

Aus der Klinik für Klauentiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Untersuchungen zu methodischen und tierindividuellen
Einflussfaktoren auf die Ergebnisse des intravenösen
Glucosetoleranztestes an weiblichen und männlichen
Jungrindern sowie erstlaktierenden Milchkühen**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Holger Behn
Tierarzt aus Zehdenick

Berlin 2008
Journal-Nr.: 3276

Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
Detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Auflage 2009

© 2009 by Verlag: **Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH**, Gießen
Printed in Germany

ISBN 978-3-941703-41-4

Verlag: DVG Service GmbH
Friedrichstraße 17
35392 Gießen
0641/24466
geschaefsstelle@dvg.net
www.dvg.net

Aus der Klinik für Klauentiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Untersuchungen zu methodischen und tierindividuellen
Einflussfaktoren auf die Ergebnisse des intravenösen
Glucosetoleranztestes an weiblichen und männlichen
Jungrindern sowie erstlaktierenden Milchkühen**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Holger Behn
Tierarzt aus Zehdenick

Berlin 2008
Journal-Nr.: 3276

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin der
Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. L. Brunnberg
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. R. Staufenberg
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. Lothar Panicke
Dritter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Dr. Ralf Einspanier

Deskriptoren (nach CAB-Theaurus):

glucose tolerance test, glucose, insulin, metabolism, ruminants, blood sugar, dairy
cattle, heifers, monozygotic twins, young animals

Tag der Promotion: 13.05.2009

Es gibt auf dieser Welt mehr Fragen als Antworten.
ERICH KÄSTNER

Für meine Familie

Inhalt

Inhalt	4
Abkürzungen	7
1. Einleitung	9
2. Literaturübersicht	11
2.1. Grundlagen des Glucosestoffwechsels	11
2.1.1. Glucoseumsatz	11
2.1.2. Glucosetransport im Organismus	11
2.1.3. Ruminaler Kohlenhydratstoffwechsel und intestinale Resorption	12
2.1.4. Laktation und Trächtigkeit	13
2.1.5. Intermediärstoffwechsel der Kohlenhydrate in der Leber	14
2.1.6. Glucosehomöostase und Besonderheiten bei Wiederkäuern	14
2.2. Endokrine Steuerung	15
2.2.1. Insulin	15
2.2.2. Glucagon (Pankreasglucagon)	21
2.2.3. Growth Hormon (Somatotropes Hormon, Somatotropin, GH)	22
2.2.4. Somatostatin	23
2.2.5. Glucocorticoide	23
2.2.6. Catecholamine (Adrenalin und Noradrenalin)	24
2.2.7. Adipozytokine	24
2.2.8. Gastrointestinalhormone	25
2.3. Einflussgrößen auf das Glucose – Insulin – System	26
2.3.1. Lebensalter	26
2.3.2. Oestrus, Laktation / Milchleistung und Trächtigkeit	26
2.3.3. Fütterung	27
2.3.4. Rasse	28
2.3.5. Haltungsbedingungen	28
2.3.6. Weitere Einflussfaktoren	28
2.4. Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels	29
2.4.1. Hypoglykämie	29
2.4.2. Herabgesetzte Glucosetoleranz	29
2.4.3. Hyperglykämie, Diabetes mellitus	29
2.4.4. Ketose, Azidose, Ketoazidose, Lipomobilisationssyndrom	30
2.4.5. Zusammenhang von Energiestoffwechsel und weiteren Krankheitsbildern	30
2.5. Stoffwechselbelastungstests zur Charakterisierung des Energiestoffwechsels	31
2.5.1. Nahrungsentzug	31
2.5.2. Substratinfusionen	32
2.6. Intravenöser Glucosetoleranztest	33
2.6.1. Physiologische Vorgänge beim ivGTT	33
2.6.2. Besonderheiten der Wiederkäuer beim GTT	34
2.6.3. Züchterische Bedeutung des ivGTT	36
3. Material und Methoden	37
3.1. Versuchstiere, Untersuchungszeitraum, Haltung und Fütterung	37
3.1.1. Jungbullen	37
3.1.2. Monozygote Zwillinge	38
3.1.3. Färsen	38
3.1.4. Kühe	39
3.2. Durchführung des intravenösen Glucosetoleranztestes	39
3.2.1. Vorbereitung der Versuchstiere	39

3.2.2.	Ablauf des ivGTT	39
3.3.	Rückenfetttdickenmessung	40
3.4.	Labordiagnostische Analysen	40
3.4.1.	Serumglucose	40
3.4.2.	Seruminsulin	41
3.5.	Auswertung der Testergebnisse	41
3.5.1.	Einfache Glucoseparameter	41
3.5.2.	Glucosehalbwertszeiten und Glucoseumsatzraten	42
3.5.3.	Insulin	45
3.5.4.	Parameter des Regelaufwandes	45
3.5.5.	Trendeschätzungen	46
3.6.	Statistische Methoden der deskriptiven Statistik	46
3.6.1.	Prüfung auf Normalverteilung und Varianzgleichheit	46
3.6.2.	Variabilität der Parameter	46
3.6.3.	Tiereffekt	47
3.6.4.	Mittelwertvergleiche	47
3.6.5.	Korrelationen	47
3.6.6.	Signifikanzniveaus	47
3.7.	Datenverarbeitung	48
4.	Ergebnisse	49
4.1.	Wertebereiche und Variabilität der Parameter	49
4.1.1.	Wertebereiche	49
4.1.2.	Variabilität	49
4.2.	Methodik des ivGTT	50
4.2.1.	Abhängigkeit der Glucoseumsatzraten von der Zeit post injectionem und der Serumglucosekonzentration	50
4.2.2.	Zeitpunkt des Unterschreitens einer Blutglucosekonzentration von 10,5 mmol/l	51
4.2.3.	Vergleich zeitabhängiger und der konzentrationsabhängiger Glucosehalbwertszeiten	57
4.2.4.	Vereinfachte Charakterisierung der Insulinantwort mittels 3 Messwerten	57
4.2.5.	Beziehungen zwischen den Parametern	60
4.3.	Altersabhängigkeit der Parameter des ivGTT	62
4.3.1.	Jungbullen	62
4.3.2.	Färsen	68
4.4.	Fütterungseinfluss auf die Parameter des ivGTT am Beispiel monozygoter Zwillingssärsen	72
4.4.1.	Körperliche Entwicklung	72
4.4.2.	Parameter des ivGTT	74
4.5.	Einfluss von Körpermasse und Rückenfettdicke auf die Parameter des ivGTT	84
4.5.1.	Jungbullen	84
4.5.2.	Färsen I	85
4.6.	Einfluss genetischer Unterschiede auf die Parameter des ivGTT am Beispiel zweier differenter Färsenpopulationen	86
4.7.	Vergleich der Parameter des ivGTT zwischen Erstlaktation und Färsenalter	87
4.7.1.	Frühlaktation	88
4.7.2.	Mittellaktation	88
4.7.3.	Spätlaktation	88
5.	Auswertung und Diskussion	92
5.1.	Wertebereiche und Variabilität der Parameter	92
5.2.	Methodik und Parameter des ivGTT	92

5.2.1.	Abhängigkeit der Glucoseumsatzraten von der Zeit post injectionem und der Serumglucosekonzentration	93
5.2.2.	Zeitpunkt des Unterschreitens der Blutglucosekonzentration von 10,5 mmol/l während des ivGTT	95
5.2.3.	Vergleich der zeit- und konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit	95
5.2.4.	Charakterisierung der tierindividuellen Insulinantwort mittels 3 Einzelmessungen	96
5.2.5.	Beziehungen zwischen den Parametern des ivGTT	97
5.3.	Altersabhängigkeit der Parameter des ivGTT	98
5.3.1.	Jungbullen	98
5.3.2.	Färßen	100
5.4.	Fütterungseinfluss auf die Parameter des ivGTT am Beispiel monozygoter Zwillingsfärßen	101
5.4.1.	Körperliche Entwicklung	101
5.4.2.	Parameter des ivGTT	101
5.5.	Einfluss von Masse und Rückenfettdicke auf die Parameter des ivGTT	103
5.5.1.	Jungbullen	103
5.5.2.	Färßen I	103
5.6.	Populationsgenetischer Einfluss auf die Parameter	104
5.7.	Vergleich der Parameter des ivGTT zwischen Erstlaktation und Färßenalter	104
6.	Schlussfolgerungen	106
7.	Zusammenfassung / Summary	109
8.	Literaturverzeichnis	111
9.	Anhang, Datensammlung	131
9.1.	Wertebereiche der Parameter	131
	Danksagung	143
	Selbständigkeitserklärung	144

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropin, Adrenocorticotropes Hormon
ATP	Adenosinriphosphat
BVD, BVDV	Bovine Virus Diarrhoe, - Virus
cAMP	Cyclic Adenosin-Mono-Phosphat
CCK	Cholecystokinin
COD	Cystic Ovarian Disease
C-Peptid	Connecting Peptid
CRF, CRH	Corticotropin Releasing Factor, - Hormon, Corticoliberin
EBV	Estimated Breeding Value
FFS	Flüchtige Fettsäuren
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GH	Growth Hormon; synonym STH
GIP	Gastroinhibitorisches Peptid
GLP	Glucagon- like Peptid
GLUT	Glucose Transporter
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HF	Holstein Frisian, Holstein- Rind
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IGF1	Insulin- like Growth Factor 1
IL-6	Interleukin 6
IRS	Insulinrezeptor- Substrat
ivGTT	Intravenöser Glucosetoleranztest
K_m	Michaelis- Menten- Konstante
LH	Luteinisierendes Hormon
ln	natürlicher Logarithmus
min	Minute
mRNA	messenger RNA, Boten- Ribonukleinsäure
MKS	Maul- und Klauenseuche
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
p. inj.	post injectionem
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C

PLC	Phospholipase C
RTK	Rezeptor- Tyrosin- Kinase
SB	Schwarzbuntes Milchrind
SCFA	Short Chained Fatty Acids, kurzkettige Fettsäuren
SGLT	Sodium Glucose Transporter, natriumabhängiger Glucosetransporter
SRIF, SRIH	Somatotropin Release Inhibiting Factor, - Hormon
STH	Somatotropes Hormon (=GH, Somatotropin)
Tab.	Tabelle
T3 und T4	Triiodthyronin und Thyroxin
TBC	Tuberkulose
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
VFA	Volatile Fatty Acids
WHO	World Health Organisation

Parameter des ivGTT

G_0 [mmol/l]	Glucosebasalwert
G_{\max} [mmol/l]	Glucosemaximum
ΔG [mmol/l]	maximler Glucoseanstieg über Basalwertniveau
G_A	Glucoseflächenäquivalent
ΔG_A	Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Basalwertes
T_{Zeit} [min]	Glucosehalbwegszeit, zeitgebunden
T_{Konz} [min]	Glucosehalbwegszeit, konzentrationsabhängig
I_0 [μ lU/ml]	Insulinbasalwert
I_{\max} [μ lU/ml]	Insulinmaximum
ΔI [μ lU/ml]	maximler Insulinanstieg über Basalwertniveau
$\Delta I / \Delta G_A$	Regelaufwand: Insulinanstieg / Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Basalwertes
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$)	Regelaufwand: Insulinmaximum \times konzentrationsabhängige Glucosehalbwegszeit
m [kg]	Masse
RFD [mm]	Rückenfettdicke

1. Einleitung

Milchrindern wird derzeit mehr denn je eine manchmal auf den ersten Blick wenig beachtete und dennoch in allen Belangen außerordentliche Stoffwechselleistung abgefordert. Grundlegende Lebensfunktionen realisieren, in der Hochlaktation täglich über 50 Liter Milch mit reichhaltigen Inhaltsstoffen synthetisieren und zusätzlich noch störungsfrei Reproduktionsleistungen erbringen – das ist nur möglich bei gleichzeitig stabiler Stoffwechselfgesundheit.

Die derzeitige Ausrichtung der industrialisierten Landwirtschaft auf die Tier- und Milchleistungsparameter kann aus tierschützerischer und veterinärmedizinischer Sicht nicht genügen. Hochleistungstiere, die nach 3 Laktationen mit manifester Hepatose verenden bzw. eine durchschnittliche „Nutzung“ von Milchkühen bis zum Alter von derzeit durchschnittlich nur ca. 4 bis 5 Jahren (ca. 2,3 Laktationen) sind absolut unbefriedigend. Es ist zu prüfen, ob nicht durch die Haltung von stoffwechselgesunden Tieren mit eventuell geringgradig verringerter Milchleistung, aber längerer Nutzungsdauer, besserer Reproduktivität und einem allgemein besseren Gesundheitsstatus auch für den Landwirt ein ökonomischer Vorteil durch geringere Remontierungsraten und Tierarztkosten entsteht. Dies wäre auch aus veterinärmedizinischer und ethischer Sicht der günstigste Weg zu gesünderen Tierbeständen.

Bei Hochleistungsrindern besteht das Problem der adäquaten Energiebereitstellung für die genannten Prozesse. Ein begrenztes Futteraufnahmevermögen und die ernährungsphysiologischen Anforderungen an eine wiederkäuergerechte Ration limitieren die zur Verfügung stehende maximal aufnehmbare Energie. Das in der Frühlaktation durch steigenden Energiebedarf für Milchleistung auftretende Energiedefizit muss durch Mobilisation körpereigener Reserven kompensiert werden. Somit definiert sich ein gesunder Energiestoffwechsel in entscheidendem Maße über die ausgewogene Verteilung der Energie im Organismus. Ein Missverhältnis führt zwangsläufig zu Stoffwechselerkrankungen und Leistungsdepression zum Beispiel in Form von Milchrückgang und Reproduktionsstörungen.

Insulin als ein zentrales Hormon im Energiestoffwechsel besetzt wie kein anderes eine Schlüsselposition bei der Metabolitenverteilung im gesamten intermediären Stoffwechsel. Die Erstellung einer Insulinantwortkurve ist mittels intravenösem Glucosetoleranztest möglich (Anderson et al. 2000). Diese ermöglicht eine Charakterisierung der tierspezifischen Insulinfunktion (Staufenbiel et al. 1992, Reinecke 1993, Weber 2006), zeigt dementsprechend endokrine Stoffwechseleigenschaften auf (Eulitz-Meder 1984, Fuhrmann et al. 1989, Staufenbiel et al. 1992) und lässt Rückschlüsse auf den Stoffwechselftyp zu.

Die Darstellung physiologischer Stoffwechselmerkmale im ivGTT bietet auch die Möglichkeit des Vergleiches nicht laktierender Tiere wie Färsen oder Bullen. Ein weiterer Vorteil ist das Vorliegen von leistungsbezogenen Parametern lange vor dem Einsatz der eigentlichen Leistung. Bei Bullen lässt sich ein zusätzlicher Informationsgewinn für die Bewertung der Jungbullen vor ihrem Testeinsatz absehen. Solche frühzeitigen Vorhersagen haben einerseits große ökonomische Bedeutung für die Halter und beschleunigen zudem den Zuchtfortschritt. Diese zu erwartende züchterische Verwertbarkeit der Parameter des

ivGTT würde den gezielten Aufbau von Tierbeständen mit stabilen Milchleistungen bei guter Gesundheit und Fruchtbarkeit sowie langer Nutzungsdauer ermöglichen.

Diese Arbeit soll in Anknüpfung an die Beiträge von Staufenberg (1990, 1992), Reinecke (1993) und Burkert (1998) sowie Weber (2006) auf folgende noch nicht oder nicht endgültig gesicherte Sachverhalte bei der Charakterisierung der Parameter des ivGTT eingehen:

- Mathematische und methodische Möglichkeiten der Parameterbetrachtung und ausgewählte Parameter des ivGTT,
- Altersabhängigkeit der Ergebnisse des ivGTT,
- Umwelteinfluss in Form unterschiedlicher Fütterung am Beispiel intensiv und restriktiv gehaltener genetisch identischer monozygoter Zwillingsfärsen auf den ivGTT,
- Auswirkungen des genetischen Unterschiedes zweier Gruppen von Milchrindfärsen auf die Parameter des ivGTT,
- Vergleich der Resultate von ivGTT im Färsenalter und zu Beginn der ersten Laktation derselben Tiere ohne Beachtung der Milchleistung.

2. Literaturübersicht

2.1. Grundlagen des Glucosestoffwechsels

2.1.1. Glucoseumsatz

Die Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase ist von besonderer Bedeutung, da Glucose unter Normbedingungen nicht nur ein bevorzugtes, sondern für bestimmte Gewebe (Nervensystem, Nierenmark, Erythrozyten) essentielles Substrat darstellt (Stangassinger 2005, Löffler 2007, Nelson & Cox 2005b). Es werden nur relativ kleine Glucosedefizite toleriert, ohne dass pathologische Veränderungen auftreten (Hartmann 1994). Der obligate basale Glucoseumsatz ist abhängig vom metabolischen Körpergewicht, liegt etwa bei 4 g/kg^{0,75} je Tag (Russell et al. 1986) und ist für verschiedene Spezies inklusive der Wiederkäuer weitgehend gleich (van Soest 1996). Einem leistungsabhängigen täglichen Glucosebedarf von bis zu 4000 g (Matthe et al. 2000, Kaneko 1997) stehen bei einem laktierenden Rind als körpereigener Kohlenhydratspeicherpool etwa 2250 g (Hartmann 1994) bzw. 2-3 kg (Stöber 2006a) in Form von Muskel- und Leberglycogen gegenüber.

Darm, Leber, Nieren, ZNS und der gravide Uterus nehmen mit steigender Blutglucosekonzentration zunehmend Glucose insulinunabhängig auf (Weekes 1991).

2.1.2. Glucosetransport im Organismus

Die **erleichterte Diffusion** von Glucose in die Zellen beruht auf spezifischen als **Glucosetransporter** dienenden Proteincarriern. Der Transport erfolgt dabei in Richtung eines Konzentrationsgradienten vom extrazellulären (hohe Konzentration) in den intrazellulären (niedrigere Konzentration) Raum. Im allgemeinen Aufbau zeigen die **GLUT 1** bis 14 große Ähnlichkeiten. Nur die **GLUT 4** weisen dabei eine **Insulinabhängigkeit** auf. Die etwa 500-Aminosäurenreste- langen Polypeptidketten der Transporter besitzen als verbindendes Strukturmotiv 12 Transmembranregionen (Berg, Tymoczko, Stryer 2007). *Tab. 1* zeigt eine Übersicht über die Eigenschaften der Glucosetransporterfamilien. Fundierte Informationen gibt es derzeit zu GLUT 1-7, die weiteren GLUT wurden erst in letzter Zeit erstmals beschrieben. Besondere Bedeutung kommt den GLUT 2 zu, welche auf den β -Zellen des Pankreas lokalisiert sind und aufgrund ihrer hohen Glucoseaffinität den Beginn der Insulinsekretionskaskade darstellen.

Die Aufnahme von D-Glucose im Dünndarm und die Rückresorption von D-Glucose aus dem Primärharn der Niere erfolgt insulinunabhängig durch Natrium-D-Glucosecotransportsysteme. Es handelt sich dabei um Transportproteine, die zur **SGLT**-Familie gehören und stereospezifisch D-Glucose bzw. auch D-Galaktose mittels Natriumgekoppeltem Symportsystem **aktiv** in Zellen konzentrieren können. Das Konzentrationsgefälle von Na⁺-Ionen stellt die energetische Grundlage für diesen Vorgang dar (Koepsell und Spangenberg 1994, Shirazy-Beechey et al. 1995).

2.1.3. Ruminaler Kohlenhydratstoffwechsel und intestinale Resorption

Bedingt durch das Vormagensystem der Wiederkäuer werden aufgenommene Kohlenhydrate mikrobiell unter anaeroben Bedingungen durch Glykolyse (Emden-Meyerhof-Weg) und im Pentose-Phosphat-Zyklus zum zentralen Intermediärprodukt Pyruvat und weiter zu den kurzkettigen Fettsäuren (Acetat, Propionat, Butyrat) umgesetzt (Breves, Leonhard-Marek 2005). Eine effektive Resorption letzterer im Pansen als ein passiver Vorgang gilt als kaum zweifelhaft, wenngleich nur Teilaspekte des transepithelialen Transports als gesichert

Bezeichnung	Eigenschaften und Funktion	Gewebsverteilung
GLUT 1	basale Glucoseversorgung vieler Gewebe; $K_m \sim 20$ mmol/l	viele Gewebe, u.a. Erythrozyten und Endothel, Bluthirnschranke
GLUT 2	transepithelialer Transport, hepatische Glucoseaufnahme, Teil des Glucosensensors; $K_m \sim 40$ mmol/l	Nieren- und Intestinalepithelzellen, Hepatozyten, β -Zellen Langerhans'sche Inseln (Insulinregulation)
GLUT 3	basale Glucoseversorgung, u.a. Glucoseaufnahme aus Liquor cerebrospinalis; $K_m \sim 10$ mmol/l	viele Gewebe, Haupttransporter in Nervenzellen
GLUT 4	insulinabhängige Translokation in Plasmamembranen, insulinabhängiger Glucoseumsatz	Haupttransporter in Skelettmuskulatur und Fettgewebe
GLUT 5	Fructosetransport	Intestinaltrakt, Spermatozoen
[GLUT 6, alt]	Pseudogen, in DNA nachweisbar, keine Exprimierung des Proteins	
GLUT 6 [neu]	ehemals GLUT 9	Gehirn, Milz, Leukozyten
GLUT 7	Gluconeogenese: Transport durch Membran des Endoplasmatischen Retikulums	Leber
GLUT 8	Maus, Ratte, Mensch	Gehirn, Hoden, Plazenta
GLUT 9	Mensch, ca. 45% Strukturidentität zu GLUT 5	Niere, Leber, weitere: Plazenta, Lunge, Leukozyten, Herz- und Skelettmuskel
GLUT 10	Mensch, Kandidatengen für NIDDM / Diabetes Typ II - Anfälligkeit	Leber, Pancreas
GLUT 11	ca. 51% Strukturgleichheit zu GLUT 5	Herz-, Skelettmuskel
GLUT 12	Mensch; ca. 40% Strukturidentität zu GLUT 10	weißes Fettgewebe, Muskel, Dünndarm, Nierenepithel
GLUT 13	Ratte, Mensch; ca. 36% Strukturidentität zu GLUT 8	vornehmlich Gehirn
GLUT 14	Genomisches Duplikat zu GLUT 3	Hoden
SGLT 1	hochaffin, Defekte: Malabsorptions-syndrom; Glucose und Galaktose	Bürstensaum Darmepithel, Nierenepithel
SGLT 2	niedrige Affinität, hohe Kapazität; nur Glucose; Defekte: Glucosurie	proximaler Tubulus
SGLT 3	niedrig affin, selektiv Glucose	Niere, Darm, Leber, Muskel

Tab 1: Glucose- Transporter- Isoformen (Löffler 2007; modifiziert nach Joost et al. 2002)

angesehen werden (Martens 2005). Die geringe intestinale Verfügbarkeit von Zuckern, beim Rind etwa nur 100-300 g je Tag (Kirchgeßner 1997), spiegelt sich in der bei Wiederkäuern geringen Aktivität der Enzyme der Kohlenhydratverdauung (Amylase, Glucoamylase, alpha-Dextrinase, Saccharase) wieder (Scharrer, Wolfram 2005).

Untersuchungen an laktierenden Kühen belegen die prinzipielle Aufnahmefähigkeit von Glucose im Gastrointestinaltrakt, speziell Jejunum, Duodenum und Ileum, durch den Bürstensaum der Epithelzellen mittels SGLT-1. Zusätzlich wurde eine relative Fülle von mRNA des Glucosetransporters SGLT1 auch im Epithel von Rumen, Omasum und Caecum festgestellt (Zhao-FengQi et al.1998). Die niedrige Dichte von SGLT-1 scheint eine Folge des geringen Angebotes an Glucose im Dünndarm zu sein. Nach Infusion von Glucose in das Duodenum adulter Schafe steigt die SGLT-1- Aktivität wieder auf das Niveau monogastrischer Tiere an (Shirazy-Beechey et al. 1995). Die bei einer kraftfutterreichen Rationszusammenstellung unverdaut in den Dünndarm gelangende Stärke („bypass starch“) wird nach Spaltung als Glucose intestinal resorbiert und kann bis maximal 30% des Glucosebedarfes decken (Huntington 1997). Die Energiebilanz ruminal fermentierter Stärke beträgt dabei nur 74% von im Dünndarm verdauter Stärke (McLeod et al. 2000).

2.1.4. Laktation und Trächtigkeit

Laktation

Bei laktierenden Tieren nimmt Glucose im Stoffwechsel der Milchdrüse eine Schlüsselstellung ein, der Glucosebedarf ist deutlich erhöht (McDowell 1983). Die für die Lactosesynthese benötigte Glucose wird dem Blut entnommen, während die nötige Galactose erst im Euter aus Glucose synthetisiert wird. Lactose ist der am stärksten osmotisch wirksame Bestandteil der Milch, aufgrund der Impermeabilität der Vesikelmembran tritt Wasser in die Vesikel ein und wird mit ihrem Inhalt in die Euteralveolen abgegeben (Gürtler und Schweigert 2000, Rook 1979). Besonders in der Hochlaktation sind Glucoseverfügbarkeit im Euter und Lactosesyntheserate eine der ausschlaggebenden Bestimmungsgrößen der Milchproduktion (Leenanuruksa und McDowell 1982, Shennan u. Pearker 2000).

Um 1 Liter Milch zu synthetisieren, werden 72 g Glucose benötigt, das bedeutet bei einer Tagesleistung von 50 Litern und einem Lactosegehalt von 4,8% einen Glucoseverbrauch für die Laktogenese von etwa 3,6 kg (Matthe et al.2000). Kaneko (1997) beziffert den Glucosebedarf absolut und in Relation zur Leistung etwas geringer, eine Kuh mit 12,5 Litern täglicher Milchleistung bedarf etwa 700 g Glucose für die Lactosebildung, das entspricht 60% des Tagesbedarfes. Bei der Passage des Blutes durch das Euter werden bei der Kuh im Mittel 33% der Glucose dem Blut entzogen, 40 – 85% der Glucoseverwertung des Gesamtorganismus entfallen in Abhängigkeit vom Laktationsstadium auf das Euter (Gürtler, Schweigert 2000; Muir 2003).

Die Glucoseaufnahme in das Eutergewebe geschieht insulinunabhängig (Laarveld et al. 1981, Williamson 1986) und wahrscheinlich mittels mehrfach im Eutergewebe nachgewiesenen GLUT-1- Carriern (Shennan u. Pearker 2000, Zhao et al.1993 u. 1996). **Ein niedriger Insulinspiegel begünstigt die Verteilung der Nährstoffe zugunsten der Milchdrüse und der Milchleistung bei erhöhter Gefahr einer pathologisch gesteigerten Ketogenese im Lebergewebe** (Sallmann, Fuhrmann 2005). Laktierende Kühe zeigen bei basalen Insulinkonzentrationen einen insulinunabhängigen Glucoseumsatz von bis zu 92% der gesamten Glucose-Clearance. Ein Anstieg der Insulinkonzentration kann diesen Anteil auf 61% senken (Rose et al. 1997).

Es konnte allerdings in mehrtägigen hyperinsulinämisch- euglykämischen Clampstests gezeigt werden, dass die Proteinkonzentration im Versuchsverlauf ansteigt, auch ein Anstieg der Milchleistung wurde beobachtet (McCuire et al.1995, Griinari et al. 1997, Leonard u. Block 1997, Mackle et al. 1999). Molento et al. (2002) verstärkten diesen Effekt noch durch exogene Somatotropindosen.

Bei Ziegen geschieht die Glucoseaufnahme in das Euter unabhängig von der arteriellen Glucosekonzentration, vom Insulinspiegel und von der Konzentration des Insulin-like-growth-factor-1. Sie wird demnach vermutlich ebenfalls durch GLUT 1 vermittelt; die arterielle Glucoseverfügbarkeit ist nicht der limitierende Faktor für die Glucoseaufnahme unter in vivo Bedingungen (Nielsen et al. 2001).

Reproduktionszyklus

Ebenso wie die Milchdrüse ist der gravide Uterus trotz Nachweis von Insulinrezeptoren insulinunempfindlich (Laarfeld et al. 1981, Vernon u. Sasaki 1991, Zhao et al. 1993).

Gravide Tiere weisen einen erhöhten Glucosebedarf auf, da der Energiestoffwechsel des Fetus zu ca. 50% über Glucose abgesichert wird (Bell, Ehrhardt 2000). Hochträchtige Schafe z.B. verbrauchen etwa ein Drittel bis die Hälfte ihres täglichen Glucosebedarfes für die fetale Ernährung und das Anlegen von Leberglycogenvorräten der Feten, laktierende Kühe bis 25% (Hartmann 1994). Für die Wahrung des Reproduktionszyklusses der weiblichen Rinder ist somit die Auslenkung des Blutzuckerspiegels über einen gewissen Schwellenlevel nötig (Manowar, Singh 2001).

2.1.5. Intermediärstoffwechsel der Kohlenhydrate in der Leber

Die nur geringe Glucoseresorption aus dem Magen- Darm- Trakt und besonders bei hochlaktierenden Kühen ein kontinuierlich hoher Glucosebedarf bedingen erhebliche Konsequenzen für den hepatischen Kohlehydratstoffwechsel. 90% und mehr der benötigten Glucose muss durch den tierischen Organismus gebildet werden (Kirchgeßner 1997, Lindsay 1970, Brockmann 1993, Weekes 1991). In der Darstellung nach Kaneko (1997) liegt der gluconeogenetisch aus Nichtproteinquellen zu bildende Anteil der Glucose bei einer Milchleistung von 12,5 kg täglich bei 900 g Glucose. Die an diese Situation angepasste intensive und kontinuierliche Gluconeogenese geschieht zu 65% aus Propionat und findet nur im Leberparenchym und in der Nierenrinde statt, wobei die Hepatozyten einen Anteil von 80-85% einnehmen. Die Gluconeogeneserate hängt dabei entscheidend vom Vorhandensein gluconeogenetischer Substrate ab (Danfaer et al.1995, Brockmann 1993) und ist postprandial aufgrund der hohen Substratverfügbarkeit verstärkt (van Soest 1996). Im Blut zirkulierende, im Glykogen gespeicherte und im Milchzucker eingebaute Glucose ist somit fast ausschließlich gluconeogenetisch entstanden (Sallmann, Fuhrmann 2005).

Metabolische Hormone wirken beim Wiederkäuer analog den Monogastriden, dennoch sind deren Rollen angesichts des veränderten Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber nicht ausreichend geklärt. Mehr als die absoluten Hormonspiegel ist für die Regulierung von Glykolyse und Gluconeogenese wahrscheinlich eher das Verhältnis von Insulin zu Glucagon von Bedeutung (Sallmann, Fuhrmann 2005). Die postprandial höchste Gluconeogeneserate wird analog zu anderen Spezies durch Insulin vermindert, doch überwiegt in der Summe die Glucagonwirkung (Brockman und Laarveld 1986). Ein laktationsbedingt erhöhter Glucosebedarf wird dabei zum erheblichen Teil glucagoninduziert auf gluconeogenetischem Wege aus kurzkettigen Fettsäuren gedeckt (Wilson et al. 1983).

2.1.6. Glucosehomöostase und Besonderheiten bei Wiederkäuern

Die Einstellung des molaren Insulin- Glucagon- Quotienten zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase wird vermutlich mittels im Inselapparat ablaufender parakriner Autoregulation zwischen A-(Glucagon), B-(Insulin), D-(Somatostatin) und F- (Pankreatisches Polypeptid)- Zellen erreicht (Stangassinger 2005).

Trotz der zentralen Rolle im Stoffwechsel besitzen die aus dem Pansen resorbierten kurzkettigen Fettsäuren offenbar keine wichtige Sättigungsfunktion. Intraportale Propionatinfusion reduziert allerdings den Verzehr, was durch hepatische Sensoren vermittelt werden dürfte. Propionat wird als wichtiges gluconeogenetisches Substrat (ca. 65% Anteil an der permanenten Glucoseneubildung [Sallmann, Fuhrmann 2005]) vorwiegend in der Leber umgesetzt. Anders als bei Monogastriden kommt auch Glucose bei Wiederkäuern kaum als Sättigungssignal in Betracht, unphysiologisch hohe oder niedrige Blutzuckerspiegel beeinflussen die Futtaufnahme nicht (Langhans, Lutz, Scharrer 2005), diese Funktion haben nach Fischer (1994) doch die kurzkettigen Fettsäuren einschließlich des Acetats inne. Das Insulin reduziert in nicht hypoglykämisch wirkenden Dosen die Nahrungsaufnahme; führt aber in Fällen hoher, pharmakologischer Dosen infolge einer Hypoglykämie zu einer Hyperphagie (Langhans, Lutz, Scharrer 2005).

Aufgrund der niedrigen intestinalen Glucoseverfügbarkeit und der permanenten Abhängigkeit von der hepatischen Gluconeogenese ist bei Wiederkäuern mit einer fütterungsbedingten (postprandialen) Hyperglykämie nicht zu rechnen. Der zu beobachtende Anstieg des molaren Insulin- Glucagon- Quotienten ist für den Blutglucosespiegel praktisch ohne Bedeutung (Stangassinger 2005). Ursächlich für diese Stabilität sind die bevorzugte insulinunabhängige Nutzung der Propionsäure für die hepatische Gluconeogenese, der Glucokinase-mangel in der Leber (fehlender pull- Mechanismus) sowie die deutlich herabgesetzte Insulinempfindlichkeit des Fettgewebes und der Muskulatur (verminderter push-Mechanismus) (Stangassinger 2005, Fischer 1994, Lindsay 1971, Skarda und Bartos 1969).

Beim pull- Mechanismus führt die Aktivierung der Glucokinase-Reaktion aufgrund der schnellen intrahepatozellulären Glucosephosphorylierung mit folgender weiterer Umsetzung (Glykogensynthese, Pentosephosphat- und Glykolyseweg) zum Aufbau eines in die Leberzelle hinein gerichteten Konzentrationsgradienten, welcher einen beschleunigten Glucoseeintritt erlaubt.

Als push- Mechanismus ist die erleichterte Diffusion von Glucose ins Zellinnere aufgrund der insulinabhängigen Autophosphorylierung des spezifischen Membranrezeptorproteins mit induzierter Aktivierung eines Glucosetransportmoleküls (GLUT 4) beschrieben (Stangassinger 2005). Der dafür erforderliche Konzentrationsgradient wird ebenfalls durch intrazelluläre Phosphorylierung zum Glucose-6-Phosphat über die insulinunabhängige Hexokinase-Reaktion aufrechterhalten.

Der mahlzeiteninduzierte Insulinanstieg ermöglicht es den Tieren allerdings, über die Aktivierung der Glycogen-Synthase den Glycogengehalt der Leber mittels gluconeogenetisch erzeugtem Glucose-6-Phosphat als Substrat aufzufüllen (Stangassinger 2005).

2.2. Endokrine Steuerung

Zu den wichtigsten Regulatoren des Blutzuckerspiegels zählen die Hormone Insulin, Glucagon und Adrenalin (Nelson, Cox 2005b).

2.2.1. Insulin

Insulin ist der Schlüsselmodulator der Glucosehomöostase (Stangassinger 2005, Barrett 2003). Die Insulinbiosynthese, Speicherung und Sekretion findet in den β -Zellen im endokrinen Teil des Pankreas statt.

Aufbau

Insulin ist ein Proteohormon, welches aus 2 Peptidketten mit 21 Aminosäuren (A-Kette) und 30 Aminosäuren (B-Kette) besteht (*Abb.1*). Die Ketten sind durch 2 Disulfidbrücken miteinander verbunden, eine dritte Disulfidbrücke im Bereich der A-Kette stabilisiert die räumliche Struktur (Staiger et al. 2007).

Schweineinsulin unterscheidet sich von humanem Insulin nur durch den Austausch einer Aminosäure, des carboxyterminalen Alanins der B-Kette gegen Threonin. Die Insuline des Schafes, des Pferdes und des Rindes unterscheiden sich vom Schweineinsulin durch Veränderung der drei Aminosäuren unter der Disulfidbrücke der A-Kette. Obwohl bei anderen Species bis zu 29 der insgesamt 51 Aminosäuren des Insulins variieren, zeigen sich an der biologischen Aktivität der unterschiedlichen Insuline in verschiedenen experimentellen Systemen relativ wenig Unterschiede (Staiger et al. 2007). Die A-Ketten sind bei Mensch, Schwein, Hund, Kaninchen und Pottwal identisch, die B-Ketten von Rind, Schwein, Hund, Ziege und Pferd ebenfalls (*Tab.2*, Nelson, Cox 2005a).

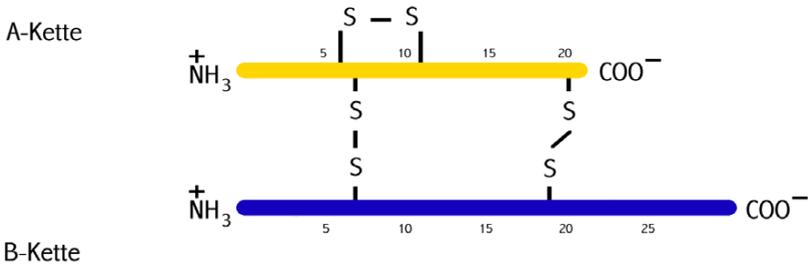


Abb.1: Schematische Struktur des Insulins (modifiziert nach Pschyrembel 2007, Barrett 2003)

Position	A ₈	A ₉	A ₁₀	B ₃₀
Mensch	Thr	Ser	Ile	Thr
Schwein	Thr	Ser	Ile	Ala
Rind	Ala	Ser	Val	Ala
Schaf	Ala	Gly	Val	Ala

Tab.2: Vergleich der sich in einzelnen Aminosäuren unterscheidenden Insuline nach Pschyrembel (2007); nicht aufgeführte Aminosäuren sind identisch

Erläuterung: Threonin (Thr), Serin (Ser), Isoleucin (Ile), Alanin (Ala), Valin (Val), Glycin (Gly)

Biosynthese

Translationsprodukt der nach Transkription und Spleißen entstandenen mRNA ist das Präproinsulin, zusammengesetzt aus Signalpeptid, B-Kette, C(connecting)-Peptid und A-Kette (in der Reihenfolge vom N- zum C-Terminus) und tierartlich verschieden 104-109 Aminosäuren lang. Translationsort sind die Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums, das Signalpeptid dient der Einfädelung des Präproinsulins in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums. Durch die dort erfolgende Abtrennung des Signalpeptids entsteht Proinsulin, eine spezifische Protease (Prohormon-Convertase) entfernt anschließend in Golgi-Apparat und β -Granula das C-Peptid (Kaneko 1997). Dieses wird nicht weiter proteolytisch abgebaut und liegt in äquimolarem Verhältnis (endogene Restsekretionsbestimmung bei insulinpflichtigen Diabetikern!) zum Insulin in den Sekretgranula vor (Staiger et al. 2007).

Sekretion

Ist bei Monogastriern die Glucose der Hauptstimulationsreiz, erfolgt die Steuerung der Insulinsekretion bei Wiederkäuern in erster Linie durch den Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren im Blut, vor allem Propionat, Butyrat und Valerat, interessanterweise nicht Acetat (De Jong 1982; Frandson, Wilke, Fails 2003; Möstl 2005). Physiologische Konzentrationen dieser kurzkettigen Fettsäuren wirken bei ruminierenden Tieren deutlich potenter auf die Insulinausschüttung (Horino et al. 1968). Die geringe Blutglucosekonzentration und die

Abb. 2: *Erläuterung:* ER – Endoplasmatisches Retikulum, cAMP – zyklisches Adenosinmonophosphat, G_x – G- Proteine (inhibitorisch, sekretorisch); GLUT2 – Glucosetransporter 2, PKA / PKC – Proteinkinase A / C, PLC – Phospholipase C

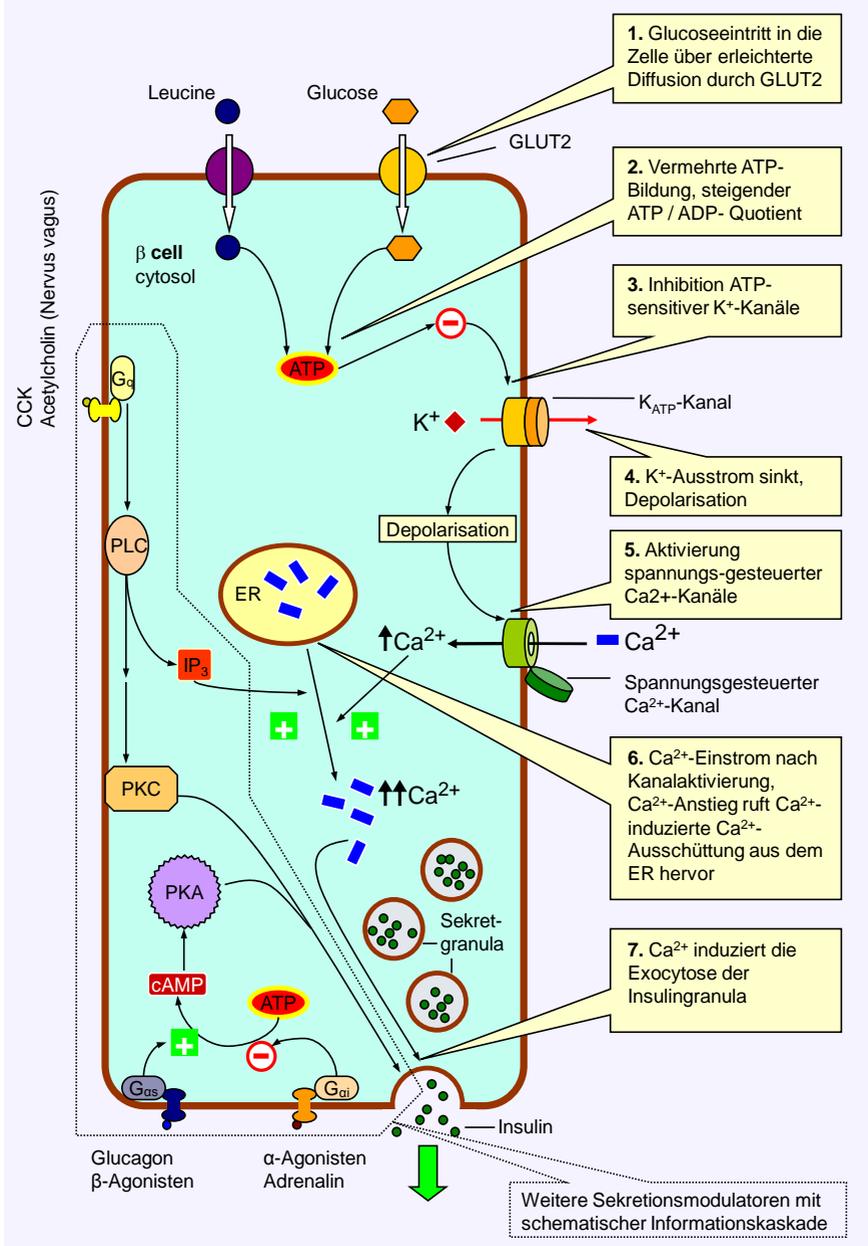


Abb.2: Schematische Darstellung der Insulinsekretion (modifiziert nach Nelson und Cox (2005b), Erläuterung der Abkürzungen auf der vorhergehenden Seite

geringe Glucosetoleranz sind aus den Besonderheiten dieser speziellen Insulinregulation der Wiederkäuer verständlich (Möstl 2005) und für Rind (McAtee und Trenkle 1971; Horino et al. 1968), Schaf (Horino et al. 1968, Trenkle 1970a) und Ziege (Bartos et al. 1970) nachgewiesen (Ruckebusch 1991, Mineo 1990, Husveth 1996). Diese Spezifika der Insulinkontrolle sind dabei in großem Ausmaß von der Ernährungsform abhängig und entwickeln sich erst altersabhängig mit Ausbildung der Rumination (Bouchat et.al. 1981). Rinderfeten weisen noch keine herabgesetzte insulinogene Glucosewirkung auf (Fischer 1994).

