

Departement für Nutztiere  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Heiner Bollwein

**Untersuchungen über die Haarcortisolkonzentrationen bei Braunviehkühen in  
Abhängigkeit von der Haarentnahmestelle und der Milchleistung sowie nach  
Ketosebehandlung mit Dexamethason**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Sarah Züblin**

Tierärztin  
von Hemberg SG

genehmigt auf Antrag von

Prof. em. Dr. med. vet. Dr. med. vet. h. c. Ueli Braun, Referent  
PD Dr. rer. nat. Tina Maria Binz, Korreferentin

2021



## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>5</b>
<b>2. SUMMARY</b>	<b>6</b>
<b>3. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>7</b>
<b>4. LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>9</b>
4.1. Bisherige Haarcortisoluntersuchungen beim Rind	9
4.1.1. Einfluss des Gesundheitszustands auf die Cortisolkonzentration	9
4.1.2. Einfluss der Gravidität auf die Cortisolkonzentration	9
4.1.3. Einfluss der Umwelt auf die Cortisolkonzentration	10
4.1.4. Einfluss der Rasse auf die Haarcortisolkonzentration	10
4.1.5. Einfluss der Haltungsbedingungen auf die Haarcortisolkonzentration	10
4.2. Einfluss der Milchleistung auf verschiedene Stressparameter beim Rind	11
4.3. Untersuchungen über das Haarwachstum beim Rind	12
4.4. Einfluss der Lokalisation der Haarentnahme auf die Haarcortisolkonzentration	13
4.5. Einfluss der Haarfarbe auf die Haarcortisolkonzentration	14
4.6. Einfluss der Wachstumsphase der Haare (A- und B-Proben)	15
4.7. Untersuchungen über den Einfluss einer Behandlung mit Glukokortikoiden auf die Haarcortisolkonzentration	15
4.8. Pharmakokinetik von Dexamethason beim Rind	17
4.9. Therapie der Ketose beim Rind mit Glukokortikoiden	19
<b>5. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>20</b>
5.1. Untersuchte Kühe, Übersicht	20
5.2. Gruppe 1: Untersuchungen an verschiedenen Körperstellen bei 21 Kühen	20
5.3. Gruppe 2: Untersuchungen bei 60 Kühen mit verschiedenen Milchleistungen	22
5.4. Gruppe 3: Einfluss einer Dexamethason-Injektion auf die Haarcortisolkonzentrationen bei 8 Kühen	23
5.5. Bestimmung des Haargewichts	24
5.6. Cortisol-Bestimmung in den Haarproben	24
5.7. Statistische Auswertungen	25
5.8. Tierversuchsbewilligung	25
5.9. Zusammenarbeit mit anderen Institutionen	26
<b>6. ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
6.1. Bestimmung des Haargewichts (Vorversuch)	27

6.2.	Gruppe 1: Untersuchungen an verschiedenen Körperstellen bei 21 Kühen	27
6.2.1.	Haarlänge und Haarwachstum an 4 verschiedenen Körperstellen	27
6.2.2.	Haarcortisolkonzentrationen an 4 verschiedenen Körperstellen	27
6.2.3.	Multivariate Auswertung	31
6.3.	Gruppe 2: Haarlänge, Haarwachstum, Haarcortisol- und BHB-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Milchleistung bei 60 Kühen	31
6.3.1.	Haarlänge und Haarwachstum bei unterschiedlich hohen Milchleistungen	31
6.3.2.	Haarcortisolkonzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen	32
6.3.3.	BHB-Konzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen	34
6.3.4.	Korrelationen zwischen den Haarcortisol- und den BHB-Konzentrationen	34
6.4.	Gruppe 3: Einfluss einer Dexamethason-Injektion auf die Haarcortisolkonzentrationen bei 8 Kühen	34
6.4.1.	Haarlänge	35
6.4.2.	Haarcortisolkonzentrationen	35
6.4.3.	BHB-Konzentrationen	35
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>37</b>
7.1.	Gruppe 1: Untersuchungen an verschiedenen Körperstellen bei 21 Kühen	37
7.1.1.	Haarlänge und Haarwachstum an 4 verschiedenen Körperstellen	37
7.1.2.	Haarcortisolkonzentrationen an 4 verschiedenen Körperstellen	38
7.2.	Gruppe 2: Haarlänge, Haarwachstum, Haarcortisol- und BHB-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Milchleistung bei 60 Kühen	39
7.2.1.	Haarlänge und Haarwachstum bei unterschiedlich hohen Milchleistungen	39
7.2.2.	Haarcortisolkonzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen	39
7.2.3.	BHB-Konzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen	40
7.2.4.	Korrelationen zwischen den Haarcortisol- und den BHB-Konzentrationen	41
7.3.	Gruppe 3: Einfluss einer Dexamethason-Injektion auf die Haarcortisolkonzentrationen bei 8 Kühen	41
7.3.1.	Haarcortisolkonzentrationen	41
7.4.	Schlussfolgerungen	41
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>43</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	
<b>10.</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	

## **1. ZUSAMMENFASSUNG**

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit lag auf der Untersuchung der Haarcortisolkonzentrationen bei Braunviehkühen. Die Arbeit gliederte sich in 3 Versuche. Im ersten Versuch wurden die Haarlänge, das Haarwachstum und die Haarcortisolkonzentration an unterschiedlichen Körperstellen (Hals, Schulter, Seitenbrust und Kruppe) 30 und 60 Tage nach der Kalbung bei 21 gesunden Braunviehkühen untersucht. Die Haare an der Kruppe waren am Tag 30 signifikant kürzer als die Haare an der Schulter und der Seitenbrust. Das Haarwachstum sowie die Haarcortisolkonzentrationen unterschieden sich an den 4 Körperstellen nicht signifikant. Im zweiten Versuch wurde bei 60 gesunden Braunviehkühen untersucht, ob zwischen der Höhe der Milchleistung und der Haarcortisolkonzentration eine Beziehung besteht. Die Haarlängen, das Haarwachstum und die Haarcortisolkonzentrationen unterschieden sich bei den verschiedenen Milchleistungsgruppen nicht signifikant. Im dritten Versuch wurde bei 8 Kühen mit primärer Ketose der Einfluss einer Dexamethasoninjektion auf die Haarcortisolkonzentration geprüft. Die Kühe wurden jeweils am Tag der Diagnose (Tag 0) und am Tag 3 mit Dexamethason, 0.04 mg/kg KG, und 500 ml einer Glukose-Infusion behandelt. Haarproben für die Cortisolbestimmung wurden an den Tagen 0, 3, 6 und 9 entnommen. Es konnte kein Einfluss der Behandlung auf die Haarcortisolkonzentrationen festgestellt werden.

## **2. SUMMARY**

The three experiments included in this study focussed on hair cortisol concentration in Braunvieh cows. Experiment 1 examined the length of the hair, the growth rate of hair and the cortisol concentration of hair from different parts of the body (neck, shoulder, lateral thorax and gluteal region) at 30 and 60 days postpartum in 21 clinically healthy Braunvieh cows. At 30 days postpartum, hair from the gluteal area was significantly shorter than hair from the shoulder and lateral thorax. The growth rate of hair and the hair cortisol concentrations did not differ significantly among the four locations. Experiment 2 examined the relationship between milk yield and hair cortisol concentration in 60 healthy Braunvieh cows. Hair length, the growth rate of hair and hair cortisol concentration did not differ significantly among three production groups. Experiment 3 examined the effect of dexamethasone treatment on hair cortisol concentration in eight cows with primary ketosis. The cows received 0.04 mg/kg dexamethasone administered intramuscularly as part of treatment that also included 500 ml of 50% glucose on days 0 (day of diagnosis) and 3. The hair cortisol concentration measured in samples collected on days 0, 3, 6 and 9 was not affected by the dexamethasone treatment.

### 3. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Stresssituationen aktivieren bei Säugetieren die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Cortisol wird als massgebendes Hormon dieser Achse gemessen, um Stress zu objektivieren. Die Haarcortisolkonzentration wird beim Menschen als Biomarker für chronischen Stress angesehen (MEYER UND NOVAK, 2012; RUSSEL et al., 2012), da Cortisol in den Haaren gespeichert ist und anders als in Blut, Speichel oder Urin eine Langzeitaufnahme der Cortisolkonzentration darstellt (COMIN et al., 2013). Auch beim Rind liegen diverse Untersuchungen über die Haarcortisolkonzentration bei gesunden und kranken Tieren vor. So weisen beispielsweise kranke Tiere höhere Haarcortisolwerte als gesunde auf (COMIN et al., 2013; BURNETT et al., 2015; BRAUN et al., 2017a), aber auch die Geburt eines Kalbes (BURNETT et al., 2015), die Trächtigkeit (BRAUN et al., 2017b) oder die Umstallung auf Alpweiden (COMIN et al., 2011) können die Haarcortisolkonzentration beeinflussen. Weiter wurde festgestellt, dass die Haarcortisolkonzentration von der Rasse abhängig ist (IMHOF, 2018). So wiesen Holstein-Friesian-Kühe signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen auf als Rätische Grauvieh-, Limousin-, Wasserbüffel-, Red-Holstein- und Brown-Swiss-Kühe. Die Haarcortisolkonzentrationen variieren aber nicht nur zwischen verschiedenen Individuen oder aufgrund äusserer Einflüsse, sondern auch zwischen verschiedenen Körperstellen (MOYA et al., 2013; BURNETT et al., 2014; HEIMBÜRGE et al., 2020). MOYA et al. (2013) stellten signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen in den Schwanzhaaren als in den Haaren von Kopf und Schulter fest. Ausserdem wiesen die Haare vom Hals und der Hüfte signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen als jene von der Schulter auf. BURNETT et al. (2014) und HEIMBÜRGE et al. (2020) konnten signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen an der Schwanzspitze als an der Schulter nachweisen. Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit war es, abzuklären, ob sich die Haarcortisolwerte bei Braunviehkühen am Hals, an der Schulter, an der Seitenbrust und an der Kruppe voneinander unterscheiden. Die vorliegende Arbeit sollte die Gültigkeit der genannten Ergebnisse (MOYA et al., 2013; BURNETT et al., 2014; HEIMBÜRGE et al., 2020) bei Braunviehkühen überprüfen. Das zweite Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Milchleistung auf die Haarcortisolkonzentration zu untersuchen, da kaum Studien zu diesem Thema vorliegen. Nach MICHEL (2016) wiesen Kühe mit einer Tagesmilchleistung von über 20 kg signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen auf als solche mit weniger als 20 kg Tagesmilchleistung und bei den letzteren waren die Cortisolwerte höher als bei nichtlaktierenden Kühen. Im Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Behandlung von Kühen mit primärer Ketose mit Dexamethason die Haarcortisolkonzentration beeinflusst, da die Dexa-

methasonverabreichung einen Grundpfeiler der tierärztlichen Behandlung dieser Erkrankung darstellt. Zusätzlich zur Haarcortisolkonzentration wurden in der vorliegenden Arbeit in allen Proben auch die Haarlängen und das Haarwachstum bestimmt. Wie die Haarcortisolkonzentration sind auch die genannten Werte keine konstanten Grössen. Das Haarwachstum wird beispielsweise massgeblich durch die Lokalisation (BURNETT et al., 2014) und die Jahreszeit beeinflusst (FISHER et al., 1985).



## **4. LITERATURÜBERSICHT**

### **4.1. Bisherige Haarcortisoluntersuchungen beim Rind**

Zur Bestimmung der Haarcortisolkonzentration beim Rind liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die vor kurzem im Departement für Nutztiere in 3 Masterarbeiten (CLAVADETSCHER, 2016; MICHEL, 2016; IMHOF, 2018) und 2 Dissertationen (WIEST, 2018; NOGLER, 2019) zusammenfassend dargestellt wurden. Die Arbeiten von CLAVADETSCHER (2016), MICHEL (2016) und WIEST (2018) wurden zudem publiziert (BRAUN et al., 2017a, 2017b, 2019a, 2019b). Im Folgenden sollen einzelne Aspekte genauer dargestellt werden.

#### **4.1.1. Einfluss des Gesundheitszustands auf die Cortisolkonzentration**

Clavadetscher (CLAVADETSCHER, 2016; BRAUN et al., 2017a) untersuchte die Haarcortisolkonzentrationen von 5 gesunden und 137 kranken Schlachtkühen und verglich diese mit dem Gewicht der Nebennieren. Chronisch kranke Kühe wiesen signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen (Median = 1.37 pg/mg) auf als akut kranke Tiere (Median = 0.56 pg/mg). Die Nebennierengewichte von akut und chronisch kranken Kühen unterschieden sich nicht signifikant. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem Gewicht der Nebennieren und den Haarcortisolkonzentrationen.

#### **4.1.2. Einfluss der Gravidität auf die Cortisolkonzentration**

Der Einfluss der Gravidität auf die Haarcortisolkonzentration beim Rind wurde bereits beschrieben (MICHEL, 2016; BRAUN et al., 2017b). Bei 27 Kühen wurden während eines Jahres in monatlichen Abständen die Haarcortisolkonzentrationen in sogenannten A- und B-Proben bestimmt. Als A-Proben wurden Haarproben definiert, die nur das nach einer Schur auf einer bestimmten Fläche innerhalb eines Monats nachgewachsene Haar enthielten. B-Proben enthielten das Gesamthaar einer bisher nicht geschorenen Hautfläche, d. h. die im Verlauf von mehreren Monaten gewachsenen Haare. Die Haarcortisolkonzentrationen in den A-Proben änderten sich in den ersten 8. Trächtigkeitsmonaten kaum und schwankten zwischen 0.55 und 0.79 pg/mg Haar. Im 9. Trächtigkeitsmonat, also kurz vor der Kalbung, stieg die Haarcortisolkonzentration signifikant auf  $1.41 \pm 1.09$  pg/mg an, um im zweiten Monat post partum wieder auf  $0.92 \pm 0.69$  pg/mg abzusinken. Die Haarcortisolkonzentrationen der B-Proben reichten von 0.52 bis 0.99 pg/mg Haar. In diesem Fall konnten keine signifikanten Änderungen festgestellt werden. BURNETT et al. (2015) konnten wie MICHEL (2016) zum Geburtszeitpunkt und ausserdem drei Wochen post partum einen höheren Haarcortisolgehalt nachweisen als in den Wochen danach.

Nach diesen Autoren wiesen multipare Kühe ausserdem generell höhere Cortisolwerte im Haar auf als primipare Tiere.

