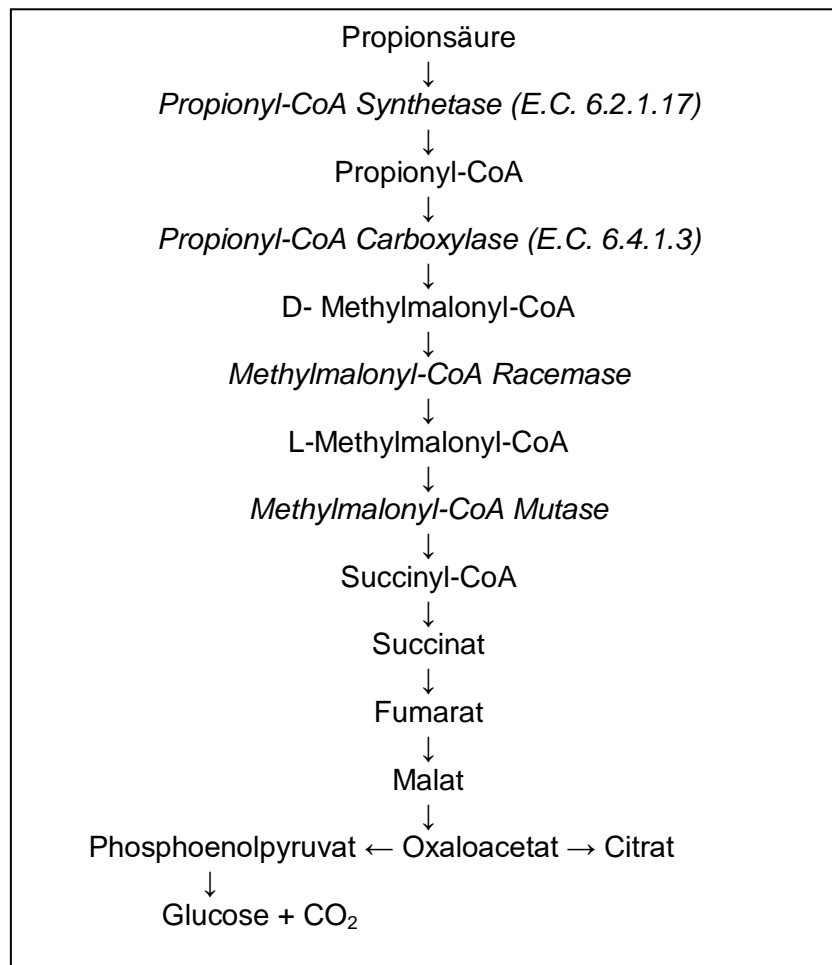


Abb. 2.2: Schematischer Propionsäureabbau

Der Abbau von Propionsäure zu Glucose und CO₂ in der Leber wird durch Phenolsäuren in „supraphysiologischer Konzentration“ (0,2 und 0,4 mmol/l) (Benzoessäure, 3-Phenylpropionsäure, trans-Zimtsäure, 3-4-Hydroxyphenylpropionsäure) in vitro gehemmt (CREMIN et al. 1994; Tab. 2.7). In einer weiteren Studie zeigten CREMIN et al. (1995a), dass 3-Phenylpropionsäure schon bei einer geringen Konzentration (50 µmol/l) die Glucosesynthese ausgehend von Propionsäure hemmt. Sie zeigten auch, dass 3-Phenylpropionsäure im Pansensaft sowie in der Portalvene die höchste Konzentration aufweist, im Vergleich zu den übrigen gemessenen Phenolsäuren (CREMIN et al. 1995b; Tab. 2.16).

Für den Abbau von Phenolsäuren (Benzoessäure) und auch Propionsäure ist die initiale Aktivierung durch Veresterung mit CoA entscheidend (KILLENBERG et al. 1971). Es wird in den Mitochondrien der Leber also ausreichend Coenzym A benötigt. Wenn eine über den physiologischen Rahmen hinausreichende Menge phenolischer Verbindungen in die Leber gelangen, konkurrieren die abzubauenen Stoffe nun um das freie CoA. Es kommt zur Hemmung des Propionsäureabbaus, da ein wichtiger Co-Faktor für die Derivatisierung zu Propionyl-CoA fehlt (CREMIN et al. 1994).

Eine mögliche Anflutung freier Phenolsäuren im Blut wird bei ZHAO und MOGHADASIAN (2008) beschrieben. Wenn die Konjugation von Phenolsäuren

(Ferulasäure) in der Leber dosisabhängig ist, würde eine sehr hohe Konzentration an Ferulasäure zur Sättigung der Konjugationsenzyme führen und die übrige freie Ferulasäure im Blut folglich akkumulieren.

Die Bildung von Propionyl-CoA wird auch durch organische Säuren (Oktansäure) gehemmt. KRAHENBUHL und BRASS (1991) zeigten an isolierten Mitochondrien der Leber von Ratten, dass Oktansäure/Caprylsäure ($C_8H_{16}O_2$), Buttersäure ($C_4H_8O_2$), Salicylsäure ($C_7H_6O_3$) und p-Nitrobenzoesäure ($C_7H_5NO_4$) die Aktivität der Propionyl-CoA Synthetase hemmen. Oktansäure zeigte die potenteste Inhibition bei einer Konzentration von 0,8 mmol/l in den isolierten Hepatozyten.

Schrifttum

Tab. 2.7: Hemmung des Propionsäurestoffwechsels in der Leber

Tierart	Leber 1. Enzym: Propionyl-CoA Synthetase E.C. 6.2.1.17 2. Enzym: Propionyl-CoA Carboxylase E.C. 6.4.1.3	Inhibitor	Auswirkung auf die Konzentration im Blut bzw. intrazellulär	Autor
Meer- schweinchen	Hemmung 1. Enzym	Buttersäure, Capronsäure	k. A.	GROOT 1975
Schaf, Ratte	Hemmung der Gluconeogenese aus Propionsäure	Buttersäure, Ammoniak	k. A.	DEMIGNE et al. 1986; AIELLO u. ARMENTANO 1987; DEMIGNE et al. 1991
Ratte	Hemmung 1. Enzym	Capronsäure, Buttersäure, p-Nitrobenzoat, Salicylsäure	↑ Propionsäure	KRAHENBUHL u. BRASS 1991
Ratte	Hemmung 1. Enzym	L-Malat	↓ Propionyl-CoA	MATSUISHI et al. 1991
Schaf	Kompetitive Hemmung der Enzyme der Gluconeogenese ausgehend von Propionsäure	Benzoessäure, 3-Phenylpropionsäure, trans-Zimtsäure, 3-4-Hydroxyphenyl- propionsäure	↑ Propionsäure	CREMIN et al. 1994
Mensch	Mangelnde Aktivität des 2. Enzyms	k. A.	↑ Propionyl-CoA ↑ 3-Hydroxypropionat	DEJEAN DE LA BATIE et al. 2017

2.5 Herleitung zur Entstehung hoher Propionsäurekonzentrationen im Blut von Rindern

Um eine Enzymhemmung und die dadurch entstehende Propionsäureakkumulation im peripheren Blut beurteilen zu können, wird hier eine theoretische Abschätzung der Propionsäureflüsse und –spiegel im Rind erarbeitet.

Für eine quantitative Abschätzung maximal möglicher Propionsäurekonzentrationen im Rinderblut unter physiologischen Bedingungen, wird in Abbildung 2.3 der Weg der Propionsäure beim Wiederkäuer vom Bildungsort (Pansen) zu den Organen des Umsatzes (Leber, Milchdrüse) über die Blutbahn verfolgt und mit den jeweiligen Literaturangaben zu Propionsäuregehalten ergänzt.

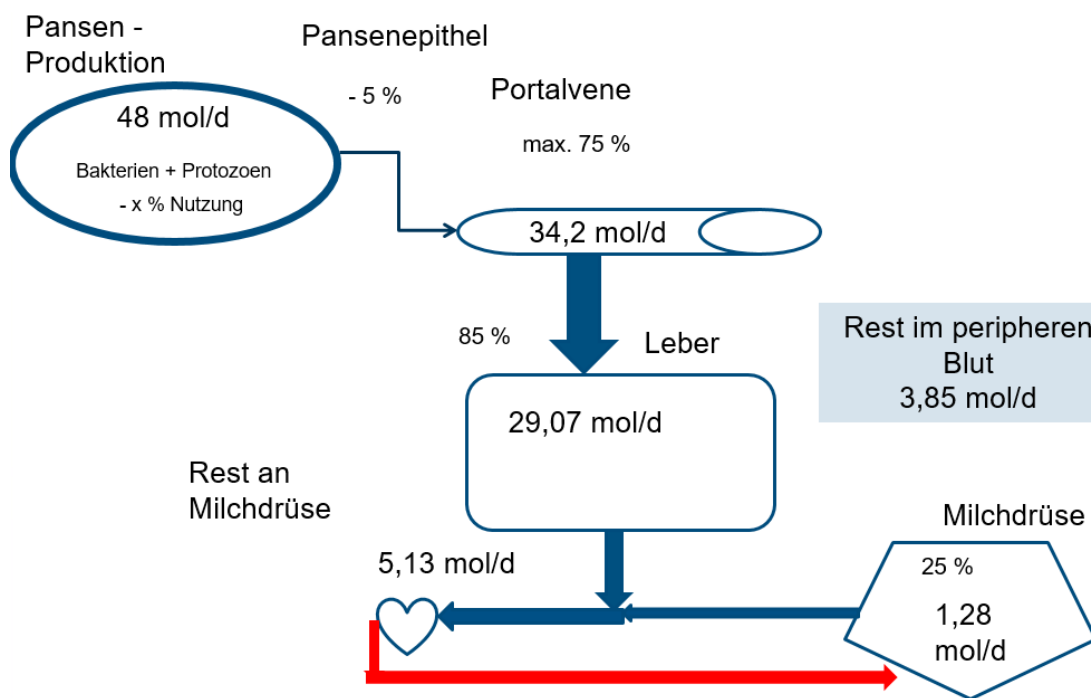


Abb. 2.3: Schema zur Herleitung der Propionsäurebildung und –nutzung im bovinen Organismus

Im Pansen von Milchkühen entstehen je nach Rationsgestaltung täglich 9-48 mol (MARTENS et al. 2005), 20,9 mol (HERBEIN et al. 1978) oder 9,8-38,4 mol (BAUMAN et al. 1971) Propionsäure. Die Pansenprotozoen und –bakterien nutzen sofort einen signifikanten Anteil (NOZIERE et al. 2003) selber, 5 % der Propionsäure wird vom Pansenepithel verstoffwechselt (KRISTENSEN et al. 2005; s. Kap. 2.4). Somit gelangen in das Pfortaderblut nur 50-75 % (s. Tab. 2.8) der gebildeten Propionsäure (KRISTENSEN et al. 1998). Der Anteil der im caudalen Darmtrakt beim Rind gebildeten Propionsäure ist sehr gering und ist daher nach heutigem Kenntnisstand vernachlässigbar.

Somit könnten täglich maximal 34,2 mol Propionsäure aus dem Pansen in das Blut der Pfortader absorbiert werden (s. Abb. 2.3 u. Tab. 2.8).

Maximale Gehalte müssten 2-3 h postprandial zu messen sein, denn in Fütterungsversuchen wurde die maximale Propionsäureproduktion 2-3 h nach Stärkeaufnahme im Pansen ermittelt.

Solch eine maximale Propionsäureproduktion, wie auch –konzentration im Pansen kann aber nur unter den Bedingungen einer latenten Pansenacidose über einen längeren Zeitraum der Fall sein.

So kommt es bei stärkereichen Futtermitteln prozentuell zu einer verringerten Acetatbildung zu Gunsten einer erhöhten Propionatbildung (SLYTER 1976; MARTENS et al. 2005). SUTTON et al. (2003) stellten bei Rationen mit einem Strukturangel eine Verdopplung der Propionsäurekonzentration im Pansen fest.

Jedoch kommt es durch die erhöhte Propionsäurekonzentration zu einem Abfall des intraruminalen pH-Wertes, der wiederum zu einer verminderten Futteraufnahme führt und damit zu einer Reduktion der Produktion der Propionsäure. Damit wird deutlich, dass die Anflutung der ruminalen Propionsäure in der Pfortader begrenzt ist (max. 34,2 mol/d).

Tab. 2.8: Herleitung für die Entstehung hoher Propionsäurekonzentrationen

		Minimum [mol/d]	Maximum [mol/d]	nach EULITZ- MEDER et al. 1989 [mol/d]	Autor
Pansen Produktion		9	48	(73,6*)	MARTENS et al. 2005
Nutzung durch Protozoen	- x %	- x	- x		NOZIERE et al. 2003
Epithel	- 5 %	- 0,45	2,4	(3,68*)	KRISTENSEN et al. 2005
Ergebnis		8,55	45,6	(69,92*)	
maximal in Portalvene	75 %	6,41	34,2	(52,44**)	KRISTENSEN et al. 2005
Konzentration in Portalvene [μ mol/l]		10	530		BAIRD et al. 1975

Um die tatsächlich in die Leber aufgenommene Propionsäuremenge pro Tag anzugeben, eignen sich die in Tabelle 2.9 aufgeführten Studien.

Tabelle 2.9: Propionsäureaufnahme in die Leber pro Tag in mol (umgerechnet aus mmol/h)

Messtage						Autor
11,5		16,4	19,6	23,9		RAUN u. KRISTENSEN 2011 ¹
11,5		17,5	20,3	23,6		ASCHENBACH et al. 2010 ²
7,7	6,8	17,1	18,4	22,9	27,7	REYNOLDS et al. 2003 ³
		26,1	26,2			BENSON et al. 2002 ⁴

Messtage:

¹ a.p., 4 d p.p., 15 d p.p., 29 d p.p.

² 14 d a.p., 4 d p.p., 15 d p.p., 29 d p.p.

³ 19 d a.p., 9 d a.p., 11 d p.p., 21 d p.p., 33 d p.p., 83 d p.p.

⁴ 55 d p.p., 111 d p.p.

Die Aufnahmekapazität der Leber für Metaboliten ist abhängig vom Blutfluss (mmol/min), der Aufnahme in die Hepatozyten (nmol/mg/min) und der Enzymkapazität. Der Propionsäurefluss im Blut der Portalvene und der Leber wird als Produkt der Konzentrationsdifferenz von Propionsäure im venösen und arteriellen Blut und dem Plasmafluss kalkuliert (BENSON et al. 2002). Wird dieser Fluss in mol pro Tag umgerechnet, erhält man die Propionsäuremenge, die aus der Portalvene in die Leber aufgenommen wird. REYNOLDS et al. (2003) ermittelten die Höchstaufnahme von 27,7 mol Propionsäure pro Tag in die Leber.

Folglich lässt sich aus den Untersuchungen von BENSON et al. (2002), REYNOLDS et al. (2003) und RAUN und KRISTENSEN (2011) eine Aufnahmekapazität für Propionsäure von 89,2 bis 95,1 % ermitteln. Der Studie von REYNOLDS et al. (1988) ist ein Durchschnittswert von rund 85 % zu entnehmen, der für die eigene Herleitung genutzt wurde (s. Abb. 2.3; Tab. 2.10). Umgekehrt bedeutet dies, dass zwischen rund 11 und 5 % der täglich über die Pfortader anflutenden Propionsäure durch die Leber ohne weitere Verstoffwechslung gelangen müsste.

Tab. 2.10: Fortsetzung der Herleitung für die Entstehung hoher Propionsäurekonzentrationen

		Minimum [mol/d]	Maximum [mol/d]	nach EULITZ- MEDER et al. 1989 [mol/d]	Autor
Leber maximale Aufnahme	85 %	5,45	29,07		REYNOLDS et al. 1988
Leber experimentell nachgewiesene maximale Aufnahme			23,62 27,7		REYNOLDS et al. 2003; ASCHEBACH et al. 2010

Diese Menge (10,8-4,9 %), die nicht in der Leber umgesetzt wird, kann bei Milchrindern zu einem Teil in der Milchdrüse verarbeitet werden (s. Abb. 2.3). Sowohl das erste Enzym (Propionyl-CoA Synthetase; E.C. 6.2.1.17) als auch das zweite Enzym (Propionyl-CoA Carboxylase; E.C. 6.4.1.3) des Propionsäureabbaus konnte im Milchdrüsengewebe von laktierenden Rindern nachgewiesen werden (GARRASTAZU et al. 1991a, b). Die Aktivität des ersten Enzyms betrug in den Untersuchungen von GARRASTAZU et al. (1991a) in der Milchdrüse 25 % im Vergleich zur Aktivität der Propionyl-CoA Synthetase der Leber. RICKS und COOK (1981a) konnten das erste Enzym auch in der Nierenrinde isolieren, jedoch fehlen hier Angaben zur Enzymaktivität. Propionsäureverluste über die Nieren sind vernachlässigbar gering (PETERS u. ELLIOT 1984b).

Tab. 2.11: Fortsetzung der Herleitung für die Entstehung hoher Propionsäurekonzentrationen

		Minimum [mol/d]	Maximum [mol/d]	nach EULITZ- MEDER et al. 1989 [mol/d]	Autor
theoretischer Überschuss an Milchdrüse		0,96	5,13 (34,2-29,07)		nach REYNOLDS et al. 1988; KRISTENSEN et al. 2005

Fortsetzung Tab. 2.11

		Minimum [mol/d]	Maximum [mol/d]	nach EULITZ- MEDER et al. 1989 [mol/d]	Autor
experimenteller Überschuss an Milchdrüse			10,58 ^a 6,5 ^b ^a (34,2-23,62) ^b (34,2-27,7)		nach REYNOLDS et al. 2003; ASCHEBACH et al. 2010
Milchdrüse maximaler theoretischer Umsatz	25 %	0,24	1,28 (0,25x5,13)		
Rest im peripheren Blut			7,93 4,87 für latente Pansenacidose 3,85 (5,13-1,28)		nach REYNOLDS et al. 2003; ASCHEBACH et al. 2010

Nach dieser Herleitung (Produktion – Aufnahme Leber – Aufnahme Milchdrüse) würde ein Gehalt von maximal 3,85 mol/d Propionsäure im peripheren Blut zu erwarten sein (s. Tab. 2.11). Eine Umrechnung in $\mu\text{mol/l}$ Propionsäure sowohl für das arterielle, wie auch venöse periphere Blut ist nicht möglich, da hierfür keine Daten zur Verteilung von Propionsäure in unterschiedlichen Kompartimenten im Körper, wie z. B. für Kalium (PLÖNTZKE et al. 2013; BERG et al. 2017), vorliegen.

Zwar könnte man die 3,85 mol/d durch den siebenprozentigen Anteil des Blutes an der Körpermasse dividieren und für eine 600 kg Kuh (42 l) einen Wert von 91666 $\mu\text{mol/l}$ Blut erhalten. Dieser Wert ist jedoch mit vielen Unabwägbarkeiten behaftet und man muss feststellen, dass der kalkulierte Wert deutlich höher ist als die in der Literatur maximal beschriebenen Gehalte in der Peripherie (max. arterielle Blutkonzentration: 96,1 $\mu\text{mol/l}$ REYNOLDS et al. (2003); hingegen im venösen Blut - V. jugularis - bis zu 280 $\mu\text{mol/l}$ gemessen, BRUSS et al. 1986). Somit ist diese Berechnung hier nicht mehr sinnvoll.

Tab. 2.12: Fortsetzung der Herleitung für die Entstehung hoher Propionsäurekonzentrationen

		Minimum [mol/d]	Maximum [mol/d]	nach EULITZ- MEDER et al. 1989 [mol/d]	Autor
Propionsäurekonzentration vor Infusion [$\mu\text{mol/l}$]			5,67		EULITZ-MEDER et al. 1989
Propionsäurekonzentration nach Ablauf Infusionszeit von 20 min [$\mu\text{mol/l}$]			7630		
Propionsäurekonzentration nach 20 min [$\mu\text{mol/l}$]			135		
HWZ Propionsäure [min]	2,4 bis 7,6		3815		EULITZ-MEDER et al. 1989

* Rückrechnung der Werte von EULITZ-MEDER et al. (1989) nach den Angaben von KRISTENSEN et al. (2005)

** infundierte Menge ($0,45 \text{ mmol Propionsäure/kg}^{0,75} \text{ KG/min}$) in mol/d umgerechnet (bei Unterstellung einer 350 kg Färsen)

Wie dennoch hohe Propionsäurekonzentrationen in der Peripherie zustande kommen, kann anhand des Infusionsversuchs von EULITZ-MEDER et al. (1989) gezeigt werden: durch eine 20-minütige juguläre Propionatinfusion konnte eine sehr hohe Anflutung zur Leber mit $52,44 \text{ mol/d}$ (Tab. 2.12) simuliert werden. Sie unterstellten, dass die Infusion über die V. jugularis in die arterielle Blutbahn zum Pansen und von dort zur Portalvene gelangte.

Durch den Vergleich der maximalen Anflutung über die Portalvene von $34,2 \text{ mol/d}$ (abgeleitet) und $52,44 \text{ mol/d}$ (berechnet aus Infusionsversuch; s. Tab. 2.8) wird festgestellt, dass im Infusionsversuch die maximalen Gehalte um 53 % höher sind. Demnach müsste die Gesamtproduktion von Propionsäure im Pansen $73,6 \text{ mol/d}$ betragen.

Nach Infusionsende betrug die venöse Propionsäurekonzentration $7630 \mu\text{mol/l}$. Dies war die höchste gemessene Propionsäureanflutung zur Leber. Aus der Literatur konnte für das Blut in der Portalvene nur ein Maximalwert von $530 \mu\text{mol/l}$ entnommen werden (BAIRD et al. 1975; s. Tab. 2.3). Studien, in denen peripher arterielle und venöse sowie portale Blutwerte parallel bestimmt wurden, liegen nicht vor.

Innerhalb von weiteren 20 Minuten nach Versuchsbeginn fielen die Propionsäurewerte auf 135 $\mu\text{mol/l}$ (Tab. 2.12), 98 % der Propionsäure waren demzufolge durch die Leber umgesetzt worden. Die Milchdrüse als zusätzliches Stoffwechselorgan entfiel, da Färsen im Versuch eingesetzt wurden.

Dieser Studie zufolge werden innerhalb von 20 Minuten 98 % der infundierten Propionsäure verstoffwechselt.

Dieser Versuch zeigt, dass einerseits der Leberstoffwechsel eine sehr hohe Anflutung von Propionsäure (Portalvene) nutzen kann und innerhalb von 20 Minuten größte Mengen (98 %) metabolisiert werden. Im Umkehrschluss müsste jedoch eine unrealistisch hohe Propionsäureproduktion im Pansen *in vivo* ablaufen, damit eine so hohe Propionsäuremenge (52,44 mol/d; s. Tab. 2.8) zur Leber gelangen könnte.

2.6 Klinische Auswirkungen von Propionsäure

Eine Reihe von Studien, bei denen Propionsäure infundiert oder der Nahrung zugesetzt wurde, konnte dosisabhängige, klinische Effekte nachweisen. Die folgenden Tabellen zeigen einerseits klinische Auswirkungen bei Rind, Schaf, Ziege und Mensch (s. Tab. 2.13) sowie Auswirkungen auf bestimmte Metaboliten (s. Tab. 2.14). Der Studie von KRIZSAN et al. (2007) sind Korrelationen zwischen verschiedenen flüchtigen Komponenten in Grassilagen und der Futteraufnahme zu entnehmen.

Tab. 2.13: Auswirkungen von Propionsäure auf die Futteraufnahme (FA)

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Rind	i. r. Infusion Propionsäure 1 mol/l 0,5 mol/h, 500 ml/h 9 mol/18 h Infusion Beginn 6 h vor Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl	FA (kg TS/Tag, 16 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 13 % ↓) ↑ Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 41 % ↑)	STOCKS u. ALLEN 2014
Rind	i. r. Infusion Propionsäure oder Essigsäure 1 mol/l 0,5 mol/h, 500 ml/h 39 mol/78 h Infusion Beginn 6 h vor der Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Luzerneheu, Sojabohnenmehl	FA (kg TS/Tag, 18 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/Tag, 9 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 4 % ↑) Wasseraufnahme (l/3 Tage, 25 % ↓) im Vergleich zu Acetat-Infusion	STOCKS u. ALLEN 2013
Rind	i. r. Infusion Propionsäure oder Essigsäure 1 mol/l 0,5 mol/h, 500 ml/h 9 mol/18 h Infusion Beginn 6 h vor der Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl	FA (kg TS/12 h, 20 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 22,5 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 8 % ↑) Wasseraufnahme (l/12 h, 15 % ↓) im Vergleich zu Acetat-Infusion	STOCKS u. ALLEN 2012

Fortsetzung Tab. 2.13

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Rind	i. r. Infusion Na-Acetat und Na-Propionat (100 %) 13,9 ml/min 21,7 mmol/min 1,3 mol/h 23,4 mol/18 h Infusion Beginn 6 h vor der Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl, Mais	in früher Laktation: FA (kg TS/12 h, 38 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 4 % ↑) in mittlerer Laktation: FA (kg TS/12 h, 48 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 44 % ↑)	OBA u. ALLEN 2003a

Fortsetzung Tab. 2.13

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Rind	i. r. Infusion Na-Acetat und Na-Propionat (100 %) 14,8 ml/min 23,1 mmol/min 1,4 mol/h 25,2 mol/18 h Infusion Beginn 6 h vor der Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl Mais, dampfbehandelt Mais, getrocknet hoher Raufutteranteil niedriger Raufutteranteil	 FA (kg TS/12 h, 30 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 21 % ↓) FA (kg TS/12 h, 27 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 16 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 7,2 % ↑) FA (kg TS/12 h, 32 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 19 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 10 % ↑) FA (kg TS/12 h, 33 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 23 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 5,9 % ↑)	OBA u. ALLEN 2003b

Fortsetzung Tab. 2.13

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Rind	<p>i. r. Infusion Propionsäure oder Essigsäure 0,93 mol/l 17,9 ml/min 16,7 mmol/min 1 mol/h 14 mol/14 h Beginn 2 h vor der Fütterung</p> <p>i. r. Infusion Na-Acetat und Na-Propionat 1,4 mol/l 17,9 ml/min 25 mmol/min 1,5 mol/h 21 mol/14 h Beginn 2 h vor der Fütterung</p>	Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl, Mais	<p>113 ± 26 DIM: FA (kg TS/12 h, 13 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 7 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 31 % ↑) Wasseraufnahme (l/12 h, 3 % ↓)</p> <p>159 ± 26 DIM: FA (kg TS/12 h, 45 % ↓) Energieaufnahme (ME, MJ/12 h, 35 % ↓) Zeit zwischen den Mahlzeiten (min, 19 % ↑) Wasseraufnahme (l/12 h, 21 % ↓)</p>	OBA u. ALLEN 2003c
Rind		Hochverdauliches Getreide	FA (ca. 13 % ↓)	ALLEN 2000

Schrifttum

Fortsetzung Tab. 2.13

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Rind (Ochse)	3 h intramesenteriale Infusion 1,0 molarer Na-Propionat-Lösung; Infusionsrate 0,07 mmol/min/kg ^{0,75} ; Blutentnahme an V. jugularis	50 % Heu, 50 % Kraftfutter	FA Hemmung (18 % ↓)	ELLIOT et al. 1985
Rind	i. r. Infusion 20,5 mol/Tag 29 ml/min 23 h/Tag	Luzernesilage, Maissilage, Mais, Sojabohnenmehl	FA (kg TS/Tag 9 % ↓)	SHEPERD u. COMBS 1998
Rind	i. v. Infusion (V. jugularis) Propionat 8 h Periode 24 h Periode	Luzerneheu	FA (79 % ↓) FA (36 % ↓)	DOWDEN u. JACOBSON 1960
Schaf	i. v. Infusion (Portalvene) Propionat 1,2 mmol/min	Gerste, Heu	FA (g, 81 % ↓)	ANIL u. FORBES 1980
Ziege	i. r. Infusion 1 mol/l Na-Propionat-Lösung (5 ml/min) 774 mmol/l/d 409 mmol/l/d	Getreide	FA (g/Tag, 14,1 % ↓) FA (g/Tag, 30 % ↓)	MARTIN u. BAILE 1972

Fortsetzung Tab. 2.13

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Ziege	i. v. Infusion (Portalvene) 41 mmol/l	Getreide	FA (36 % ↓)	BAILE 1971
Schaf	i. v. Infusion (V. ruminalis) 184 mmol/l/d, 15 mmol/l pro FA		FA (35 % ↓)	
	i. v. Infusion (V. ruminalis) 124 mmol/l/d, 31 mmol/l pro FA		FA (45 % ↓)	
	i. v. Infusion (Mesenterialvene) 228 mmol/l/d, 36 mmol/l pro FA		FA (9 % ↓)	
	i. v. Infusion (Portalvene) 288 mmol/l/d, 53 mmol/l pro FA	FA (15 % ↓)		
Ziege	i. r. Infusion 1 mol/l Na-Propionat-Lösung	Getreide	FA (34 % ↓)	BAILE u. McLAUGHLIN 1970

Schrifttum

Fortsetzung Tab. 2.13

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Ziege	i. r. Infusion Na-Propionat 2,5 mmol/min 5,0 mmol/min 10,0 mmol/min 20,0 mmol/min i. v. Infusion (V. jugularis und V. ruminlais) Na-Propionat 1 - 2,5 mmol/min	Getreide	FA (12 % ↓) FA (19 % ↓) FA (48 % ↓) FA (66 % ↓) FA (78 % und 49 % ↓)	BAILE 1969
Ziege	i. r. Infusion Na-Propionat 20 mmol/min	Futter mit < 9 % Faser	FA (Getreide in g, 62 % ↓) im Vergleich zur Gabe von 2,5 mmol/min	BAILE u. MAYER 1969
Mensch	k. A	k. A.	Größeres Sättigungsgefühl, weniger hungrig, geringere Esslust	RUIJSCHOP et al. 2008

Tab. 2.14: Wirkung von Propionsäure auf andere Metaboliten

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Rind	i. r. Infusion Propionsäure 1 mol/l 0,5 mol/h, 500 ml/h 9 mol/18 h Infusion Beginn 6 h vor Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl	NEFA (55 % ↓) β-HBS (24 % ↓)	STOCKS u. ALLEN 2014
Rind	i. r. Infusion Propionsäure oder Essigsäure 1 mol/l 0,5 mol/h, 500 ml/h 39 mol/78 h Infusion Beginn 6 h vor der Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Luzerneheu, Sojabohnenmehl	NEFA (18 % ↓) β-HBS (73 % ↓) im Vergleich zu Acetat- Infusion	STOCKS u. ALLEN 2013
Rind	i. r. Infusion Propionsäure oder Essigsäure 1 mol/l 0,5 mol/h, 500 ml/h 9 mol/18 h Infusion Beginn 6 h vor der Fütterung	Maissilage, Luzernesilage, Sojabohnenmehl	β-HBS (54 % ↓) NEFA (12 % ↓) im Vergleich zu Acetat- Infusion	STOCKS u. ALLEN 2012
Rind	i. v. Infusion mesenterial 5 mol/l Propionat 2,0 ml (10 mmol)/min	k. A.	↑ Insulin	BAIRD et al. 1980

Schrifttum

Fortsetzung Tab. 2.14

Tierart	Propionsäure-Gabe	Fütterung	Auswirkung	Autor
Schwein	oral, 5 %	k. A.	Hemmung der Cholesterinsynthese	BOILA et al. 1981
Schwein	oral, 6 und 9 %	Gerste, Rapsmehl, Sojabohnenmehl	Cholesterinspiegel im Serum (14 % ↓)	THACKER u. BOWLAND 1981
Schwein	oral, 5 %	Gerste, Weizen, Sojabohnenmehl u. a.	↓ Cholesterinspiegel im Serum	THACKER et al. 1981
Ratte	Propionsäureanteil nicht näher erläutert	Ration mit Weizenvollkornmehl	↓ Cholesterinspiegel im Plasma und in der Leber	ADAM et al. 2001
Ratte	0,6 mmol/l	Standardration nicht näher erläutert	Hemmung der Cholesterinsynthese und Fettsäurensynthese in vitro	DEMIGNE et al. 1995
Ratte	1 mmol/l	k. A.	Hemmung der Fettsäurensynthese in Hepatozyten in vitro	NISHINA u. FREEDLAND 1990
Ratte	1 mmol/l und 2,5 mmol/l	k. A.	Hemmung der Cholesterinsynthese und Fettsäurensynthese in vitro	WRIGHT et al. 1990
Ratte	5 % Na-Propionat	Ration nicht näher erläutert	↓ Cholesterinspiegel im Plasma	ILLMAN et al. 1988
Ratte	oral, 0,5 % Na-Propionat	k. A.	↓ Cholesterinspiegel im Serum und in der Leber	CHEN et al. 1984

2.7 Beteiligung von Propionsäure an Krankheitsbildern beim Menschen

Beim Menschen sind zwei Krankheitsbilder bekannt, bei denen erhöhte Propionsäurespiegel im Blut nachgewiesen werden: die „Autismus-Spektrum-Störung“ und die Propionacidämie.

Die „Autismus-Spektrum-Störung“ ist der Oberbegriff für den „Frühkindlichen Autismus“, das „Asperger-Syndrom“ und den „Atypischen Autismus“ (ZWAIGENBAUM u. PENNER 2018). Dies sind komplexe neurologische Entwicklungsstörungen mit unterschiedlichen Symptomen, Ausprägungen und Schweregraden. Charakteristisch sind Beeinträchtigungen in der Kommunikation, reduziertes Interesse an sozialen Kontakten sowie restriktive und stereotype Verhaltensweisen (MACFABE 2012; ROSE et al. 2017). Desweiteren werden schwerwiegende Verdauungsstörungen mit reduziertem Essverhalten und Inappetenz beschrieben.

Die Ursache dieser Verhaltens- und Stoffwechselstörungen ist nicht ganz geklärt. Es werden eine genetische Komponente sowie die Hypothese, umweltbedingte Faktoren seien an der Pathogenese beteiligt, diskutiert.

Zu den umweltbedingten Ursachen zählen MACFABE et al. (2007) die Propionsäure, die im Darm des Menschen von Bakterien (u. a. Clostridien) gebildet wird. Diese schwache organische Säure ist in der Lage, Lipidmembranen wie die Bluthirnschranke zu passieren (OLDENDORF 1973; MACFABE 2012). In Studien an Ratten, denen Propionsäure in die Hirnventrikel injiziert wurde, konnten Verhaltensänderungen der Tiere beobachtet werden (MACFABE et al. 2007).

Eine weitere Erkrankung, bei der Propionsäure in hohen Konzentrationen im Blut ermittelt wird, ist die Propionacidämie. Die Patienten leiden unter anderem an schwerer metabolischer Acidose, Ketose, Lactacidämie, Hyperammonämie und Lethargie (WITTERS et al. 2016). Bei dieser autosomal rezessiv vererbten Erkrankung handelt es sich um eine angeborene Fehlfunktion der Propionyl-CoA Carboxylase (E.C. 6.4.1.3), dem zweiten Enzym in der Abbaukaskade der Propionsäure (vgl. Kap. 2.4). Die Propionyl-CoA Carboxylase katalysiert die Carboxylierung von Propionyl-CoA zu Methylmalonyl-CoA. Mutationen des PCCA oder PCCB Gens (alpha oder beta Untereinheit des Enzyms) führen zur Akkumulation von u. a. Propionyl-CoA, Methylcitrat und 3-Hydroxypropionsäure in den Mitochondrien der Leber (DESVIAT et al. 2009; DEJEAN DE LA BATIE et al. 2017; WONGKITTICHOTE et al. 2017).

NGUYEN et al. (2007) haben die Wirkungen von Propionsäure im zerebralen Metabolismus von Mäusen untersucht und dabei festgestellt, dass diese Säure von Gliazellen (Astrozyten) verstoffwechselt wird.

2.8 Phenolische Verbindungen im Rinderblut

Eine Akkumulation von Propionsäure oder ihrer Metaboliten im Blut von Rindern ist wie beim Menschen denkbar, wenn der Abbau dieser flüchtigen Fettsäure in der Leber gehemmt wird und weiterhin die Produktion im Pansen stattfindet. Eine Hemmung des Abbaus von Propionsäure in ovinen Hepatozyten durch phenolische Verbindungen ist beschrieben worden (CREMIN et al. 1994; s. Kap. 2.4).

Durch diesen Mechanismus könnte es auch beim Rind zu pathophysiologischen Veränderungen kommen.

Um eine Aussage über die mögliche Wirkung von phenolischen Verbindungen aus der Grassilage beim Rind treffen zu können, muss zunächst deren tägliche Aufnahme berechnet werden (s. Tab. 2.15).

Ein Rind nimmt täglich 10,4 kg Trockensubstanz vom Grundfutter auf (GRUBER et al. 2006). In einer Ration, die zu 60 % bzw. 6,24 kg aus Grassilage besteht (EICKEN 2005a), sind insgesamt 589 g NDF vorhanden (KAMPHUES et al. 2014). Die NDF-Fraktion beinhaltet bis zu 8,5 g/kg NDF p-Coumar- und bis zu 8,6 g/kg NDF Ferulasäure (RODRIGUES et al. 2007). P-Coumar- und Ferulasäure sind die beiden häufigsten phenolischen Verbindungen im Gras (CREMIN et al. 1994). Mögliche Abbauprodukte und Derivate phenolischer Verbindungen aus Gräsern und Getreide sind Tabelle 2.17 zu entnehmen.

Unterstellt man einen Totalaufschluss der NDF-Fraktion im Pansen, nimmt ein Rind täglich maximal 31 g p-Coumarsäure und 32 g Ferulasäure auf, insgesamt 63 g phenolische Verbindungen.

Anders ausgedrückt, nimmt ein Rind 0,354 mol/Tag bzw. 354 mmol/Tag an phenolischen Substanzen mit der Grassilage auf.

Wenn eine Umwandlung von 80 % (MARTIN 1982) der phenolischen Verbindungen zu ihren möglichen Abbauprodukten (Benzoessäure, 3-Phenylpropionsäure, Zimtsäure und 3-4-Hydroxyphenylpropionsäure stattfindet, fluten 283 mmol/Kuh/Tag im Blut an die Leber an. Bei einem Blutvolumen von 48,8 l (8 % von 610 kg) ergibt dies eine unterstellte Konzentration im Blut von 5,8 mmol/l.

Die Addition der gemessenen Abbauprodukte im Blut, die CREMIN et al. (1994) (s. Tab. 2.16) gemessen haben, ergibt eine mögliche Konzentration von 0,00875 bis 0,02207 mmol/l.