Aminosäuren und Ketonkörper stimulieren ebenfalls die Insulinsekretion (Frandsen, Wilke, Fails 2003; Shepherd u. Jaecock 1969).

Der mahlzeiteninduzierte Insulinanstieg wird häufig zunächst durch psychische und sensorische Reize über cholinerge Nervenbahnen (N.vagus) vermittelt sowie durch enteral induzierte nervale (cholinerge) und humorale (z.B. GIP, CCK, GLP, Gastrin) Reize verstärkt (Stangassinger 2005, Fischer 1994; Frandsen, Wilke, Fails 2003).

In der Insulin enthaltenden Speichergranula der β -Zellen liegt das Insulin in stark kondensierter Form als Zinkkomplex vor (Staiger et al.2007, Möstl 2005, Fischer 1994).

Die Abgabe des Insulins kann dabei in zwei Phasen erfolgen (Gerich et al.1976). Wenige Minuten nach dem Sekretionsreiz wird in der Granula gespeichertes Insulin in einem ersten Peak, der „akuten Phase“, freigesetzt (Fischer, Hommel 1975; Barrett 2003). Bei anhaltendem Reiz wird Insulin neu synthetisiert und nach etwa einer Stunde als zweiter Gipfel, der „chronischen Phase“, zunehmend mit noch gespeicherten Vesikeln ins Blut abgegeben (Schatz 1977, Gerich et al.1976, Mineo et al. 1994, Barrett 2003).

Beim eigentlichen Freisetzungsvorgang (Abb.2) werden die β -Granula durch Ca^{++} -abhängige Verkürzung von Mikrofilamenten an die Plasmamembran bewegt, welche mit der Granulamembran verschmilzt. Auf den Sekretionsreiz hin rupturiert die Membran und gibt Insulin und C-Peptid in den extrazellulären Raum ab. Dieser Vorgang ist cAMP-abhängig und wird als Emiozytose bzw. besser Exocytose bezeichnet (Gerich et al.1976, Pschyrembel 2007). Der Verteilungsraum des Insulins entspricht beim Rind etwa dem Blutvolumen (McCann, Reimers 1985a).

Rezeptor und Signalkaskade

Der Insulinrezeptor der Zielzellen gehört zur Klasse der Rezeptor- Tyrosin- Kinasen (RTKs) und besteht aus jeweils doppelten extrazellulären α - Ketten und angrenzenden transmembranal ins Zellinnere reichenden β - Untereinheiten. Die Ligandenbindung induziert eine Konformationsänderung der α - und β - Untereinheiten, die Hemmwirkung der α -Untereinheit auf die Tyrosinkinase der β - Kette entfällt, Folge ist letztendlich die Autophosphorylierung und Aktivierung der Tyrosinkinase am intrazellulären freien Ende der β -Untereinheit (Roman 2003). Nun können Tyrosinreste des Insulin- Rezeptor-Substrats 1 (IRS1) phosphoryliert werden, über eine Enzymkaskade weiterer Kinasen wird letztendlich die Proteinkinase B (PKB) aktiviert. Diese stimuliert die Wanderung der GLUT 4 aus internen Membranvesikeln zur Plasmamembran.

Durch Verlagerung der GLUT 4 in die Plasmamembran steigt die Anzahl der **Glucosetransporterproteine** auf der Zelloberfläche. Demnach verändert **Insulin** nicht die K_m des Glucosetransportsystems, sondern **steigert die Maximalgeschwindigkeit** (Löffler 2007) durch Erhöhung des Transportmaximums. Ein Absinken des Insulinspiegels führt danach zum endocytotischen Abzug der Transporter aus der Membran (Nelson und Cox 2005b).

Die Insulinanbindung erfolgt mit Sättigungskinetik und die maximale Wirkung wird bereits bei einem Besatz von ca. 20% der Rezeptoren erreicht (Fischer 1994, Carpentier 1989).

Die Insulinrezeptoren werden in zwei durch **alternatives Spleißen** des Exons 11 entstehenden **Isoformen** ausgebildet. Die Isoform A kennzeichnet das Fehlen und die Isoform B das Vorhandensein einer Sequenz aus 12 Aminosäuren am carboxyterminalen Ende der α - Untereinheit. Die Isoform B ist die dominierende Form in der Leber und weist eine geringere Insulinaffinität auf als Isoform A (Calzi et al. 1997). Isoform B wird bei Ratten signifikant stärker im weißen Fettgewebe ausgebildet. Eine Fettgewebszunahme induziert

zudem die Umschaltung des alternativen Spleißens von der Isoform A zur Isoform B (Serrano et al. 2005).

Wirkung

Insulin ist prä- und postnatal ein Hormon wachstums- und entwicklungsfördernder Wirkung (Wittmann 2005) und kann als das eigentliche anabol wirkende Hormon bezeichnet werden. Es erhöht in praktisch allen Geweben den in die Zellen gerichteten Glucose- und Aminosäuretransport, speziell bei Wiederkäuern auch den des Acetats (Karg 1994).

Insulin erhöht die periphere Glucoseaufnahme (Muskel, Fettgewebe) durch erhöhte Translokation der GLUT 4 in die Plasmamembranen und unterdrückt gleichzeitig die hepatische Gluconeogenese. Positive Wirkungen auf die muskuläre Proteinbiosynthese und die Lipogenese sowie Hemmung der Lipolyse sind bekannt. Auch beim Wiederkäuer ist Insulin das wichtigste antilipolytische Hormon (Vernon 1981). Die Ketonkörperbildung in den Mitochondrien der Hepatozyten wird unterdrückt (Keller et al. 1988). Die hepatozelluläre Glycogensynthese und Glykolyse werden forciert, der Glycogenabbau verlangsamt.

Die folgende Übersicht zeigt wichtige Stoffwechselwirkungen des Insulins und die zugehörigen Zielenzyme (Tab.3; vergleichende Wirkungen Glucagon, Insulin, Adrenalin siehe Tab.4).

Wirkung auf den Stoffwechsel	Zielenzym
+ Glucoseaufnahme (Muskulatur)	+ Glucosetransporter GLUT 4
+ Glucoseaufnahme (Leber)	+ Glucokinase (Monogastrier, Glucokinasmangel bei Wiederkäuern)
+ Glycogensynthese (Leber, Muskulatur)	+ Glycogen-synthase
- Glycogenabbau (Leber, Muskulatur)	- Glycogen- Phosphorylase
+ Fettsäuresynthese	+ Acetyl-CoA-Carboxylase
+ Triacylglycerinsynthese (Fettgewebe)	+ Lipoprotein- Lipase
- Ketonkörperbildung	- Carnitin-Palmityl-Transferase-1 (CPT-1, Leber)

Tab.3: Wirkungen von Insulin auf den Stoffwechsel: (+) verstärkt, (-) inhibiert [modifiziert nach Nelson und Cox 2005b; Sallmann und Fuhrmann 2005, Keller et al. 1988]

Abbau

Die Wirkung des Insulins als hormonelles Stellglied beruht neben der Sekretionssteuerung auch auf dem raschen und effektiven Abbau (Duckworth 1988, Fischer 1994). Nach Aufnahme des Hormon- Rezeptor- Komplexes in die Zellen (Sonne 1988) erfolgt die Inaktivierung mit der höchsten Enzymaktivität der Thio-Protein-disulfid-Oxidoreduktase in den Hepatozyten durch Reduktion der Disulfidbrücken zwischen der A- und B- Kette des Insulins. Danach schließt sich der proteolytische Abbau an (Möstl 2005, Fischer 1994). Ein Teil des aufgenommenen Insulins wird intakt wieder aus den Zellen abgegeben. Die Leber eliminiert im First Pass auf diese Weise unter nahezu allen Bedingungen 50% des frisch sezernierten Insulins. Auch Lunge und Plazenta sind in nennenswertem Maße zum Insulinabbau befähigt. Des Weiteren wird Insulin in zu vernachlässigenden Mengen mit Körperflüssigkeiten wie Galle, Tränen und Schweiß sowie individuell verschieden renal ausgeschieden (Fischer 1994, Fischer 1976, El Munshid et al.1983). Die Insulinhalbwertszeiten sind tierartlich verschieden und beginnen ab etwa 3 Minuten beim Hund (Fischer 1994). Die von Reinecke (1993) für Kälber und Jungrinder ermittelten Werte lagen durchschnittlich zwischen 7 und 11 Minuten.

Insulinresistenz

Die Pathophysiologie der Insulinresistenz besteht aus einem komplexen Netz von Signalen und ist derzeit noch in großen Teilen ungeklärt. Voraussetzung für die intrazelluläre biologische Wirkung des Insulins ist die Rezeptorbindung. Die Zahl der Insulinrezeptoren ist nicht von der Zellgröße abhängig, vergrößerte Zellen, z.B. Adipozyten, sind also mit weniger Rezeptoren je Flächeneinheit besetzt. Eine Stoffwechsellage, in der physiologische Insulinkonzentrationen lediglich unzureichende biologische Antworten hervorrufen, wird mit dem Terminus Insulinresistenz beschrieben (Kahn 1978, Rizza et al. 1981).

Dieser gestörten Wirkung des Insulins liegen in der Regel:

- Rezeptordefekte (verminderte Rezeptordichte bzw. -affinität),
- Postrezeptordefekte (Störungen der intrazellulären Signalkaskade nach Insulinanbindung),
- seltener Prärezeptordefekte mit verminderter Sensibilität der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln (Pschyrembel 2007, Vernon u. Sasaki 1991) zugrunde.

Insulinresistenz zeigt sich in Form verringerter Insulinsensitivität und / oder Insulinresponse (Abb.3). Die verminderte **Insulinsensitivität** geht mit einer unveränderten maximalen biologischen Insulinantwort einher, die Insulinkonzentration zur Erzielung des halbmaximalen biologischen Effektes (k_m) ist gegenüber den Kontrolltieren jedoch erhöht. Sie kann beispielsweise bei Adipositas und nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus auftreten und ist primär auf einen Defekt auf Rezeptorebene zurückzuführen. Verminderte Rezeptordichte, verringerte Rezeptoraffinität zum Insulin, verminderte Insulin-stimulierte Autophosphorylierung der Tyrosinkinase oder herabgesetzte Tyrosinkinaseaktivität stellen mögliche Ursachen dar (Aner et al.1986).

Bei einer verminderten **Insulinresponse** sinkt die maximale Wirkung des Insulins, während sich die nötige Insulinkonzentration zur Erreichung der halbmaximalen Wirkung von den Kontrolltieren nicht unterscheidet. Sie scheint primär auf Postrezeptorveränderungen zu beruhen. Hier kommt neben Anomalien der Signaltransduktion auch eine Depletion der GLUT-4-Vesikel in Betracht (Kahn 1978 u.1980, Block u. Buse 1989, Bergman et al.1989, Rizza et al 1981, Sasaki u. Watanabe 1990, Garvey et al.1991).

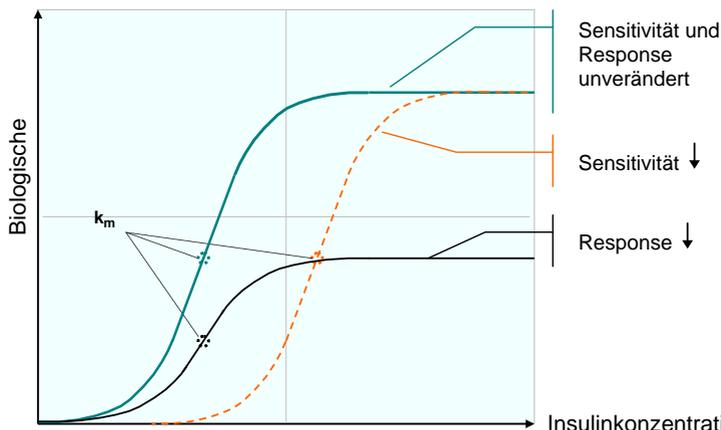


Abb. 3: Formen der Insulinresistenz, schematische Darstellung, nach Rizza et al. 1981

Die **Insulinrezeptorregulation** ist neben Körperfettanteil, Ernährung, GH und Glucocorticoiden auch von der insulin-eigenen Down-Regulation anhängig. Letztere beschreibt die mit steigendem Plasmainsulinspiegel korrelative Verminderung der Rezeptorkonzentrationen (Karg 1994).

Mit zunehmendem Alter sinken außerdem die Insulinrezeptorexpression und auch die mRNA- und Proteinkonzentrationen der zugehörigen Insulinrezeptorsubstrate IRS-1 und

IRS-3. Die Down- Regulation der frühen Komponenten in der Signaltransduktionskaskade des Insulins ist verbunden mit einer altersbedingten Insulinresistenz (Serrano et al. 2005).

Besonderheiten der Wiederkäuer

Insgesamt spricht der Blutzuckerspiegel von Wiederkäuern deutlich weniger auf die senkende Wirkung des Insulins an als bei monogastrischen Spezies, sie gelten als von Natur aus wesentlich insulinresistenter (McDowell 1983, Hasegawa et al. 1992).

Mc Grattan (2000) bestätigte Unterschiede in der Bindungsaffinität und der Konzentration der Insulinrezeptoren für Leber-, Muskel-, Fettgewebe jedes Einzeltieres an Rindern und Schafen. Die unterschiedliche Gewebesensitivität für Insulin könne demnach den Nährstofffluss unter anderem auch in die Fettspeicher beeinflussen.

Nach Trenkle (1970b) ist unter Mastbedingungen mit zunehmender Körpermasse ähnlich adipösen Menschen mit einem Anstieg der durchschnittlichen Insulinwerte zu rechnen.

2.2.2. Glucagon (Pankreasglucagon)

Aufbau

Das bovine, aus 29 Aminosäuren bestehende Einkettenprotein (Bromer et al.1971) weist in seiner Primärstruktur im Vergleich zu anderen Säugerspezies mit Ausnahme des Meerschweinchens keine Differenzen auf (Floyd et al. 1977) und wird in den α - Zellen des Pankreas synthetisiert.

Sekretion

Glucagon wird postprandial zusammen mit Insulin sezerniert und verhindert dabei eine insulininduzierte Hypoglycämie (Karg 1994).

Ein abgesenkter Blutglucosespiegel löst die Ausschüttung von Glucagon aus und vermindert die Freisetzung von Insulin. Bei Wiederkäuern stimulieren Propionat und Butyrat die Ausschüttung von Glucagon (DeJong 1982, Brockman 1982). Aminosäuren sind, ebenso wie für Insulin, ein starker Ausschüttungsreiz für Glucagon (Unger und Lefebvre 1972).

Wirkung und Rezeptor

Seine Wirkungen entfaltet Glucagon nach Bindung an die Glucagonrezeptoren der Hepatozyten über die Stimulierung einer Adenylatzyklase und der folgenden Umsetzung von ATP zu cAMP. Dieser Second Messenger phosphoryliert die Zielenzyme (Nelson, Cox 2005b).

Glucagon hat praktisch die **gegenteilige Wirkung von Insulin** (insulinantagonistisch), indem es die Glycogenolyse, die Gluconeogenese und die Lipolyse fördert (Möstl 2005). *Tab.4* gibt eine vergleichende Übersicht über die Wirkungen von Glucagon, Insulin und Adrenalin auf verschiedene Stoffwechselprozesse.

In der Summe seiner metabolischen Wirkungen führt Glucagon zu einem **Anstieg des Blutglucosegehaltes**. Die Aktivierung der Glycogen-Phosphorylase (Cahill et al. 1957) und Hemmung der Glycogen-Synthase steigern den Nettoabbau von Leberglycogen. Gleichzeitig inhibiert es den glycolytischen Abbau von Glucose in der Leber und regt die Gluconeogenese (Unger und Lefebvre 1972) mittels Aktivierung der Fructose-1,6-bisphosphatase und Inaktivierung der Phosphofruktokinase-1 und der Pyruvat-Kinase an. Glucogene Aminosäuren werden dazu aus dem Muskelgewebe freigesetzt und vermitteln so die proteinkatabole Wirkung von Glucagon. Im Fettgewebe aktiviert Glucagon die Triacylglycerin-Lipase zur Erzeugung freier Fettsäuren als Alternativbrennstoff, um Glucose für das ZNS aufzusparen.

Offenbar hat Glucagon beim Wiederkäuer nur geringe lipolytische Wirkungen. Diese waren entweder nicht signifikant nachweisbar oder traten bei in vivo- Studien erst bei Gabe unphysiologisch hoher Dosierungen von Glucagon auf (Young et al.1998, Etherton et al.1977).

Gewebe	Wirkung	Insulin	Adrenalin	Glucagon
Leber	Fettsäuresynthese	↑	↓	↓
	Fettsäureoxidation	↓	↑	↑
	Gluconeogenese	↓	(-)	↑
	Glycogenolyse	↓	↑	↑
	Glycogensynthese	↑	↓	↓
	Ketonkörperbildung	↓	(-)	↑
Muskel	Glucoseaufnahme	↑	↑	-
	Glycolyse	↑	↑	-
	Glycogenolyse	↓	↑	-
	Glycogensynthese	↑	↓	-
Fettgewebe	Glucoseaufnahme	↑	↓	(↓)
	Lipogenese	↑	↓	(↓)
	Lipolyse	↓	↑	(↑)

Tab.4.:
Wirkungen von Insulin, Glucagon und Adrenalin auf Muskel-, Leber- und Fettgewebe (nach Fallert-Müller 2006),

Erläuterung:
↑ Aktivierung,
↓ Hemmung,
- wirkungslos

Abbau

In Abhängigkeit von den Blutspiegeln werden direkt nach der Sekretion 10- 50% des Glucagons in der Leber abgebaut, der bedeutendste Teil des Abbau- und Ausscheidungsprozesses findet insgesamt hier statt (Röjdmarm et al. 1978, El Munshid et al. 1983).

2.2.3. Growth Hormon (Somatotropes Hormon, Somatotropin, GH)

Dieses 191 Aminosäuren große Peptidhormon weist eine speziegebundene und von einer theoretischen Ausgangsstruktur evolutionär ableitbare Sequenz auf (Wallis 1989). Aschner beschrieb bereits 1909 an hypophysectomierten Hunden Wachstumsstillstand sowie zunehmende Fetteinlagerung und so schon vor fast 100 Jahren wesentliche Wirkungen des GH.

Erhöhte Wachstumshormonkonzentrationen reduzieren die Aktivitäten von Enzymsystemen des Pentosephosphatzyklus und der Fettsäuresynthetase (Etherton, 1989) sowie die Glucoseverwertung im Fettgewebe und hemmen so die Lipogenese. Die resultierenden **erhöhten Blutglucose- und Insulinspiegel** gehen zugleich mit **herabgesetzter Insulinempfindlichkeit** des Fettgewebes und der Leber einher. Durch diese **induzierte Insulinresistenz** steht die Glucose vermehrt für die Muskulatur und die Milchdrüse zur Verfügung. In Muskel und Skelett wird das Wachstum des Weiteren direkt durch GH oder über IGF-1 stimuliert (Meyer, Karg 1989). Molento et al. (2000) folgerten daraus die synergistische Wirkung von Insulin und Somatotropin auf die IGF 1- Sekretion und den mammären Proteinstoffwechsel.

Bezüglich der **Laktogenese** sichert GH durch die Senkung von insulingebundenem Glucoseumsatz und Fettsynthese in extramammären Geweben die Bereitstellung der Energie und Nährstoffe für die Milchdrüse (Baumann 1991, Vernon 1982, Hart 1983). GH stimuliert die hepatische Gluconeogenese. Es ist nicht sicher geklärt, ob das Hormon einen direkten Einfluss auf die Gluconeogenese ausübt oder ob die Wirkung durch Hemmung peripherer Glucoseutilisation zustande kommt. Durch Steigerung der Lipolyserate trägt es zur Bereitstellung alternativer Energie aus Fettsäuren und Ketonkörpern bei (Sallmann, Fuhrmann 2005) und senkt im Falle eines Energieüberschusses die Lipogeneserate (Capuco u. Akers 2002).

Der Stoffwechsel laktierender Tiere steht unter wesentlichem GH-Einfluss (Bines et al. 1983), die durchschnittlichen Insulinspiegel sinken und die Stimulierbarkeit der Sekretion durch jegliche Substrate ist limitiert (Lomax et al. 1979, Sartin et al. 1985).

2.2.4. Somatostatin

Hierbei handelt es sich um ein kurzkettiges Peptidhormon aus 14 Aminosäuren, welches zentralnervös und in der Körperperipherie zu finden ist (Benoit et al. 1990, Karg 1994).

Hypothalamisches Somatostatin beeinflusst primär die hypophysäre Somatotropin- und Thyreotropinsekretion.

Peripheres Somatostatin der δ -Zellen der Langerhansschen Inseln wird bei erhöhten Plasmaspiegeln von Glucose, Amino- und Fettsäuren freigesetzt. Es hemmt die Somatotropin-, TSH-, Insulin- und Glucagonausschüttung. Ausschüttungsreiz des Somatostatins der δ -Zellen sind erhöhte Plasmaspiegel von Glucose, Aminosäuren und Fettsäuren.

Erhöhte Somatostatinkonzentrationen im Blut bewirken bei Kühen eine herabgesetzte Insulinresponse der peripheren Gewebe (ROSE et al. 1996). Deutlicher ist dieser Effekt bei Kühen in der Spätlaktation zu beobachten, während die Manifestation bei Kühen in der Frühlaktation nur gering ist (Rose et al. 1996).

Bezüglich der Glucosetoleranz ergibt die Zusammenfassung der negativen Wirkungen auf Insulin- und Glucagonsekretion eine **Neigung zur Senkung des Blutzuckerspiegels** (Fischer 1994, Pschyrembel 2007).

2.2.5. Glucocorticoide

Diese Abkömmlinge des Cholesterins werden in der Nebennierenrinde, vorwiegend in der Zona fasciculata, gebildet und überwiegend als Cortisol (Hydrocortison), weniger als Cortison sezerniert. Schon der Name besagt die primäre Wirkung dieser Hormone auf den Glucosstoffwechsel. Jeglicher Stress bewirkt über hypothalamische CRF- Sekretion und hypophysäre ACTH- Ausschüttung eine gesteigerte Bildung von Glucocorticoiden und folgend eine vermehrte Bereitstellung von Energie. Fett und Proteine werden mobilisiert und die Gluconeogenese stimuliert, eine **Erhöhung der Blutglucosekonzentration** schließt sich an, (Sallmann, Fuhrmann 2005).

Ebenfalls beim Rind wurde, wie auch bei anderen Spezies inklusive des Menschen (nicht aber bei Hund und Katze), ein deutlicher circadianer Sekretionsgrundrhythmus festgestellt. Dabei sind ein steiler frühmorgendlicher Anstieg in enger Korrelation mit dem Hell- Dunkel-Wechsel, eine kontinuierliche Abnahme der Maxima sowie abendliche Tiefstwerte zu beobachten. Episodische Sekretion in kurzzeitigen Schüben tritt nach Stressoreinwirkungen wie Schmerz, Angst oder Krankheit auf (Thun 1987; Thun, Schwartz-Porsche 1994).

Von den komplexen Wirkungen der Glucocorticoide soll in dieser Arbeit nur auf die den Energiestoffwechsel betreffenden Effekte näher eingegangen werden.

Glucocorticoide beeinflussen offenbar nicht die Bindung des Insulins an den Rezeptor (Block u. Buse 1989). Sie entfalten ihre Wirkung vielmehr über die Senkung von Insulinausschüttung und die Depletion von verfügbaren Insulinrezeptoren. An isolierter Rattenmuskulatur konnte die glucocorticoidinduzierte Insulinresistenz durch die **direkte Hemmung der Translokation der GLUT-4-Transportproteine in der Zellmembran** nachgewiesen werden (Weinstein et al. 1995, Sallmann, Fuhrmann 2005). Dexamethason-behandeltes Pankreasgewebe von Ratten exprimierte **weniger GLUT-2** in die Zellmembran und wies nachfolgend eine **verminderte** Glucose- stimulierte **Insulinsekretion** auf (Gremlich et al. 1997).

Die insbesondere stressinduzierte Stimulierung der Gluconeogenese beruht primär auf der Verstärkung und Verlängerung der Effekte von Glucagon und Adrenalin (Löffler 2007, Staiger et al. 2007, Trenkle 1978; Hamada et al. 1987). Die antilipolytischen und antiketogenen Wirkungen gründen in einer Verminderung des lipolytischen Effektes des Adrenalins (Harber u. Weinstein 1992). Die proteinkatabole Wirkung der Glucocorticoide

geht aus der Aktivierung von Proteinasen hervor, der Hemmung der Proteinbiosynthese und der Stimulierung der Proteolyse (Sallmann, Fuhrmann 2005; Karg 1994, Thun 1994).

2.2.6. Catecholamine (Adrenalin und Noradrenalin)

Zu dieser Gruppe, chemisch vom 1,2-Dihydroxybenzol (Synonym: Brenzcatechin) und Tyrosin abgeleiteter biogener Amine, gehören z.B. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin. Die Regulation der Biosynthese erfolgt auf nervalem Wege (Möstl 2005). Adrenalin oder Noradrenalin werden in Stresssituationen aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks durch nervale Impulse ausgeschüttet (Pschyrembel 2007; Döcke, Kemper 1994).

Die Wirkungsvermittlung der Catecholamine auf die Zielzellen geschieht über α - und β -Rezeptoren; speziell die Übertragung der stoffwechselrelevanten Effekte auf Leber (Glycogenolyse) und Fettgewebe (Lipolyse) erfolgt über β 2-Rezeptoren, bei einigen Spezies werden neuerdings β 3-Rezeptoren auf den Fettzellen unterschieden. Die intrazelluläre Signalweiterleitung erfolgt dabei unabhängig vom Subtyp des β -Rezeptors durch Aktivierung der Adenylatzyklase und den Anstieg von cAMP als Second Messenger (Berg, Tymoczko, Stryer 2007).

Neben den Effekten auf das respiratorische und das Herz- Kreislaufsystem wirkt Adrenalin primär auf Muskulatur, Fettgewebe und Leber. Es aktiviert den Glycogenabbau in Muskulatur und Leber bei gleichzeitiger Hemmung der Glycogensynthese; regt Gluconeogenese (Leber) und Glycolyse (Muskulatur) sowie die Mobilisierung von Fettsäuren (Lipolyse) an. Die resultierende **vermehrte Bereitstellung von Brennstoffen wie Glucose** bei gleichzeitiger Hemmung der Brennstoffspeicherung wird verstärkt durch eine Stimulierung der Glucagonausschüttung und die Inhibierung der Insulinsekretion über α 2-Rezeptoren (Abb. 2, Tab. 4; Nelson, Cox 2005b; Sallmann, Fuhrmann 2005; Karg 1994). Ist im physiologischen Zustand die ständig gering sezernierte Adrenalinmenge nicht für einen Effekt als Insulinantagonist ausreichend, resultiert die stressbedingte schnelle Freisetzung und Catecholaminwirkung in einem wichtigen Schutzmechanismus gegen Hypoglykämie (Brockman 1982). Auch bei Rindern wurde ein erheblicher Plasmaglucoseanstieg nach Adrenalininjektion festgestellt (McCowell 1983). Für die Erhöhung der Blutglucosekonzentration reichen dabei bereits geringe Adrenalinmengen aus, die noch keine Blutdruckerhöhung bewirken (Möstl 2005; Döcke u. Kemper 1994). Ein durch Insulininjektion auf 10 mg/100ml verringerter Glucosespiegel steigt nach Adrenalininjektion von 5 mU/kg KGW innerhalb von 5 Minuten auf das 4,5- 5,7- fache an (Kouider, Kolb 1980). Dabei fällt die Glucoseantwort auf eine Adrenalininjektion bei Tieren mit hohen Zuchtwerten für Milchfett signifikant höher aus als bei Tieren mit geringerer genetischer Veranlagung (Bridges et al.1987).

Nach Halbwertszeiten zwischen 20 Sekunden und 10 Minuten erfolgt die Inaktivierung durch Aufnahme in die sympathischen Nerven oder die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, durch enzymatische Inaktivierung mittels Catecholamin-O-Methyltransferase und Monoaminoxidase oder Abbau zu Vanillinmandelsäure (Möstl 2005).

2.2.7. Adipozytokine

Die Wirkung bzw. die Rolle dieser im Fettgewebe synthetisierten Protein hormone bezüglich Stoffwechselerkrankungen ist bislang vorwiegend an Labortieren und dem Menschen beschrieben.

Adiponectin

Dieses 226 Aminosäuren umfassende und Strukturhomologien zum Kollagen VIII und X sowie zum Komplementfaktor C1q aufweisende Protein wurde im menschlichen Plasma in hohen Leveln nachgewiesen.

Die Reduktion der Adiponectinexpression ist im Versuchstiermodell assoziiert mit der Ausbildung einer Insulinresistenz. Die vermehrte Zufuhr von Adiponectin wird von der

Reduktion der Plasmaglukose sowie einer gesteigerten Insulinsensitivität der Gewebe begleitet.

Adiponectin steigert weiterhin die Fettsäureoxidation in den Geweben, was zu reduzierten Fettsäureplasmaspiegeln sowie reduzierten intrazellulären Triglyceridgehalten in Leber und Muskel führt (Diez et al. 2003).

Leptin

Die Serumkonzentration von Leptin steigt proportional bei verschiedensten Spezies mit der Zunahme des Körperfettgehaltes. Leptin ist der zentrale Mediator der negativen Rückkopplung bei der Homöostase des Energiehaushaltes. Leptinzufuhr führt zu verminderter Futtermittelaufnahme, gesteigertem Energieverbrauch und Gewichtsverlust. Leptin bewirkt einzigartige metabolische Effekte, es dezimiert Fett in der Leber und in peripheren Geweben (Cohen und Friedman 2004, McNamara et al. 2007).

Interleukin 6

Circa 30 % des zirkulierenden IL-6 werden nicht durch Leukozyten, sondern durch das Fettgewebe produziert. Daher ist IL-6 als Adipokin zu deklarieren (Mohamed-Ali et al. 1997). IL-6 wird bei Adipositas vermehrt sezerniert und ruft Insulinresistenz in Geweben wie Leber, Muskulatur und Fett hervor. Hormone wie Insulin, TNF- α , IL-6, Katecholamine und Wachstumshormon, welche die Insulinempfindlichkeit vermindern, stimulieren die IL-6-Produktion (Fasshauer et al. 2004).

2.2.8. Gastrointestinalhormone

Diese Gruppe von Hormonen und biologisch aktiven Polypeptiden steuert parakrin motorische und sekretorische Vorgänge am Magen- Darm- Kanal (Hartmann 1994, Vaupel 2004). Des Weiteren treten auch geringe Wirkungen auf den Gesamtstoffwechsel auf.

Gastrin

Dieses Heptadecapeptid ist strukturell eng mit dem Cholecystokinin verwandt und wird in den G-Zellen von Magen und Duodenum gebildet. Neben Stimulierung der HCl- und Pepsinogenproduktion fördert es die Glucagonsekretion (Pschyrembel 2007) nach Nahrungszufuhr oder cholinergischer Anregung über den Nervus vagus. Die Sekretion wird unter anderem gehemmt durch Somatostatin, Sekretin und GIP.

GIP

Das Gastric Inhibitory Polypeptide wird in der Duodenal- und Jejunalschleimhaut gebildet und verstärkt die Insulinsekretion nach Futteraufnahme; hemmt gleichzeitig die Motorik der oberen Abschnitte des Magen- Darm- Traktes. Freisetzungstimulus sind Aminosäuren- bzw. Glucoseresorption (Möstl 2005, Fischer 1994).

Sekretin

Nach Säureübertritt aus dem Magen wird Sekretin aus den S-Zellen des Duodenums freigesetzt. Es stimuliert unter anderem die Bicarbonatproduktion in Pankreas und Leber und hemmt gleichzeitig die gastrininduzierte Magensekretion und -motilität.

CCK

Cholecystokinin bzw. Pancreozymin ist ein dem Gastrin strukturell ähnliches Polypeptid aus 33 Aminosäuren und wird im Duodenum und oberen Jejunum nach Stimulation durch Lipide, Proteine, Wasserstoff- und Kalziumionen freigesetzt. Die wesentliche Wirkung besteht in der Steigerung der Sekretion der Pankreasenzyme und der Förderung der Gallenblasenkontraktion (Pschyrembel, 2007).

Somatostatin

Peripheres, in den pankreatischen δ -Zellen und im Pankreasvenenblut nachgewiesenes Somatostatin stimmt in Struktur, Eigenschaften und Wirkung mit dem hypothalamischen Somatostatin überein (Spiess et al. 1979, Fischer 1994). Die parakrinen Wirkungen bestehen vornehmlich in der Inhibition der Ausschüttung von Glucagon und Insulin aus den benachbarten α - und β - Zellen des Pankreas und der Hemmung von Biosynthese und Sekretion der verschiedenen gastrointestinalen Hormone.

Enteroglucagon

Enteroglucagon weist dem Pancreasglucagon analoge chemische und immunologische Eigenschaften auf, wirkt allerdings bei Nahrungszufuhr positiv auf die Insulinfreisetzung und wird in Colon und Ileum gebildet (Fischer 1994, Pschyrembel 2007).

2.3. Einflussgrößen auf das Glucose – Insulin – System

2.3.1. Lebensalter

Das Lebensalter übt den größten Einfluss auf die Glucosetoleranz aus (Staufenbiel 1987, 1990, 1992; Reinecke 1993; Burkert 1998; Weber 2006).

Bei Tränkkälbern ist die Insulinkonzentration ähnlich den Monogastriden postprandial am höchsten und im Tagesverlauf an die Glucoseplasmakonzentration gekoppelt (Hart et al. 1981, Hartmann et al. 1982).

Mit fortschreitender Entwicklung der Rumination bei Kälbern sinkt die Glucosetoleranz, die Insulinempfindlichkeit der Gewebe nimmt ab (Palmquist et al. 1992). Für Ratten (Daughaday et al., 1982) und Rinder (Breier et al., 1988) ist bekannt, dass die Insulinkonzentrationen perinatal gering sind und im Laufe der Entwicklung ansteigen. Demgegenüber sinkt die Anzahl der Insulinrezeptoren im bovinen Muskelgewebe zwischen dem 3.-5. Lebensmonat als Ausgangswert bis zum 16. Lebensmonat auf etwa ein Drittel (Boge et al. 1995).

2.3.2. Oestrus, Laktation / Milchleistung und Trächtigkeit

Zyklische Büffelfärsen mit einem Alter von 2- 4 Jahren und einer Lebendmasse von 275-400 kg weisen einen signifikant höheren Glucosebasalspiegel auf ($p < 0,05$) als in Alter und Gewicht vergleichbare anoestrische Tiere (Sharma et al. 1998).

Zyklische Färsen und zyklische laktierende Kühe haben höhere Blutzuckerkonzentrationen als azyklische Tiere. Das deutet darauf hin, dass zur Wahrung der reproduktiven Funktionen eine bestimmte Blutglucoseschwelle überschritten werden muss (Manowar u. Singh 2001).

Die Milchleistung korreliert indirekt mit der Blutglucosekonzentration ($r = -0,482$). Dies wiesen Untersuchungen von Samanc et al. (1999) an Holstein-Friesian Färsen und Kühen während der ersten 5 Laktationen aus. In der 2. Woche post partum wurden signifikant höhere Milchleistungen bei Kühen der 2. und 3. Laktation als bei den Tieren der 5. Laktation festgestellt, die Färsen wiesen die niedrigste Milchleistung aus. Die durchschnittlichen Blutglucosekonzentrationen waren gleichzeitig bei Färsen und den Kühen der 5. Laktation höher als bei Tieren der 2. und 3. Laktation.

Übereinstimmende Ergebnisse lieferten Henricson et al. (1977), die vier Wochen post partum ermittelten Glucosekonzentrationen sanken hier von der ersten bis zur dritten Laktation im Mittel um etwa ein Fünftel bei signifikanter Heritabilität. Obwohl Glucose- und Ketonkörperkonzentrationen nicht signifikant korrelierten, stieg der Hyperketonämieindex von der ersten zur dritten Laktation mit zunehmender Milchleistung und einhergehender schnellerer Reduktion des Glucosepools als predisponierende Faktoren von 3,5% auf über 22% an. Im Hinblick auf die festgestellte starke Heritabilität der Hyperketonämie wird empfohlen, Zuchtbullen nur von nicht Hyperketonämie - anfälligen Muttertieren zu selektieren.

Bei Milchkühen mit hoher Leistung gibt es einen Zusammenhang zwischen der Glucosehalbwertszeit im ivGTT und der Anzahl der Tage post partum bis 6 Wochen nach der Geburt (Giesecke et al. 1987). Gleichzeitig sank während dieser Untersuchungen bei Kühen und Färsen die Blutglucose bis 3 Wochen post partum und stieg dann bis zur 9.-12. Woche post partum signifikant an. Das Plasmainsulin sank auf ein Minimum in der 3. Woche post partum und stieg bis zur 9.-12. Woche wieder auf prepartale Level. Die Halbsättigungskonstante der Insulinrezeptoren auf den Erythrozyten stieg dabei 2,7-fach von 6 Wochen vor der Geburt bis 6 Wochen p.p. und sank danach auf 42% vom Maximalwert bei 9 Wochen. Die Insulinaffinität zu den Rezeptoren verminderte sich parallel zum Plasmainsulinverlauf und schwächte so zusätzlich die Wirkung (Giesecke, Wiesmayr, Ertl 1987a).

In Abhängigkeit von der Milchleistung zeigen hochleistende Tiere niedrigere Glucose- und Triacylglyceridwerte und höhere Level an nicht veresterten Fettsäuren als vergleichsweise Kühe mit geringerer Leistung (Gueorguiev et al. 1995). Dabei wurde eine negative Korrelation zwischen Glucose und nicht veresterten Fettsäuren beobachtet und eine positive zwischen Glucose und Cortisol. Das entspricht den Ergebnissen von Lean et al. (1992), die eine positive Beziehung zwischen Milchleistung und β -Hydroxybutyratkonzentration und eine negative zwischen Glucose und β -Hydroxybutyratkonzentration nachwies. Zudem sinken Serumglucose und Cholesterolkonzentration signifikant mit steigender Milchleistung (Lean et al. 1992).

2.3.3. Fütterung

Futtermenge, Fütterungsfrequenz, Rationszusammensetzung und Energiegehalt beeinflussen in entscheidender Weise die Insulinsekretion. Vermehrte Verabreichung von die Insulinsekretion stimulierenden Futtermitteln zieht erhöhte Insulinspiegel nach sich.

Es treten erhöhte Insulinkonzentrationen bei Lämmern mit erhöhter Aufnahme verdaulichen **Proteins** bei gleichem Energiegehalt der Ration auf (Waghorn et al. 1987). Der Rohproteingehalt der Ration hat bei Rindern dabei keinen Einfluss auf die Basalkonzentrationen von Glucagon, Insulin und Glucose (De Boer u. Kennelly 1989; Guerino 1989).

Erhöhter **Laktose**gehalt in der Vollmilch im Vergleich zum Kolostrum führt zu erhöhten Glucose- und Insulinkonzentrationen nach der Fütterung (Grütter und Blum 1991). Ein erhöhter **Konzentrat**futteranteil hat bei laktierenden Kühen und jungen Ochsen vergleichbare Wirkungen (Lees et al. 1990, Maers 1993). Eine konzentratreiche Ration bewirkt im Vergleich zu einer grobfutterbetonten bei Schafböcken eine Erhöhung der Insulinsensibilität der Gewebe (Sano et al. 1992).

