

Entstehung von Endotoxinen im Vormagensystem und ihre Auswirkungen auf die Rindergesundheit – kann die Fütterung vorbeugend wirken? *Release of rumen endotoxin and their implications for cattle health – what is the preventive role of nutrition?*

Qendrim Zebeli^{1,2*}, Barbara U. Metzler-Zebeli^{2,3} und Annabella Khol-Parisini^{1,2}

Zusammenfassung

In einer kurzen Einführung wird ein Überblick über den Einfluss von Fütterungsfehlern auf das ruminale Ökosystem gegeben und die mögliche Freisetzung bakterieller Zellwandbestandteile beschrieben, die immunogene und gegebenenfalls toxische Eigenschaften besitzen. Die Lipopolysaccharide oder Endotoxine zeigen als Vertreter dieser Gruppe und Bestandteil der äußeren Membran aller gram-negativen Bakterien starke proinflammatorische Eigenschaften. Sie können als die wichtigsten immunologisch aktiven Substanzen im Gastrointestinaltrakt betrachtet werden, da sie die Akute-Phase-Reaktion, eine unspezifische Immunantwort des gesamten Körpers, auslösen können, sobald die Mukosabarriere durch eine starke Dysbiose zerstört wird. Aktuelle Ergebnisse zur potentiellen Beteiligung von Endotoxinen an der Entstehung metabolischer Erkrankungen des Rindes werden am Beispiel der Klauenrehe und Labmagenverlagerung betrachtet und praxisnahe Lösungen zur Reduktion der Endotoxinfreisetzung und Verbesserung der Herdengesundheit mit Hilfe der Rationsgestaltung erarbeitet.

Schlagwörter: Pansenmikrobiota, Sub-acute rumen acidosis (SARA), Endotoxine, Gesundheitszustand des Rindes

Summary

The talk starts with a brief introduction about the afflicting role of malnutrition on the changes of rumen ecosystem and explains how these changes may enhance the release of bacterial cell-wall components with immunogenic properties, which might also be toxic to the host. One of these compounds is lipopolysaccharide or endotoxin, a component of the outer membrane of all Gram-negative bacteria with highly pro-inflammatory properties.

Endotoxin can be regarded as the most important immunogenic substance of gastrointestinal tract, which is favored by disruption of mucosal barriers, during severe dysbiosis, induces a general, nonspecific immune response known as acute phase response. The presentation will also focus on recent evidences indicating potential involvement of endotoxin in metabolic diseases of cattle, such as laminitis and displaced abomasum, and will provide some practical solutions in terms of diet formulation aiming to curb down the release of endotoxin and enhance cattle health.

Keywords: Rumen microbiota, sub-acute rumen acidosis (SARA), endotoxin, cattle health

1. Einleitung

Im Ökosystem Pansen herrscht eine Symbiose zwischen Wirtstier und einer großen Vielfalt ruminaler Mikrobiota, die maßgebliche metabolische Leistungen, wie den Abbau der aufgenommenen Nährstoffe und die Bildung kurzkettiger Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA), die Synthese mikrobieller Proteine und Vitamine für den Wirt ausführen. Die mikrobiellen Produkte werden entweder direkt über das mehrschichtige Epithel des Retikulumens (z.B. die SCFA) oder im Duodenum resorbiert, wodurch dem Wirt sowohl Energie als auch nutzbares Protein und Vitamine zur Verfügung gestellt werden (BERGMAN 1990). Außerdem reduziert die Resorption kurzkettiger Fettsäuren das Risiko ruminaler Funktionsstörungen (ZEBELI und METZLER-ZEBELI 2012). Eine Beeinträchtigung der

mikrobiellen Symbiose im Pansen, z.B. als Folge einer Pansenazidose, kann zu Verschiebungen im Mikrobiom (TAJIMA et al. 2000; FERNANDO et al. 2010; HOOK et al. 2011; KHAFIPOUR et al. 2011) und im Profil der mikrobiellen Metaboliten (AMETAJ et al. 2010a) führen. Es häufen sich die Hinweise, dass diese Entwicklungen mit erhöhten Konzentrationen toxischer Substanzen, z.B. von Lipopolysacchariden (LPS), einhergehen (NAGARAJA et al. 1978; EMMANUEL et al. 2008; KHAFIPOUR et al. 2009; AMETAJ et al. 2010a; ZEBELI et al. 2012). Dabei handelt es sich um eine bioaktive Zellwandkomponente aller gram-negativen Bakterien (GNB), die allgemein als Endotoxin bezeichnet wird. Der vorliegende Artikel legt den primären Fokus auf die Dysbiose im Pansen, ihre Ursachen und ihre Rolle in der Freisetzung von Endotoxinen und diskutiert deren Wirkungen auf die Gesundheit des Wirtes.