Die Konzentration phenolischer Abbauprodukte aus der hypothetischen Berechnung sind um das 200-Fache höher. Da ein Totalaufschluss der NDF unterstellt wird, muss die errechnete Konzentration höher liegen, als dies in vivo der Fall ist. Es wurde eine Umwandlung von 80 % unterstellt, aber genaue Angaben über Verluste der Abbauprodukte über den Harn konnten bislang nicht gemacht werden. Mögliche Interaktionen von phenolischen Verbindungen bzw. ihrer Abbauprodukte mit anderen Metaboliten könnten die Konzentration im Blut ebenfalls noch senken.

Tab. 2.15: Berechnung zur Schätzung der Aufnahme phenolischer Verbindungen aus der Grassilage

		p-Coumarsäure	Ferulasäure
1. TS-Aufnahme einer Kuh vom Grundfutter [kg] TS ^a	10,4		
2. Grassilage 60 % von TS [kg] ^b	6,24		
3. NDF je Grassilage [kg] TS ^c	0,589		
4. Phenolische Verbindungen in g/kg NDF ^d		5,1-8,5	4,5-8,6
5. maximale Aufnahme phenolischer Verbindungen je Kuh [g]		31	32
6. Phenolische Verbindungen [g/Kuh/Tag]	63		
7. Phenolische Verbindungen (p-Coumarsäure+Ferulasäure) [mol/Kuh/Tag]	0,354	0,189	0,165
8. Umwandlung phenolischer Verbindungen in Abbauprodukte [mol/Kuh/Tag]	0,354		
9. Umwandlung 20 % ^e	0,354 x 0,2 = 0,071		
10. Umwandlung 40 % ^e	0,354 x 0,4 = 0,142		
11. Umwandlung 80 % ^e	0,354 x 0,8 = 0,283		
12. Unterstellung: maximale Anflutung phenolischer Verbindungen an die Leber bei 80 % Umwandlung [mol/Kuh/Tag]	0,283		
13. Maximale Konzentration im Blut [mmol/l] Blutvolumen 8%	610 kg x 0,08 = 48,8 l 0,283 mol/48,8 l = 5,8 mmol/l		

^a GRUBER et al. (2006)

^b EICKEN (2005a)

^c KAMPHUES et al. (2014)

^d RODRIGUES et al. (2007)

^e MARTIN (1982)

Tab. 2.16: Konzentration phenolischer Verbindungen im Blut

Stoff	Konzentration [$\mu\text{mol/l}$]	Material	Tierart	Autor
Benzoessäure	1,1-2,4 10		Schaf	CREMIN et al. 1994; SCOTT et al. 1964
3-Phenylpropionsäure	7-19		Schaf	CREMIN et al. 1994
Zimtsäure	0,03-0,05		Schaf	
3-4-Hydroxy-phenylpropionsäure	< 0,62		Schaf	
Ferulasäure	7,6 \pm 1,9	Plasma	Ratte	ADAM et al. 2002
Summe der Werte von CREMIN et al. (1994)	8,75-22,07		Schaf	

Tab. 2.17: Vorkommen phenolischer Verbindungen und ihrer Derivate

Vorkommen	Phenolische Substanz	Autor
Gras Lolium multiflorum Lam. (Italienisches Raygras)	Hydroxyzimtsäuren: p-Coumarsäure-Ester Ferulasäure-Ester und -Ether	KONDO et al. 1990; GRABBER et al. 2004
	Zimtsäuren = Phenylpropanderivate oder Phenolcarbonsäuren	BUNZEL 2001
	Hydroxycinnamoyl-CoA Thioster Hydroxycinnamaldehyde p-Hydroxycinnamyl Alkohol p-Coumaryl Alkohol Coniferyl Alkohol Sinapyl Alkohol Guaiacyl-Einheit Syringyl-Einheit p-Hydroxyphenyl-Einheit Kaffeensäure-Ester	BUNZEL 2001; GRABBER et al. 2004
	5-Hydroxyferulasäure Sinapinsäure	BUNZEL 2001
	Diferulate 8-fach-gekoppelt 5-5-fach-gekoppelt 8-5-fach-gekoppelt 8-O-4-fach-gekoppelt 8-8-fach-gekoppelt	RALPH et al. 1994; GRABBER et al. 1995; GRABBER et al. 2000
	Ferulasäuremonomere β-O-4 gebunden α-O-4 gebunden	GRABBER et al. 2000
	Kaffeensäure (Esterverbindung)	CHERNEY et al. 1989
	Ferulasäure- Polysaccharidester, Lignin- Ferulasäureester-α-Ether	IYAMA et al. 1994
	Dehydrodiferulasäure	HARTLEY u. JONES 1976; MARKWALDER u. NEUKOM 1976
	4,4'-Dihydroxytruxillsäure (Dimer)	FORD u. HARTLEY 1988; HARTLEY et al. 1988

Fortsetzung Tab. 2.17

Vorkommen	Phenolische Substanz	Autor
	Truxillsäure-Derivate: (2,4-Diphenyl-cyclobutan- 1,3-dicarbonsäure) Truxinsäure-Derivate: (3,4-Diphenyl-cyclobutan- 1,2-dicarbonsäure)	FORD u. HARTLEY 1989; BUNZEL 2001
Süßgräser <i>Elytrigia repens</i> (Kriech-Quecke)	Vanillin, γ -Hydroxy- buttersäure, 4-Hydroxy- zimtsäure, Benzoessäure, Kaffeensäure, Ferulasäure, o-Cumarinsäure, Zimtsäure, Vanillinsäure, Syriginsäure, Protocatechusäure; Tricin	BAZIRAMAKENGA et al. 1994; SCHULZ et al. 1994; BAGHESTANI et al. 1999; GLINWOOD et al. 2003
<i>Triticum aestivum</i> (Weichweizen)	Ferulasäure	BLUM et al. 1991; WU et al. 2001
<i>Avena sativa</i> (Saat-Hafer)	Ferulasäure	LICHTENTHALER u. SCHWEIGER 1998
	Sinapyl-p-Coumarat	LU u. RALPH 1999
	Cyclobutan Derivate (Cyclodimerisation von trans- p-Coumarsäure und trans- Ferulasäure) Truxillsäure Truxinsäure	HARTLEY et al. 1988; FORD u. HARTLEY 1989; HARTLEY et al. 1990,1991; GRABBER et al. 2004
	4,4'-Dihydroxy- α -Truxillsäure	COHEN et al. 1964
Kleie	Ferulasäuretrimere (Dehydrotriferulate) 5-5/8-O-4-Trimer	BUNZEL et al. 2003; ROUAU et al. 2003
Getreide (Reis, Wildreis, Weizen, Dinkel)	Sinapinsäureester, Sinapinsäure, Dehydrodimer der Sinapinsäure	BUNZEL et al. 2003
Maiskleie, Weizenkleie, Roggenkleie	Ferulasäure, p-Coumarsäure, Diferulasäure	ZHAO et al. 2005
Vollkorn, Gerste	Ferulasäure	

2.9 Pharmakologische Wirkungen von Phenolen auf die Cholesterinsynthese

Da das Krankheitsbild „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ mit erniedrigten Cholesterinkonzentrationen im Blut assoziiert wird, sind in der folgenden Tabelle Stoffe aufgeführt, bei denen eine Cholesterin-senkende Wirkung nachgewiesen wurde.

Tab. 2.18: Pharmakologische Wirkungen von Phenolsäuren auf die Cholesterinsynthese

Stoff	Probe	Tierart	Pharmakologische Wirkung	Autor
Benzoessäure	Hepatozyten	Schaf	verringert Umbau von Propionat zu Glucose sowie Palmitat zu Oxidationsprodukten in der Leber → Inhibition des Leberstoffwechsels wenn Stoff in Konz. vorliegt, die über den physiolog. Werten liegt	CREMIN et al. 1994
Benzoessäure	Hepatozyten	Schaf	Mechanismus der Hemmung: Veresterung der Phenolsäuren und somit Verbrauch des freien Coenzym A	CREMIN et al. 1995a
3-Phenylpropionsäure	Hepatozyten	Schaf	Inhibitor der Gluconeogenese aus Propionsäure	CREMIN et al. 1995b
Flavonoide				
Tangerin Tangeretin	Plasma	Mensch	Cholesterin senkend	ROZA et al. 2007
Hesperitin Naringenin	Hepatozyten	Mensch	Cholesterin senkend	BORRADAILE et al. 1999
Hesperitin Naringenin	Serum	Kaninchen	Cholesterin senkend	KUROWSKA et al. 2000
Genistein Daidzein	Plasma	Rhesus-Affen	Cholesterin senkend	ANTHONY et al. 1996
Genistein Coumestrol	Serum	Ratte	Cholesterin senkend	DODGE et al. 1996

Fortsetzung Tab. 2.18

Stoff	Probe	Tierart	Pharmakologische Wirkung	Autor
Catechin Prunin Hesperitin 5-O-Glucosid	Serum	Ratte	Cholesterin senkend	CHOI 1991
Formononetin Biochanin Pratensein	Serum	Ratte	Cholesterin senkend	SHARMA 1979a
Biochanin A Formononetin p-Coumarsäure	Serum	Ratte	Cholesterin senkend	SHARMA 1979b
Quercetin	Serum	Ratte	Cholesterin senkend	KATO et al. 1983
Naringenin Hesperitin	Plasma	Ratte	Cholesterin senkend durch Hemmung der Aktivität der Hydroxymethylglutaryl- CoA Reduktase (E.C. 1.1.1.34) und Sterol O-Acyltransferase (E.C. 2.3.1.26)	BOK et al. 1999
Catechine	Plasma	Ratte	Cholesterin senkend	MURAMATSU et al. 1986
Gallocatechine: Epigallo- catechin- 3-O-Gallat (EGCG), Gallocatechin- 3-O-Gallat (GCG), Epicatechin- 3-O-Gallat (ECG), Theasinensin A		Ratte	Cholesterin senkend durch Hemmung der Squalene Epoxidase (E.C. 1.14.14.17)	ABE et al. 2000
Catechine	Plasma	Kaninchen	Cholesterin senkend	BURSILL et al. 2007
Quercetin 3,4 Dihydroxy- toluene	Hepatozyten	Ratte	Hemmung der Cholesterinsynthese	GLÄSSER et al. 2002
Knoblauch- extrakt	Hepatozyten	Ratte	Hemmung der Cholesterinsynthese	GEBHARDT 1993

Fortsetzung Tab. 2.18

Stoff	Probe	Tierart	Pharmakologische Wirkung	Autor
Artischockenextrakt	Hepatozyten	Ratte	Hemmung der Cholesterinsynthese	GEBHARDT 1998
HC, E030 und E076*	Plasma	Ratte	Cholesterin senkend	KIM et al. 2005

*zwei synthetische Derivate der 3,4-Di(OH)-Hydrozimtsäure, 3,4-Dihydroxyphenylpropionsäure (L-Serin Methylester) Amid und 3,4-Dihydroxyphenylpropionsäure (l-Asparaginsäure) Amid

Sowohl bei Wiederkäuern als auch bei Nicht-Wiederkäuern konnte ein Einfluss von phenolischen Verbindungen auf den Cholesterinstoffwechsel nachgewiesen werden.

2.10 Resümee des Schrifttums

Die Propionsäurekonzentrationen, die bisher im peripher venösen Blut (V. jugularis) von Rindern bestimmt wurden, reichen von < 0,5 bis 280 µmol/l. Beim Menschen sind zwei Krankheitsbilder mit erhöhten Propionsäurespiegeln im Blut (4400 µmol/l) beschrieben worden (FELIZ et al. 2003). Beim Rind führen phenolische Verbindungen und flüchtige Fettsäuren zur Hemmung der Enzyme des Propionsäureabbaus und folglich zu höheren Propionsäuregehalten im Blut. Phenolische Verbindungen kommen natürlicherweise in Grassilagen und Getreide vor und können nach der Aufnahme durch das Rind ihre Wirkung im Tier entfalten. Flüchtige Fettsäuren werden im Zuge der mikrobiellen Verdauung von Kohlenhydraten im Pansen synthetisiert.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Versuchsziel

Ziel war es, den Propionsäuregehalt im Serum von Rindern mittels Gaschromatographie zu bestimmen.

Ein reduzierter Serumcholesteringehalt der Proben war u. a. von Interesse, da er als möglicher Indikator für die „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ angesehen wird (EICKEN 2005b, 2013).

Es wurde eine Methode zur Derivatisierung flüchtiger Fettsäuren im Serum von Rindern etabliert. Die Derivate konnten anschließend mittels Gaschromatographie nachgewiesen und quantifiziert werden.

3.2 Material und Methode

3.2.1 Herkunft der Serumproben

Die Serumproben stammten aus einer abgeschlossenen Fall-Kontrollstudie zur Bedeutung von Clostridium botulinum bei chronischem Krankheitsgeschehen in Milchviehbetrieben der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (gefördert vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung; Forschungsprojekt-Nummer: 2810HS005).

Im Rahmen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen galten Betriebe als Fallbetriebe, wenn sie mindestens drei von fünf Kriterien, wie z. B. auffälliger Milchleistungsrückgang der Herde ($> 15\%$), erhöhte Verluste durch Todesfälle/Euthanasie ($> 5\%$) und auffällig erhöhte Abgangsrate ($> 35\%$ oder $> 10\%$ Zunahme), erfüllten. Kontrollbetriebe wiesen keines dieser Merkmale auf.

Desweiteren galten Fallbetriebe, in denen nicht gegen Clostridien geimpft wurde, als Fall 1-Betriebe und geimpfte (außer gegen Clostridium botulinum) Fallbetriebe als Fall 2-Betriebe. Näheres zu Einschlusskriterien siehe HUNGER (2014) und JENSEN et al. (2019). Eine Übersicht über die Herkunft und die Anzahl der in dieser Arbeit untersuchten Proben bietet Tabelle 3.1.

Tab. 3.1: *Herkunft und Anzahl der gemessenen Serumproben der eigenen Untersuchungen aus der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen (K = Kontrollbetrieb, F₁ = Fallbetrieb ohne Impfung, F₂ = Fallbetrieb mit Impfung)*

Betriebsarten und Tiergruppen	Anzahl	Betriebsgruppe
Kontrollbetriebe (K)	120	
krankte Tiere (k)	60	K-k
gesunde Tiere (g)	60	K-g
Fall 1-Betriebe (F₁)	120	
krankte Tiere (k)	60	F ₁ -k
gesunde Tiere (g)	60	F ₁ -g
Fall 2-Betriebe (F₂)	120	
krankte Tiere (k)	60	F ₂ -k
gesunde Tiere (g)	60	F ₂ -g

Insgesamt wurden für die eigenen Untersuchungen Serumproben aus 62 unterschiedlichen Betrieben (20 Kontrollbetriebe und 42 Fallbetriebe) analysiert. Dabei ist die Anzahl der Serumproben aus den einzelnen Betrieben nicht für jeden Betrieb gleich, da zunächst Serumproben ausgewählt wurden, die einen reduzierten Serumcholesteringehalt aufwiesen. Neben Cholesterin wurden auch weitere Parameter im Rahmen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen durch das klinische Labor der Klinik für Rinder bestimmt: AST, Bilirubin, GLDH, GGT, NEFA, β -HBS, Gesamteiweiß und die GAP (JENSEN et al. 2019).

In der Arbeit von HUNGER (2014) wurde die Flavonoidkonzentration in Serumproben der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen bestimmt. Einige der in dieser Arbeit untersuchten Proben stimmen mit den von HUNGER (2014) untersuchten Serumproben überein und wurden in der statistischen Auswertung berücksichtigt (s. Kap. 3.2.9 und 4.4).

Zusätzlich zu den Serumproben der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen wurden 60 Serumproben aus dem klinischen Labor der Klinik für Rinder auf Propionsäuregehalte untersucht. Diese eingesandten Proben stammen von Rindern unterschiedlicher Betriebe mit auffälligen Blutparametern (s. Tab. 3.2). Die Vorberichte lauteten: Milchleistungsabfall, Leistungseinbrüche bei Einzeltieren, Stoffwechselstörungen und Leberprobleme, Lahmheiten, Fruchtbarkeitsstörungen sowie viele Nachgeburtsverhaltungen.

Tab. 3.2: Prozentualer Anteil der vom Referenzbereich abweichenden Blutwerte der Serumproben akut kranker Rinder

Parameter	Referenzbereich	Prozentualer Anteil der Ergebnisse (n = 60) abweichend nach oben (+) oder nach unten (-)
Bilirubin	[< 7,0 µmol/l]	1,67 (+)
AST	[< 100 U/l]	18,33 (+)
GGT	[< 33 U/l]	33,3 (+)
GLDH	[< 14,0 U/l]	48,33 (+)
Cholesterin	[> 3,0 mmol/l]	41,67 (-)
β-HBS	[< 1,0 mmol/l]	5 (+)
NEFA	[> 200 µmol/l]	5 (+); 48,33 (-)
Gesamteiweiß	[60,0-80,0 g/l]	3,33 (+); 5 (-)

3.2.2 Wahl der Methode

Für die eigenen Untersuchungen wurden die Methoden von HUSEK et al. (1990) und KRISTENSEN et al. (2000) (s. Abb. 3.1) erprobt und modifiziert.

Es sollte eine kostengünstige Methode zur Bestimmung von Propionsäure im Serum mit möglichst einfacher Probenaufbereitung (ohne großen apparativen Aufwand) und rascher Durchführbarkeit (große Probenzahlen) erarbeitet werden.

3.2.3 Analysebedingungen

Das zur Verfügung stehende Analysegerät wurde auch von LAEGER et al. (2013) verwendet: Zweikanalgaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor (Typ GC-17A, Fa. Shimadzu Europa GmbH, Deutschland), mit angeschlossenem Autosampler (Typ AOC-20i, Fa. Shimadzu Europa GmbH, Deutschland) sowie der Bearbeitungs- und Integrationssoftware Class-VP Chromatography Data System (Version 4.3 Shimadzu Class VP™; Copyright © 1998 Shimadzu Scientific Instruments, Shimadzu Europa GmbH, Deutschland; s. auch JASPER 2000).

In mehreren Vorversuchen wurden die Einstellungen für die Messung flüchtiger Fettsäuren im Serum erprobt und optimiert. Tabelle 3.3 zeigt die zur Verfügung stehenden und eingesetzten Kapillarsäulen und Tabelle 3.4 die etablierten Analysebedingungen des Gaschromatographen.

Tab. 3.3: Eingesetzte Säulen und ihre Parameter

Säulen	eingesetzt von Autor
A: Restek Rtx-1701 Länge: 30 m Innerer Durchmesser: 0,32 mm Filmdicke: 0,5 µm	LAEGER et al. 2013
B: Agilent CP-Sil 13 CB Länge: 50 m Innerer Durchmesser: 0,32 mm Filmdicke: 0,4 µm	KRISTENSEN et al. 2000

Tab. 3.4: Etablierte Analysebedingungen des Gaschromatographen

Injektortemperatur	240 °C
Detektortemperatur	270 °C
Detektorart	Flammenionisationsdetektor
Säulenofentemperatur	75 °C → 180 °C
Trägergas	Stickstoff ¹
Trägergasfluss	30 ml/min
Synthetische Luft ²	500 ml/min
Wasserstoff ³	50 ml/min
Injektionsvolumen	2 µl
Temperaturprogramm	Start: 75 °C (10 min); dann Steigerung um 10 °C/min bis auf 100 °C (2 min); weitere Zunahme um 5 °C/min bis auf 180 °C (3 min); totales Zeitprogramm 33,5 min/Probe
Injektionsmethode	Direct Injection
Totaler Fluss	7 ml/min
Purge Press	100 kPa
Purge Flow	3,0 ml/min
Septum Purge	3,0
Flussgeschwindigkeit in der Säule B	31 cm/sec
Trägergasfluss in der Säule B	2,0 ml/min
Verarbeitungsparameter des Integrators	Width: 0,377; Threshold: 114; Integration off: 0-10 13-18; Attenuation: 1024; y-Achse Minimum: -0,2 mV

¹ Stickstoff (99,999 %; Fa. AIR LIQUIDE Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland, Art. Nr. P0271L50R2A001)

² Synthetische Luft (20,5 ± 0,5 % O₂ in N₂; Fa. AIR LIQUIDE Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland, Art. Nr. P1711L50R2A001)

³ Wasserstoff (99,999 %; Fa. AIR LIQUIDE Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland, Art. Nr. P0231L50R2A001)

Alle für die Entwicklung der eigenen Methode verwendeten Chemikalien sind in Tabelle 3.5 aufgelistet.

Tab. 3.5: Übersicht über die in den eigenen Untersuchungen verwendeten Chemikalien

Chemikaliename/Reinheitsgrad	Artikel-Nr.	Firma
Flüchtige Fettsäuren		
2-Ethylbutyrat ≥ 98 %	W242705-SAMPLE-K	Sigma-Aldrich
Essigsäure $> 99,8$ %	368423/1 797	Fluka Chemie AG
n-Buttersäure > 99 %	800457	Merck-Schuchardt
n-Valeriansäure > 99 %	800821	Merck-Schuchardt
Propionsäure > 99 %	800605	Merck-Schuchardt
Essigsäure Natriumsalz $99,0$ %	S-7545	Sigma
Propionsäure Natriumsalz ≥ 99 %	81992	Fluka Chemie AG
Lösungsmittel		
Acetonitril $\geq 99,9$ %	608-001-00-3	Honeywell
2-Chloroethanol 99 %	185744-50G	Sigma-Aldrich
Chloroform	1024321000	Sigma-Aldrich
Ethanol 50 % hergestellt aus Ethanol $99,5$ %	10576	LAT GmbH
Ethanol $99,5$ %, vergällt mit ca. 1 % MEK	10576	LAT GmbH
Pyridin $99,8$ %	270970-100ML	Sigma-Aldrich
Sonstige Chemikalien		
Chlorameisensäure-2-Chlorethylester 97 % 2-Chlorethylchlorformiat	252514-100G	Sigma-Aldrich
Natriumhydroxid 97 %	12158	Grüssing GmbH
Salzsäure 37 %	20252.335	Analar Normapur
Salzsäure 2 mol/l hergestellt aus Salzsäure 5 mol/l	1.0911.0001	Merck
Salzsäure 5 mol/l	1.0911.0001	Merck
Sulfosalicylsäure 30 % hergestellt aus 5-Sulfosalicylsäure-Dihydrat	800691	Merck
Sulfosalicylsäure 50 % hergestellt aus 5-Sulfosalicylsäure-Dihydrat	800691	Merck

In Tabelle 3.6 finden sich die Retentionszeiten der 2-Chlorethylester von 2-Ethylbutyrat, Essig-, Propion-, n-Butter- und n-Valeriansäure.

Tab. 3.6: Retentionszeiten der derivatisierten flüchtigen Fettsäuren

Derivat der flüchtigen Fettsäure	Retentionszeit [min] für Säule B	Retentionszeit [min] für Säule A
2-Ethylbutyrat	6,389	6,389
Essigsäure	7,963	4,623
Propionsäure	11,878	7,474
n-Buttersäure	15,833	11,867
n-Valeriansäure	19,977	15,971

In der vorliegenden Arbeit wurde nur mit Säule B gearbeitet, da die Signalausschläge für die Derivate der flüchtigen Fettsäuren auf Säule B höher waren als auf Säule A.

3.2.4 Erarbeitung der eigenen Methode

Als Grundlage für die Methodenetablierung wurde die Methode von KRISTENSEN et al. (2000) genommen. Die neun Einzelschritte sind in Abbildung 3.1 wiedergegeben.

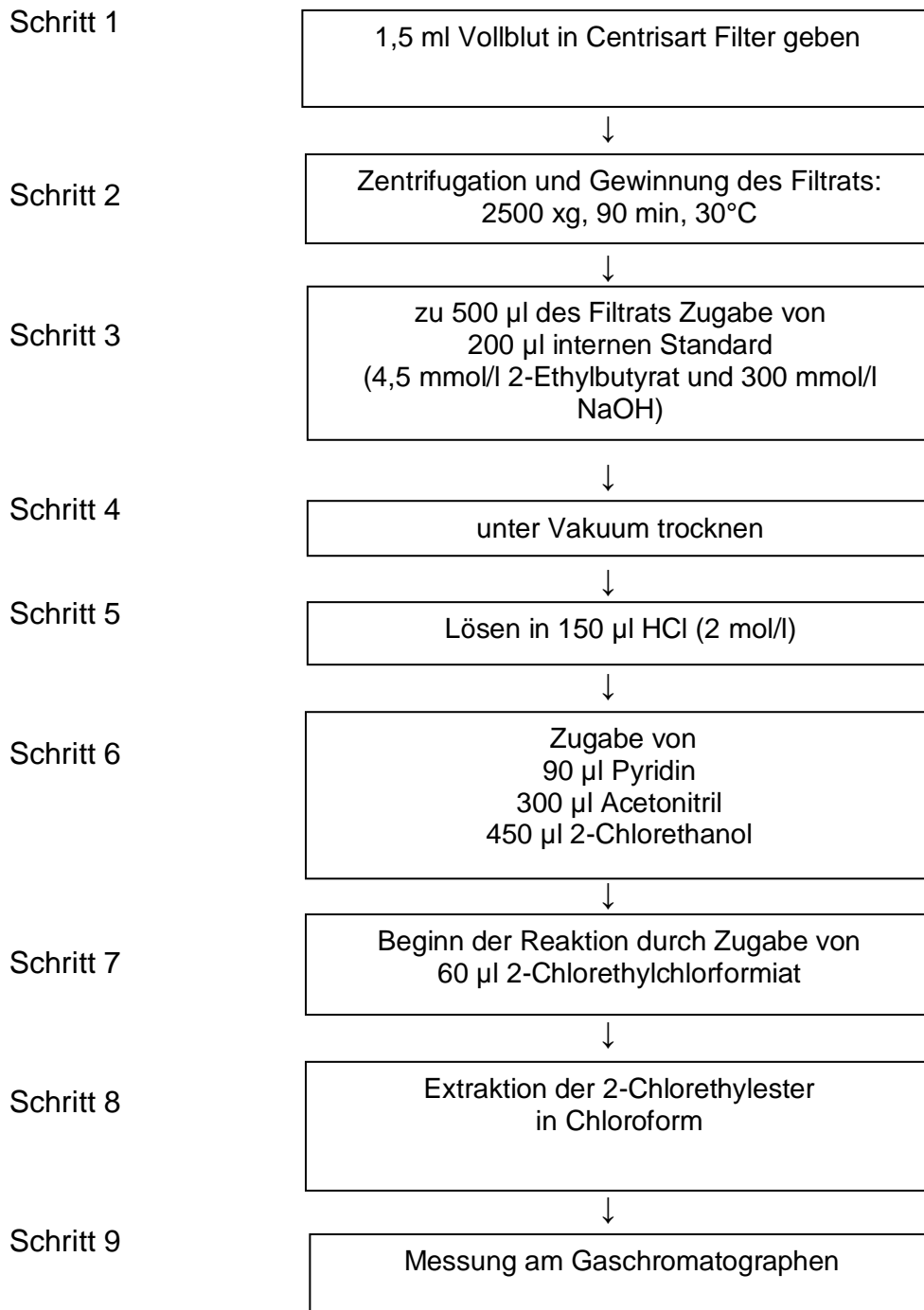


Abb. 3.1: Methode von KRISTENSEN et al. (2000) zur Derivatisierung flüchtiger Fettsäuren im Plasma

Bei der Entwicklung der eigenen Methode ergaben sich folgende Fragestellungen zu den einzelnen Arbeitsschritten:

Schritt 1:

Zur Analyse standen nur Serumproben bereit. Wie verhalten sich diese in der Aufbereitung gegenüber Plasma bzw. Vollblut?

Das Blut von Wiederkäuern weist im Gegensatz zu dem anderer Tierarten einen höheren Gehalt an Fibrin auf. Deshalb stellt die Analyse von Rinderblut besondere Anforderungen an die Aufbereitung der Proben und an das Messsystem. Der erste Schritt beinhaltet die Fällung von Proteinen und Aminosäuren (z. B. Fibrin, Albumin, Globulin) aus dem Blut, da diese die Messung beeinflussen.

KRISTENSEN et al. (2000) verwenden Filter (Centrisart 1 5000 Da Ultrafilter, Fa. Sartorius, Göttingen, Deutschland, Art. Nr. 2671610100) zur Ultrafiltration von Vollblut. Das so gewonnene Plasma wird von Blutbestandteilen bis zu einem Molekulargewicht von 5 kDa befreit (Aminosäuren: 110 Da, Proteine: 5,5 bis 220 kDa).

Um eine kostengünstigere Methode zu entwickeln, wurde eine Proteinfällung durch Säure bevorzugt. In der Arbeit von GRESNER (2011) wurde zur Enteiweißung von 1 ml Fermenterflüssigkeit 100 µl 30 %ige Sulfosalicylsäure gegeben, anschließend zentrifugiert und derivatisierte Aminosäuren bestimmt. Um die Enteiweißung des Serums zu überprüfen, wurde nach Zugabe von 100 µl 30 %iger Sulfosalicylsäure zu 1 ml Serum und nachfolgender Zentrifugation bei 2500 xg für 15 min (Tischzentrifuge, Hettich Universal Typ 1200, Fa. Hettich, Tuttlingen, Deutschland) die Proteinkonzentration mit einem Refraktometer gemessen (Tab. 3.7).

Um eine gute Durchmischung der Säure mit dem Serum zu gewährleisten, wurden die Proben vor der Zentrifugation für 15 Sekunden auf den Vortexmischer (Typ Vortex-Genie, Fa. Scientific Industries, Bohemia, USA) gehalten.

Durchschnittlich wurden 97,8 % des Gesamteiweißes in den Serumproben gefällt und somit konnte weiterhin mit 30 %iger Sulfosalicylsäure gearbeitet werden.

Tab. 3.7: Proteinfällung im Serum mit 30 %iger Sulfosalicylsäure

Probennummer	Gesamteiweiß [g/l] vor der Säurefällung gemessen mit ABX pentra 400, Fa. Horiba ABX Diagnostics	Gesamteiweiß [g/l] nach Säurefällung gemessen mit Refraktometer	Anteil des gefällten Gesamteiweißes (%)
1	70	3	95,7
2	73	1	98,6
3	39	2	94,9
4	65	0	100
5	74	0	100
6	87	0	100
7	63	2	96,8
8	74	0	100
9	65	0	100
10	43	2	95,3
11	39	2	94,9

Schritt 2:

Wie unterscheiden sich die ultrafiltrierten Proben (Centrisart Filter) von den säuregefällten nach der Zentrifugation?

Die mit 30 %iger Sulfosalicylsäure gefällten Serumproben zeigten nach der Zentrifugation bei 2500 xg 15 min deutlich abgesetzte Niederschläge und trübe Überstände. Allerdings konnten jeweils nicht mehr als 450 µl Überstand gewonnen werden, daher musste zu Beginn der Aufbereitung mehr Serum (1,5 ml) und dementsprechend proportional auch mehr Säure (150 µl) eingesetzt werden, um mindestens 500 µl Überstand zu gewinnen (vgl. Abb. 3.1 Schritt 3). Des Weiteren wurden die Dauer und die Geschwindigkeit der Zentrifugation (Hochgeschwindigkeitszentrifuge CD-3024, Fa. Phoenix Instrument GmbH, Garbsen, Deutschland) erhöht (s. Abb. 3.2 Schritt 4).

In weiteren Versuchen wurde ein 1,5 ml Aliquot einer Serumpoolprobe mit 150 µl 50 %iger Sulfosalicylsäure und ein zweites mit 150 µl 37 %iger Salzsäure versetzt und aufgearbeitet. Es konnte mehr Überstand mit 37 %iger Salzsäure gewonnen werden, somit wurde diese weiterhin eingesetzt.

Die Filtration des Serums mit den Ultrafiltern ergab klare, farblose Überstände. Hierbei wurden 1,5 ml Serum in vorgewaschene Ultrafilter (5 min in A. bidest. eingelegte Innenröhrchen) s. KRISTENSEN et al. (2000) verbracht und 90 min bei 2500 xg und 30 °C zentrifugiert. Auch bei dieser Methode wurden nur knapp 500 µl Filtrat gewonnen.

Da die Ultrafiltration keine wesentlichen Vorteile zeigte, sondern mit einem hohen Kosten- und Zeitaufwand verbunden war, wurden die Serumproben mittels 37 %iger Salzsäure deproteinisiert.

Schritt 3:

a) Welche Funktion hat Natronlauge?

Da KRISTENSEN et al. (2000) eine Lösung aus dem internen Standard 2-Ethylbutyrat und 0,3 molarer Natronlauge einsetzen, wurde eine pH-Abhängigkeit bei der Bildung der Derivate vermutet. Diese interne Standardlösung hat einen pH-Wert von 13. TAO et al. (2008) beschreiben in ihrer Methode zur Bildung von Ethylester-Derivaten eine Titration mit 7 molarer Natronlauge bis pH-Wert 9-10, bevor Ethylchlorformiat zur Probe gegeben wird, welches die Bildung der Derivate auslöst. Da zuvor mit vollkonzentrierter (entspricht 12 molarer) Salzsäure gearbeitet wurde, wurden die Proben mit 12 molarer Natronlauge versetzt, wodurch der pH-Wert auf 13 erhöht wurde (s. Abb. 3.2 Schritt 5).

b) Wann wird der interne Standard hinzugefügt?

Der interne Standard dient dazu, die Verluste bei der Aufbereitung zu kontrollieren. Bei KRISTENSEN et al. (2000) wird die interne Standardlösung erst nach der Ultrafiltration zur Probe gegeben, wodurch eventuelle Verluste von im Vollblut enthaltener Propionsäure, die bei Schritt 2 (s. Abb. 3.1) entstehen können, unberücksichtigt bleiben. Um die Höhe dieser möglichen Verluste zu veranschaulichen, wurde ein Aliquot einer Serumpoolprobe direkt mit 10 µl n-Valeriansäure versetzt (s. Abb. 3.2 Schritt 2) und ein zweites Aliquot bekam diesen Standard erst bei Schritt 5 dazu.

Tabelle 3.8 zeigt die Flächenintegrale des Chlorethylesters von n-Valeriansäure, wenn der interne Standard entweder direkt zur Serumprobe oder nach der Deproteinisierung zugegeben wird. Bei der Zugabe ab Schritt 5 ist die Konzentration des internen Standards fast fünfmal höher als bei der Zugabe im ersten Schritt. Wurde dieser Versuch nicht mit der Enteiweißung durch Säure, sondern mittels Ultrafiltration durchgeführt, konnte dieser Unterschied bestätigt werden.

Tabelle 3.8: Vergleich der Flächenintegrale in Bezug zum Zeitpunkt der Zugabe des internen Standards

	vor der Enteiweißung mit Säure (Schritt 2)	nach der Enteiweißung mit Säure (Schritt 5)	vor der Ultrafiltration des Serums mit Centrisart Filter (Schritt 2)	nach der Ultrafiltration des Serums mit Centrisart Filter (Schritt 5)
Flächenintegral von 2-Chlor-ethylvalerat im Serum	677.616	3.091.703	741.724	3.402.891

Daher wurden in der etablierten Methode immer ab Schritt 1 10 µl n-Valeriansäure als interner Standard zum Serum pipettiert (s. Abb. 3.2).

Schritt 4:

Wie wurden die Proben aufkonzentriert?

In der Arbeit von HUNGER (2011) wurden Serumproben für die Bestimmung von Flavonoiden am Rotationsverdampfer (Heidolph VV 2011, Glassware Set V1; Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwabach) eingeengt und gereinigt. Für die vorliegende Arbeit wurden unterschiedliche Einstellungen erprobt, um ein Verdampfen ohne Verluste zu ermöglichen. Da nur eine Probe am Rotationsverdampfer angeschlossen werden konnte, war der Zeitaufwand erheblich. Bei einem Vakuum von 200 mbar, einer Temperatur des Wasserbades von 70 °C und einer Temperatur des Kühlkreislaufes von 30 °C benötigte eine Probe rund 40 Minuten, um zu verdampfen. Bei mehreren Proben konnte ein Rückfluss des Probenmaterials aus dem Vorstoß zurück in das Probengefäß während des Verdampfens beobachtet werden.

Da diese Methode nicht zielführend war, wurde in weiteren Versuchen die Gefriertrocknung herangezogen, da hierbei mehrere Proben gleichzeitig eingeengt werden konnten.

Für die Gefriertrocknung wurden die Proben in Gewindeflaschen (Isotopen-Gewindeflaschen 57 x 27 - 1,0 mm) überführt und anschließend mit 12 molarer Natronlauge versetzt und in die Gefriertrocknung des Instituts für Tierernährung gegeben. Es konnten keine Verluste während der Trocknung festgestellt werden, weshalb sich diese Methode bewährte.

Schritt 8:

Wie viel μl Chloroform werden für die Extraktion benötigt?

Es hat sich herausgestellt, dass Chloroform im Überschuss vorliegen muss, um die Derivate nachweisen zu können. Dabei hat das Verhältnis aus 50 μl des Probenmaterials in Schritt 7 mit 1000 μl Chloroform zum besten Ergebnis geführt.

Schritt 9:

a) Welche Analysebedingungen müssen am Gaschromatographen eingestellt werden?

KRISTENSEN et al. (2000) und LAEGER et al. (2013) verwendeten zwei unterschiedliche Säulen, die für die vorliegende Arbeit zur Verfügung standen (s. Tab. 3.3). Ziel war es die Säule, die für die Analyse am besten geeignet ist, für die eigenen Untersuchungen einzusetzen. Im Vorfeld wurden aufgearbeitete Serumproben mit unterschiedlichen Einstellungen am Gaschromatographen analysiert. Zu den wichtigsten Einstellungen zählen: das Temperaturprogramm für den Säulenofen, die Injektionsmethode und das Injektionsvolumen.

Die Starttemperatur von 50 °C erwies sich als zu niedrig, denn dadurch war das Gefälle von Injektortemperatur zu Säulentemperatur zu hoch.

