

## De behandeling en preventie van ketonemie en leververvetting bij hoogproductieve melkkoeien

S. Cools, P. Bossaert, H. Van Loo, A. de Kruif, G. Opsomer

Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde,  
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

s.cools@UGent.be

### SAMENVATTING

Het basisprincipe voor de behandeling van koeien die lijden aan ketonemie en/of leververvetting is het reduceren van de negatieve energiebalans (NEB) en het helpen van de koe om te voldoen aan de massale mammaire behoefte aan glucose. Zorgen voor een goede voederopname van een energierijk en uitgebalanceerd voer is dan ook een primaire vereiste. Daarnaast zijn er heel wat producten op de markt die preventief aan de koeien kunnen worden verstrekt teneinde het energiemetabolisme te ondersteunen en de kans op productieziekten te verminderen. Het mag echter niet de bedoeling zijn dat dergelijke producten worden ingezet om een slecht bedrijfsmanagement te maskeren. Dierenartsen hebben de taak om zowel de bedrijfsvoering als de veestapel op regelmatige tijdstippen te screenen en indien nodig het management bij te sturen om problemen zoveel mogelijk te vermijden. Daarnaast wordt de practicus af en toe geconfronteerd met die ene ernstig zieke koe die behandeld moet worden. In de literatuur wordt een vrij groot aantal mogelijkheden vermeld om dergelijke koeien te behandelen, maar veel van deze therapieën blijken, vooral in het geval van leververvetting, geen bevredigende resultaten op te leveren.

### INLEIDING

In een eerste artikel over adaptatiemechanismen bij melkkoeien (Bossaert *et al.*, 2008b) werden de metabole processen beschreven waarmee hoogproductieve melkkoeien na het afkalven proberen te voldoen aan de plotselinge behoefte aan energie en bouwstoffen zodra de melkproductie op gang komt. In een tweede deel (Bossaert *et al.*, 2008a) werd beschreven dat deze adaptatiemechanismen soms onvoldoende effectief zijn en aanleiding kunnen geven tot typische productieziekten, zoals ketonemie en leververvetting. Er werd vermeld dat deze metabole aandoeningen veelal hun oorsprong vinden in een onaangepast management. Ondanks het feit dat koeien die geselecteerd zijn op een hogere melkproductie, ook meer voeder kunnen opnemen, dienen ze daarnaast een beroep te doen op een aantal specifieke adaptatiemechanismen om gezond te blijven. Dit komt omdat hun metabolisme absolute voorrang geeft aan de productie van melk. Factoren die een optimale drogestofopname in de weg staan, zoals een te vette conditie, een onaangepast rantsoen, competitie aan het voederhek of het optreden van andere gezondheidsstoornissen die zorgen voor een gedaalde drogestofopname, zijn bijgevolg de belangrijkste oorzaken van het falen van de specifieke adaptatiemechanismen en dienen dan ook zoveel mogelijk vermeden te worden (Grummer *et al.*, 2004).

Naast de hoeveelheid voer speelt uiteraard ook de kwaliteit ervan een belangrijke rol. Momenteel zijn er

heel wat producten voorhanden die als leveranciers van energie en glucoseprecursoren aanzien worden en massaal aan veehouders worden aangeboden ter preventie van energiegebonden aandoeningen, zoals ketonemie en leververvetting. Het is echter beter dat de problemen aan de basis aangepakt worden en niet behandeld worden door het toedienen van allerlei preventieve of curatieve middelen. Het is de taak van de bedrijfsbegeleidende dierenarts om op regelmatige tijdstippen zowel de dieren als de bedrijfsvoering te screenen en indien nodig gepast advies te geven om productieziekten zoveel mogelijk te vermijden (de Kruif en Opsomer, 2002).

Af en toe worden we in de praktijk ook geconfronteerd met die ene koe die ernstig ziek is door een klinische ketonemie of een klinische leververvetting. In de literatuur wordt een vrij groot aantal mogelijkheden vermeld om dergelijke koeien te behandelen. Vanuit de praktijk is echter geweten dat het behandelen van ernstig aangetaste koeien vaak tegenvalt.

In dit laatste artikel over adaptatiemechanismen bij melkkoeien wordt dieper ingegaan op de mogelijkheden die er zijn om zowel op bedrijfsniveau als bij individuele koeien ketonemie en leververvetting te behandelen en vooral te voorkomen. Aangezien het van groot belang is problemen tijdig op te merken en bedrijven in het kader van de diergeneeskundige bedrijfsbegeleiding regelmatig op de aanwezigheid van deze productieziekten te screenen, wordt ook hier dieper op ingegaan.

## THERAPIE

### Ketonemie

De hoekstenen van de therapie van ketonemie zijn:

- het minimaliseren van de hypoglycemie en de NEB,
- het normaliseren van de ketonemie.

In geval van een secundaire ketonemie dient men uiteraard ook de onderliggende oorzaak aan te pakken.

Er zijn verschillende behandelingsmethoden voorhanden. Elke methode speelt in op een verschillend aspect van de pathofysiologie, maar globaal gezien hebben de verschillende behandelingen als gemeenschappelijk doel de glucosespiegel te normaliseren. Afhankelijk van de ernst van de ketonemie kunnen verschillende maatregelen gecombineerd worden om een hoger slagingspercentage te bereiken. Bij milde ketonemie volstaat het vaak om peroraal glucoseprecursoren toe te dienen. Een ernstig klinisch geval daarentegen vereist een systemische toediening van grote hoeveelheden glucose (Baird, 1982), hetzij intraveneus (druppelinfuus of bolus), hetzij intraperitoneaal of een combinatie van beide.

#### Perorale behandeling

In geval van de perorale toediening van glucoseprecursoren beschikt men over een waaier van mogelijkheden. Alle hebben zij tot doel de ruminale glucogene propionaatfractie te doen stijgen ten opzichte van de lipogene acetaatfractie. Propionaat is het voornaamste gluconeogenetische en insulinogene substraat (Drackley *et al.*, 2001). Zowel propyleenglycol (250-500g bid gedurende 7-14 dagen), glycerol (200-500g bid gedurende 7 dagen) als propionaat (125-250 g bid gedurende 5-10d) komen hiervoor in aanmerking. Al deze preparaten verminderen de NEB en resulteren in een daling van de non-esterified fatty acids (NEFA)- en  $\beta$ -OH-butyraat (BOHB)-spiegels en in een insulinstijging (Studer *et al.*, 1993; Grummer *et al.*, 1994; Miyoshi *et al.*, 2001; Pickett *et al.*, 2003; DeFrain *et al.*, 2004a; DeFrain *et al.*, 2005). In hoeverre de orale toediening van lactose een waardevol alternatief is, dient nog verder onderzocht te worden. Lactose doet de fractie acetaat en vertakte vrije vetzuren dalen en stimuleert de eetlust (DeFrain *et al.*, 2004b), maar verhoogt de ruminale butyraatfractie en bijgevolg het BOHB-gehalte in het bloed. In de praktijk bestaat er heel wat discussie over welk preparaat in welke toedieningswijze het meest doeltreffend is. Propyleenglycol wordt veruit het meest gebruikt, hoewel glycerol smakelijker is. De reden hiervoor is dat glycerol veel duurder is. Als nevenproduct in het productieproces van biodiesel is de kostprijs van glycerol momenteel echter sterk aan het dalen. Glycerol heeft daarenboven een metabool voordeel ten opzichte van propyleenglycol, vermits glycerol de gluconeogene 'pathway' binnenkomt ter hoogte van het triose fosfaatniveau, wat al dichterbij glucose aanleunt (Leng, 1970). Goff en Horst (2001) hebben aangetoond dat glycerol als orale 'drench' de ketonemie vermindert.

Als 'topdressing' bleek het echter weinig doeltreffend (Goff en Horst, 2001; DeFrain *et al.*, 2004a). Linke *et al.* (2004) deden eveneens een vergelijkende studie tussen het drenchen van glycerol en het innemen van deze stof in het rantsoen. Zij kwamen ook tot de conclusie dat enkel het drenchen afdoende effect had. Een mogelijke reden kan zijn dat in het geval van het innemen van glycerol in het rantsoen, deze molecule vooral gefermenteerd wordt door de ruminale microbiële flora van de pens. Wanneer echter glycerol gedrencht wordt, wordt het geabsorbeerde aandeel groter, zowel ten gevolge van de slokdarmsleufreflex als ten gevolge van de toename van de resorptie via de penswand. Hierdoor wordt de gluconeogene eigenschap van glycerol belangrijker met een stijging van de glucose- en insulineconcentraties in het bloed tot gevolg. Meer vergelijkende studies tussen de verschillende preparaten en de wijze van toediening zijn nodig teneinde definitieve conclusies te kunnen trekken. Er zijn ook enkele nadelen verbonden aan het toedienen van glucoseprecursoren. Hoge doseringen onderdrukken de cellulolytische flora, wat resulteert in een daling van het acetaat- en boterzuurgehalte in de pens (Christensen *et al.*, 1997) en in een daling van de totale productie van vluchtige vetzuren. Bij een sterke overdosering van propyleenglycol kan zelfs neurotoxiciteit optreden (Johnson, 1954; Pintchuck *et al.*, 1993). Natriumpropionaat (> 500 g/dag) zou anorexie en diarree veroorzaken en het elektrolytenevenwicht in het bloed verstoren (Shaw, 1956; Oba en Allen, 2003). Deze nevenwerkingen zijn te vermijden door de slechter oplosbare Ca- en Mg-zouten te gebruiken (Shaw, 1956; Hamada *et al.*, 1982; Goff *et al.*, 1996).