¹ Institut für Tierernährung, Veterinärmedizinische Universität Wien, Veterinärplatz 1, A-1210 WIEN

² Forschungscampus „Animal Gut Health“, Veterinärmedizinische Universität Wien, Veterinärplatz 1, A-1210 WIEN

³ Klinik für Schweine, Department für Nutztiere und öffentliches Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin, Veterinärmedizinische Universität Wien, Veterinärplatz 1, A-1210 WIEN

* Ansprechperson: Univ.-Prof. Dr.sc.agr. Qendrim Zebeli; E-mail: qendrim.zebeli@vetmeduni.ac.at



2. Pansendysbiose und Endotoxine

2.1 Wie entstehen Endotoxine im Pansen?

Es gibt einen breiten Konsens darüber, dass die Fütterung von Kühen mit hohen Anteilen von Kraftfutter und geringen Mengen an physikalisch effektiver Faser mit der Entstehung von Funktionsstörungen des Pansens im Zusammenhang steht (KHAFIPOUR et al. 2009; ZEBELI und METZLER-ZEBELI 2012). Die subakute Pansenazidose (Subacute rumen acidosis, SARA) ist die Pansenfunktionsstörung mit der höchsten Prävalenz. Dabei handelt es sich um den Abfall des ruminalen pH-Wertes auf unter pH 5,8 für mindestens 5-6 Stunden pro Tag (ZEBELI et al. 2008), welcher zu einer Dysbiose mit bedeutenden Verschiebungen in der Population der Mikrobiota führt (KHAFIPOUR et al. 2011). KHAFIPOUR et al. (2009) zeigten, dass bei einer durch Getreide hervorgerufenen SARA *Streptococcus bovis* und *Escherichia coli* im Pansensaft dominieren, also gram-positive (GPB) und gram-negative Keime (GNB) am Geschehen beteiligt sind. Im Gegensatz dazu wurde eine milde durch Getreide hervorgerufene SARA von einem anderen GNB dominiert, nämlich von *Megasphaera elsdenii* (KHAFIPOUR et al. 2009). Interessanter Weise zeigte der Pansensaft von Kühen mit einer SARA, die von Grünfütter-Pellets hervorgerufen worden war, eine hohe Zellzahl von *Prevotella albensis*, einem weiteren GNB der Pansenflora (KHAFIPOUR et al. 2009). Dieser Anstieg der Zellzahlen der GNB im Zuge einer SARA erklärt frühere Ergebnisse, die einen dramatischen Anstieg von Endotoxinen im Pansensaft von Milchkühen im Zusammenhang mit der Fütterung von Getreide-basierten Rationen zeigten (NAGARAJA et al. 1978). Tatsächlich stellt der Gastrointestinaltrakt mit seiner hohen Anzahl gramnegativer Keime, vor allem bei Gabe energiereicher Rationen, die bedeutendste Quelle von Endotoxin beim Rind dar und ist damit ein Pool für Endotoxine, die potentiell die Schleimhautbarriere überwinden und in den Körper eindringen können (AMETAJ et al. 2010b).

Der Pansen pH-Wert beeinflusst die physiologischen Funktionen des Pansens, die Balance des ruminalen Ökosystems und die metabolischen Prozesse und Veränderungen in der Zellwand der Mikrobiota, und spielt damit eine zentrale Rolle bei der Freisetzung und Akkumulation von Endotoxinen (RUSSELL und RYCHLIK 2001). Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen dem ruminalen pH-Wert und der Endotoxinkonzentration im Pansensaft von Milchkühen haben wir diese Beziehung in Form einer Korrelation dargestellt, die anhand einer Metaanalyse untersucht wurde (ZEBELI et al. 2012; *Abbildung 1*). Interessanter Weise zeigte sich eine starke lineare positive Korrelation zwischen der Dauer einer pH-Wert-Absenkung unter 6 und der Konzentration von Endotoxin im Pansensaft, wobei 59 % der Variation des Endotoxingehaltes im Pansensaft durch den pH-Wert erklärt werden konnten (*Abbildung 1*). GNB reagieren sensibel auf den pH-Wert der Umgebung und es wird postuliert, dass ihr Tod infolge einer pH-Wert Senkung zum beobachteten Anstieg des freien Endotoxins im Pansensaft führt. Je länger der pH-Wert unter 6 liegt, umso schwerer ist der Grad der SARA und umso höher der Gehalt an freiem Endotoxin im Pansensaft.

Steigt die Endotoxin-Konzentration im Lumen des Gastrointestinaltraktes nach der Gabe hoher Getreidemengen an (EMMANUEL et al. 2008; KHAFIPOUR et al. 2009), kann luminales Endotoxin die Schleimhautbarriere passieren und in den systemischen Kreislauf gelangen (ZEBELI und METZLER-ZEBELI 2012). Erst eine gestörte Barrierefunktion des Pansenepithels ermöglicht den Übergang von Endotoxin in den Blutkreislauf. Sie entsteht meist auf Grund der hohen luminalen Osmolarität nach der Gabe Getreide-basierter Rationen, die zur Schwellung und Ruptur der Pansenzotten führen kann (KLEEN et al. 2003). Andere Studien konnten zeigen, dass der Übergang bakteriellen Endotoxins in den systemischen Kreislauf durch Änderungen im Elektrolyt-Transport und durch eine mukosale Ischämie als Folge der hohen Endotoxin-Belastung im Lumen des Verdauungstraktes erhöht wird (DREWE et al. 2001). CHIN