#### **4.1.3. Einfluss der Umwelt auf die Cortisolkonzentration**

Der Einfluss der Umwelt auf die Haarcortisolkonzentrationen beim Rind wurde von CLAVADETSCHER (2016) beschrieben und soll deshalb an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Seit her sind jedoch weitere Arbeiten dazugekommen. Diese befassen sich unter anderem mit den Haarcortisolkonzentrationen nach Umstellung von Anbinde- auf Laufstallhaltung (NOGLER, 2019) und mit denjenigen nach der Umstellung von konventionellem Melken auf Melkroboter (JERRAM et al., 2020). NOGLER (2019) entnahm 17 Wochen nach der Umstellung von Anbinde- auf Laufstallhaltung bei 42 Kühen Schwanzhaare. Er unterteilte die Haare in 3 jeweils 2.1 cm lange Segmente, wobei das körperferne Segment die älteste Haarprobe und somit die Anbindestallzeit widerspiegelte, während die körpernäheren Segmente die jüngeren Haarproben und somit die Zeitperioden während und nach der Umstellung repräsentierten. Im körperfernen Segment (Anbindestallzeit) betrug die mittlere Cortisolkonzentration  $0.6 \pm 0.8$  pg/mg Haar. Zum Zeitpunkt der Umstellung (mittleres Segment) betrug sie  $0.7 \pm 0.6$  pg/mg Haar und während der Laufstallzeit (körpernahes Segment)  $0.8 \pm 0.7$  pg/mg Haar. Die Haarcortisolkonzentrationen im ersten und dritten Segment unterschieden sich signifikant ( $P < 0.05$ ). JERRAM et al. (2020) untersuchten unter anderem die Haarcortisolkonzentrationen in Haarproben der Ohrinnenseite von 12 Kühen 6 Wochen vor der Einführung eines Melkroboters sowie 6 Wochen, 6 Monate und 10 Monate später. Die Haarcortisolkonzentration war zum Zeitpunkt 6 Monate am höchsten und unterschied sich von derjenigen 6 Wochen vor der Umstellung signifikant. Nach 10 Monaten war die Haarcortisolkonzentration signifikant tiefer als nach 6 Monaten.

#### **4.1.4. Einfluss der Rasse auf die Haarcortisolkonzentration**

IMHOF (2018) untersuchte die Haarcortisolkonzentrationen bei Kühen, Schafen und Ziegen verschiedener Rassen und konnte zeigen, dass Holstein-Friesian-Kühe signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen (1.75 pg/mg) aufwiesen als Rätische Grauvieh- (0.93 pg/mg), Limousin- (0.91 pg/mg), Wasserbüffel- (0.72 pg/mg), Red Holstein- (0.59 pg/mg) und Brown-Swiss-Kühe (0.53 pg/mg).

#### **4.1.5. Einfluss der Haltungsbedingungen auf die Haarcortisolkonzentration**

WIEST (WIEST 2018; BRAUN et al. 2019a, 2019b) analysierte unter anderem die Haarcortisolkonzentrationen von 100 Schlachtkälbern verschiedener Produktionslabels und von 100

Schlachtkälbern mit (n = 50) und ohne Bronchopneumonie (n = 50). Die mittlere Haarcortisolkonzentration (Median) betrug bei konventionell gehaltenen Kälbern 2.4 pg/mg Haar und war bei besonders tierfreundlicher Haltung (Naturafarm) mit 2.3 pg/mg Haar nicht signifikant niedriger. Bei Kälbern, die bei der Schlachtung bronchopneumonische Lungenveränderungen aufwiesen (über ein Drittel der Lunge verändert), waren die Haarcortisolkonzentrationen mit 1.9 pg/mg nicht signifikant höher als bei solchen ohne Lungenveränderungen mit 1.6 pg/mg. Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass die Kälber mit Lungenveränderungen keine Krankheitssymptome mehr aufwiesen, also klinisch unauffällig waren. Seit der Arbeit von WIEST (2018) sind keine weiteren Publikationen zu diesem Thema erschienen.

#### **4.2. Einfluss der Milchleistung auf verschiedene Stressparameter beim Rind**

Zwischen den vorausgesagten Milchmengen und den Plasmacortisolkonzentrationen wurden signifikante Korrelationen ermittelt (HUZZEY et al., 2015). Dazu wurden bei 412 Milchkühen 3 Wochen, 2 Wochen und 1 Woche vor dem erwarteten Abkalbetermin sowie 3 bis 10 Tage post partum Blutproben aus der Schwanzvene entnommen und die Plasmacortisolkonzentrationen bestimmt. Die mittlere Cortisolkonzentration lag 2 und 3 Wochen vor der Kalbung bei 0.46 µg/dl, 1 Woche davor bei 0.53 µg/dl und 3 bis 10 Tage danach bei 0.34 µg/dl. Eine Erhöhung der Plasmacortisolkonzentration um 1 µg/dl in der ersten Woche nach der Kalbung war mit einem Anstieg von 580 kg in der 305-Tage-Leistung assoziiert (P < 0.01). MICHEL (2016) zeigte, dass Kühe mit einer Tagesmilchleistung von über 20 kg signifikant höhere Cortisolkonzentrationen im Haar aufwiesen als solche mit weniger als 20 kg Tagesmilchleistung. Diese wiederum wiesen höhere Cortisolwerte auf als nichtlaktierende Kühe. Dazu untersuchte MICHEL (2016) die Haarcortisolkonzentrationen in A- und B-Proben von 27 Kühen innerhalb eines Kalenderjahres. Die A-Proben enthielten jeweils Haare von der linken Schulter, welche während eines Monats nachgewachsen waren. Die B-Proben wurden immer an einer anderen Körperstelle entnommen und enthielten das Gesamthaar einer bisher nicht geschorenen Fläche. Bei Kühen mit einer Tagesmilchleistung von unter 20 kg wurde in den A-Proben ein mittlerer Haarcortisolgehalt (Median) von 0.67 pg/mg und in den B-Proben ein solcher von 0.60 pg/mg Haar gemessen. Bei Kühen mit einer Tagesmilchleistung von über 20 kg betrug dieser in den A-Proben 0.84 pg/mg und in den B-Proben 0.78 pg/mg. Trockenstehende Kühe wiesen in den A- und B-Proben mittlere Haarcortisolkonzentrationen von lediglich 0.57 pg/mg Haar auf. Auch von IMHOF (2018) wurde festgestellt, dass Kühe mit einer höheren Milchleistung signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen als Kühe mit einer niedrigeren aufwiesen. So enthielten

Haare von Kühen mit einer Milchleistung von über 9'789 kg/Laktationsperiode > 1.3 pg Cortisol/mg Haar und solche mit unter diesem Schwellenwert liegender Leistung weniger als 1.3 pg/mg.

### **4.3. Untersuchungen über das Haarwachstum beim Rind**

Die Haarlänge und das Haarwachstum sind keine konstanten Grössen und werden durch diverse Faktoren beeinflusst. In der Literatur sind sehr unterschiedliche Angaben zum Haarwachstum beim Rind zu finden (Tab. 1), wobei die Wachstumsrate offensichtlich auch stark von der Lokalisation abhängt. FISHER et al. (1985) gaben für Schwanzhaare eine Wachstumsrate von 0.51 bis 0.63 ( $0.58 \pm 0.01$ ) mm pro Tag an. Sie untersuchten das Haarwachstum von Schwanzhaaren bei 2 Angus- und 2 Angus-Charolais-Kühen. Von Mai bis Oktober wurden 1 Mal pro Monat Haare an der Schwanzspitze ausgezupft, die Länge der Haare gemessen und das Haarwachstum bestimmt. Das Haarwachstum war mit 0.51 mm/Tag vom 9. Juli bis zum 10. August signifikant geringer als vom 11. August bis zum 20. September und vom 21. September bis zum 12. Oktober. SCHWERTL et al. (2003) beschrieben bei 6 Rindern verschiedener Rassen (Limousin, Aberdeen, Angus und Simmental sowie deren Kreuzungsrassen) Wachstumsraten zwischen 0.69 und 1.06 mm/Tag. Es wurden 4 Tränkekälber, 6 Färsen, 3 Kühe und 2 Ochsen untersucht. Die genauen Alters- und Geschlechtsverteilungen der Tiere wurden in der Publikation nicht erwähnt. BURNETT et al. (2014) untersuchten die Wachstumsraten von Haaren an der Schwanzspitze, der Hüfte und der Schulter von laktierenden Holsteinkühen. Die Schwanzhaare wuchsen mit einer Rate von  $0.51 \pm 0.05$  mm pro Tag über 10 Mal schneller als die Haare an der Schulter oder an der Hüfte, welche lediglich eine Wachstumsrate von  $0.03 \pm 0.05$  bzw. von  $0.04 \pm 0.05$  mm pro Tag aufwiesen. In der Untersuchung von BAIER et al. (2019) wurde unter anderem das Haarwachstum von 18 Kreuzungstieren im Bereich der rechten Kruppe untersucht. Die Haarwachstumsrate betrug 0.9 mm pro Woche, was einer täglichen Wachstumsrate von 0.13 mm entspricht.

Tab. 1: Haarwachstumsraten von Rindern an unterschiedlichen Körperstellen in verschiedenen Studien (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen, Schwankungsbreiten in Klammern)

Autorengruppe	Altersgruppe, Geschlecht	Lokalisation	Wachstumsrate (mm/Tag)
FISHER et al. (1985)	Adulte Kühe (n = 4)	Schwanz	0.58 $\pm$ 0.01 (0.51 – 0.63)
SCHWERTL et al. (2003)	Diverse Altersgruppen, ♀♂, (n = 6)	Schwanz	(0.69 – 1.06)
BURNETT et al. (2014)	Laktierende Kühe (n = 12)	Schwanz	0.51 $\pm$ 0.05
		Schulter	0.03 $\pm$ 0.05
		Hüfte	0.04 $\pm$ 0.05
BAIER et al. (2019)	Adulte Stiere (n = 18)	Kruppe	0.13

#### 4.4. Einfluss der Lokalisation der Haarentnahme auf die Haarcortisolkonzentration

Neben dem Haarwachstum (siehe 4.4, FISHER et al., 1985; SCHWERTL et al., 2003; BURNETT et al., 2014; BAIER et al., 2019) ist auch die Haarcortisolkonzentration vom Ort der Haarentnahme abhängig (MOYA, 2013). Die Tabelle 2 fasst die Haarcortisolkonzentrationen an unterschiedlichen Körperstellen aus zwei Studien (MOYA et al., 2013; BURNETT et al., 2014) zusammen. MOYA et al. (2013) untersuchten bei 12 Angusstieren die Haare an Kopf, Hals, Schulter, Kruppe und Schwanz (Tab. 2). Die Haarcortisolkonzentration in den Schwanzhaaren war mit  $1.99 \pm 0.19$  pg/mg am höchsten und unterschied sich signifikant von den Cortisolkonzentrationen in Haaren vom Kopf ( $1.14 \pm 0.19$  pg/mg) und der Schulter ( $0.82 \pm 0.19$  pg/mg). Ausserdem unterschieden sich die Haarcortisolkonzentrationen an Hals ( $1.50 \pm 0.19$  pg/mg) und Hüfte ( $1.59 \pm 0.19$  pg/mg) signifikant von jener an der Schulter. Auch BURNETT et al. (2014) untersuchten den Einfluss der Entnahmestelle auf die Haarcortisolkonzentration. Bei 18 laktierenden Milchkühen der Holstein-Friesian-Rasse wurden Haare von Schulter, Rückenlinie, Hüfte und Schwanz gewonnen. Die Haarcortisolkonzentration an der Schulter ( $6.2 \pm 1.2$  pg/mg) war signifikant kleiner als jene an der Schwanzspitze ( $11.0 \pm 1.2$  pg/mg). Die Konzentrationen im Haar der Rückenlinie ( $8.9 \pm 1.2$  pg/mg) und der Hüfte ( $9.5 \pm 1.2$  pg/mg) unterschieden sich von den übrigen Lokalisationen nicht signifikant. Auch HEIMBÜRGE et al. (2020) stellten an der

Schwanzspitze signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen als an der Schulter und am Rücken fest. Die exakten Werte wurden in der erwähnten Arbeit allerdings nicht mitgeteilt.

Tab. 2: Haarcortisolkonzentrationen an unterschiedlichen Körperstellen von Rindern in verschiedenen Studien (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Autorengruppe	Altersgruppe, Geschlecht	Lokalisation	Haarcortisolkonzentration (pg/mg)
MOYA et al. (2013)	Masttiere (n = 12)	Kopf	1.14 $\pm$ 0.19
		Hals	1.50 $\pm$ 0.19
		Schulter	0.82 $\pm$ 0.19
		Hüfte	1.59 $\pm$ 0.19
		Schwanz	1.99 $\pm$ 0.19
BURNETT et al. (2014)	Laktierende Kühe (n = 18)	Schulter	6.2 $\pm$ 1.2
		Rückenlinie	8.9 $\pm$ 1.2
		Hüfte	9.5 $\pm$ 1.2
		Schwanz	11.0 $\pm$ 1.2

#### 4.5. Einfluss der Haarfarbe auf die Haarcortisolkonzentration

GONZÁLEZ-DE-LA-VARA et al. (2011) untersuchten bei 12 Holstein-Friesian-Kühen den Zusammenhang zwischen Haarfarbe und Cortisolkonzentration. Die mittlere Haarcortisolkonzentration von weissen Haaren war mit durchschnittlich 23.84 pg/mg signifikant höher als diejenige von schwarzen mit 14.31 pg/mg Haar. Die genannten Untersuchungen wurden von BURNETT et al. (2014) bestätigt, welche in weissem Haar eine Cortisolkonzentration von 7.8 pg/mg und in schwarzem eine solche von 3.8 pg/mg ermittelten. TALLO-PARRA et al. (2018) entnahmen bei 17 Holsteinkühen an der Stirn zweimal im Abstand von 25 Tagen je eine Probe von weissen und schwarzen Haaren. Die Haarcortisolkonzentrationen waren in den schwarzen Haaren in beiden Proben höher als in den weissen (3.9 und 2.5 vs. 2.1 und 1.4 pg/mg). Die Ergebnisse standen damit im Gegensatz zu denen von GONZÁLEZ-DE-LA-VARA et al. (2011) und BURNETT et al. (2014), aber im Einklang mit denjenigen von HEIMBÜRGE et al. (2020). Letztere stellten in schwarzen Haaren Konzentrationen von 8.5 pg/mg und in weissen solche von 7.2 pg/mg fest.