Het is ook mogelijk de propionzuurproductie te stimuleren door de zetmeelafbraak ter hoogte van de pens op te drijven. Dit kan door bijvoorbeeld monensin (Green *et al.*, 1999; Duffield en Bagg, 2000; Broderick, 2004; Melendez *et al.*, 2006) of chloralhydraat toe te dienen (Burns, 1963; Gruchy *et al.*, 1963; Bobe *et al.*, 2004). Het gebruik van monensin als voederadditief is in Europa echter tot op heden niet toegelaten, en ook chloralhydraat wordt eerder zelden gebruikt in onze streken. Door hun selectieve anti-protozoaire activiteit zijn deze substanties in staat de pensflora te beïnvloeden en aldus de propionzuurproductie in de pens te verhogen. Deze stoffen kunnen eveneens de methaanproductie in de pens doen afnemen waardoor de voederconversie geoptimaliseerd wordt. Naast de toevoeging in het krachtvoeder als voederadditief (10 tot 30 mg per kg voeder), werden er ook gunstige resultaten beschreven met controlled-releasing capsules die 32 g monensin bevatten en dit gedurende 100 dagen vrijgeven (ongeveer 335 mg per dag). Er wordt aangeraden om deze capsules reeds vóór het afkalven toe te dienen. De werking van chloralhydraat blijkt volledig gelijkaardig te zijn aan de werking van monensin. Wegens zijn hypnotische activiteit wordt dit product vooral geadviseerd in het geval van nerveuze ketonemie (28,5 g opgelost in water, bid gedurende 3 tot 5 dagen). Ook dit product is echter niet toegelaten in Europa, vermits het niet in lijst 1, 2 of 3 van de Verordening (EEG) 2377/90 staat.

Naast deze orale preparaten blijft een degelijk en smakelijk rantsoen uiteraard de basis om de NEB te beperken. Door het aanbieden van smakelijk, kwalitatief hoogstaand en goed verteerbaar voeder (gras, bieten, hooi, peulvruchten, ...) stimuleert men de eetlust, waardoor de ernst van de ketonemie gereduceerd wordt (Drackley *et al.*, 2003). Naast het stimuleren van de eetlust kan men de voedercomponenten (maïs, bietenpulp, ...) zo kiezen dat men een glucogeen rantsoen creëert. Een dergelijk rantsoen mildert de ketose en de leververvetting maar verhoogt wel het risico op (sub)klinische pensacidose. Dit risico is evenwel te verlagen door te kiezen voor zetmeelbronnen die het zetmeel trager vrijstellen, vooral ter hoogte van de dunne darm (pensbestendig zetmeel). Met bieten dient men echter op te letten, vermits zij het boterzuurgehalte in de pens en bijgevolg het BOHB-gehalte in het bloed doen toenemen. Van Knegsel *et al.* (2005) geven een duidelijk overzicht van praktijkstudies waarin het effect van het rantsoen op de energiebalans werd onderzocht.

### Infuus

In ernstige gevallen verdient een systemische toediening van glucose de voorkeur. Belangrijk is dat een voldoende hoge dosis gegeven wordt (1g glucose/kg/dag). Na het geven van een glucose-infuus wordt een relatief kortstondige stijging van de glucosespiegel waargenomen (Shaw, 1956; Smith, 2002), simultaan met een insulinstijging en met een daling van het BOHB-gehalte (Metzner *et al.*, 1993). De nierdrempel voor glucose bedraagt 5,0 tot 6,7 mmol/L (of 0,9-1,2 g/L) (Giesecke *et al.*, 1976). Overschrijdt het glucosegehalte deze waarde, dan kan een deel van het renaal gefiltreerde glucose niet meer geresorbeerd worden. Het urinaire verlies is echter niet recht evenredig met de toegediende dosis. Door de insulinstijging wordt een deel van de glucose vastgehouden in de weefsels en daalt de glucosespiegel weer (Metzner *et al.*, 1993). Om de urinaire verliezen te beperken en omwille van de relatief korte duur van de glucosestijging zijn continue druppelinfusen te verkiezen boven een bolusinfuus. In praktijkomstandigheden is dit echter moeilijk uitvoerbaar en wordt meestal geopteerd voor een bolusinfuus, dat in ernstige gevallen herhaald kan worden. Om de urinaire verliezen te beperken, kan men tevens opteren voor de intraperitoneale toediening (Van Meirhaeghe *et al.*, 1988; Muylle *et al.*, 1991).

Na het toedienen van glucose treden er relatief vaak recidieven op (Gruchy *et al.*, 1963; Smith, 2002). Dit kan verklaard worden door de korte duur van de glucosestijging (Shaw, 1956; Smith, 2002). Daarnaast kunnen koeien tijdens de NEB een verminderde 'insulinerelaxatie' en/of een perifere insulineresistentie vertonen, waardoor de toegediende glucose moeilijker vastgehouden wordt (Opsomer *et al.*, 1999; Ohtsuka *et al.*, 2001; Bossaert *et al.*, a en b).

Er is een aantal (zelden gebruikte) alternatieven voor glucose beschreven. Xylitol zorgt in vergelijking met glucose voor een sterkere stijging van het insulinegehalte en een meer uitgesproken daling van de ke-

tonemie (Seino *et al.*, 1976; Asano *et al.*, 1977; Hamada *et al.*, 1982; Sakai *et al.*, 1996). De combinatie fructose-glucose zorgt voor een geringere inhibitie van de gluconeogenese en een geringer urinair verlies van glucose (Kouider *et al.*, 1978).

### Het stimuleren van de ketonenverbranding

De normalisatie van de ketonemie is te verwezenlijken door de verbranding van de ketolichamen in de perifere weefsels te bevorderen. Dit kan door de spieractiviteit op te drijven (onder andere door weidegang en loopstal versus bindstal) (Smith, 2002).

### Aanvullende therapieën

Aanvullend op de toediening van glucose(precursoren) kan men via hormonale weg het glucose- en vetmetabolisme modifieren met behulp van glucocorticoïden. Een combinatietherapie van glucose en glucocorticoïden reduceert significant het aantal recidieven (Wierda *et al.*, 1987; Shpigel *et al.*, 1996). Glucocorticoïden (100-200 mg prednisolone; 10-40 mg dexamethasone) verlengen het hyperglycemisch effect door enerzijds de hepatische gluconeogenese te stimuleren en anderzijds het perifere glucoseverbruik en de melkproductie te remmen. Zo remt een éénmalige dosis dexamethasone (0,04 mg/kg) de melkproductie gedurende 1 week en verhoogt het de glucosespiegel gedurende 6 tot 9 dagen (Smith, 2002). Aangezien de werking van deze preparaten vooral gebaseerd is op hun gluconeogenetische activiteit, worden in de praktijk vooral die preparaten gebruikt die bekend staan voor hun krachtige gluconeogenetische werking (isoflupredonacetaat, dexamethasone en flumethasone). Hun gluconeogenetische werking uitgedrukt ten opzichte van de werking van hydrocortison is als volgt: isoflupredon-acetaat 10 maal, dexamethasone 30 maal en flumethason 40 maal. De werkingsduur varieert naargelang de chemische structuur van het preparaat. De esters zorgen voor een trager, maar persistenter effect, terwijl de niet-veresterde moleculen een sneller doch korter effect hebben (Andersson en Olsson, 1984). Een combinatie van een veresterde en een niet-veresterde vorm verdient dus de voorkeur. In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de glucocorticoïden die in België geregistreerd zijn voor rundvee (BCFI, 2008). Over isoflupredon-acetaat bestaat echter enige controverse. Uit een recente studie van Seifi *et al.* (2007) bleek namelijk dat dit preparaat een toename van de prevalentie van subklinische ketonemie veroorzaakt.

Aan het gebruik van glucocorticoïden zijn een aantal nadelen verbonden. Ten eerste verlagen zij de melkgift, wat glucosebesparend werkt en aldus deel uitmaakt van het therapeutisch effect, maar toch algemeen als een nadeel wordt aanzien. Ten tweede hebben zij volgens een aantal studies een lipolytisch effect (Hippen *et al.*, 1999), dat evenwel beperkt kan worden door simultaan niacine of nicotinezuur toe te dienen (Pehrson, 1972). Deze substraten zouden de lipolyse remmen. De effecten werden echter tot op

**Tabel 1. Overzicht van de glucocorticosteroiden die in België geregistreerd zijn voor rundvee (BCFI, 2008) volgens de galenische vorm (veresterd of niet).**

Niet-veresterde glucocorticosteroiden		Veresterde glucocorticosteroiden	
Preparaat	Posologie	Preparaat	Posologie
Rapidexon (2 mg/ml) (dexamethasone)	10-30 mg/Pd	Dexafort*(3mg/ml) (dexamethasone)	0,06 mg/kg
Vetodexin (2 mg/ml) (dexamethasone)	10-20 mg/Pd	Voren** (1 mg/ml) (dexamethasone)	0,02 mg/kg
Dexa 0,2% (2 mg/ml) (Dexamethasone)	0,02-0,04 mg/kg	Solu-delta-cortef*** (10 of 50 mg/ml) (prednisolone)	Max 1 mg/kg

\* Is een preparaat dat zowel een veresterde als niet-veresterde vorm bevat.

\*\* Is in België niet meer geregistreerd voor runderen, maar wordt in de praktijk toch frequent aangewend, steunend op het cascadesysteem

\*\*\* Solu-delta-cortef is niet toegelaten bij runderen die melk produceren voor humane consumptie.

heden nog niet ondubbelzinnig aangetoond (Fronk en Schultz, 1979; Dufva *et al.*, 1983; Ruegsegger en Schultz, 1986; Smith, 2002). Voren (Boehringer Ingelheim) is een preparaat dat naast dexamethasone ook niacine bevat. Het lipolytische effect is controversieel en wordt in een aantal studies tegengesproken. Fürll en Fürll (1998) evenals Fürll en Jäckel (2005) stelden namelijk een (indirect) antilipolytisch effect vast. Een derde nadeel van de toediening van glucocorticoiden, is de immunodepressie. Hoe groot het immunosuppressieve effect van een éénmalige dosis is, is echter niet helemaal duidelijk (Thanasak *et al.*, 2004; Wittek *et al.*, 2005).