Eine **Fett**zulage kann zur Anhebung der basalen Insulinspiegel und größeren, der Laktogenese entgegengerichteten Insulin-/ Glucagonquotienten führen sowie eine Senkung der Insulinempfindlichkeit nach sich ziehen (Cummins und Sartin 1985, Palmquist und Moser 1981, Kennedy et al. 1992).

An **intensiv** gefütterten Mastkälbern kann man Glucoseintoleranzen mit unphysiologisch hohen Glucose- und Insulinkonzentrationen sowie Insulinresistenzen nachweisen (Palmquist et al. 1992; Hostettler- Allen et al. 1994). Die Insulinrezeptordichte im Skelettmuskel ist bei intensiv gefütterten Mastkälbern niedriger als bei konventionell ernährten Mastkälbern gleichen Alters (HUGI et al. 1998).

Die durch eine **Anionen**- reiche Diät hervorgerufene metabolische Azidose führt bei Kühen während des ivGTT zu signifikant höheren ($p=0,01$) Glucose- und niedrigeren Insulinwerten als bei Tieren mit Kationen-induzierter metabolischer Alkalose (Bigner et al. 1996).

Erhöhte **Fütterungsfrequenz** führt bei weiblichen Schafen zu erhöhten Glucose- und Insulinkonzentrationen sowie geringeren Glucagonkonzentrationen. Außerdem regelt sich postprandiale Glucose- und Insulinanstiege schneller wieder auf Basalniveau zurück (Mineo et al. 1990). Bei laktierenden Kühen wurde dies nicht festgestellt (Sutton et al. 1986, Mineo et al. 1990c). Eine restriktive Fütterung verminderte bei laktierenden Muttertieren die Insulinsensibilität (Metcalf und Weekes 1990).

Hungerperioden haben ein Absinken der Insulinkonzentration und der Glucose-Clearance-Rate zur Folge. Nach dem Wiederaufüttern steigen Glucose- und Insulinwerte steil und über das Ausgangsniveau an (Meirhaeghe et al. 1988, Athanasiou und Phillips 1978).

2.3.4. Rasse

Bossart et al. (1985) vermuteten eine genetische Beeinflussung der Insulinsekretion, da im Vergleich von HF- und Simmentaler-Ochsen die Glucosekonzentrationen vergleichbar waren, die HF- Tiere allerdings höhere Insulinpeaks und kürzere Glucosehalbwertszeiten auswiesen.

Auch Giesecke et al. (1987a), Karg (1989), Beaver et al. (1989), Sano et al. (1991 und 1993b) stellten unter anderem zwischen verschiedenen Milchrind- bzw. Fleischrindrassen signifikante Differenzen der Insulinpiegel bei vergleichbaren Glucoseparametern fest. Rischk (1993) ermittelte bei weiblichen Masthybriden im 18. Lebensmonat stärkere Insulinantworten und höhere Glucosebasalpiegel als bei Schwarzbunten Rindern.

2.3.5. Haltungsbedingungen

Beim Vergleich der Blutparameter nichttragender Färsen in 270 und 1700 Meter über dem Meer lässt sich der Einfluss der Höhe in Form einer nicht-signifikanten Absenkung der Blutglucose, der Lipide und des Cholesterols bei der Gruppe in 1700 Metern als Hinweis auf den niedrigeren Energiestatus dieser Tiere feststellen (Bhuvnesh et al.2000).

Der Stress einer kalten Umgebung im Vergleich zu einer thermoneutralen übt keinen signifikanten Einfluss auf die Insulinsekretion nach Infusion von Glucose (oder auch Arginin und Butyrat) aus. Jedoch besteht die Tendenz, dass die Sensitivität der Insulinfunktion nach exogener Glucoseinfusion und die Insulinclearance durch Kältestress verstärkt werden (Itoh et al. 1997).

Im Gegensatz dazu vermindert Hitzestress die Insulinantwort nach Butyratinfusion und verstärkt die Glycagonfreisetzung nach Arginin- und Butyratinfusion. Die Insulinfreisetzung nach Glucose- und Arginininfusion blieb wiederum unbeeinflusst (Itoh et al.1998).

Hitzestress ist ebenso verantwortlich für die Verringerung von Plasmaglukose und freien Fettsäuren sowie der Leberenzymaktivität. Die Futter-, Energie- und Proteinaufnahme sank dabei um 23% bei hitzestressierten Färsen im Vergleich zu thermoneutral gehaltenen. Futterrestriktion allein führte zu stabiler Plasmaglukose bei ansteigenden Leberenzymen sowie freien Fettsäuren (Ronchi et al. 1999).

2.3.6. Weitere Einflussfaktoren

Abstammung

Die Unterschiede der Konzentrationen von GH, Insulin, T3 und T4 sind bei monozygoten Zwillingskälbern zwischen den Paaren signifikant für alle Hormone und bis zu 10,5 mal höher als innerhalb der Paare, was eine wesentliche erbliche Komponente der Hormonkonzentrationen nahe legt (Touchberry 1990).

Körperfettgehalt

Mit Zunahme des Körperfettgehaltes steigt der basale Insulinpiegel und sinkt die Zahl der auf den Zelloberflächen exponierten Insulinrezeptoren (McCann und Reimers 1986, Kennedy et al. 1987). Letztendlich wird eine Insulinresistenz ausgebildet.

Stress

Die stressbedingte Beeinflussung des Glucose- Insulin- Systems beruht vornehmlich auf Wirkungen von Catecholaminen und Glucocorticoiden und ist unter den Punkten 2.2.5. und 2.2.6. beschrieben.

Geschlecht

Die basalen Glucose- und Insulinkonzentrationen sowie die maximalen Insulinkonzentration über dem Basalspiegel und die Glucosehalbwertszeiten im ivGTT entwickeln sich bis zum 2. Lebensjahr geschlechtsunabhängig (Burkert 1998, Rischk 1993). Die bei adulten Tieren vorliegenden Unterschiede zwischen den Geschlechtern gründen größtenteils auf Laktation und Laktationsstadium der weiblichen Tiere.

2.4. Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels

2.4.1. Hypoglykämie

Dieser verminderte Blutglucosespiegel und die unzureichende Versorgung des Gehirns mit Glucose führen zunächst zu Unwohlsein und geistiger Verwirrung, später zu Koma, Krämpfen und bei extremer Hypoglykämie zum Tode (Nelson, Cox 2005b).

2.4.2. Herabgesetzte Glucosetoleranz

Die Glucosetoleranz beschreibt die Glucoseverwertung eines Organismus. Eine herabgesetzte bzw. eingeschränkte Glucosetoleranz liegt bei erhöhten Serumglucosekonzentrationen vor, welche sich jedoch noch unterhalb der jeweiligen Schwelle für einen Diabetes befinden. Dies betrifft sowohl die Nüchternglucosekonzentrationen als auch die Glucosekonzentrationen nach einem Glucosetoleranztest. Die herabgesetzte Glucosetoleranz ist eine Kombination aus verminderter Insulinsekretion und reduzierter Insulinsensibilität (=Insulinresistenz; IDF 2008).

2.4.3. Hyperglykämie, Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Glucosestoffwechselstörung unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik, ausgehend von einem relativen oder absoluten Mangel an Insulin, die zu chronischer Hyperglykämie führt (Pschyrembel 2007; Williams u. Pickup 1999). Es gibt nach Einteilung der WHO (2008) zwei prinzipielle Formen des Diabetes mellitus.

Typ I Diabetes, früher insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) genannt, ist gekennzeichnet durch den partiellen oder völligen Ausfall der pankreatischen Insulinproduktion und entspricht einem absoluten Insulinmangel. Diese Form entwickelt sich beim Menschen meist im Kindes- und Jugendalter und endet ohne tägliche Insulinzufuhr schnell tödlich.

Beim **Typ II** Diabetes, ehemals nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM), liegt bei verminderter, erhaltener oder sogar erhöhter Insulinproduktion eine verminderte Insulinempfindlichkeit der Gewebe (periphere Insulinresistenz) und daher ein relativer Insulinmangel vor. Typ II tritt vorwiegend bei Erwachsenen auf.

Gestationsdiabetes ist die erstmals während der Trächtigkeit / Schwangerschaft diagnostizierte Hyperglykämie (Pschyrembel 2007; Nelson, Cox 2005b, WHO fact sheet 2008).

Beim Diabetes der Nutztiere handelt es sich zumeist um einen Insulinmangel (IDDM / Typ I), vergleichbar mit dem juvenilen Diabetes des Menschen (Möstl 2005). Man findet in der Literatur verschiedene Fälle dieser Erkrankung bei Rindern beschrieben (Braun et al.2001; Kitchen et al.1990).

Stöber (2006b) sieht die Ursache in der autoimmunen und vermutlich auch infektiobedingten (TBC, BVD, MKS) selektiven Schädigung der β -Zellen der Langerhansschen Inseln. Auch Murondoti et.al. (1999) beschreiben das Auftreten eines Typ I- Diabetes bei einer trächtigen Färse mit persistierender BVD-Virus-Infektion.

Neben den charakteristischen Symptomen Hyperglykämie, Polydipsie, Polyurie und Glucosurie folgen dem Diabetes mellitus weitere typische Stoffwechseleränderungen. Der Defekt der Insulinwirkung führt zu übermäßiger, aber unvollständiger Oxydation von

Fettsäuren in der Leber; diese zieht eine Überproduktion der Ketonkörper Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat nach sich (Ketose) und resultiert in Ketonämie und Ketonurie. Die dabei entstehenden Carboxylsäuren ionisieren, freierwerdende Protonen können die Leistungsfähigkeit des Hydrogencarbonat- Puffersystems des Blutes überfordern und zur metabolischen Azidose bzw. Ketoazidose führen (Nelson, Cox 2005b; Stöber 2006b). Der Glucosetoleranztest ist stark verzögert bzw. die **Glucosetoleranz herabgesetzt** (Taniyama et al. 1999, Stöber 2006b). Er führt nicht zu einer Steigerung des Plasmainsulins bei ohnehin vorliegender Hypoinsulinämie.

Histopathologisch werden je nach Stadium der Erkrankung lymphozytäre Insulinitis, Inselzellnekrosen und Fibrosierungen und dementsprechend abnehmende Anzahl und Größe der Inseln beobachtet (Taniyama et al. 1999).

2.4.4. Ketose, Azidose, Ketoazidose, Lipomobilisationssyndrom

Dieser Komplex umfasst die krankhaften und unter anderem durch Hyperketonämie gekennzeichneten Auswirkungen einer Lücke der bovinen Energieversorgung, die postpartal zu Laktationsbeginn durch den abrupten Wechsel von anaboler zu kataboler Stoffwechsellage und dem damit verbundenen obligaten Energiedefizit bei Milchkühen entsteht. Der genetisch zu hoher Milchleistung veranlagte Organismus ist dabei unfähig, diesen Energieengpass durch umgehende Drosselung der Milchproduktion zu verringern (Stöber 2006a).

Zur Beurteilung der sekretorischen Kapazität der β -Zellen des endokrinen Pankreas bei ketotischen und gesunden Kühen der zweiten Laktationswoche und einer durchschnittlichen 305-Tage-Milchleistung von 7625 Litern führten Samanc et al. (1996) ivGTT und Propionatinfusionstests durch. Die mittleren Glucosebasalkonzentrationen fielen bei den gesunden Kühen höher aus, während die basalen Seruminsulinspiegel zwischen gesunden und ketotischen Tieren nicht signifikant differierten. Die Glucoseabbauraten nach Glucoseinfusion stellten sich in beiden Gruppen ähnlich dar, jedoch war die Insulinreaktion signifikant geringer bei ketotischen Kühen. Nach Propionatinfusion stellte sich ein ebensolcher signifikanter Unterschied der Insulinantwort zwischen gesunden und ketotischen Kühen ein, sowohl in der Initialantwort direkt im Anschluss an die Infusion als auch nach Glucoseogenetisch bedingtem späterem Glucoseanstieg. Der **ivGTT** kann demzufolge zur **Erkennung einer reduzierten endokrinen pankreatischen Sekretionskapazität** in der Frühphase der Laktation genutzt werden (Samanc et al. 1996).

Der vermehrte Anfall von Ketokörpern (Ketoazidose) vermindert die Ansprechbarkeit von Muskel- und Fettgewebe auf Insulin (Stober 2002a).

Die Insulinsekretion von Kühen ist während einer metabolischen **Azidose** beeinträchtigt, was die Glucoseaufnahme in die Gewebe reduzieren kann. Vor einem ivGTT oder der Glucosetherapie einer Ketosebehandlung könnte bei metabolischer Azidose die Insulinantwort mittels Anhebung des pH-Wertes durch orale Natriumbicarbonatinfusion partiell wiederhergestellt werden (Bigner et al. 1996).

2.4.5. Zusammenhang von Energiestoffwechsel und weiteren Krankheitsbildern

Labmagenverlagerung

Als eine mögliche Ursache der Labmagenverlagerung ist aus Sicht des Energiestoffwechsels die depressive Wirkung von Hyperketonämie und Hyperglykämie auf die Pansen-Labmagen-Motorik zu nennen (Dirksen 2006). Diese Atonie selbst kann Ursache für die Gasansammlung und folgende Dorsalverlagerung des Labmagens sein (Constable et al. 1992; Geishauser et al. 1995, 1998).

Tiere mit Labmagenverlagerung zeigen höhere Glucosebasalwerte als die Kontrolltiere, unabhängig von ihrem Ketosestatus. Die Glucoseclearance nach einem ivGTT war trotz einer hohen und lang anhaltenden Insulinantwort bei diesen Patienten verzögert

(Meirhaeghe et al.1988). Samanc et al. (1989) hingegen beobachteten an Tieren mit Labmagenverlagerung zur linken Seite eine reduzierte Sekretionskapazität des Insulins.

Fortpflanzungsstörungen

Insulin und IGF-I haben direkte Wirkung auf das Follikelwachstum (Kanitz et al. 2003). IGF-I beeinflusst neben Follikelzahl auch Reifung und Qualität des dominanten Follikels sowie die Eientwicklung. Die **IGF-I-Wirkung** ist dabei abhängig von der **Seruminsulinkonzentration**. Hochleistungstiere mit verringerter Insulin- und IGF-1-Konzentration zeigen eine suboptimale Stimulation des Follikelwachstums. Insulin- und Glucosemangel lösen zentralnervös im Hypothalamus einen metabolischen Stresszustand aus, gefolgt von reduzierter GnRH- Ausschüttung und nachfolgend verminderter FSH- und LH- Synthese sowie -Ausschüttung.

Kühe mit **Ovarialzysten** (COD, Cystic Ovarian Disease) scheinen im Vergleich zu gesunden Hochleistungsmilchkühen eine **niedrigere Insulinreaktion** nach der Glucoseinfusion im ivGTT zu haben. Dies wird belegt durch signifikant geringere Insulinanstiege und kleinere Insulinmaxima bei Tieren mit COD. Insulin kann somit in der Pathogenese der COD ein wichtiger Faktor sein (Opsomer et al.1999).

Immunkompetenz

Leslie et al. (2000) wiesen enge Zusammenhänge zwischen subklinischer Ketose und der Häufigkeit von Mastitiden im geburtsnahen Zeitraum nach. Die Ursachen liegen demnach in der Verschlechterung der unspezifischen Infektionsabwehr des Euters. Die puerperale Stabilisierung des Stoffwechselhaushaltes und speziell des Energiestoffwechsels führt zu einer verringerten peripartalen Immunsuppression und sinkender Mastitisinzidenz.

2.5. Stoffwechselbelastungstests zur Charakterisierung des Energiestoffwechsels

2.5.1. Nahrungsentzug

Nahrungsentzug simuliert das postpartale laktationsbedingte Energiedefizit. Anhand der Art der Mobilisierung der Körperreserven sind verschiedene Rückschlüsse auf den Stoffwechseltypus des Tieres möglich.

Bei adulten Bullen mit einem hohen Zuchtwert und hoher genetisch determinierter Milchleistung ist ein stärkerer Insulinabfall festzustellen als bei Vergleichstieren. Dies weist darauf hin, dass diese Tiere dem katabolen Stoffwechseltyp zuzurechnen sind (Gränzer et al. 1983). Tiere mit hohem Zuchtwert zeigen allgemein einen schnelleren und stärkeren Anstieg der freien Fettsäuren und einen geringeren der Harnstoffkonzentration im Gegensatz zu Tieren mit niedrigerem Zuchtwert. Erstere decken ihr Energiedefizit somit eher durch Abbau von Körperfett, letztere vermehrt durch Proteinkatabolismus (Hart et al. 1978; Gränzer et al. 1983).

Die genetische Komponente wird auch durch den Zusammenhang der Insulinspiegel der Kälber mit dem Relativzuchtwert für Milch der Elterntiere bestätigt, außerdem konnte im gleichen Versuch die signifikante Korrelation des Wachstumshormons von Milchrindbullen mit dem Zuchtwert für Milch ermittelt werden (Schwab 1986).

Gleichzeitig wird der Zusammenhang zu generativen Körperfunktionen deutlich. McCann und Hansel (1986) ermittelten nach Beginn des Fastens ein Absinken der Insulin- und Glucosewerte diöstrischer Färsen, verbunden mit einem Anstieg der Progesteronkonzentration und einer Verringerung der LH-Sekretion. Die Hypophysen- und Lutealfunktionen waren somit assoziiert mit den fasten- induzierten Veränderungen von Insulin und Glucosemetabolismus.

2.5.2. Substratinfusionen

Kurzkettige Fettsäuren (SCFA)

Die Infusion der kurzkettigen Fettsäuren Propionat, Butyrat und Valerat simuliert einen bei Wiederkäuern physiologischen postprandialen Ausschüttungsreiz für Insulin (De Jong 1982; Frandson, Wilke, Fails 2003; Möstl 2005).

Eulitz-Meder et al. (1988, 1989, 1990) stellten nach Propionatinfusion an monozygoten Zwillingsfärsen negative Zusammenhänge der Blutfettsäure-konzentration mit Milchleistung, Milchfett und Milchprotein heraus sowie eine positive Korrelation von Milchlaktat und der Insulinkonzentration. Allerdings ergaben sich keine Beziehungen zu den Glucosekonzentrationen post infusioem. Ungeachtet der unterschiedlichen Resultate zwischen den Zwillingspaaren ähnelten sich die Ergebnisse innerhalb der Zwillingspaare. Dies spricht für eine **genetische Determinierung endokriner Abläufe**. Nach Butyratinfusion zeigten Färsen mit hohen Konzentrationen an iso- Buttersäure in der folgenden Laktation höhere Fett- und Eiweißmengen und waren anfälliger für die Ketose.

Da Propionat ein physiologisches Produkt der Vormagenverdauung darstellt, ist auch eine orale statt parenterale Gabe möglich. Sano und Takahashi (1988) führten orale Propionatapplikationen bei Färsen durch, die Plasmaglucolevel blieben dabei unverändert und die Insulinlevel stiegen 10 Minuten nach Eingabe zunächst signifikant an, um dann allmählich auf das Ausgangsniveau zu sinken.

GLUCOSEINFUSIONEN

Hyperglykämischer Clamp

Erstmals 1979 für den Menschen beschrieben (DeFronzo et al. 1979) und bereits mehrfach am Rind angewandt (u. a. Sano et al. 1991, 1993; Hostettler-Allen et al. 1993, 1994; McGuire et al. 1995; Hugi et al. 1998; Blum et al. 1999; Holtenius et al. 2000) wird bei dieser Methode der Anstieg der pankreatischen Insulinausschüttung während einer mehrstündigen Glucosedauerinfusion gemessen.

Die Plasmaglucosekonzentration wird während des Versuches auf ein bestimmtes Level angehoben und mittels Variation der Steady- State- Glucoseinfusionsrate auf diesen Wert „festgeklemmt“. Ein Gleichgewicht wird innerhalb von maximal 60 Minuten erreicht. Anhand der Insulinausschüttung kann so die Reaktivität der β -Zellen des Pankreas auf den permanenten Glucosereiz auf Prä- Rezeptor- Ebene quantifiziert werden (DeFronzo et al. 1979; Bergman et al. 1985).

Hyperinsulinämisch- euglykämischer Clamp

Ebenfalls 1979 für den Menschen beschrieben (DeFronzo et al. 1979) und wiederholt an verschiedenen Wiederkäuern angewandt (Weekes et al. 1983; Grizard et al. 1988; Bergman et al. 1989; Faulkner u. Pollock 1990; Sano et al. 1993; McGuire et al. 1995 b; Kaske et al. 2001) dient diese Methode der Charakterisierung der Ansprechbarkeit peripherer Gewebe auf Insulin (DeFronzo et al. 1979). Dabei werden periphere Glucoseutilisation und Hemmung der Lipolyse bestimmt.

Die stetige Insulininfusion mittels einer Insulinpumpe führt zu konstanten supraphysiologischen Insulinspiegeln im Blut, die endogene Glucoseproduktion soll fast vollständig unterbunden und die periphere Glucoseutilisation maximal angeregt werden (JANES et al. 1985 b). Um eine insulinbedingte Hypoglykämie zu verhindern wird der basale Glucosespiegel mittels Glucoseinfusion konstant gehalten („geklemmt“). Diese Steady-State- Glucoseinfusionsrate repräsentiert die periphere Insulinwirkung bei der jeweiligen gewählten Insulinkonzentration. Die Insulinwirkung auf die Lipolyse wird über die Konzentrationsbestimmung der freien Fettsäuren ermöglicht.

Der Anteil des Kraftfutters an einer Ration ist für Veränderungen der basalen Insulinlevel oder der Insulinsensitivität nicht ausreichend (Sternbauer und Luthmann 2002). Im Vergleich konzentratfütterarm und -reich ernährter 5 Monate alter Färsen mittels hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Untersuchungen an der Nachkommenschaft von Schafböcken mit hoher und niedriger Glucosetoleranz bzw. Glucoseclearance (Francis et al.1990) zeigten signifikant höhere Glucosebasalwerte bei Tieren mit geringerer Glucosetoleranz. Sie benötigten zum Aufrechterhalten der Euglykämie bei verschiedenen Insulinniveaus, ebenso nach einer Korrektur der Glucosebasalwerte, stets signifikant mehr infundierte Glucose als „schnelle“ Tiere mit rascher Glucoseclearance. Tiere mit langsamerer Clearance wiesen zudem einen höheren Insulinsensitivitätsindex auf, diesen wiederum auch nach Korrektur der Glucosebasalwerte.

2.6. Intravenöser Glucosetoleranztest

2.6.1. Physiologische Vorgänge beim ivGTT

Für Wiederkäuer eignet sich der orale Glucosetoleranztest infolge der mikrobiellen Verdauungsvorgänge in den Vormägen nicht, stattdessen kommt der intravenöse Glucosetoleranztest zur Anwendung (Hartmann 1994).

Mittels Bolusinjektion von Glucose wird bei nüchternen Tieren die Serumglucosekonzentration deutlich über den physiologischen Bereich hinaus erhöht. Während der Wiederherstellung der Glucosehomöostase durch den Stoffwechsel des Versuchstieres werden Blutproben gewonnen und Serumglucose- und Seruminsulinkonzentrationen bestimmt. Anhand dieser sind verschiedene Parameter, unter anderem Glucosehalbwertszeit und Glucoseumsatz sowie Insulinausschüttung bestimmbar.

Glucosedosis

In der Literatur werden die verschiedensten Angaben über die infundierte Glucosedosis bezüglich Quantität und Bezugsgröße gemacht. Tab. 5 zeigt eine Auswahl.

Glucosedosis	Versuchstiere	Autor, Jahr
1 g / kg ^{0,75} metabol.KGW	Rinder versch. Alters und Geschlechts	Panicke, Staufenbiel, Burkert (1998, 2000); Wilm (1990); Kaneko (1997); Weber (2006)
258 mg/ kg Körpergewicht	Holstein bulls	Anderson et al., 2000
500 mg /kg KGW	Jersey cows, Rinder	Bigner et al., 1996 ; Samanc et al. 1989 ; Hartmann 1994
300 g / Tier	Holstein Friesian cows	Opsomer et al., 1999
1,4 mmol / kg KGW = 252 mg / kg KGW	Rinder	Herzog 2001
350 mg / kg KGW	Rinder	McCann, Reimers 1985
500 mg /kg KGW	Katzen	Link 1998
100 mg / kg KGW	Zwergziegen	Cheema 1997
0,8 mmol / kg KGW = 144 mg / kg KGW	Schafe	Brickhardt et al. 1989
2 g / kg KGW	Ratten	von Schaubert

Tab.5: Eingesetzte Glucosedosen bei verschiedenen ivGTT, Literaturangaben (KGW = Körpergewicht)

Verteilungsraum der Glucose, Körperwasser

Der Verteilungsraum der Glucose während des Glucosetoleranztestes unterscheidet sich bei trockenstehenden, klinisch gesunden, laktierenden oder auch Tieren mit manifester Hepatose nicht und lag im zugehörigen Versuch zwischen 0,106 und 0,111 l/kg (Herzog 2001). Die infundierte Glucose gliedert sich zwischen folgenden Kompartments des Organismus auf: dem intravaskulären Raum und dem extrazellulären Raum. Durch die anzunehmende renale Ausscheidung werden diese Werte schon während der Probenahme verfälscht (Frey 1996). Für die Verteilung im intravaskulären und extrazellulären Kompartiment ist das vorhandene Körperwasser zu berücksichtigen. 45 bis 75% des Körpers bestehen im Mittel aus Wasser. Jüngere Tiere weisen höhere Werte auf, ältere niedrigere. Da Fettgewebe mit 10 – 30% einen niedrigeren Wassergehalt hat als andere Gewebe (z.B. quergestreifte Muskulatur: 70-80%), verfügen Tiere mit höherem Fettgehalt über einen geringeren prozentualen Wasseranteil als magere. Etwa 60% des Körperwassers sind intrazellulär und 40% extrazellulär lokalisiert. Letzteres gliedert sich in ca. 20% transzellulären, 15% interstitiellen und 5% plasmatischen Anteil (Gäbel 2005).

2.6.2. Besonderheiten der Wiederkäuer beim GTT

Die gesamte Anpassung des ruminierenden Organismus an die im Vergleich zu Monogastriern niedrigeren Glucosekonzentrationen ist auch an der Nierenfunktion zu erkennen.

Glucose wird aufgrund des geringen Molekulargewichtes von 180 Da in den Glomeruli frei filtriert, muss also bei physiologischen Glucoseplasmakonzentrationen zu 100% im System der Nierentubuli zurück resorbiert werden. Dieser Rücktransport geschieht im frühproximalen Tubulus mittels niedrig-affinem 1:1 Na⁺-Glucose- Symporter (SGLT2) und mit steigender Plasmakonzentration des Filtrates im spätproximalen Tubulus durch den hoch-affinen 2:1 Na⁺Glucose- und Galaktose- Symporter (SGLT1). Nach Überschreitung der Rücktransportkapazität wird die Glucose mit dem Harn ausgeschieden. Basolateral wird der Efflux von Glucose (und Galaktose sowie Fructose) aus dem Tubulusepithel durch den Uniporter GLUT-2 vermittelt (Abb. 4).

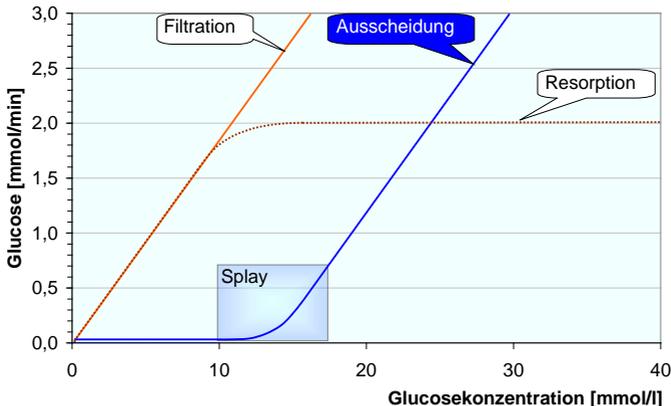


Abb. 4: Glomeruläre Filtration, tubuläre Resorption und renale Ausscheidung von Glucose beim Monogastrier

Im Bereich dieser Nierenschwelle steigt die mit dem Harn ausgeschiedene Menge Glucose zunächst nicht scharf abgewinkelt sondern allmählich kurvenförmig an. Diese Abrundung wird splay genannt und bewirkt, dass die tatsächliche Nierenschwelle umso niedriger liegt, je größer der splay ist (Abb. 4).

Der Splay kommt durch die folgenden Faktoren zustande. Die Carrier haben eine endliche Affinität zur vorbeifließenden Glucose, d.h. schon unterhalb des Transportmaximums können einige Glucosemoleküle nicht mehr resorbiert werden. Des Weiteren sind die Tubuli unterschiedlich lang und damit unterschiedlich leistungsstark, die Transportkapazitäten verschieden (Hierholzer, Fromm 1987, 1991, 2000)

Die Anpassung an niedrige postprandiale Plasmaglukosekonzentrationen spiegelt sich vor allem in der gesunkenen Leistungsfähigkeit der Glucoserückresorption in der Niere und dem zufolge einer herabgesetzten Nierenschwelle wieder. Liegt sie bei Monogastriern physiologisch bei etwa 10 mmol/l, so differieren die Angaben für adulte Rinder durchschnittlich zwischen 2,89 und 6 mmol/l (Tab.6).

Nierenschwelle Glucose [mmol/l]	Quelle
2,89 – 4,44	Schillinger 1979
5,4 – 5,7	Jones 1945, Holmes 1951, Hartmann 1994
6,0	Palmaquist und Moser 1981
Ø 5,55 (5,09 – 8,28)	Xiaolong et al. 2004

Tab.6: Verschiedene Literaturangaben zur Nierenschwelle adulter Rinder

Die Nierenschwelle für Plasmaglukose des Kalbes liegt demgegenüber zwischen 8,5 und 9,5 mmol/l. Mit erheblichen individuellen Unterschieden sowohl von Tier zu Tier als auch von Tag zu Tag treten aber auch Schwellwerte von 11 mmol/l auf (Scholz und Hoppe 1987). Oberhalb dieser Blutglukosekonzentration liegt ein zunächst minimaler und dann mit zunehmender Konzentration steigender renaler Glucoseverlust vor. Der totale renale Glucoseverlust variiert bei Schillinger (1979) zwischen einer noch physiologischen Basalexkretion von 0,6 bis 2,7 g in 24 Stunden bis zu 215,5 g in 24 Stunden bei Dexamethason- induzierter Glucosurie, ermittelt an Kälbern, Färsen, Kühen und Bullen.

Der dadurch auftretende Fehler für den ivGTT ist nicht unerheblich. Meirhaeghe et.al. (1988) taxieren die **Überschätzung der Glucosehalbwertszeit** auf **etwa 20%** während der hyperglykämischen Phase eines ivGTT.

Die renale Ausscheidung der Glucose ist auch abhängig vom Blutdurchfluss der Nieren. Diese beträgt etwa 17 – 20% des Herzminutenvolumens bei Ruhedurchblutung und wird unabhängig von Regulationsvorgängen im übrigen Körper und arteriellem Blutdruck autoregulatorisch weitgehend konstant gehalten (Engelhardt 2005; Fromm, Gäbel 2005). 90% dieses Blutes fließen in die Nierenrinde. Ein Viertel bis ein Fünftel des angefluteten Plasmas wird in die Glomeruli gepresst. Enthaltene Blutglukose wird aufgrund des geringen Molekulargewichtes frei in der Bowman- Kapsel filtriert und geht zu 100% in den Primärharn über (Fromm, Gäbel 2005).

Bei Wiederkäuern und fetten Tieren ist durch das große Vormagenvolumen und den wenig durchbluteten hohen Fettanteil das relative Blutvolumen meist niedriger (ca. 55-75 ml/kg Körpergewicht) als bei Monogastriern (70-80 ml/kg Körpergewicht). Jüngere Tiere haben ein höheres Volumen als ausgewachsene (Engelhardt 2005).

2.6.3. Züchterische Bedeutung des ivGTT

Die **Stoffwechselerbanlage** wird, wie in mehreren Studien bestätigt, an die Nachkommen **vererbt**.

Die tierindividuelle quantitative Ausbildung des Glucose- und Insulinspiegels der Nachkommenschaft wird nach Moriya et al. (1988) signifikant durch die väterlichen Bullen beeinflusst. Nach Flach et al. (1984) beträgt die Heritabilität dabei $h^2 = 0,16$.

Francis et al. (1990) belegten, dass Schafböcke mit langsamer Glucoseclearance in einem ivGTT eine Nachkommenschaft mit langsamerer Glucoseclearance und schlankerer Karkasse vererben als die Nachkommen von Tieren mit hoher Glucosetoleranz und schneller Clearance. Die divergente Selektion auf Glucosetoleranz führt demnach zu Schafen mit unterschiedlicher Insulinfunktion der peripheren Gewebe (Francis et al.1990).

Nachkommenzuchtwerte (EBV)								
Parameter	RZE	RZS	RZN	RZZ	RZM	Milch-kg	Fett-kg	Eiweiß-kg
In T _{Zeit}	-0,34	0,07	- 0,1	0,07	- 0,44	- 0,52	- 0,43	- 0,40

Tab.7: Beziehung zwischen ausgewählten Parametern des ivGTT und Zuchtwerten bei Jungbullen (* n=28; 3. Lebenshalbjahr, nach Panicke 2002)

Relativzuchtwerte: RZM – Milch, RZE – Exterieur, RZS – Sontische Zellzahl, RZN – Nutzungsdauer, RZZ - Zuchtleistung

Die Insulinfunktion an Jungbullen der Rasse HF wurde mittels eines ivGTT nach Infusion von 1g Glucose je Kilogramm metabolischer Körpermasse untersucht; die Heritabilität für die Parameter variierte dabei von $h^2 = 0,16 \pm 0,10$ bis $h^2 = 0,28 \pm 0,16$. Die Korrelationskoeffizienten für die Parameter des GTT, speziell die Glucosehalbwegszeit und die geschätzten Nachkommenzuchtwerte lagen bei bis zu $r=-0,52$ (Panicke et al. 2000, 2002; Tab. 7). Für Milch-, Fett- und Eiweißleistung sowie für den Milchzuchtwert ließen sich signifikante Zusammenhänge nachweisen.

Eine Ausweitung der Untersuchungen auf 411 Jungbullen ergab für die Größe der Insulinreaktion eine Heritabilität von $h^2 = 0,07 \pm 0,07$ bis $0,2 \pm 0,12$, wobei die Insulinbasalkonzentrationen keine genetische Determinierung aufwiesen. Dabei zeigten sich bei den Tests im dritten Lebenshalbjahr die Glucosehalbwegszeit und das Glucoseflächenäquivalent als geeignete Parameter für die Ertragsleistung. Die Glucosehalbwegszeit ist überdies ein geeigneter Parameter zur Schätzung der vorherbestimmten Leistung (Panicke et al.2001).

Lovendahl und Jensen (1997) empfehlen die Kombination aus intravenösem Glucosetoleranztest (zur Ermittlung der Glucoseabbaurate und des Insulinmaximums), einem GRF- induzierten Growth- Hormon- Release- Test (zur Bestimmung der GH- Abbaurate) und einem Adrenalin- Injektionstest (zur Darstellung von Basal- und Gipfelkonzentration der freien Fettsäuren). Diese würden die zuverlässigsten Ergebnisse physiologischer Tests für die Milchzuchtwertvorhersage junger Rinder im Alter von 9 Monaten liefern.

Klug und Franz (1991) sehen die genetische Prädisposition für die Ausbildung einer Ketose in der Größenordnung von $h^2 = 0,18$.

3. Material und Methoden

3.1. Versuchstiere, Untersuchungszeitraum, Haltung und Fütterung

3.1.1. Jungbullen

An 112 schwarzbunten Bullenkälbern einer Besamungsstation in Mecklenburg-Vorpommern wurde der Test jeweils ein- oder mehrfach durchgeführt (Tab.8). Ein Teil dieser Tiere wurde ab einem Alter von ca. 11 Monaten nach einer Umstallung und mindestens 4-wöchiger Adaptationsphase in einer Besamungsstation in Brandenburg getestet. Der tierexperimentelle Teil der Versuche erstreckte sich über einen Zeitraum von 2 ½ Jahren von Januar 2000 bis Juni 2002.

Versuchsgruppe	Tierzahl	Durchgeführte ivGTT	Altersgruppe [mon]
Jungbullen (mehrere Tests je Tier)	112	68	4 - 5
		106	6 - 8
		87	9 - 11
		56	12 - 14
		317	Gesamt
Färsengruppe 1 (ein Test je Tier)	331	36	10
		59	11
		83	12
		58	13
		58	14
		37	15
		331	Gesamt
Färsengruppe 2	108	108	9,5 – 15,5 (Gesamt)
Monozygote Zwillinge (mehrere Tests je Tier)	30	20	1,5
		30	6
		30	12
		30	17
		23	22
		143	Gesamt
			Laktationstag
Kühe (ein Test je Tier)	72	43	7. - 70.
		16	71. - 140.
		13	141. - 210.
		72	Gesamt
Summe	653	971	

Tab.8: Versuchsplanung intravenöser Glucosetoleranztest (ivGTT)

Männliche Kälber mit überdurchschnittlichem Pedigree wurden durch die Station in Mecklenburg nach Zugang für mindestens 4 Wochen in einem Quarantänestall untergebracht, erst danach in einem Aufzuchtstall. In diesem Stall wurden alle Tests dieser Station nach erneuter, mindestens 4-wöchiger Eingewöhnungsphase an die Umweltbedingungen durchgeführt. Der erste ivGTT fand im Alter von 3–5 Monaten direkt im Anschluss an diese Anpassungszeit statt, der Folgetest je 3 Monate später mit 6–8 Monaten. Der 3. und 4. Test fanden in einem Alter von 9–11 und 12–14 Monaten statt.

Nur bei einem Teil der Tiere war es möglich, die geplanten 4 ivGTT je Tier wie im Versuchsplan vorgesehen durchzuführen. Zukauf älterer Tiere, betriebliche Quarantänemaßnahmen oder der Adaptationszeitraum verhinderten zum Teil den Test in der ersten Altersgruppe, diese Tiere wurden dann zwischen dem 6.-8. Lebensmonat das erste mal getestet. Ein anderer Teil der Tiere wurde umgestallt, verkauft oder abgekört – hier entfielen ein oder beide Tests über einem Lebensalter von 9 Monaten. Insgesamt wurden 317 ivGTT durchgeführt (*Tab.8*).

In der mecklenburgischen Station waren Jungbullen unter 9 Monaten in Laufboxen mit Ruheabteil zu 3-6 Tieren aufgestallt, ältere Tiere in Einzelboxen mit Ruhezone; jeweils mit Stroheinstreu. In der Besamungsstation in Brandenburg standen die Tiere in Anbindehaltung, ebenfalls mit Stroheinstreu. In beiden Stationen bildete Heu ad libidum jahreszeitlich unabhängig den Hauptbestandteil der Ration, dazu Krafffutter und saisonal verschieden Silagen.

3.1.2. Monozygote Zwillinge

An insgesamt 15 monozygoten Zwillingskälberpaaren der Rasse HF wurden regelmäßig intravenöse Glucosetoleranztests im Alter von 6 Wochen sowie 6, 12, 17, und 22 Monaten durchgeführt (*Tab.8*). Alle Tiere wurden in einem Zeitraum von 13 Wochen geboren, die Monozygotie wurde anschließend mittels PCR- Reaktion und Darstellung der DNA- Profile im Agarosegel gesichert. Der Untersuchungszeitraum der Versuche am Tier belief sich auf insgesamt 26 Monate von Oktober 1999 bis November 2001.

Auch hier wurde dem Test eine mindestens 4-wöchige Anpassungsphase an die Umwelt- und Stallbedingungen vorangeschaltet. Aus diesem Grunde konnten in der Altersgruppe von 6 Wochen nicht alle Tiere getestet werden. Auch in den Altersgruppen 17 und 22 Monate ließ sich der ivGTT zu den vorgegebenen Bedingungen aufgrund betriebsinterner Konstellationen nicht bei allen Färsen durchführen. Insgesamt wurden 163 ivGTT durchgeführt (*Tab.8*).

Die Tiere standen am gleichen Standort auf einem Gut in Brandenburg bei ähnlichen Haltungs- und Umweltbedingungen, saisonal abhängig in einem geschlossenen Stall, im Offenstall (jeweils in Gruppenhaltung) oder auf der Weide. Ab einem Alter von etwa 150 Tagen, entsprechend der Lebendmasse von ca. 100 kg, wurden zwei differenziert gefütterte Versuchsgruppen gebildet. Die Intensivgruppe erhielt eine protein- und energiereichere Ration, die restriktive, bestehend aus den dazugehörigen Zwillingen, eine weniger gehaltvolle. Das Energieniveau der Intensivration lag durchschnittlich etwa 10 %, der Proteingehalt ca. 7,5 % über der Restriktivration.

3.1.3. Färsen

Es wurden zwei Färsengruppen an verschiedenen Standorten untersucht (*Tab.8*).

Färsengruppe 1

331 Färsen der Rasse HF wurden im Alter von 9,5 bis 15,5 Monaten jeweils einmalig dem ivGTT unterzogen. Diese Tiere standen in einem Gut in Mecklenburg - Vorpommern. Die Versuche erstreckten sich über 2,5 Jahre von Dezember 1999 bis Mai 2002.

Die Tiere entstammten teils aus der eigenen Reproduktion des Gutes oder wurden im Kälberalter zugekauft. Eine ausreichende Anpassungszeit an die herrschenden Umweltbedingungen war so sicher gegeben. Gehalten wurden sie in einstreulosen Laufboxen mit Ruhezone, im Sommer stand ein Teil der Tiere auf der Weide.

Gefüttert wurden in Abhängigkeit von der Jahreszeit Grünfutter, Silagen, Heu und Kraffutter in wiederkäuergerechter Rationszusammensetzung. Hauptbestandteil der Grundration war eine Grasanwelsilage.