#### **4.6. Einfluss der Wachstumsphase der Haare (A- und B-Proben)**

Nicht nur die Lokalisation der Probenentnahme und die Haarfarbe, sondern auch die Haarwachstumsphase beeinflussen die Haarcortisolkonzentrationen. BRAUN et al. (2017b) untersuchten im Rahmen einer Masterarbeit (MICHEL, 2016) den Unterschied der Haarcortisolkonzentrationen in nachgewachsenen Haaren und in Haaren einer bisher nicht geschorenen Fläche bei 27 Kühen über ein Jahr. Dazu definierten sie A- und B-Proben wie folgt: Für die A-Proben wurde an der linken Seitenbrust eine Fläche von 10 x 10 cm geschoren und aus deren Mitte jeden Monat eine Haarprobe von ungefähr 3 g gewonnen. Im Anschluss wurde wieder die gesamte Fläche geschoren, um zu verhindern, dass Haare gewonnen wurden, welche älter als 1 Monat waren. A-Proben enthielten nur Haare, welche sich in der anagenen Wachstumsphase befanden. Die B-Proben wurden jeden Monat an einer anderen Körperstelle gewonnen (auf einer Seite von kranial nach kaudal und auf der Gegenseite von kaudal nach kranial). Somit enthielten B-Proben das Gesamthaar einer bisher nicht geschorenen Fläche, also Haare in der anagenen, katagenen und telogenen Wachstumsphase. Im Anschluss wurden die Haarcortisolkonzentrationen der A- und B-Proben der von Januar bis Dezember gewonnenen Proben verglichen. Dabei wurden mehrere signifikante Unterschiede im Verlauf der Jahreszeiten hauptsächlich in den A- und nur selten in den B-Proben nachgewiesen. Meist enthielten anagene Haare der A-Proben mehr Cortisol als die sich v. a. in der katagenen bzw. telogenen Wachstumsphase befindenden Haare der B-Proben. Beispielsweise waren die Haarcortisolkonzentrationen in den A-Proben im Winter signifikant höher als im Herbst (0.86 vs. 0.67 pg/mg). In den B-Proben konnte jedoch kein Unterschied zwischen den 4 Jahreszeiten festgestellt werden. Ausserdem stiegen die Cortisolkonzentrationen in den A-Proben im Geburtsmonat auf signifikant höhere Werte ( $1.41 \pm 1.09$  pg/mg) an als in den übrigen Monaten. In den B-Proben konnte dieser Anstieg nicht nachgewiesen werden.

#### **4.7. Untersuchungen über den Einfluss einer Behandlung mit Glukokortikoiden auf die Haarcortisolkonzentration**

KAMPS et al. (2014) untersuchten den Einfluss von per inhalationem verabreichten Kortikosteroiden auf die Haarcortisolwerte bei Kindern mit Asthma. Dazu bestimmten sie die Haarcortisolwerte im Kopfhair und im Speichel von je 10 behandelten Kindern mit Asthma und unbehandelten ohne diese Erkrankung. Die mittlere Haarcortisolkonzentration war bei den behandelten Kindern mit 2.0 pg/mg signifikant tiefer als bei den unbehandelten (4.3 pg/mg). Der Unterschied wurde dahingehend interpretiert, dass die verabreichten Kortikosteroide durch die

Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse zu einer Reduktion der endogenen Glukokortikoide führten, was sich auch in der Haarcortisolkonzentration widerspiegelte. Eine ähnliche Studie führten SMIT et al. (2017) durch. Sie untersuchten ebenfalls den Einfluss von per Inhalation verabreichten Kortikosteroiden auf die Haarcortisolkonzentration bei Kindern im Kopfhair. Sie konnten jedoch im Vergleich zu KAMPS et al. (2014) bezüglich der Haarcortisolkonzentration keine Unterschiede zur Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden und unbehandelten Kindern, feststellen. SALABERGER et al. (2016) untersuchten unter anderem den Einfluss von topisch verabreichtem Dexamethason auf die Cortisolkonzentration in der Wolle von 8 adulten Weissen Alpenschafen. Dazu applizierten sie während 21 Tagen zweimal täglich 0.5 mg Dexamethason auf eine zu Beginn (Tag 0) geschorene Fläche von 10 cm x 10 cm. Am Tag 22 wurde die Fläche erneut komplett geschoren und in der Wolle wurde die Haarcortisolkonzentration bestimmt. Diese war in der Wolle der mit Dexamethason behandelten Haut signifikant höher als in jener der Kontrollflächen. Ausserdem war sie signifikant höher als zu Beginn des Versuchs. Im Gegensatz dazu stellten ITO et al. (2005) tiefere Haarcortisolkonzentrationen in mit Dexamethason behandelten Haaren fest. Sie machten eine negative Rückkoppelung in den Haarfollikeln, ähnlich jener der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse, dafür verantwortlich. SALABERGER et al. (2016) erklärten ihre gegensätzlichen Ergebnisse damit, dass mechanische Irritationen beim Auftragen des Dexamethasons zu einer vermehrten Produktion von Cortisol in den Haarfollikeln führten.



#### 4.8. Pharmakokinetik von Dexamethason beim Rind

Alle Glukokortikoide besitzen dieselbe Grundstruktur und unterscheiden sich lediglich in den Seitengruppen. Einer der wichtigsten Unterschiede zwischen dem endogenen Cortisol und dem synthetisch hergestellten Dexamethason ( $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -methyl-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion) ist das Fluoratom an der C9-Position des B-Rings des Sterangerüsts (siehe Pfeil) (Abb. 1).

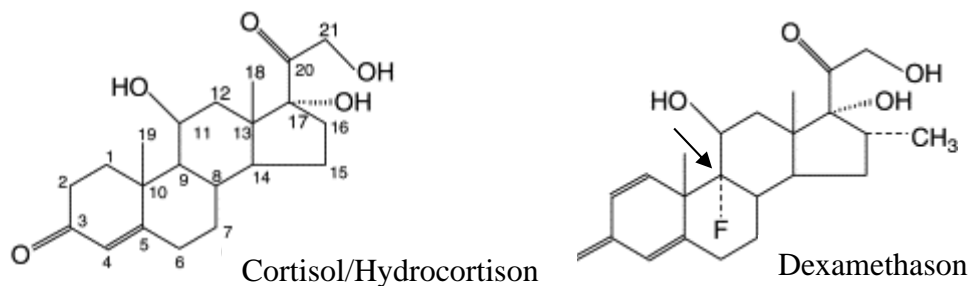


Abb. 1: Chemische Unterschiede zwischen dem endogenen Cortisol und dem synthetisch hergestellten Dexamethason. Die Abbildung stammt aus dem Buch Encyclopedia of Stress (KARSSSEN und DE KLOET, 2007).

Durch die Strukturänderung wird die antiinflammatorische Wirkung von Dexamethason verstärkt (KARSSSEN und DE KLOET, 2007). Dexamethason wird nach parenteraler Applikation vorwiegend an Albumin gebunden transportiert und gelangt so in praktisch alle Gewebe des Körpers. Die Ablagerung von Dexamethason in den Haaren erfolgt dabei einerseits vermutlich durch Diffusion, andererseits wird es durch die Absonderung in Schweiß und Talg auf das keratinisierte Haar übertragen (VANHAECKE et al., 2011). VANHAECKE et al. (2011) untersuchten unter anderem die Ablagerung von Dexamethason im Haar von Rindern. Sie injizierten einer adulten Kuh 90 mg Dexamethason-Natriumphosphat und 75 mg Dexamethason-Acetat intramuskulär und entnahmen am Tag der Injektion (Tag 0) sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 17, 22 und 27 Tage danach Haarproben. Das verabreichte Dexamethason wurde in den Haarproben der Tage 2 bis 22 nachgewiesen. Parenteral verabreichte Glukokortikoide werden, wie auch die körpereigenen Kortikosteroide, vorwiegend im hepatischen Metabolismus in der Leber inaktiviert. Ein kleiner Anteil systemisch verabreichter Glukokortikoide wird unverändert, ein grösserer Teil wird vollständig biotransformiert renal (über 60 %) und teilweise über den Kot ausgeschieden (HÖGGER, 2003; KARSSSEN und DE KLOET, 2007). TOUTAIN et al. (1982) untersuchten die Pharmakokinetik von Dexamethason bei 4 Rindern nach intravenöser und intramuskulärer Applikation von 0.1 mg/kg Dexamethason im Blut. Die Plasmakonzentration von Dexamethason stieg bis 4 Stunden nach der Applikation an, erreichte zwischen 3.5 und 4.2 Stunden eine

Maximalkonzentration und sank danach wieder ab. Bei beiden Verabreichungsarten lag die Verfügbarkeit bei ungefähr 70 %. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach TOUTAIN et al. (1982) beim Rind nach intravenöser Applikation von 0.1 mg/kg Dexamethason 335 Minuten und nach intramuskulärer Applikation der gleichen Menge 396 Minuten. COURTHEYN und VERCAMMEN (1994) untersuchten die Ausscheidung von Dexamethason über den Urin und den Kot nach oraler Verabreichung von 50 mg Dexamethason pro Tag während 7 Tagen bei Rindern. Dabei stellten sie fest, dass die Elimination über den Kot etwas langsamer verlief als über den Urin. Allerdings konnte sowohl im Urin als auch im Kot 9 Tage nach Beendigung der Dexamethason-Therapie kaum mehr Dexamethason nachgewiesen werden. Die Verabreichung von synthetischen Glukokortikoiden beeinflusste auch die Konzentration der endogenen Glukokortikoide im Blut. SOMA et al. (2011) untersuchten die Pharmakokinetik von Triamcinolon-acetonid (TA) nach intraartikulärer, intravenöser und intramuskulärer Applikation sowie dessen Auswirkungen auf die endogene Cortisol- und Cortisonkonzentration im Blutplasma bei 6 gesunden Vollblutpferden. Dabei stellten sie nach der TA-Verabreichung eine Depression der endogenen Nebennierenrinden-Hormone Cortisol und Cortison fest. Alle 6 Pferde zusammen produzierten vor der Applikation von TA in 24 Stunden eine Cortisolmenge von  $1559.8 \pm 335.0$  ng/h/ml. In den ersten 24 Stunden nach einer intravenösen, intraartikulären oder intramuskulären TA-Applikation sank der Cortisolwert auf  $361.6 \pm 136.7$  ng/h/ml, was einer Reduktion um  $76.4 \pm 8.1$  % entsprach. Zwischen den 3 verschiedenen Applikationsarten wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Plasmacortisol-Konzentrationen blieben nach intravenöser und intraartikulärer Applikation bis zu 264 Stunden und nach intramuskulärer Applikation noch bis zu 360 Stunden unter dem Ausgangswert. Die Ergebnisse wurden mit der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und folglich der Reduktion der endogenen Glukokortikoidkonzentration nach Verabreichung synthetischer Glukokortikoide erklärt. TOUTAIN et al. (1985) untersuchten die Pharmakokinetik von Prednisolonsuccinat und Prednisolonacetat nach unterschiedlicher Applikationsart und deren Effekte auf die Nebennieren von Rindern. Dazu applizierten sie die genannten Prednisolonpräparate bei 6 gesunden, nichtlaktierenden Kühen verschiedener Rassen entweder intravenös oder intramuskulär in einer Dosis von 600 µg/kg. Vor der Medikamentenapplikation sowie in regelmässigen Abständen danach wurden Blutproben entnommen. Bezüglich des Einflusses der synthetischen Glukokortikoide auf die Nebennieren wurde gezeigt, dass die mittlere Cortisolkonzentration von anfänglich  $7.52 \pm 1.72$  ng/ml kurz nach der intravenösen Applikation von Prednisolonsuccinat signifikant anstieg. Danach sank die Cortisolkonzentration im Plasma stetig ab und wies bereits 15 Minuten nach der Injektion Werte unterhalb der Ausgangskonzentration auf. Zwei Tage nach der intravenösen Applikation des

Prednisolonsuccinats wurde ein Anstieg in den Normbereich beobachtet. Wenn das Prednisolon-succinat intramuskulär verabreicht wurde, wurde die suppressive Wirkung auf die Nebennierenrinde mit einer Verzögerung von einer Stunde beobachtet. Bis die Cortisolkonzentration wieder Normalwerte erreicht hatte, dauerte es ebenfalls 2 Tage. Auch Prednisolonacetat führte zu einer kurzen Konzentrationssteigerung mit anschließender Suppression des endogenen Cortisols. Bis die Cortisolwerte wieder messbar waren, dauerte es 3 Wochen, und Normalwerte wurden erst 6 Wochen nach der Applikation erreicht. FAMELE et al. (2015) untersuchten den Einfluss einer experimentellen oralen Glukokortikoidtherapie auf die endogenen und synthetischen Glukokortikoide im Urin von Kälbern. Dazu behandelten sie 5 männliche Holstein-Friesian-Kälber mit 4 mg Prednisolon und 0.2 mg Dexamethason bzw. 10 Kälber mit 8 mg Prednisolon allein pro Tier und Tag über 20 Tage. Vier Kälber dienten als unbehandelte Kontrollgruppe. Die Urinproben wurden vor der ersten Verabreichung der Glukokortikoide sowie an den Tagen 3, 7, 14, 20, 21, 22, 23 und 28 und am Tag der Schlachtung (Tag 30 bzw. 31) gewonnen. Bezüglich der Cortisolkonzentrationen wurde nach der experimentellen Glukokortikoid-Therapie eine Depression festgestellt. Die Depression der endogen produzierten Kortikosteroide war bei der kombinierten Behandlung mit Prednisolon und Dexamethason stärker als bei der alleinigen Behandlung mit Prednisolon. So fiel die Cortisolkonzentration bei mit Prednisolon behandelten Kälbern von 25.9 ng/ml (vor der Behandlung) am Tag 7 nach der Behandlung auf ein Minimum von 3.9 ng/ml. Bei mit Prednisolon und Dexamethason behandelten Kälbern hingegen sank sie von 40.2 ng/ auf 2.1 ng/ml. Es wird vermutet, dass die Kombination der beiden synthetischen Glukokortikoide eine potentere Wirkung auf die Synthese der endogenen Glukokortikoide hat als Prednisolon allein.

#### **4.9. Therapie der Ketose beim Rind mit Glukokortikoiden**

Die Ketose des Rindes soll an dieser Stelle nicht beschrieben werden. Stattdessen wird auf die einschlägigen Lehrbücher verwiesen. Die zentralen Pfeiler der Ketosebehandlung beim Rind sind einerseits Glukoseinfusionen, die parenterale Verabreichung von Glukokortikoiden und die orale Verabreichung glukoplastischer Substanzen (SCHULTZ, 1974). Als Glukokortikoid kommt z. B. Dexamethason (10-30 mg pro Tier) in Frage. Die Verabreichung erfolgt in der Regel 2 Mal im Abstand von 2 Tagen. Zusätzlich werden 2 Mal täglich während 5-10 Tagen glukoplastische Substanzen wie Natriumpropionat (100 g) oder Propylenglykol (100-150 g) per os verabreicht. Die im Zusammenhang mit der Ketosebehandlung angestrebten Wirkungen sind die Ankurbelung der Glukoneogenese, die Minderung des Glykogenabbaus in der Leber und das Bremsen der Lipomobilisation (STÖBER, 2006).