Die Injektionsmethode hat Einfluss auf die Signalhöhe im Chromatogramm. Wird zu viel Probenmaterial auf die Säule gegeben, ist diese entweder überladen oder die Derivate können nicht sauber vom Lösungsmittel getrennt werden. Es hat sich gezeigt, dass eine hohe Verdünnung der Probe in Chloroform und ein Injektionsvolumen von 2 μl in den Injektor des Gaschromatographen zu den besten Ergebnissen führt. Dabei ist zu beachten, dass das komplette Volumen injiziert wird und nicht durch einen Splitmodus verringert wird.

b) *Ist 2-Ethylbutyrat als interner Standard geeignet?*

Bei der Erprobung der Methode von KRISTENSEN et al. (2000) wurde deutlich, dass der Analytenpeak von 2-Ethylbutyrat (derivatisiert) in einer Serumprobe vom Lösungsmittelpeak überlagert wird. Der Stoff 2-Ethylbutyrat hat auf Säule B eine Retentionszeit von 6,389 Minuten (s. Tab. 3.6), wenn dieser Stoff derivatisiert wird und nicht von der Matrix Serum beeinflusst wird. In einer Serumprobe, die mit 2-Ethylbutyrat versetzt ist, kann dieser Stoff nicht detektiert werden, da der Lösungsmittelpeak bis zu Minute 10 über die Säule läuft. Der Stoff 2-Ethylbutyrat ist daher unter diesen Bedingungen als interner Standard nicht geeignet. N-Valeriansäure erwies sich als geeigneter, da ihre spätere Retentionszeit (19,977 min) eine deutliche Trennung sowohl vom Lösungsmittelpeak als auch vom Propionsäurepeak bietet. Der Variationskoeffizient in Serie von n-Valeriansäure als Standardlösung beträgt 5 %.

Eigene Untersuchungen

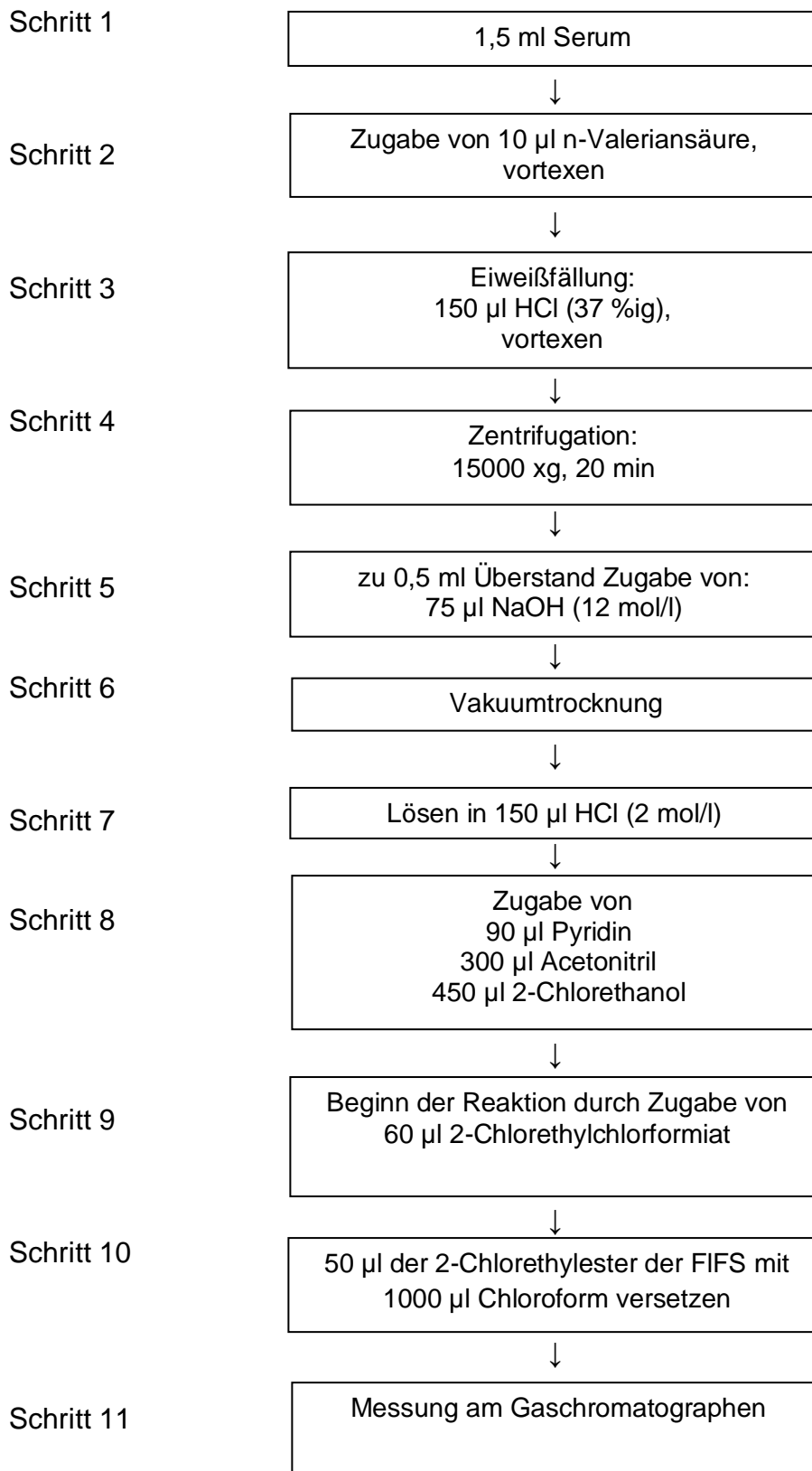


Abb. 3.2: Etablierte Methode zur Probenaufbereitung für die Analyse von derivatisierten flüchtigen Fettsäuren im Serum von Rindern

3.2.5 Kalibrierung

Für die Ermittlung der Propionsäurekonzentrationen in den Serumproben wurde eine Kalibriergerade erstellt. Dazu wurden zunächst Standardlösungen derivatisierter Propionsäure in verschiedenen Konzentrationen hergestellt (vgl. Tab. 3.9) und am Gaschromatographen gemessen. Das Flächenintegral einer Konzentrationsstufe wurde durch die Class-VP Software bestimmt und gegen die bekannte Konzentration in ein Diagramm aufgetragen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel. Die Kalibriergerade für Propionsäure zeigt einen linearen Verlauf mit der Funktionsgleichung $y = 250,7 \cdot x$ (s. Abb. 3.3). Der Variationskoeffizient von Propionsäure in Serie beträgt 4,4 %. Für den internen Standard n-Valeriansäure wurde ebenso vorgegangen (s. Tab. 3.10).

Tab. 3.9: Konzentrationen der Propionsäurestandards und die ermittelten Flächenintegrale

Probe	Menge [μl] Propionsäure	Konzentration [$\mu\text{mol/l}$]	Flächenintegral	Konzentration [$\mu\text{mol}/\mu\text{l}$]
P1	10	15877	3.950.059	0,015877
P2	5	7938,5	2.051.348	0,0079385
P3	P1 1:20 verdünnt	793,9	206.402	0,00079385
P4	P2 1:20 verdünnt	396,9	75.292	0,000396925
P5	P1 1:100 verdünnt	158,8	29.773	0,00015877
P6	P5 1:100 verdünnt	79,4	27.677	0,000079385

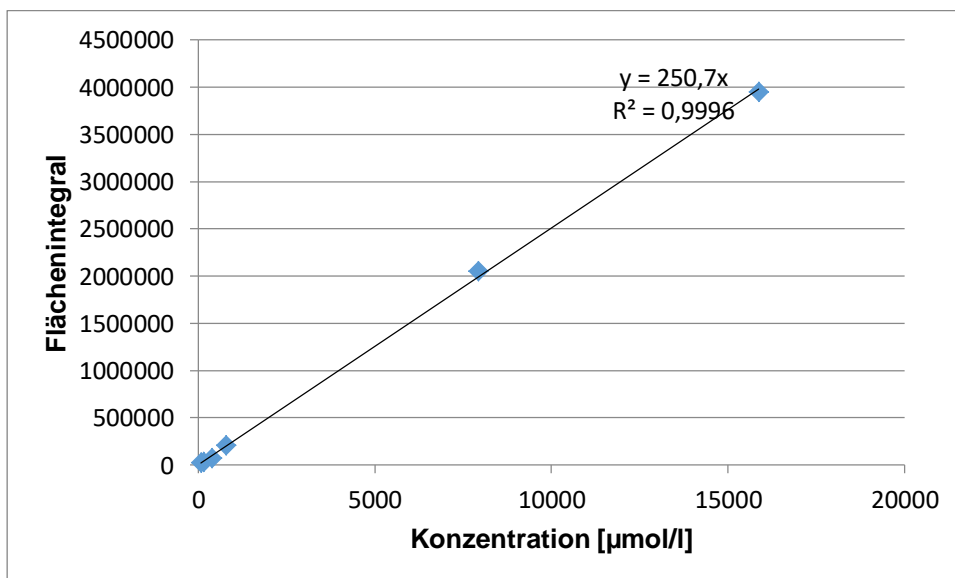


Abb. 3.3: Kalibrierkurve für Propionsäure

Tab. 3.10: Konzentrationen der n-Valeriansäurestandards und die ermittelten Flächenintegrale

Menge [μl] n-Valeriansäure	Konzentration [$\mu\text{mol/l}$]	Flächenintegral	Konzentration [$\mu\text{mol}/\mu\text{l}$]
10	10900	4.729.378	0,0109
5*	5450	2.592.369	0,00545
*1 zu 10 verdünnt	545	240.699	0,000545

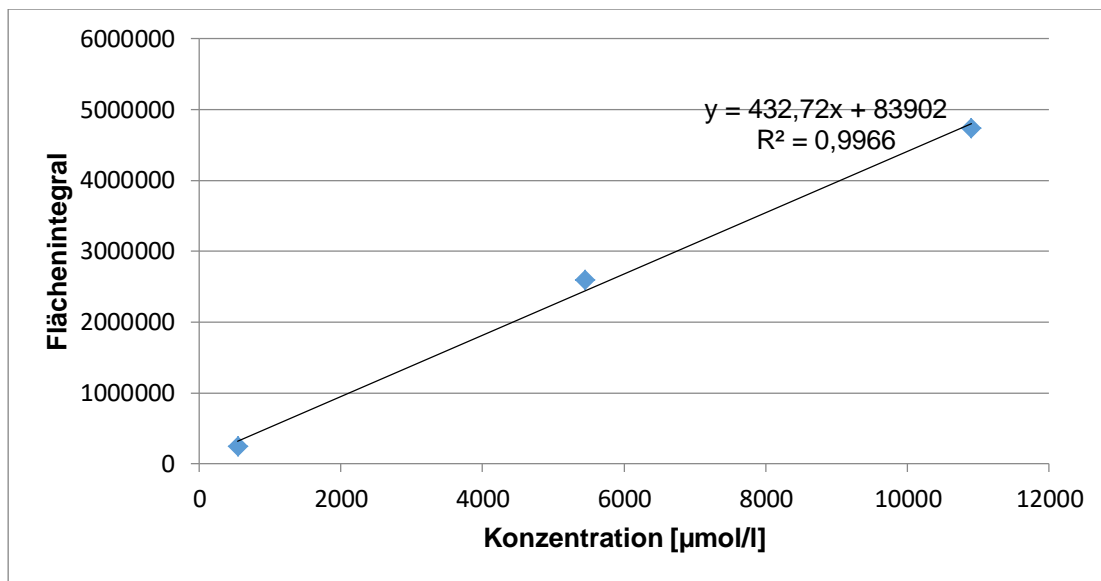


Abb. 3.4: Kalibrierkurve für n-Valeriansäure

3.2.6 Überprüfung der eigenen Methode

Um zu überprüfen, wie gleichmäßig die gesamte Probenaufbereitung und die Vermessung gelangen, wurden die Standardlösungen für Propionsäure und n-Valeriansäure 10-mal aufgearbeitet und vermessen. Die ermittelten Variationskoeffizienten sind in Tab. 3.11 dargestellt.

Tab. 3.11: Variationskoeffizienten in Serie ($n = 10$) der Standards bei der GC

Standard	Propionsäure	n-Valeriansäure
VK in Serie [%]	4,4	5

3.2.7 Identifizierung des Derivats und Reduktion der Nachweisgrenze

Es wurden mehrere Peaks im Retentionszeitfenster des Propionsäurederivats (Minute 11,700-12,400) in den Analysechromatogrammen derivatisierter Serumproben detektiert. Es stellte sich die Frage, ob alle Peaks in diesem Bereich zum Propionsäurederivat 2-Chlorethylpropionat zugeordnet werden können, oder ob es sich bei diesen Peaks um Derivate unbekannter Moleküle handelt.

Dazu wurde die verwendete Säule B (s. Tab. 3.3) in einen GC/MS (Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover) eingebaut und eine Probe, die mehrere Peaks im oben genannten Zeitfenster enthielt, vermessen. Die Messsignale des GC/MS waren allerdings zu klein. Es wurde daraufhin versucht, die Derivate in Hexan zu extrahieren, da mit Hexan eine deutliche Phasentrennung möglich ist und die Vermutung bestand, dass mehr Derivate in die Hexanphase gezogen werden können und somit die Signale im GC/MS höher sein werden. Mehrere Versuche führten jedoch nicht zu besseren Signalen.

KRISTENSEN (2000) extrahierte die Derivate zunächst mit Wasser und erreichte anschließend eine Phasentrennung mit Chloroform. Dieses Vorgehen wurde ab Schritt zehn (s. Abb. 3.7) angewendet und führte zu einer deutlichen Signalerhöhung (ca. 5-fach) im Analysechromatogramm. Anschließend konnte eine so aufgearbeitete Probe (Chloroformphase) am GC/MS erfolgreich ausgewertet werden (s. Abb. 3.5 und 3.6). Der erste Peak bei Minute 11,548 wies die Massenzahl 57 auf (s. Abb. 3.6), die dem Propionsäurederivat

2-Chlorethylpropionat zugewiesen werden konnte. Weitere Peaks setzen sich aus Fragmenten von Molekülen zusammen, die einem Molekül nicht zuzuordnen sind. Somit wurde in allen Analysechromatogrammen immer der erste Peak zur Auswertung der Propionsäure aufgenommen.

Durch die Modifizierung der hier etablierten Methode konnte die Nachweisgrenze für Propionsäure gesenkt werden. Somit war es möglich, auch die Proben ($n = 157$) auf Propionsäuregehalte zu untersuchen, die Messwerte unterhalb von $45,26 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen. Mit der modifizierten Methode wurden in diesen Proben ($n = 157$) Gehalte $\geq 0,0001 \mu\text{mol/l}$ gemessen. Somit eignet sich diese Methode für die Analyse von Serumproben, die sehr geringe Gehalte an Propionsäure enthalten und mit der hier etablierten Methode nicht nachgewiesen werden können.

Eigene Untersuchungen

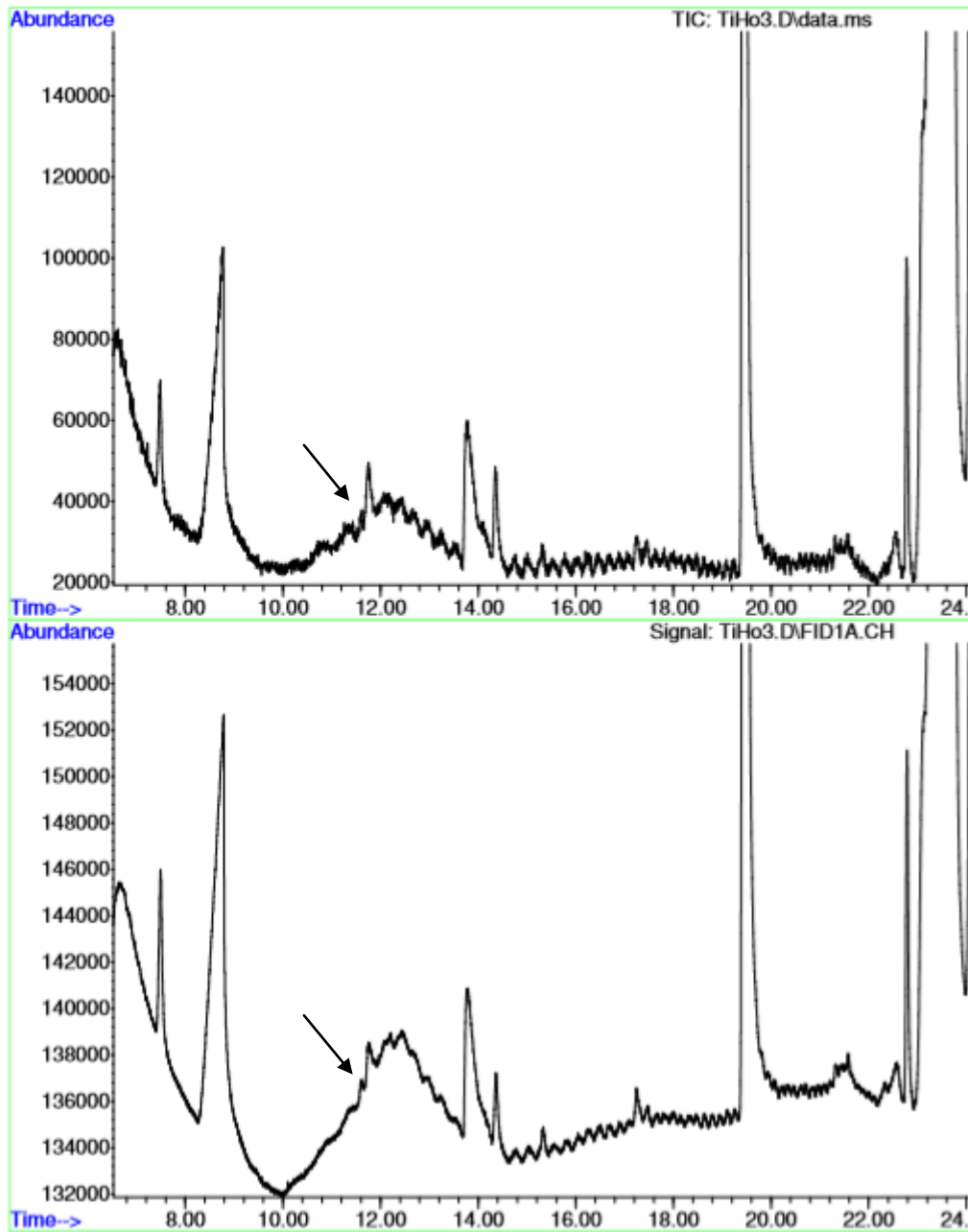


Abb. 3.5: Ausschnitt aus den simultanen Massenspektrometrie- (obere Abbildung) und FID- (untere Abbildung) Signalen einer derivatisierten Serumprobe (Retentionszeit 2-Chlorethylpropionat 11,548 min, s. Pfeil)

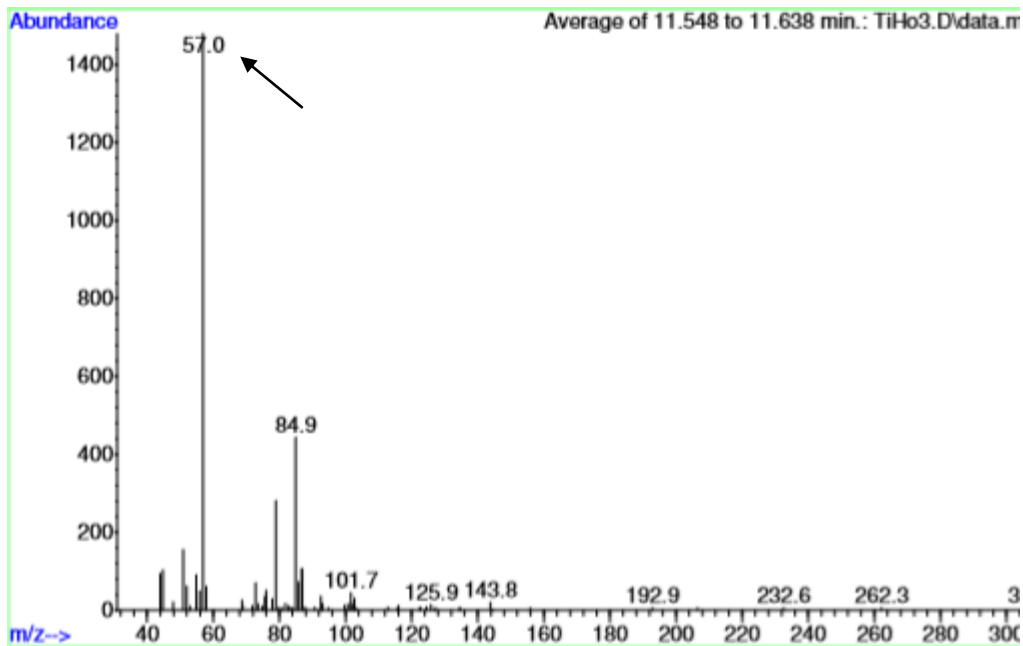


Abb. 3.6: Masse-zu-Ladungsverhältnis (m/z) des detektierten Propionsäurederivats (m/z 57 = 2-Chlorethylpropionat, s. Pfeil)

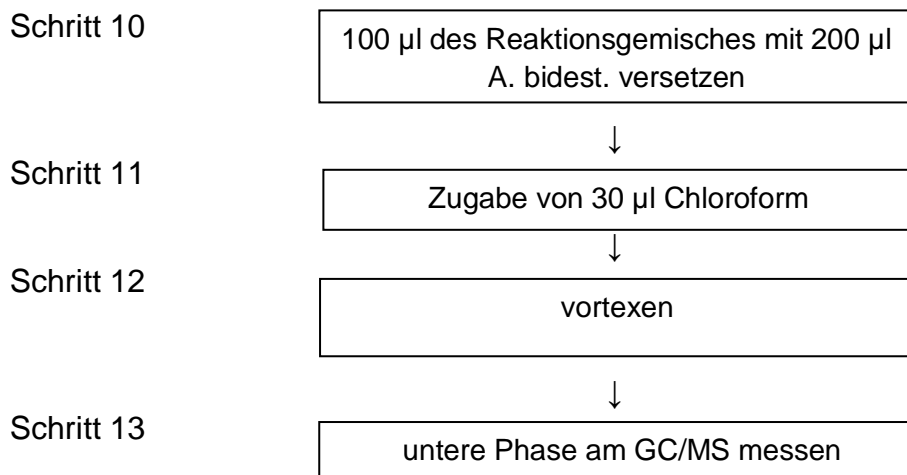


Abb. 3.7: Modifizierung der etablierten Methode für die Analyse von derivatisierten flüchtigen Fettsäuren im Serum ab Schritt 10 (vgl. Abb. 3.2)

3.2.8 Berechnung der Propionsäurekonzentration

Der interne Standard (n-Valeriansäure) wird direkt zu Beginn der Probenaufbereitung zu den Serumproben gegeben, um mögliche Verluste des Probenmaterials und gleichermaßen der Propionsäure in den einzelnen Aufbereitungsschritten der Methode zu registrieren (s. Kap. 3.2.4). Daher eignet sich sein Flächenintegral für die rechnerische Ermittlung und gleichzeitige Korrektur der Propionsäurekonzentration. Dazu wurde das arithmetische Mittel des Flächenintegrals von 10 Messungen der internen Standardlösung durch das gemessene Flächenintegral des internen Standards der jeweiligen Serumprobe geteilt. Mit diesem Faktor wurde dann das gemessene Flächenintegral für Propionsäure der jeweiligen Serumprobe korrigiert. Der daraus resultierende Wert wurde dann in die Kalibrierfunktion des Propionsäurestandards ($y = 250,7 \cdot x$) für y eingesetzt und das Ergebnis für x liefert die Konzentration von Propionsäure in $\mu\text{mol/l}$.

3.2.9 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die Messdaten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Fa. Microsoft, Redmond, WA, USA) erfasst und bearbeitet. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Programms SAS Enterprise Guide (Version 7.1, Fa. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Alle Messergebnisse für Propionsäure werden auf Normalverteilung getestet (Shapiro-Wilk-Tests, Prozedur UNIVARIATE).

Anschließend wird mithilfe der nichtparametrischen einfachen ANOVA mit der Prozedur NPAR1WAY untersucht, ob sich die Propionsäurekonzentrationen von gesunden und kranken Rindern einer Betriebsart (Fall- oder Kontrollbetrieb) unterscheiden. Das Ergebnis liefert jeweils der Wilcoxon Zwei-Stichprobentest.

Weiterhin wird überprüft, ob sich jeweils die Propionsäurekonzentrationen der gesunden und kranken Rinder unterschiedlicher Betriebsarten unterscheiden. Für diese Fragestellung wird der Wilcoxon Zwei-Stichprobentest paarweise durchgeführt.

Um Zusammenhänge zwischen den Propionsäurekonzentrationen der Serumproben der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen sowie der akut kranken Rinder und den Cholesteringehalten sowie weiteren Blutparametern aufzuzeigen, wird die Korrelationsanalyse nach Spearman (Prozedur CORR) durchgeführt.

Aus den ermittelten Propionsäurewerten sollte ein erstmaliger Referenzbereich generiert werden. Für die Vorgehensweise wird sich an die international anerkannten und genehmigten Empfehlungen zur statistischen Ermittlung von Referenzbereichen für labordiagnostische Parameter der Internationalen Föderation für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IFCC) gehalten (SOLBERG 1987).

Ein medizinischer Referenzbereich eines labordiagnostischen Parameters wird durch das jeweilige statistische Verfahren bestimmt und bildet durch einen oberen und einen unteren Grenzwert ein Intervall, das einen Normalbereich darstellt. Der Ausdruck Normalbereich wird jedoch vermieden und durch Referenzbereich ersetzt, da er sonst zu Missverständnissen in der Beurteilung führen kann. Werte außerhalb dieses Bereiches gelten bei biologischen Parametern nicht per se als abnorm, da der Referenzbereich eine Vergleichsbasis und keine starre Kategorisierung (krank oder gesund) für individuell beobachtete Laborwerte bietet. Durch diese Vergleichsmöglichkeit können Diagnosen und gegebenenfalls Therapiemaßnahmen erstellt werden.

Biologische Parameter weisen in den meisten Fällen keine Normalverteilung auf (SOLBERG 1987). Eine Transformation kann zu Ungenauigkeiten führen, wodurch das Referenzintervall verfälscht wird. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, werden grundsätzlich nicht-parametrische, verteilungsfreie Verfahren bevorzugt.

Die IFCC empfiehlt, dass ein labormedizinischer Referenzbereich den zentralen 0,95-Anteil (95 %) einer Grundgesamtheit beinhalten sollte. Die untere Referenzgrenze besteht dann aus dem 2,5 %-Quantil und die obere Referenzgrenze wird mit dem 97,5 %-Quantil dargestellt (DYBKOER 1987; SOLBERG 1987). Das 2,5 %-Quantil und das 97,5 %-Quantil werden mithilfe des SAS Makros UNISTATS 2.0 bestimmt (STÜRZL u. GUTENBRUNNER 2009).

4 Ergebnisse

In den eigenen Untersuchungen wurden 420 Serumproben von Rindern auf das Vorkommen von Propionsäure untersucht. Von diesen Proben stammen 360 aus einer Studie zur Klärung eines chronischen Krankheitsgeschehens bei Rindern aus verschiedenen Betrieben in Norddeutschland (s. Kap. 3.2.1) und 60 Serumproben aus dem klinischen Labor der Klinik für Rinder von akut erkrankten Tieren.

Tab. 4.1: *Herkunft und Anzahl der gemessenen Serumproben der eigenen Untersuchungen aus der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen (K = Kontrollbetrieb, F₁ = ohne Impfung, F₂ = mit Impfung)*

Betriebsarten und Tiergruppen	Anzahl	Betriebsgruppe
Kontrollbetriebe (K)	120	
krankte Tiere (k)	60	K-k
gesunde Tiere (g)	60	K-g
Fall 1-Betriebe (F₁)	120	
krankte Tiere (k)	60	F ₁ -k
gesunde Tiere (g)	60	F ₁ -g
Fall 2-Betriebe (F₂)	120	
krankte Tiere (k)	60	F ₂ -k
gesunde Tiere (g)	60	F ₂ -g

4.1 Vorkommen von Propionsäure in den Serumproben

Für die erstmalige Ableitung eines Referenzbereichs für Propionsäure im Serum von Rindern wurde eine Rinderpopulation untersucht, die klinisch unauffällige und chronisch kranke Rinder in Bezug auf ein unspezifisches, chronisches Krankheitsleiden umfasst (s. Kap. 3.2.1). In der statistischen Auswertung wurde zunächst untersucht, inwiefern sich die Propionsäurekonzentrationen der unterschiedlichen Tiergruppen (gesund, krank) und Betriebsarten (K, F₁, F₂) unterscheiden (s. Tab. 4.1).

Tests auf Normalverteilung waren notwendig, um die weitere statistische Vorgehensweise zu bestimmen.

Tab. 4.2. Tests auf Normalverteilung der Propionsäurewerte der Studie

Test	p-Wert
Shapiro-Wilk	< 0,0001
Kolmogorov-Smirnov	< 0,0100
Cramer-von-Mises	< 0,0050
Anderson-Darling	< 0,0050

Die Normalverteilung der Propionsäurewerte war statistisch nicht gegeben (s. Tab. 4.2) und somit musste mit nicht parametrischen Verfahren weiter getestet werden.

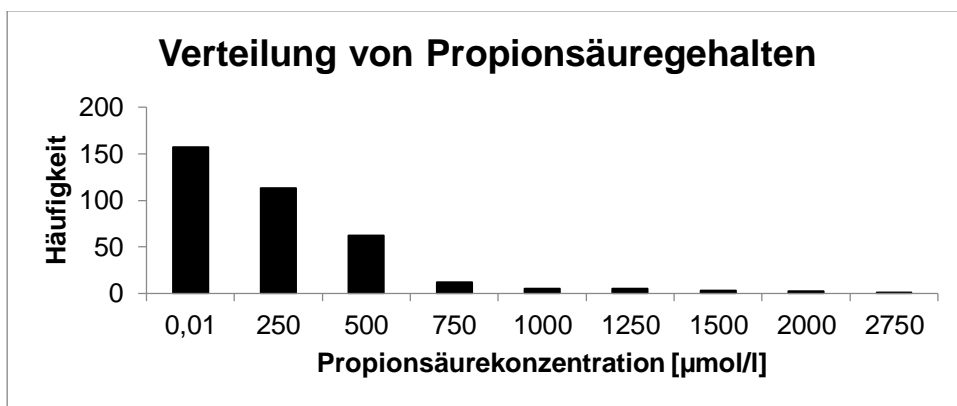


Abb. 4.1: Einteilung der Propionsäurewerte aus der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen in definierte Konzentrationsklassen und daraus resultierende Häufigkeitsverteilung

Die Einteilung der Konzentrationsklassen (0-0,01; 0,01-250; etc., s. Abb. 4.1) richtete sich nach der Nachweisgrenze der zuerst entwickelten Methode und der Häufigkeit der Messwerte. Somit ist die Verteilung der Propionsäurewerte rechtsschief (s. Abb. 4.1).

In der ersten Methode lag die Nachweisgrenze für Propionsäure bei 45,26 µmol/l. Die Modifizierung dieser Methode ermöglichte eine Reduktion der Nachweisgrenze, diese betrug dann 0,0001 µmol/l (s. Kap. 3.2.7). In insgesamt 157 Proben (44 %), die Propionsäuregehalte unterhalb von 45,26 µmol/l aufwiesen, konnten mittels der modifizierten Methode Propionsäurekonzentrationen bis zu 0,0001 µmol/l bestimmt werden. Somit wurden diese Ergebnisse weiter statistisch mitverarbeitet. Auffällig waren die unterschiedlich hohen prozentualen Anteile der Gehalte unterhalb der Nachweisgrenze von 45,26 µmol/l in einzelnen Betriebsgruppen (s. Tab. 4.3).

Tab. 4.3: Prozentualer Anteil von Proben mit Propionsäurekonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze in den einzelnen sechs Betriebsgruppen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen

Betriebsgruppe	Prozentualer Anteil der Proben mit Propionsäuregehalten < 45,26 µmol/l
K-k	22
K-g	30
F ₁ -k	62
F ₁ -g	65
F ₂ -k	43
F ₂ -g	40

In Tabelle 4.4 sind die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Propionsäurekonzentrationen der einzelnen sechs Betriebsgruppen (K-k, K-g, F₁-k, F₁-g, F₂-k, F₂-g; jeweils n = 60) dargestellt. Zusätzlich sind diese Angaben für alle sechs Betriebsgruppen zusammen (n = 360) angegeben. Die stark streuenden Mittelwerte und Standardabweichungen weisen auf eine hohe Variabilität der Messergebnisse in den einzelnen Betriebsgruppen hin.

Da nicht parametrische statistische Verfahren durchgeführt wurden, sind der Median, die Quartile und Perzentile in Tab. 4.4 ebenfalls aufgeführt. Auch diese Ergebnisse beschreiben eine starke Streuung der Propionsäuregehalte im Serum.

Die höchste Konzentration für Propionsäure (Max.: 2554,71 µmol/l; s. Tab. 4.4) wurde in der Betriebsgruppe F₁-g ermittelt, der höchste Mittelwert findet sich in der Betriebsgruppe K-g (277,98 µmol/l) und der höchste Median liegt in der Betriebsgruppe K-k (194,10 µmol/l).

Ergebnisse

Tab. 4.4: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Probenanzahl, 2,5.-, 5.-, 10. Perzentil, unteres Quartil, Median, oberes Quartil, 90.-, 95.- und 97,5. Perzentil [$\mu\text{mol/l}$] aller sechs Betriebsgruppen und zusammengefasst für alle Betriebsgruppen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen

Betriebsgruppe	Mittelwert	Std.abw.	Min.	Max.	n	2,5. Perzentil	5. Perzentil	10. Perzentil	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	90. Perzentil	95. Perzentil	97,5. Perzentil
K-k	268,49	359,08	0,01	1798,42	60	0,01	0,01	0,01	66,33	194,10	297,37	467,21	1306,76	1400,39
K-g	277,98	332,99	0,01	1232,51	60	0,01	0,01	0,01	0,01	149,96	381,75	828,24	1095,27	1167,37
F ₁ -k	90,78	150,57	0,01	620,14	60	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	143,98	304,74	469,83	493,87
F ₁ -g	178,29	433,22	0,01	2554,71	60	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	180,30	494,43	904,16	1389,87
F ₂ -k	146,86	174,50	0,01	621,37	60	0,01	0,01	0,01	0,01	107,28	242,54	403,18	546,38	581,49
F ₂ -g	118,13	131,49	0,01	499,31	60	0,01	0,01	0,01	0,01	92,34	202,71	305,98	380,47	411,09
alle sechs Gruppen	180,09	294,78	0,01	2554,71	360	0,01	0,01	0,01	0,01	96,58	294,31	440,67	651,94	1062,89

4.1.1 Paarweiser Vergleich der Medianen der sechs Betriebsgruppen

Anhand der folgenden Fragestellungen wurde der Einfluss der Tiergruppe bzw. der Betriebsart auf die Propionsäurekonzentrationen untersucht:

1. Frage: Unterscheiden sich die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere von denen der gesunden Tiere innerhalb der gleichen Betriebsart?

Da keine Normalverteilung der Propionsäurewerte vorlag wurde die nichtparametrische einfache ANOVA mit der Prozedur NPAR1WAY für die drei Betriebe durchgeführt. Das Ergebnis liefert jeweils der Wilcoxon Zwei-Stichprobentest.

Tab. 4.5: p-Werte der Wilcoxon Zwei-Stichprobentests für die beiden Tiergruppen (k vs. g) der gleichen Betriebsart

Betriebsgruppen	p-Wert
K-k vs. K-g	0,9052
F ₁ -k vs. F ₁ -g	0,9564
F ₂ -k vs. F ₂ -g	0,6142

Fazit:

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken und gesunden Tiere der gleichen Betriebsart unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (s. Tab. 4.5).

2. Frage: Unterscheiden sich die Propionsäurekonzentrationen der kranken bzw. der gesunden Tiere aus unterschiedlichen Betriebsarten?

Dazu wurde die nichtparametrische einfache ANOVA mit der Prozedur NPAR1WAY paarweise für die Betriebsarten in den beiden Tiergruppen durchgeführt. Das Ergebnis liefert jeweils der paarweise durchgeführte Wilcoxon Zwei-Stichprobentest.

Tab. 4.6: *p*-Werte der Wilcoxon Zwei-Stichprobentests für die gleiche Tiergruppe (*k* vs. *k*; *g* vs. *g*) unterschiedlicher Betriebsarten

Betriebsgruppen	<i>p</i> -Wert
F ₁ - <i>k</i> vs. K- <i>k</i>	< 0,0001
F ₁ - <i>g</i> vs. K- <i>g</i>	0,0006
F ₂ - <i>g</i> vs. K- <i>g</i>	0,0120
F ₂ - <i>k</i> vs. K- <i>k</i>	0,0254
F ₁ - <i>k</i> vs. F ₂ - <i>k</i>	0,0360
F ₁ - <i>g</i> vs. F ₂ - <i>g</i>	0,0947

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere der F₁- und Kontrollbetriebe unterscheiden sich hoch signifikant voneinander (*p*-Wert < 0,0001). Die kranken Tiere der Kontrollbetriebe weisen höhere Propionsäuregehalte auf als die kranken Tiere der F₁-Betriebe (194,10 µmol/l vs. 0,01 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der gesunden Tiere der F₁- und Kontrollbetriebe unterscheiden sich hoch signifikant voneinander (*p*-Wert 0,0006). Die gesunden Tiere der Kontrollbetriebe weisen höhere Propionsäurewerte auf als die gesunden Tiere der F₁-Betriebe (149,96 µmol/l vs. 0,01 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der gesunden Tiere der F₂- und Kontrollbetriebe unterscheiden sich signifikant voneinander (*p*-Wert 0,0120). Die gesunden Tiere der Kontrollbetriebe weisen höhere Propionsäurewerte auf als die gesunden Tiere der F₂-Betriebe (149,96 µmol/l vs. 92,34 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere der F₂- und Kontrollbetriebe unterscheiden sich signifikant voneinander (*p*-Wert 0,0254). Die kranken Tiere der Kontrollbetriebe weisen höhere Propionsäuregehalte auf als die kranken Tiere der F₂-Betriebe (194,10 µmol/l vs. 107,28 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere der F₁- und F₂-Betriebe unterscheiden sich signifikant voneinander (*p*-Wert 0,0360). Die kranken Tiere der F₂-Betriebe weisen höhere Propionsäuregehalte auf als die kranken Tiere der F₁-Betriebe (107,28 µmol/l vs. 0,01 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der gesunden Tiere der F₁- und F₂-Betriebe unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (*p*-Wert 0,0947).

Fazit:

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken und gesunden Tiere der F₁- und Kontrollbetriebe unterscheiden sich hoch signifikant voneinander.

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken und gesunden Tiere der F₂- und Kontrollbetriebe unterscheiden sich signifikant voneinander.

Ergebnisse

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere der F₁- und F₂-Betriebe unterscheiden sich signifikant, die der gesunden Tiere dieser Betriebe unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

3. Frage: Unterscheiden sich die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere einer Betriebsart gegenüber denen gesunder Tiere einer anderen Betriebsart?