Färsengruppe 2

108 Färsen dieser Gruppe wurden in 2 Standorten in der Nähe von Warschau gehalten. Diese Versuchsgruppe unterschied sich genetisch von den Färsen in Mecklenburg. Der Genotyp dieser Tiere tendierte mehr in Richtung der Rasse Altes Schwarzbuntes Milchrind. Auch hier wurden die Tests nach der 4-wöchigen Adaptationsphase im Alter von 9½ bis 15½ Monaten durchgeführt, wiederum einmalig. Der Untersuchungszeitraum fiel auf die Monate April, Juni und Oktober 2001.

Die Haltungform war eine Laufboxenhaltung mit Stroheinstreu. Die Ration setzte sich vergleichbar der Referenzpopulation 1 saisonal verschieden aus Grünfutter, Silage, Heu und Kraffutter zusammen.

3.1.4. Kühe

An 72 Tieren aus der Färsengruppe in Mecklenburg (Tab.8) wurde 7 Tage bis 7 Monate nach ihrer ersten Kalbung mit einem Alter von circa 26 bis 33 Monaten ein weiterer ivGTT durchgeführt. 41 Tiere befanden sich im Stadium der Frühaktation (1.-10. Woche post partum), 16 im mittleren Laktationsstadium (11.-20. Woche post partum) und 8 in der Spätaktation (21.-30. Woche post partum).

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 16 Monate von Mai 2001 bis August 2002. Die Tiere wurden in einstreulosen Laufboxen mit Ruhezone, im Sommer auch auf der Weide gehalten. Gefüttert wurde analog den Färsen 1 Grünfutter, Silage, Heu und Kraffutter in wiederkäuergerechter Rationszusammensetzung und tierindividuell an die Laktation angepasst. Hauptbestandteil der Grundration war wiederum eine Grasanwelsilage. Die Tiere wurden 3-mal täglich gemolken.

3.2. Durchführung des intravenösen Glucosetoleranztestes

3.2.1. Vorbereitung der Versuchstiere

Die ausschließlich klinisch gesunden Tiere mussten für die Durchführung des ivGTT 12–16 Stunden nüchtern sein. Sie erhielten im Anschluss an die nachmittägliche Fütterung des Vortages bei freier Wasseraufnahmemöglichkeit keinen weiteren Zugang zu Futter bis zur Durchführung des ivGTT am nächsten Vormittag.

Folgende betriebsbedingte Abweichungen von dieser Vorgabe lagen vor:

Aufgrund der Einstreuhaltung hatten Jungbullen, Zwillingsfärsen und die Färsen der Population 2 ständig Zugang zu Raufutter in Form von Stroh. Bei den monozygoten Zwillingsfärsen stand auch Heu ständig zur Verfügung.

Die Bullenkälber bzw. Jungbullen beider Stationen waren an ein Tränkregime gewöhnt. Wasser stand nur 2-mal am Tag zu den Fütterungszeiten (früh und am Nachmittag) ad libitum zur Verfügung.

Vor Beginn des Testes wurden die Lebendmassen der Tiere durch Wägung ermittelt. Bei der Färsenpopulation I in Mecklenburg war nur eine Schätzung mittels Bandmaß und Brustumfang möglich.

3.2.2. Ablauf des ivGTT

Um tageszeitlichen Schwankungen weitestgehend aus dem Weg zu gehen, fanden die Probenahmen am Tier zwischen 7.00 Uhr und maximal 14.00 Uhr statt.

Nach dem Anbinden der Tiere mittels Kopfhalter wurden bei Bedarf (Winterfell) die Haare über der linken oder rechten Vena jugularis gekürzt, das Gebiet anschließend in jedem Fall großzügig mit Ethanollösung gesäubert und mit Braunoderm® jodiert. In die Vene wurde ein

mittels Mandrin verschließbarer Venenverweilkatheter (Flexüle) der Firma Braun (Braunüle® 2,0 × 80 mm) herzwärts gelegt und mit einem Hautheft fixiert.

Nach Entnahme der Ausgangsprobe zur Basalwertermittlung wurde 1 g Glucose/kg^{0,75} (metabolische Körpermasse) in Form von 40 %-iger körperwarmer Glucoselösung mittels Injektionsapparat innerhalb von 30- 60 Sekunden injiziert. Die Injektionsvolumina lagen körpermassebedingt zwischen 80 ml und 330 ml. Danach wurde noch im Katheter befindliche Glucoselösung durch Stauung der Vene retrograd herausgespült und die Braunüle® mit dem Mandrin verschlossen. Zur Erfassung des Glucose- und Insulinverlaufes wurden 9 weitere Proben in Serumröhrchen zu den Zeitpunkten 7., 14., 21., 28., 35., 42., 49., 56. und 63. vollendete Minute nach Beendigung der Glucoseinjektion (= Zeitpunkt 0. Minute) entnommen. Dabei wurde das Anfangsaspirat mit in der Flexüle befindlichem Residualblut der vorherigen Probennahme jeweils verworfen. Innerhalb von 2 Stunden nach der letzten Entnahme wurden die Proben zentrifugiert, der Serumüberstand dekantiert und der Blutkuchen verworfen. Das gewonnene Serum wurde auf 2 Proben für Glucose und Insulin aufgeteilt und direkt im Anschluss gemessen oder für eine spätere Messung bei -21°C tiefgefroren (Abb.5).

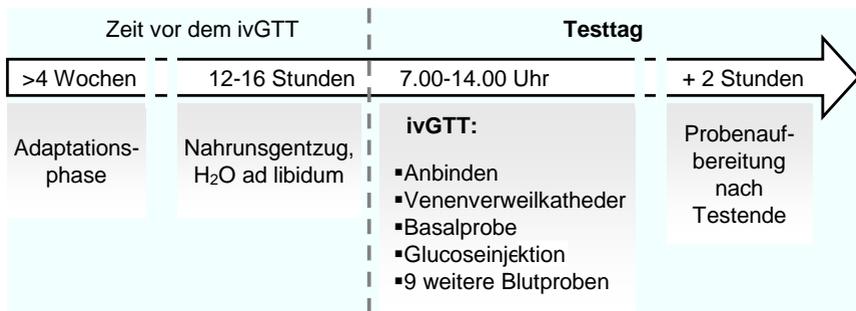


Abb.5: Zeitschema des Ablaufes des intravenösen Glucosetoleranztestes

3.3. Rückenfettdickenmessung

Die Messung der Rückenfettdicke erfolgte nach den Angaben von Staufenberg (1992b) mittels transportablen Ultraschallgeräts und 5 MHz Linearschallkopf. Der Messpunkt befand sich dabei zwischen dem caudalen Viertel und caudalen Fünftel der gedachten Verbindungslinie von dorsalem Tuber ischiadicum und oberem Teil des Tuber coxae.

3.4. Labordiagnostische Analysen

3.4.1. Serumglucose

Die Serumglucose wurde mit der Hexokinase-Methode Gluco-Quant® (Firma Roche Mannheim) am automatischen Photometer (Firma Hitachi) bestimmt. Verfahrensprinzip war in einem ersten Schritt die Hexokinase-katalysierte Phosphorylierungsreaktion von Glucose und ATP zu Glucose-6-Phosphat und ADP. In einem zweiten Reaktionsschritt wurde entstandenes Glucose-6-Phosphat mit NADP⁺ unter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Wirkung zu Glukonat-6-Phosphat sowie NADPH und H⁺ oxydiert. Die Geschwindigkeit der NADPH-Zunahme war direkt proportional der Glucosekonzentration und wurde photometrisch gemessen.

Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,11 mmol/l. Im Handel erhältliche (Precinorm U®) und eigene Standardseren mit 5,6 und 12,5 mmol/l dienen der Qualitätssicherung.

3.4.2. Seruminsulin

Die quantitative Seruminsulinbestimmung erfolgte mittels kompetitivem Festphasenradioimmunoassay (Coat-A-Count®, Firma DPC Biermann GmbH Bad Nauheim). Dabei wurden Proben, Kontrollen und Standards zusammen mit ^{125}I -markiertem Insulin des Tracers in mit spezifischen Insulin-Antikörpern beschichtete Polypropylenröhrchen pipettiert. Während der 18- bis 24- stündigen Inkubationszeit konkurrierte nicht markiertes Probeninsulin mit ^{125}I -markiertem Insulin des Tracers um die limitierte Zahl von Bindungsstellen an den Antikörpern der Röhrchenbeschichtung. Nach der Einstellung eines dynamischen Gleichgewichtes wurden die ungebundenen Reaktionspartner restlos entfernt. Die Menge gebundener Radioaktivität wurde im Universal Gamma Counter 1282 Compugamma CS (Firma Pharmica LUB Wallac, Finnland) gemessen und war zur Insulinkonzentration der Proben indirekt proportional. Diese Konzentrationen wurden aus einer vorher erstellten Standardkurve (0, 5, 15, 50, 100, 200, 400 $\mu\text{IU/ml}$) extrapoliert.

Zur Qualitätssicherung wurden kommerzielle Eichproben mit 5,3; 25 und 122 $\mu\text{IU/ml}$ sowie eigene Standardseren mit 12 und 55 $\mu\text{IU/ml}$ eingesetzt. Die untere Nachweisgrenze lag bei 1,2 $\mu\text{IU/ml}$.

3.5. Auswertung der Testergebnisse

3.5.1. Einfache Glucoseparameter

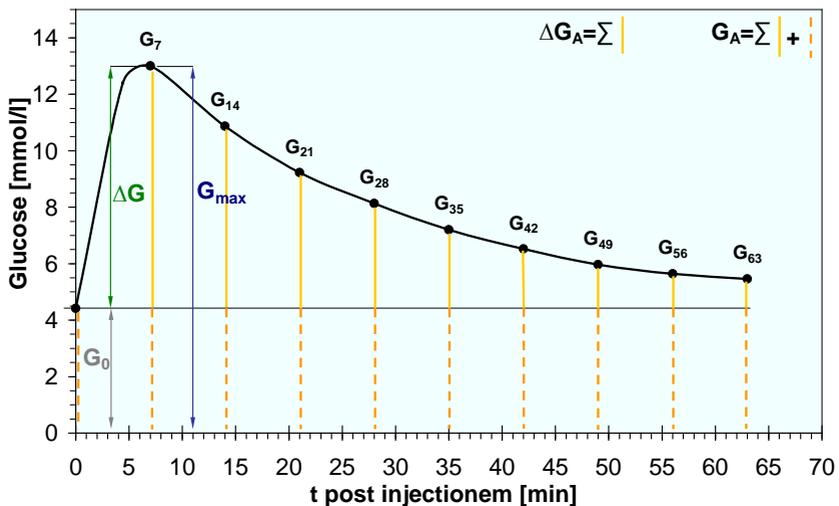


Abb.6: Glucoseverlaufskurve und schematische grafische Darstellung der Glucoseparameter des ivGTT

Die basale Glucosekonzentration wurde als G_0 in [mmol / l] angegeben. Die maximale Glucosekonzentration G_{\max} war die Konzentration der 1. Probe nach der Glucoseinfusion und wurde jeweils zum Zeitpunkt 7. Minute gemessen und in [mmol / l] angegeben (Abb.6).

Der maximale Anstieg der Glucosekonzentration über den Basalspiegel ΔG errechnete sich aus den Werten $G_{\max} - G_0$ und wurde in [mmol / l] angegeben.

Das Glucoseflächenäquivalent G_A diene als Ersatzparameter für die Fläche unter der Glucoseverlaufskurve und wurde aus der Summe der 10 Einzelkonzentrationen gebildet:

$$G_A = G_0 + G_7 + G_{14} + \dots + G_{63}$$

Das Glucoseflächenäquivalent über der Basalkonzentration ΔG_A wurde durch Addition der Glucosekonzentrationen der 2.-10. Probe (also der 7.-63. Minute post injectionem) abzüglich der basalen Glucosekonzentration gebildet:

$$\Delta G_A = (G_7 - G_0) + (G_{14} - G_0) + \dots + (G_{63} - G_0)$$

Die Angabe der Flächenäquivalente erfolgte ohne Einheiten.

3.5.2. Glucosehalbwertszeiten und Glucoseumsatzraten

Zunächst wurde die alleinige Berechnung einer zeitgebundenen Glucosehalbwertszeit T_{Zeit} mit geringer Abweichung nach der Empfehlung von Kaneko (1989; 15. bis 45. min) mittels Regression aus den ln-transformierten Glucosekonzentrationen von der **14. bis zur 42. Minute** (= 29 min) durchgeführt (Abb.7, roter Pfeil).

Zusätzlich wurde aus denselben Messwerten, die auch der T_{Zeit} zugrunde lagen, eine weitere, konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit T_{Konz} ermittelt. Die Berechnung dieser Halbwertszeit erfolgte ab dem Unterschreiten der Serumglucosekonzentration von $\leq 10,5$ mmol/l. Der Vergleichbarkeit halber flossen auch hier die jeweils folgenden 29 Minuten in die T_{Konz} ein (Abb.7, blauer Pfeil).

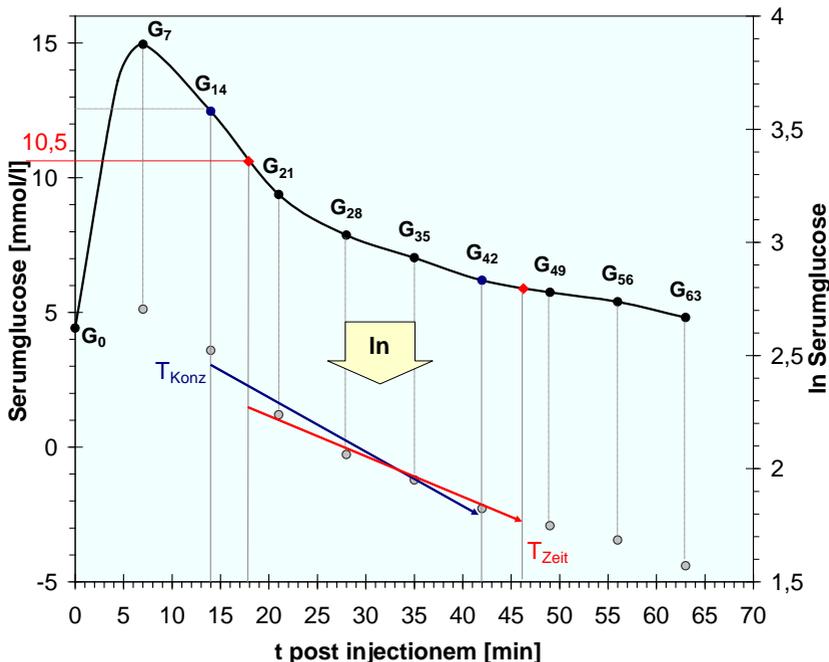


Abb.7: Logarithmische Transformation und differente Regressionsgeraden bei zeitgebundener (T_{Zeit}) und konzentrationsbezogener (T_{Konz}) Berechnung der Glucosehalbwertszeit, jeweils berechnet aus denselben Glucosemesswerten

Unterschiedliche Anfangs- und Endpunkte der Regressionsgeraden sowie möglicherweise auftretende unterschiedliche Steigungen ziehen folglich eine Differenz zwischen zeitgebundener und konzentrationsgebundener Glucosehalbwertszeit nach sich.

Rechenmodell zur Interpolation von Serumglucosewerten, Ermittlung von Glucoseumsatzraten und konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeiten

Während der parallel zur Versuchsdurchführung des ivGTT vorgenommenen Auswertung stellte sich die streng zeitabhängige Betrachtungsweise als nicht immer ausreichend heraus. Tiere mit langsamem Glucoseabbau und / oder hohen Anfangsglucosekonzentrationen lagen zum Zeitpunkt des Beginns der Berechnung der Glucosehalbwertszeit T_{Zeit} (14. Minute) noch bei Serumglucosekonzentrationen bis 14 mmol/l. Der bei dieser Betrachtung entstandene Fehler durch den renalen Glucoseverlust bei sicherem Überschreiten der Nierenschwelle (2,89 – 8,28 mmol/l, Schillinger 1979, Jones 1945, Holmes 1951, Hartmann 1994, Palmaquist und Moser 1981, Xiaolong et al. 1995) erforderte eine konzentrationsabhängige vergleichende Berechnung.

Es wird deshalb eine **Glucoseumsatzrate** berechnet. Diese gibt den prozentualen Anteil (0 -100 %) bzw. den Teil des Ganzen (0,00 – 1) an, um den die Glucosekonzentration im Serum verringert wird. Die Veränderung der Glucosekonzentration im Serum ist als eine exponentielle Funktion (Herzog [2001] spricht von einer biexponentiellen Funktion) zu verstehen, wobei sich die **Gesamtglucoseumsatzrate** K_{gesamt} vermög Addition verschiedener Teileliminierungsraten zusammensetzt. Diese umfassen zum Beispiel den hier zu ermittelnden insulinabhängigen Umsatz, weiterhin aber auch den insulinunabhängigen Umsatz und den renalen Glucoseverlust. Zur Vereinfachung wird im Folgenden $K_{gesamt}=k$ genannt. Die fiktive logarithmierte Ausgangsglucosekonzentration direkt nach Beendigung der Glucoseinfusion ist eine für den einzelnen Test konstante Größe, gegenständlich nicht nachvollziehbar und für die hier vorgenommenen weiteren Berechnungen ohne Bedeutung.

Zwischen zwei beliebigen aufeinander folgenden realen Messwerten (z.B. G_{14} und G_{21} , Glucosekonzentrationen in der 14. und 21. Minute post inj.) vermög Addition immer ein exponentieller Verlauf vorausgesetzt werden, auch wenn sich der Exponent zwischen verschiedenen Originalwertepaaren desselben Tieres dabei verlaufsbedingt ändern kann. So kann angenommen werden, dass zwischen zwei benachbarten logarithmierten Werten der Serumglucosekonzentration immer eine lineare Beziehung besteht (analog den Berechnungen von Kaneko et al., 1989).

Zur linearen Interpolation nicht gemessener Serumglucosewerte mussten folgende Einteilungen vorgenommen werden (Abb.8):

Für die **57 Minuten** zwischen der 7. und 63. Minute post injectionem wurden fehlende Werte mittels linearer Interpolation aus den logarithmierten real gemessenen Serumglucosekonzentrationen (7., 14., 21., 28., 35., 42., 49., 56., 63. Minute) ermittelt. Die Originalmesswerte blieben erhalten, nur die dazwischen liegenden Werte wurden geschätzt. Nach Rücktransformation der logarithmierten Glucosekonzentrationen war die *eindeutige Zuordnung einer Serumglucosekonzentration zu jeder Testminute* möglich.

Die **Glucoseumsatzraten** k wurden aus diesen Daten für jede Versuchsminute und jedes Konzentrationsintervall errechnet (nach Kaneko, 1989).

$$k = (\ln G_1 - \ln G_2) / (t_2 - t_1)$$

$\ln G_1$ und $\ln G_2$ waren hierbei die ln- transformierten Glucosekonzentrationen zweier aufeinander folgender originaler Messwerte, also beispielsweise der 14. und 21. Minute post injectionem. Der Ausdruck $t_2 - t_1$ entspricht der Zeitdifferenz zwischen den beiden Proben (=7 min). Auf diese Weise wurden die minütlichen Umsatzraten in den Zeiträumen 8.-14. min, 15.-21. min, 22.-28. min usw. bis zur 63. min bestimmt.

Die logarithmierte Glucosekonzentration der Folgeminute konnte somit wie in folgendem Beispiel durch Subtraktion der dazugehörigen Glucoseabbaurate von der logarithmierten Glucosekonzentration der vorherigen Minute errechnet werden.

$$\ln G_{8\min} = \ln G_{7\min} - k_{8.-14.\min}$$

Es wurde weiterhin die vollendete Minute ermittelt, in der die **Serumglucosekonzentration** erstmals unter 10,5 mmol/l fiel oder ihr entsprach ($\leq 10,5$

mmol/l). Dieser Zeitpunkt ($t_{10,5}$) war der Beginn der Halbwertszeitberechnung T_{Konz} (konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit unterhalb einer Serumglucosekonzentration von $\leq 10,5$ mmol/l). Die realen Serumkonzentrationen lagen an diesem Punkt je nach Kurvenverlauf absolut zwischen 10,3 und 10,5 mmol/l.

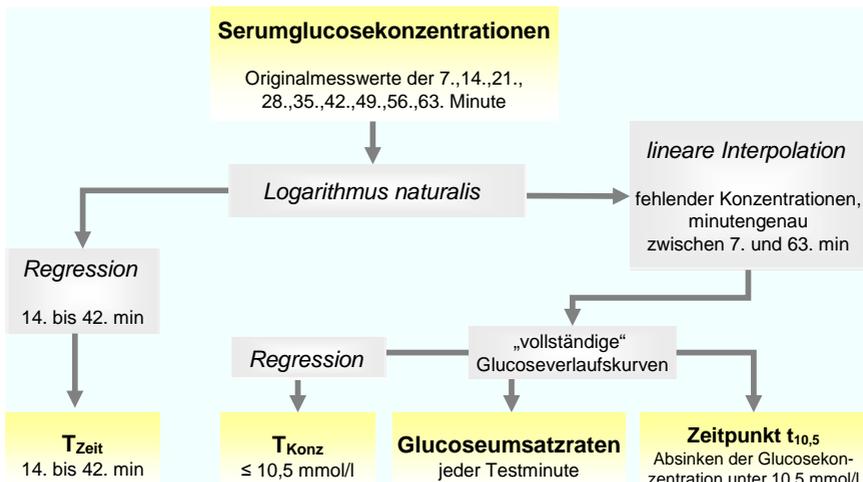


Abb.8: Schematisch vereinfachte Darstellung der Berechnung einiger wichtiger Glucoseparameter

Ab dem Zeitpunkt $t_{10,5}$ (bzw. natürlich auch analog bei der zeitgebundenen Glucosehalbwertszeit zwischen der 14. und 42. min) wurde über die folgenden 29 Minuten die Halbwertszeit T (zeit- bzw. konzentrationsabhängig) aus den logarithmierten Konzentrationen berechnet. Es galt:

$$\ln \frac{1}{2} = -\lambda \cdot T \quad \text{und} \quad T = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (\text{Gellert et al. 1974}).$$

λ ist gleichbedeutend mit der Glucoseumsatzrate k über den Berechnungszeitraum von 29 Minuten (Regression aus den zugehörigen logarithmierten Glucosekonzentrationen). Für den Fall, dass eine Serumglucosekonzentration von 10,5 mmol/l erst mit oder nach der 37. Minute (ab dort noch 29 Klassen bis zur 63 Minute = Versuchsende) erreicht wurde, endete der Berechnungszeitraum für die Glucosehalbwertszeit T_{Konz} mit der 63. Minute und verkürzte sich entsprechend.

Es wurden, jeweils in 0,5 mmol/l – Schritten, anschließend **19 Serumkonzentrationsintervalle** zwischen 6 mmol/l und 15 mmol/l gebildet. Jedem dieser Intervalle wurde entsprechend der tierindividuellen Glucoseverläufe eine Glucoseumsatzrate k zugeordnet.

Kleinere bzw. genauere Intervalle (z.B. 1 sec statt 1 min; 0,1 mmol/l statt 0,5 mmol/l) wurden aus folgenden Gründen nicht gewählt:

1. Die beschriebene Methode ist trotz einer absoluten Abweichung von 0,2 mmol/l (Bereich 10,5 bis 10,3 mmol/l) am Startpunkt der Halbwertszeitberechnung T_{Konz} hinreichend genau. Die Differenzen für die konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit aus dem Vergleich von Berechnungen mit Startpunkt 10,5 mmol/l und Start 10,3 mmol/l liegen bezogen auf die Zeit post injectionem generell im Sekundenbereich und sind vernachlässigbar.

2. Der Informationsgewinn durch die exakte Berechnung des Zeitpunktes 10,5 mmol/l steht in keinem Verhältnis zum Rechenaufwand vor allem der Folgerechnungen.
3. Eine breite Basis der Werte ist mit 19 Serumkonzentrationsintervallen über 57 Minuten je Tier gegeben.

3.5.3. Insulin

Aufgrund des hohen ökonomischen und zeitlichen Aufwandes zur Bestimmung der Insulinwerte liegen vollständige Verlaufskurven (10 Messwerte) nur von 81 durchgeführten ivGTT an 81 Jungbullen vor (Abb.9). Es wurde ansonsten mit geringer Abweichung auf die Empfehlung von Burkert (1998) zurückgegriffen, die Insulinantwort hinreichend genau über den Basalspiegel und maximale Insulinkonzentration der 14. oder 21. Minute (10. bis 20. nach Burkert; 3 statt 10 Messwerte) zu charakterisieren.

Die basale Insulinkonzentration I_0 wurde in [μ U/ml] angegeben.

I_{max} , angegeben in [μ U/ml], war die maximal aufgetretene Insulinkonzentration. Bei den 81 ivGTT mit vollständigem Insulinverlaufprofil wurde diese genau ermittelt, bei allen anderen durchgeführten Tests wurde die größere zum Zeitpunkt der 14. und 21. Minute gemessenen Insulinkonzentrationen als I_{max} festgelegt. Die größere Konzentration der 14. bis 21. Minute entspricht etwa in 75 % der ivGTT dem realen Maximalwert während des gesamten Versuches. Bei ca. 25 % der ivGTT tritt die Maximalkonzentration in der 7. Minute oder nach der 28. Minute auf. Die früher oder später auftretenden Maximalwerte korrelieren jedoch mit $r=0,997$ mit der höchsten Konzentration der 14. bis 21. Minute (Burkert 1998, eigene Untersuchungen an 81 vollständigen Insulinverlaufskurven im methodischen Teil).

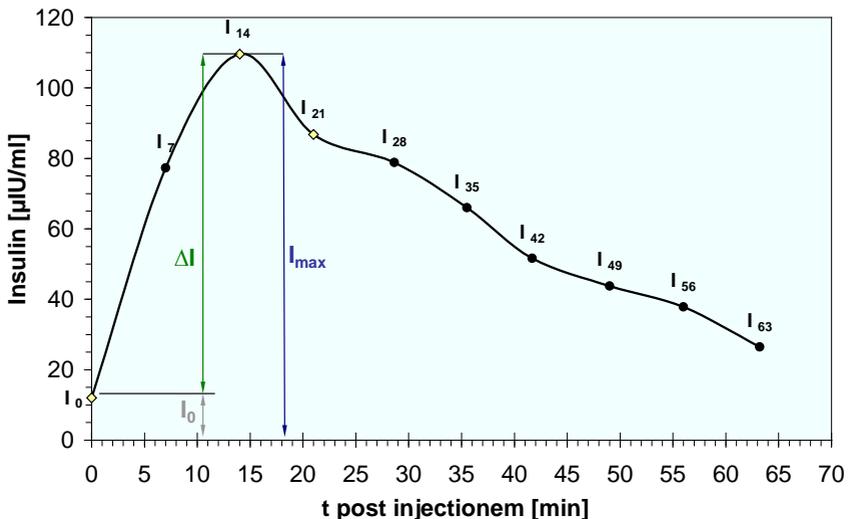


Abb.9: willkürliche Insulinverlaufskurve und Insulinparameter des ivGTT

Der effektive Insulinanstieg ΔI bezeichnete die maximale Insulinkonzentration über dem Basalspiegel. Er errechnete sich aus $I_{max} - I_0$ mit der Einheit [μ U/l].

3.5.4. Parameter des Regelaufwandes

Die Quotienten aus den Flächenäquivalenten unter den Glucose- und Insulinverlaufskurven charakterisieren den Regelaufwand zur Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Glucosehomöostase. Als Ersatzparameter dafür diente der Quotient

aus effektivem Insulinanstieg und dem Glucoseflächenäquivalent $\Delta I/G_A$. ΔI korreliert dabei mit 0,97 bzw. 0,96 mit dem Insulinflächenäquivalent (Burkert 1998, eigene Untersuchungen) und wurde statt diesem verwandt. Die basalen Insulin- und Glucosekonzentrationen bleiben bei dieser Betrachtung unberücksichtigt. Die Angabe erfolgte einheitenlos.

Das Produkt $I_{\max} \cdot T_{\text{Konz}}$ aus maximaler Insulinkonzentration der 14./21. Minute und konzentrationsabhängiger Glucosehalbwertszeit gibt unter Einbeziehung der basalen Insulin- und Glucosekonzentrationen ebenfalls Aufschluss über die Effektivität des Glucose- Insulin-Systems. Niedrige Glucosehalbwertszeiten bei geringen Insulinkonzentrationen hatten kleine Produkte zur Folge und sprechen für eine effektive Insulinwirkung, große Halbwertszeiten trotz hoher Insulinkonzentrationen ergaben große Produkte und sprechen für eine ineffektive Insulinwirkung. Die erhaltenen Werte wurden mittels Division durch 1000 in eine besser vorstellbare Dimension überführt. Die Angabe erfolgte einheitenlos.

3.5.5. Trendschätzungen

Alle angegebenen Trendschätzungen wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Die gewählte Art der Gleichung (linear, nicht linear) richtete sich in Abhängigkeit vom gegebenen Parameter nach dem über den gesamten Wertebereich größtmöglichen Bestimmtheitsmaß R^2 bzw. der geringsten Anzahl von Fehlertermen. Polynomische Gleichungen wurden maximal bis zum 6. Grad erstellt.

3.6. Statistische Methoden der deskriptiven Statistik

3.6.1. Prüfung auf Normalverteilung und Varianzgleichheit

Zur Prüfung auf Normalverteilung der jeweiligen Versuchsgruppen wurden die kumulierten Verteilungen der einzelnen Parameter mit der Normalverteilung verglichen. Als adäquates Testverfahren wurde der Kolmogorov- Smirnov- Test mit Modifikation nach Lilliefors angewendet.

Abweichungen von der Normalverteilungshypothese konnten sich bei den Parametern G_0 , G_{\max} , ΔG , G_A und ΔG_A nicht bestätigen. Die Parameter T_{Zeit} , T_{Konz} , I_0 , I_{\max} , ΔI , $\Delta I/G_A$, $T_{\text{Konz}} \cdot I_{\max}$ dagegen erfüllten die Normalverteilungshypothese erst nach Transformation dieser Parameter mit dem natürlichen Logarithmus.

Diese Parameterverteilungen stimmten mit den an der Klinik für Klautiere der FU Berlin und der Klinik für Innere Medizin der Humboldtuniversität zu Berlin gesammelten Erfahrungswerten, speziell den durchgeführten ivGTT von Staufenbiel (1987), Reinecke (1993) und Burkert (1998), überein.

Die Prüfung auf die für die Analysen nötige Varianzhomogenität bei den Mittelwertsvergleichen wurde mittels des Levene- Testes durchgeführt.

3.6.2. Variabilität der Parameter

Zur Untersuchung der Variabilität der Merkmale des ivGTT wurden bei den Jungbullen und der Färsenpopulation 1 in verschiedenen Altersklassen die Variabilitätskoeffizienten verglichen (Tab.10). Die Voraussetzung äquivalenter Stichprobenumfänge wurde durch zufallsgesteuerte Anpassung aller Stichprobenumfänge an den kleinsten Stichprobenumfang erfüllt. Jede Altersgruppe umfasste dem entsprechend 56 Tiere, bei den Bullen konnte ein Tier in verschiedenen Altersklassen auftreten. Zwillingssärsen und die erstlaktierenden Kühe wurden aufgrund zu kleiner Stichprobenumfänge (≤ 15 je Gruppe) nicht mit einbezogen.

Der Variationskoeffizient gibt die relative Standardabweichung, d.h. die Standardabweichung dividiert durch den zugehörigen Mittelwert, prozentual an.

3.6.3. Tiereffekt

Bei Verfolgsuntersuchungen derselben Tiere in verschiedenen Altersgruppen wurde der Tiereinfluss bei den Mittelwertvergleichen berücksichtigt. Dies traf für die untersuchten Jungbullen mit 4 ivGTT im Zeitraum zwischen 4 und 13 Monaten sowie die monozygoten Zwillinge innerhalb einer Haltungsgruppe im Zeitraum von 1,5 bis 17 Monaten zu.

Beim Vergleich der Parameter des ivGTT zwischen zwei Testzeitpunkten bei den Jungbullen (Tab.38) wurde der Tiereffekt nicht berücksichtigt. Für den Vergleich der Konzentrations- und zeitabhängig errechneten Glucosehalbwertszeiten (4.2.3.) wurde der Tiereffekt ebenfalls nicht berücksichtigt.

3.6.4. Mittelwertvergleiche

Beim Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen wurde der T-Test angewandt; stichprobenspezifisch für abhängige (innerhalb monozygoter Zwillingspaare; ivGTT an denselben Tieren im Färsenalter und während der Erstlaktation) oder unabhängige Stichproben (restliche Mittelwertvergleiche).

Der Mittelwertvergleich mehr als zweier Gruppen wurde mittels einfacher Varianzanalyse mit anschließendem Post- Hoc- Test nach Scheffé durchgeführt. Auf der Grundlage dieses Vergleiches wurden die verschiedenen Gruppenmittelwerte homogenen, sich signifikant voneinander unterscheidenden Untergruppen zugeordnet (römische Ziffern in den Abbildungen). Werte einer Untergruppe unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander.

3.6.5. Korrelationen

Die Überprüfung kausaler linearer Zusammenhänge zwischen den Parametern des ivGTT oder den Versuchsgruppen erfolgte unter Bildung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten r .

Dabei wurde folgende Wertung der Korrelationskoeffizienten vorgenommen:

r	Wertung
$0 < r \leq 0,2$	Sehr gering (sehr schwach), geringe Korrelation
$0,2 < r \leq 0,5$	Gering (schwach), geringe Korrelation
$0,5 < r \leq 0,7$	Mittel, mittelstarke Korrelation
$0,7 < r \leq 0,9$	Hoch (stark), hohe Korrelation
$0,9 < r \leq 1,0$	Sehr hoch (sehr stark), sehr hohe Korrelation

Tab.9: Wertung der Korrelationskoeffizienten, modifiziert nach Bühl u. Zöfel (2005)

3.6.6. Signifikanzniveaus

Generell galten folgende Signifikanzniveaus:

- $p < 0,05$; signifikant (im Folgenden gekennzeichnet mit *),
- $p < 0,01$; sehr signifikant (im Folgenden gekennzeichnet mit **) und
- $p < 0,001$; hoch signifikant (im Folgenden gekennzeichnet mit ***).

Überschreitungswahrscheinlichkeiten größer 5% wurden bei allen Auswertungen als nicht signifikant angesehen.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,10$ wurde als tendenziell bzw. tendenziell signifikant bezeichnet.

3.7. Datenverarbeitung

Die Errechnung sowie Interpolation aller Parameter des ivGTT aus den gemessenen Glucose- und Insulinserumkonzentrationen erfolgte mit den Tabellenkalkulationsprogrammen Microsoft®Excel 2000 / 2003 (Microsoft Corporation).

Für die statistische Aufarbeitung wurde die Statistiksoftware SPSS for Windows®11.5 (2002; SPSS Inc.) verwendet. Alle Varianzanalysen basieren dabei auf der Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells (GLM- General Linear Model- Procedure).

4. Ergebnisse

4.1. Wertebereiche und Variabilität der Parameter

4.1.1. Wertebereiche

In den Tab. 43 bis 65 (Anhang) sind die statistischen Parameter der verschiedenen Versuchstiergruppen zusammengefasst. Zur vollständigen Charakterisierung der Stichproben wurden auch für die nicht normalverteilten bzw. untransformierten Merkmale T_{Zeit} , T_{Konz} , I_0 , I_{max} , ΔI , $\Delta I / \Delta G_A$ und $I_{max} \times T_{Konz}$ analoge Parameterstatistiken erstellt.

In allen Versuchstiergruppen liegen 90% der Werte von G_0 , G_{max} und ΔG sowie I_0 zwischen relativ nahe beieinanderliegenden Grenzen. Die Quantile der restlichen Merkmale begrenzen dagegen einen weiten Wertebereich.

Im Folgenden werden Besonderheiten der einzelnen Versuchstiergruppen bezüglich Wertebereichsniveau und -umfang aufgeführt.

Jungbullen

In den Altersgruppen 4 und 5 sowie 6 bis 8 Monate traten durchschnittlich die längsten Glucosehalbwertszeiten auf. Der Extremwert der konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit aller durchgeführten ivGTT trat in der Altersgruppe 4 und 5 Monate auf.

Färsengruppe 1

In der Mecklenburger Färsengruppe traten neben den höchsten Glucosemaxima (11 bis 21,8 mmol/l) auch die größten Glucoseanstiege über das Basalniveau (7,7 bis 17,0 mmol/l) auf. Die *ermittelten* (Brustumfangsschätzung) Körpermassen lagen über denen der Färsengruppe II und der vom Alter vergleichbaren Messungen des Zwillingsversuches.

Färsengruppe 2

Die Tiere der Färsengruppe II zeigten zusammen mit den monozygoten Zwillingsfärsen die niedrigsten Glucosebasalwerte der durchgeführten ivGTT bei nichtlaktierenden Tieren. Ins Auge fielen weiterhin die durchschnittlich gleichen konzentrations- und zeitabhängigen Glucosehalbwertszeiten.

Monozygote Zwillingstiere

Alters- und versuchsgruppenunabhängig lagen hier (zusammen mit den Färsen der Versuchsgruppe II) geringe bzw. die geringsten Glucosebasalwerte bei den nichtlaktierenden Tieren vor.

Kühe

Die ivGTT an laktierenden Kühen waren gekennzeichnet durch die geringsten Glucosebasalwerte, niedrige Glucosemaxima und Glucoseanstiege, die niedrigsten Glucoseflächenintervalle mit und ohne Einbeziehung der Glucosebasalwerte sowie die durchschnittlich kürzesten Glucosehalbwertszeiten. Trotzdem blieben Durchschnittswerte für die Inulinsekretion und den Regelanwand unter denen aller anderen Messgruppen.

4.1.2. Variabilität

Die größten Variationen traten bei den Parametern ΔG_A und $\ln I_0$ auf, die geringsten bei $\ln(I_{max} \times T_{Konz})$ sowie bei den beiden Glucosehalbwertszeiten. Die Variationskoeffizienten von ΔG_A stiegen sowohl bei den Bullen als auch bei den Färsen mit zunehmendem Alter an. Bei den 4 und 5 Monate alten Jungbullen konnten zudem deutlich höhere Koeffizienten für $\ln I_0$, $\ln I_{max}$ und $\ln \Delta I$ festgestellt werden. Alle anderen Parameter wiesen nur unbedeutende

Unterschiede in den Altersklassen beiderlei Geschlechtes auf. Der Parameter $\ln(\Delta I / \Delta G_A)$ konnte aufgrund der negativen Mittelwerte einiger Stichproben nicht ermittelt werden (Tab.10).

Parameter	Variationskoeffizient v%							
	Bullen				Färsen			
Alter [mon]	4.+5.	6.-8.	9.-11.	12.+13.	11.	12.	13.	14.
G_0	12,5	13,1	11,6	9,1	9,5	8,8	9,6	8,1
G_{max}	6,9	8,3	8,6	9,3	9,9	10,6	8,5	10,2
ΔG	9,6	10,9	12,1	14,5	13,9	16,6	13,4	14,5
G_A	6,8	8,8	10,3	10,1	8,8	11,1	11,2	13,3
ΔG_A	11,7	20,0	15,5	22,6	17,0	26,8	29,6	29,3
$\ln T_{Zeit}$	5,9	7,2	6,5	6,9	5,2	7,6	7,9	7,6
$\ln T_{Konz}$	6,9	7,8	8,1	7,6	6,2	9,7	8,8	9,7
$\ln I_0$	44,7	33,7	29,1	24,6	22,4	20,7	21,5	18,2
$\ln I_{max}$	18,3	14,6	13,0	11,1	10,6	9,9	10,7	11,4
$\ln \Delta I$	22,4	17,4	14,6	12,6	12,1	11,6	11,8	12,8
$\ln(I_{max} \times T_{Konz})$	7,0	5,9	6,2	4,9	5,2	5,0	4,4	4,7

Tab.10: Variabilität der Parameter des ivGTT in den verschiedenen Altersklassen bei Jungbullen und Färsen, n= 56 Tiere je Gruppe; Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertzeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{max}), maximaler Insulianstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{max} \times T_{Konz}$) des Regelaufwandes

4.2. Methodik des ivGTT

4.2.1. Abhängigkeit der Glucoseumsatzraten von der Zeit post injectionem und der Serumglucosekonzentration

Die Beurteilung der Zeit- und Konzentrationsabhängigkeit der Glucoseumsatzraten erfolgte an 577 weiblichen und männlichen ruminierenden Tieren im Alter von 7 bis 14 Monaten. Dazu wurde *ein ivGTT je Tier* in die Untersuchung einbezogen, bei mehreren an einem Tier durchgeführten ivGTT in diesem Zeitraum wurde per Zufall in Test gewählt. Die Glucoseumsatzraten geben an, welcher Teil der Blutglucose augenblicklich im Körper umgesetzt und damit aus dem Blutserum entfernt wird.

Die Mittelwerte der Glucoseumsatzraten verminderten sich mit zunehmender **Zeit** nach der Glucoseinfusion hochsignifikant und kontinuierlich von 0,031 bzw. 3,1% in der 7.-13. Minute auf 0,007 bzw 0,7% in der 56.-63. Minute. Alle Zeitklassen differierten untereinander signifikant oder hochsignifikant und bildeten jede für sich eine homogene Untergruppe (Abb. 10).