## **5. MATERIAL UND METHODIK**

### **5.1. Untersuchte Kühe, Übersicht**

Die Untersuchungen wurden zwischen dem 19. Oktober 2017 und dem 5. Mai 2019 an den Tiergruppen 1 (n = 21), 2 (n = 60) und 3 (n = 8) jeweils während der Stallhaltungsperiode durchgeführt, um den Einfluss der Weidehaltung auszuschliessen. Da in der ersten Periode vom 19. Oktober 2017 bis zum 29. April 2018 nur 40 der 89 Kühe beprobt werden konnten, mussten die restlichen 49 Kühe in der Stallhaltungsperiode des folgenden Jahres, nämlich vom 25. Oktober 2018 bis zum 5. Mai 2019 untersucht werden. Alle Kühe gehörten der Schweizer Braunviehrasse an. Sie stammten aus 27 Betrieben aus dem Praxisgebiet der Gross- und Kleintierpraxis Niderteufen AG (Dr. med. vet. W. Odermatt). Die Betriebe waren in den Kantonen Appenzell Ausserrhoden und St. Gallen auf einer Höhe zwischen 691 und 1088 Metern über Meer (Median 918 M. ü. M.) gelegen. Die Kühe wurden in Anbindehaltung mit Laufhof gehalten und sie hatten, wenn es die Witterung zulies, von April bis Oktober täglich Weidegang. Es sollte abgeklärt werden, ob sich die Haarcortisolkonzentrationen an verschiedenen Körperstellen und bei verschiedenen Milchleistungen unterscheiden und ob eine Behandlung mit Dexamethason bei primärer Ketose einen Einfluss auf den Haarcortisolgehalt hat.

### **5.2. Gruppe 1: Untersuchungen an verschiedenen Körperstellen bei 21 Kühen**

Das Ziel der Untersuchungen bei der Gruppe 1 war es, das Haarwachstum und die Haarcortisolkonzentrationen bei 21 Braunviehkühen an 4 verschiedenen Körperstellen zu vergleichen. Es sollte geprüft werden, ob sich die Haarcortisolkonzentrationen an den 4 Stellen unterscheiden und falls ja, ob die unterschiedlichen Werte auf die Entnahmestelle und/oder auf das unterschiedliche Haarwachstum zurückzuführen waren. Die Kühe durften in den letzten 30 Tagen vor Versuchsbeginn an keinerlei akuten oder chronischen Erkrankungen, insbesondere auch orthopädischen, gelitten haben und nicht mit Medikamenten behandelt worden sein. Die Geburt musste 30 Tage zurückliegen und normal sowie ohne puerperale Erkrankungen wie Nachgeburtverhalten, Mastitis oder Ketose verlaufen sein und die Milchleistung musste zum Zeitpunkt der ersten Probenentnahme zwischen 18 und 38 kg pro Tag betragen. Die Kühe waren bei der Kalbung 2.0 bis 3.8 Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung =  $2.8 \pm 0.6$  Jahre) alt.

## **Experimentelles Vorgehen**

21 Kühe wurden 30 Tage nach der Geburt an den 4 Lokalisationen Hals, Schulter, Seitenbrust und Kruppe geschoren (Details siehe unten). Die geschorenen Haare wurden für die Bestimmung der Haarlänge verwendet (siehe unten). 30 Tage später, d. h. 60 Tage nach der Geburt, wurden aus der Mitte der geschorenen Stellen ca. 3 g der innerhalb eines Monats nachgewachsenen Haare gewonnen und für die Bestimmung der Haarcortisolkonzentrationen verwendet. Dieses Vorgehen erlaubte, nur die innerhalb eines Monats nachgewachsenen Haare zu untersuchen und damit zu überprüfen, ob und wieviel Cortisol in dieser Zeit in den Haaren abgelagert wurde. Die so gewonnenen Proben wurden als A-Proben bezeichnet. Unmittelbar neben den geschorenen Stellen wurden auf der bisher nicht geschorenen Haut an jeder Lokalisation weitere Haarproben entnommen und ebenfalls für die Bestimmung der Haarcortisolkonzentrationen verwendet. Diese Proben wurden als B-Proben bezeichnet. Sowohl in den A- als auch in den B-Proben wurden die Haarlängen bestimmt.

## **Körperstellen für die Entnahme der Haarproben**

Für die Entnahme der Haarproben wurden die folgenden Körperstellen verwendet:

- Hals: 20 cm kranial des Schulterblatts und 15 cm dorsal der Drosselrinne
- Schulter: In der Mitte des Schulterblatts
- Seitenbrust: Zwischen dem 8. und 10. Interkostalraum und 20 cm ventral der Mittellinie des Rückens
- Kruppe: In der Mitte zwischen Hüft- und Sitzbeinhöcker.

## **Untersuchungen am Tag 30 nach der Geburt**

Am Tag 30 nach der Geburt wurde an den 4 Untersuchungsstellen je eine 10 cm x 10 cm grosse Fläche mit einer elektrischen Akku-Schermaschine (Schermaschine Saphir, Heiniger bzw. Isis, Aesculap) geschoren. Die Haare der geschorenen Stellen wurden für die Bestimmung der Haarlänge verwendet und die an diesen Stellen in den folgenden 30 Tagen nachgewachsenen Haare dienten am Tag 60 für die Entnahme der A-Proben (siehe auch oben). Die geschorenen Haare wurden in Alufolie eingewickelt und bis zur Untersuchung luftdicht in verschliessbaren Plastikbeuteln gelagert. Für die Ermittlung der Haarlängen wurden 5 möglichst lange Haare ausgesucht. Das eine Ende wurde jeweils mit Klebeband auf einem Lineal befestigt und die Länge abgelesen. Anschliessend wurde aus den 5 Messwerten der Mittelwert berechnet. Danach wurden die Haare verworfen.

### **Untersuchungen am Tag 60 nach der Geburt**

Am Tag 60 nach der Geburt wurden aus der Mitte der 4 geschorenen Stellen je eine Haarprobe (A-Probe) und unmittelbar kaudal der geschorenen Stellen eine weitere Haarprobe (B-Probe) entnommen. In allen Haarproben vom Tag 60 (je 4 A- und 4 B-Proben) wurden die Cortisolkonzentrationen bestimmt und die Haarlängen gemessen. Das Haarwachstum pro Tag wurde anhand der während 30 Tagen nachgewachsenen Haaren in den A-Proben berechnet. Dazu wurden die gemessenen Haarlängen durch 30 dividiert.

### **Bestimmung von $\beta$ -Hydroxy-Butyrat an den Tagen 30 und 60 sowie rektale Untersuchung**

Bei jeder Kuh wurden an den Tagen 30 und 60 Blutproben aus der Schwanzvene für die Bestimmung von  $\beta$ -Hydroxy-Butyrat (BHB) mit Hilfe des BHB-Check Keton Messsystems (BHB-Check, Keton-Testset von Pharmadoc-GmbH, Lüdersdorf, Deutschland) entnommen. Die BHB-Konzentration durfte einen Wert von 1.20 mmol/l nicht übersteigen, um eine Ketose und den möglichen Einfluss einer Ketose auf die Haarcortisolkonzentrationen auszuschliessen. Ebenso wurde an den Tagen 30 und 60 bei jeder Kuh die rektale Temperatur gemessen, um fieberhafte Erkrankungen auszuschliessen. Die Rektaltemperatur musste an diesen beiden Tagen zwischen 38.3 und 39.0 °C liegen, damit die Ergebnisse für den Versuch ausgewertet wurden.

### **5.3. Gruppe 2: Untersuchungen bei 60 Kühen mit verschiedenen Milchleistungen**

Das Ziel war es, bei 60 gesunden Braunviehkühen die Haarcortisolkonzentration in Abhängigkeit von der Milchleistung zu untersuchen. Bei jeder Kuh wurden 30 Tage nach der Geburt eine A-Probe und weitere 30 Tage später (also 60 Tage nach der Geburt) eine A- und eine B-Probe entnommen (Definition A- und B-Proben siehe 5.2.). In den Proben vom Tag 30 wurden nur die Haarlängen und in denjenigen vom Tag 60 zusätzlich die Haarcortisolkonzentrationen bestimmt. Mit Hilfe der Untersuchung einer Blutprobe auf BHB wurde eine Ketose ausgeschlossen (siehe 5.2.). Für die Kühe der Gruppe 2 galten in Bezug auf Erkrankungen, Medikamentenverabreichung und Zeitpunkt der letzten Geburt die gleichen Bedingungen wie für diejenigen der Gruppe 1. Sie waren bei der Kalbung 2.0 bis 3.9 Jahre ( $2.7 \pm 0.5$  Jahre) alt. Die Kühe der Gruppe 2 wurden aufgrund ihrer Milchleistungen an den Tagen 30 und 60 in die Gruppen 2A, 2B und 2C eingeteilt. Bei der Gruppe 2A lag die von den Tagen 30 und 60 gemittelte Milchleistung zwischen 15.0 und 25.0, bei der Gruppe 2B zwischen 25.1 und 35.0 und bei der Gruppe 2C zwischen 35.1 und 45.0 kg Milch.

## **Experimentelles Vorgehen**

Bei den 60 Kühen wurden am Tag 30 eine A-Probe für die Haarlängenmessung und am Tag 60 eine A- und eine B-Probe für die Messung der Haarlängen und die Bestimmung der Haarcortisolkonzentration entnommen (siehe 5.2.). Die Entnahmestelle war an der linken Seitenbrust an der gleichen Stelle wie bei den Kühen der Gruppe 1. Ebenso wurden an beiden Tagen eine Blutprobe für die Bestimmung von BHB entnommen (siehe 5.2.) und die rektale Temperatur gemessen.

### **5.4. Gruppe 3: Einfluss einer Dexamethason-Injektion auf die Haarcortisolkonzentrationen bei 8 Kühen**

Das Ziel war es, bei 8 Kühen mit einer primären Ketose den Einfluss einer Behandlung mit Dexamethason auf die Haarcortisolkonzentration zu untersuchen. Die Ketose war mit einem Harnteststreifen (Combur 9 Test<sup>®</sup>, Roche, Basel, Schweiz) diagnostiziert und das Resultat mithilfe einer BHB-Messung im Blut durch ein Keton-Test-System (siehe 5.2.) objektiviert worden. Damit eine Kuh in die Gruppe 3 aufgenommen wurde, musste sie im Harntest mindestens 50 mg/dl (entspricht ++) Ketonkörper (Acetessigsäure bzw. Aceton) und im Blutserum mindestens 1.5 mmol BHB/l aufweisen. Eine erhöhte Körpertemperatur, vorberichtliche Krankheiten oder eine medikamentöse Behandlung führten im Gegensatz zu den Kühen der Gruppen 1 und 2 nicht zum Ausschluss aus dem Versuch. Die Kühe waren am Tag der Diagnosestellung und Initialbehandlung 2.3 bis 5.1 Jahre alt ( $3.5 \pm 0.9$  Jahre) und gehörten zur Schweizer Braunviehrasse. Sie hatten vor 9 bis 30 Tagen ( $19 \pm 8$  Tage) gekalbt, wobei die Geburt bei 7 davon normal (ohne tierärztliche Hilfe) und bei einer schwer (Torsio uteri) verlaufen war. Drei Kühe waren in der Zeit zwischen der Geburt und dem Auftreten der Ketose wegen Metritis behandelt worden.

### **Therapie**

Die primäre Ketose wurde am Tag der Diagnose (Tag 0) und 3 Tage später (Tag 3) mit Dexamethason (Dexamedium<sup>®</sup> ad us. vet., MSD Animal Health GmbH, Luzern, Schweiz) in einer Dosierung von 0.017 mg/kg Körpergewicht behandelt. Zudem wurde jede Kuh mit 500 ml einer intravenösen Infusion mit 500 ml einer glukose- und sorbithaltigen Infusionslösung (Energidex, 218 mg/ml Glukose und 140 mg/ml Sorbit, Vétoquinol AG, Bern, Schweiz) und 50 ml einer 10%-igen Phosphor/Vitamin-B12-Injektionslösung (Catosal<sup>®</sup>, 100 mg/ml Butafosfanum und 50 µg/ml Cyanocobalamin, Provet AG, Lyssach, Schweiz) behandelt. Im Weiteren erhielten die Kühe während 7 Tagen 2 Mal täglich 200 ml Propylenglykol (Propylenglycol Stricker ad us. vet., Münchenbuchsee, Schweiz) per os.

## **Experimentelles Vorgehen**

Bei jeder Kuh wurde an den Tagen der beiden Ketosebehandlungen (Tage 0 und 3 nach der Diagnosestellung) sowie an den Tagen 6 und 9 nach der Initialbehandlung eine Haarprobe für die Cortisolbestimmung entnommen (siehe unten). Am Tag 0 wurde ausserdem in einem Tropfen Vollblut die BHB-Konzentration gemessen, um die Ketose zu objektivieren. Im Weiteren wurde am Tag 0 die Rektaltemperatur bestimmt.

## **Körperstelle für die Haarprobenentnahmen**

Die Haarproben wurden an der linken Seitenbrust (siehe 5.2.) entnommen. Die Grösse der geschorenen Fläche betrug allerdings 20 cm x 20 cm, da jeweils bereits nach 3 anstatt 30 Tagen (wie bei den Gruppen 1 und 2) erneut eine Haarprobe von dieser Stelle gewonnen werden musste. So wurde sichergestellt, dass trotz der kurzen Länge der in nur 3 Tagen nachgewachsenen Haare ausreichend grosse Haarmengen für die Cortisolbestimmung gewonnen werden konnten.

### **5.5. Bestimmung des Haargewichts**

Vorversuch

Da für die Bestimmung der Haarcortisolkonzentration mindestens 5 mg Haare benötigt wurden, wurde in einem Vorversuch ermittelt, ob das innerhalb von 2, 4, 6, 8 und 10 Tagen nachgewachsene Haar für die Cortisolbestimmung ausreicht. Bei einer Braunvieh-Kuh wurde dazu eine ca. 20 cm x 30 cm grosse Fläche ausgeschoren (Tag 0). Zwei, 4, 6, 8 und 10 Tage später wurde die Haut auf der geschorenen Fläche auf parallel nebeneinander liegenden Streifen von jeweils ca. 6 cm x 20 cm erneut geschoren, sodass am Ende 2, 4, 6, 8 und 10 Tage alte Haarproben vorlagen. Das Gewicht der gewonnenen Haare wurde mit einer XS105 Dual Range Präzisionswaage (Mettler-Toledo, Greifensee, Schweiz) im Institut für Rechtsmedizin der Universität Zürich am Zentrum für Forensische Haaranalytik bestimmt.