Tab. 4.7: *p*-Werte der Wilcoxon Zwei-Stichprobentests für unterschiedliche Tiergruppen (*k* vs. *g*) unterschiedlicher Betriebsarten

Betriebsgruppen	<i>p</i> -Wert
K-k vs. F ₁ -g	< 0,0001
K-g vs. F ₁ -k	< 0,0001
K-k vs. F ₂ -g	0,0026
K-g vs. F ₂ -k	0,0449
F ₁ -k vs. F ₂ -g	0,0545
F ₁ -g vs. F ₂ -k	0,0765

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken bzw. gesunden Tiere der Kontrollbetriebe unterscheiden sich hoch signifikant von denen der gesunden bzw. kranken Tiere der F₁-Betriebe (*p*-Wert < 0,0001). In den Kontrollbetrieben wurden höhere Propionsäurewerte nachgewiesen als in den F₁-Betrieben (194,10 µmol/l und 149,96 µmol/l vs. 0,01 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere der Kontrollbetriebe unterscheiden sich sehr signifikant von denen der gesunden Tiere der F₂-Betriebe (*p*-Wert 0,0026). Die kranken Tiere der Kontrollbetriebe weisen höhere Propionsäuregehalte auf als die gesunden Tiere der F₂-Betriebe (194,10 µmol/l vs. 92,34 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der gesunden Tiere der Kontrollbetriebe unterscheiden sich signifikant von denen der kranken Tiere der F₂-Betriebe (*p*-Wert 0,0449).

Die gesunden Tiere der Kontrollbetriebe haben höhere Propionsäuregehalte als die kranken Tiere der F₂-Betriebe (149,96 µmol/l vs. 107,28 µmol/l; s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken bzw. gesunden Tiere der F₁-Betriebe unterscheiden sich nicht signifikant von denen der gesunden bzw. kranken Tiere der F₂-Betriebe (*p*-Wert 0,0545 und 0,0765).

Fazit:

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken bzw. gesunden Tiere der Kontrollbetriebe unterscheiden sich von denen der gesunden bzw. kranken Tiere der F₁- und F₂-Betriebe.

Die Propionsäurekonzentrationen der kranken bzw. gesunden Tiere der F₁-Betriebe unterscheiden sich nicht von denen der gesunden bzw. kranken Tiere der F₂-Betriebe.

4. Frage: Unterscheiden sich die Propionsäurekonzentrationen der untersuchten Tiere innerhalb der Betriebsarten?

Tab. 4.8: p-Werte der Wilcoxon Zwei-Stichprobentests für die drei Betriebsarten

Betriebsarten	p-Wert
K vs. F ₁	< 0,0001
K vs. F ₂	0,0005
F ₁ vs. F ₂	0,0081

Die Propionsäurekonzentrationen der Kontroll- und der F₁-Betriebe unterscheiden sich hoch signifikant voneinander (p-Wert < 0,0001).

Auch die Propionsäurekonzentrationen der Kontroll- und der F₂-Betriebe unterscheiden sich hoch signifikant voneinander (p-Wert 0,0005). Die Kontrollbetriebe weisen höhere Propionsäurewerte auf als die der F₁- und F₂-Betriebe (s. Tab. 4.4).

Die Propionsäurekonzentrationen der F₁- und F₂-Betriebe unterscheiden sich sehr signifikant voneinander (p-Wert 0,0081). In den F₂-Betrieben wurden höhere Propionsäuregehalte nachgewiesen als in den F₁-Betrieben (s. Tab. 4.4).

Fazit:

Die Propionsäurekonzentrationen der Tiere aller Betriebsarten untereinander unterscheiden sich hoch bzw. sehr signifikant voneinander (s. Tab. 4.8).

5. Frage: Unterscheiden sich die Propionsäurekonzentrationen der kranken Tiere von denen der gesunden Tiere?

Tab. 4.9: p-Wert des Wilcoxon Zwei-Stichprobentests für die beiden Tiergruppen (krank vs. gesund)

Tiergruppe	p-Wert
krank vs. gesund	0,7853

Fazit:

Die Propionsäurekonzentrationen aller kranken und gesunden Tiere unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (p-Wert 0,7853).

4.2 Bestimmung des Referenzbereichs

Da sich die Propionsäurekonzentrationen der kranken und gesunden Rinder nicht unterscheiden, aber die Unterschiede in den Betriebsgruppen hoch signifikant sind, wird der Referenzbereich für Propionsäure nur aus den Ergebnissen der gesunden Tiere der Kontrollbetriebe (K-g) generiert.

Der Referenzbereich wird als zentrales 95 %-Intervall der gesunden Tiere der Kontrollbetriebe angegeben (s. Kap. 3.2.8).

Für die untere Referenzgrenze wurde das 2,5 %-Quantil und für die obere Referenzgrenze das 97,5 %-Quantil bestimmt (STÜRZL u. GUTENBRUNNER 2009).

Tab. 4.10: Referenzbereich für Propionsäure

Untere Referenzgrenze: 2,5 %-Quantil [$\mu\text{mol/l}$]	Obere Referenzgrenze: 97,5 %-Quantil [$\mu\text{mol/l}$]
0,01*	1167

* Dieser Wert entspricht einem Wert $< 45,26 \mu\text{mol/l}$.

Durch die Modifizierung der erarbeiteten Methode (KRISTENSEN 2000; s. Kap. 3.2.7) konnten in insgesamt 157 Serumproben Propionsäurekonzentrationen $\geq 0,0001 \mu\text{mol/l}$ nachgewiesen werden. Daher können diese Ergebnisse für die Erstellung des Referenzbereichs genutzt werden.

4.3 Vorkommen von Propionsäure in den Proben der akut kranken Rinder

Um zu prüfen, ob sich die Propionsäurekonzentrationen der chronisch kranken Rinder aus der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen von denen akut kranker Rinder unterscheiden, wurden zusätzlich 60 an das klinische Labor eingesendete Serumproben aus unterschiedlichen Betrieben (s. Kap. 3.2.1) auf ihren Propionsäuregehalt untersucht (F-ak).

In Tabelle 4.11 sind der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum der Propionsäurekonzentrationen der Proben der akut kranken Rinder (F-ak) zu den Betriebsgruppen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen hinzugefügt. In den Proben der akut kranken Rinder wurden noch höhere Propionsäurekonzentrationen (Max.: 8319,84 $\mu\text{mol/l}$) ermittelt als in denen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen (s. Tab. 4.11). Dies gibt der um 529,22 % erhöhte Mittelwert, das höhere Maximum (+ 225,67 %) und der Median (+ 739,48 %) gleichermaßen wieder.

Da nicht parametrische statistische Verfahren durchgeführt wurden, sind der Median, die Quartile und Perzentile in Tab. 4.11 ebenfalls aufgeführt.

In den Abbildungen 4.2 und 4.3 sind die Verteilungen der Propionsäureergebnisse der 360 Proben der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen und der 60 Proben der akut kranken Rinder gegenübergestellt und dadurch wird auch visuell deutlich, dass bei den akut kranken Rindern höhere Propionsäurekonzentrationen ermittelt wurden.

In acht Proben (13 %) aus dieser Gruppe im Gegensatz zur Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen (44 %) konnten Gehalte unterhalb der Nachweisgrenze bestimmt werden.

Ergebnisse

Tab. 4.11: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Probenanzahl, 2,5.-, 5.-, 10. Perzentil, unteres Quartil, Median, oberes Quartil, 90.-, 95.- und 97,5. Perzentil [$\mu\text{mol/l}$] aller sechs Betriebsgruppen, zusammengefasst für alle Betriebsgruppen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen und erweitert um die Gruppe der akut kranken Rinder

Betriebsgruppe	Mittelwert	Std.abw.	Min.	Max.	n	2,5. Perzentil	5. Perzentil	10. Perzentil	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	90. Perzentil	95. Perzentil	97,5. Perzentil
K-k	268,49	359,08	0,01	1798,42	60	0,01	0,01	0,01	66,33	194,10	297,37	467,21	1306,76	1400,39
K-g	277,98	332,99	0,01	1232,51	60	0,01	0,01	0,01	0,01	149,96	381,75	828,24	1095,27	1167,37
F ₁ -k	90,78	150,57	0,01	620,14	60	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	143,98	304,74	469,83	493,87
F ₁ -g	178,29	433,22	0,01	2554,71	60	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	180,30	494,43	904,16	1389,87
F ₂ -k	146,86	174,50	0,01	621,37	60	0,01	0,01	0,01	0,01	107,28	242,54	403,18	546,38	581,49
F ₂ -g	118,13	131,49	0,01	499,31	60	0,01	0,01	0,01	0,01	92,34	202,71	305,98	380,47	411,09
alle sechs Gruppen	180,09	294,78	0,01	2554,71	360	0,01	0,01	0,01	0,01	96,58	294,31	440,67	651,94	1062,89
akut kranke Rinder (F-ak)	1133,16	1394,21	0,01	8319,84	60	0,01	0,01	0,01	242,56	810,77	1466,02	2530,85	3819,24	4329,51

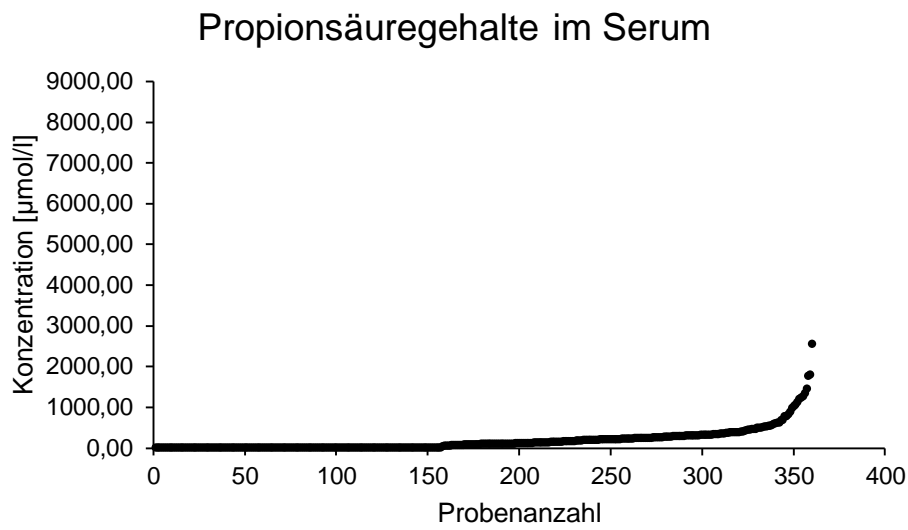


Abb. 4.2: Verteilung der Propionsäureergebnisse der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen ($n = 360$)

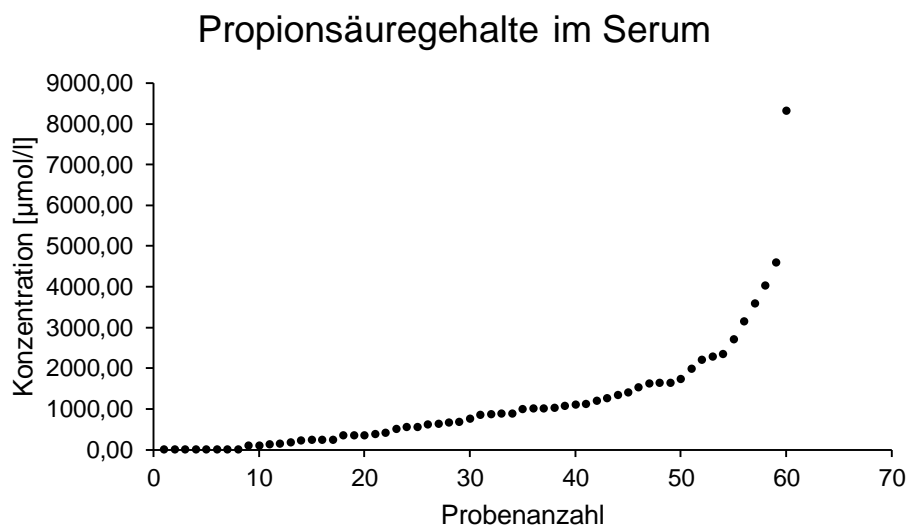


Abb. 4.3: Verteilung unterschiedlicher Propionsäuregehalte im Serum akut kranker Rinder ($n = 60$)

4.4 Korrelationen zwischen den Propionsäure- und den Flavonoidgehalten im Serum

Wie in Kap. 2.4 beschrieben, können im Blut vorkommende phenolische Verbindungen Enzyme des Propionsäurestoffwechsels hemmen. Daher wurde untersucht, ob die von HUNGER (2014) in gleichen Serumproben ($n = 67$) ermittelten Flavonoidgehalte mit den hier gemessenen Propionsäurekonzentrationen korrelieren.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman (Prozedur CORR) zeigte für die Parameter Apigenin und Genistein (Api+Geni; s. Tab. 4.12) eine hochsignifikante positive Korrelation mit Propionsäuregehalten. Für die Gesamtflavonoidkonzentration ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang mit Propionsäurekonzentrationen (s. Tab. 4.12).

Tab. 4.12: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman für Propionsäure- und Flavonoidgehalte im Serum ($n = 67$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert	n
Acacetin	0,11215	0,3662	67
Api+Geni	0,40210	0,0007	67
Diosmetin	0,03986	0,7488	67
Luteolin	-0,02790	0,8226	67
Gesamtflavonoide	0,25517	0,0372	67

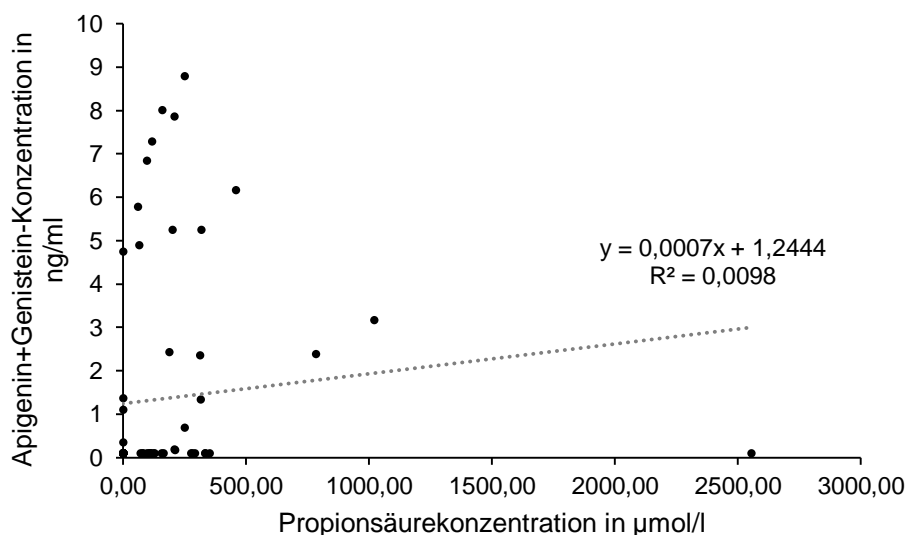


Abb. 4.4: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der Apigenin+Genistein-Konzentration im Serum ($n = 67$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

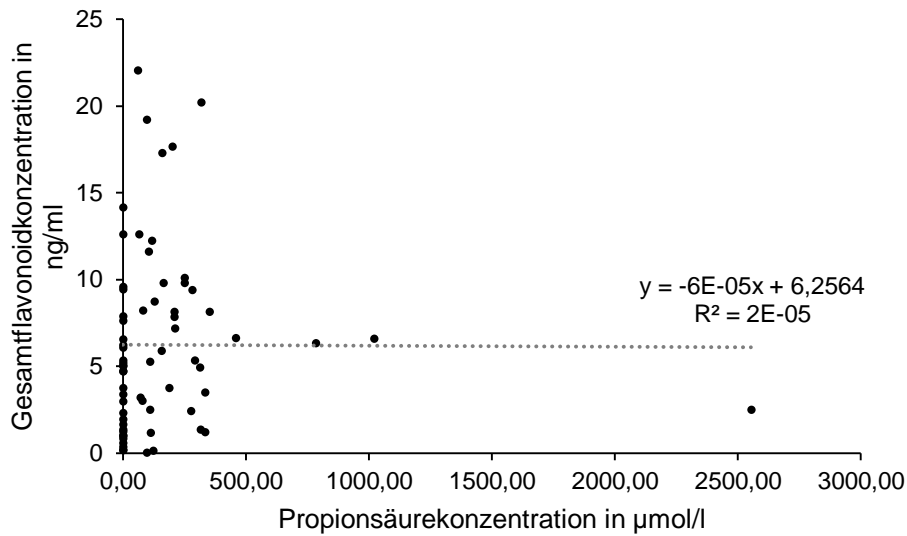


Abb. 4.5: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der Gesamtflavonoidkonzentration im Serum ($n = 67$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

4.5 Korrelationen zwischen den Propionsäure- und den Cholesteringehalten im Serum

Da niedrige Cholesteringehalte ($< 3 \text{ mmol/l}$) mit dem Krankheitsbild „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ in Verbindung gebracht werden (EICKEN 2000a) und auch HUNGER (2014) ihre ermittelten Flavonoidgehalte auf Korrelationen mit Cholesterinwerten untersucht hat, erfolgte auch hier die entsprechende Korrelationsanalyse. Diese zeigte keinen Zusammenhang zwischen Propionsäurekonzentrationen und Cholesterinwerten (s. Tab. 4.13).

Tab. 4.13: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman für Propionsäure- und Cholesteringehalte im Serum ($n = 360$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert	n
Cholesterin	0,06293	0,2336	360

4.6 Korrelationen zwischen den Propionsäuregehalten im Serum und weiteren Parametern

Da Propionsäure zum größten Teil in der Leber metabolisiert wird, wurde überprüft, ob die hier ermittelten Propionsäurekonzentrationen mit weiteren Parametern im Serum korrelieren. Insbesondere interessieren Parameter des Energiestoffwechsels (NEFA, β -HBS). Zusätzlich wurden auch die Leberparameter (Bili, AST, GGT und GLDH) sowie Gesamteiweiß und die GAP auf Zusammenhänge mit Propionsäuregehalten untersucht.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte für den Parameter Gesamteiweiß (GEW) eine hoch signifikante negative Korrelation und für β -HBS eine signifikante negative Korrelation mit Propionsäuregehalten (s. Tab. 4.14; Abb. 4.5 u. 4.6)

Ein signifikanter positiver Zusammenhang mit Propionsäurekonzentrationen ergab sich für AST und die GAP (s. Tab. 4.14; Abb. 4.7 u. 4.8).

Tab. 4.14: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman für mögliche Beziehungen zwischen dem Propionsäuregehalt im Serum und weiteren Parametern (Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert	n
NEFA	-0,00566	0,9149	359
β-HBS	-0,12813	0,0150	360
Bili	-0,08517	0,1077	358
AST	0,12263	0,0201	359
GGT	0,06654	0,2091	358
GLDH	0,08459	0,1096	359
GAP	0,10903	0,0389	359
GEW	-0,13605	0,0098	360

Ergebnisse

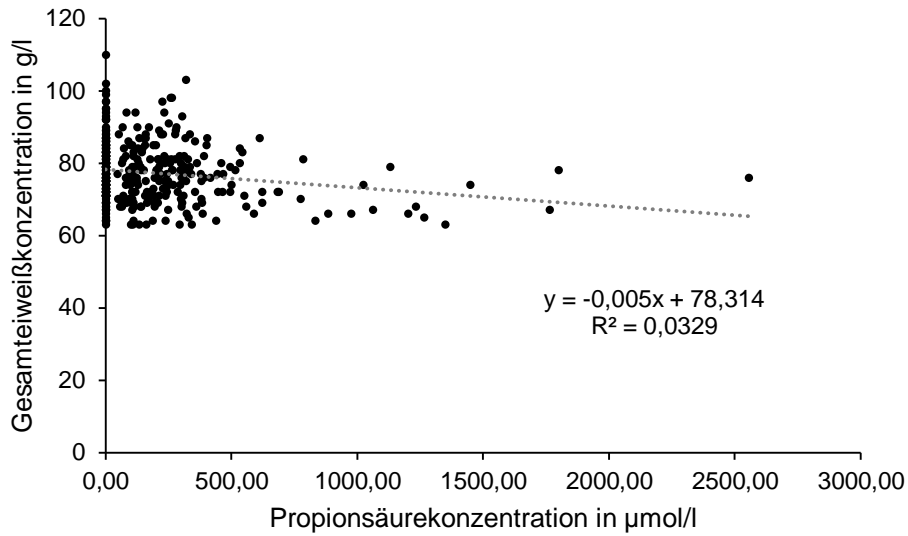


Abb. 4.6: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der Gesamteiweißkonzentration ($n = 360$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

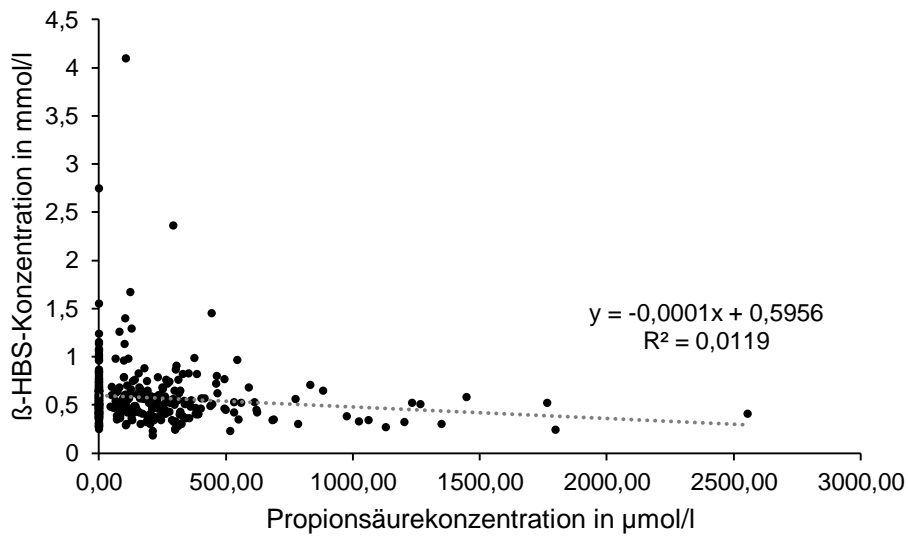


Abb. 4.7: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der β -HBS-Konzentration ($n = 360$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

Ergebnisse

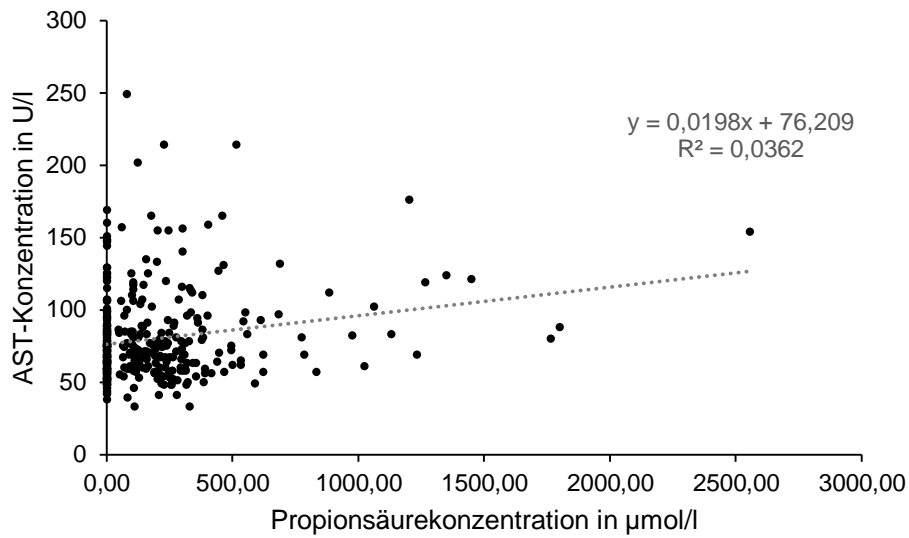


Abb. 4.8: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der AST-Konzentration ($n = 359$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

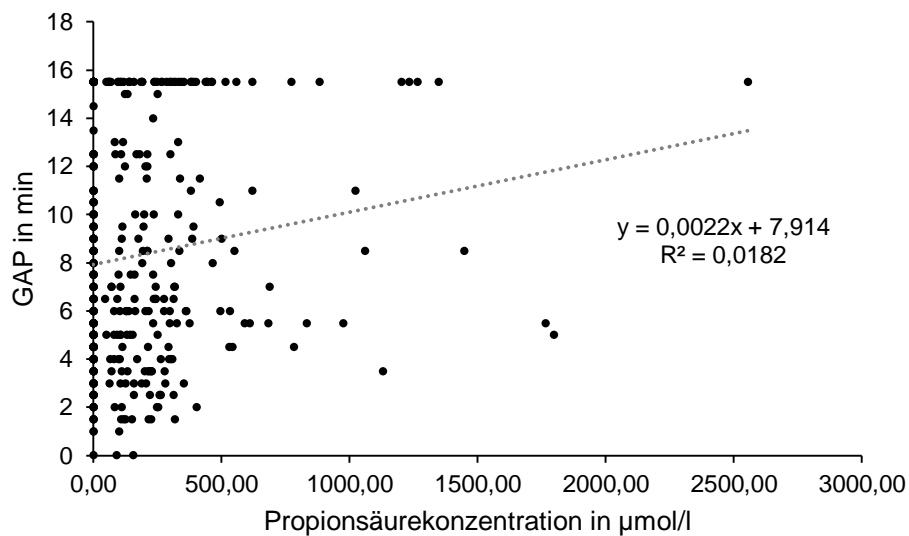


Abb. 4.9: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der Dauer der GAP ($n = 359$, Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen)

4.7 Korrelationen zwischen den Propionsäuregehalten im Serum der akut kranken Rinder und Cholesterin sowie weiteren Parametern

Um zu prüfen, ob bei akut kranken Rindern Propionsäuregehalte mit Cholesterinwerten oder weiteren Parametern korrelieren, wurde auch mit diesen Proben die Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Diese ergab wie für die Proben der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen (s. Tab. 4.14) eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen dem Gesamteiweißgehalt und der Propionsäurekonzentration (s. Tab. 4.15; Abb. 4.9).

Die Korrelationsanalyse für den Parameter β -HBS zeigte auch einen signifikanten Zusammenhang, jedoch ist er hier negativ gerichtet (s. Tab. 4.15; Abb. 4.10).

Für die Cholesterinkonzentration der akut kranken Rinder ergab sich eine signifikante positive Korrelation zu Propionsäuregehalten (s. Tab. 4.15.; Abb. 4.11), die sich für die Proben der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen nicht gezeigt hat (s. Tab. 4.14).

Tab. 4.15: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman für Propionsäure und Cholesterin sowie weitere Parameter für die Proben der akut kranken Rinder

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert	n
Cholesterin	0,27299	0,0348	60
NEFA	-0,09429	0,5019	53
β-HBS	0,33486	0,0142	53
Bili	-0,22196	0,1213	50
AST	-0,20329	0,1193	60
GGT	0,00360	0,9788	57
GLDH	-0,11071	0,3997	60
GEW	-0,38104	0,0049	53

Ergebnisse

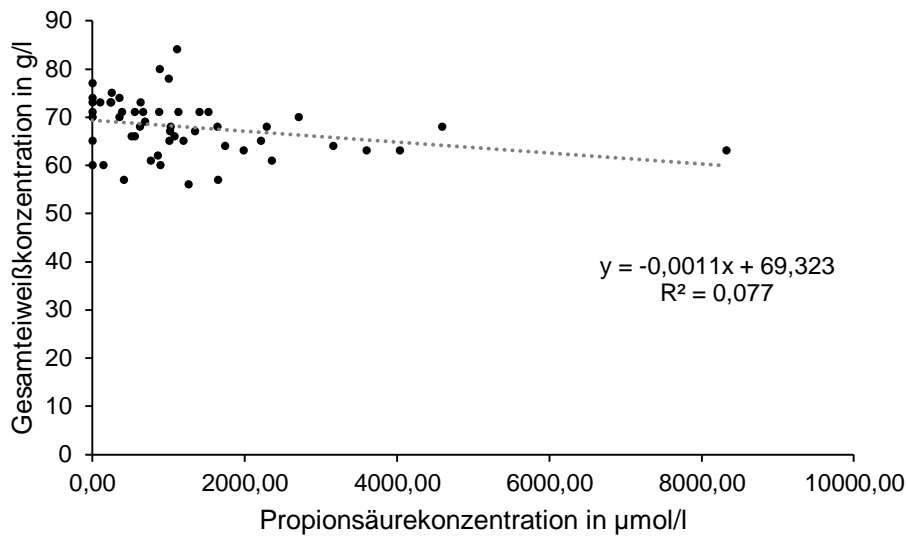


Abb. 4.10: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der Gesamteiweißkonzentration im Serum ($n = 53$, akut kranke Rinder)

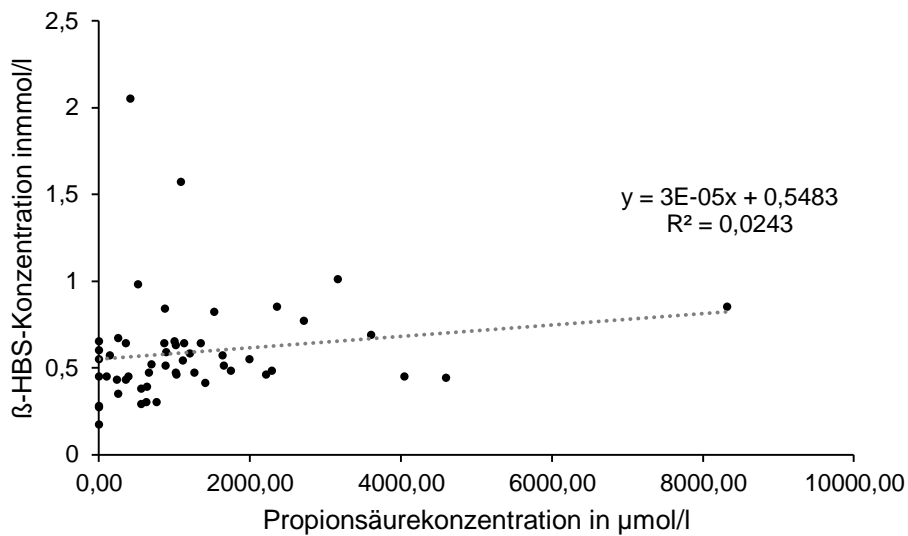


Abb. 4.11: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der β -HBS-Konzentration im Serum ($n = 53$, akut kranke Rinder)

Ergebnisse

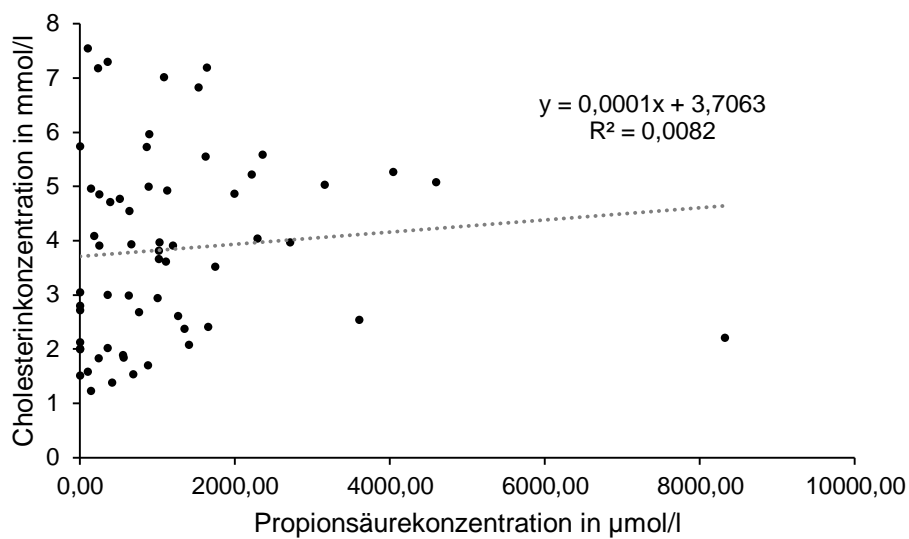


Abb. 4.12: Korrelation zwischen der Propionsäurekonzentration und der Cholesterinkonzentration im Serum ($n = 60$, akut kranke Rinder)

5 Diskussion

5.1 Intention der Arbeit

Ziel dieser Pilotstudie war es, quantitative Vorstellungen zu Propionsäuregehalten im Serum von Rindern zu generieren und aus diesen Ergebnissen erstmalig einen Referenzbereich für Propionsäure abzuleiten. Es sollte eine Methode etabliert werden, welche die Aufarbeitung hoher Probenzahlen ohne größeren apparativen Aufwand unter kostengünstigen Bedingungen ermöglicht.

5.2 Methode

5.2.1 Wahl der Methode

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Propionsäuregehalte in Serumproben von Rindern mit Hilfe der Gaschromatographie bestimmt. Für dieses Analyseverfahren standen die Methoden von HUSEK et al. (1990) und von KRISTENSEN et al. (2000) als Orientierung zur Verfügung. Die Methode von KRISTENSEN et al. (2000) wurde überprüft und modifiziert, um so auch Propionsäuregehalte im Serum von Rindern bestimmen zu können.

Da eine kostengünstige Methode etabliert werden sollte, wurde die Deproteinisierung des Serums mittels Säure vorgenommen (dadurch Ersparnis der Ultrafilter). Vollkonzentrierte Salzsäure erwies sich für diesen Schritt am geeignetsten.

Die Zentrifugation auf 15000 xg für 20 Minuten der mit Säure versetzten Proben war für die Eiweißentfernung ausreichend und so konnte die Aufarbeitungszeit um ca. eine Stunde verkürzt werden.

5.2.2 Wahl der zu untersuchenden flüchtigen Fettsäure

Es wurde Propionsäure im Serum von Rindern gemessen, da verschiedene dosisabhängige Wirkungen dieser flüchtigen Fettsäure auf den Organismus beschrieben sind (s. Kap. 2.6) und bisher keine Daten größerer Populationen erhoben wurden. Sehr hohe Propionsäurekonzentrationen im Blut kommen beim Menschen im Rahmen von zwei Krankheitsbildern vor: bei der Propionacidämie und der Autismus-Spektrum-Störung (s. Kap. 2.7).

5.2.3 Wahl des internen Standards

Als interner Standard eignete sich n-Valeriansäure, da diese beim Rind in sehr geringen Konzentrationen im Blut vorkommt (VK 5%; Retentionszeit: 19,977 Minuten) und sich wie Propionsäure derivatisieren lässt.

Der Stoff 2-Ethylbutyrat, der von KRISTENSEN et al. (2000) verwendet wurde, wies eine zu schnelle Retentionszeit (6,389 Minuten) auf und wurde somit im Chromatogramm vom Lösungsmittelpeak überlagert.

5.2.4 GC- Methode

Für die eigenen Untersuchungen stand ein Gaschromatograph zur Verfügung (s. Kap. 3.2.3). In mehreren Vorversuchen wurden die Analysebedingungen für die Bestimmung der 2-Chlorethylester der flüchtigen Fettsäuren erprobt und optimiert (s. Kap. 3.2.4).

Mithilfe des GC/MS des Instituts für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover konnten die gebildeten Derivate identifiziert werden (s. Kap. 3.2.7) und somit der Beweis erbracht werden, dass die Derivatisierung von Propionsäure und n-Valeriansäure im Serum von Rindern nach der erarbeiteten Methode stattfindet.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Propionsäurekonzentrationen in den Proben

In den eigenen Untersuchungen wurden 420 Serumproben von Rindern auf ihre Gehalte an Propionsäure untersucht. Von diesen Proben stammten 360 aus der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen bei Rindern aus verschiedenen Betrieben in Norddeutschland (JENSEN et al. 2019). Das zur Verfügung stehende Kollektiv (n = 360) bestand aus einer vorselektierten Rinderpopulation mit gesunden (g) und kranken (k) Tieren aus unterschiedlichen Kontroll- und Fallbetrieben (K, F₁, F₂). Die klinisch auffälligen Rinder wiesen ein unspezifisches, chronisches Krankheitsbild auf (Näheres s. HUNGER 2014 und JENSEN et al. 2019).

Es wurde zunächst überprüft, ob die beprobten Tiere als Referenzpopulation genutzt werden können, um erstmalig einen Referenzbereich für Propionsäure erstellen zu können.

Dazu wurden auch die 157 Proben (43,6 %) in die statistische Auswertung einbezogen, bei denen mithilfe der modifizierten Methode und anschließender Messung am GC/MS Propionsäuregehalte bis zu 0,0001 µmol/l nachgewiesen und

identifiziert werden konnten (s. Kap. 3.2.7), so dass hier nicht von Nullgehalten ausgegangen werden kann.

Die Unterschiede der Propionsäurekonzentrationen in den Tiergruppen gesund (g), krank (k) und in den Kontroll- und Fallbetrieben (K, F₁, F₂) wurden mittels nichtparametrischer Verfahren untersucht, da die Propionsäurewerte nicht normal verteilt waren (s. Tab. 4.2). Auf eine Transformation (z. B. Logarithmieren) der Werte, um eine Normalverteilung zu erzielen, wurde verzichtet, da dies zu Fehlern bei der Erstellung des Referenzbereichs führen kann, wenn die Ergebnisse rücktransformiert werden (LUCKE 2013).

Die Ergebnisse der Wilcoxon Zwei-Stichprobentests lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

Gesunde und kranke Rinder der gleichen Betriebsart unterscheiden sich statistisch nicht in ihren Serumpropionsäurespiegeln. Werden jedoch unterschiedliche Betriebsarten (s. Tab. 4.6) und zusätzlich kranke gegen gesunde Tiere (s. Tab. 4.7) gegeneinander getestet, lässt sich ein Einfluss der Betriebsart („Betriebseffekt“) auf die Propionsäurekonzentrationen nachweisen. Dieser kann statistisch nicht genauer dargestellt werden, da die Probenziehung vermutlich zu heterogen vorgenommen wurde und unterschiedlich viele Proben aus den einzelnen 62 Betrieben ausgewählt wurden.