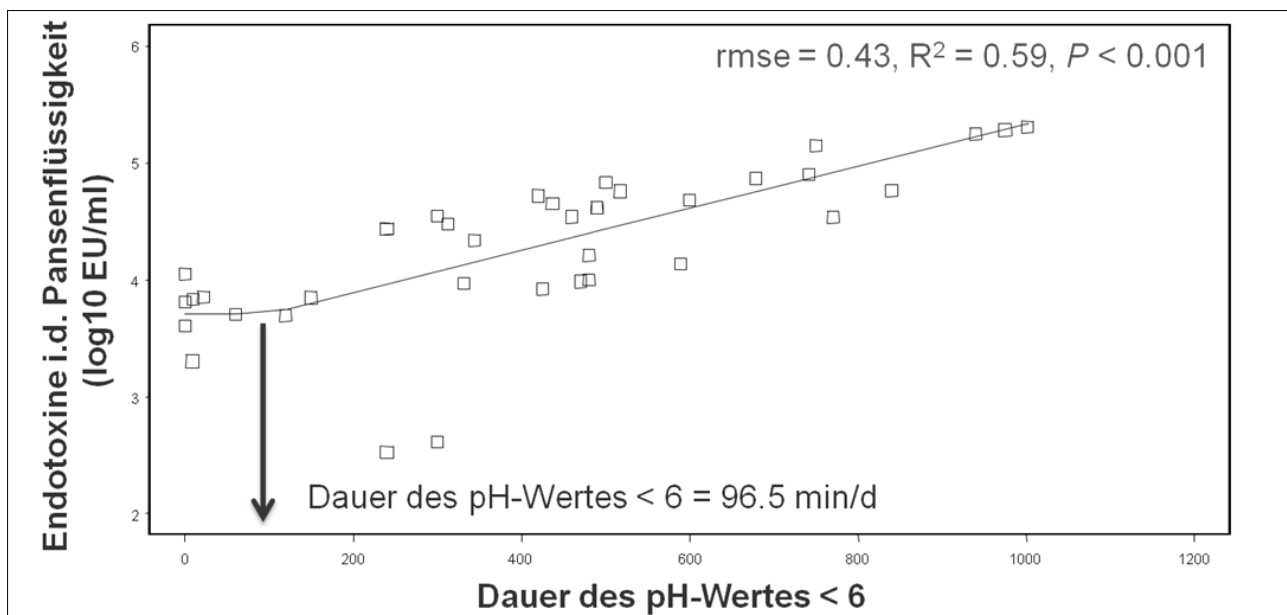


Abbildung 1: Einfluss der Pansenazidose (Dauer des pH-Wertes unter 6; Min/Tag) auf die Freisetzung der Endotoxine in der Pansenflüssigkeit beim Rind (modifiziert nach ZEBELI et al. 2012).

et al. (2006) schlussfolgerten nach ihren Versuchen mit intestinalen Zelllinien, dass ein abnormer Anstieg der luminalen Endotoxinkonzentration die Zellapoptose induziert, wodurch das tight-junction Protein Zonula Occludens-1 zerstört und die Produktion von Stickoxid gefördert wird, was zur Erhöhung der mukosalen Permeabilität führt. Zu den Faktoren, die für die Zerstörung der Barrierefunktion des GIT verantwortlich sind, gehören die luminalen LPS Konzentration (EMMANUEL et al. 2007; ZEBELI et al. 2012), die Überwucherung von GNB des Pansens mit bestimmten Virulenzfaktoren (KHAFIPOUR et al. 2011), sowie Adaptationen des Pansenepithels auf die Dauer und Schwere der vorliegenden SARA (STEELE et al. 2009, 2011). PENNER et al. (2010) zeigen, dass eine milde Episode von SARA (111 min. pH < 5,8) die Barrierefunktion des Pansenepithels nicht beeinträchtigte, eine schnelle und stärkere Ansäuerung in vitro (pH 5,2) die Permeabilität jedoch erhöhte, was darauf hinweist, dass die Dauer und Schwere der vorliegenden SARA eine Rolle spielen könnten.

2.2 Was sind bakterielle Endotoxine?

Bakterielle LPS sind Komponenten der Außenschicht der äußeren Membran der GNB, die als Permeabilitätsbarriere

funktionieren und so die GNB vor den Abwehrmechanismen des Wirtes schützen und ev. an der Bindung der Keime auf Oberflächen und der Bildung von Biofilmen beteiligt sind (Abbildung 2). Lipopolysaccharide sind komplexe Moleküle mit zwei Polysaccharid- und einer Lipidkomponente: die Polysaccharide (1), variables O-Antigen und (2) Kernregion, die an die dritte Komponente (3) Lipid A gebunden sind. Das O-Antigen hat eine starke Antigen-Wirkung und definiert daher die serologische Spezifität der LPS verschiedener GNB Spezies (PLAIZIER et al. 2012). In ungebundener Form werden LPS als Endotoxine bezeichnet, da sie toxisch wirken und eine Immunantwort hervorrufen, sobald sie in den Blutkreislauf des Wirtes eingedrungen sind. Obwohl LPS an die Außenmembran der GNB gebunden sind, werden sie sowohl während des bakteriellen Wachstums abgestoßen, als auch im Zuge der bakteriellen Zerstörung und Lyse freigesetzt (HURLEY 1995).