### **5.6. Cortisol-Bestimmung in den Haarproben**

Die Haare wurden nach Abschluss aller Probenentnahmen im Zentrum für forensische Haaranalytik des Instituts für Rechtsmedizin untersucht. Die Bestimmung der Haarcortisolkonzentration erfolgte nach der von BINZ et al. (2016) beschriebenen Methode mittels LC-MS/MS (Flüssigkeitschromatographie, gekoppelt mit Massenspektrometrie). Die Bestimmungsmethode wurde auch in der Dissertation von WIEST (2018) beschrieben und soll deshalb an dieser Stelle nicht erneut dargelegt werden.



## 5.7. Statistische Auswertungen

Die Daten wurden mittels einer Excel<sup>®</sup>-Tabelle erfasst und es wurden die folgenden Parameter analysiert: Alter bei der Kalbung, BHB-Konzentration an den Tagen 30 und 60 nach der Kalbung (Gruppen 1 und 2) sowie am Tag der Initialbehandlung (Gruppe 3), Milchleistung an den Tagen 30 und 60 sowie durchschnittliche Milchleistung, Haarlängen an den Tagen 30 und 60 (Gruppen 1 und 2) sowie an den Tagen 0, 3, 6 und 9 (Gruppe 3), Haarwachstum, Haarcortisolkonzentrationen am Tag 60 in den A- und B-Proben (Gruppen 1 und 2) sowie an den Tagen 0, 3, 6 und 9 (Gruppe 3). Wenn die Haarcortisolkonzentrationen unter der Bestimmungsgrenze lagen, wurden für die statistische Auswertung die niedrigsten noch messbaren Cortisolkonzentrationen von 0.2 pg/mg Haar verwendet. Alle Daten waren numerischer Natur. Die Verteilung der Daten wurde mittels des Wilk-Shapiro-Tests mit dem Programm STATA 15.1 (StataCorp. LP, College Station, Texas, USA) auf Normalverteilung überprüft. Bei der deskriptiven Statistik wurden bei normalverteilten Daten der Mittelwert und die Standardabweichung, bei nicht normalverteilten der Medianwert bestimmt und das Minimum und Maximum angegeben. Nicht normalverteilte Daten wurden, wenn möglich auf Normalverteilung transformiert. Die signifikanten Unterschiede der kontinuierlichen Daten wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA), linearer Regression und bei Einweg-(oneway)-ANOVA zusätzlich mithilfe des Bonferroni-post-hoc-Tests getestet. In den univariaten Modellen wurde für kontinuierliche Daten beim Vergleich eines Parameters von verschiedenen Kühen der ungepaarte und beim Vergleich eines Parameters zu unterschiedlichen Zeitpunkten der gepaarte beidseitige t-Test durchgeführt. Für die anschließenden multivariaten Analysen kam eine ANOVA mit gemischtem Modell (mixed model) zum Einsatz. Als Einschlusskriterium für die rückwärts berechnete schrittweise Elimination (step back procedure) galt ein P-Wert von  $< 0.2$ . Ein P-Wert von  $\leq 0.05$  wurde als signifikant und als Endpunkt (final model) angesehen (ALTMANN, 1994). Die Gruppen 1, 2 und 3 wurden getrennt voneinander untersucht. Das Signifikanzniveau für alle Tests war 0.05.

## 5.8. Tierversuchsbewilligung

Für die Versuche dieser Dissertation lag eine Tierversuchsbewilligung der kantonalen Veterinärämter Appenzell Ausserrhoden und St. Gallen (Bewilligungsnummer 29123) vor. Die Bewilligung war vom 26. September 2017 bis zum 31. Mai 2020 gültig.

## **5.9. Zusammenarbeit mit anderen Institutionen**

Am Zustandekommen der vorliegenden Dissertation waren neben der Klinik für Wiederkäuer (Direktor Prof. Dr. med. vet. H. Bollwein) die folgenden Institute der Vetsuisse-Fakultät und der Medizinischen-Fakultät der Universität Zürich sowie 27 Landwirte beteiligt:

- Zentrum für forensische Haaranalytik des Instituts für Rechtsmedizin (Dr. M. Baumgartner):  
Bearbeitung der Haarproben durch Frau PD Dr. T. M. Binz und ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.
- Stabsstelle Nutztierdiagnostikzentrum (Prof. Dr. M. Hässig): Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.
- Gross- und Kleintierpraxis Niederteufen AG, Niederteufen: Bereitstellung der Praxisinfrastruktur und Möglichkeit, die vorliegenden Untersuchungen in landwirtschaftlichen Betrieben der Praxis durchzuführen.
- 27 Landwirte aus den Kantonen Appenzell Ausserrhoden und St. Gallen: Bereitstellung der Kühe für die Probenentnahme.

## **6. ERGEBNISSE**

### **6.1. Bestimmung des Haargewichts (Vorversuch)**

Die Mindestgewichte für die Haarcortisolbestimmung von 5 mg wurden an allen Untersuchungstagen erreicht: Die während 2, 4, 6, 8 und 10 Tagen auf einer ca. 6 cm x 20 cm grossen Fläche nachgewachsenen Haare wiesen am Tag 2 ein Gewicht von 6.3 mg und an den Tagen 4, 6, 8 und 10 Gewichte von 21.6, 11.4, 25.9 und 26.9 mg auf.

### **6.2. Gruppe 1: Untersuchungen an verschiedenen Körperstellen bei 21 Kühen**

#### **6.2.1. Haarlänge und Haarwachstum an 4 verschiedenen Körperstellen**

Am Tag 30 nach der Kalbung betrug die durchschnittliche Haarlänge (Mittelwert) am Hals 28.3 mm, an der Schulter 31.0 mm, an der Seitenbrust 30.2 mm und an der Kruppe 22.5 mm (Tab. 3). Die Haare an der Kruppe waren signifikant kürzer als diejenigen an der Schulter und an der Seitenbrust ( $P < 0.05$ ). Die anderen Lokalisationen unterschieden sich in Bezug auf die Länge nicht signifikant. Die durchschnittlichen Haarlängen in den A-Proben am Tag 60 nach der Kalbung lagen zwischen 7.3 und 8.2 mm und unterschieden sich nicht signifikant. Die Haarlängen in den B-Proben variierten am Tag 60 zwischen 21.9 und 27.3 mm und unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Auch das Haarwachstum, welches an den 4 Stellen 0.2 bis 0.3 mm/Tag betrug, unterschied sich nicht signifikant.

#### **6.2.2. Haarcortisolkonzentrationen an 4 verschiedenen Körperstellen**

In einem Grossteil der Proben war die Haarcortisolkonzentration so gering, dass sie unter dem vom Labor angegebenen Limit für die Quantifizierung von Cortisol von 0.5 pg/mg lag. Wie schon in Material und Methoden beschrieben, wurden deshalb Konzentrationen, welche unter diesem Limit von 0.5 pg/mg, aber über der Nachweisgrenze von 0.1 pg/mg lagen, als ungefähre Werte angegeben. So wurden für Messwerte  $< 0.2$  pg/mg Werte von 0.2 pg/mg eingetragen, da der Wert nicht genauer quantifiziert werden konnte. Die Haarcortisolkonzentration (Median) am Tag 60 nach der Kalbung betrug in den A-Proben von Hals und Kruppe je 0.3 und von Schulter und Seitenbrust je 0.4 pg/mg Haar (Tab. 4). Die B-Proben wiesen am Tag 60 im Haar von Hals, Schulter und Seitenbrust eine mediane Haarcortisolkonzentration von 0.2 und im Haar der Kruppe eine solche von 0.3 pg/mg Haar auf. Die Haarcortisolkonzentrationen an den verschiedenen Körperstellen unterschieden sich weder zwischen den A- und B-Proben noch zwischen den Entnahmestellen signifikant. Die Häufigkeitsverteilungen der Haarcortisolkonzentrationen an den verschiedenen Körperstellen in den A- und B-Proben sind in den Abbildungen 2 und 3

dargestellt. Weder die Häufigkeitsverteilungen der A- noch diejenigen der B-Proben unterscheiden sich signifikant.

Tab. 3: Haarlängen und Haarwachstum bei 21 Kühen an verschiedenen Lokalisationen 30 und 60 Tage nach der Kalbung (A- und B-Proben) (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen)

Lokalisation	Haarlänge (mm)			Haarwachstum (mm/Tag)
	Tag 30	Tag 60 (A-Probe)	Tag 60 (B-Probe)	
Hals (n = 21)	28.3 $\pm$ 8.2	7.3 $\pm$ 2.8	27.3 $\pm$ 9.0	0.2 $\pm$ 0.1
Schulter (n = 21)	31.0 $\pm$ 8.6	7.9 $\pm$ 2.9	26.4 $\pm$ 7.8	0.3 $\pm$ 0.1
Seitenbrust (n = 21)	30.2 $\pm$ 8.7	8.2 $\pm$ 2.7	25.8 $\pm$ 6.8	0.3 $\pm$ 0.1
Kruppe (n = 21)	22.5 $\pm$ 8.5*	7.3 $\pm$ 2.3	21.9 $\pm$ 7.4	0.2 $\pm$ 0.1

\* Differenz zur Schulter und Seitenbrust am Tag 30 (P < 0.05)

Tab. 4: Haarcortisolkonzentrationen bei 21 Kühen an verschiedenen Lokalisationen 60 Tage nach der Kalbung in den A- und B-Proben (Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern)

Lokalisation	Haarcortisolkonzentration (pg/mg)	
	Tag 60 (A-Probe)	Tag 60 (B-Probe)
Hals (n = 21)	0.3 (0.2 – 0.8)	0.2 (0.2 – 1.2)
Schulter (n = 21)	0.4 (0.2 – 0.8)	0.2 (0.2 – 2.4)
Seitenbrust (n = 21)	0.4 (0.2 – 0.9)	0.2 (0.2 – 1.0)
Kruppe (n = 21)	0.3 (0.2 – 1.7)	0.3 (0.2 – 1.1)

Abb. 2: Haarcortisolkonzentrationen in den A-Proben von Hals, Schulter, Seitenbrust und Kruppe bei 21 Kühen (Häufigkeitsverteilungen)

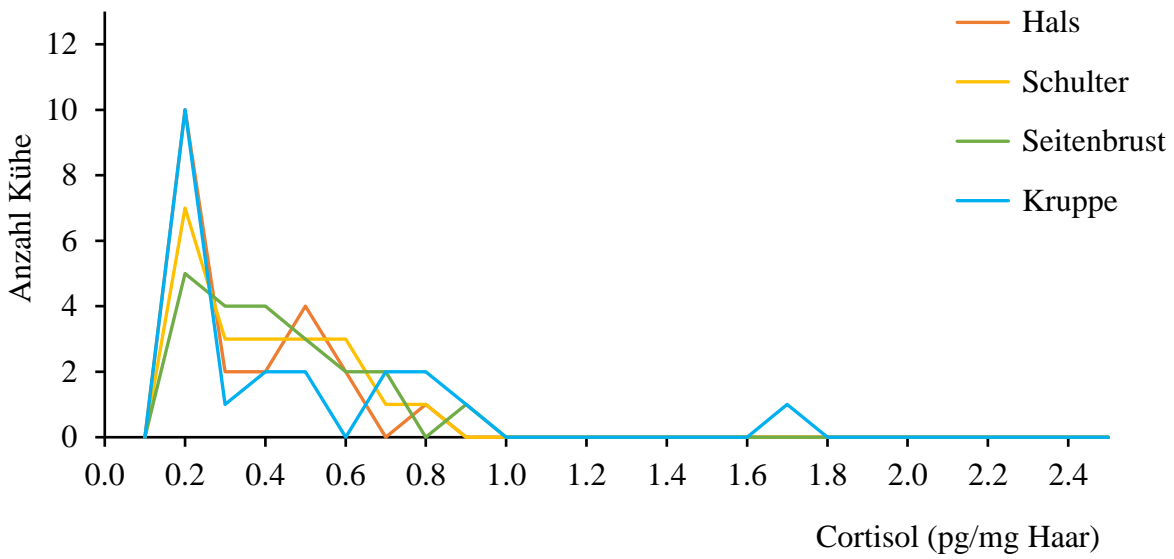
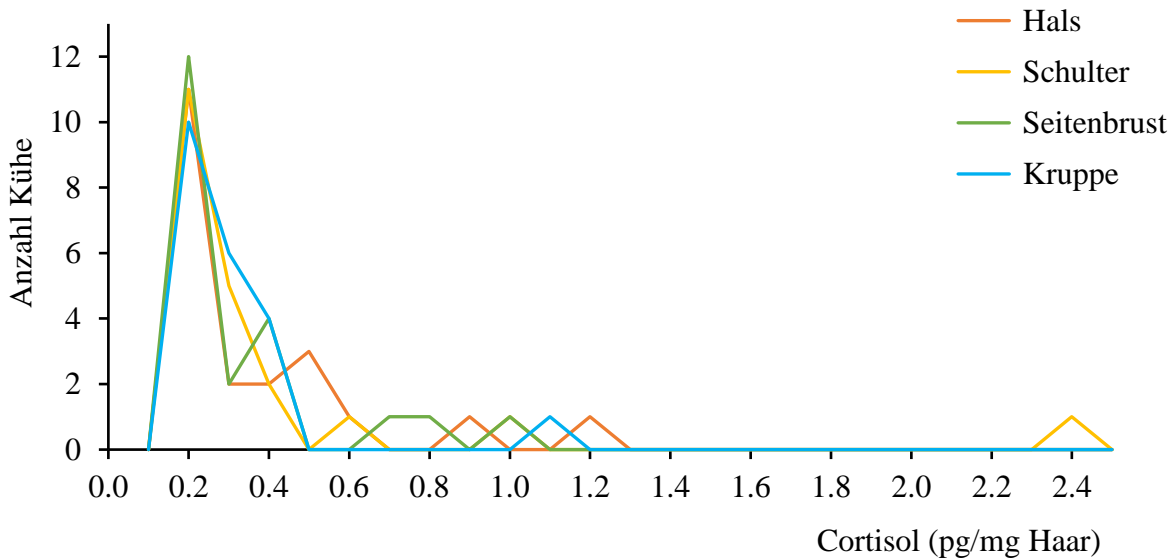


Abb. 3: Haarcortisolkonzentrationen in den B-Proben von Hals, Schulter, Seitenbrust und Kruppe bei 21 Kühen (Häufigkeitsverteilungen)



### **6.2.3. Multivariate Auswertung**

Die multivariate Analyse ergab, dass die logarithmisch transformierten Haarcortisolkonzentrationen in den A- und B-Proben vom Tag 60 signifikant vom Alter zum Zeitpunkt der Abkalbung ( $P < 0.01$ ) und von der BHB-Konzentration am Tag 60 ( $P < 0.05$  bzw.  $P < 0.01$ ) beeinflusst wurden. So nahmen die Haarcortisolkonzentrationen mit zunehmendem Alter geringfügig, aber signifikant, ab und die Haarcortisolkonzentrationen waren am Tag 60 bei höheren BHB-Konzentrationen signifikant höher als bei tieferen.

