

Aus dem Institut für biologische Landwirtschaft und Biodiversität der BAL Gumpenstein, Wels, Österreich

Subklinische Ketose – Zur Spezifität und Sensitivität des KETOSTIX®-Harnteststreifen

W. HAGMÜLLER UND J. E. AURICH

Praktischer Tierarzt 85: 4, ●●●-●●● (2004); © Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG; ISSN 0032-681 X

ZUSAMMENFASSUNG:

» Tests zur Bestimmung von Betahydroxybuttersäure bzw. Acetacetat und Aceton in der Milch nehmen im Vergleich zur Ketonbestimmung im Harn aufgrund der einfachen Probennahme einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Das in der Literatur beschriebene, häufige Auftreten von falsch positiven Proben spricht ebenfalls gegen die Harnteststreifen. Ziel dieser Untersuchung war es, die Ergebnisse der Ketostix®-Harnstreifen (Fa. BAYER, Wien) mit den Serum-BHB-Werten in Bezug zu setzen und sowohl Treffsicherheit als auch Empfindlichkeit zu berechnen. Die Untersuchungen erfolgten an 73 Braunviehkühen aus zehn Betrieben in den ersten Wochen post partum. Subklinische Ketose trat in den Wochen 2 und 3 post partum zu 22 bzw. 29 % auf. Die Sensitivität betrug bei einem Serum-BHB-Grenzwert für subklinische Ketose von 1 200 µmol/l 85 %, die Spezifität lag bei 92 %. Dabei wurden die Testergebnisse 0 und 5 mg/dl als negativ, 15, 30, 80 und 160 mg/dl als positiv gewertet. Die gute Entsprechung zwischen Blut- und Harnwerten und das geringe Auftreten von falsch positiven Proben lassen die Harnteststreifen als geeignete Methode erscheinen um subklinisch erkrankte Tiere frühzeitig zu erkennen.

SCHLÜSSELWÖRTER: Ketose, Betahydroxybuttersäure, Aceton, Acetoacetat, Harnstreifentest, Milchkuh

Einleitung

▶ Subklinische Ketose wird durch erhöhte Ketonkörperkonzentration in Blut, Harn und Milch charakterisiert. Dabei fehlen, im Unterschied zur klinischen Ketose, Symptome wie verminderter Appetit, fester Kot und eventuell auch nervale Erscheinungen (Andersson 1988, Duffield 2000). Der Schaden der subklinischen Ketose wird in erster Linie durch verminderte Milchleistung (bis zu 700 kg pro Laktation, Andersson 1984) und erhöhte Anfälligkeit gegenüber anderen Erkrankungen des Puerperiums (Mastitis, Endometritis, klinische Ketose, Labmagenverlagerung), sowie verminderte Fruchtbarkeit verursacht (Andersson 1984, Dohoo und Martin 1984, Geishauser 2000). Nach Geishauser (2000) verursacht die subklinische Keto-

Subclinical Ketosis: Sensitivity and Specificity of the Ketostix® urine test

SUMMARY:

» Cowside tests for detecting subclinical ketosis in milk by analyzing betahydroxybutyrate or aceton and acetoacetate are getting common in the last years. Due to easy sampling procedure milk tests are more popular than urinalysis. High occurrence rates of false positive test results also speak against urintests. The aim of this study was to evaluate the sensitivity and specificity of the Ketostix®-urine test (Fa. BAYER, Vienna) in reference to serum-BHB-concentration. 73 brown-swiss-cows from 10 farms were sampled weekly for the first weeks post partum. Prevalence of subclinical ketosis was 22 and 29 % for week 2 and 3 post partum. When subclinical ketosis was defined at BHB levels of 1.200 µmol/l and higher, the urine test had sensitivity of 85 % and specificity of 92 %. Test results of 0 and 5 mg/dl ketones were assigned to negative, 15, 30, 80 and 160 mg/dl were assigned to the positive group. Due to the high correspondance between blood and urine levels and minor occurrence rates of false positives the urin test appears to be efficient in early detecting subclinical ketosis.