Wie vorher erwähnt, führt der niedrige pH-Wert der sauren Pansen-Umgebung zum Tod mancher Populationen gramnegativer Bakterien, wodurch es zur Freisetzung großer Mengen freien Endotoxins in den Pansen kommt; manche

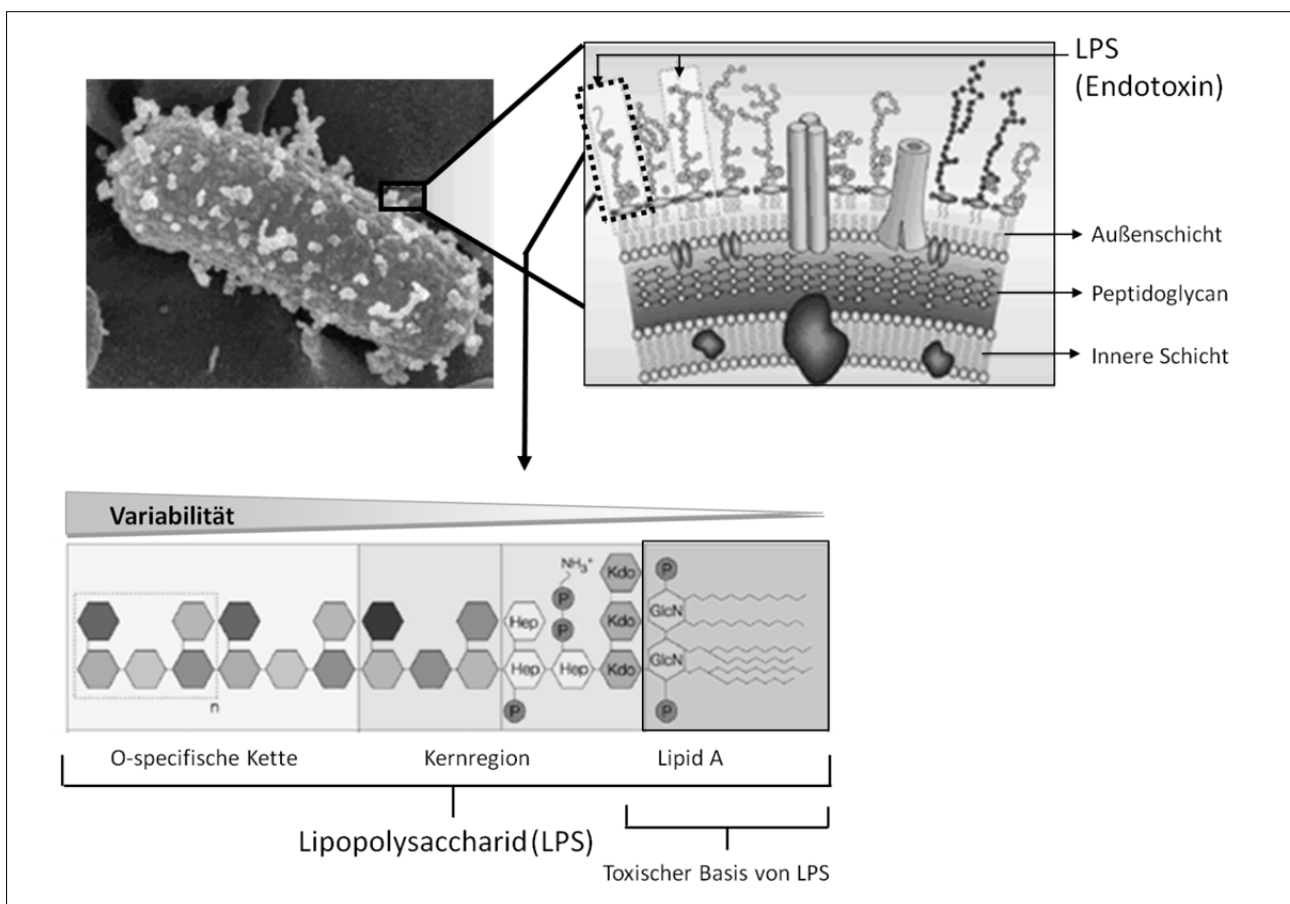


Abbildung 2: Endotoxine (Lipopolysaccharid, LPS) als Moleküle der Außenschicht der äußeren Membran gramnegativer Bakterien gehören zu den stärksten bekannten immunmodulatorischen Komponenten in der Natur (modifiziert nach BÜTTNER 2005); Der Lipid-A-Teil ist aus einem biphosphylierten Disaccharid aus Glucosaminen (GlcN) und meist 6 Fettsäuren aufgebaut und besitzt die größten immunstimulatorischen Eigenschaften im LPS-Molekül. Der kovalent an das Lipid A gebundene Polysaccharidanteil ragt aus der Bakterienhülle heraus und enthält in der inneren Kernregion den Zucker Kdo sowie L- oder D-glycero-D-manno-Heptosen (Hep) und auch Phosphatgruppen. Die äußere Kernregion der LPS besteht vorwiegend aus Hexosen. Die O-spezifische Kette (Antigen) ist aus bis zu 50 sich wiederholenden Oligosaccharideinheiten aufgebaut, die in Anzahl und Aufbau zwischen den einzelnen Bakterienspezies stark variieren oder auch ganz fehlen können.