Ein solcher Betriebseffekt setzt sich aus unterschiedlichen betriebseigenen und tierindividuellen Faktoren zusammen, die den Propionsäurespiegel maßgeblich beeinflussen:

- a. Menge und Art der aufgenommenen Kohlenhydrat-Quelle
- b. Syntheseleistung im Pansen
- c. Absorption von Propionsäure aus dem Pansen
- d. Abbau in Leber und Milchdrüse
- e. Zeitpunkt der Blutentnahme im Abstand zur Fütterung
- f. Alter und Laktationsstand der beprobten Tiere

EVANS et al. (1975) zeigten in ihrer Fütterungsstudie einen deutlichen Anstieg der Propionsäurekonzentration (41 %) im Blut bei der Gabe einer stärkereichen Ration (60 % Maiskörner, 20 % Heu) im Vergleich zu einer raufutterreichen Ration (67 % Heu). Die Autoren sehen die Kohlenhydratquelle als einen entscheidenden Faktor für die Bildung der Propionsäure im Pansen und ihr Vorkommen im Blut. Unterschiedliche ruminale Produktionsraten von Propionsäure in Abhängigkeit von der Rationsgestaltung können anhand von Messungen der Propionsäurekonzentration im Pansen belegt werden (s. Tab. 2.2). In einer weiteren Studie mit laktierenden Holstein-Rindern konnte ein durchschnittlicher Anstieg der Propionsäurekonzentration im Pansen um 171 % bei ad libitum Fütterung von Getreide und 2,07 kg Heu je Tag im Vergleich zu einer Kontrollration nachgewiesen werden (BAUMAN et al. 1971).

Somit könnten sich die statistisch nachgewiesenen Unterschiede der Propionsäurekonzentrationen (s. Tab. 4.4) zwischen den Betriebsgruppen auf das jeweilige betriebseigene Fütterungsregime zurückführen lassen. Je nach dem,

welchen prozentualen Anteil das Grund- oder Krafftutter an der Ration ausmacht, wird das Fettsäurenmuster im Panseninhalt bestimmt. Der Propionsäuregehalt im Pansensaft kann bis zu dreimal höher konzentriert sein bei einer getreidereichen Ration (BAUMAN et al. 1971).

Dieser Konzentrationsunterschied wirkt sich auf die Umsatzrate von Propionsäure aus dem Pansen aus. Die Elimination von Propionsäure aus dem Pansen steigt bei hoher Produktion um rund 22 % an (BAUMAN et al. 1971). Das bedeutet, dass je mehr Propionsäure ruminal gebildet wird, diese im Durchschnitt schneller aus dem Pansen absorbiert wird und ins Blut gelangt. Somit beeinflusst sowohl die individuelle Futteraufnahme als auch die Syntheseleistung des ruminalen Mikrobioms die Propionsäurekonzentrationen im Blut.

Ein weiterer Faktor, der die Gruppenunterschiede erklären könnte, ist der Zeitpunkt der Blutentnahme im Abstand zur Fütterung, nur anhand dessen die Umsatzrate von Propionsäure in der Leber und die Halbwertszeit von Propionsäure im Blut nachvollzogen werden kann.

Bei den Untersuchungen von EVANS et al. (1975) wurden zwischen 0,5 und 2,5 Stunden nach der Fütterung (stärkereich) maximale Propionsäurekonzentrationen im Blut gemessen. Unter raufutterreicher Fütterung in der gleichen Studie wurden zwischen 0,5 und 3,5 Stunden postprandial die höchsten Werte ermittelt.

Mehrere Studien konnten durch die Bestimmung der Propionsäurekonzentration im Blut zu unterschiedlichen Zeitpunkten während einer Propionatinfusion Angaben zu dessen Halbwertszeit im Blut machen: 2,4-7,6 min bei Färsen (EULITZ-MEDER et al. 1989; s. Tab. 2.3); 4,2-17,4 min bei Kühen (PETERS u. ELLIOT 1984a); $7,6 \pm 0,5$ min (BRUSS et al. 1986). Diese Ergebnisse deuten an, dass das Alter der beprobten Tiere auch einen Einfluss auf die Propionsäurekonzentration im Blut hat.

Da die Fütterung einen der wichtigsten Einflüsse auf die Produktion von Propionsäure und demzufolge auch auf die Konzentration im Blut hat, jedoch keine präzisen Angaben darüber aus der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen genutzt werden können bzw. überhaupt vorliegen, kann auch keine weitere Charakterisierung der in der Studie als gesund bzw. krank kategorisierten Rinder vorgenommen werden.

Dies wäre interessant vorzunehmen, da die Einteilung der untersuchten Rinder in Tiergruppen (krank, gesund) in der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen nicht für ein mögliches Krankheitsbild mit hohen Propionsäurespiegeln übernommen werden kann. Denn es fällt auf, dass bei den gesunden Rindern der F₁-Betriebe die höchsten Propionsäurekonzentrationen gemessen wurden (s. Tab. 4.4).

Demzufolge wird in dieser Pilotstudie ein erster Referenzbereich aus dem zentralen 95 %-Bereich der hier ermittelten Propionsäuregehalte der gesunden Tiere der Kontrollbetriebe generiert (s. Tab. 4.10). Für die untere Referenzgrenze erhält man den Wert 0,01 $\mu\text{mol/l}$ (2,5. Perzentil) und für die obere Referenzgrenze 1167 $\mu\text{mol/l}$ (97,5. Perzentil). Wendet man diese Berechnung auf jede einzelne Betriebsgruppe (n = 60) bzw. das gesamte Kollektiv (n = 360) an, erhält man nur für die obere Referenzgrenze unterschiedliche Werte, die sich allerdings prozentual nur geringgradig voneinander unterscheiden (s. Tab. 4.4).

Der Wert der unteren Referenzgrenze von 0,01 $\mu\text{mol/l}$ entspricht einer Propionsäurekonzentration unterhalb der Nachweisgrenze ($< 45,26 \mu\text{mol/l}$). Werden die Medianen der Propionsäurekonzentrationen aus den sechs Betriebsgruppen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen in den Referenzbereich grafisch eingeordnet, liegen diese Werte im Bereich bis 194,10 $\mu\text{mol/l}$ (s. Abb. 5.1 u. Tab. 5.1).

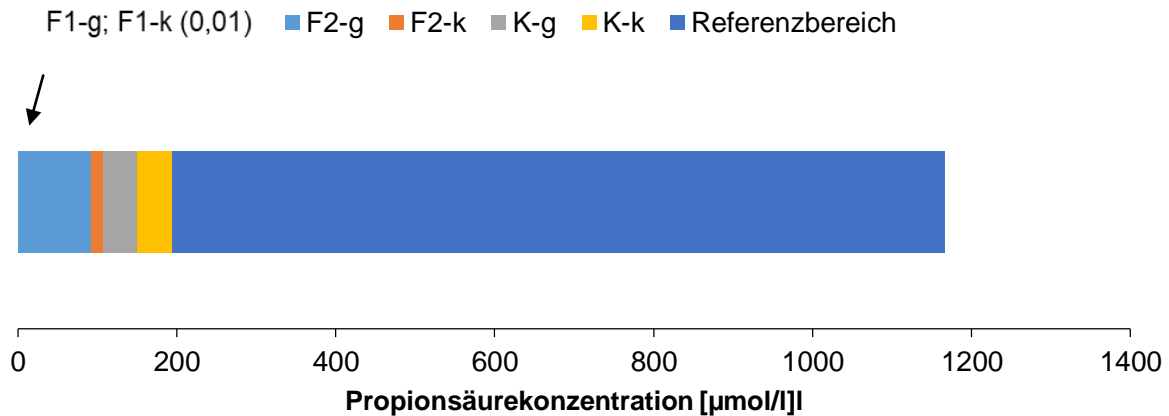


Abb. 5.1: Vergleich der sechs Betriebsgruppen anhand einer grafischen Einordnung ihrer Medianen der Propionsäurekonzentrationen in den Referenzbereich

Tab. 5.1: Mediane der Propionsäurekonzentrationen der sechs Betriebsgruppen der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen

Betriebsart	Mediane der Propionsäurekonzentrationen [$\mu\text{mol/l}$] der gesunden Rinder (g)	Mediane der Propionsäurekonzentrationen [$\mu\text{mol/l}$] der kranken Rinder (k)
F ₁	0,01	0,01
F ₂	92,34	107,28
K	149,96	194,1

So stellt sich die Frage: Welche Bedeutung haben Werte unterhalb der Nachweisgrenze?

Diese Messwerte (> 0 bis $45,26 \mu\text{mol/l}$) haben einen Anteil von 43,6 % an den 360 Werten. Innerhalb der Betriebsgruppen wurden diese Werte unterschiedlich oft gemessen, anteilig bis zu 65 % (F₁-g).

Sehr niedrige Propionsäurekonzentrationen sind bei Rindern zu erwarten, wenn die im Pansen gebildete Propionsäuremenge nahezu vollständig in der Leber und in der Milchdrüse zu Glucose umgesetzt wurde und somit sehr geringe Gehalte im peripheren Blut nachzuweisen sind. Dieser Zustand wird erreicht, wenn der Umsatz von Propionsäure erhöht ist und das Rind einen hohen Energiebedarf/Glucosebedarf (z. B. während der Laktation) decken muss. Geringe Propionsäurespiegel im peripheren Blut sind auch möglich, wenn die Futteraufnahme deutlich reduziert ist und somit weniger Propionsäure im Pansen gebildet wird bei gleichzeitig hohem Umsatz.

Werte um 0 $\mu\text{mol/l}$ sind im Hungerzustand (mind. 72 h) denkbar, wenn die Propionsäureproduktion im Pansen sistiert. In einem Hungerversuch an Rindern (HÖLTERSHINKEN et al. 1992, 2004; WICHERN et al. 2013) konnten am zweiten Tag unter Futterentzug bei 4 von 5 Tieren am Morgen keine Propionsäuregehalte im Pansensaft mehr nachgewiesen werden. Mit wiedereinsetzender Fütterung am siebten Tag stiegen die Propionsäurekonzentrationen massiv an und glichen sich den Ausgangswerten am Folgetag wieder an.

Einer verminderten Fermentation und Produktion flüchtiger Fettsäuren steht eine verringerte Durchsatz- und Resorptionsrate entgegen (GÄBEL et al. 1993; PERRIER et al. 1994; DOREAU et al. 1997). Demzufolge können die Dynamiken der Propionsäurekonzentration im Pansensaft unter Futterentzug bzw. reduzierter Futteraufnahme auf die Gehalte im Blut übertragen werden.

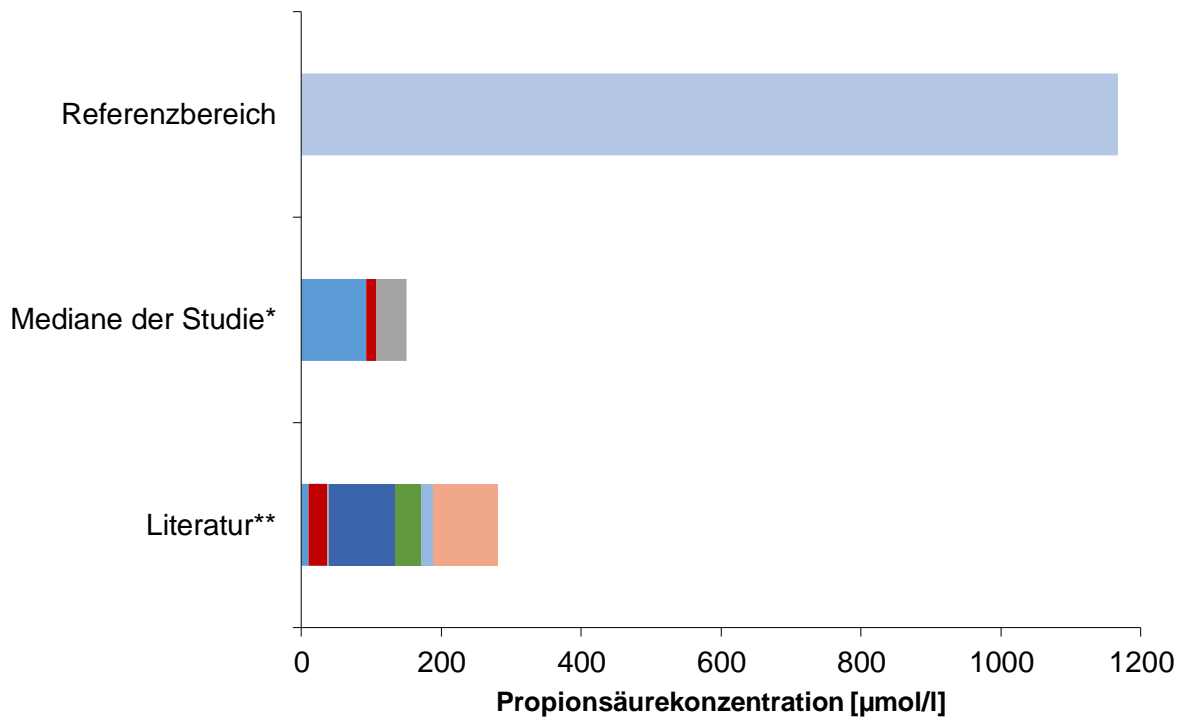
Die im Schrifttum (s. Tab. 2.3) dokumentierten geringen Blutkonzentrationen stammen von gesunden, laktierenden sowie nichtlaktierenden Tieren, die entweder vor oder nach der Fütterung oder vor einer Infusion beprobt wurden.

Für den Vergleich der eigenen niedrigen Messwerte mit den Propionsäuregehalten aus der Literatur können nur die Studien genutzt werden, bei denen die Blutentnahme aus der Vena jugularis erfolgte.

Bei LAEGER et al. (2013) wird die untere Nachweisgrenze für Propionsäure nicht angegeben, die kleinste angegebene Konzentration für Propionsäure beträgt hier 0,5 $\mu\text{mol/l}$. Der zum Messzeitpunkt 10 Tage ante partum (aus Abbildung 1 entnommen) niedrigste eingezeichnete Wert wird daher mit $< 0,5 \mu\text{mol/l}$ angegeben.

Die übrigen Messwerte aus dieser Studie liegen ebenfalls im niedrigen Bereich (0,5-10 $\mu\text{mol/l}$). In einer Studie dieser Autoren ein Jahr zuvor (LEAGER et al. 2012) konnte Propionsäure nicht detektiert werden (eine andere GC-Kapillarsäule wurde verwendet). Die geringste Konzentration einer flüchtigen Fettsäure liegt bei $4,7 \pm 8,3 \mu\text{mol/l}$ (n-Caprionsäure). Hier wurde dieser kleinste messbare Wert als Anhaltspunkt für die Empfindlichkeit der Messung für Propionsäure unterstellt. Die Nichtnachweisbarkeit von Propionsäure in den Versuchen von 2013 erklärt sich durch deren Nachweisgrenze. In diesen Konzentrationsbereich passen auch die Messungen von EULITZ-MEDER et al. (1989) vor Propionatinfusion (5,67 $\mu\text{mol/l}$, s. Abb. 5.2). Zu ähnlichen Ergebnissen (40 $\mu\text{mol/l}$) kommen ELLIOT et al. (1985) in ihrer Studie vor einer Natriumpropionat-Infusion und ZHANG et al. (2015) während einer Infusion mit Wasser (36,9 $\mu\text{mol/l}$).

So sind die niedrigen Gehalte der eigenen Untersuchungen mit denen der Literatur vergleichbar (s. Abb. 5.2).



* F₁-g und F₂-k (0,01 µmol/l); F₂-g; F₂-k; K-k

** LAEGER et al. (2012; 2013), ZHANG et al. (2015), ELLIOT et al. (1985), EVANS et al. (1975), BRUSS et al. (1986)

Abb. 5.2: Erweiterter Vergleich der Parameter aus Abb. 5.1, Zusatz der Propionsäurekonzentrationen aus der Literatur

Zur Beurteilung der hier gemessenen hohen Gehalte (s. Tab. 4.4) können die Untersuchungen von EVANS et al. (1975) herangezogen werden. Je nach Raufutteranteil der Ration und Blutentnahme im Abstand zur Fütterung konnten bis zu 162 µmol/l (67 % Raufutter, 3,5 h postprandial) bzw. 229 µmol/l (20 % Raufutter, 2,5 h postprandial) gemessen werden (Abb. 5.2). BRUSS et al. (1986) wiesen maximale Propionsäurekonzentrationen von durchschnittlich 170 µmol/l bzw. 280 µmol/l nach (Abb. 5.2).

Die eigenen Ergebnisse stimmen größtenteils mit den Gehalten aus der Literatur überein, denn es konnten insgesamt bei 78 % der Proben Propionsäuregehalte bis 280 µmol/l (0,01-278,5 µmol/l) ermittelt werden.

Die Streuungen der Propionsäurekonzentrationen im Blut zwischen niedrigen Ausgangswerten und hohen maximalen Werten von 34 % und 70 % (EVANS et al. 1975) aus der Literatur spiegeln sich zum Teil auch in den eigenen Untersuchungen wider. Die Werte der eigenen Untersuchungen streuen allerdings erheblich mehr (s. Tab. 4.4). So konnten Gehalte weit über denen in der Literatur nachgewiesenen Maximalwerten (bis 2555 µmol/l; s. Tab. 4.4) ermittelt werden. Deutlich wird diese Variation auch in den hohen Standardabweichungen (131-433 µmol/l, s. Tab. 4.4) der untersuchten sechs Betriebsgruppen.

Das untersuchte Kollektiv liefert daher Propionsäurekonzentrationen im Serum von Rindern mit einer sehr hohen Variabilität.

Die obere Referenzgrenze ist jedoch zu hinterfragen, denn wie hoch physiologischer Weise die Propionsäuregehalte in der Peripherie sind, unterliegt mehreren Einflüssen:

- a. Menge und Art der Kohlenhydrat-Quelle
- b. Syntheseleistung im Pansen
- c. Absorption von Propionsäure aus dem Pansen
- d. Abbau in Leber und Milchdrüse
- e. Zeitpunkt der Blutentnahme im Abstand zur Fütterung
- f. Alter und Laktationsstand der beprobten Tiere

Bei näherer Betrachtung des oberen Referenzwertes und der Verteilung von hohen Propionsäuregehalten im Serum (z. B. $> 280 \mu\text{mol/l}$) stellt sich die Frage, ob diese Werte alle physiologisch oder bereits möglicherweise pathophysiologisch sind.

Denn wie im Infusionsversuch von EULITZ-MEDER et al. (1989) gezeigt wurde, sind hohe Propionsäurespiegel im peripher venösen Blut physiologischer Weise nicht zu erwarten (s. Kap. 2.5). Dies steht im Widerspruch mit den in den eigenen Untersuchungen ermittelten hohen Propionsäurewerten der gesunden Rinder der Kontrollbetriebe (Referenzbereich). Da die Produktion von Propionsäure im Pansen nicht ins Unermessliche ansteigen kann, dennoch sehr hohe Gehalte im peripheren Blut in dieser Pilotstudie gemessen wurden, muss der Abbau der Propionsäure in der Leber und in der Milchdrüse reduziert sein.

Ein Grund für eine Funktionsstörung könnte eine kurzfristige Erschöpfung der Aufnahmekapazität der Hepatozyten oder eine Überlastung der Enzymsysteme in beiden Organen (Leber, Milchdrüse) sein.

Neben einer kurzfristigen Überlastung kann es durch eine Hemmung der ersten beiden Enzyme des Propionsäureabbaus (s. Kap. 2.4) über einen längeren Zeitraum zur Akkumulation von Propionsäure im Blut kommen.

Deshalb muss die obere Grenze des mathematisch generierten Referenzbereichs überarbeitet werden. Dazu werden alle hier gemessenen Gehalte, die über dem höchsten Wert aus der Literatur ($> 280 \mu\text{mol/l}$; $n = 78$) liegen, grafisch dargestellt und die Beurteilung des Kurvenverlaufs wird für die neue Ableitung der oberen Grenze genutzt (Abb. 5.3).

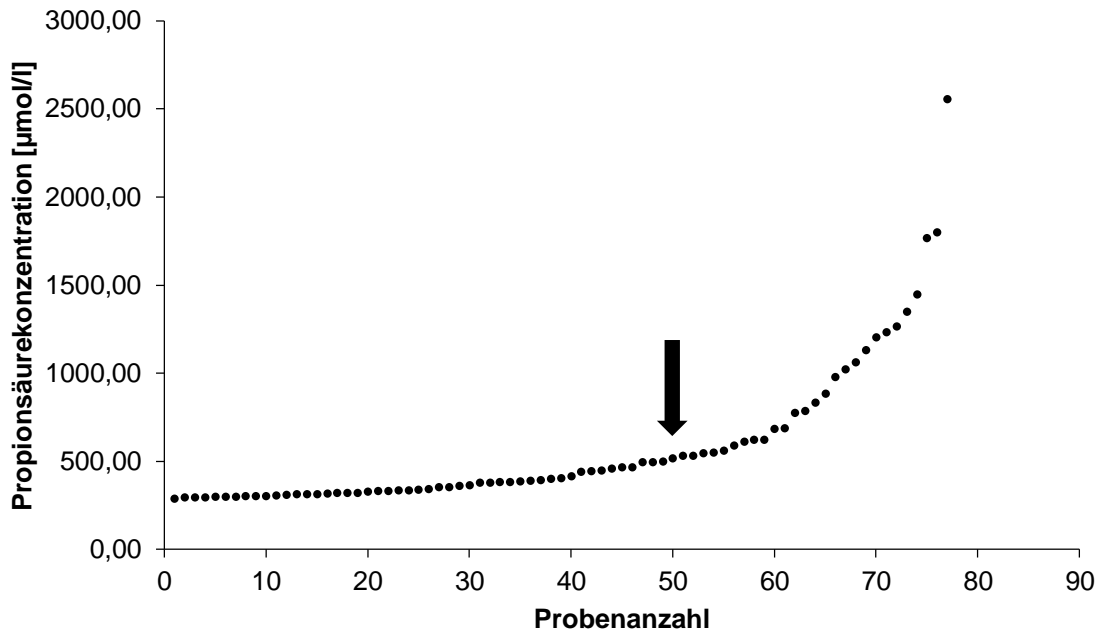


Abb. 5.3: Vorkommen von Propionsäurekonzentrationen $> 280 \mu\text{mol/l}$ in Serumproben aus der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen ($n = 78$)

Bis zu einer Konzentration von rund $500 \mu\text{mol/l}$ liegen die Ergebnisse ($n = 50$) relativ nah beieinander auf einer Geraden. Darüber hinaus verhält sich die Kurve exponentiell. Der Wert $500 \mu\text{mol/l}$ wird als Grenzwert ausgewählt und ein abgeleiteter Referenzbereich von $0,01\text{-}500 \mu\text{mol/l}$ bestimmt. Dieser Referenzbereich muss in weiteren Untersuchungen untermauert oder ggf. korrigiert werden.

Zur Überprüfung dieses oberen Referenzwertes ($> 500 \mu\text{mol/l}$) wurden 60 Serumproben von akut kranken Rindern (F-ak) analysiert (s. Tab. 3.1). Diese an das klinische Labor der Klinik für Rinder eingesandten Proben stammen aus unterschiedlichen Betrieben mit unterschiedlichen Krankheitszeichen. Da niedrige Cholesterinwerte ($< 3 \text{ mmol/l}$) am Krankheitsgeschehen „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ beteiligt sein sollen, wurde dieses Kriterium zur Probenauswahl genutzt (Bestimmung mittels ABX pentra 400, Fa. Horiba ABX Diagnostics).

Orientiert man sich nun am oberen Referenzwert von $500 \mu\text{mol/l}$, liegen 38 Messergebnisse (63 %) über diesem Wert (s. Abb. 5.4), die maximal ermittelte Konzentration beträgt $8319,84 \mu\text{mol/l}$ (225,67 % höher gegenüber $2554,71 \mu\text{mol/l}$ in der Betriebsgruppe F_{1-g}). Dieser deutliche Unterschied könnte ein Hinweis sein, dass hohe Propionsäurespiegel im peripheren Blut in der akuten Krankheitsphase zu messen sind.

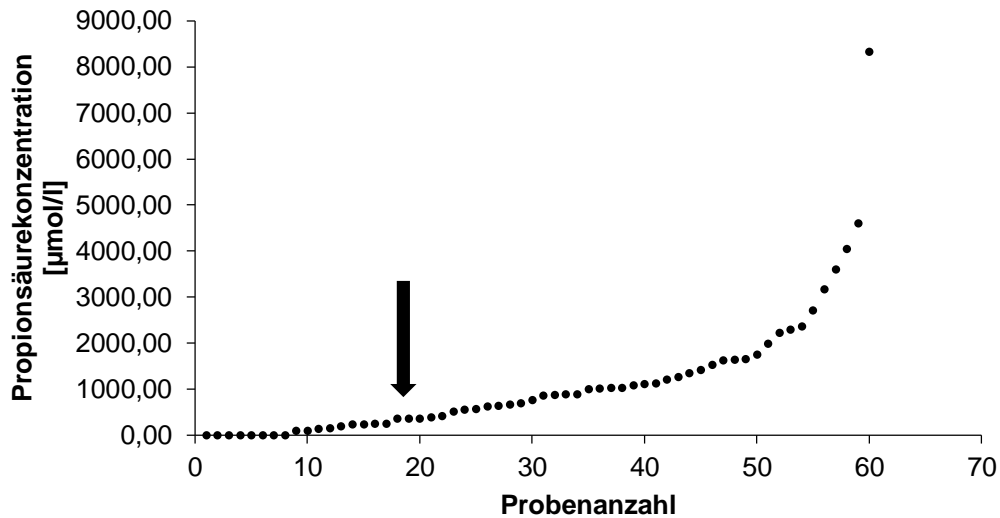


Abb. 5.4: Vorkommen der gemessenen Propionsäurekonzentrationen in der Gruppe F-ak (n = 60) mit eingezeichnetem Grenzwert 500 µmol/l

Da in der Gruppe der akut kranken Rinder noch höhere Propionsäuregehalte (bis 226 % höher als in Betriebsgruppe F_{1-g}) nachgewiesen wurden und diese Tiere unabhängig vom Krankheitsbild i. d. R. weniger Futter aufnehmen, könnten diese hohen Gehalte durch eine Hemmung des Propionsäureabbaus entstanden sein.

Phenolsäuren hemmen den Propionsäureabbau in Leberzellen und werden auch im Pansensaft nachgewiesen: Benzoesäure, 3-Phenylpropionsäure, trans-Zimtsäure, 3-4-Hydroxyphenylpropionsäure und Salicylsäure (KRAHENBUHL u. BRASS 1991; CREMIN et al. 1994; EBHARDT 2017; s. Tab. 2.7).

Buttersäure, Ammoniak und Capronsäure hemmen das erste Enzym (GROOT 1975; DEMIGNE et al. 1986; KRAHENBUHL u. BRASS 1991; s. Tab. 2.7).

Ein Gendefekt des zweiten Enzyms in der Abbaukaskade von Propionsäure (Propionyl-CoA Carboxylase) führt beim Menschen bereits wenige Tage nach der Geburt zur Akkumulation von Propionsäure im Blut (BAUMGARTNER et al. 2014; s. Kap. 2.7). Die Serumkonzentration überstieg das 800-Fache des Referenzbereichs (4400 µmol/l; FELIZ et al. 2003). Bei der sogenannten Propionacidämie kommt es zu metabolischen (u. a. schlechte Nahrungsaufnahme, Acidose, Hyperammonämie) und neurologischen Störungen (verzögerte motorische und geistige Entwicklung, Krampfanfälle; s. Kap. 2.7).

Hohe Propionsäuregehalte im Darm und folglich im Blut wurden bei der Autismus-Spektrum-Störung des Menschen beschrieben (MACFABE 2012). Das Darmmikrobiom wird durch eine kohlenhydratreiche Ernährung in Richtung der Propionsäurebildner wie Clostridien, Desulfovibrio und Bacteroidetes verschoben, wodurch neben gastrointestinalen Symptomen auch Verhaltensänderungen auftreten (MACFABE 2012; FINEGOLD 2011). Beim Rind kann es fütterungsbedingt auch zu einem Shift in der Bakterienpopulation im Pansen und damit zur vermehrten Bildung

von Propionsäure z. B. durch *Clostridium polysaccharolyticum* kommen (VAN GYLSWYK et al. 1980; GÖRES 2016).

Die direkte intrazerebroventrikuläre Applikation von Propionsäure bei Ratten löste bei den Tieren autistisches Verhalten aus: abnormale Bewegungen, repetitives Verhalten, kognitive Defizite, Beeinträchtigungen in sozialen Interaktionen (MACFABE 2007). Es gibt Hinweise, dass Propionsäure die Blut-Hirn-Schranke passiert und die Genexpression von Neuronen und Gliazellen moduliert (OLDENDORF 1973; NGUYEN et al. 2007; MORLAND et al. 2018).

Beim Rind konnten Futteraufnahme-mindernde Wirkungen durch Infusionen mit Natriumpropionat (maximal 18 h lang) gezeigt werden (OBA u. ALLEN 2003a, b, c; s. Tab. 2.8; MALDINI u. ALLEN 2018; 2019), daher ist der Übertritt ins Gehirn auch bei Rindern sehr wahrscheinlich.

Vielfach wird für den Menschen erwähnt, dass autistische Verhaltensauffälligkeiten auch bei Patienten mit einer Propionacidämie beobachtet werden: repetitive Bewegungen, Händezittern, ritualisiertes Verhalten, abnormale soziale Interaktionen, Kommunikationsprobleme (WITTERS et al. 2016; DEJEAN DE LA BATIE et al. 2017). Somit wird deutlich, dass beide Mechanismen, die Enzymhemmung und die kontinuierliche Nachproduktion zur Überflutung des Blutes mit Propionsäure führen.

Die Säure passiert die Blut-Hirn-Schranke, gelangt ins zentrale Nervensystem und erzeugt so Verhaltensänderungen.

Dies gilt es noch für das Rind nachzuweisen.

Die in dieser Arbeit etablierte Methode eignet sich auch für die Bestimmung von Propionsäuregehalten im Liquor. In Liquorproben aus dem Patientenstamm der Klinik für Rinder konnten Propionsäuregehalte bestimmt werden. Die Propionsäurekonzentrationen im Liquor lagen zwischen 0,21 und 0,39 nmol/l.

5.4 Korrelationen zwischen den Propionsäurekonzentrationen im Serum und weiteren Parametern des Stoffwechsels

Die hemmende Wirkung phenolischer Verbindungen auf den Propionsäurestoffwechsel *in vitro* haben CREMIN et al. (1994) festgestellt. Somit könnten Parameter des Leberstoffwechsels durch die fehlende Gluconeogenese aus Propionsäure massiv beeinflusst werden. Der Verdacht liegt nahe, dass auch weitere Abbauprodukte bzw. Inhaltsstoffe aus Gräsern wirken könnten. ÖZMEN (2014) untersuchte solche Verbindungen und fand Abbauprodukte des Flavonoidstoffwechsels in den untersuchten Gräsern und Grassilagen. Diese wurden von HUNGER (2014) im Serum der gleichen Studientiere nachgewiesen und quantifiziert. Aus diesem Grund wurde überprüft, ob der Propionsäuregehalt mit der von ihr gemessenen Flavonoidkonzentration in irgendeiner Beziehung stehen könnten. Hierfür standen jedoch nur 67 Analysenwerte zur Verfügung (s. Tab. 4.12).

Für die Flavonoide Apigenin+Genistein sowie für die Gesamtflavonoide konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden, der jedoch unter Einbeziehung des schwachen Korrelationskoeffizienten als ungerichtet gewertet werden muss (s. Tab. 4.12; Abb. 4.4 u. 4.5).

Die Leberparameter Cholesterin, Bilirubin, AST, GLDH und GGT sowie NEFA, β -HBS, Gesamteiweiß und die GAP konnten zuvor von allen 360 Studentieren und bis auf die GAP auch von den 60 akut kranken Rindern bestimmt werden.

Da ein Cholesterinwert (< 3 mmol/l) im Krankheitsgeschehen der „Faktoren-erkrankung Milchviehherde“ als ein Indikator genutzt wird, wurde überprüft, ob die Cholesteringehalte mit den Propionsäurekonzentrationen korrelieren. In der Korrelationsanalyse konnten keine Zusammenhänge zwischen den Cholesteringehalten und den Propionsäurekonzentrationen aufgezeigt werden (s. Tab. 4.13 u. 4.15; Abb. 4.12). Ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Veröffentlichungen ist nicht möglich, da diese Fragestellung noch nicht für Wiederkäuer bearbeitet wurde.

Bei den übrigen Parametern konnten signifikante Ergebnisse nur für β -HBS, AST, Gesamteiweiß und die GAP ermittelt werden. Jedoch wiesen die Korrelationsanalysen eine heterogene Gerichtetheit auf (s. Tab. 4.14 u. 4.15).

Denkbar wäre eine Abhängigkeit insbesondere bei den Parametern β -HBS und NEFA gewesen, da diese Parameter bei energetischen Defiziten ansteigen.

Für den Parameter β -HBS, der bei negativer Energiebilanz ansteigt, wäre entweder ein hoher Wert bei sehr niedrigen Propionsäuregehalten (fehlende Stärkeaufnahme) oder bei sehr hohen Propionsäuregehalten (Hemmung der Metabolisierung der Propionsäure in der Leber und damit Rückstau) denkbar. Beides konnte jedoch an Hand des vorhandenen Datenmaterials nicht aufgezeigt werden.

Auch die schwachen Korrelationskoeffizienten für die Korrelationsanalysen von AST, Gesamteiweiß und der GAP (s. Tab. 4.14 u. 4.15) sind Ausdruck einer unmaßgeblichen Gerichtetheit, die in den entsprechenden Grafiken deutlich wird (s. Abb. 4.6; 4.8; 4.9 u. 4.10).

Um weitergehende Interpretationen der Daten machen zu können müssten Informationen zu den beprobten Rindern (Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen und akut kranke Rinder) wie zur Fütterung (Art, Menge, Zeitpunkt) und zur Blutprobenentnahme (Zeitpunkt im Abstand zur Fütterung) vorliegen (s. o.).

5.5 Zusammenfassende Wertung und Ausblick

In der vorliegenden Pilotstudie konnte erstmalig das Vorkommen von Propionsäure im Serum in einer großen Rinderpopulation ($n = 360$) bestimmt werden und daraus ein Referenzbereich generiert werden. Unter den gewählten Bedingungen und mit dem vorhandenen Probenmaterial konnten keine signifikanten Unterschiede im Propionsäuregehalt der chronisch kranken und gesunden Rinder einer Betriebsart (K, F₁, F₂) nachgewiesen werden. Es konnten Unterschiede in den Propionsäurekonzentrationen von jeweils kranken und gesunden Rindern unterschiedlicher Betriebsarten festgestellt werden, die mit den verschiedenen Faktoren, die die Propionsäurekonzentration im Blut beeinflussen, erklärt werden können. Um die Belastbarkeit der Signifikanzen der Wilcoxon-Testergebnisse für die Unterschiede in den Fall- und Kontrollbetrieben zu überprüfen, müssten alle 1500 Proben der Studie untersucht werden, da die hier analysierten 360 Proben zu einem Zufallsprodukt geführt haben könnten aufgrund der heterogenen Probenauswahl. Zusätzlich müssten die einzelnen Herkunftsbetriebe in die statistische Auswertung einbezogen werden, um einen möglichen Betriebseffekt nachweisen zu können.

In den Serumproben akut kranker Rinder konnten noch höhere Propionsäurekonzentrationen nachgewiesen werden als in den Proben der Studie zum chronischen Krankheitsgeschehen. Es wird daher vermutet, dass erhöhte Propionsäuregehalte durch einen reduzierten Abbau von Propionsäure in der Leber zustande kommen und in der akuten Krankheitsphase im Blut zu messen sind.

Im beobachteten Krankheitsbild der „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ fallen besonders Färsen im akuten Stadium der Krankheit auf. Die Tiere sind hochgradig im Allgemeinbefinden gestört und schmerzempfindlich. Die Folgen für das Einzeltier sind Störungen im intermediären Stoffwechsel mit vielfältigen Erkrankungsbildern und für den Betrieb ergeben sich daraus finanzielle Einbußen (EICKEN 2005a, b).

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den in der akuten Phase der „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ beobachteten Symptomen und Propionsäuregehalten im Blut zu untersuchen, sollten weitere Untersuchungen in Form von Fütterungsversuchen durchgeführt werden. Dann wäre es möglich, den Einfluss veränderter Grassilagen auf den Propionsäuregehalt im Blut von Rindern zu untersuchen, indem in verschiedenen zeitlichen Abständen zur Fütterung Proben entnommen und untersucht werden. Dabei wird die Erhebung zusätzlicher Daten zu den beprobten Tieren (Futteraufnahme, Milchmenge/Laktationstag, saisonale und circadiane Rhythmik) zwingend notwendig sein, um weitere Einflüsse bzw. Abhängigkeiten des Propionsäurestoffwechsels festzustellen. In diesem Zusammenhang sollte der generierte Referenzbereich von 0,01-1167 $\mu\text{mol/l}$ überprüft und gegebenenfalls modifiziert werden.

Neben Blutproben wäre es interessant, Liquorproben zu untersuchen, da Propionsäure die Blut-Hirn-Schranke überwinden und das Fressverhalten beeinflussen kann und die hier etablierte Methode auch die Bestimmung von Propionsäure im Liquor ermöglicht.

Lienhart, F. (2020): Konzentrationen von Propionsäure im Serum von Rindern – eine Pilotstudie

6 Zusammenfassung

Propionsäure wird beim ruminierenden Wiederkäuer im Pansen im Zuge der mikrobiellen Fermentation pflanzlicher Kohlenhydrate gebildet (bis zu 48 mol/Tag). Aus dem Pansen absorbierte Propionsäure wird in der Leber (bis zu 75 %) und zum Teil auch in der Milchdrüse (bis zu 25 %) über zwei mitochondriale Schlüsselenzyme (Propionyl-CoA Synthetase, EC 6.2.1.17; Propionyl-CoA Carboxylase, EC 6.4.1.3) zu Glucose umgesetzt. Eine Hemmung dieser Enzyme durch phenolische Verbindungen wurde in vitro an ovinen Hepatozyten nachgewiesen. Somit könnte Propionsäure bei weiterhin hoher Neubildung im Pansen folglich im Blut akkumulieren. Im peripheren venösen Blut von Rindern sind daher sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe Propionsäurekonzentrationen zu erwarten. Aus der Literatur sind bis auf experimentelle Daten keine Angaben über Propionsäuregehalte im Blut von Rindern aus landwirtschaftlichen Betrieben zu entnehmen.

Das Ziel dieser Pilotstudie war es, die Variabilität der Propionsäurekonzentrationen im Serum von Rindern unterschiedlicher Herkunftsbetriebe mittels Gaschromatographie zu bestimmen und einen ersten Referenzbereich aus den Daten abzuleiten.