## **6.3. Gruppe 2: Haarlänge, Haarwachstum, Haarcortisol- und BHB-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Milchleistung bei 60 Kühen**

### **6.3.1. Haarlänge und Haarwachstum bei unterschiedlich hohen Milchleistungen**

Die Haarlängen (Medianwerte) betragen am Tag 30 nach der Kalbung an der linken Seitenbrust in der Gruppe 2A 26.2 mm, in der Gruppe 2B 26.7 mm und in der Gruppe 2C 20.3 mm (Tab. 5). Sie unterschieden sich nicht signifikant. Am Tag 60 variierten die Haarlängen der genannten Proben an der linken Seitenbrust in den A-Proben zwischen 6.3 und 7.2 mm und sie unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. In den B-Proben vom Tag 60 nach der Kalbung wiesen die Haare der Gruppen 2A, 2B und 2C an der linken Seitenbrust eine durchschnittliche Haarlänge zwischen 18.2 und 24.3 mm auf. Auch bei den B-Proben wurden in Bezug auf deren Haarlänge keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Das Haarwachstum war bei allen 3 Gruppen gleich und betrug  $0.2 \pm 0.1$  mm pro Tag. Zwischen Haarwachstum und Milchleistung bestand keine signifikante Korrelation ( $r = 0.01$ ).

Tab. 5: Haarlänge und Haarwachstum bei 60 Kühen mit unterschiedlichen Milchleistungen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern)

Gruppe	Tagesmilchleistung (kg/Tag)	Haarlänge (mm)			Haarwachstum (mm/Tag)
		Tag 30	Tag 60 (A-Probe)	Tag 60 (B-Probe)	
2A (n = 31)	15.0 – 25.0	26.2 (13.2 – 48.6)	7.2 $\pm$ 2.3	24.3 $\pm$ 9.6	0.2 $\pm$ 0.1
2B (n = 24)	25.1 – 35.0	26.7 (10.4 – 40.2)	6.3 $\pm$ 2.0	22.8 $\pm$ 7.3	0.2 $\pm$ 0.1
2C (n = 5)	35.1 – 46.5	20.3 (13.8 – 28.2)	6.6 $\pm$ 2.3	18.2 $\pm$ 4.2	0.2 $\pm$ 0.1

### 6.3.2. Haarcortisolkonzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen

Die A- und B-Proben unterschieden sich in Bezug auf die Haarcortisolkonzentrationen nicht signifikant. Diese lagen bei beiden Gruppen zwischen 0.2 und 0.3 pg/mg Haar (Tab. 6). Auch zwischen den 3 Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. In den Abbildungen 4 und 5 sind die Häufigkeitsverteilungen der Haarcortisolkonzentrationen der 3 Gruppen in den A- und B-Proben dargestellt.

Tab. 6: Haarcortisolkonzentrationen in den A- und B-Proben bei 60 Kühen am Tag 60 nach der Kalbung (Medianwerte, Schwankungsbreiten in Klammern)

Gruppe	Tagesmilchleistung (kg/Tag)	Haarcortisolkonzentration A-Probe (pg/mg Haar)	Haarcortisolkonzentration B-Probe (pg/mg Haar)
2A (n = 31)	15.0 – 25.0	0.2 (0.2 – 1.2)	0.2 (0.2 – 1.0)
2B (n = 24)	25.1 – 35.0	0.3 (0.2 – 0.7)	0.2 (0.2 – 0.8)
2C (n = 5)	35.1 – 46.5	0.2 (0.2 – 0.5)	0.2 (0.2 – 0.5)



Abb. 4: Haarcortisolkonzentrationen in den A-Proben der Gruppen 2A, 2B und 2C bei 60 Kühen (Häufigkeitsverteilung)

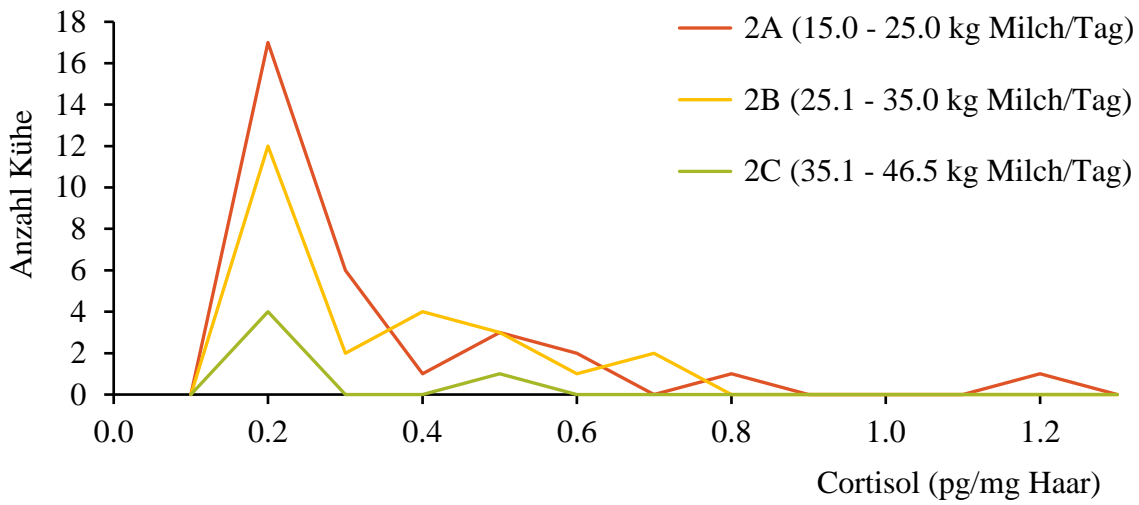
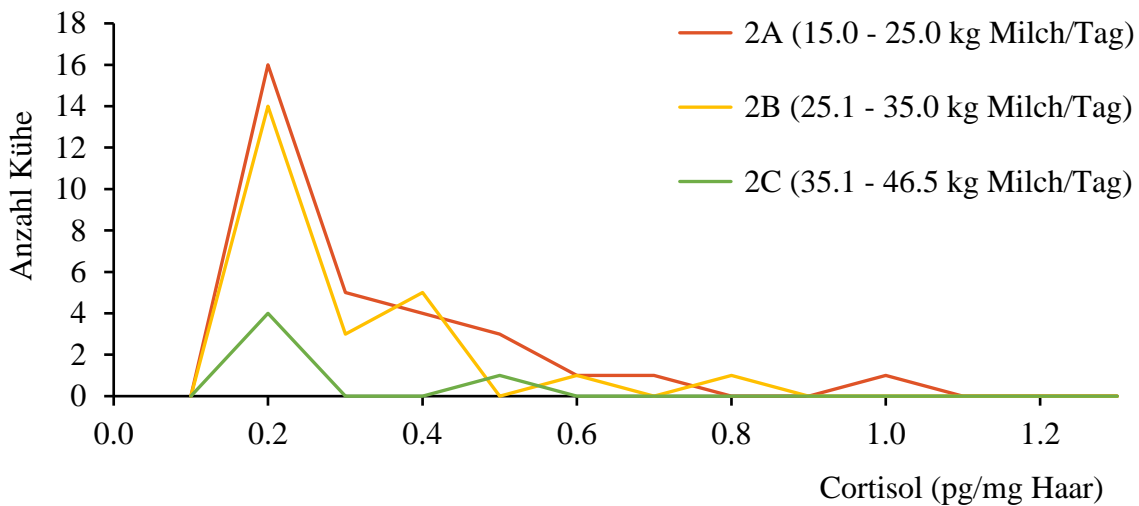


Abb. 5: Haarcortisolkonzentrationen in den B-Proben der Gruppen 2A, 2B und 2C bei 60 Kühen (Häufigkeitsverteilung)



### 6.3.3. BHB-Konzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen

Die BHB-Konzentrationen (Mittelwerte) der 3 Milchleistungsgruppen lagen am Tag 30 zwischen 0.9 und 1.0 mmol/l (Tab. 7). Am Tag 60 betrug die durchschnittliche BHB-Konzentration bei allen 3 Gruppen 0.9 mmol/l. Die BHB-Konzentrationen unterschieden sich weder zwischen den Untersuchungstagen noch zwischen den Gruppen signifikant. Ebenso bestanden weder am Tag 30 noch am Tag 60 signifikante Korrelationen zwischen der Milchleistung und den BHB-Konzentrationen ( $r$  am Tag 30 = 0.16,  $r$  am Tag 60 = -0.01).

Tab. 7: BHB-Konzentrationen bei 60 Kühen 30 und 60 Tage nach der Kalbung mit unterschiedlichen Milchleistungen (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen)

Gruppe	Tagesmilchleistung (kg/Tag)	BHB-Konzentration Tag 30 (mmol/l) <sup>1</sup>	BHB-Konzentration Tag 60 (mmol/l) <sup>1</sup>
2A (n = 31)	15.0 – 25.0	0.9 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2
2B (n = 24)	25.1 – 35.0	0.9 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2
2C (n = 5)	35.1 – 46.5	1.0 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2

<sup>1</sup> Es wurden nur Kühe mit Werten bis 1.2 mmol/l berücksichtigt. Kühe mit höheren Werten wurden aus dem Versuch ausgeschlossen (siehe Material und Methodik)

### 6.3.4. Korrelationen zwischen den Haarcortisol- und den BHB-Konzentrationen

Zwischen den Haarcortisolkonzentrationen in den A- und B-Proben und den BHB-Konzentrationen am Tag 60 bestanden keine signifikanten Korrelationen ( $r$  für die A-Proben = -0.09,  $r$  für die B-Proben = 0.03).

### 6.4. Gruppe 3: Einfluss einer Dexamethason-Injektion auf die Haarcortisolkonzentrationen bei 8 Kühen

Alle Kühe wiesen bei der klinischen Untersuchung, wie in Material und Methodik für die Gruppenzuteilung vorausgesetzt, mindestens eine mittelgradige Ketonurie von 50 bis 150 mg/dl Harn auf.

#### **6.4.1. Haarlänge**

Die durchschnittliche Haarlänge (Median) betrug am Tag 0 (d. h. am Tag der Initialbehandlung) 23.1 mm und an den Tagen 3, 6 und 9 2.0, 1.5 und 1.2 mm.

#### **6.4.2. Haarcortisolkonzentrationen**

Die Haarcortisolkonzentrationen (Medianwerte) betragen an den Tagen 0, 6 und 9 jeweils 0.2 und am Tag 3 0.3 pg/mg (Tab. 8). Sie unterschieden sich an den verschiedenen Tagen nicht signifikant. Ebenso unterschieden sich die Haarcortisolkonzentrationen der Gruppe 3 an den 4 Untersuchungstagen nicht signifikant von jenen der Gruppen 1 und 2 am Tag 60 (jeweils A- und B-Proben).

#### **6.4.3. BHB-Konzentrationen**

Die am Tag 0 gemessenen BHB-Konzentrationen variierten bei den 8 Kühen zwischen 1.7 und 4.5 mmol/l (Durchschnitt = 2.8 mmol/l; Tab. 9). Sie unterschieden sich nicht signifikant von jenen der Gruppen 1 und 2 an den Tagen 30 und 60.

Tab. 8: Haarcortisolkonzentrationen bei 8 Kühen und die jeweiligen Medianwerte (Schwankungsbreiten in Klammern) an den Tagen 0, 3, 6 und 9

Kuh	Haarcortisolkonzentration (pg/mg Haar)			
	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9
1	0.2	0.3	0.2	0.2
2	0.3	0.3	0.2	0.2
3	0.5	1.1	0.3	0.2
4	0.2	0.4	0.2	0.2
5	0.2	0.2	0.6	0.7
6	0.2	0.2	0.2	0.2
7	0.5	0.2	0.2	0.2
8	0.2	0.3	0.2	0.2
Median	0.2 (0.2 – 0.5)	0.3 (0.2 – 1.1)	0.2 (0.2 – 0.6)	0.2 (0.2 – 0.7)

Tab. 9: BHB-Konzentrationen bei 8 Kühen am Tag der Initialbehandlung (Tag 0)

Kuh	BHB-Konzentration (mmol/l) am Tag 0
1	3.7
2	4.5
3	2.8
4	2.8
5	1.9
6	2.4
7	1.7
8	2.8
$\bar{x} \pm s$	$2.83 \pm 0.9$

## **7. DISKUSSION**

### **7.1. Gruppe 1: Untersuchungen an verschiedenen Körperstellen bei 21 Kühen**

#### **7.1.1. Haarlänge und Haarwachstum an 4 verschiedenen Körperstellen**

Da die Haare je nach Literaturangabe zu unterschiedlichen Zeitpunkten gewonnen wurden und somit nicht während der gleichen Zeitspanne gewachsen waren, ist es nicht sinnvoll, die Haarlängen der verschiedenen Körperstellen mit der Literatur zu vergleichen. Stattdessen soll an dieser Stelle v. a. auf das Haarwachstum eingegangen werden. Das im vorliegenden Versuch ermittelte Haarwachstum von 0.2 mm/Tag am Hals und an der Kruppe bzw. von 0.3 mm/Tag an der Schulter und der Seitenbrust war höher als in anderen Studien. BURNETT et al. (2014) gaben Wachstumsraten von 0.04 mm/Tag an der Schulter bzw. 0.03 mm/Tag an der Kruppe von Rindern an. Wie in der vorliegenden Arbeit konnten sie keinen signifikanten Unterschied zwischen der Wachstumsrate an der Schulter und der Kruppe feststellen. Auch BAIER et al. (2019) gaben eine geringere Wachstumsrate von ungefähr 0.9 mm/Woche für die hintere Körperregion an, was in etwa 0.13 mm/Tag entspricht. Somit sind die Wachstumsraten in der vorliegenden Arbeit an der Schulter ungefähr 7.5mal höher als bei BURNETT et al. (2014) und an der Kruppe ca. 6.6- bzw. 1.5mal höher als bei BURNETT et al. (2014) bzw. BAIER et al. (2019). Über ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit berichtete jedoch MICHEL (2016). Für die Wachstumsrate an der linken Seitenbrust wurde von ihm ein Median von 7 mm in 30 Tagen angegeben, was einer täglichen Wachstumsrate von ungefähr 0.23 mm entspricht. In der vorliegenden Arbeit sowie bei MICHEL (2016) und BAIER et al. (2019) wurden die auf einer zuvor geschorenen Hautfläche nachgewachsenen Haare mithilfe einer elektrischen Schermaschine gewonnen und anschliessend mit einem Lineal ausgemessen. Bei BURNETT et al. (2014) hingegen wurden die Haare zuerst so kurz wie möglich geschoren und die Stoppeln anschliessend eingefärbt. Drei Wochen später wurden die nachgewachsenen Haare mit wasserfester Farbe an der Hautoberfläche markiert und mithilfe einer Pinzette ausgezupft. Anschliessend wurden die Haare auf einem Leuchttisch unter Zuhilfenahme eines Juwelierokulars mit einem kleinen Lineal gemessen. Die Verwendung eines Juwelierokulars und eines Leuchttisches macht die Messmethode von BURNETT et al. (2014) wesentlich genauer als die Messung ohne optische Hilfsmittel, wie sie unter anderem in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde. Ausserdem kann aufgrund der farbigen Markierung das neu nachgewachsene Haar exakt bestimmt werden und eine Überschätzung der Wachstumsrate ist weniger wahrscheinlich. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, bereits beschriebene Einflussfaktoren wie Klima und Rasse (KATIYATIYA und MUCHENJE, 2017) möglichst bei allen Kühen gleich zu halten, in dem nur Tiere der Braunviehrasse verwendet und die Untersuchungen lediglich im Winterhalbjahr durchgeführt wurden. Laut FISHER et

al. (1985) hat aber die Jahreszeit nur einen geringen Einfluss auf das Haarwachstum. Allerdings variierte in der vorliegenden Untersuchung die Fütterung von Betrieb zu Betrieb und auch andere haltungsbedingte Einflüsse konnten nicht ausgeschlossen werden. Jedoch sind der Autorin zu diesem Zeitpunkt keine Studien bekannt, welche die unterschiedlichen Wachstumsraten anderweitig erklären könnten.