andere Populationen haben die Möglichkeit, sich schnell an die Gegebenheiten anzupassen und zu wachsen und geben während ihres Wachstums weitere LPS an die Umgebung ab (AMETAJ et al. 2010a). Die Menge und Geschwindigkeit der Freigabe von LPS variiert zwischen den Arten und Stämmen der GNB, sowie die Toxizität der einzelnen LPS, wobei Enterobacteriaceae die LPS mit der höchsten Toxizität unter den GNB besitzen (PLAIZIER et al. 2012).

3. Auswirkungen der Endotoxine auf die Gesundheit

Das Zusammenspiel zwischen Störungen im Pansenstoffwechsel und systemischen Entzündungsprozessen wurde vor kurzem zusammenfassend dargestellt (ZEBELI und METZLER-ZEBELI 2012). Danach führt eine konzentratreiche Fütterung und die damit einhergehenden Störungen des Pansenstoffwechsels zu einer Aktivierung der unspezifischen Akute-Phase-Reaktion beim Rind. Die Aktivierung der systemischen Akute-Phase-Reaktion wird durch die Translokation von luminalem Endotoxin in die systemische Zirkulation ausgelöst. Endotoxine bewirken eine Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , Interleukin-(IL)-1 und IL-6 aus Makrophagen der Leber, welche wiederum zu einer Sekretion von Akute-Phase-Proteinen (APP) wie Lipopolysaccharid-bindendes Protein, Serum-Amyloid A, Haptoglobin und C-reaktives Protein aus den Hepatozyten führen (ZEBELI und METZLER-ZEBELI 2012).

Eine experimentell ausgelöste Endotoxämie, bei der hohe Mengen an Endotoxin im Pansen durch die Fütterung von großen Mengen an Getreide freigesetzt wurden, führte zu Ungleichgewichten von Mineralstoffen (WALDRON et al. 2003; ZEBELI et al. 2010) und Mediatoren des endokrinen Systems im Blutplasma (LOPEZ-SORIANO und WILLIAMSON 1994; WALDRON et al. 2003; ZEBELI und AMETAJ 2009). Die mögliche Beteiligung von Endotoxin im Pansen auf die Ätiopathogenese verschiedener Stoffwechselerkrankungen wurde ebenfalls kürzlich dargestellt (AMETAJ et al. 2010b). In dieser Hinsicht konnte in einer neueren Studie gezeigt werden, dass eine experimentell induzierte vorübergehende Endotoxämie um den Zeitpunkt der Abkalbung die Leistung von Milchkühen beeinträchtigte und mit einer höheren Inzidenz von Stoffwechselstörungen einherging. Diese Kühe hatten eine verringerte Futteraufnahme, insbesondere nach der Abkalbung, und damit einhergehend eine geringere Milchleistung (ZEBELI et al. 2011). Im Folgenden werden zwei wichtige Stoffwechselerkrankungen – Klauenrehe und Labmagenverlagerung – dargestellt, bei der die Endotoxämie eine Rolle spielen könnte.

3.1 Klauenrehe

Die Klauenrehe ist eine der wichtigsten Krankheiten, die zu der hohen Abgangsrate von Milchkühen beiträgt. Obwohl schon lange bekannt ist, dass die Klauenrehe mit der Fütterung von getreidereichen Rationen und der Entwicklung einer Pansenazidose verbunden ist, sind viele Prozesse, die zur Entwicklung der Krankheit führen, noch unbekannt. Drei Substanzen werden als Auslöser mit der Entwicklung von Klauenrehe bei Milchkühen in Verbindung gebracht: Histamin, Pansen-Endotoxin und Metalloproteinasen, die

durch *Streptococcus bovis* im Magen-Darmtrakt aktiviert werden (BERGSTEN 2003; AMETAJ et al. 2010b). Die Histamin-Hypothese konnte bisher nicht durch experimentelle Daten bestätigt werden, da die orale Gabe von Histamin keinen Effekt auf die Entwicklung von Klauenrehe zeigte (AMETAJ et al. 2010b). Auf der anderen Seite gibt es vermehrt Hinweise, die die Endotoxin-Hypothese bestätigen. Beispielsweise wurde berichtet, dass in Studien, in denen Endotoxin systemisch oder lokal im Klauenbereich verabreicht wurde, die Entstehung einer leichtgradigen Klauenrehe zu beobachten war (BOOSMAN et al. 1991).