Insgesamt wurden 360 Serumproben von Rindern auf die Gehalte an Propionsäure untersucht. Von diesen Proben stammten 180 von chronisch kranken und 180 von gesunden Rindern verschiedener Kontroll- und Fallbetriebe. Fallbetriebe sind Milchviehbetriebe mit einem besonderen chronischen, unspezifischen Krankheitsgeschehen. Zusätzlich wurden 60 Proben akut erkrankter Rinder untersucht.

Die Methode beruht auf der Derivatisierung von Propionsäure durch die Reaktion mit 2-Chlorethylchlorformiat. Das Serum wurde zunächst mit dem internen Standard (n-Valeriansäure) versetzt und mit konzentrierter Salzsäure deproteinisiert und anschließend zentrifugiert. Für die weitere Bearbeitung wurden die Proben mit Natronlauge alkalisiert und unter Vakuum getrocknet. Anschließend erfolgte die Zufügung des Reaktionsmediums bestehend aus Pyridin, Acetonitril und 2-Chlorethanol zur eingeeengten Probe. Unter Zugabe von 2-Chlorethylchlorformiat entsteht das Propionsäurederivat Chlorethylpropionat. Im letzten Schritt wird das Derivat mit Chloroform extrahiert und gaschromatographisch analysiert.

Als interner Standard wurde n-Valeriansäure entwickelt (ermittelte Nachweisgrenze für Propionsäure: 45,26 µmol/l). Die Variationskoeffizienten in Serie für n-Valeriansäure und Propionsäure lagen jeweils bei 5 % und 4,4 %.

Zusätzlich wurden alle Proben mit einer modifizierten Methode analysiert, die Gehalte unterhalb der Nachweisgrenze von 45,26 $\mu\text{mol/l}$ aufwiesen. In diesen Proben konnten Propionsäuregehalte bis 0,0001 $\mu\text{mol/l}$ ermittelt werden.

Es konnte kein Einfluss der Tiergruppe (krank oder gesund) auf die Propionsäurekonzentrationen festgestellt werden. Hingegen konnte ein Betriebseffekt gezeigt werden, da Unterschiede in den Propionsäurekonzentrationen jeweils zwischen den kranken und gesunden Tieren unterschiedlicher Fall- und Kontrollbetriebe festgestellt wurden.

Das 2,5 % Quantil und das 97,5 % Quantil der gesunden Rinder der Kontrollbetriebe umfassen Propionsäurekonzentrationen von 0,01 bis 1167 $\mu\text{mol/l}$.

Die hohe Variabilität der Propionsäuregehalte innerhalb des untersuchten Kollektivs lässt sich mit sehr unterschiedlichen Faktoren erklären, die den Propionsäurespiegel im Blut bestimmen: die Rationszusammensetzung, die Trockenmasseaufnahme sowie der Zeitpunkt der Blutentnahme im Abstand zur Fütterung.

Es sind Fütterungsversuche nötig, insbesondere um die Bedeutung dieser Faktoren im Hinblick auf einen möglichen Betriebseffekt zu untersuchen und um die Rolle von Propionsäure als möglichen Biomarker für die Rindergesundheit bzw. als Indiz für das Vorliegen der „Faktorenerkrankung Milchviehherde“ zu prüfen.

Lienhart, F. (2020): Concentrations of propionic acid in serum of dairy cows – a pilot study

7 Summary

Propionic acid is produced by microbial fermentation of carbohydrates in the rumen of cattle (up to 48 mol/day). The liver metabolizes up to 75 % of absorbed propionic acid from the rumen and up to 25 % are directly metabolized by the mammary gland. Propionic acid is converted to glucose by two key enzymes (Propionyl-CoA Synthetase, EC 6.2.1.17; Propionyl-CoA Carboxylase, EC 6.4.1.3). The inhibition of gluconeogenic enzymes by phenolic substances in vitro was found in ovine hepatocytes. Therefore, it is possible that propionic acid accumulates in bovine blood by continuous high production in the rumen. Both very low and high concentrations of propionic acid in peripheral blood can be expected. No specification concerning levels of propionic acid in blood except experimental data are available from previous studies.

The aim of this study was to analyze the variation of propionic acid in serum of dairy cows from different farms by gaschromatography and to generate a first reference value from these data.

A total of 360 serum samples from dairy cows were measured for the level of propionic acid. Of these samples, 180 were from chronically sick cows and 180 from healthy cows of various control- and case-farms. Case-farms are dairy farms with a chronic, unspecific disease complex. Additionally, 60 samples from acute sick dairy cows were analyzed.

The method is based on the derivatization of propionic acid by reaction with 2-chloroethyl chloroformate. The internal standard n-valeric acid was added to the serum, that was deproteinized with highly concentrated hydrochloric acid and subsequently centrifuged. For the following treatment, samples were alkalized with sodium hydroxide and vacuum-dried. Afterwards the reaction medium consisting of pyridine, acetonitrile and 2-chloroethanol was added to the dried sample. The 2-chloroethyl ester of propionic acid is formed by addition of 2-chloroethyl chloroformate. In the ultimate step, the derivative was extracted by chloroform and analyzed by gaschromatography.

N-valeric acid was developed as internal standard (determined limit of detection for propionic acid: 45.3 $\mu\text{mol/l}$; CV in series for n-valeric acid: 5 %; CV in series for propionic acid: 4.4 %). In addition, all samples with propionic acid contents < 45.3 $\mu\text{mol/l}$ were analyzed with a modified method that aimed at lowering the detection limit. The concentration of propionic acid in these samples came down to 0.0001 $\mu\text{mol/l}$.

Summary

There were no significant differences in propionic acid concentrations between diseased and healthy cattle within one case and control farm. There were significant differences in propionic acid concentrations between diseased cattle within different case and control farms as well as between healthy cattle within different case and control farms.

The 2.5th and 97.5th percentile of the healthy dairy cows in the control-farms incorporates propionic acid concentrations from 0.01 to 1167 $\mu\text{mol/l}$.

The high variability of propionic acid contents in the investigated collective can be explained by very different factors that affect propionic acid levels in blood: the composition of the diet, the dry matter intake and the time of sampling after feed intake. Further studies are necessary to investigate the importance of those factors regarding a potential farm-effect in order to define proper sampling schemes and to further examine the role of propionic acid as potential biomarker for animal health.

8 Schrifttumsverzeichnis

ADAM, A., M.-A. LEVRAT-VERNY, H. W. LOPEZ, M. LEUILLET, C. DEMIGNE u. C. REMESY (2001):

Whole wheat and triticale flours with differing viscosities stimulate cecal fermentations and lower plasma and hepatic lipids in rats.

J. Nutr. 131, 1770-1776

AIELLO, R. J., u. L. E. ARMENTANO (1987):

Effects of volatile fatty acids on propionate metabolism and gluconeogenesis in caprine hepatocytes.

J. Dairy Sci. 70, 2504-2510

AL-LAHHAM, S. H., H. ROELOFSEN, F. REZAEI, D. WEENING, A. HOEK, R. VONK u. K. VENEMA (2012):

Propionic acid affects immune status and metabolism in adipose tissue from overweight subjects.

Eur. J. Clin. Invest. 42, 357-364

ALLEN, M. S. (2000):

Effects of diet on short-term regulation of feed intake by lactating dairy cattle.

J. Dairy. Sci. 83, 1598-1624

ANNISON, E. F. (1954):

Studies on the volatile fatty acids of sheep blood with special reference to formic acid.

Biochem. J. 58, 670-680

ANNISON, E. F., K. J. HILL u. D. LEWIS (1957):

Studies on the portal blood of sheep: absorption of volatile fatty acids from the rumen of the sheep.

Biochem. J. 66, 592-599

ARMENTANO, L. E., u. J. W. YOUNG (1983):

Production and metabolism of volatile fatty acids, glucose and CO₂ in steers and the effects of monensin on volatile fatty acid kinetics.

J. Nutr. 113, 1265-77

ASCHENBACH, J. R., N. B. KRISTENSEN, S. SHAWN, H. DONKIN, M. HAMMON u. G. B. PENNER (2010):

Gluconeogenesis in dairy cows: The secret of making sweet milk from sour dough.

Life 62, 869-877

- BACHMANN, C., J. P. COLOMBO u. J. BERÜTER (1979):
Short chain fatty acids in plasma and brain: quantitative determination by gas chromatography.
Clin. Chim. Acta 92, 153-159
- BAGHESTANI, A., C. LEMIEUX, G. D. LEROUX, R. BAZIAMAKENGA u. R. R. SIMARD (1999):
Determination of allelochemicals in spring cereal cultivars of different competitiveness.
Weed Sci. 47, 498-504
- BAILE, C. A. (1971):
Metabolites as feedbacks for control of feed intake and receptor sites in goats and sheep.
Physiol. Behav. 7, 819-826
- BAILE, C. A., u. J. MAYER (1969):
Depression of feed intake of goats by metabolites injected during meals.
Am. J. Physiol. 217, 1830-1836
- BAILE, C. A., u. C. L. McLAUGHLIN (1970):
Feed intake of goats during volatile fatty acid injections into four gastric areas.
J. Dairy Sci. 53, 1058-1063
- BAIRD, G. D., M. A. LOMAX, H. W. SYMONDS u. S. R. SHAW (1980):
Net hepatic and splanchnic metabolism of lactate, pyruvate and propionate in dairy cows in vivo in relation to lactation and nutrient supply.
Biochem. J. 186, 47-57
- BAIRD, G. D., H. W. SYMONDS u. R. ASH (1975):
Some observation on metabolite production and utilization in vivo by the gut and liver of adult dairy cows.
J. Agric. Sci. 85, 281-296
- BAUMAN, D. E., C. L. DAVIS, u. H. F. BUCHOLTZ (1971):
Propionate production in the rumen of cows fed either a control or high-grain, low-fiber diet.
J. Dairy Sci., 54, 1282-1287

BAUMGARTNER, M. R., F. HÖRSTER, C. DIONISI-VICI, G. HALILOGLU, D. KARALL, K. A. CHAPMAN, M. HUEMER, M. HOCHULI, M. ASSOUN, D. BALLHAUSEN, A. BURLINA, B. FOWLER, S. C. GRÜNERT, S. GRÜNEWALD, T. HONZIK, B. MERINERO, C. PEREZ-CERDA, S. SCHOLL-BÜRGI, F. SKOVBY, F. WIJBURG, A. MACDONALD, D. MARTINELLI, J. O. SASS, V.

VALAYANNOPOULOS u. A. CHAKRAPANI (2014):

Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia.

Orphanet journal of rare diseases 9, 2-36

BAZIRAMAKENGA, R., R. R. SIMARD u. G. D. LEROUX (1994):

Effects of benzoic and cinnamic acids on growth, mineral composition, and chlorophyll content of soybean.

J. Chem. Ecol. 20, 2821-2833

BECKER, J. (1994):

Untersuchungen zum Einfluss eines Pansenstimulans auf ruminale Fermentationsvorgänge des Rindes (in-vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BENNINK, M. R., T. R. TYLER, G. M. WARD u. D. E. JOHNSON (1978):

Ionic milieu of bovine and ovine rumen as affected by diet.

J. Dairy Sci. 61, 315-323

BENSON, J. A., C. K. REYNOLDS, P. C. AIKMAN u. B. LUPOLI (2002):

Effects of abomasal vegetable oil infusion on splanchnic nutrient metabolism in lactating dairy cows.

J. Dairy Sci. 85, 1804-1814

BERG, M., J. PLÖNTZKE, S. LEONHARD-MAREK, K. E. MÜLLER u. S. RÖBLITZ (2017):

A dynamic model to simulate potassium balance in dairy cows.

J. Dairy Sci. 100, 9799-9814

BERGMAN, E. N. (1990):

Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species.

Physiol. Rev. 70, 567-590

BERGMAN, E. N., W. E. ROE u. K. KON (1966):

Quantitative aspects of propionate metabolism and gluconeogenesis in sheep.

Am. J. Physiol. 211, 793-799

BERGMAN, E. N., u. J. E. WOLFF (1971):

Metabolism of volatile fatty acids by liver and portal-drained viscera in sheep.

Am. J. Physiol. 221, 586-592

- BERGNER, H. (1996):
Bioenergetik der mikrobiellen Verdauung.
in: H. BERGNER u. L. HOFFMANN (Hrsg.): Bioenergetik und Stoffproduktion
landwirtschaftlicher Nutztiere.
Harwood Academic Publishers, Amsterdam, S. 23-50
- BERTHELOT, V., S. G. PIERZYNOWSKI, D. SAUVANT u. N. B. KRISTENSEN
(2002):
Hepatic metabolism of propionate and methylmalonate in growing lambs.
Livest. Prod. Sci. 74, 33-43
- BLACKBURN, T. H., u. R. E. HUNGATE (1963):
Succinic acid turnover and propionate production in the bovine rumen.
Appl. Microbiol. 11, 132-135
- BLOEMEN, J. G., K. VENEMA, M. C. VAN DE POLL, S. W. OLDE DAMINK, W. A.
BUURMAN u. C. H. DEJONG (2009):
Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at
surgery.
Clin. Nutr. 28, 657-661
- BLUM, U., T. R. WENTWORTH, K. KLEIN, A. D. WORSHAM, L. D. KING, T. M.
GERIG u. S. W. LYU (1991):
Phenolic acid content of soils from wheat-no till, wheat-conventional till, and fallow-
conventional till soybean cropping systems.
J. Chem. Ecol. 17, 1045-1068
- BOILA, R. J., M. D. SALOMONS, L. P. MILLIGAN u. F. X. AHERNE (1981):
The effect of dietary propionic acid on cholesterol synthesis in swine.
Nutr. Rep. Int. 23, 1113-1121
- BOK, S.-H., S.-H. LEE, Y.-B. PARK, K.-H. BAE, K.-H. SON, T.-S. JEONG u. M.-S.
CHOI (1999):
Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-
CoA Reduktase and Acyl CoA: cholesterol transferase are lower in rats fed citrus
peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids.
J. Nutr. 129, 1182-1185
- BORRADAILE, N. M., K. K. CARROLL u. E. M. KUROWSKA (1999):
Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones
hesperetin and naringenin.
Lipids 34, 591-598

BRIGHENTI, F. (1998):

Summary of the conclusion of the working group on profibre interlaboratory study on determination of short chain fatty acids in blood.

in: F. GUILLON, R. AMADO, M. T. AMARAL-COLLACO, H. ANDERSSON, N. G. ASP, K. E. BACH KNUDSEN, M. CHAMP, J. MATHERS, J. A. ROBERTSON, I. ROWLAND u. J. VAN LOO (Hrsg.): Functional properties of non-digestible carbohydrates.

Verlag INRA, Nantes, S. 150-153

BROBERG, G. (1957):

Measurement of redox potential in rumen contents. I. In vitro measurements on healthy animals.

Nord. Veterinaermed. 9, 57

BROCK, M., u. W. BUCKEL (2004):

On the mechanism of action of the antifungal agent propionate. Propionyl-CoA inhibits glucose metabolism in *Aspergillus nidulans*.

Eur. J. Biochem. 271, 3227-3241

BRÖCKER, R. (1996):

Auswirkungen von Selenzulagen auf Fermentationsvorgänge im Pansensaft des Rindes (in vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BRUSS, M. L., Y. GRÖHN, E. M. HUFFMAN u. L. A. LINDBERG (1986):

Hepatic morphology and effects of intravenous injection of sodium propionate on plasma propionate and glucose in fed and fasted dairy cattle.

Am. J. Vet. Res. 47, 336-341

BRYANT, M. P. (1984a):

Succinimonas.

in: N. R. KRIEG u. J. G. HOLT (Hrsg.): *Bergey's manual of systematic bacteriology*.

Bd. 1, Williams u. Wilkins, Baltimore, S. 643-644

BRYANT, M. P. (1984b):

Selenomonas.

in: N. R. KRIEG u. J. G. HOLT (Hrsg.): *Bergey's manual of systematic bacteriology*.

Bd. 1, Williams u. Wilkins, Baltimore, S. 650-653

BUGAUT, M., u. M. BENTEJAC (1993):

Biological effects of short-chain fatty acids in nonruminant mammals.

Annu. Rev. Nutr. 13, 217-241

- BUNZEL, M. (2001):
Monomere und dimere Phenolcarbonsäuren als strukturbildende Elemente in löslichen und unlöslichen Getreideballaststoffen.
Hamburg, Univ. Hamburg, Inst. für Biochem. und Lebensmittelchem., Abt. Lebensmittelchem., Diss.
- BUNZEL, M., J. RALPH, C. FUNK u. H. STEINHART (2003):
Isolation and identification of a ferulic acid dehydrotrimer from saponified maize bran insoluble fiber.
Eur. Food Res. Technol. 217, 128-133
- CALL, J. L., G. E. MITCHELL, D. G. ELY, C. O. LITTLE u. R. E. TUCKER (1972):
Amino acids, volatile fatty acids and glucose in plasma of insulin-treated sheep.
J. Anim. Sci. 34, 767-771
- CASSE, E. A., H. RULQUIN u. G. B. HUNTINGTON (1994):
Effect of mesenteric vein infusion of propionate on splanchnic metabolism in primiparous Holstein cows.
J. Dairy Sci. 77, 3296-3303
- CHAWANIT, M. (2003):
Wirkung anionischer Futterzusätze auf Protein-, Lipid- und Thiaminstoffwechsel im Pansensaft des Rindes (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- CHEN, W.-J. L., J. W. ANDERSON u. D. JENNINGS (1984):
Propionate may mediate the hypocholesterolemic effects of certain soluble plant fibers in cholesterol-fed rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 175, 215-218
- CHERNEY, J. H., K. S. ANLIKER, K. A. ALBRECHT u. K. V. WOOD (1989):
Soluble phenolic monomers in forage crops.
J. Agric. Food Chem. 37, 345-350
- CHESSON, A., u. C. W. FORSBERG (1997):
Polysaccharide degradation by rumen microorganisms.
in: P. N. HOBSON u. C. S. STEWART (Hrsg.): The rumen microbial ecosystem.
Verlag Blackie Academic & Professional, London, S. 329-381
- CHIANG, G. S., u. S. P. MISTRY (1974):
Activities of pyruvate carboxylase and propionyl CoA carboxylase in rat tissues during biotin deficiency and restoration of the activities after biotin administration.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146, 21-24
- CHOI, J. S. (1991):
Antihyperlipidemic effect of flavonoids from Prunus davidiana.
J. Nat. Prod. 54, 218-224

- CHURCH, D. C. (1976):
Digestive physiology and nutrition of ruminants.
in: D. C. CHURCH (Hrsg.): Digestive physiology.
Verlag O and B Books, Covallis
- COHEN, M. D., G. M. J. SCHMIDT u. F. I. SONNTAG (1964):
Topochemistry. Part II. The photochemistry of trans-cinnamic acids.
J. Chem. Soc. 0, 2000-2013
- COOK, R. M., u. L. D. MILLER (1965):
Utilization of volatile fatty acids in ruminants. I. Removal of them from portal blood by the liver.
J. Dairy Sci. 48, 1339-1345
- CREMIN, J. D., J. K. DRACKLEY, D. E. GRUM, L. R. HANSEN u. G. C. FAHEY (1994):
Effects of reduced phenolic acids on metabolism of propionate and palmitate in bovine liver tissue in vitro.
J. Dairy Sci. 77, 3608-3617
- CREMIN, J. D., J. K. DRACKLEY, L. R. HANSEN, D. E. GRUM, J. ODLE u. G. C. FAHEY (1995a):
Effects of glycine and bovine serum albumin on inhibition of propionate metabolism in ovine hepatocytes caused by reduced phenolic monomers.
J. Anim. Sci. 73, 3009-3021
- CREMIN, J. D., K. R. McLEOD, D. L. HARMON, A. L. GOETSCH, L. D. BOURQUIN u. G. C. FAHEY (1995b):
Portal and hepatic fluxes in sheep and concentrations in cattle ruminal fluid of 3-(4-Hydroxyphenyl)propionic, benzoic, 3-phenylpropionic, and trans-cinnamic acids.
J. Anim. Sci. 73, 1766-1775
- CULLEN, R. W., u. S. M. OACE (1989a):
Fermentable dietary fibers elevate urinary methylmalonate and decrease propionate oxidation in rats deprived of vitamin B-12.
J. Nutr. 119, 1115-1120
- CULLEN, R. W., u. S. M. OACE (1989b):
Dietary pectin shortens the biological half-life of vitamin B-12 in rats by increasing fecal and urinary losses.
J. Nutr. 119, 1121-1127
- CUMMINGS, J. H., E. W. POMARE, W. J. BRANCH, C. P. E. NAYLOR u. G. T. MACFARLANE (1987):
Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood.
Gut 28, 1221-1227

- DANFAER, A., V. TETENS u. N. AGERGAARD (1995):
Review and an experimental study on the physiological and quantitative aspects of gluconeogenesis in lactating ruminants.
Comp. Biochem. Physiol. 111B, 201-210
- DANKERT, J., J. B. ZIJLSTRA u. B. G. WOLTHERS (1981):
Volatile fatty acids in human peripheral and portal blood: Quantitative determination by vacuum distillation and gas chromatography.
Clin. Chim. Acta 110, 301-307
- DAVIS, A. R. (1978):
Participation of propionate in cholesterol biosynthesis by rat liver.
Steroids 31, 593-600
- DE FIGUEIREDO, M. P. (1994):
Auswirkungen therapeutischer Gaben unterschiedlicher Hefezubereitungen (*Saccharomyces cerevisiae*) auf die Fermentationsvorgänge im azidotischen Pansensaft (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- DEJEAN DE LA BATIE, C., V. BARBIER, C. RODA, A. BRASSIER, J.-B. ARNOUX, V. VALAYANNOPOULOS, A.-S. GUEMANN, C. PONTOIZEAU, S. GOBIN, F. HABAROU, F. LACAILLE, J.-P. BONNEFONT, P. CANOUI, C. OTTOLENGHI, P. DE LONLAY, L. OUSS (2017):
Autism spectrum disorders in propionic acidemia patients.
J. Inherit. Metab. Dis. 41, 623-629
- DE JONG, A., A. B. STEFFENS u. L. DE RUITER (1981):
Effects of portal volatile fatty acid infusions on meal patterns and blood composition in goats.
Physiol. Behav. 27, 683-689
- DEMIGNE, C., C. MORAND, M. A. LEVRAT, C. BESSON, C. MOUNDRAS u. C. REMESY (1995):
Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes.
Br. J. Nutr. 74, 209-219
- DEMIGNE, C., C. YACOUB, C. MORAND u. C. REMESY (1991):
Interactions between propionate and amino acid metabolism in isolated sheep hepatocytes.
Br. J. Nutr. 65, 301-317
- DEMIGNE, C., C. YACOUB, C. REMESY u. P. FAFOURNOUX (1986):
Propionate and butyrate metabolism in rat or sheep hepatocytes.
Biochim. Biophys. Acta 875, 535-542

DESVIAT, L. R., R. SANCHEZ-ALCUDIA, B. PEREZ, C. PEREZ-CERDA, R. NAVARRETE, R. VIJZELAAR u. M. UGARTE (2009):
High frequency of large genomic deletions in the PCCA gene causing propionic acidemia.

Mol. Genet. Metab. 96, 171-176

DIJKSTRA, J. (1994):

Production and absorption of volatile fatty acids in the rumen.

Livest. Prod. Sci. 39, 61-69

DIRKSEN, A. (1990):

Untersuchungen zum Einfluss von Magnesiumoxid auf die Fermentationsvorgang im Pansensaft des Rindes (in-vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

DODGE, J. A., A. L. GLASEBROOK, D. E. MAGEE, D. L. PHILLIPS, M. SATO., L. L. SHORT u. H. U. BRYANT (1996):

Environmental estrogens: effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomized rat.

J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 59, 155-161

DOREAU, M., E. FERCHAL u. Y. BECKERS (1997):

Effects of level of intake and of available volatile fatty acids on the absorptive capacity of sheep rumen.

Small Ruminant Res. 25, 99-105

DOWDEN, D. R., u. D. R. JACOBSON (1960):

Inhibition of appetite in dairy cattle by certain intermediate metabolites.

Nature 188, 148-149

DYBKOER, R. (1987):

Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6.

Presentation of observed values related to reference values.

Clin. Chim. Acta 170, 33-42

EBHARDT, K. (2018):

Untersuchungen zum Einfluss von Sojazulagen bei Grassilagen mit unterschiedlichen Reineiweißgehalten auf Schadschubstanzen (Phenolamine) im Pansensaft in vitro.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

EICKEN, K. (2005a):

Mögliche gesundheitliche Probleme von Milchkühen bei Grassilage-betonten Rationen.

Nutztierpr. Aktuell 13, 13-16

- EICKEN, K. (2005b):
Erfahrungen aus der tierärztlichen Praxis bei Umsetzung bestimmter, gezielter Fütterungsempfehlungen.
Nutztierpr. Aktuell 14, 62-67
- EICKEN, K., u. U. TIEDEMANN (2013):
Wenn Grassilage krank macht.
Land & Forst 32, 33-35
- ELIAS, K. (1999):
Ruminale Fermentation unter chronisch-azidotischen Bedingungen (in-vitro) bei unterschiedlicher Vitamin B₁-Verfügbarkeit.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- ELLIOT, J. M., H. W. SYMONDS u. B. PIKE (1985):
Effect on feed intake of infusing sodium propionate or sodium acetate into a mesenteric vein of cattle.
J. Dairy Sci. 68, 1165-1170
- ERWIN, E. S., G. J. MARCO u. E. M. EMERY (1961):
Volatile fatty acid analyses of blood and rumen fluid by gas chromatography.
J. Dairy Sci. 44, 1768-1771
- EULITZ-MEDER, C., J. HARTUNG u. H. GELDERMANN (1989):
Determination of volatile fatty acids in the blood plasma of cattle before and after an infusion of propionate and butyrate.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 102, 145-148
- EVANS, E., J. G. BUCHANAN-SMITH u. G. K. MACLEOD (1975):
Postprandial patterns of plasma glucose, insulin and volatile fatty acids in ruminants fed low-and high-roughage diets.
J. Anim. Sci. 41, 1474-1479
- FELDMANN, M. (1992):
Auswirkungen von Aktivkohle auf Fermentationsvorgänge im Pansensaft des Rindes (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- FELIZ, B., D. R. WITT u. B. T. HARRIS (2003):
Propionic acidemia: a neurology case report and review of prior cases.
Arch. Pathol. Lab. Med. 127, e325-e328
- FINEGOLD, S. M. (2011):
State of the art; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism.
Anaerobe 17, 367-368

FORD, C. W., u. R. D. HARTLEY (1988):
Identification of phenols, phenolic acid dimers, and monosaccharides by gas-liquid chromatography on a capillary column.
J. Chromatogr. 436, 484-489

FORD, C. W., u. R. D. HARTLEY (1989):
GC/MS Characterisation of cyclodimers from p-coumaric and ferulic acids by photodimerisation- a possible factor influencing cell wall biodegradability.
J. Sci. Food Agric. 46, 301-310

FRANK, A. (1998):
Einfluß einer durch Fusarien verdorbenen Heucharge auf Keimzahlen ruminaler Bakteriengruppen (in-vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

GÄBEL, G., J. R. ASCHENBACH u. F. MÜLLER (2002):
Transfer of energy substrates across the ruminal epithelium: implications and limitations.
Anim. Health Res. Rev. 3, 15-30

GÄBEL, G., M. MAREK u. H. MARTENS (1993):
Influence of food deprivation on scfa and electrolyte transport across sheep reticulorumen.
J. Vet. Med. A 40, 339-344

GÄBEL, G., u. J. SEHESTED (1997):
SCFA transport in the forestomach of ruminants.
Comp. Biochem. Physiol. 118A, 367-374

GARRASTAZU, C., M. J. GIMENEZ, M. P. INIESTA, M. I. ARANGUEZ u. M. RUIZ-AMIL (1991a):
Propionyl-CoA Synthetase in mammary gland and liver of cows.
Rev. esp. fis. 47, 63-68

GARRASTAZU, C., M. P. INIESTA, M. I. ARANGUEZ u. M. RIUZ AMIL (1991b):
Comparative analysis of Propionyl-CoA Carboxylase from liver and mammary gland of mid-lactation cow.
Comp. Biochem. Physiol. 99B, 613-617

GAST, A. (2010):
Untersuchungen zum Einfluss von Grassilagen mit auffälligen Reineiweißgehalten auf die Zahl der Bakterien und der Protozoen im Pansensaft (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

- GEBHARDT, R. (1993):
Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes.
Lipids 28, 613-619
- GEBHARDT, R. (1998):
Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 1122-1128
- GIESECKE, D., u. H. K. HENDRICKS (1973):
Biologie und Biochemie der mikrobiellen Verdauung.
BLU-Verlagsgesellschaft, München, Bern, Wien, S. 9-57
- GLÄSSER, G., E. U. GRAEFE, F. STRUCK, M. VEIT u. R. GEBHARDT (2002):
Comparison of antioxidative capacities and inhibitory effects of cholesterol biosynthesis of quercetin and potential metabolites.
Phytomedicine 9, 33-40
- GLINWOOD, R., J. PETTERSON, A. ELHAM, V. NINKOVIC, M. BIRKETT u. J. PICKETT (2003):
Change in acceptability of barley plants to aphids after exposure to allelochemicals from couch-grass (*Elytrigia repens*).
J. Chem. Ecol. 29, 261-274
- GÖRES, N. (2016):
Einfluss von Soja auf den ruminalen Phenolgehalt und den Kohlenhydratstoffwechsel bei Grassilagen mit unterschiedlichen Reineiweißgehalten in vitro.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- GRABBER, J. H., R. D. HATFIELD, J. RALPH, J. ZON u. N. AMRHEIN (1995):
Ferulate cross-linking in cell walls isolated from maize cell suspensions.
Phytochem. 40, 1077-1082
- GRABBER, J. H., J. RALPH u. R. D. HATFIELD (2000):
Cross-linking of maize walls by ferulate dimerization and incorporation into lignin.
J. Agric. Food Chem. 48, 6106-6113
- GRABBER, J. H., J. RALPH, C. LAPIERRE u. Y. BARRIERE (2004):
Genetic and molecular basis of grass cell-wall degradability. I. Lignin-cell wall matrix interactions.
C. R. Biologies 327, 455-465
- GRESNER, N. (2011):
Untersuchungen zum Einfluss von Grassilagen mit niedrigen Reineiweißgehalten auf den Eiweißstoffwechsel im Pansensaft in-vitro.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

GROOT, P. H. E. (1975):

The activation of short-chain fatty acids by the soluble fraction of guinea-pig heart and liver mitochondria. The search for a distinct propionyl-CoA synthetase. *Biochim. Biophys. Acta* 380, 12-20

GRUBER, L. (2009):

Chemische Zusammensetzung, Analytik und Bedeutung pflanzlicher Gerüstsubstanzen in der Ernährung der Wiederkäuer. *Übers. Tierernährung* 37, 45-86

GRUBER, L., M. PRIES, F. J. SCHWARZ, H. SPIEKERS u. W. STAUDACHER (2006):

Schätzung der Futteraufnahme bei der Milchkuh. *DLG-Information* 1, 1-29

HARTLEY, R. D., u. E. C. JONES (1976):

Diferulic acid as a component of cell walls of *Lolium multiflorum*. *Phytochem.* 15, 1157-1160

HARTLEY, R. D., u. W. H. MORRISON III (1991):

Monomeric and dimeric phenolic acids released from cell walls of grasses by sequential treatment with sodium hydroxide. *J. Sci. Food Agric.* 55, 365-375

HARTLEY, R. D., W. H. MORRISON III, F. BALZA u. G. H. N. TOWERS (1990):

Substituted truxillic and truxinic acids in cell walls of *Cynodon dactylon*. *Phytochem.* 29, 3699-3703

HARTLEY, R. D., F. R. WHATLEY u. P. J. HARRIS (1988):

4,4'-Dihydroxytruxillic acid as a component of cell walls of *Lolium multiflorum*. *Phytochem.* 127, 349-351

HERBEIN, J. H., R. W. VAN MAANEN, A. D. MCGILLIARD u. J. W. YOUNG (1978):

Rumen propionate and blood glucose kinetics in growing cattle fed isoenergetic diets. *J. Nutr.* 108, 994-1001

HOBSON, P. N., u. B. H. HOWARD (1969):

Microbial transformations.

in: W. LENKEIT, K. BREIREM u. E. CRASEMANN (Hrsg.): *Handbuch der Tierernährung*.

Bd. 1, Verlag Paul Parey, Hamburg, S. 207-254

HÖHLING, A. (2000):

Auswirkungen von verschimmeltem Futter, chronischer Pansenazidose sowie Schwefel-Zulagen auf die Protozoenpopulation im Pansen (in vitro). Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HÖLTERSHINKEN, M. (1990):

In-vitro-Untersuchungen über die Wirkungen von Baquiloprim/Sulfadimidin auf die Fermentationsvorgänge im Pansensaft des Rindes.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HÖLTERSHINKEN, M., A. HÖHLING, N. HOLSTEN u. H. SCHOLZ (2004):

Influence of starvation on fermentation in bovine rumen fluid (in vivo).

in: 8th meeting of the Europ. Soc. of Vet. and Comparative Nutrition, Budapest 2004

HÖLTERSHINKEN, M., V. VLIZLO, M. MERTENS u. H. SCHOLZ (1992):

Untersuchungen zur Zusammensetzung von über Sonde bzw. Fistel gewonnenem Pansensaft des Rindes.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 99, 228-230

HOLDEMAN, L. V., R. W. KELLEY u. W. E. C. MOORE (1984):

Bacteroides.

in: N. R. KRIEG u. J. G. HOLT (Hrsg.): Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Bd. 1, Williams u. Wilkins, Baltimore, S. 604-631

HÜBNER, E. (2001):

Untersuchungen zum Gehalt von Thiamin und seinen Derivaten im Pansensaft des Rindes nach Verfütterung von mit *Alternaria alternata* verpilztem Heu (in vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HUNGATE, R. E. (1966):

The rumen and its microbes.

Academic Press, New York, London

HUNGER, T. (2014):

Untersuchungen zum Flavonoidgehalt im Blut von Rindern.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HUNSCHE, C. (2017):

In vitro Verdauungsstudien im RUSITEC mit Pansensaft vom Rind zum Vorkommen von phenolhaltigen Substanzen aus Grassilagen sowie deren Bindungsverhalten mit Eiweißen.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HUNTINGTON, G. B., u. P. J. REYNOLDS (1983):

Net volatile fatty acid absorption in nonlactating holstein cows.

J. Dairy Sci. 66, 86-92

HUSEK, P., J. A. RIJKS, P. A. LECLERCQ u. C. A. CRAMERS (1990):

Fast Esterification of fatty acids with alkyl chloroformates. Optimization and application in gas chromatography.

J. High Resolut. Chromatogr. 13, 633-638

HUSVETH, F., u. T. GAAL (1988):

Determination of volatile fatty acids in the blood of ruminants by gas-chromatography.

J. Vet. Med. A 35, 193-199

ILLE, M. (2017):

Auswirkungen von Soja und Grassilagen mit unterschiedlichen Reineiweißgehalten auf den ruminalen Eiweißstoffwechsel in vitro.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

ILLMAN, R. J., u. D. L. TOPPING (1985):

Effects of dietary oat bran on faecal steroid excretion, plasma volatile fatty acids and lipid synthesis in the rat.

Nutr. Res. 5, 839-846

ILLMAN, R. J., D. L. TOPPING, G. H. McINTOSH, R. P. TRIMBLE, G. B. STORER, M. N. TAYLOR u. B. Q. CHENG (1988):

Hypocholesterolaemic effects of dietary propionate: studies in whole animals and perfused rat liver.

Ann. Nutr. Metab. 32, 95-107

IYAMA, K., T. B.-T. LAM u. B. A. STONE (1994):

Covalent cross-links in the cell wall.

Plant Physiol. 104, 315-320

IMOTO, S., u. S. NAMIOKA (1978):

VFA metabolism in the pig.