### **7.1.2. Haarcortisolkonzentrationen an 4 verschiedenen Körperstellen**

Wie bereits beschrieben, stellten die tiefen Haarcortisolkonzentrationen in den Proben ein grundlegendes Problem dar. Viele Proben lagen unter dem vom Labor angegebenen Limit für die Quantifizierung von Cortisol von 0.5 pg/mg und wurden als approximative Werte angegeben. Dies ermöglicht zumindest einen relativen Vergleich, wobei die Werte sowohl in den A- als auch in den B-Proben an Hals (0.3 und 0.2 pg/mg), Schulter (0.4 und 0.2 pg/mg) und Kruppe (sowohl in den A- als auch in den B-Proben 0.3 pg/mg) deutlich unter den von anderen Autoren (MOYA et al., 2013; BURNETT et al., 2014) ermittelten Werten lagen. MOYA et al. (2013) untersuchten 12 Angusstiere, welche eine mittlere Haarcortisolkonzentration von 1.50 pg/mg am Hals, 0.82 pg/mg an der Schulter und 1.59 pg/mg an der Kruppe aufwiesen. BURNETT et al. (2014) gaben bei 18 laktierenden Holstein-Friesian-Kühen durchschnittliche Haarcortisolkonzentrationen von 6.2 pg/mg an der Schulter und 9.5 pg/mg an der Kruppe an. Die Haarcortisolkonzentrationen an der Seitenbrust bzw. die Haarcortisolkonzentrationen am Hals und der Seitenbrust wurden von den genannten Autoren nicht untersucht. Eine weitere Studie mit gesunden Kühen (BRAUN et al., 2017b) ergab mit 0.73 pg/mg in den A-Proben sowie 0.69 pg/mg in den B-Proben der linken Schulter ähnliche Werte wie in der vorliegenden Arbeit. Ein Hauptgrund für die unterschiedlichen Werte sind wahrscheinlich die verschiedenen Messmethoden (BRAUN et al., 2017a). Im Gegensatz zu MOYA et al. (2013) und BURNETT et al. (2014) wurden die Haarcortisolkonzentrationen in dieser und der vorher erwähnten Studie (BRAUN et al., 2017b) mittels Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie (LC-MS/MS) ermittelt. Laut GOW et al. (2010) gilt diese Methode in der Haaranalytik als Goldstandard, da sie sensitiver und spezifischer als andere Methoden ist. Andere Autoren (MOYA et al., 2013; BURNETT et al., 2014) arbeiteten mit Immunoassay-Verfahren wie ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) oder RIA (Radioimmunoassay). Immunoassay-Verfahren generieren generell 2.5- bis 10fach höhere Cortisolkonzentrationen als die hier verwendete LC-MS/MS-Methode, da es je nach Test zu Kreuzreaktionen mit anderen Steroidhormonen kommt (RUSSEL et al., 2015). Im Weiteren weisen schwarze Haare, wie sie z. B. von MOYA et al. (2013) bei Angusstieren getestet wurden, generell höhere Haarcortisolkonzentrationen als helle Haare auf (TALLO-PARRA

et al., 2018; HEIMBÜRGE et al., 2020). Es wird vermutet, dass das Cortisol an Melanin bindet und dadurch die Haarcortisolkonzentration in stärker pigmentierten Haaren höher ist (Pigmenteffekt) (PRAGST und BALIKOVA, 2006). Auch die Rasse soll, unabhängig von der Haarfarbe, eine Rolle spielen. Laut CLAVADETSCHER (2016) weisen Braunviehkühe tiefere Haarcortisolkonzentrationen als Holstein-Friesian-Kühe auf und IMHOF (2018) stellte signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen bei Holstein-Friesian-Kühen (1.75 pg/mg) im Vergleich zu Rätischen-Grauvieh- (0.93 pg/mg), Limousin- (0.91 pg/mg), Wasserbüffel- (0.72 pg/mg), Red-Holstein- (0.59 pg/mg) und Brown-Swiss-Kühen (0.53 pg/mg) fest. Im Weiteren bestand in der vorliegenden Arbeit zwischen den Haarcortisolkonzentrationen der A- und B-Proben kein signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse stehen dabei teilweise im Einklang mit jenen von BRAUN et al. (2017b). Die Mittelwerte aller während eines Kalenderjahres gesammelten A- und B-Proben unterschieden sich ebenfalls nicht voneinander. Jedoch konnten in den A- im Gegensatz zu den B-Proben saisonale Unterschiede festgestellt werden, wobei die Haarcortisolkonzentration im Winter signifikant höher war als im Herbst.

## **7.2. Gruppe 2: Haarlänge, Haarwachstum, Haarcortisol- und BHB-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Milchleistung bei 60 Kühen**

### **7.2.1. Haarlänge und Haarwachstum bei unterschiedlich hohen Milchleistungen**

Wie bereits unter 7.1.1. beschrieben, soll an dieser Stelle nur das Haarwachstum diskutiert werden, da die Haare je nach Studie zu unterschiedlichen Zeitpunkten gewonnen wurden und die Haarlängen somit nicht vergleichbar waren. Zwischen dem Haarwachstum und der Milchleistung konnten keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden. Vergleichbare Studien waren der Autorin zu diesem Zeitpunkt keine bekannt; die Untersuchungen von ANZURES et al. (2019) gehen allerdings in eine ähnliche Richtung. Diese Autoren untersuchten unter anderem Haarlänge, Haardicke, Haardichte und Haargewicht in Abhängigkeit von der Milchleistung bei Holstein-Kühen im warmen Klima von Mexiko und stellten fest, dass keine der Haareigenschaften mit der Milchleistung korrelierte.

### **7.2.2. Haarcortisolkonzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen**

Wie schon im Kapitel 7.1.2 beschrieben, waren die Haarcortisolkonzentrationen auch in dieser Gruppe im Vergleich zu anderen Studien eher tief, wobei die verwendete Messmethode einen Hauptgrund dafür darstellte (siehe 7.1.2.). So lagen die Haarcortisolkonzentrationen aller 3 Milchleistungsgruppen sowohl in den A- als auch in den B-Proben zwischen 0.2 und 1.2 pg/mg

mit Medianwerten von 0.2 und 0.3 pg/mg. Es konnten weder Unterschiede zwischen den verschiedenen Milchleistungsgruppen noch zwischen den A- und B-Proben festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wies MICHEL (2016) bei Kühen mit einer Milchleistung von mehr als 20 kg/Tag sowohl in den A- als auch in den B-Proben signifikant höhere Haarcortisolkonzentrationen nach als bei Kühen mit einer solchen von weniger als 20 kg (0.84 und 0.78 vs. 0.67 und 0.60 pg/mg). Es sei erwähnt, dass in der vorliegenden Arbeit nur 5 Kühe eine Milchleistung von 35.1 – 46.5 kg pro Tag aufwiesen, während die Gruppe 2A (15.0 – 25.0 kg/Tag) 31 Kühe und die Gruppe 2B (25.1 – 35.0 kg/Tag) 24 Kühe zählten. Das tiefere durchschnittliche Alter und die geringere Altersspanne im Vergleich zu den Kühen von MICHEL (2016) ( $2.8 \pm 0.6$  vs.  $6.6 \pm 3.7$  Jahre) sowie die asymmetrische Gruppeneinteilung (nur 5 Kühe mit 35.1 bis 46.5 kg Milch pro Tag), könnten mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. Ausserdem wurde zum Zeitpunkt der Haarcortisolbestimmung nur die Zeitspanne der ersten 60 Tage nach der Kalbung berücksichtigt, während im Gegensatz dazu von MICHEL (2016) eine ganze Laktation und die Haarcortisolkonzentration während 12 Monaten analysiert wurden. BURNETT et al. (2014) stellten mit zunehmender Laktationsdauer ein Absinken der Haarcortisolkonzentration fest; die Haarcortisolmessungen wurden in der betreffenden Untersuchung an den Tagen 0, 21, 42, 84 und 126 nach der Kalbung durchgeführt. Auch FUKASAWA et al. (2008) stellten im Verlauf der Laktation ein Absinken der Haarcortisolkonzentrationen fest. Zwischen der produzierten Milchmenge und der Cortisolkonzentration bestand nur eine geringe Korrelation. Da in der vorliegenden Studie die Haarcortisolkonzentration nur am Tag 60 nach der Kalbung untersucht wurde, ist im Gegensatz zur Literatur (BURNETT et al., 2014; FUKASAWA et al., 2008) keine Aussage über den Verlauf während der Laktation möglich.

### **7.2.3. BHB-Konzentrationen bei unterschiedlich hohen Milchleistungen**

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine Korrelation zwischen den Milchleistungen und den BHB-Blutkonzentrationen festgestellt werden. Nach anderen Autoren waren erhöhte BHB-Konzentrationen in der ersten und zweiten Woche post partum mit reduzierter Milchleistung verbunden (DUFFIELD et al., 2009). Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht verifiziert werden, da die BHB-Konzentrationen erst am Tag 30 bzw. am Tag 60 und somit wesentlich später als von DUFFIELD et al. (2009) bestimmt wurden. Dazu kommt, dass laut Material und Methodik in der vorliegenden Studie nur Kühe mit einer maximalen BHB-Konzentration von 1.2 mmol/l untersucht wurden, um den Einfluss einer Ketose auf die Haarcortisolkonzentration ausschliessen zu können. Nach DUFFIELD et al. (2009) ist dieser Grenzwert auch sinn-



voll, da ab 1.2 mmol/l vermehrt mit gesundheitlichen Problemen gerechnet werden muss. So erkrankten Kühe mit einer BHB-Konzentration von mehr als 1.2 mmol/l beispielsweise öfters an einer Labmagenverlagerung (LEBLANC et al., 2005).

#### **7.2.4. Korrelationen zwischen den Haarcortisol- und den BHB-Konzentrationen**

Bereits BURNETT et al. (2015) untersuchten den Zusammenhang zwischen den Haarcortisol- und BHB-Konzentrationen im Blut bei 64 Holsteinkühen. Sie konnten entgegen ihrer Hypothese nicht bestätigen, dass die Haarcortisolkonzentrationen positiv mit den BHB-Konzentrationen korreliert waren. Es bestand keine statistische Korrelation zwischen den beiden Parametern. Dies bestätigte auch die vorliegende Untersuchung, wobei die durchschnittlichen BHB-Konzentrationen bei allen 3 Milchleistungsgruppen sowohl am Tag 30 als auch am Tag 60 zwischen 0.9 und 1.0 mmol/l lagen.

### **7.3. Gruppe 3: Einfluss einer Dexamethason-Injektion auf die Haarcortisolkonzentrationen bei 8 Kühen**

#### **7.3.1. Haarcortisolkonzentrationen**

Nach KAMPS et al. (2014) wiesen Kinder mit Asthma nach per inhalationem verabreichten Kortikosteroiden tiefere Haarcortisolwerte aufwiesen als gesunde Kinder. Im Gegensatz dazu stellten SMIT et al. (2017) keinen Unterschied in der Haarcortisolkonzentration zwischen Kindern mit Asthma, welche mit Budesonid per inhalationem behandelt wurden, und gesunden, unbehandelten Kindern fest. Die im vorliegenden Versuch an primärer Ketose erkrankten Milchkühe wurden unter anderem mit einer intravenösen Dexamethason-Injektion am Tag 0 und Tag 3 behandelt. In den gewonnenen Proben an den Tagen 0, 3, 6 und 9 wurde keine Depression der Haarcortisolkonzentration beobachtet, was unterschiedliche Gründe haben kann. Eine mögliche Ursache kann die geringe Tierzahl sein. Im Weiteren fielen die gemessenen Haarcortisolkonzentrationen wie bereits in den vorgängig beschriebenen Gruppen allgemein sehr tief aus, sodass viele Werte unter der Messgrenze lagen. Weitere mögliche Ursachen könnten eine zu tiefe Dexamethasondosis, eine zu kurze Behandlungsdauer oder eine zu kurze Wartezeit zwischen der Dexamethasonapplikation und der Gewinnung der Haarproben sein.

### **7.4. Schlussfolgerungen**

Die Haarcortisolkonzentrationen unterschieden sich weder an den 4 verschiedenen Lokalisationen (Gruppe 1) noch zwischen den 4 verschiedenen Milchleistungsgruppen (Gruppe 2). Für die Praxis bedeutet dies, dass es keine Rolle spielt, ob die Haare für die Cortisolbestimmung an

Hals, Schulter, Seitenbrust oder Kruppe gewonnen werden. In Bezug auf den Einfluss der Milchleistung lässt sich keine Schlussfolgerung ziehen, da die Gruppe der Kühe mit einer hohen Milchleistung mit 5 Tieren zu klein war. Auch die Frage des Einflusses von Dexamethason auf die Haarcortisolkonzentration konnte wegen der kleinen Tierzahl nicht abschliessend beantwortet werden. Zudem war die Dauer zwischen der Dexamethasonapplikation und der letzten Haarprobenentnahme vermutlich zu kurz.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

ALTMAN, D. G. (1994): Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall/CRC Taylor and Francis, London.