Außerdem konnte bei Pferden gezeigt werden, dass bei einer Oligofruktose-induzierten Klauenrehe die Konzentrationen an Endotoxin und TNF- α im Blut erhöht waren (BAILEY et al. 2004). Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Mechanismen aufzudecken, auf welche Weise Endotoxin und andere potentielle immunogene Substanzen, die von GNB und GPB in Stresszeiten im Magen-Darm-Trakt generiert werden, Blutgefäße im Hufbereich schädigen und Entzündungsprozesse in diesem Bereich auslösen können. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass die Fütterung von hohen Mengen an Getreide zu einem starken Anstieg der Konzentration an Methylamin in der Pansenflüssigkeit von Rindern führte (AMETAJ et al. 2010a). Wenn Methylamin in die Blutzirkulation absorbiert wird, könnte es zu Schädigungen in der Klaue durch die Umwandlung von Methylamin in gesundheitsschädliche Metaboliten wie Formaldehyd, H_2O_2 und Ammoniak mittels der Semicarbazid-sensitiven Aminoxydase führen (YU et al. 2003). Daher ist es denkbar, dass die Ätiopathogenese der Klauenrehe durch ein multifaktorielles und nicht durch ein monofaktorielles Geschehen bedingt ist.

3.2 Labmagenverlagerung

Die Labmagenverlagerung ist eine weitere weitverbreitete Krankheit beim Milchrind, bei der die Ätiopathogenese nicht eindeutig geklärt ist, und die durch unterschiedliche Stufen der Überdehnung des Abomasums und seiner Verlagerung zur linken oder rechten Bauchseite charakterisiert ist (FÜRLI und KRÜGER 1999; LEBLANC et al. 2005). Neue Daten aus Nordamerika deuten an, dass im Durchschnitt 3-5 % aller Milchkühe in einer Herde von einer Labmagenverlagerung betroffen sind (ZWALD et al. 2004; LEBLANC et al. 2005). Die dabei entstehenden Kosten werden auf mehr als 350 Euro pro Fall geschätzt. In einigen Herden kann die Inzidenzrate auf 10 % bis sogar auf 20 % aller postpartalen Kühe ansteigen (DAWSON et al. 1992).

Eine ansteigende Anzahl von Studien weist darauf hin, dass die Atonie des Abomasums, die bei der Krankheit auftritt, mit dem Vorhandensein von Endotoxin im Plasma von erkrankten Kühen verbunden sein könnte (FÜRLI und KRÜGER 1999; POIKE und FÜRLI 2000). Die Mechanismen, wie Endotoxin zur Ätiopathogenese der Labmagenverlagerung beiträgt, könnten eine direkte Inhibierung der glatten Muskulatur und eine Störung der Kalzium-Homöostase sein (DELGADO-LECAROZ et al. 2000). Diese Annahme wird durch die Beobachtungen von VLAMINCK et al. (1985) unterstützt, die einen Dosis-abhängigen Abfall und eine Inhibierung der Labmagenmotilität nach einer intravenösen bzw. duodenalen Applikation von LPS gefunden haben. Ebenfalls konnte KAZE et al. (2004) einen Abfall in der

Kontraktierbarkeit des abomasalen Muskelgewebes bei mit Endotoxin behandelten Kühen nachweisen. Demnach könnte Endotoxin die Motilität der glatten Muskulatur des Labmagens direkt oder indirekt über die Induzierung einer Hypokalzämie inhibieren.

Unterstützend für diese Hypothese sind die Ergebnisse von ZEBELI et al. (2011) zu sehen, in der Kühe wiederholt mit ansteigenden Mengen an LPS (*E. coli* 0111:B4) infundiert wurden. Bei 25 % der Kühe dieser Studie wurde eine Labmagenverlagerung diagnostiziert, die mit Störungen im Kalziumstoffwechsel und in der Immunantwort einherging. Es wurden ansteigende Dosen an Endotoxin verwendet, um ein Modell für eine progressive Endotoxämie zu simulieren, ähnlich den Bedingungen eines endotoxischen Insults, der oft in der Transitphase durch starke Veränderungen in der Rationszusammensetzung (Vorbereitung – Anfütterung – Früh-laktation) und bei infektiösen peripartalen Krankheiten ausgelöst durch GNB, auftritt (ZEBELI et al. 2011).

4. Schlussfolgerungen

Eine Fehlernährung des Rindes, insbesondere eine Fütterung von Rationen mit einem geringen Gehalt an physikalisch-effektiver Faser und einem hohen Gehalt an Getreide, ist mit einer mikrobiellen Dysbiose im Magen-Darm-Trakt verbunden, bei der es zu einer Freisetzung von großen Mengen an bakteriellen Stoffwechselprodukten mit immunogenen Eigenschaften kommt, die toxisch für das Wirtstier sein können. Eines dieser freigesetzten Stoffwechselprodukte ist Endotoxin, welches ein Bestandteil der Zellmembran von gramnegativen Bakterien mit starken pro-inflammatorischen Eigenschaften ist. Bei einer Schädigung der mukosalen Barrierefunktion während einer schweren Dysbiose löst Endotoxin eine allgemeine unspezifische Immunantwort aus. Neue Hinweise deuten an, dass Endotoxin in die Ätiopathogenese von Stoffwechselerkrankungen beim Rind involviert ist. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Rolle von Endotoxin bei Stoffwechselerkrankungen von Rindern besser zu verstehen und Fütterungsstrategien zu entwickeln, die die Freisetzung von großen Mengen an Endotoxin im Magen-Darm-Trakt beim Rind vermindern.