De toediening van adenocorticotroop hormoon (ACTH) zou een alternatief kunnen zijn (Shaw, 1956), doch dit wordt zelden toegepast (Bobe *et al.*, 2004). Dit hormoon staat trouwens niet vermeld in lijst 1, 2 of 3 van de Verordening (EEG) 2377/90 en mag derhalve niet aangewend worden in België.

Ook het gebruik van glucagon dient hier kort vermeld te worden. Dit hormoon is ten eerste meer gluconeogenetisch en glycogenolytisch en ten tweede heeft het slechts een gering lipolytisch effect. Het heeft daarenboven een insulintroop effect (Bassett, 1971; Brockman *et al.*, 1975). Enkele oudere studies stelden zelfs dat glucagon specifiek bij herkauwers geen lipolytisch en ketogeen effect uitoeft (Bassett, 1971; Baird, 1982). Bobe *et al.* (2003) slaagden erin om met een dubbele injectie van 5 mg met 1 week interval een daling van het NEFA- en BOHB- en een stijging van het glucosegehalte in het bloed te veroorzaken. Glucagon kent echter tot op heden weinig praktische toepassing en is niet geregistreerd voor gebruik bij koeien.

Ook insuline heeft mogelijk een therapeutische waarde. Het zorgt namelijk voor een onderdrukking van de lipolyse en ketonproductie. De insulinerelaxatie is bij dieren die aangetast zijn door ketonemie, over het algemeen significant lager dan bij gezonde dieren, waardoor het toedienen van exogeen insuline voor hen een welkom duwtje in de rug kan zijn (Sakai *et al.*,

1993; Hayirli, 2006). Door het feit dat de insulinegevoeligheid bij een aantal ketonemiepatiënten significant verlaagd is, wordt het effect van deze therapie in belangrijke mate beperkt (Steen *et al.*, 1997). Het enige veterinaire insulinepreparaat op de Belgische markt is caninsulin, bestemd voor gebruik bij honden (BCFI, 2008), waardoor men genoodzaakt is gebruik te maken van het cascadesysteem (indien legitiem). Ook het inzetten van humane preparaten is in theorie mogelijk, maar komt in de praktijk te duur uit.

Niacine is een B-vitamine die eveneens door sommigen wordt aangeraden bij de preventie en de therapie van ketonemie en leververvetting bij hoogproductief melkvee. Het is een directe precursor van de co-enzymen NAD en NADP die essentieel zijn voor de meeste energieleverende processen op cellulair niveau. Er is een endogene productie van niacine in de pens, maar bij de overgang naar krachtvoerrijke rantsoenen na het afkalven kan deze productie sterk gedaald zijn zodat een exogene supplementatie aangewezen is. De gunstige effecten van dit preparaat liggen in zijn antiketogene en antilipolytische werking. Het heeft ook een duidelijk positief effect op de glucosehuishouding (Thornton en Schultz, 1980). Door deze eigenschappen kan niacine worden gecombineerd met krachtvoerders die verrijkt zijn met vetten teneinde de energiedensiteit van het rantsoen te verhogen. Er is heel wat discussie geweest omtrent de aanbevolen dosering en duur. Doses van 50 tot 150 g per dag bleken initieel een gunstig effect te hebben maar bij het stopzetten van de therapie trad er een 'rebound effect' op, waardoor de effectiviteit van het product in vraag werd gesteld (Foster, 1988). Dufva *et al.* (1983) raadden aan een behandeling van 6 tot 12 gram in te stellen waarbij twee tijdschema's getest werden (2 weken parturium tot 4 weken postpartum versus 10 weken postpartum). Ze waren beide effectief. Ook Kung *et al.* (1980) en Riddell *et al.* (1981) toonden het positief effect van een langdurige niacinesupplementatie (10 weken) aan lage doseringen (5-6 gram) aan.

Recentelijk werd de werkzaamheid van butafosfan (5 mg/kg IV gedurende 3 dagen) aangetoond in het kader van stofwisselingsstoornissen. Het zou de eetlust en de pensactiviteit stimuleren en het BOHB-gehalte in het bloed verlagen (von Beate *et al.*, 2006).

Zoals in de voorafgaande artikelen is gebleken, is carnitine een belangrijke factor in de pathogenese van ketonemie. Carnitine, meer bepaald het carnitine palmitoyltransferase I (CPT I), en in mindere mate carnitine-octanoyltransferase, zijn immers indirect noodzakelijk voor de  $\beta$ -oxidatie van de door de lever opgenomen langeketenvetzuren op het moment van de lipolyse. Zonder deze molecule kunnen de vrije vetzuren met lange koolstofketen namelijk niet in de mitochondriën van de hepatocyten worden opgenomen en dus ook niet verbrand worden. Daardoor worden de vrije vetzuren meer naar de depots gedreven waardoor er een grotere kans op het ontstaan van leververvetting optreedt.

Erfle *et al.* (1971) beschreven positieve effecten ten gevolge van een systemische infusie van carnitine op het metabool profiel van ketotische dieren. Over het effect op de verlaagde melkproductie van deze ketotische koeien werd er echter niets vermeld. De toediening van carnitine in de pens of in de lebmaag doet de carnitineconcentratie in de lever, het plasma en de melk significant toenemen. Lacount *et al.* (1995) beschreven eveneens enkele positieve effecten bij het rund (zoals een stijging van de propionzuurproductie in de pens). Het exogeen toedienen van carnitine had echter geen stimulerende invloed op de hoeveelheid geproduceerde melk, noch op het vet- of eiwitgehalte.

### Leververvetting

Voor de therapie van leververvetting gelden dezelfde algemene principes als bij ketonemie. Bovendien is het in de praktijk soms moeilijk uit te maken of men te doen heeft met een geval van leververvetting dan wel van ketonemie. De voornaamste doelstelling van de therapie is ook hier het verhogen van de glucose- en insulinespiegel. De methoden om deze doelstelling te bereiken, werden hierboven reeds uitvoerig behandeld. Enkele bijkomende aspecten verdienen echter wat extra aandacht.

### Rantsoensamenstelling

Murondoti *et al.* (2002) toonden aan dat het toevoegen van pensbestendig eiwit bovenop het normale rantsoen de balans tussen eiwit en energie verstoort, de lipolyse versterkt en de leververvetting verergert. Een vetrijk rantsoen veroorzaakt op zijn beurt een stijging van de NEFA's en is ketogeen, wat het ontstaan van insulineresistentie (IR) tot gevolg kan hebben. Een glucogeen rantsoen zorgt voor een daling van NEFA's en triglyceriden in het bloed. Daardoor neemt de kans op leververvetting af. Voor verdere details wordt verwezen naar het hoofdstuk over preventie.

### Lactose

De waarde van lactose verdient hier een korte vermelding. Het toedienen van lactose in het rantsoen (15,7% op drogestofbasis) verhoogt de proportie van butyraat en BOHB in respectievelijk pens en bloed, maar verlaagt het vetgehalte in de lever, terwijl het glucosemetabolisme onaangetast blijft (DeFrain *et al.*, 2006). Het lactosegehalte was in die studie echter zeer hoog. Het doel was dan ook om een verhoogde butyraatproductie te induceren. De dosering heeft dus geen praktische relevantie.

### Lipoproteïne precursoren

Zowel choline als zijn precursor methionine is noodzakelijk voor de vorming van fosfatidylcholine, een belangrijke bouwsteen van de in de lever geproduceerde lipoproteïnen. Aldus blijken deze twee 'lipotrope' substanties een rol te spelen bij de afvoer van de vetzuren vanuit de lever naar de perifere weefsels om de stapeling van triglyceriden te verminderen en de kans op het ontstaan van leververvetting te reduceren. Naast studies die geen effect beschreven (Janovick Guretzky *et al.*, 2006), zijn er ook verscheidene studies die een (beperkt) positief effect suggereerden van een perorale choline-toediening (25-50 g sid) op de vorming van "very low density lipoproteïns" (VLDL) en het triglyceridentransport (Smith, 2002; Piepenbrink en Overton, 2003; Pinotti *et al.*, 2003). De grootte van het effect hangt af van het gehalte pensbestendig eiwit in het rantsoen (Hartwell *et al.*, 2000). Tot nu toe werd er echter nog niet aangetoond dat de productie van fosfatidylcholine in de lever een limiterende factor is in de vorming van lipoproteïnen. Verder onderzoek is dan ook nodig. Initieel werd een subcutane toediening aangeraden (25g cholinechloride opgelost in 250 ml fysiologische zoutoplossing), vermits het cholinechloride wegens zijn hygroscopiciteit moeilijk pensbestendig te maken was. Een intraveneuze toediening is tegenaangewezen aangezien choline een sterke neuromusculaire blokker is. Tegenwoordig zijn er tal van pensbestendige vormen van cholinechloride, waardoor de langdurige toediening op grotere schaal geen probleem meer is (Davidson *et al.*, 2006; Eastridge *et al.*, 2006; Cooke *et al.*, 2007). Ook aan methionine (40-50 g sid) wordt een gunstig effect toegeschreven (Smith, 2002).

Bij dieren die aangetast zijn door een ernstige leververvetting, is de kans op een onvolledig herstel, recidieven of zelfs een letale afloop groot. Bovendien is leververvetting een zeer moeilijk omkeerbaar proces, waardoor de economische waarde van het dier sterk kan dalen (Veenhuizen *et al.*, 1991). Daarom moet zowel in het kader van het dierenwelzijn als vanuit economisch oogpunt steeds overwogen worden of het instellen van een therapie in deze gevallen wel zinvol is. Deze beslissing is niet eenvoudig. Een duidelijk praktisch criterium om de ernst van de situatie en de slagingskans van een therapie in te schatten, is, zoals reeds gezegd, niet voorhanden.