ANZURES, F., L. GAYTÁN, U. MACÍAS-CRUZ, L. AVENDAÑO-REYES, J. E. GARCÍA and M. MELLADO (2019): Milk yield and hair coat characteristics of Holstein cows in a hot environment. *Trop. Anim. Health Prod.* 51, 1253-1257.

BAIER, F., T. GRANDIN, T. ENGLE and L. EDWARDS-CALLAWAY (2019): Evaluation of hair characteristics and animal age on the impact of hair cortisol concentration in feedlot steers. *Front. Vet. Sci.* 6, 323.

BINZ, T. M., U. BRAUN, M. R. BAUMGARTNER and T. KRAEMER (2016): Development of an LC-MS/MS method for the determination of endogenous cortisol in hair using <sup>13</sup>C<sub>3</sub>-labeled cortisol as surrogate analyte. *J. Chromatogr. B.* 1033, 65-72.

BRAUN, U., G. CLAVADETSCHER, M. R. BAUMGARTNER, B. RIOND and T. M. BINZ (2017a): Hair cortisol concentration and adrenal gland weight in healthy and ill cows. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 159, 493-495.

BRAUN, U., N. MICHEL, M. R. BAUMGARTNER, M. HÄSSIG and T. M. BINZ (2017b): Cortisol concentration of regrown hair and hair from a previously unshorn area in dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 114, 412-415.

BRAUN, U., A. WIEST, T. LUTZ, B. RIOND, M. STIRN, M. HILBE, M. R. BAUMGARTNER and T. M. BINZ (2019a): Hair cortisol concentration in veal calves reared under two different welfare production labels. *Res. Vet. Sci.* 123, 286-292.

BRAUN, U., A. WIEST, T. LUTZ, B. RIOND, M. HILBE, M. R. BAUMGARTNER and T. M. BINZ (2019b): Hair cortisol concentration in clinically healthy slaughter calves with and without chronic bronchopneumonic lesions. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 161, 639-647.

BURNETT, T. A., A. M. L. MADUREIRA, B. F. SILPER, A. NADALIN, A. TAHMASBI, D. M. VEIRA and R. L. A. CERRI (2014): Short communication: Factors affecting hair cortisol concentrations in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97, 7685-7690.

BURNETT, T. A., A. M. L. MADUREIRA, B. F. SILPER, A. TAHMASBI, A. NADALIN, D. M. VEIRA and R. L. A. CERRI (2015): Relationship of concentrations of cortisol in hair with health, biomarkers in blood, and reproductive status in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 98, 4414-4426.

CLAVADETSCHER, G. P. (2016): Vergleich der Cortisolkonzentrationen im Haar mit den Nebennierengewichten bei Kühen. Masterthesis, Universität Zürich.

COMIN, A., A. PRANDI, T. PERIC, M. CORAZZIN, S. DOVIER and S. BOVOLENTA (2011): Hair cortisol levels in dairy cows from winter housing to summer highland grazing. *Livest. Sci.* 138, 69-73.

COMIN, A., T. PERIC, M. CORAZZIN, M. C. VERONESI, T. MELONI, V. ZUFFERLI, G. CORNACCHIA and A. PRANDI (2013): Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-

adrenal axis activation in Friesian dairy cows clinically or physiologically compromised. *Livest. Sci.* 152, 36-41.

COURTHEYN, D., J. VERCAMMEN, H. DE BRABANDER, I. VANDENREYDT, P. BATJOENS, K. VANOOSTHUYZE and C. VAN PETEGHEM (1994): Determination of dexamethasone in urine and faeces of treated cattle with negative chemical ionization-mass spectrometry. *Analyst* 119, 2557-2564.

DUFFIELD, T. F., K. D. LISSEMORE, B. W. McBRIDE and K. E. LESLIE (2009): Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J. Dairy Sci.* 92, 571-580.

FAMELE, M., C. FERRANTI, L. PALLESCHI, C. ABENAVOLI, R. M. FIDENTE, M. PEZZOLATO, M. BOTTA, E. BOZZETTA and R. DRAISCI (2015): Quantification of natural and synthetic glucocorticoids in calf urine following different growth-promoting prednisolone treatments. *Steroids* 104, 196-202.

FISHER D. D., L. L. WILSON, R. M. LEACH and R.W. SCHOLZ (1985): Switch hair as an indicator of magnesium and copper status of beef cows. *Am. J. Vet. Res.* 46, 2235-2240.

FUKASAWA, M., H. TSUKADA, T. KOSAKO and A. YAMADA (2008): Effect of lactation stage, season and parity on milk cortisol concentration in Holstein cows. *Livest. Sci.* 113, 280-284.

GONZÁLEZ-DE-LA-VARA, M. R., R. A. VALDEZ, V. LEMUS-RAMIREZ, J. C. VÁZQUEZ-CHAGOYÁN, A. VILLA-GODOY and M. C. ROMANO (2011): Effects of adrenocorticotrophic hormone challenge and age on hair cortisol concentrations in dairy cattle. *Can. J. Vet. Res.* 75, 216-221.

GOW, R., S. THOMSON, M. RIEDER, S. VAN UUM and G. KOREN (2010): An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic Sci. Int.* 196, 32-37.

HEIMBÜRGE, S., E. KANITZ, A. TUCHSCHERER and W. OTTEN (2020): Within a hair's breadth – Factors influencing hair cortisol levels in pigs and cattle. *Gen. Comp. Endocr.* 288, 113359.

HÖGGER, P. (2003): Was passiert im Körper mit den Glucocorticoiden? *Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Pharm. unserer Zeit* 32, 296-301.

HUZZEY, J. M., S. MANN, D. V. NYDAM, R. J. GRANT and T. R. OVERTON (2015): Associations of peripartum markers of stress and inflammation with milk yield and reproductive performance in Holstein dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 120, 291-297.

IMHOF, S. (2018): Cortisolkonzentrationen im Haar bei Kühen, Schafen und Ziegen verschiedener Rassen und Produktionsrichtungen. Masterthesis, Universität Zürich.

ITO, N., T. ITO, A. KROMMINGA, A. BETTERMANN, M. TAKIGAWA, F. KEES, R. H. STRAUB and R. PAUS (2005): Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol. *FASEB J.* 19, 1332-1334.

JERRAM, L. J., S. VAN WINDEN and R. C. FOWKES (2020): Minimally invasive markers of stress and production parameters in dairy cows before and after the installation of a voluntary milking system. *Animals (Basel)* 10, 589.

KAMPS, A. W. A., M. MOLENMAKER, R. KEMPERMAN, B. S. VAN DER VEEN, G. BOCCA and N. J. G. M. VEEGER (2014): Children with asthma have significantly lower long-term cortisol levels in their scalp hair than healthy children. *Acta Paediatr.* 103, 957-961.

KARSSSEN, A. M. and E. R. DE KLOET (2007): Synthetic glucocorticoids. In: *Encyclopedia of Stress*. G. Fink, Editor. Elsevier Inc., Amsterdam, 704-708.

KATIYATIYA C. L. F. and V. MUCHENJE (2017): Hair coat characteristics and thermo-physiological stress response of Nguni and Boran cows raised under hot environmental conditions. *Int. J. Biometeorol.* 61, 2183-2194.

LEBLANC S. J., K. E. LESLIE and T. F. DUFFIELD (2005): Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 88, 159-170.

MEYER J. S. and M. A. NOVAK (2012): Minireview: hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology* 153, 4120-4127.

MICHEL, N. F. (2016): Cortisolbestimmung im Haar von Kühen im Verlauf eines Jahres. Masterthesis, Universität Zürich.

MOYA, D., K. S. SCHWARTZKOPF-GENSWEIN and D. M. VEIRA (2013): Standardization of a non-invasive methodology to measure cortisol in hair of beef cattle. *Livest. Sci.* 158, 138-144.

NOGLER, S. (2019): Klauen- und Gliedmassengesundheit sowie Cortisolkonzentrationen bei Milchkühen vor und nach Umstellung von Anbinde- auf Laufstallhaltung. Dissertation, Universität Zürich.

PRAGST, F. and M. A. BALIKOVA (2006): State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin. Chim. Acta* 370, 17-49.

RUSSELL, E., G. KOREN, M. RIEDER and S. VAN UUM (2012): Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology* 37, 589-601.

RUSSELL, E., C. KIRSCHBAUM, M. L. LAUDENSLAGER, T. STALDER, Y. DE RIJKE, E. F. C. VAN ROSSUM, S. VAN UUM and G. KOREN (2015): Toward standardization of hair cortisol measurement: results of the first international interlaboratory round robin. *Ther. Drug Monit.* 37, 71-75.

SALABERGER, T., M. MILLARD, S. EL MAKAREM, E. MÖSTL, V. GRÜNBERGER, R. KRAMETTER-FRÖTSCHER, T. WITTEK and R. PALME (2016): Influence of external factors on hair cortisol concentrations. *Gen. Comp. Endocr.* 233, 73-78.

SCHWERTL, M., K. AUERSWALD and H. SCHNYDER (2003): Reconstruction of the isotopic history of animal diets by hair segmental analysis. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 17, 1312-1318.

SCHULTZ, L. H. (1974): Ketosis. In: Lactation: A comprehensive Treatise. Vol. 2. B. L. Larson and V. R. Smith, Editors. Academic Press, New York, 317-353.

SMIT, M. P., E. H. G. VAN LEER, G. NOPPE, Y. B. DE RIJKE, D. KRAMER VAN DRIEL and E. L. T. VAN DEN AKKER (2017): Long-term cortisol concentration in scalp hair of asthmatic children using inhaled corticosteroids: a case-control study. *Horm. Res. Paediatr.* 88, 231-236.

SOMA, L. R., C. E. UBOH, Y. YOU, F. GUAN and R. C. BOSTON (2011): Pharmacokinetics of intra-articular, intravenous, and intramuscular administration of triamcinolone acetonide and its effect on endogenous plasma hydrocortisone and cortisone concentrations in horses. *Am. J. Vet. Res.* 72, 1234-1242.

STÖBER, M. (2006): Fütterungs- und stoffwechselbedingte Krankheiten der Leber. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*, 5. Auflage. G. Dirksen, H.-D. Gründer, M. Stöber, Herausgeber. Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, Stuttgart, 648-664.

TALLO-PARRA, O., A. CARBAJAL, L. MONCLÚS, X. MANTECA and M. LOPEZ-BEJAR (2018): Hair cortisol and progesterone detection in dairy cattle: interrelation with physiological status and milk production. *Domest. Anim. Endocrin.* 64, 1-8.

TOUTAIN, P. L., R. A. BRANDON, M. ALVINERIE, R. GARCIA-VILLAR and Y. RUCKEBUSCH (1982): Dexamethasone in cattle: pharmacokinetics and action on the adrenal gland. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 5, 33-43.

TOUTAIN, P. L., G. D. KORITZ, M. ALVINERIE, H. DE POMYERS and Y. RUCKEBUSCH (1985): Prednisolone succinate and prednisolone acetate in cattle: pharmacokinetics and action on the adrenal gland. *Am. J. Vet. Res.* 46, 719-725.

VANHAECKE, L., J.-P. ANTIGNAC, D. COURTHEYN, B. LE BIZEC and H. DE BRABANDER (2011): Elimination kinetics of dexamethasone in bovine urine, hair and feces following single administration of dexamethasone acetate and phosphate esters. *Steroids* 76, 111-117.

WIEST A. M. R. (2018): Haarcortisolkonzentrationen bei Kälbern verschiedener Produktionslabels und bei solchen mit und ohne Bronchopneumonie. Dissertation, Universität Zürich.

## **9. DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren und zu deren Gelingen beigetragen haben, insbesondere:

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Ueli Braun für die Vergabe des spannenden Themas, die Übernahme des Referats und die stets freundliche Betreuung, die konstruktiven Ideen und nicht zuletzt die Korrektur der Arbeit.

Herrn Dr. Markus Baumgartner, Frau PD Dr. Tina Maria Binz und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentrums für forensische Haaranalytik des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Zürich für die Analyse der Haarproben und die kompetente Beratung.

Herrn Prof. Dr. Michael Hässig für die freundliche und kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Herrn Dr. Werner Odermatt für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Praxis durchführen zu können und die Unterstützung während der Probenentnahme durch ihn und das ganze Praxisteam der Gross- und Kleintierpraxis Niederteufen AG.

Den Landwirten der Gross- und Kleintierpraxis Niederteufen AG für die zur Verfügung gestellten Kühe und ihre tatkräftige Unterstützung bei der Beprobung.

Meinem Partner Christoph Gschwend für seine Geduld und Unterstützung und dass er immer für mich da ist.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken. Insbesondere bei meiner Mutter Regula Züblin Fässler, welche mich immer unterstützt, mich in meinen Plänen bestärkt und all dies überhaupt erst ermöglicht hat. Ein spezieller Dank gilt auch meiner Grossmutter Ursula Züblin, welche mir stets mit einem offenen Ohr zur Seite steht.

## 10. LEBENSLAUF

Vorname Name	Sarah Züblin
Geburtsdatum	3. März 1993
Geburtsort	Wil SG, Schweiz
Nationalität	Schweizerin
Heimatort	Hemberg SG, Schweiz
August/1999 - Juli/2005	<b>Grundschule Züberwangen</b> , Züberwangen, Schweiz
August/2005 - Juli/2007	<b>Oberstufenschule Sproochbrugg</b> , Zuckenriet, Schweiz
August/2007 - Juli/2011	<b>Kantonsschule Wil</b> , Wil SG, Schweiz
6. Juli 2011	<b>Maturität</b> , Kantonsschule Wil, Wil SG, Schweiz
September/2011 - Juli/2016	<b>Studium der Veterinärmedizin</b> , Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, Zürich, Schweiz
30. Dezember 2016	<b>Abschlussprüfung vet. med.</b> , Universität Zürich, Zürich, Schweiz
Mai/2017 - Januar/2021	<b>Anfertigung der Dissertation</b> unter der Leitung von Prof. em. Dr. med. vet., Dr. med. vet. h. c. Ueli Braun am Departement für Nutztiere der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich Direktor Prof. Dr. Heiner Bollwein
Februar/2017 - November/2020	<b>Assistenttierärztin</b> , Gross- und Kleintierpraxis Nieder- teufen AG, Niederteufen, Schweiz
Dezember/2020 - heute	<b>Assistenttierärztin</b> , Nutztierchirurgie, Departement für Nutztiere, Universität Zürich, Zürich, Schweiz.