Auch mit sinkender **Glucosekonzentration** verringerten sich die Glucoseumsatzraten hochsignifikant (Abb. 11). Von einer durchschnittlichen Glucoseumsatzrate von 0,0325 bei 13 mmol/l Serumglucosekonzentration sank die Rate auf 0,018 bei einer Konzentration von 8,5 mmol/l hochsignifikant ab. Jeweils ein bis zwei benachbarte Umsatzraten bildeten sich signifikant unterscheidende homogene Untergruppen. Im Konzentrationsbereich von 8,5 bis 6,5 mmol/l konnte keine signifikante Veränderung der Rate festgestellt werden. Sie verringerte sich von 0,018 bei 8,5 mmol/l Glucose im Blutserum auf 0,017 bei 6,5 mmol/l. Die Glucoseumsatzraten in diesem Bereich wurden einer homogenen Untergruppe zugeordnet.

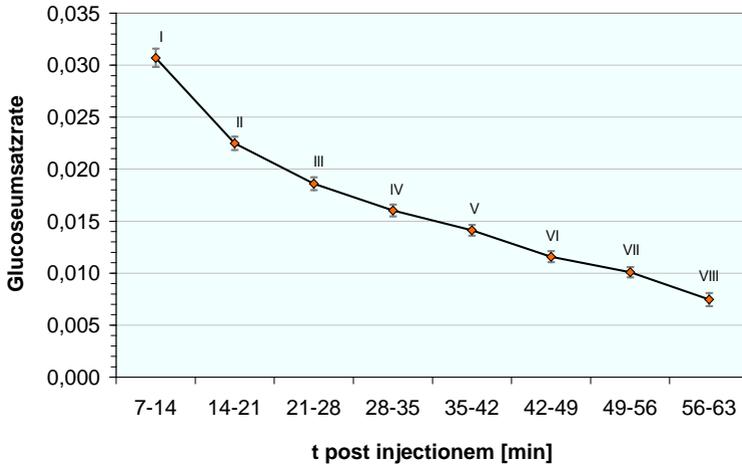


Abb.10: Abhängigkeit der Glucoseumsatzraten von der Zeit nach Ende der Glucoseinjektion; n=577; (römische Ziffern = homogene Untergruppen des Post- Hoc- Tests nach Scheffé)

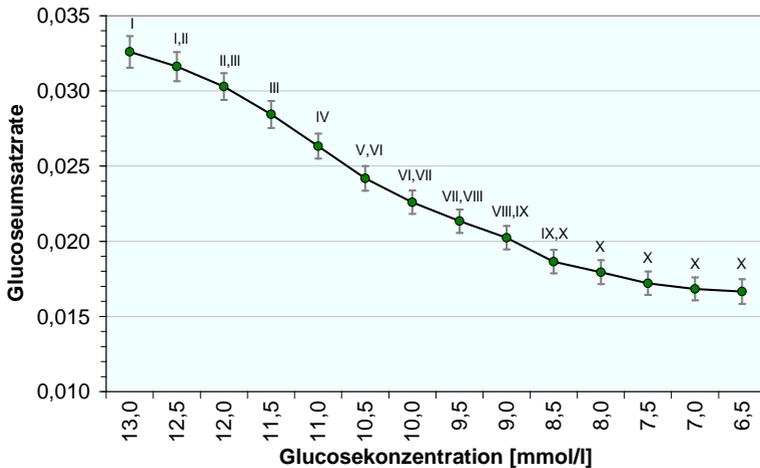


Abb.11: Abhängigkeit der Glucoseumsatzraten von der Serumglucose-konzentration; n=577

4.2.2. Zeitpunkt des Unterschreitens einer Blutglucosekonzentration von 10,5 mmol/l

Die Kenntnis dieses Zeitpunktes wird für die Berechnung der konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit benötigt. Der Vergleich bzw. die Streuung dieser Zeitpunkte liefert eine Erklärung für die auftretenden Differenzen zwischen zeitgebundenen und konzentrationsabhängigen Halbwertszeiten.

934 von 961 durchgeführten ivGTT wiesen ein Glucosemaximum oberhalb oder gleich einer Konzentration von 10,5 mmol/l auf. Von diesen ivGTT wurde mittels des

Klassenmodells die Minute des Erreichens oder Unterschreitens der Konzentration $\leq 10,5$ mmol/l bestimmt. Nur 27 ivGTT bzw. 2,8% blieben mit ihren Glucosemaxima unter 10,5 mmol/l. Diese wurden der Klasse „ ≤ 7 Minuten“ zugeordnet.

Tab.11 gibt eine Übersicht über die Stichprobencharakteristik der einzelnen Versuchstiergruppen. Bei Jungbullen und Zwillingen ist aufgrund der großen Spannweite des Alters eine Aufteilung nach den einzelnen Altersgruppen vorgenommen worden. Bei Färsen und Kühen findet das Merkmal Alter dort keine Berücksichtigung.

Mit Ausnahme der Kühe wiesen die ivGTT einen weiten und vergleichbar dimensionierten Wertebereich des Zeitpunktes „ $\leq 10,5$ mmol/l“ zwischen der 7. bzw. 9. Minute bis über 30 bzw. 40 Minuten auf. Bei den Kühen fiel die Spannweite zwischen 7 und 19 Minuten deutlich geringer aus.

Zeitpunkt des Unterschreitens der Serumglucosekonzentration 10,5mmol/l								
	Zeit post injectionem [min]							
	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
Bullen gesamt	317	19,0	4,6	9,0	13,0	18,0	27,0	40,0
$\geq 4, <6$ mon	68	20,5	4,8	12,0	13,5	21,0	29,1	40,0
$\geq 6, <9$ mon	106	18,4	4,1	9,0	12,0	18,0	26,7	31,0
$\geq 9, <12$ mon	87	19,0	4,7	10,0	12,0	18,0	28,0	31,0
$\geq 12, <14$ mon	56	18,1	4,7	12,0	12,0	17,0	27,3	33,0
Färsen 1 gesamt	331	18,8	4,3	9,0	13,0	18,0	27,0	42,0
Färsen 2 gesamt	108	14,6	5,0	7,0	7,0	14,0	22,0	37,0
Zwillinge gesamt	133	15,1	4,0	7,0	9,0	15,0	21,0	31,0
1,5 mon	20	15,6	5,0	8,0	8,1	14,0	29,7	30,0
4,5 mon	6	20,0	5,8	14,0	14,0	19,0	31,0	31,0
6 mon	30	17,2	3,8	12,0	12,0	17,0	26,2	30,0
12 mon	30	13,6	3,0	8,0	8,6	14,0	19,4	21,0
17 mon	30	14,5	3,3	8,0	8,6	14,5	20,4	22,0
22 mon	17	12,8	2,2	7,0	7,0	12,5	15,0	15,0
Kühe	72	10,1	2,9	7,0	7,0	9,5	16,0	19,0
ivGTT gesamt	961	17,2	5,1	7,0	9,0	17,0	27,0	42,0

Tab.11: Zeitpunkt des Unterschreitens der Serumglucosekonzentration von 10,5 mmol/l: Anzahl durchgeführter ivGTT, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Interquantilbereich ($x_{0,05}$; $x_{0,95}$) mit Median

Die Jungbullen insgesamt erreichten oder unterschritten die 10,5 mmol/l durchschnittlich etwa in der 19. Minute nach Glucoseinjektion. Beim Vergleich der Mittelwerte, der Mediane sowie der 5%- und 95%-Quantile in den einzelnen Altersgruppen fiel eine Abnahme dieser Lageparameter mit zunehmendem Alter auf. Der Mittelwert verminderte sich zum Beispiel von 20,5 min zwischen dem 4. bis 6. Monat auf 18,1 min mit 12 bis 15 Monaten; der Median sank von 21 auf 17 min.

Färsen der Population 1 erreichten oder unterschritten die „10,5 mmol/l“ durchschnittlich annähernd mit der 19. Minute nach Glucoseinjektion. Die ivGTT der Färsengruppe 2 und waren im Mittel durch einen Zeitpunkt im Bereich der 14. Minute gekennzeichnet. Auch die anderen Lageparameter lagen bei der Färsengruppe 2 in einer vergleichbaren Dimension unterhalb der Werte der Färsengruppe 1.

Bei den Zwillingspaaren (ähnlich den Bullen) konnte die Tendenz zur Absenkung von Mittelwerten, Medianen und 90% Interquantilsbereichen dieses Zeitpunktes mit Zunahme des Alters beobachtet werden. Auf die weitere Aufteilung der Altersgruppen in extensive und restriktive Haltungform wurde für diese Betrachtung verzichtet. Die aus der unterschiedlichen Haltung bzw. Ernährung resultierenden Körpermassedifferenzen fanden bereits in der Dosierung der injizierten Glucose Berücksichtigung. Mittelwerte, Mediane und Interquantilsbereiche des Zeitpunktes „ $\leq 10,5$ mmol/l“ lagen bei den 4,5 und 6 Monate alten

Zwillingsfärsen im Bereich der gleich alten Jungbullen. Bei den älteren Zwillingsfärsen war ein stärkerer Rückgang zu verzeichnen.

Die Blutglucosekonzentration der Kühe sank in den meisten Fällen um die 10. Minute auf 10,5 mmol/l. Diese Werte sind die geringsten unter allen ivGTT.

Bei der Betrachtung aller durchgeführten Tests ist der große 90%-Interquantsbereich von 9 bis 27 Minuten nach der Injektion sowie die Lage von Mittelwert und Median in der 17. Minute beachtenswert.

Der Mittelwert des Ereignisses „ $\leq 10,5 \text{ mmol/l}$ “ traf nur bei den Versuchen an den Färsen der Gruppe 2 und denen an monozygoten Zwillingsfärsen etwa mit der zweiten regulären Probennahme nach der Infusion (14. Minute) und dem Beginn der zeitabhängigen Glucosehalbwertszeitberechnung zusammen. Die anderen Versuchsgruppen lagen zeitlich vor (Kühe) oder nach (Bullen, Färsen 1, Gesamtheit der ivGTT) diesem Punkt.

Innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen ließ sich bei den Bullen und den monozygoten Zwillingen ein geringer Altersbezug erkennen (Tab. 12). Zwischen 4 und 15 bzw. 1,5 und 22 Monaten wiesen jüngere Tiere spätere Zeitpunkte des Absinkens der Glucosekonzentration unter 10,5 mmol/l auf als ältere Tiere. Bei der Färsengruppe 1 trat diese geringe Abhängigkeit im Alter von 10 bis 16 Monaten nicht auf.

	Alter [mon]	Tierzahl n	Anzahl ivGTT	Altersabhängigkeit des Zeitpunktes „Glucose $\leq 10,5 \text{ mmol/l}$ “	
				r	p
Bullen	4 – 15	112	317	- 0,125	< 0,05
Zwillinge	1,5 – 22	30	133	- 0,33	< 0,001
Färsen	10 – 16	331	331	0,07	n.s.

Tab.12: Abhängigkeit des Zeitpunktes „Serumglucosekonzentration $\leq 10,5 \text{ mmol/l}$ “ vom Lebensalter, Jungbullen und monozygote Zwillinge mit Mehrfach-untersuchungen je Tier

Die Abb. 12 bis 17 veranschaulichen die absoluten Häufigkeiten des Durchlaufens der Serumglucosekonzentration von $\leq 10,5 \text{ mmol/l}$ grafisch. Auf der Abszisse ist jeweils die Zeit nach Beendigung der Glucoseinjektion aufgetragen, auf der Ordinatenachse werden die zugehörigen Häufigkeiten in den Versuchsgruppen zugeordnet. Jungbullen und monozygote Zwillinge weisen eine weitere Unterteilung nach Altersstufen auf. Die 14. Minute, der Beginn der zeitabhängigen Glucosehalbwertszeitberechnung, ist jeweils rot markiert. Es traten die nachfolgend erläuterten Verteilungsmuster auf.

Abb. 12: Bei 23 ivGTT der Jungbullen fiel dieses Ereignis mit der 14. Minute zusammen, 32 durchliefen es bis zur 14. Minute und bei 262 ivGTT trat es nach der 14 Minute ein. Über die verschiedenen Farben der Balken ist eine Zuordnung zu den untersuchten Altersklassen möglich. Auch optisch ist so die geringe Altersabhängigkeit des Unterschreitens der 10,5 mmol/l-Marke ersichtlich. Der Peak in der 21. Minute begründete sich vor allem auf die unteren beiden Altersgruppen ($\geq 4 < 6$, $\geq 6 < 9$ mon). Diese wiesen mit 10 bzw. 14 Untersuchungen ihre Modalwerte in der 21. Minute auf. Der Modus 9 bis 12 Monate alter Tiere lag bei 18 Minuten, die Tiere der ältesten Gruppe hatten zwischen 13 und 21 Minuten verteilt 4 Modalwerte.

Bei der in Abb. 13 dargestellten Färsengruppe 1 zeigte sich in Bezug auf die 14. Minute ein ähnliches Gesamtbild. 25 Tiere unterschritten vor, 21 mit und 285 nach der 14. Minute die Konzentration von 10,5 mmol/l. Die meisten Tiere konnten den Klassen 18. und 19. Minute zugeordnet werden. Die insgesamt 331 untersuchten Tiere ließen keine Altersabhängigkeit zwischen 10 und 16 Monaten erkennen ($r=0,07$; n.s.).

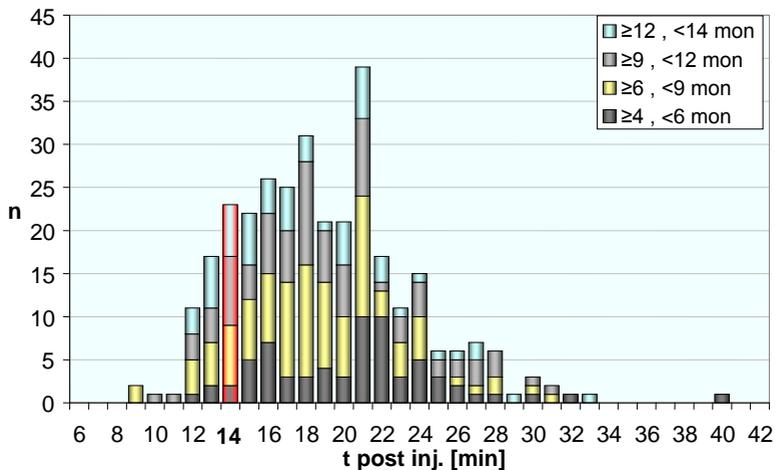


Abb.12: Jungbullen, n=317: Zeitpunkt des Erreichens bzw. Unterschreitens der Serumglucosekonzentration 10,5 mmol/l; absolute Häufigkeiten (n) in Abhängigkeit von der Zeit nach der Glucoseinjection (t post inj.), Beginn der zeitabhängigen Glucosehalbwertszeitberechnungen (14.min) markiert

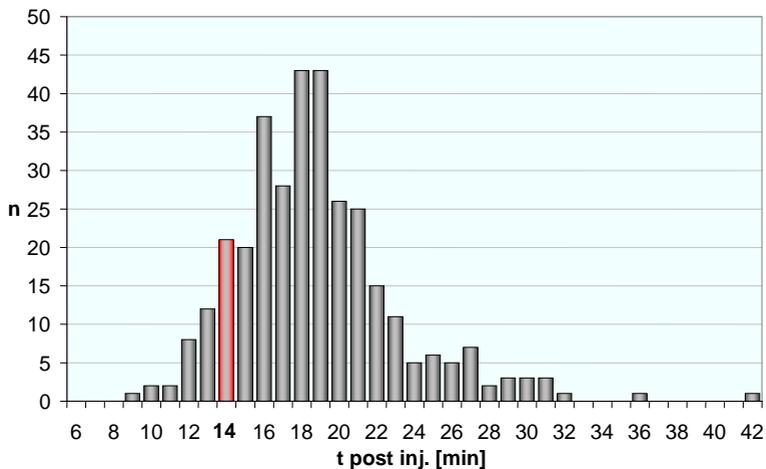


Abb.13: Färsengruppe 1, Erklärung siehe Abb.12

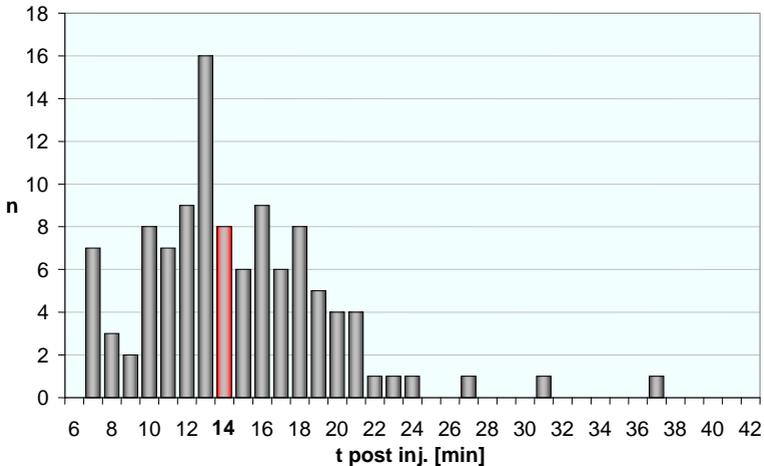


Abb. 14: Färsengruppe 2, Erklärung siehe Abb.12

Die Färsengruppe 2 (Abb.14) kennzeichnete folgende Verteilung: 52 Tiere erreichten die Konzentration „ $\leq 10,5$ mmol/l“ vor der 14. Minute, 8 Tiere mit der 14. Minute und 48 Tiere danach. Den Modus mit 16 Tieren bildete die 13. Minute. Im Unterschied zur Färsengruppe 1 waren auch die kleinsten Klassen 7. und 8. Minute mit zusammen 10 ivGTT belegt.

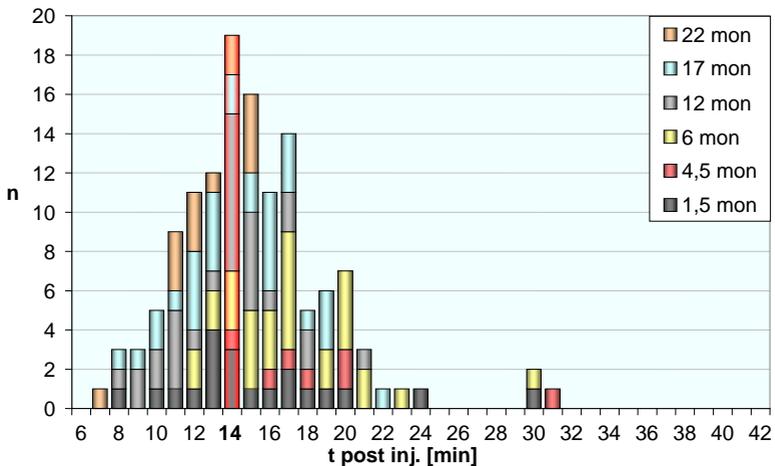


Abb.15: Monozygote Zwillinge, Erklärung siehe Abb.12; mehrere ivGTT je Tier

Auch bei den monozygoten Zwillingen wurden die untersuchten Altersgruppen im Diagramm separat ausgewiesen (Abb.15). Insgesamt 44 Versuche führten zu einer Konzentration „ $\leq 10,5$ mmol/l“ vor der 14. Minute, 19 mit dieser und 70 danach.

Völlig anders stellte sich die Situation bei den Kühen (ein ivGTT je Tier) dar (Abb.16). Kein Tier durchlief die Konzentrationsstufe „ $\leq 10,5$ mmol/l“ in der 14. Minute, 9 Tiere zwischen der 15.- 19. Minute und 63 Tiere bis zur 14. Minute.

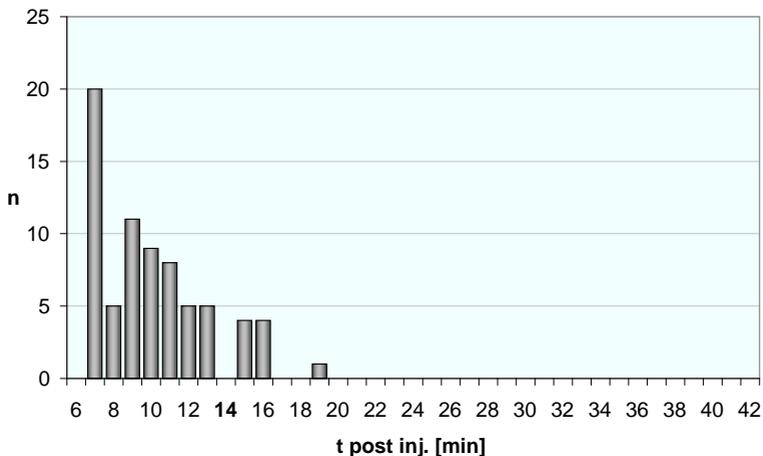


Abb.16: Erstlaktierende Kühe, Erklärung siehe Abb.12, 14. min post inj. markiert, ein ivGTT je Tier

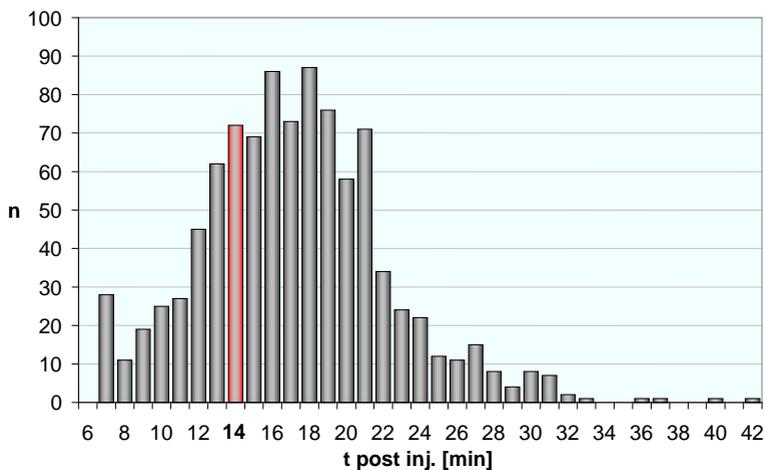


Abb. 17: Gesamt, n=961, Erklärung siehe Abb.12

Die Gesamtheit der durchgeführten ivGTT (Abb.17) lässt folgende Verteilung erkennen. 72 von 961 Versuchen (ca. 7,5%) konnten in die 14. Minute eingeordnet werden, 217 (ca. 22,5%) von der 7. bis zur 13. Minute und 672 (ca. 70%) nach der 14. Minute.

Bei 289 der durchgeführten 961 ivGTT wurde die Serumglucosekonzentration von 10,5 mmol/l im Zeitraum der 7. bis einschließlich der 14. Minute unterschritten (bei 672 ivGTT danach).

4.2.3. Vergleich zeitabhängiger und der konzentrationsabhängiger Glucosehalbwertszeiten

Für jeden ivGTT wurden zeitabhängige und konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeiten berechnet. Berechnungsgrundlage war jeweils die Regressionsgerade durch die logarithmierten Serumglucosekonzentrationen; einerseits zwischen der 14. und 42. Minute (Zeitabhängigkeit) und andererseits unterhalb einer Glucosekonzentration von 10,5 mmol/l (Konzentrationsabhängigkeit) über die folgenden 29 Minuten. Sinkt die Serumglucosekonzentration nicht genau in der 14. Minute auf $\leq 10,5$ mmol/l, so sind Unterschiede zwischen den beiden Glucosehalbwertszeiten möglich und treten in den meisten Fällen auch auf.

Wie groß die Abweichung in jedem einzelnen ivGTT ist, wurde an allen 961 durchgeführten Tests untersucht. *Abb. 18* macht alle Glucosehalbwertszeiten sichtbar. Auf der Abszisse ist die zeitabhängige Glucosehalbwertszeit T_{Zeit} abgebildet. Jeder Punkt markiert jeweils die zugehörige konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit T_{Konz} (welche in demselben ivGTT ermittelt wurde).

Beide Halbwertszeiten bilden folgenden geschätzten Zusammenhang:

$$T_{Konz} = y = 0,8069 \times T_{Zeit}^{1,0747} ; R^2 = 0,8801.$$

Mit zunehmender Halbwertszeit vergrößerten sich die absoluten Differenzen zwischen T_{Konz} und T_{Zeit} , wobei die konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit meistens über der zeitgebundenen lag.

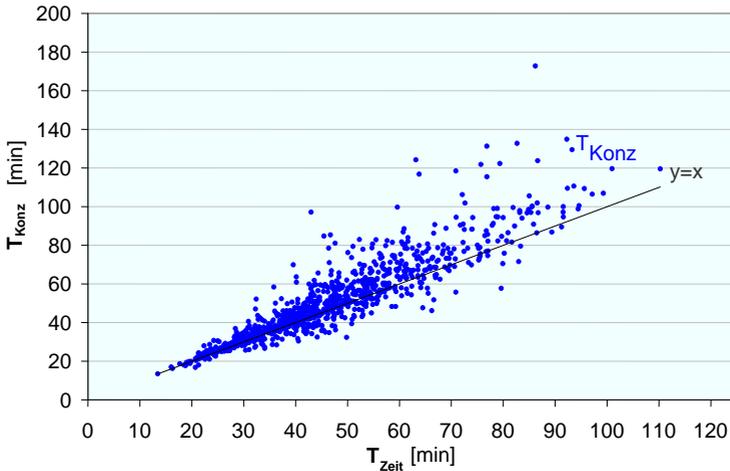


Abb. 18: Vergleich von zeitabhängiger und konzentrationsabhängiger Glucosehalbwertszeiten, $n=961$

4.2.4. Vereinfachte Charakterisierung der Insulinantwort mittels 3 Messwerten

Zur Überprüfung der Anwendbarkeit der von Burkert (1998) ermittelten Beziehungen zwischen Insulinmaximum, Insulinflächenintervall und dem Quotienten aus Insulinflächenintervall und Glucoseflächenintervall auch auf junge heranwachsende Tiere wurde an 81 männlichen Tieren im Alter zwischen 5,5 und 9 Monaten je ein ivGTT

durchgeführt und die vollständige Insulinverlaufskurve über 63 min mittels 10 Seruminsulinbestimmungen ermittelt.

Dabei konnten verschiedene Insulinverläufe in Analogie zu den Untersuchungen von Burkert (1998) beobachtet werden. Folgende beispielhafte Verlaufsgrafiken wurden ermittelt, individuell davon abweichende Verläufe sind möglich.

In *Abb. 19* ist die Nähe (Tiere B und C) bzw. Übereinstimmung (Tier A) der Insulinkonzentrationen in der 14. und 21. Minute mit dem realen Maximum (jeweils rot markiert) ersichtlich. Tier A wies einen raschen Insulinanstieg mit Maximum in der 21. Minute auf. Die Konzentration sank anschließend bis auf ein Niveau oberhalb des Basalwertes ab. Tier B erreichte das Maximum in der 7. Minute, der Insulinverlauf war anschließend durch einen stetigen Abfall bis zur 56. Minute auf Basalwertniveau charakterisiert. Beiden Tieren war zum Ende der Messung der Anstieg des Seruminsulins eigen. Die Insulinkonzentration von Tier C stieg nur allmählich an, was zu einem relativ niedrigen Maximalwert in der 56. Minute führte.

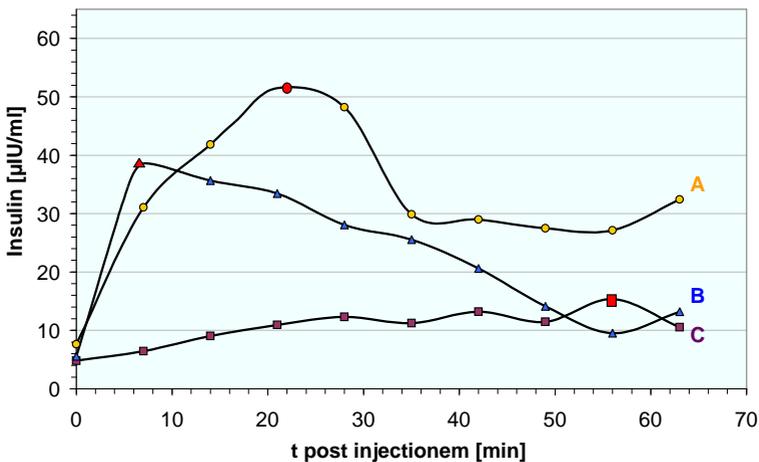


Abb. 19: beispielhafte Insulinverläufe von drei Einzeltieren, zeitlich differierende Maxima

Bei 61 von 81 bzw. etwa 75% der hierzu durchgeführten ivGTT bildete die in der 14. Minute post injectionem gemessene Insulinkonzentration den Maximalwert während des gesamten Testes. *Tab. 13* stellt die genaue Häufigkeitsverteilung dar.

Bei 6 Jungbullen trat das Insulinmaximum in der 7. Minute und bei den restlichen 14 Tieren in oder nach der 28. Minute auf. Diese 20 Tiere wiesen eine durchschnittliche Abweichung des größeren Messwertes aus der 14. und 21. Minute zum Gesamtmaximum von 3,9 µU/ml auf. Die größte Differenz beider Werte betrug absolut 13,0 µU/ml bzw. relativ ca. 22%.

Tab. 14 gibt Aufschluss über die Zusammenhänge aller insulinbezogenen Parameter des ivGTT. Die Parameter wurden zunächst aus den kompletten 10 Messwerten eines jeden der 81 Jungbullen ermittelt. Dieselben Werte der **0., 14. und 21. Minute** bildeten die Grundlage für die **vereinfachten Berechnungen** aus **drei Messwerten**. Verglichen wurden verteilungsbedingt jeweils die logarithmierten Werte für Insulinmaximum (I_{max}) und Insulinanstieg über den Basalwert (ΔI). Die logarithmierten Flächenäquivalente unter der Insulinkurve mit und ohne Berücksichtigung des Basalwertes (I_A und ΔI_A) wurden bei der vereinfachten Messung aus 3 Werten statt aus 10 gebildet. Die Berechnung erfolgte analog den Glucoseflächenäquivalenten (*Abb. 6*). Der Quotient aus Insulinflächenäquivalent und Glucoseflächenäquivalent ($\Delta I_A / \Delta G_A$) wurde bei der 3-Werte-Kurve durch einen Quotienten

aus ΔI und ΔG_A ersetzt, welcher das Verhältnis von Insulinanstieg über Basalwertniveau und Flächenäquivalent unter der zugehörigen Glucosekurve wiedergibt.

Zeit post injectionem [min]	Häufigkeit	
	absolut	%
7	6	7,4
14	61	75
21	0	0
28	4	4,9
35	5	6,3
42	1	1,3
49	1	1,3
56	1	1,3
63	2	2,5

Tab. 13: absolute und relative Häufigkeiten des zeitlichen Auftretens des Insulinmaximums

Alle aufgeführten Merkmale des ivGTT zeigten hochsignifikante ($p < 0,001$) und sehr starke lineare Beziehungen zueinander mit Korrelationen über 0,95. Die Merkmale der vereinfachten 3-Werte-Insulinkurven wiesen durchweg hohe Korrelationen zu den vollständigen 10-Werte-Kurven auf (Tab. 14).

Korrelationen		10 Messwerte				
		$\ln I_{\max}$	$\ln \Delta I$	$\ln I_A$	$\ln \Delta I_A$	$\ln (\Delta I_A / \Delta G_A)$
10 Messwerte (0., - 63. min, jede 7.)	$\ln I_{\max}$	1	0,99	0,97	0,97	0,97
	$\ln \Delta I$	0,99	1	0,95	0,97	0,97
	$\ln I_A$	0,97	0,95	1	0,98	0,97
	$\ln \Delta I_A$	0,97	0,97	0,98	1	0,99
	$\ln (\Delta I_A / \Delta G_A)$	0,97	0,97	0,97	0,99	1
3 Messwerte (0., 14., 21. min)	$\ln I_{\max}$	0,99	0,99	0,96	0,97	0,97
	$\ln \Delta I$	0,97	0,98	0,93	0,96	0,96
	$\ln I_A$	0,99	0,99	0,97	0,99	0,98
	$\ln \Delta I_A$	0,99	0,99	0,96	0,98	0,98
	$\ln (\Delta I / \Delta G_A)$	0,97	0,98	0,92	0,94	0,97

Tab. 14: Vergleich vereinfachte / vollständige Insulinbestimmung $n=81$, alle Korrelationen auf dem Niveau von $p < 0,001$ signifikant.

Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \cdot T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes

Folgende Zusammenhänge sind besonders hervorzuheben. Das Insulinmaximum der 14. bis 21. Minute korreliert mit dem Insulinmaximum der gesamten Insulinkurve mit 0,99; ebenso mit der maximalen Erhöhung der Insulinkonzentration über den Basalwert. Mit den Flächenäquivalenten der 10-Werte-Kurve besteht immer noch eine Korrelation von $r=0,96$ bis $r=0,97$. Der Insulinanstieg $\ln \Delta I$ der 3-Werte-Messung wies mit den Parametern der 10-Werte-Messung durchweg geringere Korrelationen auf als der größte Wert der 14. und 21. Minute. Die Flächenäquivalente aus 3 Meßwerten waren zum Maximum sowie zum Insulinanstieg der 10 Werte immer etwas geringer korreliert als die Maximalkonzentration der 14. und 21. Minute (0,99). Die Korrelationen zu den Flächenäquivalenten und zum Quotienten der Insulin- / Glucose-Flächenäquivalente aus 10 Messungen waren minimal (bis 0,02) höher als die zum Maximum aus den 3-Wert-Messungen.

In *Abb. 20* wird diese enge Beziehung zwischen dem Insulinmaximalwert der 14. bis 21. Minute, dem tatsächlichen Insulinmaximum und dem zugehörigen Insulinflächenäquivalent noch einmal verdeutlicht.

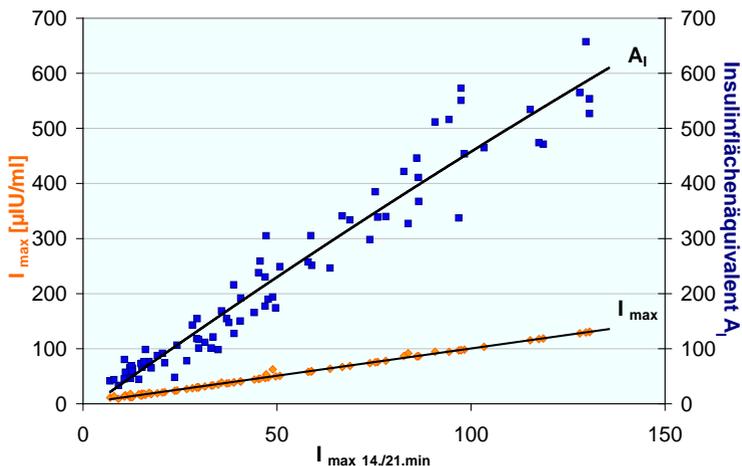


Abb. 20: Zusammenhang zwischen dem Insulinmaximum der 14. und 21. Minute post inj. $I_{\max 14./21.min}$ (Abszisse), dem realen Maximum I_{\max} (orange) während des gesamten ivGTT und dem Insulinflächenäquivalent A_I (blau), eigene Messungen an 81 Jungbullen

Zum Vergleich mit älteren Untersuchungen z.B. von Burkert (1998) oder Reinecke (1993) kann das dort berechnete Insulinflächenäquivalent A_I aus den Insulinwerten der 14. bis 21. Minute geschätzt werden:

$$A_I = 5 \times 10^{-09} \times I_{\max 14./21.min}^6 - 2 \times 10^{-06} \times I_{\max 14./21.min}^5 + 0,0003 \times I_{\max 14./21.min}^4 - 0,0228 \times I_{\max 14./21.min}^3 + 0,8677 \times I_{\max 14./21.min}^2 - 11,735 \times I_{\max 14./21.min} + 104,97 ;$$

$$R^2 = 0,948$$

Geringgradig ungenauer, aber einfacher zu berechnen ist das Insulinflächenäquivalent auch nach folgender Formel:

$$A_I = 4,6262 \times I_{\max 14./21.min} - 5,1948 ; R^2 = 0,9401$$

4.2.5. Beziehungen zwischen den Parametern

An allen 961 durchgeführten ivGTT wurden die Beziehungen der einzelnen Parameter zueinander untersucht. In *Tab. 15* sind die Korrelationen der Merkmale mit zugehörigen Signifikanzniveaus zusammengefasst worden. In Abhängigkeit von der Verteilungsform mussten für einige Parameter die logarithmierten Werte einbezogen werden.

Die basale Glucosekonzentration G_0 korrelierte mittelstark mit dem Glucosemaximum, dem Glucoseflächenäquivalent, der basalen Insulinkonzentration und dem Produkt aus $I_{\max} \times T_{Konz}$ ($r=0,45$ bis $r=64$; $p<0,001$).

ΔG zeigte besonders zu den Glucosehalbwertszeiten und den Insulinparametern sowie den Parametern des Regelaufwandes geringe, wenn auch zum Teil hochsignifikante Korrelationen auf.

Das Glucosemaximum G_{\max} und der maximale Glucoseanstieg ΔG wiesen einen hohen Zusammenhang ($r=0,88$; $p<0,001$) untereinander auf. G_{\max} und Glucoseflächenäquivalent korrelierten mit $r=0,59$; zwischen ΔG und ΔG_A betrug $r=0,38$ (beide $p<0,001$). Zu den restlichen Parametern bestanden nur geringe signifikante ($r<0,32$) oder keine Zusammenhänge.

Beziehungen zwischen den Parametern des ivGTT												
		G_0	G_{\max}	ΔG	G_A	ΔG_A	$\ln T_{\text{Zeit}}$	$\ln T_{\text{Konz}}$	$\ln I_0$	$\ln I_{\max}$	$\ln \Delta I$	$\ln (\Delta I / \Delta G_A)$
G_{\max}	r	0,52										
	p	***										
ΔG	r	0,04	0,88									
	p	-	***									
G_A	r	0,64	0,59	0,32								
	p	***	***	***								
ΔG_A	r	-0,10	0,28	0,38	0,71							
	p	**	***	***	***							
$\ln T_{\text{Zeit}}$	r	0,15	-0,10	-0,21	0,63	0,67						
	p	***	**	***	***	***						
$\ln T_{\text{Konz}}$	r	0,31	0,11	-0,05	0,80	0,73	0,94					
	p	***	***	-	***	***	***					
$\ln I_0$	r	0,46	0,25	0,04	0,12	-0,26	-0,17	-0,09				
	p	***	***	-	***	***	***	**				
$\ln I_{\max}$	r	0,24	0,22	0,12	-0,21	-0,46	-0,52	-0,47	0,63			
	p	***	***	***	***	***	***	***	***			
$\ln \Delta I$	r	0,20	0,21	0,12	-0,24	-0,47	-0,53	-0,49	0,55	0,99		
	p	***	***	***	***	***	***	***	***	***		
$\ln (\Delta I / \Delta G_A)$	r	0,22	0,11	0,01	-0,41	-0,68	-0,65	-0,62	0,53	0,96	0,96	
	p	***	**	-	***	***	***	***	***	***	***	***
$\ln (I_{\max} \times T_{\text{Konz}})$	r	0,45	0,28	0,08	0,28	-0,05	0,02	0,11	0,65	0,83	0,80	0,68
	p	***	***	*	***	-	-	**	***	***	***	***

Tab.15: Beziehungen zwischen den Parametern des ivGTT, $n=961$, r: Korrelationskoeffizient, p: Irrtumswahrscheinlichkeit (*, **, *** siehe 3.6.6.), Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes

Die beiden Glucosehalbwertszeiten T_{Zeit} und T_{Konz} ließen niedrige (bis 0,31) signifikante ($p<0,01$; $p<0,001$) Zusammenhänge mit dem Glucosebasalwert G_0 und dem Glucosemaximum G_{\max} erkennen. Für die T_{Zeit} galt dies auch zum Glucoseanstieg ΔG . T_{Konz} zeigte keinen Zusammenhang mit ΔG . Die Korrelation zum Glucoseflächenäquivalent fiel bei der T_{Konz} mit $r=0,8$ höher aus als bei der T_{Zeit} ($r=0,63$; beide $p<0,001$). Die Beziehungen der Glucosehalbwertszeiten zum Glucoseflächenäquivalent ΔG_A waren mit $r=0,67$ und $r=0,73$ ($p<0,001$) vergleichbar. Konzentrations- und zeitabhängige Glucosehalbwertszeit standen zueinander mit einer sehr hohen Korrelation ($r=0,94$; $p<0,001$) in Verbindung.

Die basale Insulinkonzentration I_0 stand mit dem Glucosebasalwert in einer mittleren Beziehung ($r=0,46$; $p<0,001$). Zu allen anderen Glucoseparametern konnten nur geringe signifikante oder nicht signifikante Korrelationen ($r \leq 0,26$) festgestellt werden. Zu den Insulinparametern sowie zu den Produkten / Quotienten mit Insulinbeteiligung lagen mittlere hochsignifikante Korrelationen ($r=0,53$ bis $r=0,63$) vor.

Bezüglich der Glucoseparameter wiesen das Insulinmaximum I_{\max} und der maximale Insulinanstieg über Basisniveau ΔI mittlere hochsignifikante Korrelationen zum Flächenäquivalent über Basalwertniveau ΔG_A sowie zu beiden Glucosehalbwegszeiten T_{Zeit} und T_{Konz} auf ($r=0,46$ bis $r=0,52$). Ebenfalls eine mittlere hochsignifikante Korrelation bestand zum Insulinbasalwert ($r=0,63$). Zum Produkt $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ zeigten sich jeweils hohe Korrelationen ($r=0,80$ bis $r=0,83$; $p<0,001$). Zwischen maximalem Anstieg der Insulinkonzentration ΔI und Insulinmaximum I_{\max} bestand mit $r=0,99$ eine sehr starke hochsignifikante Korrelation, gleiches galt für die Beziehung beider Parameter zum Quotienten $\Delta I/\Delta G_A$ mit $r=0,96$.