J. Anim. Sci. 47, 479-487

IRLE, A. (2011):

Untersuchungen zum Einfluss von Clostridiengaben bei Grassilagen mit auffällig niedrigen Reineiweißanteilen auf die Pansenfermentation (in vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

JANSON, C. (2001):

Einfluß von mit *Cladosporium herbarum* bzw. *Fusarium graminearum* künstlich verpilztem Heu auf Fermentation und Thiaminstoffwechsel im Pansen des Rindes (in vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss

JASPER, M. (2000):

Untersuchungen zum Einfluß von Sulfat auf den Thiamin- und Thiaminderivatgehalt im bovinen Pansensaft (in vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

- JENSEN, K. C., C. FRÖMKE, B. SCHNEIDER, P. DO DUC, F. GUNDLING, K. BIRNSTIEL, F. SCHÖNHERR, T. SCHEU, A. KAISER-WICHERN, S. WOULDSTRA, C. SEYBOLDT, M. HOEDEMAKER u. A. CAMPE (2019):
Case-control study on factors associated with a decreased milk yield and a depressed health status of dairy herds in northern Germany.
BMC Vet. Res. 15, 1-11
- KAMPHUES, J., M. COENEN, K. EDER, C. IBEN, E. KIENZLE, A. LIESEGANG, Q. ZEBELI u. J. ZENTEK (2014):
Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung.
12. Aufl., Verlag M. & H. Schaper, Hannover
- KATO, N., N. TOSA, T. DOUDOU u. T. IMAMURA (1983):
Effects of dietary quercetin on serum lipids.
Agric. Biol. Chem. 47, 2119-2120
- KILLENBERG, P. G., E. D. DAVIDSON u. L. T. WEBSTER (1971):
Evidence for a medium-chain fatty acid: coenzyme A ligase (adenosine monophosphate) that activates salicylate.
Mol. Pharmacol. 7, 260-268
- KIM, S.-J., S.-H. BOK, S. LEE, H.-J. KIM, M.-K. LEE, Y. B. PARK u. M.-S. CHOI (2005):
Anticholesterolemic effect of 3,4-di(OH)-phenylpropionic amides in high-cholesterol fed rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 208, 29-36
- KONDO, T., K. MIZUNO u. T. KATO (1990):
Cell wall-boud p-coumaric and ferulaic acids in italian ryegrass.
Can. J. Plant Sci. 70, 495-499
- KRAHENBUHL, S., u. E. P. BRASS (1991):
Inhibition of hepatic propionyl-CoA synthetase activity by organic acids. Reversal of propionate inhibition of pyruvate metabolism.
Biochem. Pharmacol. 41, 1015-1023
- KRAMER, H. (1993):
Auswirkungen von Aditoprim auf Fermentationsvorgänge im Pansensaft des Rindes (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- KRAUSE, P. (2002):
Untersuchungen zum Thiamingehalt und seinen Derivaten im Pansensaft des Rindes nach Verfütterung von mit *Ulocladium chartarum* verpilztem Heu unter Thiaminzulage (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

- KRISTENSEN, N. B. (2000):
Quantification of whole blood short-chain fatty acids by gas chromatographic determination of plasma 2-chloroethyl derivatives and correction for dilution space in erythrocytes.
Acta Agric. Scand. Sect. A, Animal Sci. 50, 231-236
- KRISTENSEN, N. B., A. DANFAER u. N. ANGERGAARD (1998):
Absorption and metabolism of short-chain fatty acids in ruminants.
Arch. Anim. Nutr., 51, 165-175
- KRISTENSEN, N. B., G. B. HUNTINGTON u. D. L. HARMON (2005):
Splanchnic carbohydrate and energy metabolism in growing ruminants.
in: D. G. BURRIN u. H. MERSMANN (Hrsg.): *Biology of metabolism in growing animals*.
Verlag Elsevier Limited, S. 405-432
- KRISTENSEN, N. B., S. G. PIERZYNOWSKI u. A. DANFAER (2000):
Net portal appearance of volatile fatty acids in sheep intraruminally infused with mixtures of acetate, propionate, isobutyrate, butyrate, and valerate.
J. Anim. Sci. 78, 1372-1379
- KRIZSAN, S. J., F. WESTAD, T. ADNOY, E. ODDEN, S. E. AAKRE u. A. T. RANDBY (2007):
Effect of volatile compounds in grass silage on voluntary intake by growing cattle.
Anim. 1, 283-292
- KUROWSKA, E. M., N. M. BORRADAILE, J. D. SPENCE u. K. K. CARROLL (2000):
Hypocholesterolemic effects of dietary citrus juices in rabbits.
Nutr. Res. 20, 121-129
- LAEGER, T., S. GÖRS, C. C. METGES u. B. KUHLA (2012):
Effect of feed restriction on metabolites in cerebrospinal fluid and plasma of dairy cows.
J. Dairy Sci. 95, 1198-1208
- LAEGER, T., H. SAUERWEIN, A. TUCHSCHERER, O. BELLMANN, C. C. METGES u. B. KUHLA (2013):
Concentrations of hormones and metabolites in cerebrospinal fluid and plasma of dairy cows during the periparturient period.
J. Dairy Sci. 96, 2883-2893
- LICHTENTHALER, H. K., u. J. SCHWEIGER (1998):
Cell wall bound ferulic acid, the major substance of the blue-green fluorescence emission of plants.
J. Plant Physiol. 152, 272-282

LOMAX, M. A., u. G. D. BAIRD (1983):

Blood flow and nutrient exchange across the liver and gut of the dairy cow.

Br. J. Nutr. 49, 481-496

LOMAX, M. A., G. D. BAIRD, C. B. MALLINSON u. H. W. SYMONDS (1979):

Differences between lactating and non-lactating dairy cows in concentration and secretion rate of insulin.

Biochem. J. 180, 281-289

LU, F., u. J. RALPH (1999):

Detection and determination of *p*-coumaroylated units in lignins.

J. Agric. Food Chem. 47, 1988-1992

LUCKE, S. (2013):

Methoden zur Bestimmung von medizinischen Referenzbereichen für labordiagnostische Parameter.

Greifswald, Univ., Inst. für Biometrie und Medizinische Informatik, Diss.

LUMPP, L. (2011):

Einfluss von Grassilagen mit niedrigen Reineiweißanteilen auf den

Kohlenhydratstoffwechsel im Pansensaft in-vitro.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

MACFABE, D. F. (2012):

Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders.

Microb. Ecol. Health Dis. 23, 1-24

MACFABE, D. F. (2015):

Enteric short chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria and mind: implications in autism spectrum disorders.

Microb. Ecol. Health Dis. 26, 28177-28191

MACFABE, D. F., D. P. CAIN, K. RODRIGUEZ-CAPOTE, A. E. FRANKLIN, J. E. HOFFMAN, F. BOON, A. R. TAYLOR, M. KAVALIERS u. K. P. OSSENKOPP (2007):

Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: Possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders.

Behav. Brain Res. 176, 149-169

MAHADEVAN, V., u. L. ZIEVE (1969):

Determination of volatile free fatty acids of human blood.

J. Lipid Res. 10 338-341

- MAIWORM, K. (1994):
Wirkung havarierter Maissilage auf Fermentationsvorgänge im Pansensaft des Rindes (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- MALDINI, G., u. M. S. ALLEN (2018):
Temporal effects of ruminal propionic acid infusion on feeding behavior of Holstein cows in the postpartum period.
J. Dairy Sci. 101, 3077-3084
- MALDINI, G., u. M. S. ALLEN (2019):
Effects of rate and amount of propionic acid infused into the rumen on feeding behavior of Holstein cows in the postpartum period.
J. Dairy Sci. 102, 8120-8126
- MARKWALDER, H. U., u. H. NEUKOM (1976):
Diferulic acid as a possible crosslink in hemicelluloses from wheat germ.
Phytochem. 15, 836-837
- MARTENS, H., G. BREVES, u. S. LEONHARDT-MAREK (2005):
Funktionen der Vormägen.
in: ENGELHARDT, W., G. BREVES (Hrsg.): Physiologie der Haustiere.
Enke Verlag, Stuttgart, 357-374
- MARTIN, A. K. (1982):
The origin of urinary aromatic compounds excreted by ruminants. 2. The metabolism of phenolic cinnamic acids to benzoic acid.
Br. J. Nutr. 47, 155-164
- MARTIN, F. H., u. C. A. BAILE (1972):
Feed intake of goats and sheep following acetate or propionate injections into rumen, ruminal pouches, and abomasum as affected by local anesthetics.
J. Dairy Sci. 55, 606-613
- MARTY, J., u. M. VERNAY (1984):
Absorption and metabolism of the volatile fatty acids in the hind-gut of the rabbit.
Br. J. Nutr. 51, 265-277
- MATSUISHI, T., D. A. STUMPF u. K. CHRISLIP (1991):
The effect of malate on propionate mitochondrial toxicity.
Biochem. Med. Met. Biol. 46, 177-184
- MAURUSCHAT, A. (1996):
Untersuchungen zum Einfluß von Roquefortin auf Fermentationsvorgänge im Panseninhalt des Rindes (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

MISHRA, M., F. A. MARTZ, R. W. STANLEY, H. P. JOHNSON, J. R. CAMPBELL u. E. HILDEBRAND (1970):

Effect of diet and ambient temperature-humidity on ruminal pH, oxydation reduction potential, ammonia and lactic acid in lactating cows.

J. Anim. Sci. 30, 1023-1028

MITTROWANN, M. (1999):

Untersuchungen zum Einfluß von Sulfid auf den Thiamin- und Derivatgehalt im bovinen Pansensaft (in-vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

MORLAND, C., A. S. FROLAND, M. N. PETTERSEN, J. STORM-MATHISEN, V. GUNDERSEN, F. RISE u. B. HASSEL (2018):

Propionate enters GABAergic neurons, inhibits GABA transaminase, causes GABA accumulation and lethargy in a model of propionic acidemia.

Biochem. J. 475, 749-758

MÜLLER-ÖZKAN, E. (2002):

Untersuchungen zu möglichen Auswirkungen anionischer Futterzusätze auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Pansen des Rindes (in vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

MURAMATSU, K., M. FUKUYO u. Y. HARA (1986):

Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats.

J. Nutr. Sci. Vitaminol. 32, 613-622

MURASE, M., Y. KIMURA u. Y. NAGATA (1995):

Determination of portal short-chain fatty acids in rats fed various dietary fibers by capillary gas chromatography.

J. Chromatogr. B Biomed. Appl. 664, 415-420

NGUYEN, N. H. T., C. MORLAND, S. V. GONZALEZ, F. RISE, J. STORM-MATHISEN, V. GUNDERSEN u. B. HASSEL (2007):

Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized oxidatively by glia. Relevance for propionic acidemia.

J. Neurochem. 101, 806-814

NISHINA, P. M., u. R. A. FREEDLAND (1990):

Effects of propionate on lipid biosynthesis in isolated rat hepatocytes.

J. Nutr. 120, 668-673

OBA, M., u. M. S. ALLEN (2003a):

Dose-response effects of intraruminal infusion of propionate on feeding behavior of lactating cows in early or midlactation.

J. Dairy Sci. 86, 2922-2931

- OBA, M., u. M. S. ALLEN (2003b):
Extent of hypophagia caused by propionate infusion is related to plasma glucose concentration in lactating dairy cows.
J. Nutr. 133, 1105-1112
- OBA, M., u. M. S. ALLEN (2003c):
Intraruminal infusion of propionate alters feeding behavior and decreases energy intake of lactating dairy cows.
J. Nutr. 133, 1094-1099
- ODENKIRCHEN, S. (1992):
Auswirkungen von Kupfersulfat auf die in-vitro-Fermentation von Pansensaft.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- ÖZMEN, S. (2014):
Untersuchungen zur Biosynthese und Degradation sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe in der Rinderernährung.
Hannover, G. W. Leibniz Univ., Nat. Fak., Diss.
- OLDENDORF, W. H. (1973):
Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids.
Am. J. Physiol. 224, 1450-1453
- ORPIN, G. C. (1976):
The characterization of the rumen bacterium Eadie's Oval, *Magnoovum gen. nov. eadii sp. nov.*
Arch. Microbiol. 111, 155-159
- PERRIER, R., E. FERCHAL, C. DURIER u. M. DOREAU (1994):
Effect of undernutrition on the ability of the sheep rumen to absorb volatile fatty acids.
Reprod. Nutr. Dev. 34, 341-347
- PERRY, T. L., S. HANSEN, S. DIAMOND, B. BULLIS, C. MOK u. S. B. MELANCON (1970):
Volatile fatty acids in normal human physiological fluids.
Clin. Chim. Acta 29, 369-374
- PETERS, J. P., u. J. M. ELLIOT (1984a):
Endocrine changes with infusion of propionate in the dairy cow.
J. Dairy Sci. 67, 2455-2459
- PETERS, J. P., u. J. M. ELLIOT (1984b):
Urinary excretion of acetate and propionate by the Holstein cow as affected by physiological state and propionate infusion.
J. Dairy Sci. 67, 698-701

- PETERS, S. G., E. W. POMARE u. C. A. FISHER (1992):
Portal and peripheral blood short chain fatty acid concentrations after caecal lactulose instillation at surgery.
Gut 33, 1249-1252
- PITT, R. E., J. S. VAN KESSEL, D. G. FOX, A. N. PELL, M. C. BARRY u. P. J. VAN SOEST (1996):
Prediction of ruminal volatile fatty acids and pH within the net carbohydrate and protein system.
J. Anim. Sci. 74, 226-244
- PLITT, U. (1995):
Einfluß von verpilztem Gras auf intraruminale Fermentation und Thiaminstoffwechsel des Rindes (in-vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- PLÖNTZKE, J., M. BERG, A. OLANY, S. LEONHARD-MAREK, K. E. MÜLLER u. S. RÖBLITZ (2013):
Modeling potassium balance in dairy cows.
ZIB-Report 13-09. Zuse Institute, Berlin, Germany.
- POMARE, E. W., W. J. BRANCH u. J. H. CUMMINGS (1985):
Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood.
J. Clin. Invest. 75, 1448-1454
- POWERS, L., M. K. OSBORN, D. YANG, C. L. KIEN, R. D. MURRAY, M. BEYLOT u. H. BRUNENGRABER (1995):
Assay of the concentration and stable isotope enrichment of short-chain fatty acids by gas chromatography/mass spectrometry.
J. Mass Spectrometr. 30, 747-754
- RAAZ, A. (1993):
Aktivitätsveränderungen (in vitro) von Pansensaft des Rindes in Abhängigkeit von Art und Dauer der extraruminalen Lagerung.
Hannover, Tierärztl. Hochsch.,Diss.
- RALPH, J., S. QUIDEAU, J. H. GRABBER u. R. D. HATFIELD (1994):
Identification and synthesis of new ferulic acid dehydrodimers present in grass cell walls.
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3485-3498
- RATHJENS, U. (1999):
Auswirkungen von Hefezulagen auf Fermentationsvorgänge im chronischazidotischen Pansensaft (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

- RAUN, B. M. L., u. N. B. KRISTENSEN (2011):
Metabolic effects of feeding ethanol or propanol to postpartum transition Holstein cows.
J. Dairy Sci. 94, 2566-2580
- REMESY, C., u. C. DEMIGNE (1974):
Determination of volatile fatty acids in plasma after ethanolic extraction.
Biochem. J. 141, 85-91
- REMESY, C., C. DEMIGNE u. F. CHARTIER (1980):
Origin and utilization of volatile fatty acids in the rat.
Reprod. Nutr. Develop. 20, 1339-1349
- REMESY, C., C. DEMIGNE u. C. MORAND (1995):
Metabolism of short-chain fatty acids in the liver.
in: J. H. CUMMINGS, J. L. ROMBEAU u. T. SAKATA (Hrsg.): Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids.
Cambridge University Press, Cambridge
- REYNOLDS, C. K., P. C. AIKMAN, B. LUPOLI, D. J. HUMPHRIES u. D. E. BEEVER (2003):
Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation.
J. Dairy Sci. 86, 1201-1217
- REYNOLDS, P. J., u. G. B. HUNTINGTON (1988):
Net portal absorption of volatile fatty acids and L(+)-lactate by lactating Holstein cows.
J. Dairy Sci. 71, 124-133
- REYNOLDS, C. K., G. B. HUNTINGTON, H. F. TYRRELL u. P. J. REYNOLDS (1988):
Net metabolism of volatile fatty acids, D-beta-hydroxybutyrate, nonesterified fatty acids, and blood gasses by portal-drained viscera and liver of lactating Holstein cows.
J. Dairy Sci. 71, 2395-2405
- RICKS, C. A., u. R. M. COOK (1981a):
Partial purification of enzymes of bovine kidney mitochondria activating volatile fatty acids.
J. Dairy Sci. 64, 2344-2349
- RICKS, C. A., u. R. M. COOK (1981b):
Regulation of volatile fatty acid uptake by mitochondrial acyl CoA synthetases of bovine liver.
J. Dairy Sci. 64, 2324-2335

RODRIGUES, M. A. M., C. M. GUEDES, J. W. CONE, A. H. VAN GELDER, L. M. M. FERREIRA u. C. A. SEQUEIRA (2007):

Effects of phenolic acid structures on meadow hay digestibility.
Anim. Fed. Sci. Tech. 136, 297-311

ROJEN, B. A., P. LUND u. N. B. KRISTENSEN (2008):

Urea and short-chain fatty acids metabolism in Holstein cows fed a low-nitrogen grass-based diet.

Animal 2, 500-513

ROSE, S., S. C. BENNURI, K. F. MURRAY, T. BUIE, H. WINTER u. R. E. FRYE (2017):

Mitochondrial dysfunction in the gastrointestinal mucosa of children with autism: a blinded case-control study.

Plos one 12, e0186377

[URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186377>]

ROUAU, X., V. CHEYNIER, A. SURGET, D. GLOUX, C. BARRON, E. MEUDER, J. LOUIS-MONTERO u. M. CRITON (2003):

A dehydrotrimer of ferulic acid from maize bran.

Phytochem. 63, 899-903

ROZA, J. M., Z. XIAN LIU u. N. GUTHRIE (2007):

Effect of citrus flavonoids and tocotrienols on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic subjects.

Altern. Ther. Health Med. 13, 44-48

RUIJSCHOP, R. M. A. J., A. E. M. BOELRIJK u. M. C. TE GIFFEL (2008):

Satiety effects of a dairy beverage fermented with propionic acid bacteria.

Int. Dairy J. 18, 945-950

RUSSEL, J. B., u. R. L. BALDWIN (1978):

Substrate preferences in rumen bacteria: evidence of catabolite regulatory mechanisms.

Appl. Environ. Microbiol. 36, 319-329

RYAN, J. P. (1980):

Determination of volatile fatty acids and some related compounds in ovine rumen fluid, urine, and blood plasma, by gas-liquid chromatography.

Anal. Biochem. 108, 374-384

SCHATOWITZ, B., u. G. GERCKEN (1988):

Simultaneous determination of C₂-C₂₂ non-esterified fatty acids and other metabolically relevant carboxylic acids in biological material by gas chromatography of their benzyl esters.

J. Chromatogr. 425, 257-268

- SCHEIFINGER, C. C., u. M. J. WOLIN (1973):
Propionate formation from cellulose and soluble sugars by combined cultures of *Bacteroides succinogenes* and *Selenomonas ruminantium*.
Appl. Microbiol. 26, 789-795
- SCHIRMER, M. (1990):
Untersuchungen (RUSITEC-System) zum Einfluss von Baquiloprim® auf die Pansenfermentation beim Rind.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- SCHULTE, C. (2018):
Auswirkungen unterschiedlicher Reineiweißgehalte am Rohprotein auf die Aminosäuregehalte in Grassilagen sowie deren Effekte auf ausgewählte Fermentationsparameter im Pansen (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- SCHULZ, M., A. FRIEBE, P. KÜCK, M. SEIPEL M u. H. SCHNABL (1994):
Allelopathic effects of living quackgrass (*Agropyron repens* L.). Identification of inhibitory allelochemicals exuded from rhizome borne roots.
J. Appl. Bot. 68, 195-200
- SHARMA, R. D. (1979a):
Effect of various isoflavones on lipid levels in Triton-treated rats.
Atherosclerosis 33, 371-375
- SHARMA, R. D. (1979b):
Isoflavones and hypercholesterolemia in rats.
Lipids 14, 535-539
- SHEPERD, A. C., u. D. K. COMBS (1998):
Long-term effects of acetate and propionate on voluntary feed intake by midlactation cows.
J. Dairy Sci. 81, 2240-2250
- SLYTER, L. L. (1976):
Influence of acidosis on rumen function.
J. Anim. Sci. 43, 910-929
- STEIN, J., J. KULEMEIER, B. LEMBCKE u. W. F. CASPARY (1992):
Simple and rapid method for determination of short-chain fatty acids in biological materials by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection.
J. Chromatogr. 576, 53-61
- STEWART, C. S., H. J. FLINT u. M. P. BRYANT (1997):
The rumen bacteria.
in: P. N. HOBSON u. C. S. STEWART (Hrsg.): *The rumen microbial ecosystem*.
Verlag Blackie Academic & Professional, London, S. 10-72

STOCKS, S. E., u. M. S. ALLEN (2012):

Hypophagic effects of propionate increase with elevated hepatic acetyl coenzyme A concentration for cows in the early postpartum period.

J. Dairy Sci. 95, 3259-3268

STOCKS, S. E., u. M. S. ALLEN (2013):

Hypophagic effects of propionic acid are not attenuated during a 3-day infusion in the early postpartum period in Holstein cows.

J. Dairy Sci. 96, 4615-4623

STOCKS, S. E., u. M. S. ALLEN (2014):

Effects of lipid and propionic acid infusions on feed intake of lactating dairy cows.

J. Dairy Sci. 97, 2297-2304

STORER, G. B., R. P. TRIMBLE, R. J. ILLMAN, A. M. SNOSWELL u. D. L.

TOPPING (1983):

Effects of dietary oat bran and diabetes on plasma and caecal volatile fatty acids in the rat.

Nutr. Res. 3, 519-526

STÜRZL, H., u. C. GUTENBRUNNER (2009):

SAS Makro UNISTATS 2.0 – Ein universelles Werkzeug.

in: Planung und Auswertung von Versuchen. S. 271-284

http://de.saswiki.org/images/3/3c/13.KSFE-2009-Stuerzl-Makro_UNISTATS_2.0.pdf

STUMPF, F. (2018):

A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids.

Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol. 470, 571-598

SU, Z., Z. TENG, C. GUANG-JUN, Y. RUI, M. NAEEM, N. RAJPUT u. S. XIANG-ZHEN (2014):

The metabolism of volatile fatty acids by portal-drained viscera and liver of goats fed diets with different forage to concentrate ratio.

Pakistan J. Zool. 46, 391-400

SUTTON, J. D., M. S. DHANOA, S. V. MORANT u. J. FRANCE (2003):

Rates of production of acetate, propionate, and butyrate in the rumen of lactating dairy cows given normal and low-roughage diets.

J. Dairy Sci. 86, 3620-3633

TABARU, H., E. KADOTA, H. YAMADA, N. SASAKI u. A. TAKEUCHI (1988):

Determination of volatile fatty acids and lactic acid in bovine plasma and ruminal fluid by high performance liquid chromatography.

Jpn. J. Vet. Sci. 50, 1124-1126

TANGERMAN, A., A. VAN SCHAIK, M. T. MEUWESE-ARENDS u. J. H. M. VAN TONGEREN (1983):

Quantitative determination of C2-C3 volatile fatty acids in human serum by vacuum distillation and gas chromatography.

Clin. Chim. Acta 133, 341-348

THACKER, P. A., u. J. P. BOWLAND (1981):

Effects of propionic acid on serum lipids and lipoproteins of pigs fed diets supplemented with soybean meal or canola meal.

Can. J. Anim. Sci. 61, 439-448

THACKER, P. A., M. O. SALOMONS, F. X. AHERNE, L. P. MILLIGAN u. J. P. BOWLAND (1981):

Influence of propionic acid on cholesterol metabolism of pigs fed hypercholesterolemic diets.

Can. J. Anim. Sci. 61, 969-975

THEERMANN, S. (2011):

Untersuchungen zum Einfluss von Grassilagen mit auffällig niedrigen Reineiweißanteilen auf Aminosäuren und Biogene Amine im Pansensaft (in vitro). Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

THOMSEN, A. (2018):

Untersuchungen zum Stoffwechsel von Aminen und Polyaminen bei Einsatz von Grassilagen mit unterschiedlichen Reineiweißgehalten unter Zulage von Soja im Pansen in vitro.

Hannover, Tierärztl. Hochsch. Diss.

TIADEN, C. (2000):

Einfluß von *Epicoccum nigrum* auf die Fermentationsvorgänge im Pansensaft des Rindes unter besonderer Berücksichtigung des Thiaminstoffwechsels (in vitro).

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

TOLLINGER, C. D., H. J. VREMAN u. M. W. WEINER (1979):

Measurement of acetate in human blood by gas chromatography: Effects of sample preparation, feeding, and various diseases.

Clin. Chem. 25, 1787-1790

TOPPING, D. L., R. J. ILLMAN, J. M. CLARKE, R. P. TRIMBLE, K. A. JACKSON u. Y. MARSONO (1993):

Dietary fat and fiber alter large bowel and portal venous volatile fatty acids and plasma cholesterol but not biliary steroids in pigs.

J. Nutr. 123, 133-143

VALIMANA-TRAVERSO, J., S. MORANTE-ZARCERO, D. PEREZ-QUINTANILLA, M. ANGELES-GARCIA, I. SIERRA u. M. L. MARINA (2018):
Cationic amine-bridged periodic mesoporous organosilica materials for off-line solid-phase extraction of phenoxy acid herbicides from water samples prior to their simultaneous enantiomeric determination by capillary electrophoresis.
J. Chromatogr. A 1566, 146-157

VAN EIJK, H. M. H., J. G. BLOEMEN u. C. H. C. DEJONG (2009):
Application of liquid chromatography-mass spectrometry to measure short chain fatty acids in blood.
J. Chromatogr. B 877, 719-724

VAN GYLSWYK, N. O., E. J. MORRIS u. H. J. ELS (1980):
Sporulation and cell wall structure of *Clostridium polysaccharolyticum* comb.nov. (Formerly *Fusobacterium polysaccharolyticum*)
J. Gen. Microbiol. 121, 491-493

WANG L., G. ZHANG, L. YANG u. Y. ZHANG (2020):
Effects of high forage/concentrate diet on volatile fatty acid production and the microorganisms involved in VFA production in cow rumen.
Anim. 10, 223
[URL: <https://doi.org/10.3390/ani10020223>]

WENDELKEN, G. (2000):
Untersuchung des Thiamingehalts im Pansensaft bei niedrigen pH-Werten und wechselnder Thiaminzufuhr (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

WEIGAND, E., J. W. YOUNG u. A. D. MCGILLIARD (1972):
Extent of Propionate metabolism during absorption from the bovine ruminoreticulum.
Biochem. J. 126, 201-209

WICHERN, A. (2011):
Untersuchungen zum Einfluss von Grassilagen mit auffällig niedrigen Reineiweißanteilen auf bislang nicht identifizierte Substanzen im Pansensaft (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

WICHERN, A., N. GRESNER, S. THEERMANN u. M. HÖLTERSHINKEN (2013):
Auswirkungen einer verringerten oder ausbleibenden Futteraufnahme auf die Pansenfermentation und die Tiergesundheit.
Prakt. Tierarzt 94, 58-66

WITTE, B. (1998):
Untersuchungen zum Gehalt von Thiamin und seinen Derivaten in Vollblut und Blutplasma bei Rindern sowie deren Verhältnis zum Transketolasetest.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

WITTERS, P., E. DEBBOLD, K. CRIVELLY, K. VANDE KERCKHOVE, K. CORTHOOTS, B. DEBBOLD, H. ANDERSSON, L. VANNIEUWENBORG, S. GEUENS, M. BAUMGARTNER, T. KOZICZ., L. SETTLES u. E. MORAVA (2016):
Autism in patients with propionic acidemia.
Mol. Genet. Metab. 119, 317-321

WOLIN, M. J., T. L. MILLER u. C. S. STEWART (1997):
Microbe-microbe interactions.
in: P. N. HOBSON u. C. S. STEWART (Hrsg.): The rumen microbial ecosystem.
Verlag Blackie Academic & Professional, London, S. 467-491

WONGKITTICHOTE, P., N. AH MEW u. K. A. CHAPMAN (2017):
Propionyl-CoA carboxylase – A review.
Mol. Genet. Metab. 122, 145-152

WRIGHT, R. S., J. W. ANDERSON u. S. R. BRIDGES (1990):
Propionate inhibits hepatocyte lipid synthesis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 195, 26-9

WU, H., T. HAIG, J. PRATLEY, D. LEMERLE u. M. AN (2001):
Allelochemicals in wheat (*Triticum aestivum* L.): Variation of phenolic acids in shoot tissues.
J. Chem. Ecol. 27, 125-135

WULFF, C. (2001):
Untersuchungen zum Thiamin- und Thiaminderivatgehalt im Pansensaft des Rindes nach Verfütterung von mit *Mucor racemosus* Fresenius verpilztem Heu (in vitro).
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

ZHANG, Q., S. L. KOSER, B. J. BEQUETTE u. S. S. DONKIN (2015):
Effect of propionate on mRNA expression of key genes for gluconeogenesis in liver of dairy cattle.
J. Dairy Sci. 98, 8698-8709

ZHAO, Z., Y. EGASHIRA u. H. SANADA (2005):
Phenolic antioxidants richly contained in corn bran are slightly bioavailable in rats.
J. Agric. Food Chem. 53, 5030-5035

ZHAO, G., J. LIU, M. NYMAN u. J. A. JÖNSSON (2007):
Determination of short-chain fatty acids in serum by hollow fiber supported liquid membrane extraction coupled with gas chromatography.
J. Chrom. B 846, 202-208

ZIPORI, G. (1989):
Einfluss der oralen Applikation von Baquiloprim-Sulfadimidin auf die in-vitro-Fermentation im Pansensaft vom Rind.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

ZWAIGENBAUM, L., u. M. PENNER (2018):
Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation.
BMJ 361, k1674
[URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1674>]

9 Anhang

9.1 Weiterführende Literatur zu speziellen Themen des Pansenstoffwechsels

Tab. 9.1: Bisherige Dissertationen mit ihren Schwerpunkten aus dem Pansenlabor der Klinik für Rinder der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Literaturschwerpunkt	Autor/Jahr
Kohlenhydratstoffwechsel Celluloseabbau Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels	ZIPORI 1989; DIRKSEN 1990; KRAKOW 1992*; ODENKIRCHEN 1992
Stickstoffstoffwechsel	HÖLTERSHINKEN 1990
Der Pansen als Ökosystem	SCHIRMER 1990*
Purinstoffwechsel	FELDMANN 1992
Antibiotikawirkungen auf Pansenfermentationsvorgänge	KRAMER 1993
Fremdbakterien im Pansen Bedeutung der Pansenbakterien Interaktionen zwischen Pansenbakterien	RAAZ 1993; MAURUSCHAT 1996*; FRANK 1998*
Wirkungen von Pansenstimulantien auf die Pansenfermentation	BECKER 1994*
Mykotoxinwirkungen auf die Pansenfermentation	MAIWORM 1994*
Einfluss von <i>Saccharomyces cerevisiae</i> auf die Pansenfermentation	DE FIGUEIREDO 1994*
Thiaminstoffwechsel	PLITT 1995*; WITTE 1998
Aminosäurestoffwechsel	BRÖCKER 1996*
Kompartimentsysteme des Pansens	ELIAS 1999*
Einfluss von Schwefel auf die Fermentationsvorgänge des Pansens	MITTROWANN 1999*
Chronische Pansenazidose, Amylase	RATHJENS 1999*
Bedeutung der Pansenprotozoen	HÖHLING 2000*
Der ruminale intermediäre Wasserstoff	TIADEN 2000*
Vitaminstoffwechsel im Pansen	WENDELKEN 2000*
Lipidstoffwechsel mittel- und langkettiger Fettsäuren	JASPER 2000*
Vergleich aller weltweit durchgeführten RUSITEC-Versuche	HÜBNER 2001*
Wachstumsstoffe für Pansenbakterien	JANSON 2001*
Bedeutung der Pansenpilze	WULFF 2001*
Bedeutung der Rohfaser im Pansen	KRAUSE 2002*
Sauerstoff im Pansen	MÜLLER-ÖZKAN 2002*

Fortsetzung Tab. 9.1

Literaturschwerpunkt	Autor/Jahr
Energiegebundene Reaktionen im Pansenstoffwechsel	CHAWANIT 2003*
Rohprotein- u. Reineiweißgehalte in Grassilagen	GAST 2010*
Wachstumshemmende Stoffe für Pansenbakterien	LUMPP 2011*
Proteinstoffwechsel im Pansen	GRESNER 2011*
GABA	THEERMANN 2011*
Auswirkungen von Futterentzug auf die Pansenfermentation	WICHERN 2011*
Symbiose Protozoen u. Bakterien; Fremdbakterien im Pansen	IRLE 2011*
Abwehrstoffe von Pflanzen	ÖZMEN 2014 (Dr. rer. nat. Univ. Hannover)
Ab- u. Umbau von Flavonoiden im Pansen	HUNGER 2014
Eigenschaften von Proteinen in Soja, Gras und Raps	GÖRES 2016*
Pansenbakterien im Eiweißstoffwechsel; Polypeptidabbau und zugehörige Enzyme; Bacteriocine	ILLE 2017*
Phenol-/Proteinbildung, Vorkommen von Phenolen, Umbauvorgänge im Pansen	HUNSCHE 2017*
Vorkommen und Wirkung von nichtproteinogenen Aminosäuren	SCHULTE 2018*
Aminstoffwechsel in Futterpflanzen, An- und Umbau von Aminen im Pansen	THOMSEN 2018*
Zeolithwirkungen bei Nutztieren	KALLMEYER 2018
Abbau von Schadsstoffen im Pansen	EBHARDT 2018*
Veränderungen der Pflanze während der Silierung	ERMEL (in Vorbereitung)
Abbau von (Poly)phenolen, Übertragung auf den Pansen	FRIEHOLD (2019)

Die mit * gekennzeichneten Autoren haben ihre Untersuchungen mittels RUSITEC-System durchgeführt.

9.2 Ergänzungen zu Kap. 2.3.1

Tab. 2.7: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Essigsäure im Blut verschiedener Spezies

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Rind/k. A.	venös: 390,5-1148 venös (Plasma): 728 venös (Vollblut): 703	ANNISON 1954
Essigsäure	GC	Rind, laktierend 7 kg Kraffutter und 8 kg Heu Rind, nichtlaktierend 2 kg Kraffutter und 8 kg Heu	arteriell: 2141 ^{Px} 2881 ^{By} venös (Portalvene): 3470 ^{Px} 4345 ^{By} hepatisch: 3650 ^{Px} 4837 ^{By} arteriell: 3311 ^Z venös (Portalvene): 5361 ^Z hepatisch: k. A. P Plasma B Vollblut x n = 2 y n = 5 z n = 3	BAIRD et al. 1975

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Rind niedriger Raufutteranteil (60 % Maiskörner, 20 % Leguminosenheu, 20 % Sojabohnensamen) Rind hoher Raufutteranteil (20 % Maiskörner, 67 % Leguminosenheu, 13 % Sojabohnensamen)	venös (Plasma): 1299 \pm 99,9* venös (Plasma): 1582 \pm 133,2* * n = 9, stündlich entnommen aus der V. jugularis, ab 30 min vor der Fütterung	EVANS et al. 1975
Essigsäure	GC	4 Rinder, nicht laktierend Knautgras-Klee-Silage und 50 g Spurenelement - versetztes Viehsalz	arteriell: 1519 ^x 979 ^{y*} 1363 ^z 1255 ^m venös (Portalvene): 1956 ^x 1898 ^{y*} 2211 ^z 2012 ^m ^x n = 44 ^y n = 17 ^z n = 17 ^m n = 22 * dieses Tier bekam 1 kg Krafffutter/Tag	HUNTINGTON u. REYNOLDS 1983

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	4 Rinder, laktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter und 0,3 kg Kraftfutter/kg Milch 3 Rinder, nichtlaktierend 5 kg Heu und 3 kg Kraftfutter	arteriell: 1650* arteriell: 1410* * mehrfach gemessen beim einzelnen Tier	LOMAX u. BAIRD 1983
Essigsäure	GC	4 Rinder, 2 laktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter und 0,3 kg Kraftfutter/kg Milch 2 nichtlaktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter	arteriell: 1550 ^a 380 ^b 280 ^c 170 ^d 160 ^e 420 ^f 620 ^g ^a gefüttert ^{b-e} 1., 2., 4. und 6. Tag nicht gefüttert ^{f,g} wieder gefüttert, 1. und 3. Tag jeweils n = 4	LOMAX u. BAIRD 1983
Essigsäure	GC	Stiere 50% zerhacktes Heu und 50% Kraftfutter	venös (V. jugularis): 1300* * n = 8	ELLIOT et al. 1985

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Ergänzungsfutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 1302 arteriell (Plasma): 1618 arteriell (Vollblut): 1248 arteriell (Plasma): 1772 jeweils n = 4	REYNOLDS u. HUNTINGTON 1988
Essigsäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Krafftutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 1286* 1433* * n = 4	REYNOLDS et al. 1988
Essigsäure	HPLC	Rind (Färse)/k. A.	venös (Plasma): 4680 \pm 1560* * n = 4	TABARU et al. 1988
Essigsäure	GC	Rind (Färse)/k. A.	venös (V. jugularis): 137* * n = 9	EULITZ-MEDER 1989

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Rind, laktierend Mais, Luzerneheu, Sojabohnenmehl und Kraffutter	arteriell: 1859* * n = 4, nach intramesenterialer Infusion mit NaCl	CASSE et al. 1994
Essigsäure	GC/MS	Rind/k. A.	Plasma: 1200 \pm 350* * n = 6	POWERS et al. 1995
Essigsäure	GLC-FID HPLC-UV GLC-MS CE-UV GC	Rind/nüchtern Rind/nüchtern# Rind/gefüttert Rind/nüchtern Rind/nüchtern# Rind/gefüttert # gefriergetrocknete Probe	Serum: 447,1° 484,5* 1212,1° Serum: 386,4° 410,8* 1005,1° ° n = 2 * n = 1	BRIGHENTI 1998
Essigsäure	HPLC	Rind, frühe Laktation TMR Rind, Mitte der Laktation TMR	venös (Plasma): 1260* venös (Plasma): 1320* * n = 5, mehrfach gemessen	OBA u. ALLEN 2003a

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -19 -9 11 21 33 83	arteriell: 1707 1437 1585 1915 1985 2043 jeweils n = 5	REYNOLDS et al. 2003
Essigsäure	k. A.	3 Rinder, laktierend Sojabohnenhülle, gerollte Gerste, Maissilage, Gerstenstroh	arteriell (mesenterial): 1598-1716* * n = 3	ROJEN et al. 2008
Essigsäure	HPLC	Rind Maissilage, Luzernensilage, Sojabohnenmehl	venös (Plasma): 1140* * n = 4	STOCKS u. ALLEN 2012
Essigsäure	GC	Rind, laktierend TMR Ad libitum Futterrestriktion (50 %)	venös (V. jugularis): 662,7 \pm 135,8* 458,1 \pm 133,5* * n = 5	LAEGER et al. 2012

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -20 -10 1,25 10 20 40	venös (V. jugularis): 420* 410* 500* 700* 710* 900* * Wert aus Fig. 1 geschätzt, jeweils n = 10	LAEGER et al. 2013
Essigsäure	LC/MS	Rind, Mitte der Laktation TMR	venös (V. jugularis): 1295* * n = 6	ZHANG et al. 2015
Essigsäure	GC	Schaf/k. A.	venös (V. jugularis): 1165 ^a 1178 ^b 1192 ^c 1206 ^d ^a n = 1 ^b n = 4 ^c n = 4 ^d n = 1	ANNISON 1954
Essigsäure	GC	Schaf/k. A.	venös (Plasma): 968 venös (Vollblut): 864 780	ANNISON 1954

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Schaf/k. A.	arteriell (A. carotis): 1547 1288 venös: 1032 756	ANNISON 1954
Essigsäure	GC	Schaf/k. A.	arteriell: 558 venös: 431	ANNISON 1954
Essigsäure	GC	Schaf Heu Schaf Heu und Casein Schaf Caseinhydrolysat, Stärke und Stroh	venös (Portalvene): 797 arteriell (A. carotis): 694 venös (Portalvene): 1373 venös (V. jugularis): 558 venös (Portalvene): 1604 venös (V. jugularis): 581 jeweils n = 1	ANNISON et al. 1957

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Schaf Krafftutter	venös (V. jugularis): 2431 \pm 32* * n = 7	ERWIN et al. 1961
Essigsäure	GC	Schaf Luzerne	arteriell (A. carotis): 1160 1130 1010 1880 3350 2730 venös (Portalvene): 2180 5410 2910 6100 7340 hepatisch: 1600 1340 1580 2930 6120 4820	COOK u. MILLER 1965