Literatur

- AMETAJ, B.N., Q. ZEBELI, F. SALEEM, N. PSYCHOGIOS, M.J. LEWIS, S.M. DUNN, J. XIA, und D.S. WISHART 2010a: Metabolomics reveals unhealthy alterations in rumen metabolism with increased proportion of cereal grain in the diet of dairy cows. *Metabolomics* 6, 583-594.
- AMETAJ, B.N., Q. ZEBELI, und S. IQBAL, 2010b: Nutrition, microbiota, and endotoxin-related diseases in dairy cows. *Rev. Bras. Zootec.* 39, 433-444.
- BAILEY S.R., D.M. MARR, und J. ELLIOTT, 2004: Current research and theories on the pathogenesis of acute laminitis in the horse. *Vet. J.* 167, 129-142.
- BERGMAN, E.N., 1990: Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol. Rev.* 70, 567-590.
- BERGSTEN, C., 2003: Causes, risk factors, and prevention of laminitis and related claw lesions. *Acta Vet. Scand.*, 98 (Suppl.), 157-166.
- BOOSMAN, R., C.W. MUTSAERS, und A. KLARENBEK, 1991: The role of endotoxin in the pathogenesis of acute bovine laminitis. *Vet. Quarterly* 13, 155-162.
- BÜTTNER, M.R., 2005. Synthetische LPS-bindende Peptide in vitro Untersuchungen zur Peptid-LPS-LBP-Interaktion. Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin.
- CHIN, A.C., A.N. FLYNN, J.P. FEDWICK, P. und A.G. BURET, 2006: The role of caspase-3 in lipopolysaccharide-mediated disruption of intestinal epithelial tight junctions. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 84, 1043-1050.
- DAWSON, L.J., E.P. AALSETH, und L.E. RICE, 1992: Influence of fiber form in a complete mixed ration on incidence of left displaced abomasum in postpartum dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 200, 1989-1992.
- DELGADO-LECAROZ, R., L.D. WARNICK, C.L. GUARD, M.C. SMITH, und D.A. BARRY, 2000: Cross-sectional study of the association of abomasal displacement or volvulus with serum electrolyte and mineral concentrations in dairy cows. *Can. Vet. J.* 41, 301-305.
- DREWE J., C. BEGLINGER, und G. FRICKER, 2001: Effect of ischemia on intestinal permeability of lipopolysaccharides. *Eur. J. Clin. Invest.* 31, 138-144.
- EMMANUEL, D.G., K.L. MADSEN, T.A. CHURCHILL, S.M. DUNN, und B.N. AMETAJ, 2007: Acidosis and lipopolysaccharide from *Escherichia coli* B:055 cause hyperpermeability of rumen and colon tissues. *J. Dairy Sci.* 90, 5552-5557.
- EMMANUEL, D.G., S.M. DUNN, und B.N. AMETAJ, 2008: Feeding high proportions of barley grain stimulates an inflammatory response in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91, 606-614.
- FERNANDO, S.C., H.T. PURVIS II, F.Z. NAJAR, L.O. SUKHARNIKOV, C.R. KREHBIEL, T.G. NAGARAJA, B.A. ROE, und U. DESILVA, 2010: Rumen microbial population dynamics during adaptation to a high-grain diet. *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 7482-7490.
- FÜLL, M., und M. KRÜGER, 1999: Alternative Möglichkeiten zur Prophylaxe der Dislocatio abomasi (DA) beim Rind. *Praktizierender Tierarzt* 80, 81-90.
- HOOK, S.E., M.A. STEELE, K.S. NORTHWOOD, J. DIJKSTRA, J. FRANCE, A.-D.G. WRIGHT, B.W. MCBRIDE, 2011: Impact of subacute ruminal acidosis (SARA) adaptation and recovery on the density and diversity of bacteria in the rumen of dairy cows. *FEMS Microbiol. Ecol.* 78, 275-284.
- HURLEY, J.C., 1995: Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin. Microbiol. Rev.* 8, 268-292.
- KAZE C., M. MEVISSSEN, G. HIRSBRUNNER, A. STEINER, 2004: Effect of endotoxins on contractility of smooth muscle preparations from the bovine abomasal antrum. *DTW Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 111, 28-35.
- KHAFIPOUR, E., J.C. PLAIZIER, P.C. AIKMAN, und D.O. KRAUSE, 2011: Population structure of rumen *Escherichia coli* associated with subacute ruminal acidosis (SARA) in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 94, 351-360.
- KHAFIPOUR, E., S. LI, J.C. PLAIZIER, D.O. KRAUSE, 2009: Rumen microbiome composition determined using two nutritional models of subacute ruminal acidosis. *Appl. Environ. Microbiol.* 75, 7115-7124.
- KLEEN, J.L., G.A. HOOIJER, J. REHAGE, und P.T.M. NOORDHUIZEN, 2003: Subacute ruminal acidosis (SARA): A review. *J. Vet. Med.: A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 50, 8, 406-414.
- LEBLANC, S.J., K.E. LESLIE, und T.F. DUFFIELD, 2005: Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 88, 1, 159-170.
- LOPEZ-SORIANO, F.J., und D.H. WILLIAMSON, 1994. Acute effects of endotoxin (lipopolysaccharide) on tissue lipid metabolism in the