Die Merkmale zur Charakterisierung des Regelaufwandes während des ivGTT, $\Delta I/\Delta G_A$ und $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$, korrelierten untereinander hochsignifikant mit $r=0,68$. Zu den Glucoseparametern G_0 , G_{\max} und G_A lagen für beide geringe bis mittlere signifikante oder hochsignifikante Korrelationen vor. Während allerdings zwischen dem Quotienten $\Delta I/\Delta G_A$ und beiden Glucosehalbwegszeiten sowie dem Glucoseflächenäquivalent über dem Basalwert hochsignifikante Beziehungen mit $r=-0,62$ bis $r=-0,68$ hergestellt werden konnten, waren zwischen $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ und diesen Parametern keine signifikanten oder maximal sehr geringe ($r=0,11$; $p<0,01$) Zusammenhänge nachweisbar.

4.3. Altersabhängigkeit der Parameter des ivGTT

4.3.1. Jungbullen

Mittelwertvergleiche

An 13 der getesteten 112 Jungbullen war es möglich, je einen ivGTT in jeder Altersgruppe von 4-5, 7, 10-11 und 12-13 Monaten durchzuführen. Die Altersabhängigkeit wurde bei diesen Tieren mittels einfacher Varianzanalyse der Mittelwerte untersucht. In den *Abb. 21 bis 25* sind für die Parameter des ivGTT die arithmetischen Mittel sowie die 95%-Konfidenzintervalle der Altersgruppen dargestellt. Signifikante Unterschiede der Mittelwerte wurden mit verschiedenen römischen Ziffern gekennzeichnet. Bei den nicht normalverteilten Parametern T_{Zeit} , T_{Konz} , I_0 , I_{\max} , ΔI , $\Delta I/\Delta G_A$ und $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ sind in den zugehörigen *Tab. 16 bis 18* die rücktransformierten Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle aufgezeigt. Alle Mittelwerte dieser 13 Tiere liegen im Bereich der Mittelwerte der insgesamt untersuchten Jungbullen.

Die durchschnittliche basale Serumglucosekonzentration G_0 der 13 Bullen in den einzelnen Altersgruppen lag zwischen 4,4 und 4,9 mmol/l (*Abb.21*). Die durchschnittliche maximale Glucosekonzentration G_{\max} bewegte sich zwischen 13,1 und 13,8 mmol/l, der maximale Glucoseanstieg über die Basalkonzentration ΔG betrug 8,3 bis 9,4 mmol/l. Eine signifikante Abhängigkeit von den Altersklassen war bei diesen drei Parametern nicht festzustellen.

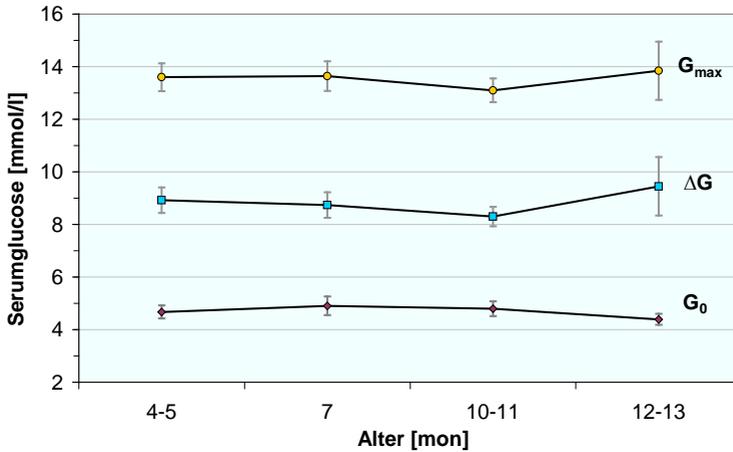


Abb. 21: Altersabhängigkeit der Parameter Glucosebasalwert G_0 , Glucosemaximum G_{\max} , maximaler Glucoseanstieg ΔG ; $n=13$
Mittelwerte der Parameter und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersklasse, signifikante Mittelwertunterschiede mit römischen Ziffern gekennzeichnet; Signifikanzstufen: $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***)

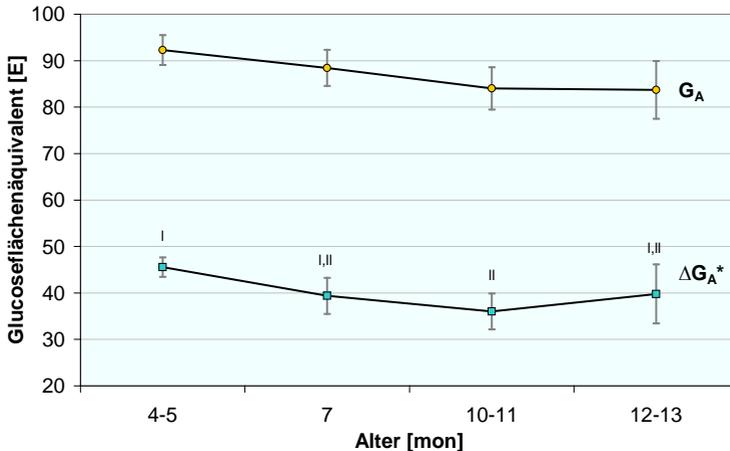


Abb. 22: Altersabhängigkeit der Parameter Glucoseflächenäquivalent G_A und Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Glucosebasalwertes ΔG_A^* ; $n=13$
Mittelwerte der Parameter und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersklasse, signifikante Mittelwertunterschiede mit römischen Ziffern gekennzeichnet; Signifikanzstufen: $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***) Römische Ziffern: homogene Untergruppen nach Scheffé (Post-Hoc-Test)

Das Glucoseflächenäquivalent G_A verringerte sich tendenziell mit zunehmendem Alter von 92,3 Einheiten im 4. und 5. Monat auf 83,7 Einheiten mit 12 – 13 Monaten (Abb.22). Das Glucoseflächenäquivalent ΔG_A^* oberhalb des Glucosebasalwertes verringerte sich von 45,5 Einheiten bei 4 – 5 Monaten tendenziell zum 7. Monat auf 39,4 und schwach signifikant zur

Altersklasse 10 – 11 Monate (36,1). Zwischen 10 – 11 und 12 – 13 Monaten war ein tendenzieller Anstieg auf das Niveau des 7. Monats (39,7) zu verzeichnen. Beide Glucosehalbwertszeiten (Abb.23) wiesen einen ähnlichen Verlauf der Mittelwerte auf, die konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit T_{Konz} auf einem etwas höheren Level als die zeitgebundene (T_{Zeit}). Im durchgeführten T-Test für gepaarte Proben unterschieden sich dennoch die Mittelwerte beider Halbwertszeiten in jeder Altersstufe signifikant voneinander ($p < 0,01$). Die Halbwertszeiten nahmen von den Tests mit 4 und 5 Monaten ausgehend zunächst tendenziell ab (7 Monate), um dann bei 10 bis 11 Monaten eine signifikante und bei 12 und 13 Monaten eine hoch signifikante Abnahme vorzuweisen. Die rücktransformierten Halbwertszeiten (Tab.16) reduzierten sich im Untersuchungszeitraum stetig um etwa 40%, von 83,7 min auf 48,3 min bei der T_{Konz} und von 68,3 min auf 41,1 min bei der T_{Zeit} .

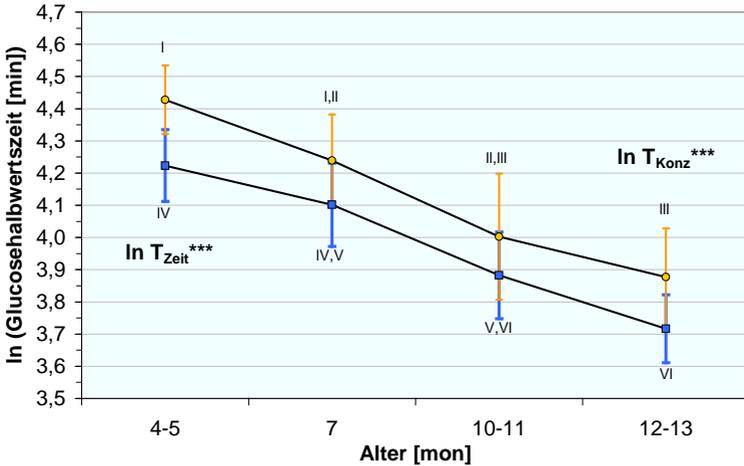


Abb. 23: Altersabhängigkeit der Parameter zeitabhängige und konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit (ln- transformiert) T_{Zeit} und T_{Konz} ; Erklärung siehe Abb.22; n=13

Parameter			Altersgruppe [mon]			
			4-5	7	10-11	12-13
T_{Konz} [min]	$e(\bar{x})$		83,7	69,3	54,7	48,3
	$e^{(95\%KI)}$	OG	93,2	80,0	66,5	56,2
		UG	75,3	60,1	45,0	41,5
T_{Zeit} [min]	$e(\bar{x})$		68,3	60,4	48,5	41,1
	$e^{(95\%KI)}$	OG	76,3	68,8	55,5	45,7
		UG	61,1	53,1	42,4	37,0

Tab. 16: rücktransformierte Mittelwerte [$e(\bar{x})$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.23; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze

Die Insulinbasalwerte I_0 vergrößerten sich jeweils signifikant zwischen den Altersstufen 4 – 5; 7 und 10 – 11 Monaten (Abb.24). Zu Tieren im Alter von 12 – 13 Monaten trat ein tendenzieller Abfall auf. Die rücktransformierten basalen Insulinkonzentrationen (Tab.17) verdoppelten sich zwischen den jüngeren drei Altersgruppen jeweils (von 2,34 auf 4,8 auf 9,41 $\mu\text{U/ml}$), um dann auf 7,74 $\mu\text{U/ml}$ im Alter von 12 – 13 Monaten abzunehmen.

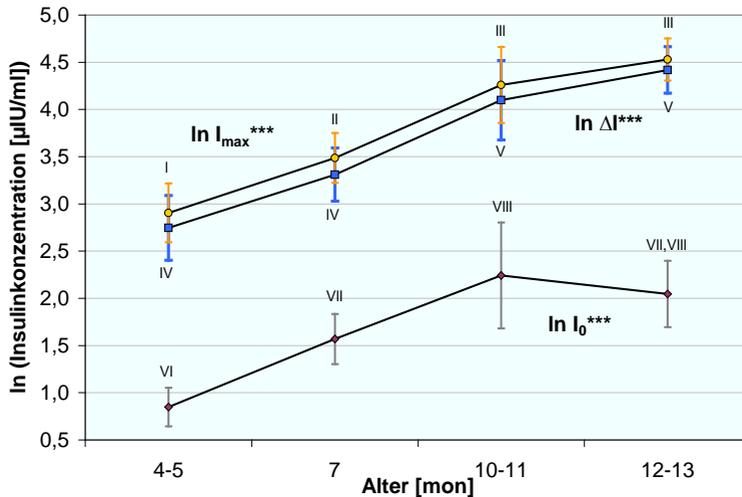


Abb.24: Altersabhängigkeit der Insulinparameter Insulinbasalwert I_0 , Insulinmaximum I_{\max} , maximaler Insulianstieg ΔI (ln-transformiert); Erklärung siehe Abb.22; $n=13$

Parameter			Altersgruppe [mon]			
			4-5	7	10-11	12-13
I_{\max} [μ IU/ml]	$e(\bar{x})$		18,3	32,7	70,7	92,7
	$e^{(95\%KI)}$	OG	24,8	42,6	105,8	116,0
		UG	13,3	25,1	47,3	74,1
ΔI [μ IU/ml]	$e(\bar{x})$		15,6	27,4	60,2	83,0
	$e^{(95\%KI)}$	OG	21,9	36,3	91,8	106,1
		UG	11,1	20,7	39,5	64,9
I_0 [μ IU/ml]	$e(\bar{x})$		2,34	4,80	9,41	7,74
	$e^{(95\%KI)}$	OG	2,87	6,26	16,49	11,00
		UG	1,90	3,68	5,37	5,45

Tab. 17: rücktransformierte Mittelwerte [$e(\bar{x})$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.24; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze

Das Insulinmaximum I_{\max} und der maximale Insulianstieg über den Basalwert ΔI entwickelten sich annähernd parallel und wuchsen konstant mit zunehmendem Alter der Versuchstiere an. Gleichwohl unterschieden sich die Mittelwerte dieser zwei Merkmale im paarigen T-Test in jeder Altersgruppe signifikant ($p < 0,01$) voneinander. Die Insulinmaxima (I_{\max}) zeigten jeweils signifikante Zunahmen zwischen 4 – 5 und 7 sowie zwischen 7 und 10 – 11 Monaten, im weiteren Verlauf erfolgte mit 12 – 13 Monaten nur noch eine tendenzielle Steigerung. Die maximalen Insulinkonzentrationen über den Basalspiegel ΔI stiegen bis zum 7. Monat tendenziell, zwischen 7 und 10 – 11 Monaten signifikant und danach wiederum in Tendenz an.

Auch der Regelaufwand zur Wiedereinstellung des Glucosegleichgewichtes in Form der Faktoren $\Delta I / \Delta G_A$ und $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ wuchs mit zunehmendem Alter stetig und jeweils hochsignifikant an (Abb. 25, Tab. 18). Das Produkt aus $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ verdreifachte sich im Mittel von 1520 in der jüngsten Altersgruppe auf 4473 in der ältesten; der Faktor $\Delta I / \Delta G_A$ versachsfache seinen Betrag während der gesamten Testphase sogar von 0,34 auf 2,16. Beide Faktoren entwickelten sich ähnlich den Insulinparametern ΔI und I_{\max} .

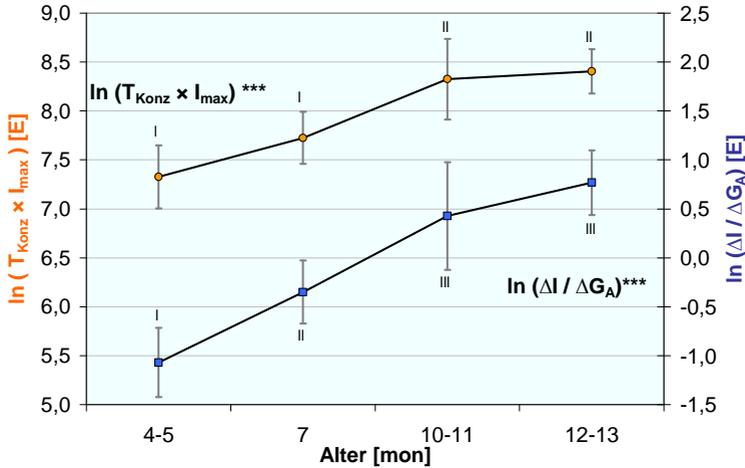


Abb. 25: Altersabhängigkeit der Parameter des Regelaufwandes $\Delta I/\Delta G_A$ und $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ (ln-transformiert); n=13

Mittelwerte der Parameter und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersklasse, signifikante Mittelwertunterschiede mit römischen Ziffern gekennzeichnet; Signifikanzstufen: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) ; Römische Ziffern: homogene Untergruppen nach Scheffé (Post-Hoc-Test)

Parameter			Altersgruppe [mon]			
			4-5	7	10-11	12-13
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	$e^{(\bar{x})}$		1520	2266	4128	4473
	$e^{(95\%KI)}$	OG	2100	2959	6224	5609
		UG	1100	1735	2738	3568
$\Delta I/\Delta G_A$	$e^{(\bar{x})}$		0,34	0,70	1,53	2,16
	$e^{(95\%KI)}$	OG	0,49	0,97	2,66	3,00
		UG	0,24	0,51	0,88	1,55

Tab. 18: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.25; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze

Linearer Zusammenhang der Parameter des ivGTT zwischen zwei Testzeitpunkten

Anders als die Mittelwertvergleiche über den gesamten Untersuchungszeitraum konnten zur Ermittlung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Altersgruppen auch Tiere einbezogen werden, die nur zwei- oder dreimal getestet wurden. Es wurden für jeden Altersstufenvergleich die Tiere neu herausgefiltert, die in jeder dieser verglichenen Altersstufen einmal untersucht worden sind. In Tab. 19 sind die Korrelationen für alle Parameter des ivGTT aufgeführt, zum Teil zwecks Überführung in die Normalverteilung logarithmiert. Die getesteten Altersgruppen unterteilen sich folgendermaßen: [$\geq 4 < 6$], [$\geq 6 < 9$], [$\geq 9 < 12$] und [$\geq 12 < 15$] Monate.

Die basale Glucosekonzentration G_0 korrelierte zwischen [$\geq 4 < 6$] und [$\geq 6 < 9$] sowie zwischen [$\geq 6 < 9$] und [$\geq 9 < 12$] Monaten mit $r=0,34$ bis $r=0,39$ ($p < 0,01$) miteinander.

Das Glucosemaximum G_{\max} wies nur zwischen den Altersgruppen $[\geq 4 < 6]$ und $[\geq 6 < 9]$ Monate einen geringen Zusammenhang ($r=0,29$; $p<0,05$) auf.

Beziehungen zwischen Parametern des ivGTT verschiedener Altersgruppen							
Parameter		Altersgruppen [mon]					
		$[\geq 4 < 6]$ $[\geq 6 < 9]$	$[\geq 4 < 6]$ $[\geq 9 < 12]$	$[\geq 4 < 6]$ $[\geq 12 < 15]$	$[\geq 6 < 9]$ $[\geq 9 < 12]$	$[\geq 6 < 9]$ $[\geq 12 < 15]$	$[\geq 9 < 12]$ $[\geq 12 < 15]$
n		63	24	34	50	54	21
G_0	r	0,34	0,26	0,17	0,39	0,00	0,15
	p	**	-	-	**	-	-
G_{\max}	r	0,29	-0,10	-0,03	0,10	0,13	0,29
	p	*	-	-	-	-	-
ΔG	r	0,08	-0,18	-0,03	0,13	0,06	0,17
	p	-	-	-	-	-	-
G_A	r	0,50	0,52	0,28	0,40	0,35	0,28
	p	***	**	-	**	**	-
ΔG_A	r	0,18	0,00	0,19	0,27	0,25	0,05
	p	-	-	-	-	-	-
$\ln T_{\text{Zeit}}$	r	0,16	0,13	0,49	0,14	0,29	0,36
	p	-	-	**	-	*	-
$\ln T_{\text{Konz}}$	r	0,15	0,50	0,49	0,22	0,33	0,39
	p	-	*	**	-	*	-
$\ln I_0$	r	0,24	0,38	0,01	0,50	0,18	0,43
	p	-	-	-	***	-	*
$\ln I_{\max}$	r	0,58	0,70	0,34	0,63	0,60	0,85
	p	***	***	*	***	***	***
$\ln \Delta I$	r	0,52	0,69	0,37	0,61	0,58	0,85
	p	***	***	*	***	***	***
$\ln \Delta I / \Delta G_A$	r	0,47	0,68	0,35	0,57	0,52	0,83
	p	***	***	*	***	***	***
$\ln I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	r	0,37	0,61	0,18	0,64	0,57	0,45
	p	**	***	-	***	***	*

Tab. 19: Korrelationen zwischen den Parametern des ivGTT der Einzeltiere in verschiedenen Altersgruppen. r: Korrelationskoeffizient, p: Irrtumswahrscheinlichkeit (*, **, *** siehe 3.6.6.), Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes

Die maximalen Glucoseanstiege ΔG aller Altersgruppen waren nicht miteinander korreliert, ebenso die Glucoseflächenäquivalente ΔG_A oberhalb der basalen Glucosekonzentration.

Die Glucoseflächenäquivalente G_A besaßen geringe bis mittlere Korrelationen in den Altersgruppen unterhalb von einem Jahr ($r=0,4$ bis $r=0,52$; $p<0,01$). Bei Tieren der Altersgruppe $[\geq 12 < 15]$ Monate wurden im Vergleich zu $[\geq 6 < 9]$ Monate alten Tieren geringe Korrelationen festgestellt ($r=0,35$; $p<0,01$) und zu jüngeren Tieren keine.

Wurden Tiere mit $[\geq 4 < 6]$ und mit $[\geq 12 < 15]$ Monaten untersucht, zeigten die logarithmierten Halbwertszeiten T_{Zeit} und T_{Konz} geringe signifikante Korrelationen ($r=0,49$; $p<0,01$). Nur die konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit T_{Konz} konnte auch eine mittlere Korrelation zwischen den Gruppen $[\geq 4 < 6]$ und $[\geq 9 < 12]$ Monaten vorweisen ($r=0,5$; $p<0,05$).

Für die basale Insulinkonzentration I_{I_0} konnten signifikante Verbindungen zwischen den Lebensaltern $[\geq 6 < 9]$ und $[\geq 9 < 12]$ Monaten ($r=0,5$; $p<0,001$) sowie zwischen $[\geq 9 < 12]$ und $[\geq 12 < 15]$ Monaten ($r=0,43$; $p<0,05$) ermittelt werden. Zwischen $[\geq 4 < 6]$ und $[\geq 9 < 12]$ Monaten bestand lediglich ein tendenzieller Zusammenhang.

Beim Insulinmaximum $I_{I_{max}}$ und bei dem größten Insulinanstieg über den Basalspiegel ΔI wurden mittlere bis hohe wechselseitige Beziehungen zwischen allen untersuchten Altersstufen errechnet. Den geringsten signifikanten Zusammenhang wiesen die vom Alter am weitesten auseinander liegenden Gruppen $[\geq 4 < 6]$ Monate und $[\geq 12 < 15]$ Monate mit $r=0,34$ und $r=0,37$ ($p<0,05$) auf. Zwischen den Altersstufen $[\geq 9 < 12]$ und $[\geq 12 < 15]$ Monaten lagen für jeden der beiden Insulinparameter die stärksten Korrelation vor ($r=0,85$; $p<0,001$).

Das Merkmal $\Delta I / \Delta G_A$ des Regelaufwandes zur Wiederherstellung der Glucosehomöostase verhielt sich ähnlich den Parametern I_{max} und ΔI ; die höchste Korrelation lag zwischen $[\geq 9 < 12]$ und $[\geq 12 < 15]$ Monaten vor ($r=0,83$; $p<0,001$), die geringste zwischen $[\geq 4 < 6]$ und $[\geq 12 < 15]$ Monaten ($r=0,35$; $p<0,05$). $I_{max} \times T_{Konz}$ wurde einerseits durch eine Korrelation von $r=0,64$ ($p<0,001$) zwischen $[\geq 6 < 9]$ und $[\geq 9 < 12]$ Monate alten Tieren charakterisiert, andererseits gab es zwischen den ivGTT in der jüngsten und der ältesten Altersgruppe keinen signifikanten Zusammenhang. Die restlichen Altersgruppen standen in mittlerer signifikanter Verbindung.

4.3.2. Färsen

331 Färsen im Alter von 10 bis 15 Monaten gingen in die Untersuchung der Altersabhängigkeit des ivGTT mit je einem Test ein, zwischen 36 und 83 in den einzelnen Untersuchungsmonaten. Die Ergebnisse der durchgeführten einfachen Varianzanalysen sind in *Abb. 26 bis 30* dargestellt. Arithmetische Mittelwerte sowie 95%-Konfidenzintervalle der Parameter wurden für jede Altersgruppe dargestellt. Signifikante Unterschiede der Mittelwerte sind mit verschiedenen römischen Ziffern gekennzeichnet. Nicht normalverteilte Parameter mussten ln-transformiert werden, die *Tab. 20 bis 22* geben die rücktransformierten Werte wieder.

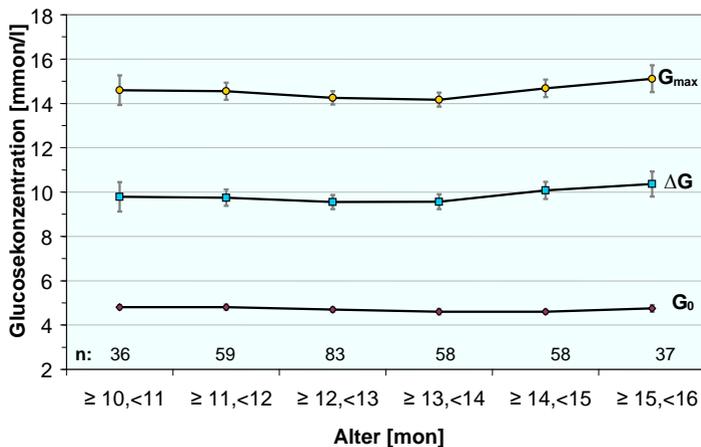


Abb.26: Altersabhängigkeit der Parameter Glucosebasalwert G_0 , Glucosemaximum G_{max} , maximaler Glucoseanstieg ΔG ; Mittelwerte der Parameter und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersklasse, signifikante Mittelwertunterschiede mit römischen Ziffern gekennzeichnet; Signifikanzstufen: $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***)

Die durchschnittliche basale Serumglucosekonzentration G_0 der Färsen lag fast gleich bleibend zwischen 4,6 und 4,8 mmol/l (Abb.26). Die durchschnittliche maximale Glucosekonzentration G_{max} bewegte sich zwischen 14,2 und 15,1 mmol/l, der maximale Glucoseanstieg über die Basalkonzentration ΔG betrug 9,6 bis 10,4 mmol/l. Eine signifikante Abhängigkeit dieser Parameter war im Alter von 10 bis 16 Monaten nicht festzustellen.

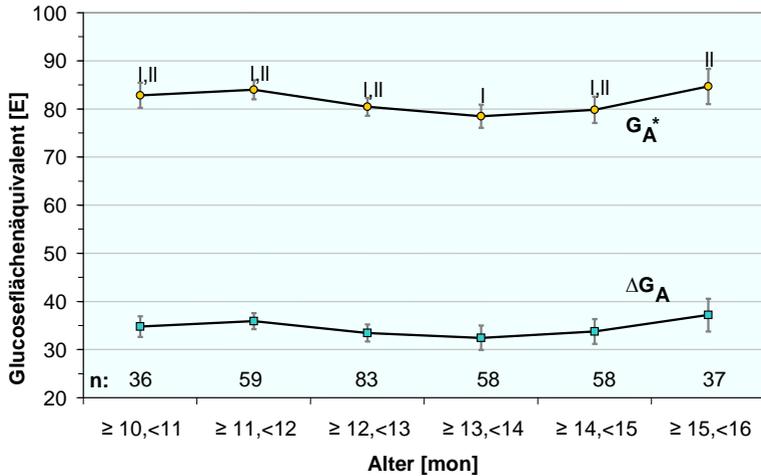


Abb.27: Altersabhängigkeit der Parameter Glucoseflächenäquivalent G_A und Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Glucosebasalwertes ΔG_A ; Erklärung siehe Abb.28

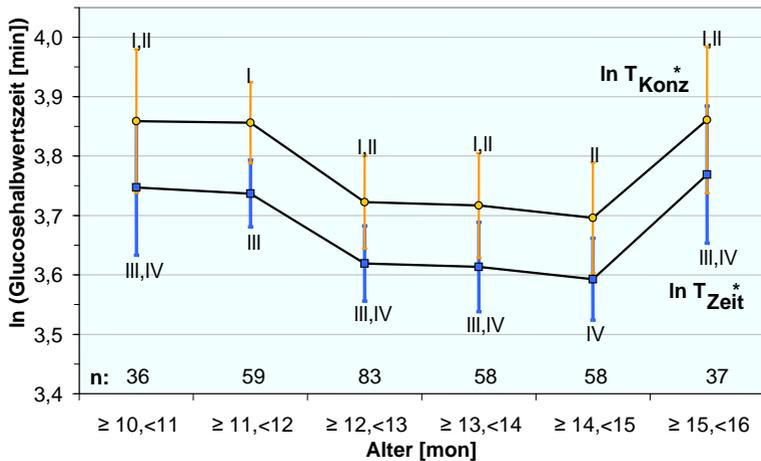


Abb.28: Altersabhängigkeit der Parameter zeitabhängige und konzentrationsabhängige Glucosehalbwertzeit (\ln - transformiert) T_{Zeit}^* und T_{Konz}^* ; Mittelwerte der Parameter und 95%-

Konfidenzintervalle jeder Altersklasse, signifikante Mittelwertunterschiede mit römischen Ziffern gekennzeichnet; Signifikanzstufen: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Parameter		Altersgruppe [mon]						
		$\geq 10, < 11$	$\geq 11, < 12$	$\geq 12, < 13$	$\geq 13, < 14$	$\geq 14, < 15$	$\geq 15, < 16$	
T_{Konz} [min]	$e^{(\bar{x})}$	47,4	47,3	41,4	41,1	40,3	47,5	
	$e^{(95\%KI)}$	OG	53,5	50,6	44,7	44,9	44,2	53,8
		UG	42,0	44,2	38,3	37,7	36,7	42,0
T_{Zeit} [min]	$e^{(\bar{x})}$	42,4	42,0	37,3	37,1	36,3	43,3	
	$e^{(95\%KI)}$	OG	47,5	44,5	39,8	40,0	39,0	48,6
		UG	37,8	39,6	35,0	34,4	33,8	38,6

Tab.20: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.28; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze

Der Verlauf der Mittelwerte des Glucoseflächenäquivalentes G_A war charakterisiert durch ein Minimum in der Altersklasse [$\geq 13 < 14$] Monate mit 78,5 Einheiten und einem sich davon signifikant ($p < 0,05$) unterscheidenden Maximum bei $\geq 15 < 16$ Monaten (84,7 Einheiten; Abb.27). Die Beträge der restlichen Werte lagen zwischen diesen Punkten. Das Glucoseflächenäquivalent ΔG_A war durch einen ähnlichen Verlauf auf niedrigerem Level gekennzeichnet (32,4 Einheiten mit $\geq 13 < 14$ Monaten; 37,2 Einheiten bei $\geq 15 < 16$ Monaten). Signifikante Unterschiede wurden aber nicht ermittelt.

Beide Glucosehalbwertszeiten wiesen einen altersabhängigen Verlauf auf (Abb.28, *; $p < 0,05$; Tab.20). Die Verläufe der Glucosehalbwertszeiten ähnelten sich in ihren Mittelwerten, die konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit ($\ln T_{\text{Konz}}$) lag in allen Altersstufen auf einem höheren Level als die zeitgebundene ($\ln T_{\text{Zeit}}$). Im durchgeführten T-Test für gepaarte Proben unterschieden sich die Mittelwerte beider Halbwertszeiten in jeder Altersstufe signifikant voneinander ($p < 0,01$). Die logarithmierten Glucosehalbwertszeiten T_{Konz} und T_{Zeit} der jüngsten beiden Altersgruppen (bis 12 mon) blieben etwa konstant. Vom 13. Monat ($\geq 12, < 13$ mon) und 15. Monat ($\geq 14, < 15$) wiesen die Halbwertszeiten ihre geringsten Werte auf. Die T_{Konz} und T_{Zeit} der Altersgruppe [$\geq 12, < 13$ mon] unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) von den Werten des Altersabschnittes [$\geq 11, < 12$] Monate. Zum letzten Abschnitt der Untersuchung [$\geq 15, < 16$ mon] stiegen beide Parameter tendenziell an.

Die basale Insulinkonzentration $\ln I_0$ stieg in den ersten beiden Monaten des Untersuchungszeitraumes signifikant von 1,75 $\mu\text{IU/ml}$ auf 2,1 $\mu\text{IU/ml}$ an ($p < 0,05$). Zwischen 11 und 14 Monaten pegelte sich I_0 etwa auf diesen Wert ein (Abb.29, Tab.21). Bei über 15 Monate alten Tieren war ein tendenzieller Abfall zu verzeichnen. Alle Mittelwerte zwischen ≥ 11 und < 16 Monaten gehören einer Untergruppe an.

Auch die Merkmale Insulinmaximum $\ln I_{\text{max}}$ und größter Insulinanstieg über den Basalspiegel $\ln \Delta I$ wurden während der ersten zwei Testmonate (bis zum 12. Lebensmonat) durch einen signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg um ca. 10% der Ausgangskonzentration charakterisiert ($\ln I_{\text{max}}$ von ca. 3,85 auf 4,2 $\mu\text{IU/ml}$; $\ln \Delta I$ von ca. 3,7 auf 4,1 $\mu\text{IU/ml}$). Alle älteren Versuchsgruppen über 12 Monaten Lebensalter pegelten sich annähernd auf diesem hohen Niveau ein. Ähnlich den Jungbullen verliefen auch hier die Entwicklungen von $\ln I_{\text{max}}$ und $\ln \Delta I$ fast gleich, trotz der Nähe unterschieden sich im durchgeführten T-Test für gepaarte Proben die Mittelwerte in jeder Altersstufe signifikant voneinander ($p < 0,01$).

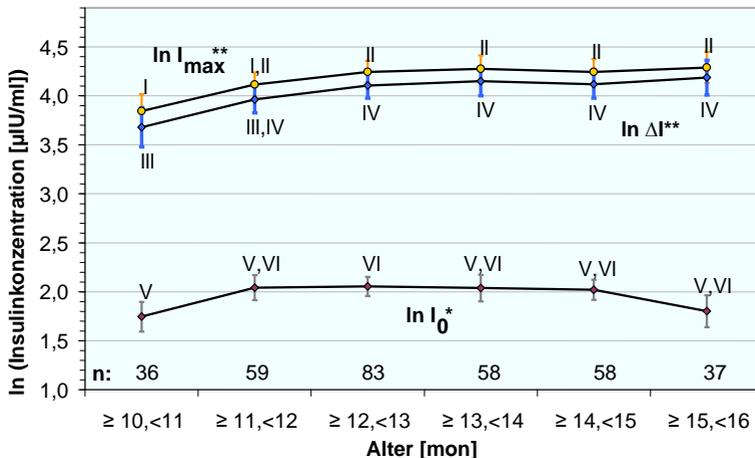


Abb.29: Altersabhängigkeit der Insulinparameter Insulinbasalwert I_0 , Insulinmaximum I_{\max} , maximaler Insulinanstieg ΔI (In-transformiert); Mittelwerte der Parameter und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersklasse, signifikante Mittelwertunterschiede mit römischen Ziffern gekennzeichnet; Signifikanzstufen: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Parameter		Altersgruppe [mon]						
		$\geq 10, < 11$	$\geq 11, < 12$	$\geq 12, < 13$	$\geq 13, < 14$	$\geq 14, < 15$	$\geq 15, < 16$	
I_{\max} [$\mu\text{IU/ml}$]	$e(\bar{x})$	46,8	61,3	69,9	71,9	69,8	73,0	
	$e^{(95\%KI)}$	OG	55,6	69,4	78,1	82,6	79,6	85,6
		UG	39,4	54,2	62,5	62,6	61,3	62,3
ΔI [$\mu\text{IU/ml}$]	$e(\bar{x})$	39,6	52,6	60,8	63,4	61,6	65,8	
	$e^{(95\%KI)}$	OG	48,4	60,2	69,1	73,6	71,0	78,5
		UG	32,5	45,9	53,4	54,6	53,4	55,1
I_0 [$\mu\text{IU/ml}$]	$e(\bar{x})$	5,73	7,71	7,80	7,67	7,54	6,07	
	$e^{(95\%KI)}$	OG	6,67	8,75	8,60	8,79	8,35	7,14
		UG	4,93	6,78	7,08	6,70	6,81	5,15

Tab.21: rücktransformierte Mittelwerte [$e(\bar{x})$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.29; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze

Der Regelaufwand in Form des Produktes $\ln(I_{\max} \times T_{\text{Konz}})$ wuchs zu Beginn und zum Ende der Untersuchungen tendenziell an (Abb. 30, Tab.22). Zwischen 11 und 15 Monaten veränderte sich $\ln(I_{\max} \times T_{\text{Konz}})$ nicht signifikant. Über den gesamten Untersuchungszeitraum vom 10. bis Ende des 15. Lebensmonates war der Anstieg mit $p < 0,001$ signifikant; der Regelaufwand $\ln(I_{\max} \times T_{\text{Konz}})$ vergrößerte sich um ca. 0,5 Einheiten von ca. 7,7 auf 8,15. Die rücktransformierten Mittelwerte von $\ln(\Delta I / \Delta G_A)$ vervielfachten sich annähernd von 0,15 in der jüngsten Altersklasse bis zu 0,79 in der Altersklasse $\geq 13, < 14$ Monate ($p < 0,001$). Zwischen ≥ 12 und < 15 Monaten schwankten die Werte geringer zwischen 0,66 und 0,79 (eine homogene Untergruppe nach Scheffe). Im letzten Untersuchungsmonat verringerten sie sich wiederum tendenziell. Auch für diesen Parameter des Regelaufwandes lag über den gesamten Untersuchungszeitraum eine Altersabhängigkeit vor ($p < 0,01$).

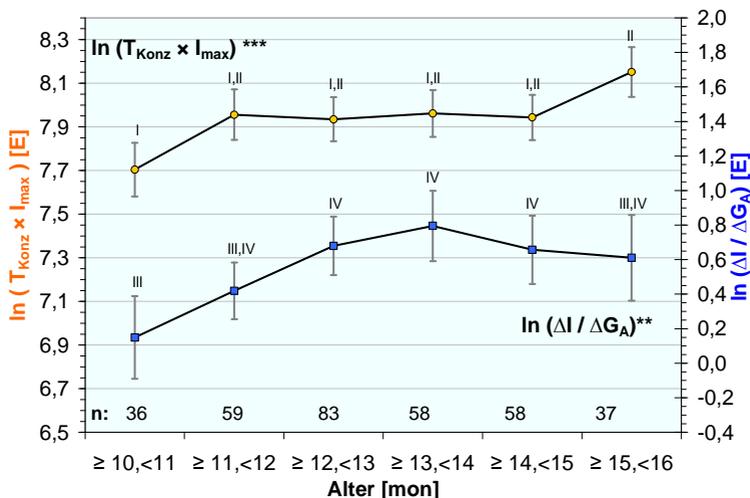


Abb.30: Altersabhängigkeit der Parameter der Regelaufwandes $\Delta I/\Delta G_A$ und $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ (In-transformiert);

Mittelwerte der Parameter und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersklasse, signifikante Mittelwertunterschiede mit römischen Ziffern gekennzeichnet; Signifikanzstufen: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Parameter			Altersgruppe [mon]					
			≥ 10,<11	≥ 11,<12	≥ 12,<13	≥ 13,<14	≥ 14,<15	≥ 15,<16
ln(I _{max} × T _{Konz})	e(\bar{x})		2218	2853	2793	2868	2817	3470
	e ^(95%KI)	OG	2509	3203	3092	3193	3124	3890
		UG	1961	2541	2524	2577	2540	3094
ln(ΔI/ΔG _A)	e(\bar{x})		1,16	1,52	1,97	2,21	1,93	1,84
	e ^(95%KI)	OG	1,48	1,79	2,34	2,71	2,35	2,36
		UG	0,91	1,29	1,67	1,81	1,58	1,44

Tab.22: rücktransformierte Mittelwerte [e(\bar{x})] und 95%- Konfidenzintervalle [e^(95%KI)] aus Abb.30; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze

4.4. Fütterngseinfluss auf die Parameter des ivGTT am Beispiel monozygoter Zwillingsfärsen

4.4.1. Körperliche Entwicklung

Um den Einfluss unterschiedlicher Fütterung auf die Parameter des ivGTT deutlich zu machen, wurden 15 weibliche Jungtiere unter intensiven und die zugehörigen monozygoten Zwillingsgeschwister unter restriktiven Bedingungen gehalten. Mittels einfacher Varianzanalyse wurde die Altersabhängigkeit über den Zeitraum von 6 Wochen bis zu 17 Monaten innerhalb jeder Altersgruppe ermittelt. Die Mittelwerte zwischen den Haltunggruppen wurden mit Hilfe des T-Testes für gepaarte Stichproben verglichen. In die Untersuchungen mit 6 Wochen konnten nur 10 statt 15 Paare einbezogen werden. Die differenzierte Fütterung begann mit ca. 6 Monaten.

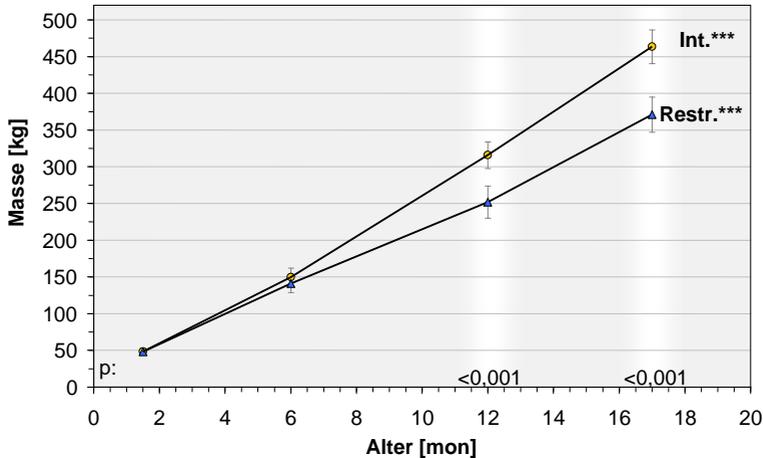


Abb.31: Körpermasseentwicklung **intensiv** und **restriktiv** gehaltener Zwillingstiere; Mittelwerte der Körpermasse und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersklasse; Signifikanzstufen der Altersabhängigkeit: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) ; signifikante Mittelwertunterschiede zwischen intensiver und restriktiver Gruppe sind hervorgehoben, zugehöriges Signifikanzniveau über der Abszisse

Alter [mon]	1,5	6	12	17
r (p)	0,86 (**)	0,61 (*)	0,62 (*)	0,86 (***)

Tab.23: Korrelationskoeffizienten r der Körpermassen der intensiv und restriktiv gehaltener Zwillinge; Signifikanz: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Fütterungsbedingt entwickelten sich die **Körpermassen** von intensiver und restriktiver Gruppe unterschiedlich (Abb.31). Mit 12 und 17 Lebensmonaten wogen die Intensivtiere hochsignifikant ($p < 0,001$) mehr als ihre extensiv gehaltenen Zwillinge. Dennoch bestand zwischen den Körpergewichten der Zwillingspaare eine mittlere (6 und 12 Monate; $r = 0,6$; $p < 0,05$) bis hohe (1,5 und 17 Monate; $r = 0,86$; $p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$) Verbindung (Tab.23). In beiden Gruppen stieg die Masse zwischen den Tests in 5 bis 6 Monaten Abstand jeweils stetig und hochsignifikant an ($p < 0,001$).