Indien toch tot een therapie wordt overgegaan, dan moet er intensief en langdurig behandeld worden.

Bobe *et al.* (2004) geven een duidelijk overzicht van de effecten van een aantal combinaties van therapieën, zowel preventief als curatief, die reeds werden getest.

## PREVENTIE

De preventie van productiestoornissen is één van de grootste diergeneeskundige uitdagingen van de moderne melkveehouderij. Bij klinische metabole stoornissen zijn de financiële verliezen duidelijk door de productieverliezen, de behandelingskosten en de verhoogde kans op een vroegtijdige afvoer. De klinische gevallen vormen echter slechts de top van de ijsberg, een veel groter percentage van de koeien heeft namelijk te kampen met subklinische leververvetting en ketonemie (Geishauser *et al.*, 2000; Jorritsma *et al.*, 2001) en ook deze veroorzaken financiële verliezen alhoewel ze minder opvallend zijn. Koeien met subklinische ketonemie bijvoorbeeld, produceren onder hun capaciteit en lopen tot 8 keer meer risico op een lebmaagverplaatsing (Van Winden *et al.*, 2003a en b; LeBlanc *et al.*, 2005). Bovendien worden de eetlust, de leverfunctie en de immuniteit van koeien met metabole problemen verstoord (Suriyasathaporn *et al.*, 2000; Dann *et al.*, 2005; Scalia *et al.* 2006), waardoor ze gemakkelijk in een vicieuze cirkel kunnen terechtkomen, soms met de dood tot gevolg. Aangezien deze metabole problemen, subklinisch of klinisch, traag reversibel zijn, dragen de dieren de gevolgen ervan vaak lange tijd met zich mee (Veenhuizen *et al.*, 1991).

Aangezien beide productieziekten in grote lijnen dezelfde risicofactoren hebben, wordt de preventie van de ziekten samen besproken. De plotselinge stijging van de energiebehoefte en de eerder beperkte stijging van de voederopname in de vroege postpartumperiode zijn een constant gegeven bij de moderne melkkoe en vormen de hoofdoorzaak van de alom aanwezige NEB in die periode van de lactatie. De belangrijkste manier om metabole stoornissen te voorkomen, bestaat uit het maximaliseren van de voederopname, zodat de koe het energietekort tijdens de transitieperiode zo snel mogelijk kan overbruggen (Boland *et al.*, 2001). De voederopname is, zoals gezegd, onderhevig aan een groot aantal factoren, die meerdere aspecten van de bedrijfsvoering in de verschillende productiefasen omvatten (Ingvarsen en Andersen, 2000). De preventie van metabole stoornissen is dus bedrijfsbegeleiding in de ruimste zin van het woord. Hieronder worden de belangrijkste punten waaraan aandacht dient besteed te worden, opgesomd.

## Droogstand

### *Droogstandconditie*

Vervetting kan tijdens de droogstand aanleiding geven tot een grotere depressie van de drogestofopname (DSO) vóór de partus, een hoger risico op dystokie, *retentio secundinarum* en hypocalcemie, een

tragere toename van de DSO postpartum en een intensere mobilisatie van lichaamsvet (Heuer *et al.*, 1999; Rukkwamsuk *et al.*, 1999; Beever, 2006; Douglas *et al.*, 2006). Om deze redenen is het zeer belangrijk om vervetting tijdens de droogstand te vermijden. Er wordt aangenomen dat een conditiescore van 3,5 rond het afkalven kan gelden als algemeen streefdoel (Mulligan *et al.*, 2006). Lichaamsreserves kunnen het beste worden aangelegd in de late lactatie en niet tijdens de droogstand. Er werd immers aangetoond dat het energetisch gunstiger is om aan lichaamsconditie te winnen tijdens de late lactatie dan tijdens de droogstand (Opsomer, 1995).

### *Calciumhuishouding*

Hypocalcemie verhoogt het risico op baarmoeder- en uierinfecties, ketonemie en lebmaagverplaatsingen en verstoort de koe in haar voederopname en is daarom ook een belangrijke risicofactor. Het risico op hypocalcemie wordt eveneens grotendeels bepaald in de droogstand. Ter preventie van kalfziekte dient het rantsoen te bestaan uit voedingsstoffen die arm zijn aan calcium en kalium, zoals maïskuil en stro. Gras en graslandproducten voldoen niet aan deze vereisten en kunnen daarom beter vermeden worden. Voor meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de literatuur (Opsomer en de Kruif, 1998; Mulligan *et al.*, 2004).

## De partus

Puerperale stoornissen en infecties verlagen de voederopname en verhogen het risico op metabole ziekten. Het risico op puerperale infecties hangt voornamelijk af van het vlot en hygiënisch verlopen van de partus. Het is dus van cruciaal belang om vervetting te vermijden, te zorgen voor een hygiënische afkalfstal, zo weinig mogelijk in te grijpen in het geboorteprocés en infecties te voorkomen of vroegtijdig te behandelen (Mee, 2004). Het is eveneens van enorm groot belang de stress rondom het afkalven zo veel mogelijk te beperken. Dieren laten afkalven in een speciaal daartoe voorziene afkalfbox is daarom zeer belangrijk. Deze box dient voldoende ruim (minimum 10 m<sup>2</sup>) en goed ingestrooid te zijn, terwijl er een mogelijkheid moet zijn om contact te houden met de melkgevende groep (Opsomer *et al.*, 1999; Cook en Nordlund, 2004). Dit laatste is vooral om de stress zo veel mogelijk te vermijden. Om het oplopen van infecties zowel bij koe als kalf te vermijden, is het bovendien belangrijk dat de afkalfbox niet als ziekenboeg wordt gebruikt. Het kalf moet na het kalven zo snel mogelijk verwijderd worden en in een prope, individuele box geplaatst worden (McGuirk and Collins, 2004). Als algemene regel kan aangehouden worden om de koeien gedurende 24 uur na het afkalven in deze afzonderlijke ruimte te houden teneinde hen een goed herstel te gunnen. Koeien die langer afgezonderd blijven, zijn vaak dermate gestresseerd dat de drogestofopname sterk terugloopt en er een verhoogd risico ontstaat op lebmaagverplaatsingen (Van

Winden, 2002). Om de stress rondom het afkalven verder te minimaliseren, dient ook vermeden te worden dat de dieren veelvuldig van groep zouden veranderen. Immers, bij iedere wisseling duurt het enige tijd alvorens er een nieuwe sociale rangorde is ingesteld, wat met de nodige stress gepaard gaat (Cook en Nordlund, 2004). Ook door een aangepaste stierkeuze en een goede uitgroei van de vaarzen kan men dystokie voorkomen.

### Energiedensiteit van het lactatierantsoen

#### Krachtvoer

Door de energetische densiteit van het rantsoen op te drijven, kan de NEB beperkt worden. Zetmeelrijke producten, meestal graangewassen in één of andere bewerkte vorm, geven in de pens aanleiding tot hogere concentraties van propionzuur, een belangrijk insulinoogeen en gluconeogenetisch substraat. Ook butyraat is, zij het in mindere mate, een stimulator van de gluconeogenese (Defrain *et al.*, 2005). Het totale aandeel van krachtvoer in het rantsoen van koeien in toplactatie kan op drogestofbasis 40 tot 60% bedragen (Eastridge, 2006). Vanwege de structuurbehoefte van de pens en om aanpassingsstoornissen te vermijden, dient de toename van krachtvoer geleidelijk te verlopen. Bovendien is er een bovengrens voor het krachtvoeraandeel in het rantsoen en dit niet alleen om redenen van gezondheid, maar eveneens omwille van het economisch aspect (Eastridge, 2006). Immers, krachtvoer is in staat ruwvoer te verdringen zodat de meerwaarde van het toegevoerde krachtvoer afneemt naarmate men de gift opdrijft. De praktisch aan te houden richtlijn is dan ook de hoeveelheid van 12 kg bij koeien en 8 kg bij vaarzen niet te overschrijden en deze maximale gift niet vóór 3 weken na het afkalven te bereiken (Opsomer *et al.*, 2004).

#### Propyleenglycol

Bij elke koe waarbij men een ernstige NEB verwacht, hetzij wegens een erg hoge melkgift hetzij wegens stoornissen in de DSO, zoals het afkalven in een te vette conditie of om welke andere reden dan ook, is het aan te raden haar basisrantsoen te supplementeren met propyleenglycol. Het dagelijks oraal toedienen van 500 ml propyleenglycol zorgt voor een significante glucose- en insulinstijging en een daling van het NEFA-gehalte en lijkt de koeien dus enigszins te beschermen tegen de nadelige effecten van de NEB (Miyoshi *et al.*, 2001).

Voor andere orale supplementen wordt verwezen naar het hoofdstuk over de behandeling.

### Pensgezondheid

Voor een succesvolle lactatie is een goede penswerking onmisbaar. De resorptiecapaciteit van het pens-epitheel en de pensflora moeten zich op korte tijd aanpassen aan de grotere DSO en de grotere concentratie van koolhydraatrijke voedingsstoffen. Ook deze

overgang verloopt niet altijd probleemloos. Door een te bruske overgang kan het evenwicht tussen de amylolytische en de cellulolytische flora verstoord raken, waardoor de pens verzuurt en het epitheel wordt aangetast. Een acuut, klinisch duidelijk verloop van acidose wordt zelden gezien. Veel meer wordt de dierenarts geconfronteerd met de vagere subacute vorm. "Subacute ruminal acidosis" (SARA) verhoogt het risico op klauwproblemen, immunosuppressie, infectieziekten, lebmaagverplaatsing en een verstoorde voederopname en een melkgiftdaling (Kleen *et al.*, 2003). Ook subacute ruminale acidose is dus een belangrijke risicofactor die het bedrijf op alle niveaus treft.

