

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literatur.....	2
2.1	Ketose	2
2.1.1	Definition der Ketose	2
2.1.2	Begriffsbestimmungen	2
2.1.3	Epidemiologie.....	3
2.1.4	Pathogenese der Ketose	4
2.1.5	Klinische Symptome der Ketose.....	5
2.1.6	Veränderungen der Blutwerte	6
2.1.7	Veränderungen der Genexpression während der Ketose	7
2.1.8	Risikofaktoren für Ketose	8
2.2	Propylenglycol	11
2.2.1	Allgemeine Eigenschaften	11
2.2.2	Allgemeine Verwendungszwecke.....	12
2.2.3	Toxizität	12
2.3	Verwendung von PG zur Ketosetherapie und Prophylaxe	13
2.4	Wirkmechanismus des Propylenglycols beim Rind	14
2.5	Potenzielle, durch PG-Fütterung beeinflusste Stoffwechselwege.....	15
2.5.1	Glucosestoffwechsel	15
2.5.2	Ketonkörperstoffwechsel.....	17
2.5.3	Fettstoffwechsel.....	18
2.5.4	Citratzyklus	19
2.5.5	Insulinabhängige Stoffwechselwege	19
2.5.6	Phosphoinositol-3-Kinase.....	20
2.5.7	Abbauewege für PG und Propanol.....	20

ii Inhaltsverzeichnis

2.5.8	Bedeutung der Literatur für die eigene Fragestellung	21
3	Tiere, Material und Methoden.....	22
3.1	Versuchsdesign	22
3.2	Probennahme	24
3.2.1	Blutprobennahme	24
3.2.2	Leberbiopsie	25
3.2.3	Mikroarrayuntersuchung	26
3.2.4	Isolierung von Gesamt-RNA aus Lebergewebe	26
3.2.5	Qualitätskontrolle der RNA	27
3.2.6	Mikroarrayhybridisierung.....	28
3.2.7	Allgemeiner Aufbau des verwendeten Mikroarray	31
3.2.8	Analyse der Mikroarray-Daten	32
3.2.9	Qualitätskontrolle der Mikroarray-Daten	32
3.2.10	Statistische Auswertung der Mikroarray-Daten	32
3.2.11	Quantitative Real-time-PCR	36
3.2.12	Bestimmung von Propylenglycol, Ethanol und Propanol im Blut	38
	und Propylenglycol im Futter	38
3.2.13	Bestimmung von Sterolen im Serum	39
3.2.14	Bestimmung der Insulinkonzentration im Serum mittels INS-IRMA.....	39
3.2.15	IGF-1-Bestimmung.....	40
3.2.16	Bestimmung der antioxidativen Kapazität im Serum.....	40
3.2.17	Bestimmung der Blutkonzentrationen wichtiger	42
	Stoffwechselmetabolite und Enzyme.....	42
3.2.18	Statistische und grafische Auswertung von Konzentrationen	43
	bzw. Aktivitäten von Blutserum bzw. Futtermittelinhaltsstoffen.....	43
4	Ergebnisse	44

4.1	Analyse von Propylenglycol im Futter	44
4.2	Analyse von Propylenglycol, Propanol und Ethanol im Blut	44
4.3	Expressionsanalyse hepatischer Gene mittels Oligonukleotid-Mikroarrays.....	45
4.4	Expressionsanalyse stoffwechselrelevanter Gengruppen.....	47
4.5	Analyse differentiell exprimierter Einzelgene	48
4.6	Validierung der Mikroarray-Ergebnisse mittels quantitativer Real-time-PCR	50
4.7	Korrelation zwischen Mikroarray- und PCR-Ergebnissen.....	51
4.8	Korrelation zwischen Genexpression und Propylenglycol- sowie Propanol-Konzentration im Blutserum.	52
4.9	Stoffwechselwerte und Milchleistung.....	54
4.10	Konzentration von Sterolen im Blutserum und Futter	55
4.10.1	Cholesterin-Konzentration im Blut zum Biopsiezeitpunkt.....	55
4.10.2	Cholesterin und Cholesterin-Vorstufen im Zeitverlauf	56
4.10.3	Gehalt an Cholesterol und weiteren Sterolen in der Totalen Mischration.....	59
4.11	Phytosterole im Blutserum	60
5	Diskussion.....	63
5.1	Allgemeine metabolische Wirkungen des Propylenglycol	63
5.2	Propylenglycol und Propanol und weitere Metaboliten als mögliche Auslöser der PG-Wirkung in der Leber	66
5.3	Genexpressionsänderung stoffwechselrelevanter Gengruppen	67
5.4	Bestätigung der Mikroarrayergebnisse mittels qRT-PCR	69
5.5	Biologische Signifikanz der transkriptionellen Regulation der Cholesterinsynthese	70
5.5.1	Zeitlicher Verlauf der Cholesterinkonzentration im Serum.....	70
5.5.2	Herkunft des Cholesterins im Serum	71
5.6	Einfluss der Phytosterole im Futter auf die Cholesterin-synthese der Kuh	72
5.7	Die biologische Bedeutung einer forcierten Cholesterin-synthese für die Hochleistungskuh	74

iv Inhaltsverzeichnis

6	Zusammenfassung.....	77
7	Summary	79
8	Literaturverzeichnis.....	81
9	Anhang.....	94