Die Mittelwerte der **Rückenfettdicken** verhielten sich bezüglich Alter und Haltungsgruppe analog der Körpermasseentwicklung. Allerdings konnte zwischen den Rückenfettdicken der Zwillingspaare zu keinem Zeitpunkt ein Zusammenhang hergestellt werden. Mit 6 Wochen maßen die Rückenfettdicken aller Tiere ca. 4 mm im Mittel (Abb.32, Tab.24).

Alter [mon]	1,5	6	12	17
r (p)	-	0,05 (-)	0,03 (-)	0,42 (-)

Tab.24: Korrelationskoeffizienten r der Rückenfettdicken intensiv und restriktiv gehaltener Zwillinge; Signifikanz: nicht signifikant (-), $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

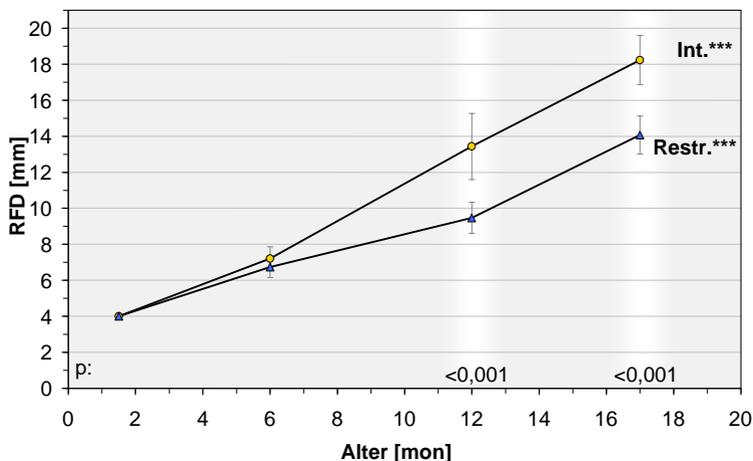


Abb.32: Rückenfettdickenentwicklung monozygoter Zwillinge; Erklärung siehe Abb.31; $p < 0,05$ (*), Signifikanz: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

4.4.2. Parameter des ivGTT

Die basalen Serumglucosekonzentrationen G_0 der Intensivgruppe zeigten keine signifikante Veränderung der Mittelwerte (4,65 bis 4,18 mmol/l) mit zunehmendem Lebensalter (Abb.33). Die Zwillingstiere in der Restriktivgruppe ließen dagegen einen tendenziellen Abfall von 3,7 auf 3,5 mmol/l von der 6. Woche zum 6. Monat erkennen und danach einen konstanten signifikanten Anstieg bis zum 17. Monat auf 4,4 mmol/l ($p < 0,05$). Der Mittelwert der Intensivgruppe lag im 6. Monat signifikant über dem der Restriktivgruppe (4,03 mmol/l zu 3,47 mmol/l; $p < 0,001$), in der darauf folgenden Messung im 12. Monat war es umgekehrt (4,1 mmol/l zu 3,64 mmol/l; $p < 0,05$). Im 6. und 17. Monat wiesen die Glucosebasalwerte der Haltungsguppen zudem hohe Korrelationen auf ($r = 0,84$; $r = 0,73$; $p < 0,001$; $p < 0,01$; Tab.25).

Auch die maximalen Serumglucosekonzentrationen G_{max} der Intensivgruppe veränderten sich mit zunehmendem Lebensalter nicht signifikant (12,9 bis 13,4 mmol/l) (Abb.34). Die G_{max} der zugehörigen Zwillinge in der Restriktivgruppe stiegen von 12,7 mmol/l in der 6. Lebenswoche auf 13,9 mmol/l im 6. Monat tendenziell an, fielen anschließend gleichmäßig und signifikant ($p < 0,05$) auf 12,5 mmol/l im 17. Lebensmonat ab. In diesem letzten Untersuchungsmonat unterschieden sich die Mittelwerte der G_{max} beider Zwillinggruppen signifikant ($p < 0,05$), trotzdem wurde ein mittlerer linearer Zusammenhang innerhalb der einzelnen Zwillingspaare festgestellt ($r = 0,55$; $p < 0,05$; Tab.26).

Alter [mon]	1,5	6	12	17
r (p)	0,38 (-)	0,84 (***)	0,23 (-)	0,73 (**)

Tab.25: Korrelationskoeffizienten r der Glucosebasalwerte G_0 ; Gruppen intensiv und restriktiv gehaltenener Zwillinge; Signifikanzniveaus: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) , nicht signifikant (-)

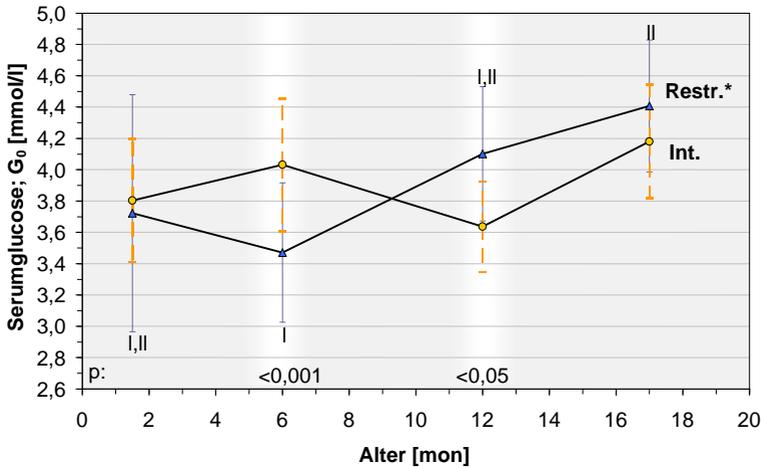


Abb.33: Glucosebasalwerte G_0 intensiv und restriktiv gehaltener Zwillingstiere Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersstufe; Signifikanzstufen der Altersabhängigkeit: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) ; signifikante Mittelwertunterschiede der einfachen Varianzanalyse zwischen den Altersstufen mit unterschiedlichen römischen Ziffern gekennzeichnet; signifikante Mittelwertunterschiede zwischen intensiver und restriktiver Gruppe hervorgehoben, zugehöriges Signifikanzniveau über der Abszisse

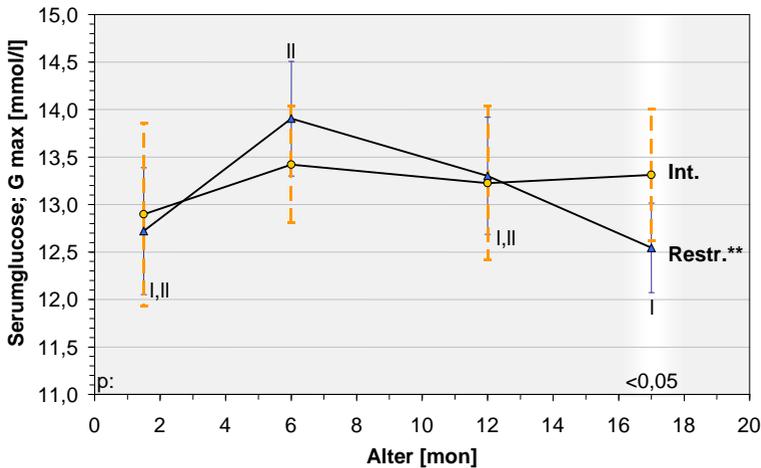


Abb.34: Glucosemaxima G_{max} intensiv und restriktiv gehaltener Zwillingstiere; Erklärung siehe Abb.33; Signifikanz: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Alter [mon]	1,5	6	12	17
r (p)	-0,03(-)	0,09 (-)	0,50 (-)	0,55 (*)

Tab.26: Korrelationskoeffizienten r der Glucosemaxima G_{max} ; Erklärung siehe Tab.25

Die Altersabhängigkeit des maximalen Glucoseanstieges ΔG über den Basalspiegel (Abb.35) ähnelte dem Glucosemaximum G_{\max} . Die ΔG der Intensivgruppe blieben weitestgehend gleich zwischen 9,1 und 9,6 mmol/l, die Restriktivgruppe war durch einen signifikanten Anstieg ($p<0,05$) zwischen 6 Wochen und 6 Monaten von 9,0 auf 10,43 mmol/l charakterisiert sowie durch den folgenden hochsignifikanten Abfall ($p<0,001$) auf 8,1 mmol/l im 17. Monat. Im 6. und 17. Monat differierten die Mittelwerte zwischen den Gruppen jeweils um ca. 1 mmol/l (jeweils $p<0,05$). Die korrelativen Beziehungen zwischen den beiden Gruppen waren alle nicht signifikant (Tab.27).

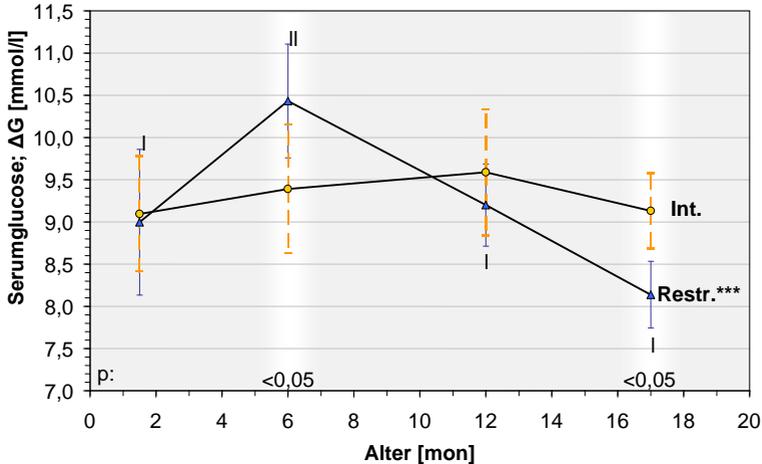


Abb.35: maximaler Glucoseanstieg ΔG über die Glucosebasalkonzentration; Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersstufe; Signifikanzstufen der Altersabhängigkeit: $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***); signifikante Mittelwertunterschiede der einfachen Varianzanalyse zwischen den Altersstufen mit unterschiedlichen römischen Ziffern gekennzeichnet; signifikante Mittelwertunterschiede zwischen intensiver und restriktiver Gruppe hervorgehoben, zugehöriges Signifikanzniveau über der Abszisse

Alter [mon]	1,5	6	12	17
r (p)	-0,25 (-)	0,24 (-)	-0,06 (-)	0,10 (-)

Tab.27: Korrelationskoeffizienten r der maximalen Glucoseanstiege ΔG über die Basalwerte; Gruppen intensiv und restriktiv gehaltenener Zwillinge; Signifikanzniveaus: $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***), nicht signifikant (-)

Die Glucoseflächenäquivalente G_A beider Haltungsgruppen stiegen zu Beginn der Tests tendenziell an und erreichten mit 6 Monaten ihren Höchststand (Abb.36). Die restriktive Gruppe kennzeichnete danach eine stetige Verringerung ($p<0,05$) bis zum 17. Monat, die Intensivgruppe ein schneller hochsignifikanter Abfall ($p<0,001$) mit 12 Monaten und der anschließende Wiederanstieg auf wenig unterhalb des Ausgangsniveaus ($p<0,05$). Intensiv gehaltene Tiere wiesen mit 12 Monaten signifikant geringere ($p<0,001$) Glucoseflächenäquivalente auf als ihre restriktiv gehaltenen Zwillinge. Ein linearer Zusammenhang innerhalb der Zwillingspaare war mit 6 und 12 Monaten tendenziell erkennbar, aber erst mit 17 Monaten ($r=0,64$; $p<0,05$) nachweisbar (Tab.28).

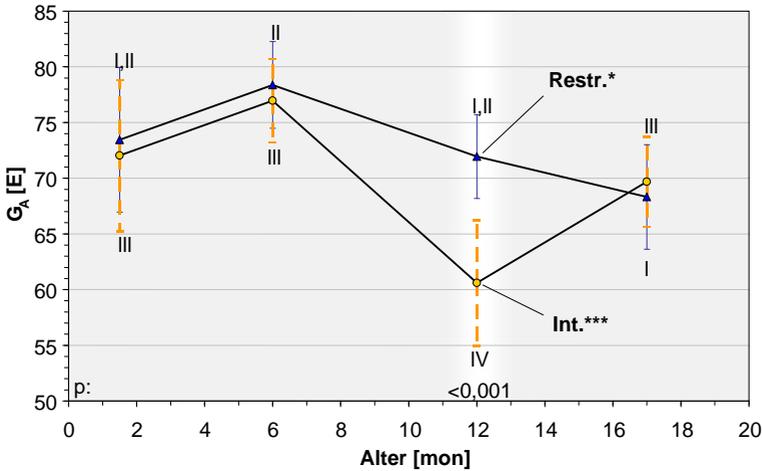


Abb.36: Glucoseflächenäquivalent G_A ; Erklärung siehe Abb.37

Alter [mon]	1,5	6	12	17
r (p)	0,22 (-)	0,43 (-)	0,45 (-)	0,64 (*)

Tab.28: Korrelationskoeffizienten r des Glucoseflächenäquivalents G_A ;
 Gruppen intensiv und restriktiv gehaltenener Zwillinge; Signifikanzniveaus: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***), nicht signifikant (-)

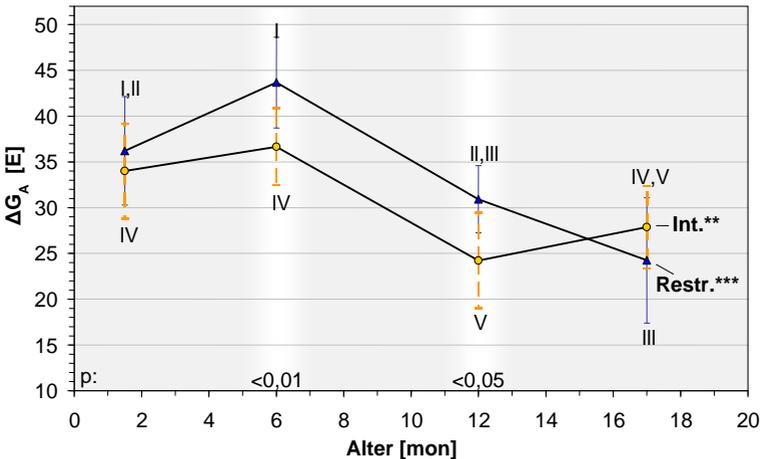


Abb.37: Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Glucosebasalspiegels ΔG_A ; Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersstufe;
 Signifikanzstufen der Altersabhängigkeit: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***); signifikante Mittelwertunterschiede der einfachen Varianzanalyse zwischen den Altersstufen mit unterschiedlichen römischen Ziffern gekennzeichnet; signifikante Mittelwertunterschiede zwischen intensiver und restriktiver Gruppe hervorgehoben, zugehöriges Signifikanzniveau über der Abszisse

Alter [mon]	1,5	6	12	17
r (p)	0,21 (-)	0,67 (**)	0,24 (-)	0,79 (***)

Tab.29: Korrelationskoeffizienten r des Glucoseflächenäquivalents oberhalb des Glucosebasalspiegels ΔG_A ; Gruppen intensiv und restriktiv gehaltenener Zwillinge; Signifikanzniveaus: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) , nicht signifikant (-)

Beiden Versuchsgruppen gemeinsam war der tendenzielle Anstieg des Glucoseflächenäquivalents ΔG_A oberhalb von G_0 zum größten Wert im Alter von 6 Monaten (Abb.37) mit anschließendem Absinken unter das Ausgangsniveau mit 12 und 17 Monaten. Die Verringerung von den ΔG_A der restriktiv gehaltenen Tiere fiel deutlicher und zudem gleichmäßiger aus (von 44 Einheiten mit 6 Monaten auf 24 Einheiten mit 17 Monaten, $p < 0,001$) als bei der intensiven Kontrollgruppe (von 37 auf 24; $p < 0,01$). Mit 6 und 12 Monaten differierten die Mittelwerte beider Gruppen jeweils um etwa 7 Einheiten zugunsten der Restriktivgruppe. Mit 6 und 17 Monaten bestand eine hohe Korrelation zwischen den Zwillingen der verschiedenen Haltungsguppen (Tab.29).

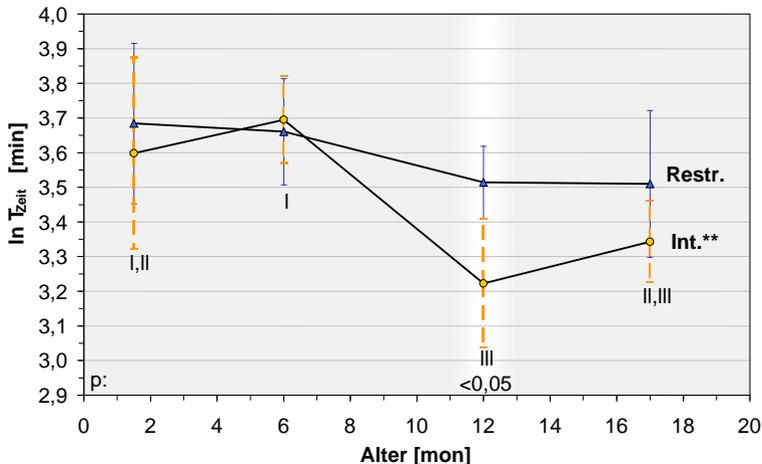


Abb.38: zeitabhängige Glucosehalbwertszeiten T_{Zeit} (ln-transformiert), Erklärung siehe Abb.37

Haltung	rücktransf. T_{Zeit}		Alter [mon]			
			1,5	6	12	17
Restriktiv	$e^{(\bar{x})}$		39,8	38,9	33,6	33,4
	$e^{(95\%KI)}$	OG	50,2	45,3	37,3	41,3
		UG	31,6	33,3	30,3	27,1
Intensiv	$e^{(\bar{x})}$		36,5	40,2	25,1	28,3
	$e^{(95\%KI)}$	OG	48,1	45,6	30,4	31,8
		UG	27,8	35,5	20,7	25,2
Korrelation		r (p)	0,47 (-)	0,65 (**)	0,29 (-)	0,45 (-)

Tab.30: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.38; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze; Korrelationskoeffizienten zwischen den ln- transformierten Werten derHaltungsguppen; Signifikanzniveaus: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) , nicht signifikant (-)

Die in Abb. 38 und 39 dargestellten Glucosehalbwertszeiten $\ln T_{Zeit}$ und $\ln T_{Konz}$ ähneln sich in ihren Verläufen stark. Restriktiv gehaltene Tiere verzeichneten keine signifikante

Dezimierung der $\ln T_{\text{Zeit}}$ und $\ln T_{\text{Konz}}$ mit zunehmendem Alter (Tab. 30 und 31). Intensiv aufgezogene Tiere dagegen wiesen eine signifikante Altersabhängigkeit auf und wurden durch den tendenziellen Anstieg der $\ln T_{\text{Zeit}}$ und $\ln T_{\text{Konz}}$ zum 6. Lebensmonat, den folgenden signifikanten Abfall zum 12. Monat und einen weiteren tendenziellen Anstieg zum 17. Monat hin charakterisiert. Im Alter von 12 Monaten unterschieden sich die Zwillinggruppen in den beiden Halbwertszeiten jeweils signifikant ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Mittlere Beziehungen zwischen den Geschwistern bestanden für die $\ln T_{\text{Zeit}}$ im Alter von 6 Monaten ($r = 0,65$; $p < 0,01$) und tendenziell mit 17 Monaten, für die $\ln T_{\text{Konz}}$ signifikant in den Altersstufen 6 ($r = 0,52$; $p < 0,01$) und 17 Monate ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

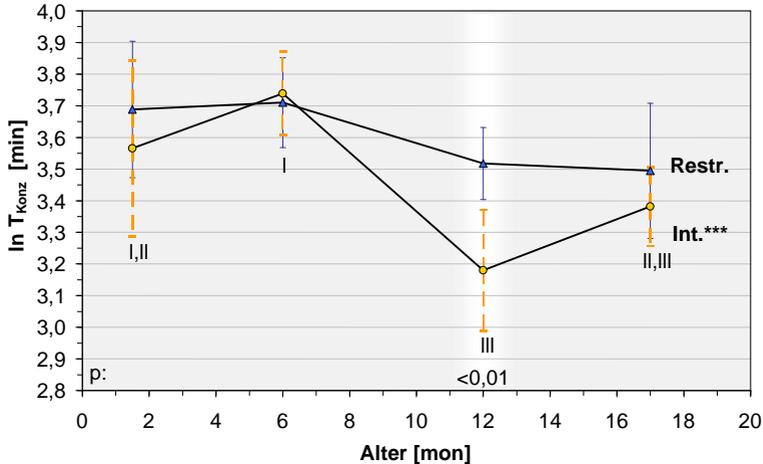


Abb.39: konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeiten T_{Konz} (\ln -transformiert), Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersstufe; Signifikanzstufen der Altersabhängigkeit: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) ; signifikante Mittelwertunterschiede der einfachen Varianzanalyse zwischen den Altersstufen mit unterschiedlichen römischen Ziffern gekennzeichnet; signifikante Mittelwertunterschiede zwischen intensiver und restriktiver Gruppe hervorgehoben, zugehöriges Signifikanzniveau über der Abszisse

Haltung	Alter [mon]		rücktransformierte T_{Konz} [min]			
			1,5	6	12	17
Restriktiv	$e^{(\bar{x})}$		40,0	40,9	33,7	32,9
	$e^{(95\%KI)}$	OG	49,6	47,1	37,8	40,8
		UG	32,2	35,5	30,1	26,6
Intensiv	$e^{(\bar{x})}$		35,4	42,1	24,0	29,4
	$e^{(95\%KI)}$	OG	46,6	48,1	29,1	33,3
		UG	26,8	36,8	19,8	26,0
Korrelation		$r(p)$	0,54 (-)	0,66 (**)	0,37 (-)	0,52 (*)

Tab.31: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.39;

OG: obere Grenze, UG: untere Grenze; Korrelationskoeffizienten zwischen den \ln -transformierten Werten derHaltungsgruppen; Signifikanzniveaus: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) , nicht signifikant (-)

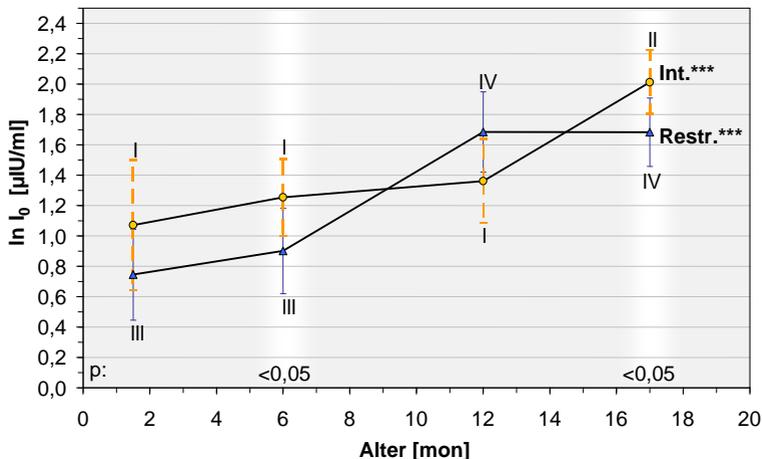


Abb.40: basale Insulinkonzentrationen I_0 (ln- transformiert), Erklärung siehe Abb.39

Haltung	rücktransf. Parameter		Alter [mon]			
			1,5	6	12	17
Restriktiv	$e^{(\bar{x})}$		2,11	2,46	5,39	5,38
	$e^{(95\%KI)}$	OG	2,84	3,26	7,02	6,75
		UG	1,56	1,86	4,14	4,30
Intensiv	$e^{(\bar{x})}$		2,92	3,51	3,90	7,48
	$e^{(95\%KI)}$	OG	4,47	4,52	5,13	9,22
		UG	1,91	2,72	2,96	6,06
Korrelation		r (p)	0,05 (-)	0,46 (-)	-0,67 (**)	0,32 (-)

Tab.32: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.40; Erklärung siehe Tab. 31

Unter beiden Haltungformen stiegen die basalen Insulinkonzentrationen vom Anfang zum Ende des Versuchszeitraumes hochsignifikant ($p < 0,001$) auf etwa das 2,5- fache an (Abb.40, Tab.32). Während restriktiv gehaltene Tiere vom 6. zum 12. Monat ihre $\ln I_0$ signifikant verdoppelten, trat ein ähnlicher Zuwachs bei der Intensivgruppe erst 6 Monate später vom 12. zum 17. Monat auf. Im Alter von 6 und 17 Monaten lagen die $\ln I_0$ intensiv gehaltener Jungtiere jeweils schwach signifikant über denen der Restriktivgruppe. Die $\ln I_0$ 12 Monate alter Zwillinge standen in den verschiedenen Haltungformen mit $r = -0,67$ signifikant in Verbindung.

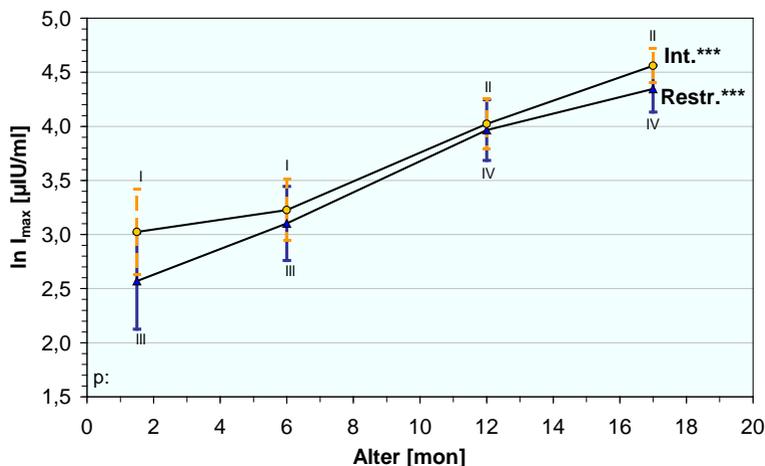


Abb.41: maximale Insulinkonzentrationen I_{\max} (ln- transformiert), Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersstufe; Signifikanzstufen der Altersabhängigkeit: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) ; signifikante Mittelwertunterschiede der einfachen Varianzanalyse zwischen den Altersstufen mit unterschiedlichen römischen Ziffern gekennzeichnet; signifikante Mittelwertunterschiede zwischen intensiver und restriktiver Gruppe hervorgehoben, zugehöriges Signifikanzniveau über der Abszisse

Haltung	rücktransf. Parameter I_{\max}		Alter [mon]			
			1,5	6	12	17
Restriktiv	$e^{(\bar{x})}$		13,1	22,2	52,8	77,2
	$e^{(95\%KI)}$	OG	20,4	31,3	69,8	95,7
		UG	8,4	15,8	39,9	62,3
Intensiv	$e^{(\bar{x})}$		20,6	25,2	55,9	95,6
	$e^{(95\%KI)}$	OG	30,5	33,5	70,3	112,1
		UG	13,9	19,0	44,4	81,6
Korrelation		$r(p)$	-0,11 (-)	0,63 (*)	-0,24 (-)	0,37 (-)

Tab.33: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.41;

OG: obere Grenze; UG: untere Grenze; Korrelationskoeffizienten zwischen den ln-transformierten Werten derHaltungsgruppen; Signifikanzniveaus: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***), nicht signifikant (-)

Die Mittelwerte der Insulinmaxima $ln I_{\max}$ beider Haltungsgruppen vergrößerten sich konstant und hochsignifikant von der 6. Woche zum 17. Lebensmonat um ca. 50% bis 60% des Ausgangswertes (Abb.41, Tab.33). Zwischen 1,5 und 6 Monaten sowie zwischen 12 und 17 Monaten stiegen die Konzentrationen allerdings nur tendenziell an. Das Niveau der Intensivgruppe lag immer minimal, jedoch nie signifikant höher als das der Restriktivgruppe. Im 6. Monat ließ sich zwischen den Zwillingen beider Gruppen ein mittlerer Zusammenhang ($r=0,63$; $p < 0,05$) feststellen.

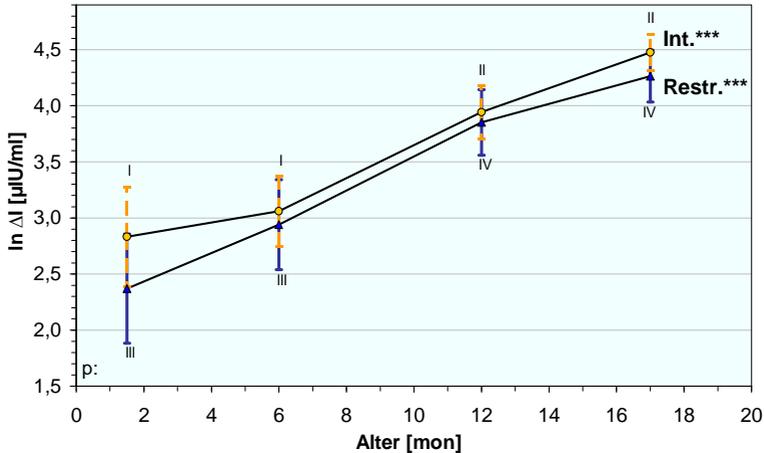


Abb.42: maximaler Insulinanstieg ΔI oberhalb der basalen Insulinkonzentration (\ln -transformiert); Erklärung siehe Abb.41

Haltung	rücktransf. Parameter ΔI		Alter [mon]			
			1,5	6	12	17
Restriktiv	$e^{(\bar{x})}$		10,7	18,9	47,0	71,1
	$e^{(95\%KI)}$	OG	17,4	28,3	63,0	89,7
		UG	6,6	12,7	35,1	56,4
Intensiv	$e^{(\bar{x})}$		17,0	21,3	51,6	87,8
	$e^{(95\%KI)}$	OG	26,5	29,1	65,4	103,2
		UG	10,9	15,6	40,7	74,7
Korrelation		$r(p)$	-0,05 (-)	0,62 (*)	-0,16 (-)	0,38 (-)

Tab.34: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.42; Erklärung siehe Tab. 33

Die in *Abb.42* und *Tab.34* dargestellten Mittelwerte des maximalen Insulinanstieges $\ln \Delta I$ über der Basalkonzentration ließen bezüglich des Altersverlaufs und des Vergleiches der Haltungformen ähnliche Sachverhalte erkennen wie die $\ln I_{\max}$. Die $\ln \Delta I$ - Mittelwerte lagen jeweils geringfügig unter den $\ln I_{\max}$. Ebenso war eine lineare Beziehung mit $r=0,62$ ($p<0,05$) im 6. Lebensmonat zwischen den Zwillingen der Haltungsgruppen gegeben.

Der Quotient $\ln(\Delta I/\Delta G_A)$ des Regelaufwandes zur Wiederherstellung des Glucosegleichgewichtes lag in der Intensivgruppe über fast den gesamten Versuchszeitraum tendenziell, aber nie signifikant höher als bei den restriktiv gehaltenen Zwillingen (*Abb.43*; *Tab.35*). Mit zunehmendem Alter stieg dieser Quotient in beiden Gruppen konstant von der 6. Woche bis zum 17. Monat an ($p<0,001$), von der 6. Woche zum 6. Monat sowie zwischen 12 und 17 Monaten allerdings nur tendenziell. Während mit 1,5 und 12 Monaten kein Zusammenhang zwischen den Zwillingen der Haltungsgruppen festzustellen war, betrug er im Alter von 6 und 17 Monaten $r=0,72$ und $r=0,67$ ($p<0,01$).

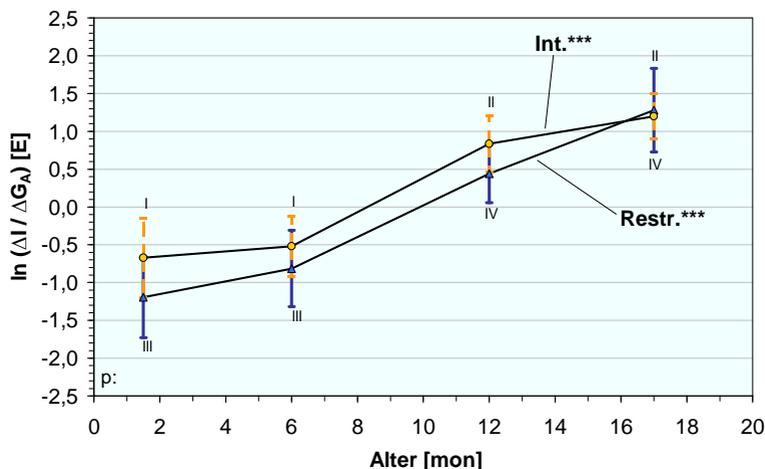


Abb.43: Quotient des Regelaufwandes $\Delta I / \Delta G_A$ (ln- transformiert); Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle jeder Altersstufe; Signifikanzstufen der Altersabhängigkeit: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) ; signifikante Mittelwertunterschiede der einfachen Varianzanalyse zwischen den Altersstufen mit unterschiedlichen römischen Ziffern gekennzeichnet; signifikante Mittelwertunterschiede zwischen intensiver und restriktiver Gruppe hervorgehoben, zugehöriges Signifikanzniveau über der Abszisse

Haltung	rücktransf. Param. $\Delta I / \Delta G_A$		Alter [mon]			
			1,5	6	12	17
Restriktiv	$e^{(\bar{x})}$		0,30	0,44	1,55	3,60
	$e^{(95\%KI)}$	OG	0,52	0,73	2,28	6,26
		UG	0,18	0,27	1,06	2,07
Intensiv	$e^{(\bar{x})}$		0,51	0,59	2,31	3,31
	$e^{(95\%KI)}$	OG	0,86	0,88	3,35	4,49
		UG	0,30	0,40	1,59	2,44
Korrelation		$r(p)$	-0,04 (-)	0,72 (**)	0,02 (-)	0,67 (**)

Tab.35: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.43; OG: obere Grenze, UG: untere Grenze; Korrelationskoeffizienten zwischen den ln- transformierten Werten derHaltungsgruppen; Signifikanzniveaus: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) , nicht signifikant (-)

Auch das zweite Merkmal des Regelaufwandes, $\ln(T_{Konz} \times I_{max})$, stieg mit zunehmendem Alter hochsignifikant ($p < 0,001$) in beiden Haltungsgruppen um etwa ein Fünftel des Ausgangsniveaus (Abb.44; Tab.36) zum 17. Lebensmonat an. $\ln(T_{Konz} \times I_{max})$ vergrößerte sich bei der Restriktivgruppe zwischen den Tests mit 6 Wochen, 6 und 12 Monaten jeweils signifikant ($p < 0,01$; $p < 0,001$), bei den älteren Tieren zwischen 12 und 17 Monaten nur tendenziell. Die $\ln(T_{Konz} \times I_{max})$ der Intensivgruppe wuchsen dagegen zwischen 2 Versuchszeitpunkten bis zum Alter von 12 Monaten jeweils nur tendenziell und zwischen 12 und 17 Monaten signifikant ($p < 0,001$). Über den gesamten Testzeitraum gab es keine signifikanten Mittelwertunterschiede sowie korrelative Zusammenhänge zwischen den Haltungsgruppen.

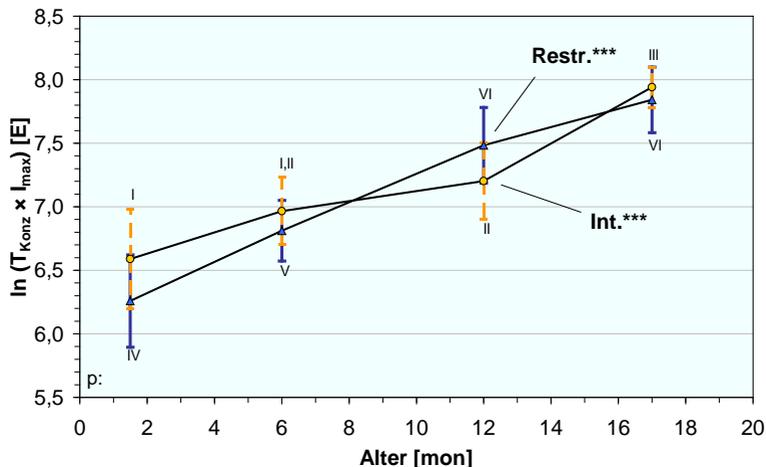


Abb.44: Produkt des Regelaufwandes $T_{\text{Konz}} \times I_{\text{max}}$ (ln- transformiert) ; Erklärung siehe Abb. 43

Haltung	rücktransf. Parameter		Alter [mon]			
			1,5	6	12	17
Restriktiv	$e^{(\bar{x})}$		523	909	1778	2544
	$e^{(95\%KI)}$	OG	751	1154	2394	3291
		UG	363	716	1321	1966
Intensiv	$e^{(\bar{x})}$		728	1060	1343	2812
	$e^{(95\%KI)}$	OG	1079	1383	1810	3293
		UG	491	813	996	2401
Korrelation	$r(p)$	-0,21 (-)	0,45 (-)	-0,35 (-)	0,43 (-)	

Tab.36: rücktransformierte Mittelwerte [$e^{(\bar{x})}$] und 95%- Konfidenzintervalle [$e^{(95\%KI)}$] aus Abb.44; Erklärung siehe Tab. 35

4.5. Einfluss von Körpermasse und Rückenfettdicke auf die Parameter des ivGTT

4.5.1. Jungbullen

Körpermasse und gemessene Rückenfettdicke zeigten bei Tieren der ältesten Versuchsgruppe (≥ 12 , <15 mon) mittlere Korrelationen, auch in der jüngsten Gruppe wurde dies beobachtet. Während in den jüngeren Gruppen signifikante ($p < 0,01$; $r = 0,32$ bis $r = 0,36$) oder hochsignifikante ($p < 0,001$; $r = 0,73$ bis $r = 0,76$) Zusammenhänge zwischen Körpermasse bzw. Rückenfettdicke einerseits und dem Alter andererseits bestanden, war eine solche Gemeinsamkeit in der ältesten Gruppe nicht mehr festzustellen.

Bezüglich der Einflussgrößen des ivGTT fielen insgesamt die geringen Korrelationen vor allem der insulinbezogenen Parameter und der Körpermasse bis zu einem Alter von etwa einem halben Jahr auf. Ab ca. 9 Monaten ließen die Insulinparameter dann einen geringen bis mittleren Zusammenhang mit der Rückenfettdicke der Tiere erkennen. In der Altersgruppe von ≥ 12 bis <15 Monaten galt dies auch für die beiden Glucosehalbwertszeiten.

Beziehungen der Parameter des ivGTT zu Körpermasse und Rückenfettdicke (Jungbullen)								
Alter [mon]	≥ 4, <6		≥ 6, <9		≥ 9, <12		≥ 12, <15	
Parameter	KM	RFD	KM	RFD	KM	RFD	KM	RFD
n:	63	56	77	76	68	52	54	34
m [kg]		0,42***		0,14		0,07		0,46**
Alter [mon]	0,76***	0,32**	0,73***	0,06	0,36**	-0,09	0,2	0,06
G ₀	0,23	0,1	0,07	-0,11	-0,09	0,17	-0,16	-0,09
G _{max}	0,05	-0,11	-0,09	0,01	0,09	0,2	-0,15	-0,07
Δ G	-0,11	-0,19	-0,14	0,08	0,13	0,13	-0,08	-0,04
G _A	-0,02	-0,24	0,07	0,10	-0,15	-0,02	-0,21	-0,34*
Δ G _A	-0,29*	-0,38**	0,01	0,19	-0,12	-0,14	-0,12	-0,32
ln T _{Zeit}	-0,03	0,02	0,04	0,21	-0,13	-0,18	-0,13	-0,39*
ln T _{Konz}	-0,03	-0,09	0,05	0,15	-0,15	-0,18	-0,13	-0,38*
ln I ₀	0,27 *	0,05	0,26 *	0,07	0,27	0,43 *	0,36**	0,51**
ln I _{max}	0,28 *	0,12	0,19	-0,19	0,22	0,55***	0,21	0,36 *
ln Δ I	0,25 *	0,11	0,16	-0,21	0,21	0,54***	0,17	0,31 *
ln (Δ I / Δ G _A)	0,29 *	0,17	0,12	-0,26*	0,21	0,52 **	0,18	0,36 *
ln (I _{max} × T _{Konz})	0,29 *	0,08	0,27 *	-0,12	0,20	0,42 *	0,16	0,15

Tab. 37: Korrelationskoeffizienten der Parameter des ivGTT zu Körpermasse (KM) und Rückenfettdicke (RFD)

* / ** / *** Die Korrelationen sind auf dem Niveau von [*] 0,05 (2-seitig); [**] 0,01 (2-seitig); [***] 0,001 (2-seitig) signifikant.

Glucosebasalwert (G₀), Glucosemaximum (G_{max}), maximaler Glucoseanstieg (Δ G), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (Δ G_A), Glucosehalbzeitzeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), , Insulinbasalkonzentration (I₀), Insulinmaximum (I_{max}), maximaler Insulinanstieg (Δ I), Quotient (Δ I / Δ G_A) und Produkt (I_{max} × T_{Konz}) des Regelaufwandes

Bei den tierindividuell bestimmten Parametern des Glucosetoleranztestes fiel eine Wandlung der Abhängigkeiten auf. In den jüngeren Gruppen bis 6 bzw. bis 9 Monate war ein geringer Zusammenhang dieser Parameter zur Körpermasse festzustellen, in den älteren beiden Gruppen standen die geringen bis mittleren Zusammenhänge zur Rückenfettdicke im Vordergrund (Tab.37).