KEY WORDS: ketosis, betahydroxybutyrate, aceton, acetoacetate, urine test, dairy cow

se je Tier und Melkjahr etwa dreimal so hohe Kosten als die klinische Ketose. Als Hauptketonkörper werden Aceton (Ac), Acetacetat (AcAc) und β-Hydroxybuttersäure (BHB) bezeichnet. Im Blut gesunder Kühe beträgt der Anteil der β-Hydroxybuttersäure etwa 81% der Gesamtketonkörper (Filar 1979). Bei Hyperketonämie nehmen im Blut die Konzentrationen aller drei Ketonkörper zu, der Anteil von Aceton und Acetacetat nimmt jedoch im Vergleich zu β-Hydroxybuttersäure stärker zu (Filar 1979, Horber et al. 1980). Stöber (1978) gibt Serum-BHB-Konzentrationen bei subklinisch erkrankten Kühen von 53% an, während Acetacetat auf 15% und Aceton auf 30% anstiegen.

Zur Messung der Ketonkörperkonzentration stehen Tests für Blut, Milch und Harn zur Verfügung. Während im Blut üblicherweise die BHB-Konzentration gemessen wird,

sind für Milch und Harn Messungen von Acetacetat und Aceton, für Milch seit Neuerem auch Messungen von BHB gebräuchlich. Milch wurde lange Zeit mittels Natriumnitroprussid Pulver oder Tabletten analysiert, erst seit Neuerem sind Testkits zur Messung von BHB im Handel (Dirksen et al. 1995, Geishauser 1999). Im Gegensatz zum Blut erfolgen die Messungen in Milch und Harn nur semi-quantitativ durch Farbänderung eines Teststreifens oder Färbung der Milch. Harntests arbeiten üblicherweise mit dem Testprinzip der Legalschen Probe. Dabei reagiert vor allem Acetacetat, aber auch Aceton mit Natriumnitroprussid, der Umschlag des Indikators von beige über rosa nach violett wird beurteilt. Die Konzentration von Acetacetat und Aceton sind in der Milch erheblich geringer als in Harn und Blut (Dirksen et al. 1995, Horber et al. 1980, Mäder 1980).

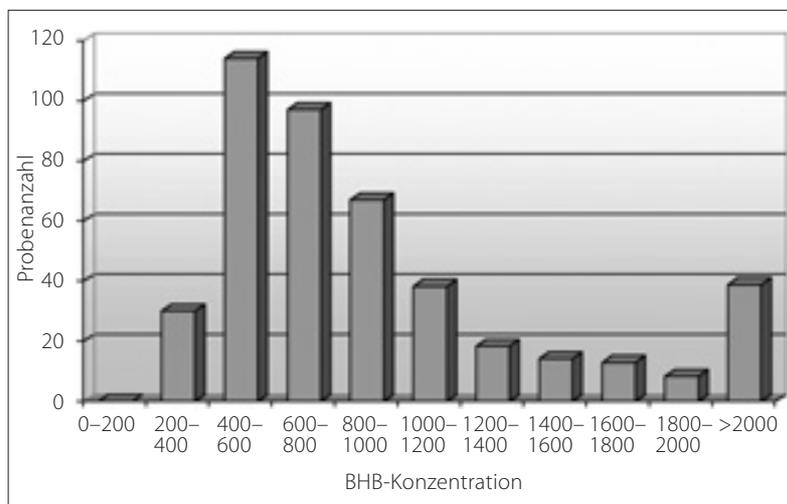
Der Grenzwert für die Einteilung in gesunde und subklinisch erkrankte Tiere anhand der Serum-BHB-Konzentration variiert in der Literatur zwischen 1 000 $\mu\text{mol/l}$ und 1 400 $\mu\text{mol/l}$. Whitaker et al. (1983) bezeichnen Tiere mit BHB-Werten über 1 000 $\mu\text{mol/l}$ als subklinisch erkrankt, Nielsen et al. (1994) ermittelten einen Wert von 1 200 $\mu\text{mol/l}$, der aufgrund der Verteilung der erhaltenen Einzelwerte festgelegt wurde. Auch Duffield et al. (1997) verwendeten diesen Grenzwert. Geishauser et al. (1999) schlagen einen Grenzwert von 1 400 $\mu\text{mol/l}$ BHB vor. Der Grenzwert für BHB in der Milch liegt je nach Test bei etwa 100–200 $\mu\text{mol/l}$ (Dirksen et al. 1995, Geishauser et al. 1999). Klinische Ketose beginnt bei einer Serum-BHB-Konzentration von 2 600 $\mu\text{mol/l}$ (Duffield 2000).