Teneinde een vlotte adaptatie van de pens te bewerkstelligen, wordt aanbevolen vanaf de laatste twee weken van de droogstand een kleine hoeveelheid krachtvoer te verstrekken. Ter voorbereiding van de pens wordt eveneens geadviseerd de droge koeien gedurende de laatste twee weken vóór de partus het lactatierantsoen aan te bieden (Opsomer *et al.*, 2004).

### Management, huisvesting en voederkwaliteit

De grootste uitdaging in de transitieperiode bestaat erin de dip in de DSO rondom het kalven te minimaliseren en de DSO zo efficiënt mogelijk op te drijven in de eerste drie weken postpartum. Dat de voederkwaliteit hier een belangrijke rol in speelt, is duidelijk, maar ook het management en de huisvesting zijn hiervoor zowel op een directe als een indirecte wijze van wezenlijk belang. Het ADLO (1994), Grant en Albright (1995) en Grummer *et al.* (2004) hebben een aantal managements- en huisvestingsfactoren gedefinieerd die de voederopname beïnvloeden.

Vooreerst is het belangrijk om in gedachten te houden dat de transitieperiode de meest stressvolle periode is van de ganse lactatiecyclus. Binnen de transitiegroep ondervinden vooral de pasgekalvde vaarzen een enorme stress. Bij de introductie in de melkveestapel staan de vaarzen immers volledig onderaan de hiërarchische ladder waardoor deze doelgroep vaker onderhevig is aan verdringing aan het voederhek.

Bij de introductie in de (hoogproductieve) lactatiegroep dient het dier zich dus enerzijds in te passen in de sociale rangorde en anderzijds moet het zich aanpassen aan zijn nieuwe omgeving en rantsoen. Het is dan ook belangrijk de overgang van de droogstaande (close up) groep naar de lacterende groep niet te bruusk te laten verlopen en aandacht te hebben voor beide problemen om de daling van DSO zo veel mogelijk te beperken (Cook en Nordlund, 2004).

Opdat het dier zijn plaats zou kunnen "veroveren" in de sociale rangorde kan men op 2 manieren te werk gaan: 1) men introduceert de hoogdrachtige dieren reeds vóór het afkalven in de lacterende groep, zodat de sociale rangorde reeds vooraf is ingesteld en de dieren het lactatierantsoen reeds gewoon zijn; 2) men creëert een aparte groep van transitiekoeien waarin de dieren een drietal weken verblijven. De risicoperiode is dan grotendeels voorbij en de introductie in de lactatiegroep verloopt vlotter. Deze koeien dienen auditief

en visueel contact te hebben met de groep waarin ze zullen terechtkomen. Daarnaast wordt ze ook reeds het lactatierantsoen aangeboden, waardoor ook de omschakeling van rantsoen reeds op het moment van het afkalven overwonnen is.

Het vermijden van de periparturiënte dip van de DSO blijkt niet zo eenvoudig te zijn. Men kent nog steeds niet de eigenlijke oorzaak van deze depressie van de DSO. Waarschijnlijk speelt zowel de stijgende perifere plasmaconcentratie van oestrogenen als de louter fysische barrière die gevormd wordt door de hoogdrachtige baarmoeder hierin een belangrijke rol. Grummer *et al.* (2004) stelden wel vast dat in het kader van de NEFA-mobilisatie (lipolyse) het gemiddelde niveau van de prepartum DSO minder belangrijk is dan de plotse daling van de DSO rondom het moment van het afkalven. Een dier met een hogere prepartum DSO, maar met een sterker uitgesproken daling van de DSO rondom het moment van het afkalven, vertoont een sterkere NEFA-stijging dan een dier met een lagere prepartum DSO maar met een geringere dip. De trigger voor lipolyse blijkt dus niet alleen de NEB te zijn, maar eveneens de mate van daling van de peripartale DSO. Het is van belang deze (voorlopig onvermijdelijke) peripartale dip zo klein mogelijk te houden en de DSO postpartum zo snel mogelijk te laten toenemen, teneinde de NEB en ook het risico op ketonemie te minimaliseren. Dit kan verwezenlijkt worden door de dieren op zeer regelmatige tijdstippen te voorzien van een vers, smakelijk en uitgebalanceerd rantsoen. Zo kunnen er aanzienlijke verschillen zijn in de DSO tussen verschillende maïskuilen, en het graasgedrag kan in het gedrang komen als het gras korter is dan 7cm (Gibb *et al.*, 1997). Ook de manier van voederen speelt een belangrijke rol. Een rantsoen aangeboden als "total mixed ration" (TMR) resulteert over het algemeen in een hogere DSO. Het spreekt voor zich dat de koeien die zich in het gevoeligste stadium van de lactatie bevinden, moeten kunnen beschikken over het beste voeder.

In deze context mag ook de competitie aan het voederhek niet over het hoofd gezien worden. Een koe spendeert gemiddeld 5 uur per dag aan voederopname. Een specifieke eigenschap van runderen is de zogenaamde sociale facilitatie. Zij wensen alles tegelijk te doen, zo ook het eten. Idealiter dient de veehouder dan ook voor elke koe een eetplaats te voorzien met de 'ideale' afmetingen die qua breedte ongeveer 1,15 keer de breedte van de koe moet zijn. Voor drachtige of transitiekoeien kan dit opgedreven worden tot 1,25 keer de koebreedte. Bij deze kengetallen gaat men ervan uit dat alle dieren tegelijk eten. Wanneer men echter het principe van de TMR toepast en men zorgt voor een continue voorziening van het rantsoen, dan kan men deze breedte aan het voederhek laten dalen tot 0,2 meter vooraleer er een daling van de DSO optreedt. Ook de sociale rust blijft bestaan aangezien er zich stabiele subgroepen ontwikkelen in de stapel. Let wel, dit geldt voor de dieren die de transitieperiode reeds doorstaan hebben.

Ook de drinkwatervoorziening speelt een belangrijke rol, vermits deze gelinkt is aan de DSO. Een

hoogproductieve koe drinkt tot 75 liter per dag verspreid over 10-15 drinkbeurten. Men raadt aan 1 drinkbak (capaciteit van 200 liter en een debiet van 10-12 liter per minuut) per 20-25 koeien te plaatsen, maar per groep moeten er minstens 2 drinkbakken zijn, vermits 15% tegelijk moet kunnen drinken (sociale facilitatie). Het water dient zuiver en eventueel verwarmd (platenkoeler melkinstallatie) aangeboden te worden. Dit stimuleert de drinklust. Ook voor kleine drinkbakjes zijn er minimumvereisten (ADLO, 1994).

Ook de ligboxen en de stalbevloering dragen indirect bij tot de DSO. Een koe spendeert gemiddeld 9 tot 12 uur per dag in een ligbox. Indien er te weinig ligboxen zijn, moeten gedomineerde dieren langer wachten vooraleer ze kunnen gaan liggen. Hierdoor nemen de rusttijden toe. Indien de afmetingen van de ligboxen niet aan de koeien aangepast zijn, kan dit aanleiding geven tot moeilijkheden bij het gaan liggen of opstaan. Ook dan zijn de koeien geneigd om, wanneer ze uiteindelijk toch liggen, langer te blijven liggen. Hierdoor gaan ze dan weer minder eten. Hetzelfde geldt voor een gladde vloer. Bovendien gaan zowel een gladde stalfloer als niet-aangepaste ligboxen gepaard met een verhoogd risico op been- en klauwproblemen die eveneens een duidelijk verminderde DSO veroorzaken.

De uitdaging waarmee men in de praktijk vaak wordt geconfronteerd, is het vinden van de gulden middenweg tussen de ideale 'economische' stalbezetting en de ideale 'veterinaire' bezettingsdichtheid. Economisch gezien adviseert men 10% overbezetting, terwijl men veterinair gezien 10% onderbezetting aanraadt.

Het is ook duidelijk dat het stalconcept op zich een belangrijke rol speelt. De inrichting van de stal dient erop gericht te zijn dat de koeien vlot het voederhek/de voederautomaat kunnen bereiken terwijl de rust in het liggedeelte behouden blijft. Men raadt dan ook aan om rond de 20 ligboxen een doorgang te maken in de richting van het voederhek, zodat de koeien niet te ver moeten omlopen. Een ideaal stalconcept op dat vlak is een stal waarbij de ligboxrijen loodrecht staan op de richting van het voederhek. Dit is echter zowel technisch als economisch geen optimale constructie. Indien er een krachtvoederautomaat aanwezig is, dient deze toegankelijk te zijn vanuit het eetgedeelte zodanig dat het koeverkeer tussen automaat en voederhek vlot verloopt en de rust in het liggedeelte behouden blijft. De koeien moeten ook graag komen eten. Enkele maatregelen die hiertoe kunnen bijdragen, zijn de harde betonnen (rooster)vloer ter hoogte van het voederhek bedekken met rubber, het hangen van ventilatoren boven het voederhek voor verkoeling tijdens de warme zomermaanden).

Al deze maatregelen inzake management, huisvesting en rantsoen creëren samen een milieu waarin deze 'topatleten' zich op een zo ideaal mogelijke manier kunnen 'opwarmen' om aan hun 'sprint' te beginnen, zijnde een toplactatie en dit het liefst vele jaren na elkaar.



## HET INWINNEN VAN INFORMATIE

Monitoring is een wezenlijk onderdeel van de diergeneeskundige bedrijfsbegeleiding. Zonder betrouwbare data is de bedrijfsbegeleidende dierenarts immers niet in staat de gezondheidstoestand en het productieniveau van het bedrijf terdege in te schatten. De gegevens die op een melkveebedrijf voor analyse beschikbaar zijn, bestaan enerzijds uit data die aangeleverd worden via andere instanties, zoals de melkfabriek of de melkcontrole, en anderzijds uit data die de dierenarts zelf dient te verzamelen via klinische inspectie of door het nemen van stalen (bloed, melk, urine, pensvocht, feces, ...) (Mulligan *et al.*, 2006).