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Schaf Getreide	arteriell (A. carotis): 1530 1160 1200 950 1830 1310 venös (Portalvene): 2810 3940 2030 1520 429 2210 hepatisch: 2330 1870 2150 1270 4400 2390	COOK u. MILLER 1965

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Schaf Getreide und Fischöl	arteriell (A. carotis): 1070 1670 1370 1130 1600 1980 1380 venös (Portalvene): 1460 2560 2480 2270 3220 3200 2780 hepatisch: 1880 2120 2360 1530 2470 2310 2660	COOK u. MILLER 1965
Essigsäure	GC	Schaf Luzerneheu (800 g/d, 33 g/h) Schaf drei Tage fastend	arteriell: 757* arteriell: 264** * n = 6 ** n = 4	BERGMAN u. WOLFF 1971
Essigsäure	GC	Schaf Luzerneheu	venös (V. jugularis): 1300* * n = 4	CALL et al. 1972

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Schaf niedriger Raufutteranteil (62,6 % Maiskörner, 24,4 % Leguminosenheu, 13 % Sojabohnensamen) Schaf hoher Raufutteranteil (11,8 % Maiskörner, 88,2 % Leguminosenheu)	venös (Plasma): 1981,7 \pm 216,5* venös (Plasma): 2464,6 \pm 233,1# * n = 12, # n = 15, stündlich entnommen aus der V. jugularis, ab 30 min vor Fütterung	EVANS et al. 1975
Essigsäure	GC	Schaf/k. A.	arteriell (A. carotis): 924 \pm 139* Leberarterie: 2143 \pm 374** Pulmonalarterie: 1566 \pm 201# venös (Portalvene): 2346 \pm 252## * n = 19 ** n = 18 # n = 20 ## n = 21	RYAN 1980

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Schafklämmer gekörnte Ration und 200 g Luzerne Heu pro Tier/Tag	arteriell (A. carotis communis): 1030 \pm 229* venös (V. ruminalis sinistra): 1717 \pm 601** * n = 10 ** n = 15 jeweils an drei Tagen entnommen und dann gepoolt	HUSVETH u. GAAL 1988
Essigsäure	GC	Schaf Heu	arteriell (Vollblut): 825* * n = 4	KRISTENSEN et al. 2000
Essigsäure	GC	Ziege, laktierend/k. A.	arteriell (A. carotis): 1180 1140 1470 venös (Eutervene): 370 410 360 jeweils n = 1	ANNISON 1954
		Ziege/k. A.	venös: 352-1417* * n = 6	
Essigsäure	k. A.	Ziege pelletierte komplette Ration	venös (V. jugularis): 553 \pm 78* * n = 3	DE JONG et al. 1981

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Ziege niedriger Grünfutteranteil (40 % Heu, 60 % Krafffutter)	arteriell: 1780 venös (Portalvene): 3090 hepatisch: 2700	SU et al. 2014
		Ziege hoher Grünfutteranteil (60 % Heu, 40 % Krafffutter)	arteriell: 1590 venös (Portalvene): 2760 hepatisch: 2460 jeweils n = 6	

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Ratte standardisierte Laborration	arteriell: 212 ± 5^a 404 ± 7^b 243 ± 4^c 391 ± 25^d 267 ± 5^e venös (Portalvene): 589 ± 10^a 689 ± 15^b 543 ± 9^c 675 ± 15^d 586 ± 16^e ^a Ethanolische Extraktion, n = 10 ^b Dampf- destillation/An- säuerung, n = 6 ^c Dampf- destillation/An- säuerung, n = 6 ^d Dampf- destillation/De- proteinisation, n = 6 ^e Dampf- destillation/De- proteinisation, n = 4	REMESY u. DEMIGNE 1974

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Ratte Standardfutter	arteriell: 180 venös (Portalvene): 573 Lebervene: 253 Werte geschätzt aus Fig. 2, jeweils n = 12	REMESY et al. 1980
Essigsäure	GC	Ratte Haferkleie 10 Uhr 15 Uhr 20 Uhr Cellulose 10 Uhr 15 Uhr 20 Uhr	venös (Portalvene): 670 \pm 70 850 \pm 80 370 \pm 40 580 \pm 20 530 \pm 20 280 \pm 20 jeweils n = 5	STORER et al. 1983
Essigsäure		Ratte	arteriell: 400 venös (Portalvene): 980	ILLMAN et al. 1988

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Ratte Faser-freies Futter 5% Cellulose 5% Inulin 5% Kartoffelstärke-hydrolysat 5% Kartoffelstärke 5% Hemicellulose-reiche Weizenkleie	venös (Portalvene): 370 \pm 106 ^x 353 \pm 155 ^y 818 \pm 443 ^y 726 \pm 197 ^y 523 \pm 121 ^y 591 \pm 132 ^y ^x n = 5 ^y n = 6	MURASE et al. 1995
Essigsäure	GC	2 Ratten Blaubeerschalen (12 %), Probiotikum 7 Ratten Inulin (8%)	venös (Portalvene): 1449,4 \pm 139,3 1488,0 \pm 19,9 553,7 \pm 23,0 667,9 \pm 37,4 589,1 \pm 27,4 627,1 \pm 78,1 669,9 \pm 71,2 872,9 \pm 52,5 773,0 \pm 22,9	ZHAO et al. 2007
Essigsäure	GC	Kaninchen/k. A.	arteriell: 623-1395* * n = 3	ANNISON 1954

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Kaninchen Hafer und Luzerne	arteriell: 1965 venös (Portalvene): 4340 Lebervene: 2459 venös (Hohlvene): 1605 jeweils n = 15	MARTY u. VERNAY 1984

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Schwein Futter mit geringem Kohlenhydratanteil (16,7 % Glucose)	arteriell (A. carotis): 502 venös (Portalvene): 385 Lebervene: 819 Beinvene: 281	IMOTO u. NAMIOKA 1978
		Schwein Futter mit hohem Kohlenhydratanteil (27,8 % Maisstärke)	arteriell (A. Carotis): 384 venös (Portalvene): 331 Lebervene: 602 Beinvene: 256 jeweils n = 2, 15 h nüchtern	
Essigsäure	GC	Schwein Weizenkleie Haferkleie Gebackene Bohnen Kontrolle	venös (Portalvene): 370 1010 760 420 jeweils n = 5	TOPPING et al. 1993

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Pferd/k. A. Hund/k. A. Katze/k. A.	venös: 146-701 ^a venös: 81-317 ^b arteriell: 107-276 ^c ^a n = 3 ^b n = 6 ^c n = 3	ANNISON 1954
Essigsäure	GC	Mensch/k. A.	venös: 179-246	ANNISON 1954
Essigsäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Serum): 195 \pm 23* venös (Plasma): 274 \pm 63* * n = 6	MAHADEVAN u. ZIEVE 1969
Essigsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 77,4 \pm 27,6* * n = 31	PERRY et al. 1970
Essigsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Plasma): 51 \pm 5* * n = 27	TOLLINGER et al. 1979

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 114* venös (V. basilica): 34,9* venös (V. basilica): 30,4** * n = 5 ** n = 10	DANKERT et al. 1981
Essigsäure	GC	Mensch nüchtern Mensch 2 h postprandial	venös: 102 \pm 35* venös: 109 \pm 40* * n = 20	TANGERMAN et al. 1983
Essigsäure	GC	Mensch nüchtern	venös: 53,8 \pm 4,4* arteriell: 125,6 \pm 13,5** * n = 14 * n = 6	POMARE et al. 1985
Essigsäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 258 Lebervene: 115 peripher venös: 70 jeweils n = 6	CUMMINGS et al. 1987

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 86* * n = 1	SCHATOWITZ u. GERCKEN 1988
Essigsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Portalvene): 128* peripher venös: 67* * n = 28	PETERS et al. 1992
Essigsäure	HPLC	Mensch nüchtern	venös: 57,8 \pm 13,4* * n = 10	STEIN et al. 1992
Essigsäure	GC/MS	Mensch nüchtern	Plasma: 52 \pm 19* * n = 11	POWERS et al. 1995
Essigsäure	GLC-FID HPLC-UV GLC-MS CE-UV GC	Mensch Mensch	Serum: 273,8* Serum: 200,2* * n = 2	BRIGHENTI 1998
Essigsäure	GC	4 Menschen/k. A.	venös: 162,4 \pm 6,9 171,6 \pm 6,7 134,2 \pm 1,5 227,2 \pm 9,7	ZHAO et al. 2007

Fortsetzung Tab. 2.7

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Essigsäure	LC-MS	Mensch nüchtern	arteriell: 172,9* venös (Portalvene): 262,8* Lebervene: 219,5* * n = 22	BLOEMEN et al. 2009
Essigsäure	LC-MS	Mensch nüchtern	arteriell: 150 ^M 153,1 ^Z venös (Portalvene): 225,3 ^M 222,9 ^Z Lebervene: 182,8 ^M 161,9 ^Z ^M Deproteinisation mit Methanol, n = 6 ^Z Deproteinisation mit Zink-Sulfat, n = 6	VAN EIJK et al. 2009

9.3 Ergänzungen zu Kap. 2.3.2

Tab. 2.8: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Buttersäure im Blut verschiedener Spezies

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Rind, laktierend 7 kg Kraffutter und 8 kg Heu	arteriell: 38 ^{Px} 44 ^{By} venös (Portalvene): 191 ^{Px} 188 ^{By} hepatisch: 53 ^{Px} 73 ^{By}	BAIRD et al. 1975
		Rind, nichtlaktierend 2 kg Kraffutter und 8 kg Heu	arteriell: 22 ^{Pz} venös (Portalvene): 75 ^{Pz} hepatisch: k. A.	
			^P Plasma ^B Vollblut ^x n = 1 ^y n = 5 ^z n = 3	

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Rind niedriger Raufutteranteil (60 % Maiskörner, 20 % Leguminosenheu, 20 % Sojabohnensamen) Rind hoher Raufutteranteil (20 % Maiskörner, 67 % Leguminosenheu, 13 % Sojabohnensamen)	venös (Plasma): 28,4 \pm 5,7* venös (Plasma): 34 \pm 4,5* * n = 9, stündlich entnommen aus der V. jugularis, ab 30 min vor der Fütterung	EVANS et al. 1975
Buttersäure	GC	4 Rinder, laktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter und 0,3 kg Kraftfutter/kg Milch 3 Rinder, nichtlaktierend 5 kg Heu und 3 kg Kraftfutter	venös (Portalvene): 120* venös (Portalvene): 70* * mehrfach gemessen beim einzelnen Tier	LOMAX u. BAIRD 1983
Buttersäure	GC	4 Rinder, 2 laktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter und 0,3 kg Kraftfutter/kg Milch 2 nichtlaktierend 5 kg Heu, 3 kg Kraftfutter	venös (Portalvene): 80 ^a 20 ^b 0 ^c 0 ^d 0 ^e 30 ^f 90 ^g ^a gefüttert ^{b-e} 1., 2., 4. und 6. Tag nicht gefüttert ^{f,g} wieder gefüttert, 1. und 3. Tag jeweils n = 4	LOMAX u. BAIRD 1983

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Rind (Färse)/k. A.	venös (V. jugularis): 46* n = 9	EULITZ-MEDER 1989
Buttersäure	GC/MS	Rind/k. A.	Plasma: 21 \pm 15* * n = 6	POWERS et al. 1995
Buttersäure	k. A.	3 Rinder, laktierend Sojabohnenhülle, gerollte Gerste, Maissilage, Gerstenstroh	arteriell (mesenterial): 23-28* * n = 3	ROJEN et al. 2008
Buttersäure	LC-MS	Rind, Mitte der Laktation TMR	27,4* * n = 6	ZHANG et al. 2015
Buttersäure	GC	Schaf Krafftutter	venös (V. jugularis): 450 \pm 2* * n = 7	ERWIN et al. 1961

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Schaf Luzerneheu	arteriell (A. carotis): 0*	COOK u. MILLER 1965
			venös (Portalvene): 0**	
			hepatisch: 0*	
		Schaf Getreide	arteriell (A. carotis): 0*	
			venös (Portalvene): 40 140 0***	
			hepatisch: 0*** 20	
		Schaf Getreide und Fischöl	arteriell (A. carotis): 0*	
			venös (Portalvene): 0*	
			hepatisch: 0*	
			* n = 6 ** n = 3 *** n = 4	

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Schaf Luzerneheu (800 g/d, 33 g/h) Schaf drei Tage fastend	arteriell: 4* arteriell: 6** * n = 6 ** n = 4	BERGMAN u. WOLFF 1971
Buttersäure	GC	Schaf niedriger Raufutteranteil (62,6 % Maiskörner, 24,4 % Leguminosenheu, 13 % Sojabohnensamen) Schaf hoher Raufutteranteil (11,8 % Maiskörner, 88,2 % Leguminosenheu)	venös (Plasma): 78,3 \pm 10,2* venös (Plasma): 81,7 \pm 13,6# * n = 12, # n = 15, stündlich entnommen aus der V. jugularis, ab 30 min vor Fütterung	EVANS et al. 1975
Buttersäure	GC	Schaf/k. A.	Arteriell (A. carotis): 13 \pm 10* Leberarterie: 18 \pm 16** Pulmonalarterie: 24 \pm 13# venös (Portalvene): 62 \pm 23## * n = 19 ** n = 18 # n = 20 ## n = 21	RYAN 1980

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Schafklämmer gekörnte Ration und 200 g Luzerne Heu pro Tier/Tag	arteriell (A. carotis communis): 18 \pm 6* venös (V. ruminalis sinistra): 29 \pm 13** * n = 10 ** n = 15 jeweils an drei Tagen entnommen und dann gepoolt	HUSVETH u. GAAL 1988
Buttersäure	GC	Schaf Heu	arteriell (Vollblut): 1* * n = 4	KRISTENSEN et al. 2000
Buttersäure	GC	Ziege niedriger Grünfutteranteil (40 % Heu, 60 % Krafffutter) Ziege hoher Grünfutteranteil (60 % Heu, 40 % Krafffutter)	arteriell: 80 venös (Portalvene): 190 hepatisch: 110 arteriell: 70 venös (Portalvene): 160 hepatisch: 70 jeweils n = 6	SU et al. 2014

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Ratte standardisierte Laborratton	venös (Portalvene): 111 ± 1^a 106 ± 1^b 107 ± 1^c 115 ± 2^d 110 ± 2^e ^a Ethanolische Extraktion, n = 10 ^b Dampf- destillation/An- säuerung, n = 6 ^c Dampf- destillation/An- säuerung, n = 6 ^d Dampf- destillation/De- proteinisation, n = 6 ^e Dampf- destillation/De- proteinisation, n = 4	REMESY u. DEMIGNE 1974
Buttersäure	GC	Ratte Standardfutter	arteriell: 13 venös (Portalvene): 106 Lebervene: 13 Werte geschätzt aus Fig. 2 jeweils n = 12	REMESY et al. 1980

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Ratte Haferkleie 10 Uhr 15 Uhr 20 Uhr Cellulose 10 Uhr 15 Uhr 20 Uhr	venös (Portalvene): 240 \pm 50 160 \pm 20 70 \pm 10 40 \pm 10 40 \pm 10 30 \pm 0 jeweils n = 5	STORER et al. 1983
Buttersäure		Ratte	arteriell: 30 venös (Portalvene): 390	ILLMAN et al. 1988
Buttersäure	GC	2 Ratten Blaubeerschalen (12 %), Probiotikum 7 Ratten Inulin (8%)	venös (Portalvene): 17,4 \pm 1,0 15,3 \pm 0,6 19,0 \pm 0,9 10,9 \pm 0,6 17,3 \pm 0,3 11,5 \pm 1,0 18,8 \pm 3,1 32,5 \pm 2,8 19,7 \pm 2,7	ZHAO et al. 2007

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Schwein Futter mit geringem Kohlenhydratanteil (16,7 % Glucose)	arteriell (A. carotis): 7 venös (Portalvene): 4 Lebervene: 35 Beinvene: 5	IMOTO u. NAMIOKA 1978
		Schwein Futter mit hohem Kohlenhydratanteil (27,8 % Maisstärke)	arteriell (A. Carotis): 6 venös (Portalvene): 4 Lebervene: 23 Beinvene: 3 jeweils n = 2, 15 h nüchtern	
Buttersäure	GC	Schwein Weizenkleie Haferkleie Gebackene Bohnen Kontrolle	venös (Portalvene): 50 150 60 70 jeweils n = 5	TOPPING et al. 1993

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC	Kaninchen Hafer und Luzerne	arteriell: 140 venös (Portalvene): 824 Lebervene: 133 venös (Hohlvene): 127 jeweils n = 15	MARTY u. VERNAY 1984
Buttersäure	GC	Mensch nüchtern	Plasma: 0-1* * n = 22	BACHMANN et al. 1979
Buttersäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 29 Lebervene: 12 peripher venös: 4 jeweils n = 6	CUMMINGS et al. 1987
Buttersäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 0,6* * n = 1	SCHATOWITZ u. GERCKEN 1988
Buttersäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Portalvene): 17,6* * n = 28	PETERS et al. 1992

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Buttersäure	GC/MS	Mensch nüchtern	Plasma: $4,8 \pm 1,2^*$ * n = 11	POWERS et al. 1995
Buttersäure	GC	4 Menschen/k. A.	venös: $9,04 \pm 0,04$ $14,5 \pm 0,3$ $14,5 \pm 0,3$ $16,5 \pm 0,8$	ZHAO et al. 2007
Buttersäure	LC-MS	Mensch nüchtern	arteriell: $7,5^*$ venös (Portalvene): $30,1^*$ Lebervene: 12^* * n = 22	BLOEMEN et al. 2009
Buttersäure	LC-MS	Mensch nüchtern	arteriell: $4,7^{\text{M}}$ $3,3^{\text{Z}}$ venös (Portalvene): $29,6^{\text{M}}$ 24^{Z} Lebervene: $3,3^{\text{M}}$ $2,5^{\text{Z}}$ M : Deproteinisation mit Methanol, n = 6 Z : Deproteinisation mit Zink-Sulfat, n = 6	VAN EIJK et al. 2009

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Buttersäure	GC	Rind niedriger Raufutteranteil (60 % Maiskörner, 20 % Leguminosenheu, 20 % Sojabohnensamen) Rind hoher Raufutteranteil (20 % Maiskörner, 67 % Leguminosenheu, 13 % Sojabohnensamen)	venös (V. jugularis): 44,3 \pm 7,9* venös (V. jugularis): 28,4 \pm 2,3* * n = 9, stündlich entnommen, ab 30 min vor der Fütterung	EVANS et al. 1975
i-Buttersäure	GC	4 Rinder, nicht laktierend Knautgras-Klee-Silage und 50 g Spurenelement - versetztes Viehsalz	venös (Portalvene): 23 ^x 20 ^{y*} 30 ^z 14 ^m arteriell: 9 ^x 0 ^{y*} 3 ^z 1 ^m ^x n = 44 ^y n = 17 ^z n = 17 ^m n = 22 * dieses Tier bekam 1 kg Kraffutter/Tag	HUNTINGTON u. REYNOLDS 1983

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Buttersäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Ergänzungsfutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 4 arteriell (Plasma): 6 arteriell (Vollblut): 4 arteriell (Plasma): 4 jeweils n = 4	REYNOLDS u. HUNTINGTON 1988
i-Buttersäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Krafffutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 2* 2* * n = 4	REYNOLDS et al. 1988
i-Buttersäure	GC	Rind (Färse)/k. A.	venös (V. jugularis): 50* * n = 9	EULITZ-MEDER 1989
i-Buttersäure	GC	Rind, laktierend Mais, Luzerneheu, Sojabohnenmehl und Krafffutter	arteriell: 5* * n = 4, nach intramesenterialer Infusion mit NaCl	CASSE et al. 1994

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Buttersäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -19 -9 11 21 33 83	arteriell: 4* 4,2* 6,5* 5,3* 6* 5,5* * n = 5	REYNOLDS et al. 2003
i-Buttersäure	k. A.	3 Rinder, laktierend Sojabohnenhülle, gerollte Gerste, Maissilage, Gerstenstroh	arteriell (mesenterial): 2* * n = 3	ROJEN et al. 2008

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Buttersäure	GC	Schaf Heu	arteriell (A. carotis): 0	ANNISON et al. 1957
			venös (Portalvene): 0	
		Schaf Heu und Casein	venös (Portalvene): 0	
		Schaf Caseinhydrolysat, Stärke und Stroh	venös (V. jugularis): 0	
			venös (Portalvene): 0	
			venös (V. jugularis): 0	
			jeweils n = 1	
i-Buttersäure	GC	Schaf niedriger Raufutteranteil (62,6 % Maiskörner, 24,4 % Leguminosenheu, 13 % Sojabohnensamen)	venös (V. jugularis): $110 \pm 15,9^*$	EVANS et al. 1975
		Schaf hoher Raufutteranteil (11,8 % Maiskörner, 88,2 % Leguminosenheu)	venös (V. jugularis): $84 \pm 14,8^\#$	
			* n = 12, $^\#$ n = 15, stündlich ent- nommen, ab 30 min vor der Fütterung	

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Buttersäure	GC	Schaf/k. A.	arteriell (A. carotis): $5 \pm 1^*$ Leberarterie: $11 \pm 6^{**}$ Pulmonalarterie: $6 \pm 2^\#$ venös (Portalvene): $16 \pm 7^{##}$ * n = 19 ** n = 18 # n = 20 ## n = 21	RYAN 1980
i-Buttersäure	GC	Schafklämmer gekörnte Ration und 200 g Luzerne Heu pro Tier/Tag	arteriell (A. carotis communis): $8 \pm 3^*$ venös (V. ruminalis sinistra): $13 \pm 12^{**}$ * n = 10 ** n = 15 jeweils an drei Tagen entnommen und dann gepoolt	HUSVETH u. GAAL 1988
i-Buttersäure	GC	Schaf Heu	arteriell (Vollblut): 2^* * n = 4	KRISTENSEN et al. 2000

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Buttersäure	k. A.	Ziege pelletierte komplette Ration	venös (V. jugularis): $1,8 \pm 0,2^*$ * n = 3	DE JONG et al. 1981
i-Buttersäure	GC	Ziege niedriger Grünfutteranteil (40 % Heu, 60 % Krafffutter) Ziege hoher Grünfutteranteil (60 % Heu, 40 % Krafffutter)	arteriell: 20 venös (Portalvene): 50 hepatisch: 30 arteriell: 10 venös (Portalvene): 30 hepatisch: 10 jeweils n = 6	SU et al. 2014
i-Buttersäure	GC	2 Ratten Blaubeerschalen (12 %), Probiotikum 7 Ratten Inulin (8%)	venös (Portalvene): $6,42 \pm 0,19$ $9,84 \pm 0,73$ $5,56 \pm 0,19$ $2,54 \pm 0,26$ $2,64 \pm 0,37$ $2,49 \pm 0,00$ $4,53 \pm 0,72$ $4,47 \pm 0,22$ $2,87 \pm 0,31$	ZHAO et al. 2007

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Buttersäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): $3,5 \pm 0,9^*$ venös (Plasma): $16 \pm 3,4^*$ * n = 6	MAHADEVAN u. ZIEVE 1969
i-Buttersäure	GC	Mensch nüchtern	Plasma: $2,1-5,3^*$ * n = 22	BACHMANN et al. 1979
i-Buttersäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 2^* venös (V. basilica): $1,5^*$ venös (V. basilica): $2,3^{**}$ * n = 5 ** n = 10	DANKERT et al. 1981
i-Buttersäure	GC	Mensch nüchtern Mensch 2 h postprandial	venös: $0,7 \pm 0,2^*$ venös: $0,6 \pm 0,2^*$ * n = 20	TANGERMAN et al. 1983
i-Buttersäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): $0,3^*$ * n = 1	SCHATOWITZ u. GERCKEN 1988
i-Buttersäure	GC	4 Menschen/k. A.	venös: $15,1 \pm 0,6$ $9,02 \pm 0,05$ $12,9 \pm 0,7$ $5,93 \pm 0,21$	ZHAO et al. 2007

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Buttersäure	GC	4 Rinder, nicht laktierend Knautgras-Klee-Silage und 50 g Spurenelement - versetztes Viehsalz	Portalplasma: 69 ^x 26 ^{y*} 100 ^z 20 ^m arteriell: 29 ^x 5 ^{y*} 25 ^z 5 ^m ^x n = 44 ^y n = 17 ^z n = 17 ^m n = 22 * dieses Tier bekam 1 kg Krafffutter/Tag	HUNTINGTON u. REYNOLDS 1983
n-Buttersäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Ergänzungsfutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 18 arteriell (Plasma): 28 arteriell (Vollblut): 15 arteriell (Plasma): 26 jeweils n = 4	REYNOLDS u. HUNTINGTON 1988

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Buttersäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Krafffutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 14* 12* * n = 4	REYNOLDS et al. 1988
n-Buttersäure	HPLC	Rind (Färse)/k. A.	venös, (Plasma): 0* * n = 4	TABARU et al. 1988
n-Buttersäure	GC	Rind, laktierend Mais, Luzerneheu, Sojabohnenmehl und Krafffutter	arteriell: 47* * n = 4, nach intramesenterialer Infusion mit NaCl	CASSE et al. 1994
n-Buttersäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -19 -9 11 21 33 83	arteriell: 14,7* 13,3* 43,8* 30,2* 35,4* 31,6* * n = 5	REYNOLDS et al. 2003
n-Buttersäure	GC	Rind, laktierend TMR Ad libitum Futterrestriktion (50 %)	venös (V. jugularis): 13,2 \pm 16,5* 0* * n = 5	LAEGER et al. 2012

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Buttersäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -20 -10 1,25 10 20 40	venös (V. jugularis): 30* 25* 18* 23* 12* 13* * Wert aus Fig. 1 geschätzt, jeweils n = 10	LAEGER et al. 2013
n-Buttersäure	GC	Schaf Heu Schaf Heu und Casein Schaf Caseinhydrolysat, Stärke und Stroh	arteriell (A. carotis): 0 venös (Portalvene): 0 venös (Portalvene): 0 venös (V. jugularis): 0 venös (Portalvene): 38,2 venös (V. jugularis): 0 jeweils n = 1	ANNISON et al. 1957

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Buttersäure	k. A.	Ziege pelletierte komplette Ration	venös (V. jugularis): $7,8 \pm 2,2^*$ * n = 3	DE JONG et al. 1981
n-Buttersäure	GC	Ratte Faser-freies Futter 5% Cellulose 5% Inulin 5% Kartoffelstärke- hydrolysat 5% Kartoffelstärke 5% Hemicellulose- reiche Weizenkleie	venös (Portalvene): 14 ± 3^x 16 ± 7^y 34 ± 29^y 59 ± 31^y 66 ± 49^y 74 ± 48^y $^x n = 5$ $^y n = 6$	MURASE et al. 1995
n-Buttersäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): $1,1 \pm 0,62^*$ venös (Plasma): $2,8 \pm 0,57^*$ * n = 6	MAHADEVAN u. ZIEVE 1969
n-Buttersäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): $9,4^*$ venös (V. basilica): 1^* venös (V. basilica): 1^{**} * n = 5 ** n = 10	DANKERT et al. 1981

Fortsetzung Tab. 2.8

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Buttersäure	GC	Mensch nüchtern Mensch 2 h postprandial	venös: $0,9 \pm 0,2^*$ venös: $0,8 \pm 0,3^*$ * n = 20	TANGERMAN et al. 1983
n-Buttersäure	HPLC	Mensch nüchtern	venös: $28,7 \pm 4,4^*$ * n = 10	STEIN et al. 1992

9.4 Ergänzungen zu Kap. 2.3.3

Tab. 2.9: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Valeriansäure im Blut verschiedener Spezies

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Valeriansäure	GC	Schaf Heu	arteriell (Vollblut): 0,3* * n = 4	KRISTENSEN et al. 2000
Valeriansäure	GC	2 Ratten Blaubeerschale (12 %), Probiotikum 7 Ratten Inulin (8%)	venös (Portalvene): 11,4 \pm 0,6 8,29 \pm 1,78 1,10 \pm 0,14 1,45 \pm 0,23 1,39 \pm 0,24 0,81 \pm 0,20 0,53 \pm 0,34 2,71 \pm 0,18 1,55 \pm 0,02	ZHAO et al. 2007

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Valeriansäure	GC	Mensch nüchtern	Plasma: 0-1,0* * n = 22	BACHMANN et al. 1979
Valeriansäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 0,4* * n = 1	SCHATOWITZ u. GERCKEN 1988
Valeriansäure	GC	4 Menschen/k. A.	venös: 1,71 \pm 0,25 1,48 \pm 0,03 2,05 \pm 0,17 1,66 \pm 0,29	ZHAO et al. 2007
Valeriansäure	k. A.	3 Rinder, laktierend Sojabohnenhülle, gerollte Gerste, Maissilage, Gerstenstroh	arteriell (mesenterial): 1-2* * n = 3	ROJEN et al. 2008
Valeriansäure	LC-MS	Mensch nüchtern	arteriell: 0,8 ^M 0,4 ^Z venös (Portalvene): 6,3 ^M 3,8 ^Z Lebervene: 0,7 ^M 0,3 ^Z M: Deproteinisation mit Methanol, n = 6 Z: Deproteinisation mit Zink-Sulfat, n = 6	VAN EIJK et al. 2009

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Valeriansäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Ergänzungsfutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 4 arteriell (Plasma): 10 arteriell (Vollblut): 4 arteriell (Plasma): 8 jeweils n = 4	REYNOLDS u. HUNTINGTON 1988
i-Valeriansäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -19 -9 11 21 33 83	arteriell: 4,4* 4,4* 12,3* 7,6* 8,5* 9,5* * n = 5	REYNOLDS et al. 2003
i-Valeriansäure	k. A.	3 Rinder, laktierend Sojabohnenhülle, gerollte Gerste, Maissilage, Gerstenstroh	arteriell (mesenterial): 1-2* * n = 3	ROJEN et al. 2008

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Valeriansäure	GC	Rind, laktierend TMR Ad libitum Futterrestriktion (50 %)	venös (V. jugularis): $9,8 \pm 16^*$ 0^* * n = 5	LAEGER et al. 2012
i-Valeriansäure	GC	Schaf/k. A.	arteriell (A. carotis): $1 \pm 1^*$ Leberarterie: $2 \pm 2^{**}$ Pulmonalarterie: $1 \pm 0^\#$ venös (Portalvene): $5 \pm 2^{##}$ * n = 19 ** n = 18 # n = 20 ## n = 21	RYAN 1980

Anhang

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Valeriansäure	GC	Schafblämer gekörnte Ration und 200 g Luzerne Heu pro Tier/Tag	arteriell (A. carotis communis): k. A.* venös (V. ruminalis sinistra): $16 \pm 10^{**}$ * n = 10 ** n = 15 jeweils an drei Tagen entnommen und dann gepoolt	HUSVETH u. GAAL 1988
i-Valeriansäure	GC	Ziege niedriger Grünfutteranteil (40 % Heu, 60 % Krafffutter) Ziege hoher Grünfutteranteil (60 % Heu, 40 % Krafffutter)	arteriell: 30 venös (Portalvene): 60 hepatisch: 40 arteriell: 20 venös (Portalvene): 40 hepatisch: 20 jeweils n = 6	SU et al. 2014

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Valeriansäure	GC	2 Ratten Blaubeerschalen (12 %), Probiotikum 7 Ratten Inulin (8%)	venös (Portalvene): 15,2 \pm 0,6 20,6 \pm 1,4 17,5 \pm 0,1 8,29 \pm 0,64 10,2 \pm 0,4 10,2 \pm 0,5 15,0 \pm 1,1 12,8 \pm 0,6 10,4 \pm 1,1	ZHAO et al. 2007
i-Valeriansäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 5,7 \pm 3,4* venös (Plasma): 19 \pm 7,8* * n = 6	MAHADEVAN u. ZIEVE 1969
i-Valeriansäure	GC	Mensch nüchtern	Plasma: 3,9-8,8* * n = 22	BACHMANN et al. 1979
i-Valeriansäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 6* venös (V. basilica): 1,2* venös (V. basilica): 1,6** * n = 5 ** n = 10	DANKERT et al. 1981

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
i-Valeriansäure	GC	Mensch nüchtern Mensch 2 h postprandial	venös: $0,9 \pm 0,5^*$ venös: $0,8 \pm 0,4^*$ * n = 20	TANGERMAN et al. 1983
i-Valeriansäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): $0,6^*$ * n = 1	SCHATOWITZ u. GERCKEN 1988
i- Valeriansäure	GC	4 Menschen/k. A.	venös: $88,7 \pm 0,9$ $38,2 \pm 0,6$ $69,9 \pm 1,3$ $42,8 \pm 2,4$	ZHAO et al. 2007
n- Valeriansäure	GC	4 Rinder, nicht laktierend Knautgras-Klee-Silage und 50 g Spurenelement - versetztes Viehsalz	arteriell: 4^x 4^{y*} 4^z 4^m venös (Portalvene): 12^x 7^{y*} 21^z 7^m $^x n = 44$ $^y n = 17$ $^z n = 17$ $^m n = 22$ * dieses Tier bekam 1 kg Krafffutter/ Tag	HUNTINGTON u. REYNOLDS 1983

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n- Valeriansäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Ergänzungsfutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 4 arteriell (Plasma): 15 arteriell (Vollblut): 4 arteriell (Plasma): 12 jeweils n = 4	REYNOLDS u. HUNTINGTON 1988
n-Valeriansäure	GC	Rind, laktierend 60:40 Maissilage und Krafftutter 4. Laktationswoche 8. Laktationswoche	arteriell (Vollblut): 1* 1* * n = 4	REYNOLDS et al.1988
n-Valeriansäure	GC	Rind, laktierend Mais, Luzerneheu, Sojabohnenmehl und Krafftutter	arteriell: 4* * n = 4, nach intramesenterialer Infusion mit NaCl	CASSE et al. 1994

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Valeriansäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -19 -9 11 21 33 83	arteriell: 5,9* 6,4* 6,8* 6,8* 7,9* 6,8* * n = 5	REYNOLDS et al. 2003
n-Valeriansäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -20 -10 1,25 10 20 40	venös (V. jugularis): 34* 42* 21* 10* 12* 3* * Wert aus Fig. 1 geschätzt, jeweils n = 10	LAEGER et al. 2013

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Valeriansäure	GC	Schaf Heu	arteriell (A. carotis): 0	ANNISON et al. 1957
			venös (Portalvene): 0	
		Schaf Heu und Casein	venös (Portalvene): 0	
		Schaf Caseinhydrolysat, Stärke und Stroh	venös (V. jugularis): 0	
			venös (Portalvene): 0	
			venös (V. jugularis): 0	
			jeweils n = 1	
n-Valeriansäure	GC	Ratte	venös (Portalvene):	MURASE et al. 1995
		Faser-freies Futter	6 ± 2^x	
		5% Cellulose	5 ± 2^y	
		5% Inulin	2 ± 4^y	
		5% Kartoffelstärke- hydrolysat	3 ± 3^y	
		5% Kartoffelstärke	11 ± 3^y	
		5% Hemicellulose- reiche Weizenkleie	8 ± 4^y	
			$^x n = 5$	
			$^y n = 6$	

Fortsetzung Tab. 2.9

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Valeriansäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): 2,7* venös (V. basilica): 0,3* venös (V. basilica): 0,6** * n = 5 ** n = 10	DANKERT et al. 1981
n-Valeriansäure	GC	Mensch nüchtern Mensch 2 h postprandial	venös: 0,6 \pm 0,3* venös: 0,7 \pm 0,2* * n = 20	TANGERMAN et al. 1983

9.5 Ergänzungen zu Kap. 2.3.4

Tab. 2.10: Konzentrationen (und soweit angegeben der Blutentnahmeort) von Capronsäure im Blut verschiedener Spezies

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
Capronsäure	GC	Mensch nüchtern	venös (Serum): 2* * n = 1	SCHATOWITZ u. GERCKEN 1988
Capronsäure	k. A.	3 Rinder, laktierend Sojabohnenhülle, gerollte Gerste, Maissilage, Gerstenstroh	arteriell (mesenterial): 1-5* * n = 3	ROJEN et al. 2008
n-Capronsäure	GC	Rind, laktierend TMR Ad libitum Futterrestriktion (50 %)	venös (V. jugularis): 4,7 \pm 8,3* 0* * n = 5	LAEGER et al. 2012
n-Capronsäure	GC	Rind TMR Tage in Relation zur Kalbung: -20 -10 1,25 10 20 40	venös (V. jugularis): 24* 24* 25* 23* 23* 22* * Wert aus Fig. 1 geschätzt, jeweils n = 10	LAEGER et al. 2013

Fortsetzung Tab. 2.10

Flüchtige Fettsäure	Methode	Tierart/Fütterung	Konzentration im Blut [$\mu\text{mol/l}$]	Autor
n-Caprinsäure	GC	Ratte Faser-freies Futter 5% Cellulose 5% Inulin 5% Kartoffelstärke-hydrolysat 5% Kartoffelstärke 5% Hemicellulose-reiche Weizenkleie	venös (Portalvene): 2 ± 1^x 2 ± 1^y 2 ± 1^y 2 ± 1^y 19 ± 13^y 6 ± 10^y $^x n = 5$ $^y n = 6$	MURASE et al. 1995
n-Caprinsäure	GC	Mensch/k. A.	venös (Portalvene): $1,8^*$ venös (V. basilica): $0,6^*$ venös (V. basilica): $0,8^{**}$ $^* n = 5$ $^{**} n = 10$	DANKERT et al. 1981
n- Caprinsäure	GC	Mensch nüchtern Mensch 2 h postprandial	venös: $4,1 \pm 0,8^*$ venös: $4,5 \pm 0,4^*$ $^* n = 20$	TANGERMAN et al. 1983

10 Danksagung

Abschließend möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau Univ.-Prof. Dr. M. Hoedemaker danke ich für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Besonders bedanke ich mich bei Dr. M. Höltershinken für seinen außerordentlichen Einsatz bei Problemen jeglicher Art und die herzliche Betreuung.

Ein großer Dank gilt Herrn Dr. G. Dräger (Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover) für die Analysen am GC/MS.

Den Mitarbeitern des Instituts für Tierernährung der Stiftung Tierärztliche Hochschule danke ich für das Übernehmen der Vakuumtrocknung.

Ich danke meinen Mitstreitern im Pansenlabor für die gegenseitige Unterstützung und Motivation sowie das gute Arbeitsklima.

Den Mitarbeiterinnen des klinischen Labors danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an Paul, seine Eltern und Lele für die Unterstützung und den Rückhalt zu jeder Zeit sowie Elia für die Hilfe bei formalen Angelegenheiten.