Zur Überprüfung der Genauigkeit der Milch- bzw. Harntests können Spezifität und Sensitivität ermittelt werden. Als Standardmethode dient die BHB-Konzentration im Serum. Nielsen et al. (1994) geben für den Harntest mit Nitroprussidtabletten 100 % Sensitivität jedoch nur eine geringe Spezifität von 59 % an. Die hohe Anzahl an falsch positiven Werten führt Duffield (2000) auf störende Einflüsse durch Harmetaboliten zurück. Unter den Milchtests, die BHB anzeigen, scheinen KETOLAC BHB und PINK Test zur Erkennung von subklinischer Ketose geeignet zu sein (Dirksen et al. 1995, Geishauser et al. 1999). Befunde über 100 $\mu\text{mol/l}$ BHB ergaben eine zufriedenstellende Empfindlichkeit (= Sensitivität) bei guter Treffsicherheit (= Spezifität).

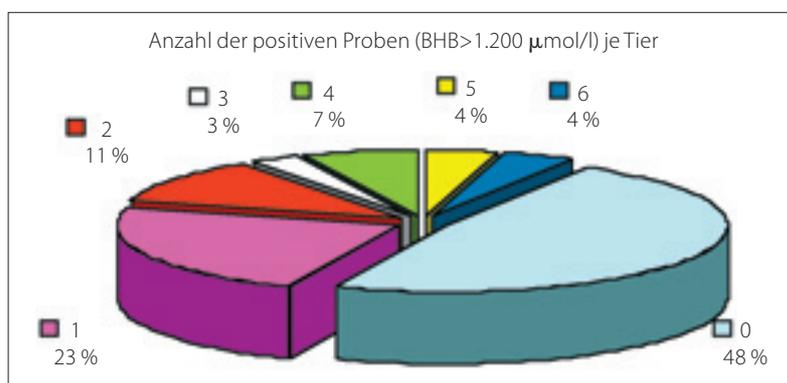
Material und Methode

Es wurden 10 Braunviehbetriebe im oberösterreichischen Innviertel mit einer Durchschnittskuhzahl von 26,1 ($\pm 6,0$) und einer Laktationsleistung von 6 073 kg Milch ($\pm 2 289$) sowie 4,1 % Fett ($\pm 0,19$) und 3,38 % Eiweiß ($\pm 0,09$) in die Untersuchungen einbezogen. Blutproben wurden in wöchentlichen Abständen ab dem Kalbetag entnommen. Parallel dazu wurde von den Tieren mittels Katheter Harn gewonnen und sofort mit Ketostix®-Teststreifen die Ketonkörperkonzentration semiquantitativ gemessen. Durch Vergleich mit der Farbskala waren folgende Ergebnisse möglich: 0, 5 (490), 15 (1 470), 40 (3 920), 80 (7 840) und 160 (15 680) mg/dl ($\mu\text{mol/l}$). Tiere mit Werten bis 5 mg/dl wurden als negativ bezeichnet, darüber erfolgte die Zuteilung zur positiven Gruppe.

Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum bei -20°C tiefgefroren. Nach dem Auftauen wurde BHB enzymatisch ermittelt (Autolab, Fa. Roche, Diagnostics, Wien) und diente als Standard für den Vergleich mit den Ergebnissen der Harnanalyse. Blutproben wurden wöchentlich bis zur Woche 13 p. p. gewonnen, Harnproben



ABILDUNG 1: Häufigkeitsverteilung der Serum-BHB-Gehalte von 438 Proben der Wochen 0–5 p. p. (jeweils $n = 73$).