Zo levert het goed bijhouden van het verloop van de conditiescores heel wat informatie op. Tijdens het tweede deel van de lactatie is dit van belang om de dieren te sturen bij het aanvullen van hun energiereserves zonder dat er vervetting optreedt. Op deze manier is het voor de veehouder mogelijk het rantsoen per dier te optimaliseren. Wat de krachtvoergifft betreft, houdt hij niet alleen rekening met de productie van het dier maar evenzeer met zijn conditie. Prepartum moet vooral vervetting in het oog gehouden worden. Eénmalige waarnemingen van BCS na de partus leveren relatief weinig informatie op, enkel het verloop ervan in de tijd is waardevol (Jorritsma *et al.*, 2001).

Ziet men bij veel koeien een conditiedaling van >1 punt in de eerste lactatiemaand, dan betekent dit dat veel koeien relatief lang of diep in een NEB zitten na de kalving. De conditie moet steeds geïnterpreteerd worden met het lactatiestadium en het productieniveau in het achterhoofd.

Naast de hoeveelheid geproduceerde melk zijn ook de vet-, eiwit- en ureumgehalten verklikkers van de metabole toestand van het dier. Een laag proteïnegehalte (<3,05) (meer dan 10% van de dieren) en een hoge vet-eiwitverhouding (>1,5) in de melk zijn algemene indicatoren voor een ernstige NEB en een intensieve lipolyse. Deze dieren lijden wellicht reeds aan subklinische leververvetting en/of ketose en lopen een verhoogd risico om klinische ziekte te ontwikkelen. Een te laag vetgehalte (<2,50) wijst eerder in de richting van SARA. Het ureumgehalte in de melk geeft dan weer een duidelijk beeld over de verhouding tussen onbestendig eiwit en de energie van het rantsoen en dient idealiter tussen 250 en 350 mg/dl te liggen. Lagere waarden gaan gepaard met een suboptimale productie, terwijl waarden boven deze grens wijzen op het niet economisch voeren en resulteren in een overmatige stikstofbelasting van het milieu.

Een duurdere monitoringsmethode is het bekijken van het metabool profiel in het bloed van de transitiekoeien (Oetzel, 2004). Zo kan men van een twaalfstal dieren 'at risk' (tussen de 5 en de 50 dagen in lactatie) een bloedstaal nemen om de BOHB-concentratie te meten. Wanneer meer dan 10% de drempel van 1,4 mmol/l overschrijdt, dan zit men met een bedrijfsprobleem inzake (subklinische) ketonemie. Hetzelfde kan men doen voor de NEFA-bepaling, maar dan wel 2 tot 14 dagen vóór het kalven. De gebruikte drempel is in dit geval 0,400 mmol/l. Afhankelijk van welke studie

men bekijkt, zit er een variatie in de cutt-of levels (Mulligan *et al.*, 2006). In plaats van het bepalen van bloedconcentraties is het ook mogelijk om ketonconcentraties in de urine te bepalen. Hiervoor zijn er tal van zogenaamde 'cow-side tests' voorhanden (Geishauser *et al.*, 2000).

Een extra optie in de monitoring die nog maar enkele jaren veel aandacht krijgt in de onderzoekswereld, is de analyse van het melkvetzuurprofiel. Aan de hand van de samenstelling van het melkvet en meer bepaald de bijdrage van de microbiële vertakte vetzuren en vetzuren met een oneven aantal koolstofatomen, kan men de functie van de pens monitoren (Vlaeminck *et al.*, 2006). Deze techniek dient nog geoptimaliseerd te worden en wordt nog niet routinematig in de praktijk toegepast.

Het overblijven van een overmatige hoeveelheid restvoer in de voedergoot is een indicatie dat de smakelijkheid van het voer te wensen over laat.

Uiteraard is deze lijst van informatie niet limiterend en kunnen er nog tientallen andere waardevolle en beschikbare informatiebronnen genoemd worden. Slappe mest, een te laag percentage herkauwende koeien (<80% van de koeien in rust) en een hoge incidentie van klauwproblemen kunnen op SARA-problemen wijzen. Een verhoogde incidentie van kalfziekte, *retentio secundinarum* en endometritis wijzen op mogelijke fouten in het droogstandrantsoen of een slechte hygiëne tijdens de partus. Staalnamen van bloed, urine en pensvocht zijn voor het monitoren van de koeien tijdens de transitieperiode van belang (Opsomer *et al.*, 2004).

## BESLUIT

In eerste instantie werd er in dit artikel een heel scala van mogelijkheden beschreven om een dier met (subklinische) ketonemie of leververvetting te behandelen. Vervolgens werd dieper ingegaan op hoe deze problemen kunnen vermeden worden.

Het spreekt voor zich dat een adequate preventie er kan voor zorgen dat er zo weinig mogelijk therapeutisch moet ingegrepen worden. Een preventieplan op poten stellen is voor de dierenarts een hele uitdaging, vermits het alle aspecten van de bedrijfsvoering omvat. Dit betekent ook dat zo'n plan bedrijfsspecifiek is. Men heeft als dierenarts echter niet alle aspecten in de hand, zoals onder andere het stalconcept. Dit betekent dat wanneer de veehouder een nieuwe stal wil bouwen, de dierenarts proactief moet handelen en met verstand van zaken in dialoog moet treden met de veehouder. Het onderzoek naar preventieve maatregelen voor deze aandoeningen staat niet stil en vereist dus ook een continue bijscholing.

Om een bedrijfsprobleem te onderzoeken of om te zien of de geïmplementeerde maatregelen effect hebben, is een monitoringsprotocol nodig. Ook hiervoor zijn er heel wat mogelijkheden. In eerste instantie kan aan de hand van goedkope testen (BCS, melkproductie, melkgehalten) een indicatie verkregen worden. Indien nodig kunnen duurdere analyses (bloedanalyses, melkvetzuurprofielen, ...) uitgevoerd worden om de diagnose te verfijnen.

Voor het individuele dier zullen therapeutische ingrepen nodig blijven. Vermits de verschillende beschreven maatregelen additief werken, zal de ideale therapie een combinatie zijn van een aantal opties. De ideale combinatie is momenteel moeilijk te formuleren omdat elk product zijn voor- en nadelen heeft en de literatuur daarenboven vaak contradictorisch is. Wat wel duidelijk is, is dat men eerst moet trachten in te schatten hoe erg het dier is aangetast. Zeker in het kader van leververvetting is een zekere vorm van triage geen overbodige luxe omdat de erg aangetaste patiënten prognostisch en economisch gezien niet interessant zijn om te behandelen. Een tweede belangrijke zaak is dat een eenmalige behandeling met een glucose-infuus en glucocorticosteroiden heel vaak niet voldoende is. Een nabehandeling door de veehouder met perorale supplementen, zoals glycerol en propyleenglycol, is bij een deel van de patiënten voldoende, maar indien de eetlust niet herstelt, zal het dier vaak recidiveren, waardoor een terugbezoek van de dierenarts vereist is.

De algemene conclusie is dat, ondanks de beschikbaarheid van een heel gamma van geneesmiddelen en supplementen, de essentie van het verhaal de drogestofopname blijft. Indien er met de drogestofopname iets fundamenteel mis is, dan zal het dier niet genezen met therapeutische maatregelen. Dit neemt natuurlijk niet weg dat deze supplementen en geneesmiddelen kunnen helpen om een hoogproductieve koe op een goed gemanaged bedrijf een beperkte NEB vlotter te doen doorkomen. Als men deze producten echter gaat gebruiken om managementsfouten te maskeren, dan blijft het dweilen met de kraan open.