- lactating rat. The role of delivery of intestinal glucose. *Mol. Cell Biochem.* 141, 113–120.
- NAGARAJA, T.G., E.E. BARTLEY, L.R. FINA, H.D. ANTHONY, und R.M. BECHTLE, 1978: Evidence of endotoxins in the rumen bacteria of cattle fed hay or grain. *J. Anim. Sci.* 47, 226–234.
- PENNER, G.B., M. OBA, G. GÄBEL, und J.R. ASCHENBACH, 2010: A single mild episode of subacute ruminal acidosis does not affect ruminal barrier function in the short term. *J. Dairy Sci.* 93, 4838–4845.
- PLAIZIER, J.C., E. KHAFIPOUR, S. LI, G.N. GOZHO, und D.O. KRAUSE, 2012: Subacute ruminal acidosis (SARA), endotoxins and health consequences. *Anim. Feed Sci. Technol.* 172, 9-21.
- POIKE, A., und M. FÜRLI, 2000: Zur Epidemiologie der Labmagenverlagerung (dislocatio abomasi) in Mitteldeutschland. In Füll, M. (Ed.): *Proc. Internat. Workshop über Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi.* Leipzig, 14. Oktober 1998. Universitätsverlag Leipzig, 29-39.
- RUSSELL, J.B., und J.L. RYCHLIK, 2001: Factors that alter rumen microbial ecology. *Science* 292, 1119–1122.
- STEELE, M.A., A.O. ALZAHAL, S.E. HOOK, J. CROOM, und B.W. MCBRIDE, 2009: Ruminal acidosis and the rapid onset of ruminal parakeratosis in a mature dairy cow: a case report. *Acta Vet. Scand.* 51, 39.
- STEELE, M.A., J. CROOM, M. KAHLER, O. ALZAHAL, S.E. HOOK, K. PLAIZIER, und B.W. MCBRIDE, 2011: Bovine rumen epithelium undergoes rapid structural adaptations during grain-induced subacute ruminal acidosis. *Am. J. Physiol. – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* doi:10.1152/ajpregu.00120.2010.
- TAJIMA, K., S. ARAI, K. OGATA, T. NAGAMINE, H. MATSUI, M. NAMAKURA, R.I. AMINOV, und Y. BENNO, 2000: Rumen bacterial community transition during adaptation to high-grain diet. *Anaerobe* 6, 273–284.
- VLAMINCK, K., H. VAN MEIRHAEGHE, und C. VAN DEN HENDE, 1985: Einfluß von Endotoxinen auf die Labmagenentleerung beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 92, 392-395.
- WALDRON, M.R., B.J. NONNECKE, T. NISHIDA, R.L. HORST, und T.R. OVERTON, 2003: Effect of lipopolysaccharide infusion on serum macromineral and vitamin D concentrations in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 86, 11, 3440-3446.
- YU, P.H., S. WRIGHT, E.H. FAN, Z.R. LUN, D. GUBISNE-HARBERLE, 2003: Physiological and pathological implications of semicarbazide-sensitive amine oxidase. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1647, 1-2, 193-199.
- ZEBELI, Q., und B.N. AMETAJ, 2009: Relationships between rumen lipopolysaccharide and mediators of inflammatory response with milk fat production and efficiency in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92, 3800–3809.
- ZEBELI, Q. und B. METZLER-ZEBELI, 2012: Interplay between rumen digestive disorders and diet-induced inflammation in dairy cattle. *Res. Vet. Sci.*, Article in Press.
- ZEBELI, Q., J. DIJKSTRA, M. TAJAJ, H. STEINGASS, B.N. AMETAJ, und W. DROCHNER, 2008: Modeling the adequacy of dietary fiber in dairy cows based on the responses of ruminal pH and milk fat production to composition of the diet. *J. Dairy Sci.* 91, 2046–2066.
- ZEBELI, Q., S.M. DUNN, B.N. AMETAJ, 2010: Strong associations among rumen endotoxin and acute phase proteins with plasma minerals in lactating cows fed graded amounts of concentrate. *J. Anim. Sci.* 88, 1545–1553.
- ZEBELI, Q., S. SIVARAMAN, S.M. DUNN, und B.N. AMETAJ, 2011: Intermittent parenteral administration of endotoxin triggers metabolic and immunological alterations typically associated with displaced abomasum and retained placenta in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 94, 4968–4983.
- ZEBELI, Q. B. METZLER-ZEBELI und B.N. AMETAJ, 2012: Meta-analysis reveals threshold level of dietary concentrate that triggers systemic inflammation in cattle. *J. Dairy Sci.*, Article in Press.
- ZWALD, N.R., K.A. WEIGEL, und Y.M. CHANG, 2004: Genetic selection for health traits using producer-recorded data. i. incidence rates, heritability estimates and sire breeding values. *J. Dairy Sci.*, 87, 4287-4294.