ABILDUNG 2: Häufigkeit des Auftretens erhöhter BHB-Werte im Serum ($n = 73$) in den Wochen 0–5 p. p.

wurden bei positiven Ergebnissen bis Woche 5 p. p. gewonnen, bei dreimaligem negativen Ergebnis wurde die Probenahme eingestellt.

Für die Auswertung der Daten wurde SPSS Version 11.0 verwendet. Als Grenzwerte für die Zuteilung zu subklinischer Ketose wurden 1 000, 1 200, 1 400 bzw. 1 600 $\mu\text{mol/l}$ BHB festgelegt.

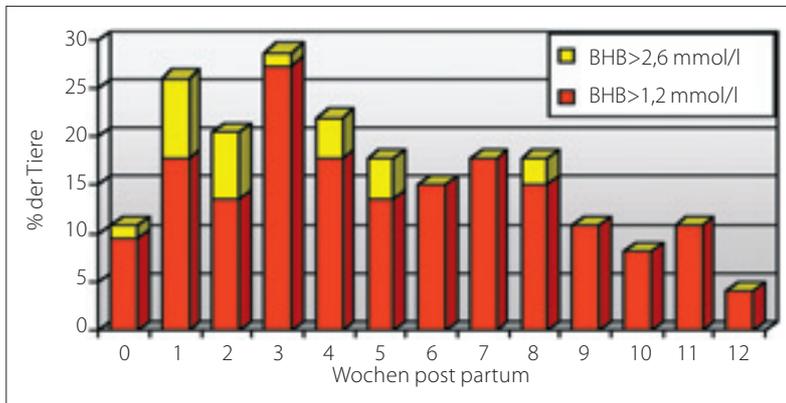
Die Sensitivität der Harntestmethode ergab sich aus der Division der Anzahl der vom Test als subklinisch ketotisch bezeichneten Proben durch die Anzahl der Proben mit einem BHB-Wert über dem jeweiligen Grenzwert. Die Spezifität der Methode ergab sich aus dem Quotienten der testnegativen Proben durch die Gesamtzahl der Proben unter dem jeweiligen Grenzwert.

Ergebnisse

Die Häufigkeitsverteilung der BHB-Werte im Serum zeigt Abbildung 1.

Die Serum-BHB-Konzentration von 35 Tieren (48 %) lag zu jedem Untersuchungszeitpunkt unter 1 200 $\mu\text{mol/l}$ BHB, d. h. es lag keine subklinische Ketose vor. 52 % der Tiere hatten zumindest einen erhöhten BHB-Wert in den Wochen 0–5. Die genaue Aufteilung der Tiere nach Anzahl der positiven Proben ($> 1 200 \mu\text{mol/l}$) pro Tier gibt Abbildung 2 wieder.





ABILDUNG 3: Anteil subklinisch (BHB > 1 200mmol/l) bzw. klinisch (BHB > 2 600 mmol/l) erkrankter Tiere (n = 73) in den Wochen 0–12 p. p.

◀◀ Aufgrund der kontinuierlichen Überwachung der Tiere anhand der Serum-BHB-Werte konnte der prozentuelle Anteil an Tieren mit subklinischer Ketose (BHB > 1 200 $\mu\text{mol/l}$) bzw. mit klinischer Ketose (BHB > 2 600 $\mu\text{mol/l}$) ermittelt werden.

Zur Evaluierung des Ketostix®-Teststreifen (Fa. Bayer) wurden die Serum-BHB-Werte den semiquantitativen Ketonkörperkonzentrationen gegenübergestellt. Dabei wurden folgende Klassen unterschieden. 0 und 5 mg/dl entsprach keiner oder nur undeutlicher Verfärbung des Teststreifens und wurde als negativ klassifiziert. 15, 40, 80 und 160 mg/dl konnten als klar sichtbare Farbänderungen erkannt werden und wurden als positiv bezeichnet. Je nach BHB-Grenzwert für die Einteilung in subklinische Ketose (1 000, 1 200, 1 400, 1 600 $\mu\text{mol/l}$) veränderten sich Spezifität bzw. Sensitivität der Testmethode (Tab. 1).