## REFERENTIES

- ADLO (1994). Het ontwerp van melkveestallen. *Rapport van Sectie II van het CIGR, Werkgroep nr 14. Huisvesting van runderen*, 61 p.
- Andersson L., Olsson T. (1984). The effect of two glucocorticoids on plasma glucose and milk production in healthy cows and the therapeutic effect in ketosis. *Nordisk Veterinaermedicin* 36, 13-18.
- Asano T., Greenberg B.Z., Wittmers R.V., Goetz F.C. (1977). Xylitol, a partial homologue of alpha-D-glucopyranose: potent stimulator of insulin release in dogs. *Endocrinology* 100, 339-345.
- Baird G.D. (1982). Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *Journal of Dairy Science* 65, 1-10.
- Basset J.M. (1971). The effects of glucagon on plasma concentrations of insulin, growth hormone, glucose, and free fatty acids in sheep: comparison with the effects of catecholamines. *Australian Journal of Biological Sciences* 24, 311-320.
- Beever D.E. (2006). The impact of controlled nutrition during the dry period on dairy cow health, fertility and performance. *Animal Reproduction Science* 96, 212-226.
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (2008). *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium voor diergeneeskundig gebruik*.
- Bobe G., Sonon R.N., Ametaj B.N., Young J.W., Beitz D.C. (2003). Metabolic responses of lactating dairy cows to single and multiple subcutaneous injections of glucagon. *Journal of Dairy Science* 86, 2072-2081.
- Bobe G., Young J.W., Beitz D.C. (2004). Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 87, 3105-3124.
- Boland M. P., Lonergan P., O'Callaghan D. (2001). Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, and oocyte and embryo development. *Theriogenology* 55, 1323-1340.
- Bossaert P., Cools S., Van Loo H., Leroy J., de Kruif A., Opsomer G. (2008a). De pathogenese en kliniek van ketonemie en leververvetting bij hoogproductieve melkkoeien. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 77, 283-289.
- Bossaert P., Leroy J., Cools S., Opsomer G. (2008b). De metabole adaptatiemechanismen bij hoogproductieve melkkoeien. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 77, 207-218.
- Brockman R., Bergman R.E., Joo P.K., Manns J.G. (1975). Effects of glucagon and insulin on net hepatic metabolism of glucose precursors in sheep. *American Journal of Physiology* 229, 1344-1350.
- Broderick G.A. (2004). Effect of low level monensin supplementation on the production of dairy cows fed alfalfa silage. *Journal of Dairy Science* 87, 359-368.
- Burns K.N. (1963). A comparison of the glucogenic effects of some compounds used in the treatment of ketosis. *The Veterinary Record* 75, 763-768.
- Christensen J.O., Grummer R.R., Rasmussen F.F., Bertics S.J. (1997). Effect of method of delivery of propylene glycol on plasma metabolites of feed-restricted cattle. *Journal of Dairy Science* 80, 563-568.
- Cook N.B., Nordlund K.V. (2004). Behavioral needs of the transition cow and considerations for special needs facility design. *Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice* 20, 495-520.
- Cooke R.F., del Rio N.S., Caraviello D.Z., Bertics S.J., Ramos M.H., Grummer R.R. (2007). Supplemental choline for prevention and alleviation of fatty liver in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 90, 2413-2418.
- Dann H. M., Morin D. E., Bollero G. A., Murphy M. R., Drackley J. K., 2005 Parturient intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 88, 3249-3264.
- Davidson S., Hopkins B., Odle J., Brownie C., Fellner V., Whitlow L. (2006). Supplementation of diets with limited methionine content with rumen-protected forms of methionine, choline, and betaine in early lactation Holstein cows. *Journal of animal science* 84 (Suppl 1), 142.
- DeFrain J.M., Hippen A.R., Kalscheur K.F., Jardon P.W. (2004a). Feeding glycerol to transition dairy cows: effects on blood metabolites and lactation performance. *Journal of Dairy Science* 87, 4195-4206.
- DeFrain J.M., Hippen A.R., Kalscheur K.F., Patton R.S. (2005). Effects of feeding propionate and calcium salts of long-chain fatty acids on transition dairy cow performance. *Journal of Dairy Science* 88, 983-993.
- DeFrain J.M., Hippen A.R., Kalscheur K.F., Schingoethe D.J. (2004b). Feeding lactose increases ruminal butyrate and plasma beta-hydroxybutyrate in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 87, 2486-2494.
- DeFrain J.M., Hippen A.R., Kalscheur K.F., Schingoethe D.J. (2006). Feeding lactose to increase ruminal butyrate and the metabolic status of transition dairy cows. *Journal of Dairy Science* 89, 267-276.

- de Kruif A., Opsomer G. (2002). Integrated dairy herd health management as the basis for prevention. In: Kaske M., Scholz H., Höltershinken M. (editors). *Recent developments and perspectives in bovine medicine*. Keynote Lectures XXII World Buiatrics Congress, Hannover, 410-419.
- Douglas G.N., Overton T.R., Bateman H.G., Dann H.M., Drackley J.K. (2006). Prepartal plane of nutrition regardless of energy source affects periparturient metabolism and dry matter intake in Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 89, 2141-2157.
- Drackley J.K., Cicela T.M., LaCount D.W. (2003). Responses of primiparous and multiparous Holstein cows to additional energy from fat or concentrate during summer. *Journal of Dairy Science* 86, 1306-1314.
- Drackley J.K., Overton T.R., Douglas G.N. (2001). Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 84, 100-112.
- Duffield T.F., Bagg R.N. (2000). Use of ionophores in lactating dairy cattle: a review. *The Canadian Veterinary Journal* 41, 388-394.
- Dufva G.S., Bartley E.E., Dayton A.D., Riddell D.O. (1983). Effect of niacin supplementation on milk production and ketosis of dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 66, 2329-2336.
- Eastridge M.L. (2006). Major advances in applied dairy cattle nutrition. *Journal of Dairy Science* 89, 1311-1323.
- Eastridge M.L., Engel J., Ribeiro C.V.D.M. (2006). Supplemental rumen-protected choline and methionine for lactating dairy cows. *Journal of Animal Science* 84 (suppl 1), 77
- Erfle J.D., Fisher L.J., Sauer F. (1971). Effect of infusion of carnitine and glucose on blood glucose, ketones, and free fatty acids of ketotic cows. *Journal of Dairy Science* 54, 673-680.
- Foster L.A. (1988). Clinical ketosis. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 4, 253-267.
- Fronk T.J., Schultz L.H. (1979). Oral nicotinic acid as a treatment for ketosis. *Journal of Dairy Science* 62, 1804-1807.
- Fürll M., Fürll B. (1998). Glucocorticoid (prednisolone) effects on various blood, urine and liver parameters in cows in the second post partum week. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere* 26, 262-268.
- Fürll M., Jäckel F. (2005). Effects of glucocorticoids on parameters of lipid metabolism, hepatic metabolism, haematological parameters and milk yield in high-yielding cows in early lactation. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 118, 247-254.
- Geishauser T., Leslie K., Tenhag J., Bashiri A. (2000). Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 83, 296-299.
- Gibb M.J., Huckle C.A., Nuthall R., Rook A.J. (1997). Effect of sward surface height on intake and grazing behaviour by lactating Holstein Friesian cows. *Grass Forage Science* 52, 309-321.
- Giesecke D. (1976). Stoffwechselfysiologie der Kohlenhydrate. In: Scheunert A, Trautmann A (Hrsg). *Veterinär-Physiologie*. Parey, Berlin, 205-222.
- Goff J.P. en Horst R.L. (2001). Oral glycerol as an aid in the treatment of ketosis/fatty liver complex. *Journal of Dairy Science* 84 (Supplement), 153.
- Goff J.P., Horst R.L., Jardon P.W., Borelli C., Wedam J. (1996). Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 79, 378-383.
- Grant R.J. en Albright J.L. (1995). Feeding behavior and management factors during the transition period in dairy cattle. *Journal of Animal Science* 73, 2791-2803.
- Green B.L., McBride B.W., Sandals D., Leslie K.E., Bagg R., Dick P. (1999). The impact of a monensin controlled-release capsule on subclinical ketosis in the transition dairy cow. *Journal of Dairy Science* 82, 333-342.
- Gruchy C.L., McCallum G., Vessey M.P., Parr W.H., Allcroft R. (1963). An investigation of the value of five treatments for acetonaemia in Jersey cows. *The Veterinary Record* 75, 183-191.
- Grummer R.R., Mashek D.G., Hayirli A. (2004). Dry matter intake and energy balance in the transition period. *The Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice* 20, 447-470.
- Grummer R.R., Winkler J.C., Bertics S.J., Studer V.A. (1994). Effect of propylene glycol dosage during feed restriction on metabolites in blood of prepartum Holstein heifers. *Journal of Dairy Science* 77, 3618-3623.
- Hamada T., Ishii T., Taguchi S. (1982). Blood changes of spontaneously ketotic cows before and four hours after administration of glucose, xylitol, 1,2-propanediol, or magnesium propionate. *Journal of Dairy Science* 65, 1509-1513.
- Hartwell J.R., Cecava M.J., Donkin S.S. (2000). Impact of dietary rumen undegradable protein and rumen-protected choline on intake, peripartum liver triacylglyceride, plasma metabolites and milk production in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science* 83, 2907-2917.
- Hayirli A. (2006). The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle. *Veterinary Research Communications* 30, 749-774.
- Heuer C, Schukken Y.H., Dobbelaar P. (1999). Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *Journal of Dairy Science* 82, 295-304.
- Hippen A.R., She P., Young J.W., Beitz D.C., Lindberg G.L., Richardson L.F., Tucker R.W. (1999). Alleviation of fatty liver in dairy cows with 14-day intravenous infusions of glucagons. *Journal of Dairy Science* 82, 1139-1152.
- Ingvartsen K. L., Andersen J. B. (2000). Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals. *Journal of Dairy Science* 83, 1573-1597.
- Janovick Guretzky N.A., Carlson D.B., Garrett J.E., Drackley J.K. (2006). Lipid metabolite profiles and milk production for Holstein and Jersey cows fed rumen-protected choline during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 89, 188-200.
- Johnson R.B. (1954). The treatment of ketosis with glycerol and propylene glycol. *The Cornell Veterinarian* 44, 6-21.
- Jorritsma R., Jorritsma H., Schukken Y.H., Bartlett P. C., Wensing T., Wentink G. H. (2001). Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in the Netherlands. *Livestock Production Science* 68, 53-60.
- Kleen J.L., Stokman P., Noordhuizen J.P.T.M., Rehage J., Hooijer G. (2003). Subacute ruminal acidosis (SARA) in dairy cows. 'From research to clinic'. In: *Proceedings of the Journées Européennes de Buatrie*, Paris, 24-30.
- Kouider S., Kolb F.E., Müller I., Pfüller K. (1978). Studies into behavior of several blood components (glucose, fructose, insulin, lactate, pyruvate, free fatty acids, and inor-