Würde man als Untergrenze für eine negative Beurteilung der Teststreifen 15 mg/dl, bzw. 40 mg/dl einsetzen, käme man zu den Ergebnissen, die in den Tabellen 2 und 3 dargestellt sind.

TABELLE 1: Sensitivität und Spezifität des Harnteststreifens Ketostix® mit unterschiedlichen BHB-Grenzwerten (Woche 0, n = 46; Woche 1, n = 70; Woche 2, n = 73; Woche 3, n = 73; Woche 4, n = 64; Woche 5, n = 38; Gesamtzahl n = 364).

	BHB > 1 000	BHB > 1 200	BHB > 1 400	BHB > 1 600
Sensitivität	69 %	85 %	87 %	89 %
Spezifität	95 %	92 %	88 %	85 %

TABELLE 2: Sensitivität und Spezifität des Harnteststreifens Ketostix® (Grenze 15 mg/dl) mit unterschiedlichen BHB-Grenzwerten (Woche 0, n = 46; Woche 1, n = 70; Woche 2, n = 73; Woche 3, n = 73; Woche 4, n = 64; Woche 5, n = 38; Gesamtzahl n = 364).

	BHB > 1 000	BHB > 1 200	BHB > 1 400	BHB > 1 600
Sensitivität	43 %	57 %	65 %	77 %
Spezifität	99 %	98 %	97 %	96 %

TABELLE 3: Sensitivität und Spezifität des Harnteststreifens Ketostix® (Grenze 40 mg/dl) mit unterschiedlichen BHB-Grenzwerten (Woche 0, n = 46; Woche 1, n = 70; Woche 2, n = 73; Woche 3, n = 73; Woche 4, n = 64; Woche 5, n = 38; Gesamtzahl n = 364).

	BHB > 1 000	BHB > 1 200	BHB > 1 400	BHB > 1 600
Sensitivität	21 %	26 %	34 %	42 %
Spezifität	99 %	99 %	99 %	99 %

Diskussion

Die frühzeitige Erkennung von subklinischer Ketose ist aus tiergesundheitslicher und wirtschaftlicher Sicht gerade bei Hochleistungskühen von besonderer Bedeutung. Nicht nur die verminderte Milchleistung, auch die erhöhte Wahrscheinlichkeit, an anderen Puerperalstörungen zu erkranken, machen die subklinische Ketose zu einem finanziell schwerwiegenden Problem als die leichter zu erkennende klinische Ketose. Regelmäßige Kontrollen vom Beginn der Laktation an sind deshalb unerlässlich. Der Landwirt kann das mithilfe von Milchtesten einfach bewerkstelligen. Die Untersuchung mittels Harnteststreifen hat aufgrund der schwierigeren Probengewinnung und des Auftretens von vermehrt falsch positiven Ergebnissen an Bedeutung verloren. Die Kosten von Harn- und Milchtest unterscheiden sich eklatant. Während ein Ketostix®-Harnstreifen etwa 14 Cent kostet, belaufen sich die Kosten für eine Anwendung des PINK®-Ketontests (Fa. Kruuse) auf 81 Cent, der Ketolac®-BHB (Fa. Intervet) Test kostet laut Vertriebsfirma 1,45 Euro pro Streifen. Neben den Kosten interessieren jedoch vor allem die Genauigkeit des Tests. Sensitivität und Spezifität variieren stark mit den willkürlich angenommenen Grenzwerten. Die beste Übereinstimmung wurde bei diesen Untersuchungen mit 1 200 $\mu\text{mol/l}$ BHB im Serum und < 15 mg/dl Ketonkörper im Harn (SE: 85 %, SP: 92 %) erzielt. Wird die Grenze für Serum-BHB bei 1 000 $\mu\text{mol/l}$ festgelegt, sinkt die Sensitivität des Harntests auf 69 % ab, die Spezifität steigt nur geringfügig auf 95 % an. In diesem Fall würden zwar beinahe alle gesunden Tiere richtig erkannt, die Empfindlichkeit nimmt aber ab, es werden ca. ein Drittel der subklinisch erkrankten Tiere nicht erkannt.

Daraus kann geschlossen werden, dass auch bereits eine geringe Verfärbung (15 mg/dl) des Teststreifens auf eine subklinische Ketose hinweist. Erwähnenswert scheint auch, dass bei Anzeige von 160 mg Harnketonkörper der Serum-BHB-Wert immer über 2 600 $\mu\text{mol/l}$ lag (n = 10). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen vieler anderer Autoren. So fanden Bethe und Schäfer (1973) beim Vergleich zwischen Blut- und Harnketonwerten nur 64 % Übereinstimmung bei eindeutig positiven Harnbefunden, schwach positive Befunde konnten nicht mit den Blutwerten in Einklang gebracht werden. Nielsen et al. (1994) ermittelten eine Sensitivität von 100 % bei nur 59 % Spezifität. Auch Kronfeld und Emery (1970) interpretierten harnpositive Befunde aufgrund des häufigen Auftretens von falsch positiven Werten primär als Warnung und nicht als Zeichen einer Erkrankung. Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Markusfeld et al. (1984), die eine höhere Korrelation zwischen Harnbefunden und klinischer Ketose herstellen konnten als zwischen Blutketonwerten und dem Auftreten von klinischer Ketose. Schultz (1971) sieht den Wert des Nitroprussid-Harntests in der Erkennung von nicht gefährdeten Tieren. Das Auftreten von falsch positiven Ergebnissen, wie sie von vielen Autoren beschrieben wurden, könnte laut Herstellerangaben auf das Vorhandensein verschiedener Harnmetaboliten (L-Dopa-Metaboliten oder starke Pigmentierung) zurückgeführt werden.

Die Prävalenz bezeichnet die relative Anzahl an kranken Tieren einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt (Kraft u. Dürr 1999). Da nur in Woche 2 und 3 post partum von allen Kühen sowohl Harn als auch Blutproben zur Verfügung standen, wurden nur diese Werte für die Ermittlung der Prävalenz herangezogen. Bei einem Grenz-

wert von 1 200 $\mu\text{mol/l}$ betrug die Prävalenz in Woche 2: 22 %, in Woche 3: 29 %. Die Prävalenz ermittelt durch Harnketonkörper $\geq 15 \text{ mg/dl}$ ergab 23 % für Woche 2 und 29 % für Woche 3. Diese Übereinstimmung bestätigt die Erwartungen auf Basis der Sensitivität bzw. Spezifität und steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von NIELEN et al. (1994). Mit 22 % bzw. 29 % in den Wochen 2 und 3 p.p. liegt das Auftreten der subklinischen Ketose in den zehn Betrieben über der von vielen Autoren ermittelten Prävalenz (Dohoo u. Martin 1984, Geishauser 1999, Gravert et al. 1986, Duffield 1997, Nielsen et al. 1994), wohingegen Kauppinen (1983) höhere Prävalenzen zwischen 31 und 41 % je nach Laktationsnummer ermittelte. Auch Dirksen et al. (1995) sprechen von einer Prävalenz in den ersten Wochen p. p. von über 40 %.

Das geringe Ausmaß falsch positiver Testergebnisse, sowie die niedrigen Kosten und das sofortige Ergebnis lassen die Harnanalyse durch den Tierarzt oder Tierhalter als geeignetes Instrument für die Erkennung der subklinischen Ketose erscheinen. 

Anschrift des Verfassers: Dr. Werner Hagmüller, Institut für biologische Landwirtschaft und Biodiversität der BAL Gumpenstein, Austraße 10, A-4600 Wels/Thalheim, Tel. (0043) 72 424 70 11 13, Fax (0043) 72 42 47 01 15, werner.hagmueller@bal.bmlfuw.gv.at; Prof. Dr. J. E. Aurich, Klinisches Department für Tierzucht und Reproduktion, Veterinärmedizinische Universität Wien, Veterinärplatz 1, A-1210 Wien