- ganic phosphate) and into half-life of monosaccharides in blood plasma following intravenous infusion to ruminants of glucose, fructose, galactose, and invert sugar solutions. *Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin* 32, 663-684.
- Kung L. Jr., Gubert K., Huber J.T. (1980). Supplemental niacin for lactating cows fed diets of natural protein or nonprotein nitrogen. *Journal of Dairy Science* 63, 2020-2025.
- LaCount D. W., Drackley J. K., Weigel D. J. (1995). Responses of dairy cows during early lactation to ruminal or abomasal administration of L-Carnitine. *Journal of Dairy Science* 78, 1824-1836.
- Leblanc S. J., Leslie K. E., Duffield T. F. (2005). Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 88, 159-170.
- Leng R.A. (1970). Glucose synthesis in ruminants. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 14, Academic Press, New York, 241-242.
- Linke P.L., DeFrain J.M., Hippen A.R., Jardon P.W. (2004). Ruminal and plasma responses in dairy cows to drenching or feeding glycerol. *Journal of Dairy Science* 87 (Suppl 1), 343 (abstr.).
- McGuirk S.M., Collins M. (2004). Managing the production, storage, and delivery of colostrums. *Veterinary Clinics Food Animal Practice* 20, 593-603.
- Mee J. (2004). Managing the dairy cow at calving time. *Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice* 20, 521-546.
- Melendez P., Goff J.P., Risco C.A., Archbald L.F., Littell R., Donovan G.A. (2006). Incidence of subclinical ketosis in cows supplemented with a monensin controlled-release capsule in Holstein cattle, Florida, USA. *Preventive Veterinary Medicine* 73, 33-42.
- Metzner M., Hofmann W., Laiblin Ch. (1993). Untersuchungen zur Wirksamkeit intravenös verabreichter hoher Glukosemengen bei der Behandlung der Ketose des Rindes. *Tierärztliche Praxis* 21, 289-293.
- Miyoshi S., Pate J.L., Palmquist D.L. (2001). Effects of propylene glycol drenching on energy balance, plasma glucose, plasma insulin, ovarian function and conception in dairy cows. *Animal Reproduction Science* 68, 29-43.
- Mulligan F.J., Dillan J., Callan J.J., Rath M., O'Mara F.P. (2004). Supplementary concentrate type affects nitrogen excretion of grazing dairy cows. *Journal of Dairy Science* 87, 3451-3460.
- Mulligan F.J., O'Grady L., Rice D.A., Doherty M.L. (2006). A herd health approach to dairy cow nutrition and production diseases of the transition cow. *Animal Reproduction Science* 96, 331-353.
- Murondoti A., Tivapasi M.T., Geelen M.J., Wensing T., Beynen A.C. (2002). The effect of postpartum rumen undegradable protein supplementation on hepatic gluconeogenic enzyme activities in dairy cows with fatty liver. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 72, 336-340.
- Muyllé E., Van Den Hende C., Sustronck B., Deprez P. (1991). Intraperitoneale toediening van glucose bij de behandeling van ketonemie bij melkkoeien. *Vlaams Diergeneeskundig tijdschrift* 60, 203-206.
- Oba M., Allen M.S. (2003). Effects of intraruminal infusion of sodium, potassium, and ammonium on hypophagia from propionate in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 86, 1398-1404.
- Oetzel G.R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 20, 651-674.
- Ohtsuka H., Koiwa M., Hatsugaya A., Kudo K., Hoshi F., Itoh N., Yokota H., Okada H., Kawamura S. (2001). Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *The Journal of Veterinary Medical Science* 63, 1021-1025.
- Opsomer G., de Kruif A. (1998). De behandeling en preventie van hypocalcemie of kalfziekte bij hoogproductief melkvee: een praktische benadering. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 67, 310-314.
- Opsomer G., De Vlieghe S., de Kruif A. (2004). Hoe kan het droogzetten van hoogproductieve melkkoeien in de praktijk het best gebeuren? *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 73, 384-395.
- Opsomer G. (1995). Het energiemetabolisme bij hoogproductief melkvee: een literatuurstudie. Eindstudiewerk ingediend tot het behalen van het diploma van gespecialiseerde in de dierlijke productie. Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, 86 pg.
- Opsomer G., Wensing Th., Laevens H., Coryn M., de Kruif A. (1999). Insulin resistance: the link between metabolic disorders and cystic ovarian disease in high yielding dairy cows? *Animal Reproduction Science* 56, 211-222.
- Overton T.R., Waldron M.R. (2004). Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health. *Journal of Dairy Science* 87 (suppl), E105-119.
- Pehrson B. (1972). The effect of orally administered glycolic substance to dairy cows. *Nordisk Veterinaermedicin* 24, 409-426.
- Pickett M.M., Piepenbrink M.S., Overton T.R. (2003). Effects of propylene glycol or fat drench on plasma metabolites, liver composition, and production of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 86, 2113-2121.
- Piepenbrink M.S., Overton T.R. (2003). Liver metabolism and production of cows fed increasing amounts of rumen-protected choline during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 86, 1722-1733.
- Pinotti L., Baldi A., Politis I., Rebucci R., Sangalli L., Dell'Orto V. (2003). Rumen-protected choline administration to transition cows: effects on milk production and vitamin E status. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 50, 18-21.
- Pintchuk P.A., Galey F.D., George L.W. (1993). Propylene toxicity in adult dairy cows. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 150.
- Riddell D.O., Bartley E.E, Dayton A.D. (1981). Effect of nicotinic acid on microbial protein synthesis in vitro and on dairy cattle growth and milk production. *Journal of Dairy Science* 64, 782-791.
- Rueggsegger G.J., Schultz L.H. (1986). Use of a combination of propylene glycol and niacin for subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science* 69, 1411-1415.
- Rukkamsuk T., Wensing T., Geelen M. J., (1999). Effect of overfeeding during the dry period on the rate of esterification in adipose tissue of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 82, 1164-1169.
- Sakai T., Hamakawa M., Kubo S. (1996). Glucose and xylitol tolerance tests for ketotic and healthy dairy cows. *Journal of Dairy Science* 79, 372-377.
- Sakai T., Hayakawa T., Hamakawa M., Ogura K., Kubo S. (1993). Therapeutic effects of simultaneous use of glucose and insulin in ketotic dairy cows. *Journal of Dairy Science* 76, 109-114.
- Scalia D., Lacetera N., Bernabucci U., Demeyere K., Du-

- chateau L., Burvenich C., (2006). In vitro effects of nonesterified fatty acids on bovine neutrophils oxidative burst and viability. *Journal of Dairy Science* 89, 147-154.
- Seifi H.A., LeBlanc S.J., Vernoooy E., Leslie K.E., Duffield T.F. (2007). Effect of isoflupredone acetate with or without insulin on energy metabolism, reproduction, milk production, and health in dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science* 90, 4181-4191.
- Seino Y., Taminato T., Inoue Y., Goto Y., Ikeda M. (1976). Xylitol: stimulation of insulin and inhibition of glucagon responses to arginine in man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 42, 736-743.
- Shaw J.C. (1956). Ketosis in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 38, 402-433.
- Shpigel N.Y., Chen R., Avidar Y., Bogin E. (1996). Use of corticosteroids alone or combined with glucose to treat ketosis in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208, 1702-1704.
- Smith B.P. (2002). Endocrine and metabolic diseases. In: Smith B.P. en Duncan L. (Editors). *Large animal internal medicine: diseases of horse, cattle, sheep and goats*. Chapter 39, 3<sup>d</sup> ed. Mosby Inc., Missouri, 1244-1245.
- Steen A., Gronstol H., Torjesen P.A. (1997). Glucose and insulin responses to glucagon injection in dairy cows with ketosis and fatty liver. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A* 44, 521-530.
- Studer V.A., Grummer R.R., Bertics S.J., Reynolds C.K. (1993). Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. *Journal of dairy science* 76, 2931-2939.
- Suriyasathaporn W., Heuer C., Noordhuizen-Stassen E. N., Schukken Y.H. (2000). Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Veterinary Research* 31, 397-412.
- Thanasak J., Jorritsma R., Hoek A., Noordhuizen J.P., Rutten V.P., Muller K.E. (2004). The effects of a single injection of dexamethasone-21-isonicotinate on the lymphocyte functions of dairy cows at two weeks post partum. *Veterinary Research* 35, 103-112.
- Thornton J.H., Schultz L.H. (1980). Effects of administration of nicotinic acid on glucose, insulin, and glucose tolerance in ruminants. *Journal of Dairy Science* 63, 262-268.
- van Knegsel A.T.M., van den Brand H., Dijkstra J., Tamminga S., Kemp B. (2005). Effect of dietary energy source on energy balance, production, metabolic disorders and reproduction in lactating dairy cattle. *Reproduction, Nutrition, Development* 45, 665-688.
- Van Meirhaeghe H., Deprez P., Van Den Hende C., Muylle E. (1988). Plasma glucose clearance and insulin response in cows with abomasal displacement. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A* 21, 221-228.
- Van Winden S.C.L., Jorritsma R., Müller K.E., Noordhuizen (2003)a. Feed intake, milk yield, and metabolic parameters prior to left displaced abomasum in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 86, 1465-1471.
- Van Winden S.C.L., Kuiper R. (2003)b. Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects. *Veterinary Research* 34, 47-56.
- Van Winden S.L.C., Müller K.E., Kuiper R., Noordhuizen J.P.T.M. (2002). Studies on the pH value of abomasal contents in dairy cows during the first 3 weeks after calving. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 49, 157-160.
- Veenhuizen J.J., Drackley J.K., Richard M.J., Sanderson T.P., Miller L.D., Young J.W. (1991). Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *Journal of Dairy Science* 74, 4238-4253.
- von Beate L., Brunner B., Janowitz H., Hummel M., Seeger T., Weber L., Wittek T., Schmidt B., Hellmann K. (2006). Klinische Wirksamkeit von Catosal® in der Behandlung der Ketose von Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung. *Tierärztliche Umschau* 61, 187-190.
- Vlaeminck B., Fievez V., Cabrita A.R.J., Fonseca A.J.M., Dewhurst R.J. (2006). Factors affecting odd- and branched-chain fatty acids in milk: A review. *Animal Feed Science and Technology* 131, 389-417.
- Wierda A., Verhoeff J., Dorresteijn J., Wensing T., van Dijk S. (1987). Effects of two glucocorticoids on milk yield and biochemical measurements in healthy and ketotic cows. *The Veterinary Record* 120, 297-299.
- Wittek T., Wittek K., Furl M. (2005). Effects of a single dose of dexamethasone-21-isonicotinate on the phagocytosis performance of neutrophilic granulocytes and monocytes in periparturient dairy cows. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 118, 140-149.