Literatur

- ANDERSSON, L. und K. LUNDSTRÖM: Effect of energy balance on plasma glucose and ketone bodies in blood and milk and influence of hyperketonaemia on milk production of postparturient dairy cows. *Zbl. Vet. Med. A*. 31, 539–547 (1984).
- ANDERSSON, L.: Subclinical ketosis in dairy cows. *Vet. Clin. North Am. Large Anim. Pract.* 4, 233–251 (1988).
- BETHE, W. und M. SCHÄFER: Zur Brauchbarkeit einiger diagnostischer Methoden zum Nachweis subklinischer Ketose in Milchviehherden. *Mh. Vet. Med.* 28, 541–545 (1973).
- DIRKSEN, G., W. BREITNER und A. BERGER: Ketosediagnostik: Semiquantitative Bestimmung von Beta-Hydroxybuttersäure in Kuhmilch mit einem neuen Trockentest. *Tierärztl. Umschau*. 50, 239–244 (1995).
- DOHOO, I. R. und S. W. MARTIN: Subclinical ketosis: Prevalence and associations with production and disease. *Can. J. Comp. Med.* 48, 1–5 (1984).
- DUFFIELD, T. F., D. F. KELTON, K. E. LESLIE, K. D. LISSEMORE und J. H. LUMSDEN: Use of test day milk fat and milk protein to detect subclinical ketosis in dairy cattle in Ontario. *Can. Vet. J.* 38, 713–718 (1997).
- FILAR, J.: Über den Gehalt an Beta-Hydroxybutyrat, Acetacetat und Aceton im Blut von gesunden und an Ketose erkrankten Kühen. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 66, 377–380 (1979).
- GEISHAUSER, T., K. LESLIE, J. TENHAG: Prüfung von acht Ketontests in der Milch zur Erkennung von subklinischer Ketose beim Rind. *Prakt. Tierarzt*. 80, 1085–1090 (1999).
- GEISHAUSER, T., K. LESLIE, D. KELTON und T. DUFFIELD: Lohnt regelmäßige Überwachung auf Ketose in Milchkuhherden? *Prakt. Tierarzt*. 82, 850–858 (2000).
- GRAVERT, H. O., R. LANGNER, L. DIEKMANN, K. PABST und H. SCHULTE-COERNE: Ketonkörper in Milch als Indikator für die Energiebilanz der Milchkühe. *Züchtungskunde* 58, 309–331 (1986).
- HORBER, H., F. MÄDER und H. JUCKER: Ketonkörperkonzentration im Blut, Milch und Urin bei gesunden und an primärer Ketose erkrankten Milchkühen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 122, 553–564 (1980).
- KAUPPINEN, K.: Prevalence of bovine ketosis in relation to number and stage of lactation. *Acta vet. Scand.* 24, 349–361 (1983).
- KRAFT, W. und U. M. DÜRR: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 5. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart (1999).
- KRONFELD, D. S. und R. S. EMERY: Acetonaemia. In: GIBBONS, W. J., E. J. CATCOTT und J. F. SMITHERS (Hrsg.): *Bovine Medicine and Surgery, and Herd Health Management*. Wheaton, Ill. Amer. Vet. Publ. 350–376 (1970).
- MARKUSFELD, O., N. NAHARI und H. ADLER: Evaluation of a routine testing for ketonuria and aciduria in the detection of sub and clinical ketosis associated with overfeeding in dairy cattle. *The Bovine Pract.* 19, 219–222 (1984).
- MÄDER, F.: Die Bedeutung der Ketonkörperkonzentration in Blut, Milch und Urin in der Ketosediagnostik bei der Milchkuh. *Vet. Med. Diss.*, Zürich (1980).
- NIELEN, M., G. A. MAARTEN, G. M. JONKERS, T. WENSING und Y. H. SCHUKKEN: Evaluation of two cow-side tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows. *Can. Vet. J.* 35, 229–232 (1994).
- SCHULTZ, L. H.: Management and nutritional aspects of ketosis. *J. Dairy Sci.* 54, 962–973 (1971).
- STÖBER, M.: Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. In: ROSENBERGER, G. (Hrsg.): *Krankheiten des Rindes*. 2. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1051–1067 (1978).
- WHITAKER, D. A., J. M. KELLY und E. J. SMITH: Subclinical ketosis and serum beta-hydroxy-butyrate levels in dairy cattle. *Br. Vet. J.* 139, 462–463 (1983).