4.5.2. Färsen I

Auffällig bei den in Mecklenburg untersuchten Färsen waren die in den einzelnen Lebensmonaten (vom 10. bis 15. mon) geringen signifikanten Korrelationen von vornehmlich insulinbezogenen Parametern des ivGTT zur Körpermasse.

In der zusammengefassten Altersgruppe [≥ 12, <15] Monate (entsprechend der Altersgruppe untersuchter Bullen) fielen bei den Korrelationen von Alter sowie den Insulinparametern lnI₀, lnI_{max}, lnΔI und ln(Δ I / Δ G_A) jeweils zur Körpermasse quantitativ vergleichbare sehr schwache und schwache, wenn auch aufgrund des größeren Stichprobenumfangs signifikante Werte auf (Tab.38).

Beziehungen der Parameter des ivGTT zur Körpermasse (Färsen I)								
Altersklassen		10	11	12	13	14	15	≥ 12,<15
Parameter	n	36	59	83	58	58	37	199
Alter		0,12	0,27 *	0,19	0,01	-0,10	0,05	0,30 ***
G ₀		0,34 *	0,23	0,05	0,12	-0,2	0,17	-0,01
G _{max}		0,17	0,13	0,10	0,10	0,11	0,03	0,13
Δ G		0,13	0,07	0,08	0,04	0,17	-0,01	0,13
G _A		0,39 *	0,20	0,11	0,13	0,02	0,04	0,08
Δ G _A		0,31	0,08	0,08	0,10	0,10	-0,01	0,08
ln T _{Zeit}		0,14	-0,01	-0,01	-0,10	0,01	0,04	-0,05
ln T _{Konz}		0,21	0,05	0,01	-0,01	-0,01	0,01	-0,03
ln I ₀		-0,02	0,17	0,17	0,33 *	0,14	0,22	0,19 **
ln I _{max}		0,12	0,26 *	0,22 *	0,34 **	0,16	0,09	0,23 **
ln Δ I		0,14	0,24	0,21	0,34 **	0,16	0,06	0,22 **
ln (Δ I / Δ G _A)		0,02	0,19	0,12	0,19	0,05	0,07	0,25***
ln (I _{max} × T _{Konz})		0,37 *	0,27 *	0,25 *	0,39 **	0,18	0,12	0,10

Tab. 38: Korrelationskoeffizienten der Parameter des ivGTT zur Körpermasse (KM)
 */ ** / *** Die Korrelationen sind auf dem Niveau von [*] 0,05 (2-seitig); [**] 0,01 (2-seitig);
 [***] 0,001 (2-seitig) signifikant.

Glucosebasalwert (G₀), Glucosemaximum (G_{max}), maximaler Glucoseanstieg (Δ G),
 Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration
 (Δ G_A), Glucosehalbwertzeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}),
 Insulinbasalkonzentration (I₀), Insulinmaximum (I_{max}), maximaler Insulinanstieg (Δ I),
 Quotient (Δ I / Δ G_A) und Produkt (I_{max} × T_{Konz}) des Regelaufwandes

4.6. Einfluss genetischer Unterschiede auf die Parameter des ivGTT am Beispiel zweier differenter Färsengruppen

Zur Überprüfung der Auswirkung genotypischer Unterschiede zwischen Tiergruppen auf die Parameter des ivGTT wurden 108 Jungtiere mit einem höheren Anteil der Rasse Schwarzbunte im Genotyp untersucht (Färsengruppe 2, Warschau). Zum Vergleich wurde eine der Altersstruktur dieser Tiere entsprechende Zufallsstichprobe aus den bereits untersuchten 331 Tieren des Genotypes Deutsche Schwarzbunte herausgefiltert (Färsengruppe 1, Mecklenburg). (Tab.39)

Über alle Parameter hinweg bestand ein signifikanter bzw. hochsignifikanter Mittelwertunterschied zwischen den Versuchsgruppen. Die polnischen Tiere wiesen durchschnittlich geringere Körpermassen, Glucosebasalkonzentrationen, Glucosemaxima, Glucoseanstiege, Glucoseflächenäquivalente, Insulinbasal- und Insulinmaximalkonzentrationen, Insulinanstiege und Parameter des Regelaufwandes auf. Dem gegenüber waren die Glucoseflächenäquivalente oberhalb der Basalwerte und die beiden Glucosehalbwertzeiten im Vergleich zu den DSB- Tieren erhöht.

Bemerkenswert war der Vergleich der beiden Stichprobengruppen bei den Glucosehalbwertzeiten. Die Färsengruppe II erreichte hier bei konzentrations- und zeitabhängiger Berechnung gleiche Durchschnittswerte (ln- transformiert jeweils 3,87 min).

Genetischer Einfluss auf die Parameter des ivGTT zweier Färsengruppen							
Parameter	Färsengr.	\bar{x}	$e^{(\bar{x})}$	d	95% KI (d)		p
					UG	OG	
m [kg]	1	387	/	77,9	67,0	88,7	<0,001
	2	309	/				
G ₀ [mmol/l]	1	4,81	/	0,99	0,88	1,11	<0,001
	2	3,82	/				
G _{max} [mmol/l]	1	14,4	/	1,96	1,60	2,31	<0,001
	2	12,5	/				
Δ G [mmol/l]	1	9,61	/	0,97	0,62	1,31	<0,001
	2	8,65	/				
G _A	1	81,0	/	5,07	2,93	7,20	<0,001
	2	76,0	/				
Δ G _A	1	32,9	/	-4,84	-6,74	-2,93	<0,001
	2	37,7	/				
ln T _{Zeit} [min]	1	3,66	38,9	-0,21	-0,28	-0,14	<0,001
	2	3,87	47,9				
ln T _{Konz} [min]	1	3,76	43,0	-0,11	-0,19	-0,03	<0,01
	2	3,87	47,9				
ln I ₀ [μU/ml]	1	1,99	7,32	0,49	0,38	0,61	<0,001
	2	1,49	4,44				
ln I _{max} [μU/ml]	1	4,14	62,8	0,46	0,33	0,59	<0,001
	2	3,68	39,6				
ln Δ I [μU/ml]	1	4,00	54,6	0,46	0,31	0,60	<0,001
	2	3,54	34,5				
ln (Δ I / Δ G _A)	1	0,53	1,70	0,63	0,44	0,81	<0,001
	2	-0,09	0,91				
ln (I _{max} × T _{Konz})	1	7,90	2697	0,30	0,20	0,41	<0,001
	2	7,60	1998				

Tab.39: Mittelwertvergleiche (T-Test) zwischen den Parametern zweier genetisch differenter Färsengruppen 1 (n=202) und 2 (n=108) für unabhängige Stichproben;

\bar{x} : Mittelwerte; $e^{(\bar{x})}$: Rücktransformation der logarithmierten Parameter; d: mittlere Differenz der Mittelwerte; 95%KI (d) - 95% Konfidenzintervall der mittleren Differenz der Mittelwerte; UG: Untere Grenze; OG: Obere Grenze; p – Irrtumswahrscheinlichkeit; Parameter siehe Tab.38

4.7. Vergleich der Parameter des ivGTT zwischen Erstlaktation und Färsenalter

An 65 im Alter von 10 bis 15 Monaten getesteten Färsen wurde während der 1. Laktation nochmals ein ivGTT durchgeführt. Unter Berücksichtigung der sich nach der praktischen Versuchsdurchführung abzeichnenden Zeitspanne für vergleichbare Ergebnisse im Jungrindalter (≥ 12 , < 15 Monate) wurden die Mittelwertvergleiche nur an den Tieren vorgenommen, die diese Altersvorgabe der Erstuntersuchung erfüllten. Die Ergebnisse dieser ivGTT im Färsenalter wurden mit den Ergebnissen von ivGTT in der Früh-, Mittel- und Spätlaktation derselben Tiere verglichen.

4.7.1. Frühlaktation

An 21 Tieren wurden die Parameter des ivGTT im Färsenalter ermittelt und mit den dazugehörigen Werten derselben Tiere nach der 1. Kalbung zum Zeitpunkt der Frühlaktation verglichen (*Tab.40*).

Dabei wiesen die Insulinbasalwerte (InI_0) einen hochsignifikanten Mittelwertsunterschied auf und es zeigte sich zwischen den jeweiligen Wertepaaren der Versuchstiere ein mittlerer linearer Zusammenhang ($r=0,52$; $p<0,05$). Die konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeit ($\text{In T}_{\text{Konz}}$) wies mit ca. 3,52 min zu 3,57 min keinen signifikanten Mittelwertsunterschied auf; es ließ sich aber auch kein linearer Zusammenhang der Messwertepaare zu beiden Untersuchungszeitpunkten nachweisen ($r=0,34$; n.s.).

Alle restlichen Parameter differierten in den Mittelwerten und signifikante Korrelationen zwischen den Untersuchungszeitpunkten traten nicht auf.

4.7.2. Mittellaktation

Elf Tiere wurden bezüglich der Parameter des ivGTT im Mittellaktationsabschnitt der 1. Laktation und im Färsenalter verglichen (*Tab.41*).

Die Mittelwerte für die Glucoseflächenäquivalente oberhalb der Basalwerte sowie von zeit- und konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeiten (ΔG_A ; $\text{In T}_{\text{Zeit}}$; $\text{In T}_{\text{Konz}}$) befanden sich dabei auf vergleichbarem Niveau, ebenso die rücktransformierten Werte. Bei den Insulinparametern waren die deutlichen Korrelationen der Insulinparameter InI_{max} ; $\text{In}\Delta\text{I}$; $\text{In}(\Delta\text{I} / \Delta\text{GA})$ bestimmend (signifikant etwa $r=0,7$; nicht signifikant $r=0,51$).

4.7.3. Spätlaktation

In der Spätlaktationsphase standen 7 der bereits im Färsenalter getesteten Tiere ein weiteres Mal zum Versuch bereit (*Tab.42*).

Die Mittelwertvergleiche der Parameter beider Versuchsgruppen wiesen zum Teil signifikante Mittelwertsunterschiede auf. Lag keine signifikante Differenz der Werte vor, so befanden sich diese aufgrund der geringen Stichprobenanzahl dennoch nicht in vergleichbaren Größenordnungen.

Zwischen gleichen Merkmalen des ivGTT zu diesen beiden Testzeitpunkten konnten überwiegend tendenzielle mittlere lineare Zusammenhänge beobachtet werden (*Tab.42*, Fettdruck).

Vergleich der Parameter des ivGTT im Färsenalter und in der Frühlaktationsphase nach der ersten Geburt										
Gruppe	Parameter ivGTT		\bar{x}	$e(\bar{x})$	Mittelwertvergleich			Korrelationen gepaarter Stichproben		
					d	95% KI (d)		p	r	p
					UG	OG				
G_0 [mmol/l]	Fä		4,76	/	2,02	1,69	2,34	<0,001	0,24	n.s.
	K		2,75	/						
G_{max} [mmol/l]	Fä		14,02	/	2,94	1,88	4,01	<0,001	-0,11	n.s.
	K		11,07	/						
ΔG [mmol/l]	Fä		9,25	/	0,93	-0,03	1,89	0,06	-0,01	n.s.
	K		8,33	/						
G_A	Fä		76,27	/	15,43	9,86	20,99	<0,001	0,18	n.s.
	K		60,84	/						
ΔG_A	Fä		28,63	/	-4,75	-9,48	-0,02	<0,05	0,23	n.s.
	K		33,38	/						
$\ln T_{Zeit}$ [min]	Fä		3,45	31,50	-0,23	-0,37	-0,09	<0,01	0,26	n.s.
	K		3,68	39,65						
$\ln T_{Konz}$ [min]	Fä		3,52	33,78	-0,05	-0,21	0,11	n.s.	0,34	n.s.
	K		3,57	35,52						
$\ln I_0$ [μ U/ml]	Fä		1,91	6,75	1,53	1,22	1,84	<0,001	0,52	<0,05
	K		0,38	1,46						
$\ln I_{max}$ [μ U/ml]	Fä		4,10	60,34	1,46	1,07	1,85	<0,001	0,19	n.s.
	K		2,64	14,01						
$\ln \Delta I$ [μ U/ml]	Fä		3,94	51,42	1,44	0,99	1,89	<0,001	0,20	n.s.
	K		2,50	12,18						
$\ln (\Delta I / \Delta G_A)$	Fä		0,55	1,73	1,62	1,15	2,10	<0,001	0,32	n.s.
	K		-1,08	0,34						
$\ln (I_{max} \times T_{Konz})$	Fä		7,67	2143	1,41	1,08	1,74	<0,001	0,23	n.s.
	K		6,26	523						

Tab.40: Mittelwertvergleiche (T-Test) zwischen den Parametern des ivGTT derselben Tiere im Färsenalter (F) und in der ersten Frühlaktation (K) sowie Korrelationen zwischen den Testzeitpunkten; n=21

\bar{x} ; $e(\bar{x})$; 95% KI (d); UG; OG; r: Korrelationskoeffizient; n.s.: nicht signifikant
 Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbzeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{max} \times T_{Konz}$) des Regelaufwandes

Vergleich der Parameter des ivGTT im Färsenalter und in der Mittellaktation nach der ersten Geburt										
Gruppe	Parameter ivGTT	\bar{x}	$e(\bar{x})$	Mittelwertvergleich				Korrelationen gepaarter Stichproben		
				d	95% KI (d)		p	r	p	
					UG	OG				
	G₀ [mmol/l]	Fä K	4,81 2,98	/ /	1,83	1,46	2,20	0,000	0,03	n.s.
	G_{max} [mmol/l]	Fä K	14,69 10,96	/ /	3,73	2,34	5,13	<0,001	0,27	n.s.
	Δ G [mmol/l]	Fä K	9,88 7,98	/ /	1,90	0,51	3,29	<0,05	0,22	n.s.
	G_A	Fä K	83,33 63,67	/ /	19,66	11,95	27,37	<0,001	0,34	n.s.
	Δ G_A	Fä K	35,25 33,90	/ /	1,35	-5,98	8,67	0,691 n.s.	0,35	n.s.
	ln T_{Zeit} [min]	Fä K	3,71 3,76	40,85 42,95	-0,05	-0,27	0,17	0,606 n.s.	-0,02	n.s.
	ln T_{Konz} [min]	Fä K	3,81 3,62	45,15 37,34	0,18	-0,09	0,46	0,170 n.s.	0,18	n.s.
	ln I₀ [μIU/ml]	Fä K	1,84 1,11	6,30 3,03	0,73	0,26	1,20	<0,05	0,51	n.s.
	ln I_{max} [μIU/ml]	Fä K	4,04 2,76	56,83 15,80	1,28	0,85	1,70	<0,01	0,69	<0,05
	ln Δ I [μIU/ml]	Fä K	3,91 2,52	49,90 12,43	1,39	0,91	1,87	<0,01	0,69	<0,05
	ln (Δ I / Δ G_A)	Fä K	0,31 -1,06	1,36 0,35	1,37	0,84	1,90	<0,01	0,73	<0,05
	ln (I_{max} * T_{Konz})	Fä K	7,96 6,44	2864 626	1,52	0,67	2,38	<0,01	0,16	n.s.

Tab.41: Mittelwertvergleiche (T-Test) zwischen den Parametern des ivGTT derselben Tiere im Färsenalter (F) und in der ersten Mittellaktation (K) sowie Korrelationen; n=11

\bar{x} ; $e(\bar{x})$; 95% KI (d); UG; OG; r: Korrelationskoeffizient; n.s.: nicht signifikant
Glucosebasalwert (G₀), Glucosemaximum (G_{max}), maximaler Glucoseanstieg (Δ G),
Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration
(Δ G_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}),
Insulinbasalkonzentration (I₀), Insulinmaximum (I_{max}), maximaler Insulinanstieg (Δ I),
Quotient (Δ I / Δ G_A) und Produkt (I_{max} * T_{Konz}) des Regelaufwandes

Vergleich der Parameter des ivGTT im Färsenalter und in der Spätlaktation nach der ersten Geburt									
Gruppe	Parameter ivGTT	\bar{x}	$e(\bar{x})$	Mittelwertvergleich				Korrelationen gepaarter Stichproben	
				d	95% KI (d)		p	r	p
					UG	OG			
G_0 [mmol/l]	Fä	4,67	/	1,10	0,75	1,46	<0,001	0,15	n.s.
	K	3,56	/						
G_{max} [mmol/l]	Fä	13,98	/	1,90	0,57	3,23	<0,05	0,62	n.s.
	K	12,08	/						
ΔG [mmol/l]	Fä	9,31	/	0,80	-0,52	2,12	n.s.	0,58	n.s.
	K	8,51	/						
G_A	Fä	68,96	/	-2,30	-10,71	6,11	n.s.	-0,55	n.s.
	K	71,25	/						
ΔG_A	Fä	22,27	/	-13,34	-20,27	-6,41	<0,01	-0,46	n.s.
	K	35,61	/						
$\ln T_{Zeit}$ [min]	Fä	3,47	32,14	-0,30	-0,64	0,04	n.s.	0,50	n.s.
	K	3,76	42,95						
$\ln T_{Konz}$ [min]	Fä	3,49	32,79	-0,27	-0,66	0,12	n.s.	-0,15	n.s.
	K	3,76	42,95						
$\ln I_0$ [μ U/ml]	Fä	1,74	5,70	0,81	0,04	1,58	<0,05	-0,31	n.s.
	K	0,93	2,53						
$\ln I_{max}$ [μ U/ml]	Fä	4,22	68,03	0,99	0,36	1,62	<0,01	0,46	n.s.
	K	3,24	25,53						
$\ln \Delta I$ [μ U/ml]	Fä	4,09	59,74	0,98	0,32	1,65	<0,05	0,59	n.s.
	K	3,10	22,20						
$\ln (\Delta I / \Delta G_A)$	Fä	1,00	2,72	1,47	0,74	2,19	<0,01	0,65	n.s.
	K	-0,46	0,63						
$\ln (I_{max} \times T_{Konz})$	Fä	7,72	2253	0,72	0,21	1,22	<0,05	0,41	n.s.
	K	7,00	1097						

Tab.42: Mittelwertvergleiche (T-Test) zwischen den Parametern des ivGTT derselben Tiere im Färsenalter (F) und in der ersten Spätlaktationsphase (K) sowie Korrelationen; n=7;

\bar{x} ; $e(\bar{x})$; 95% KI (d); UG; OG; r: Korrelationskoeffizient; n.s.: nicht signifikant; Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{max} \times T_{Konz}$) des Regelaufwandes

5. Auswertung und Diskussion

Eine höhere Glucosetoleranz geht mit einer Lenkung des Metabolitenstromes in Richtung Körpermassezunahme („Ansatztyp“) einher, Tiere mit höherer Veranlagung zur Milchbildung („Umsatztyp“) zeichnen sich durch eine vergleichsweise niedrigere Glucosetoleranz aus (Reinecke 1993, Staufenbiel 1987).

Wesentlich für die Bestimmung der Glucosetoleranz mittels des ivGTT sind die möglichst genaue Quantifizierung des insulininduzierten Anteils am Glucoseumsatz einerseits sowie die Beachtung des Alters-, Umwelt- und Fütterungseinflusses sowie des Einflusses verschiedener Genotypen einer Rasse andererseits. Auch ein möglicher Zusammenhang von Ergebnissen aus dem Jungrindalter und während der ersten Laktation sollte berücksichtigt werden.

5.1. Wertebereiche und Variabilität der Parameter

► Die ermittelten Wertebereiche und Parameter der Versuchstiergruppen liegen in der Größenordnung ähnlich ermittelter Parameter in vergleichbaren Untersuchungen (Kaneko 1997; Wilm 1990; Reinecke 1993; Burkert 1998; Panicke, Staufenbiel, Burkert 2000, 2001; Weber 2006).

Der direkte und exakte Parametervergleich erscheint oft nicht angebracht bzw. gestaltet sich sehr schwierig, da viele thematisch verwandte Studien an Milchrindern Unterschiede in der methodischen Gestaltung aufweisen.

Beispielsweise wird die Glucosehalbwertszeitberechnung konzentrationsbezogen bei der Studie von Reinecke (1993) und zeitbezogen bei der Studie von Burkert (1998) durchgeführt. Die mittels beider Berechnungsalgorithmen ermittelten Glucosehalbwertszeiten in dieser Studie liegen quantitativ jeweils in entsprechenden vergleichbaren Bereichen aus der Literatur.

Auch die Glucosedosis variiert sowohl vom Absolutwert her als auch vom Berechnungsalgorithmus (*Tab. 5*: 300 g / Tier [Opsomer et al., 1999]; 258 mg/ kg Körpergewicht [Anderson et al., 2000]; 1 g / kg^{0,75} metabol. Körpermasse [Panicke, Staufenbiel, Burkert [1998, 2000]; Wilm [1990]; Kaneko [1997]). Ein objektiver und frei von systematischen Abweichungen geführter Vergleich kann demzufolge nicht erfolgen.

5.2. Methodik und Parameter des ivGTT

Die Quantifizierung bzw. Charakterisierung der tierindividuellen Insulinfunktion über die Glucoseverlaufskurve ist nur bei genauer Kenntnis des insulin gebundenen Teiles der Glucoseclearance möglich. Mittels des ivGTT lässt sich allerdings nur die summierte Glucoseclearance aus diesem insulin gebundenen Anteil sowie dem insulinunabhängigen Anteil und der renalen Glucoseausscheidung messen (*Abb. 45*).

Ausgehend von der Tatsache, dass der obligate basale Glucoseumsatz etwa bei 4 g/kg^{0,75} je Tag liegt und für verschiedene Spezies inklusive der Wiederkäuer weitgehend gleich ist (Russell et al. 1986; van Soest et. al. 1996), kann dieser Glucoseverbrauch für Tiere annähernd gleicher Körperkondition als ähnlich angesehen und somit beim Vergleich solcher Tiere vernachlässigt werden. Für laktierende Tiere ergibt sich außerdem eine Vergleichbarkeit des Glucoseeffluxes über die Milchdrüse bei ähnlicher Milchleistung, dieses gilt natürlich ebenso für nicht laktierende Tiere (=0 bei weiblichen und männlichen Jungtieren). Die mit steigender Glucosekonzentration zunehmende insulinunabhängige Aufnahme in die Zellen (Weekes 1991) kann im Bereich ähnlicher Serumglucosekonzentrationen ebenfalls als vergleichbar angesehen werden.

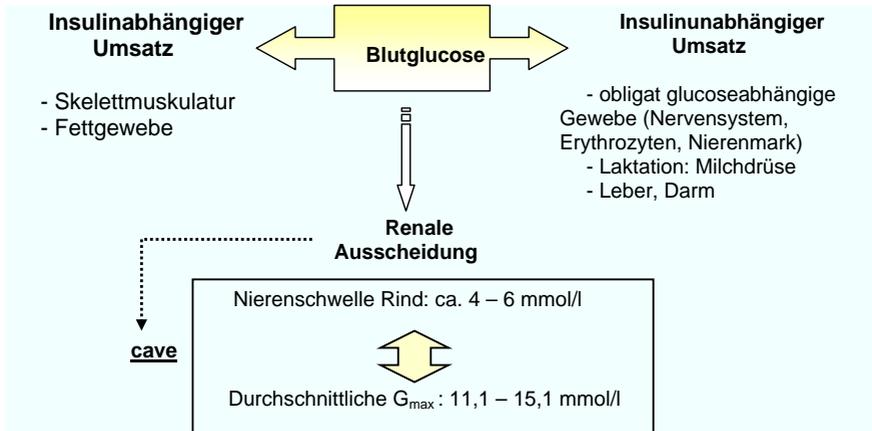


Abb.45: Elimination der Blutglucose während der durchgeführten ivGTT (n=971) unter Beachtung physiologischer Besonderheiten des Rindes

Die Anpassung des Wiederkäuerorganismus an niedrige Plasmaplasmaglukosekonzentrationen spiegelt sich neben einer geringen Aktivität der Enzyme der Kohlenhydratverdauung vor allem in der gesunkenen Leistungsfähigkeit der Glucoserückresorption in den Nierentubuli und demzufolge eines herabgesetzten Schwellwertes für Glucose wider. Liegt dieser bei Monogastriern physiologisch bei etwa 10 mmol/l, so differieren die Angaben für Rinder zwischen 5,4 und 5,7mmol/l (Jones 1945, Holmes 1951), 6 mmol/l (Palmaquist und Moser 1981) und sogar 2,89 bis 4,44 mmol/l (Schillinger 1979). Ab dieser Blutglucosekonzentration liegt also ein zunächst minimaler und dann mit zunehmender Konzentration steigender renaler Glucoseverlust vor.

- Die auftretende **Schwierigkeit der ivGTT an Wiederkäuern** liegt daher in der Gegensätzlichkeit von niedriger Nierenschwelle für die Glucose einerseits und der nötigen Auslenkung des Blutglucosespiegels auf ein unphysiologisch erhöhtes Niveau andererseits. Der renale Glucoseverlust in der hyperglycämischen Testphase des ivGTT ist unvermeidlich (Abb.45).

5.2.1. Abhängigkeit der Glucoseumsatzraten von der Zeit post injectionem und der Serumglucosekonzentration

Es sind zwei Effekte zu beobachten.

1. Je länger die Glucoseinfusion zurückliegt, desto geringer werden die Glucoseumsatzraten (Abb.10).
2. Je höher die Serumglucosekonzentrationen sind, desto höher sind die Glucoseumsatzraten; niedrige Serumglucosekonzentrationen fallen mit niedrigen Glucoseumsatzraten zusammen (Abb.11).

Ad 1) Mit zunehmender **Zeitdauer** post injectionem verringert sich im Test die Serumglucosekonzentration, damit sinken zum einen der Reiz zur Ausschüttung von Insulin und zum anderen der Anteil der in der hyperglycämischen Phase über die Nieren ausgeschiedenen Glucose. Tierindividuell unterschiedlich wird in den meisten Fällen jedoch ein Großteil des Insulinreservoirs zu Testbeginn ausgeschüttet, so dass oftmals auch über den Insulinabbau die Konzentration des bereits ausgeschütteten Insulins verringert wird. In

der Summe führen diese Faktoren zu einem Rückgang der Glucoseumsatzrate. Jedoch kann der insulungebundene Anteil der Clearance über den gesamten Testzeitraum nicht ersichtlich gemacht werden. Speziell der deutlich größere Unterschied in den Glucoseumsatzraten zwischen der 7. und 14. Minute post injectionem könnte in der verstärkten Glucoseausscheidung über die Niere begründet sein, da sich hier nahezu alle Tiere in der hyperglycämischen Testphase befanden.

Ad 2) **Konzentrationsabhängig** verringern sich die Glucoseumsatzraten mit fallender Glucosekonzentration ebenfalls stetig. Bei hohen (13,0 und 12,5 mmol/l) und niedrigen (8,5 bis 6,5 mmol/l) Serumglucosekonzentrationen sinken die Glucoseumsatzraten geringer und nicht signifikant, bei den mittleren im dazwischen liegenden Konzentrationsbereich kontinuierlich und signifikant (Abb. 11). Im Konzentrationsbereich zwischen 8,5 und 12,5 mmol/l Serumglucose verändert sich also mindestens ein den Glucoseabbau beeinflussender Faktor quantitativ bzw. es kommt ein Faktor hinzu, welcher den prozentualen Glucoseumsatz erhöht. Eine Kombination aus beiden Varianten ist wahrscheinlich. Es ist sehr gut möglich, dass der Sprung von der nicht signifikanten zur signifikanten Steigerung der Glucoseumsatzraten oberhalb einer Serumglucosekonzentration von 8,5 mmol/l durch die **verstärkte renale Ausscheidung** herbeigeführt wird. Im typischen Testverlauf sinkt der absolute insulungebundene Serumglucoseabbau aus dem Blut mit zunehmender Zeit post inj. (höchste Seruminsulinkonzentrationen in 82 % der Fälle [Tab.37] in den ersten 14. min post inj. bei hohen Glucosekonzentrationen). Diese Veränderung zieht eine Verringerung der Glucoseumsatzrate nach sich. Die einzelnen Anteile der verschiedenen Faktoren an der Glucoseumsatzrate sind mit diesem Testverfahren nicht quantifizierbar.

Die nur tendenzielle Steigerung der durchschnittlichen Glucoseumsatzraten von 0,0319 bei 12,5 mmol/l Serumglucosekonzentration auf 0,0325 bei 13 mmol/l kann in einer submaximalen insulinabhängigen Glucoseclearance zu Beginn des ivGTT begründet liegen. Möglicherweise sind noch nicht genug Insulinrezeptoren besetzt, um die maximal mögliche Anzahl GLUT4 in die Membran einzulagern. Eine andere Variante wäre, dass die Anzahl der besetzten Rezeptoren ausreicht, aber die Translokation der GLUT 4 in die Membran zeitlich noch nicht abgeschlossen ist. Da der renale Efflux oberhalb des Nierenschwellwertes für Glucose stetig ansteigt (nach dem splay sogar linear; Fromm, Gäbel 2005), kann die Summe der beiden Effekte zum beobachteten tendenziellen Anstieg der Glucoseclearance führen.

Ein theoretisches *Rechenbeispiel* anhand eines typischen untersuchten Tieres kann dies verdeutlichen. Ein 300 kg schweres Tier hat ein Blutvolumen von etwa 21 Liter (5,5 bis 7,5% des Körpergewichtes, Engelhardt 2000). Das Herzminutenvolumen beträgt in Ruhe etwa 33 l/min (Nienaber et al. 1993), ca. 20% davon bzw. 6,6 l/min strömen durch die Niere. 90% dieses renal anflutenden Blutes bzw. etwa 6 l/min entfallen auf die Nierenrinde, bei einem durchschnittlichen Hämatokrit von 0,30 bis 0,35 entspricht das 2 Litern korpuskulärer Bestandteile und 4 Litern Plasma. Ca. 25% dieses ankommenden Plasmas bzw. etwa 1 l/min wird in die Glomeruli gepresst und die enthaltene Glucose frei filtriert. Bis zu maximal 6 mmol/l Serumglucosekonzentration erfolgt die Rückresorption aus dem Primärharn, höhere Konzentrationen an Glucose werden mit dem Harn ausgeschieden. Das heißt, dass in diesem Beispiel bei einer Serumglucosekonzentration von 12 mmol/l bis zu 6 mmol Glucose je Minute ausgeschieden werden (abhängig vom Splay), bei 14 mmol/l Serumglucose sind es bis zu 8 mmol/min und bei 10 mmol/l Serumglucose immer noch bis zu 4 mmol/min. Das sind bei einer infundierten Glucosemenge von 400 mmol (1 g Glucose / kg^{0,75}) bei diesem 300 kg schweren Tier bis zu 2% der infundierten Glucosemenge je Minute. Diese renal ausgeschiedene Glucose geht bei diesem Versuchsablauf mit in die Berechnung der Glucosehalbwertszeit ein.

Es bleibt festzuhalten, dass durch die Berechnung einer konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit unterhalb einer Serumglucosekonzentration von 10,5 mmol/l der auftretende Berechnungsfehler durch den renalen Glucoseverlust (Meirhaeghe et.al.1988) nicht ausgeschaltet, aber in seiner Quantität deutlich gemindert werden kann.

5.2.2. Zeitpunkt des Unterschreitens der Blutglucosekonzentration von 10,5 mmol/l während des ivGTT

Die Verteilung der Zeitpunkte „Serumglucose $\leq 10,5$ mmol/l“ (Tab.11, Abb. 12-17) unterliegt einer großen Schwankungsbreite sowohl innerhalb der Versuchsgruppen als auch zwischen diesen (Beispiel Extremwerte 7. min und 42. min).

Da die Glucoseumsatzraten mit zunehmender Zeitdauer nach der Infusion sinken (siehe 5.2.1.), wird die Vergleichbarkeit der mittels dieser Glucoseumsatzraten ermittelten Parameter erschwert (insbesondere die konzentrationsabhängige Glucosehalbwertszeitberechnung).

Für die zeitgebundene Glucosehalbwertszeitberechnung ab der 14. min bedeutet dies wiederum, dass in ca. 70% aller Versuche die Serumglucosekonzentration von 10,5 mmol/l nach der 14. Minute durchschritten wurde. Diese Versuchstiere weisen im Zeitraum von der 14. Minute bis zum Erreichen von 10,5 mmol/l eine deutliche Glucoseausschleusung über die Nieren aus, welche dem insulinabhängigem Glucoseabbau zugerechnet wird.

Interessant sind die Verteilungsmuster in den Versuchsgruppen. Nur die Kühe unterschreiten laktationsbedingt durch ihre niedrigen basalen Glucosekonzentrationen frühzeitig und zum Großteil vor der 14. Minute die Grenze von 10,5 mmol/l Serumglucose.

Auch wenn im Mittel bei verschiedenen Versuchsgruppen (Färsengruppe 2, monozygote Zwillinge) die 10,5 mmol/l nahe der 14. Minute unterschritten werden, so weisen die Einzelwerte doch eine breite Streuung auf (Abb.14 und 15). Für den Vergleich der mit diesen Werten zusammenhängenden Parameter (insbesondere T_{Konz} , T_{Zeit}) stellt dies natürlich für das Einzeltier eine Variationsursache dar.

Die Verschiebungen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen können unter anderem mit der Art der Körpermassebestimmung und somit der Genauigkeit der Glucosedosisberechnung erklärt werden. So wurden die Färsengruppe 2 sowie die monozygoten Zwillingstiere gewogen, was zu exakten Glucosedosierungen führte. Die (subjektiv als zu hoch) geschätzten Körpermassen (Brustumfang) der Färsengruppe 1 führten zu höheren Glucosedosen, höheren Glucosemaxima (Tab.22) und einer zeitlich verzögerten Unterschreitung der Serumglucosekonzentration von 10,5 mmol/l.

Der Zeitpunkt der Unterschreitung der Glucosekonzentration von 10,5 mmol/l ist nicht oder nur gering vom Alter abhängig (Tab.12). Eine an der metabolischen Körpermasse der Tiere orientierte Glucosedosis scheint somit die körperliche Entwicklung der Tiere bezüglich der Glucosetoleranz widerzuspiegeln und ist für ivGTT an heranwachsenden Rindern als sehr geeignet anzusehen.

5.2.3. Vergleich der zeit- und konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit

► Beide Glucosehalbwertszeiten stehen in engem Zusammenhang. In den durchgeführten Versuchen fielen die zeitabhängigen Halbwertszeiten meist geringer aus als die konzentrationsabhängigen.

Beim Vergleich zeitgebundener und dazugehöriger konzentrationsabhängig errechneter Glucosehalbwertszeiten ($n=961$ ivGTT) sind die ab der 14. Minute (T_{Zeit}) berechneten Halbwertszeiten der Einzeltiere meist geringer als die unterhalb von 10,5 mmol/l Serumglucose (T_{Konz}) ermittelten (Abb.18).

Dies liegt vor allem darin begründet, dass bei etwa 70 % der Versuche die 10,5 mmol/l Serumglucosekonzentration (Beginn Berechnung T_{Konz}) nach der 14. Minute (Beginn Berechnung T_{Zeit}) durchschritten wurden (Abb.17). Die in dieser Zeitdifferenz renal ausgeschiedene Glucose wird mit in den Glucoseumsatz einbezogen, zusätzlich greifen die Feststellungen aus Kapitel 5.2.1. Kurze Halbwertszeiten weisen daher auch geringere Differenzen zwischen T_{Zeit} und T_{Konz} auf, bei längeren steigt die Streuung an.

Bei tierbedingt geringer Glucosetoleranz oder hoher Glucoseanfangskonzentration und somit spätem Unterschreiten der 10,5 mmol/l Serumglucosekonzentration sind eine verminderte Insulinwirkung (Halbwertszeiten Insulin ca. 8-10 min; Reinecke 1993) oder submaximalen Insulinwirkung (weniger als etwa 20% Rezeptorbesatz; Fischer 1994, Carpentier 1989) zu Beginn der Berechnung der konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit ebenfalls denkbar. Die objektive Vergleichbarkeit mit anderen ivGTT ist nicht sicher gestellt.

Die Ergebnisse des ivGTT spiegeln die Glucoseelimination aus dem Blut wider.

Die Glucosehalbwertszeit ist abhängig von der infundierten Glucosedosis und der damit verbundenen Erhöhung des Serumglucosespiegels über das Basalwertniveau. Letztere hat Auswirkungen auf die ausgeschüttete Insulindosis, auf die renale Ausscheidung von Glucose sowie den gesamten Verlauf des Glucoseabbaus.

Für die Halbwertszeitberechnung weiterhin ausschlaggebend sind Beginn und Ende der Berechnung. Unterschiedliche Definitionen dieser Messpunkte können in der Mehrzahl der Fälle zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Es gibt weitere, in dieser Untersuchung nicht näher betrachtete und in der Literatur erwähnte (Burkert 1998, Reinecke 1993, Weber 2006) methodische Faktoren mit Einfluss auf die Parameter des ivGTT. Bei Verlängerung der Nüchternphase der Tiere vor Testbeginn beispielsweise wird die glucagondominierte körpereigene Gluconeogenese aktiviert; Stressphasen gehen mit Adrenalinausschüttung und Hemmung der Insulinsekretion einher.

Da ein durchschnittlich enger Zusammenhang zwischen den beiden ermittelten Glucosehalbwertszeiten (*Tab.15, Abb.18*) eines Tieres besteht, ist die Differenzierung in zeitgebundene und konzentrationsabhängige Berechnung der Glucosehalbwertszeit nur für Einzeltiere mit langsamem Glucoseabbau oder hohen Glucosemaxima sinnvoll. Aber gerade eine fundierte Einzeltieraussage ist bei der möglichen Einbeziehung des ivGTT in die Zuchtwertschätzung für Bullen nötig.

5.2.4. Charakterisierung der tierindividuellen Insulinantwort mittels 3 Einzelmessungen

Die von Burkert (1998) gemachten Beobachtungen und Vorschläge zur vereinfachten Insulinmessung (Basalwert, 14. und 21. Minute) konnten an 81 ivGTT an Jungbullen bestätigt werden. Bei den meisten Tieren (75%) lagen die maximalen Insulinkonzentrationen in der 14. Minute post injectionem vor, bei den restlichen Versuchen lagen die I_{max} an anderen Zeitpunkten, wichen quantitativ aber nur gering von dem in der 14. Minute gemessenen Wert ab. Die verschiedenen Verläufe der Insulinkonzentrationen (*Abb.19*) stimmten mit denen von Burkert (1998) beschriebenen überein.

Die vorliegenden hochsignifikanten Korrelationen aller Insulinparameter von $r > 0,97$ zwischen den Werten der 3-Messwertkurve und der 10-Messwertkurve für alle Insulinparameter lassen eine zuverlässige Einschätzung der Insulinsekretion bei geringerem Aufwand erwarten. Allein der Maximalwert aus der 14. bis 21. Minute post inj. lässt mit Korrelationen von über 0,96 zur 10-Messwertkurve eine genaue Einschätzung zu.

Der bei vorhergegangenen Untersuchungen (Burkert 1998, Reinecke 1993, Rischk 1993) ermittelte Parameter Insulinflächenäquivalent lässt sich für Vergleiche ebenfalls hinreichend genau aus 2 Insulineinzelwerten je ivGTT ermitteln (*Abb.20, Tab.13 und 14*).

Da bei der hier untersuchten Stichprobe abweichend von den Untersuchungen von Burkert (1998) das Insulinmaximum bei 75% der ivGTT in der 14. min und bei keinem Tier in der 21. min auftrat, kann bei der Messung der Insulinausschüttung auf den Messwert der 21. Minute verzichtet werden. Die in *Tab. 14* gezeigten Zusammenhänge gelten demnach ebenso nur für den alleinigen Insulinmesswert der 14. Minute post injectionem.

► Die Quantifizierung der Insulinausschüttung über eine Messung in der 14. Minute post inj. ist ausreichend. Zur Nüchternkontrolle im Feldversuch kann der Insulinbasalwert ebenfalls ermittelt werden.

5.2.5. Beziehungen zwischen den Parametern des ivGTT

Die Parameter des ivGTT weisen keine, rechnerisch bedingte oder funktionale Zusammenhänge auf (Tab.15).

Höhere basale Glucosekonzentrationen G_0 ziehen insofern höhere Glucosemaxima und höhere Glucoseefflächenäquivalente nach sich, als dass die G_0 rechnerisch ein Teil der G_{\max} und G_A ist. Die logarithmierte basale Insulinkonzentration als Regelgröße zeigt mit einer Korrelation von $r=0,46$ zur G_0 , dass die basale Insulinkonzentration nicht alleiniges Stellglied für die basalen Glucosewerte sein kann. Über diese Beziehung (G_0 zu $\ln I_0$) lässt sich über diesen Umweg der Zusammenhang der G_0 zum Produkt aus $\ln(I_{\max} \times T_{\text{Konz}})$ herleiten (siehe Insulinbasalwert I_0).

Die gleichgerichteten Zusammenhänge vom Glucosemaximum G_{\max} zum maximalen Glucoseanstieg ΔG sowie zu den weiteren Glucoseparametern G_A und ΔG_A lassen sich mit den verschieden starken Einflüssen über die Berechnungsalgorithmen auf diese Parameter unterlegen.

Hohe zeitabhängige Glucosehalbwertszeiten T_{Zeit} bedingen hohe konzentrationsabhängige T_{Konz} . Im Zusammenhang mit der Verteilung der Zeitpunkte des Unterschreitens der Grenze von 10,5 mmol/l Serumblutglucose (Abb.12-17) und dem direkten Vergleich beider Halbwertszeiten untereinander (Abb.18) ist erkennbar, dass für die meisten ivGTT nur verhältnismäßig geringe Unterschiede zwischen T_{Zeit} und T_{Konz} vorliegen. Es ist aber vor allem bei Tieren mit langsamem Glucoseabbau, längeren Glucosehalbwertszeiten und / oder hohen Glucosemaxima mit deutlicheren Unterschieden zu rechnen.

Mit der Berechnung der T_{Konz} gelingt es, die Glucosehalbwertszeit **unabhängig von der infundierten Glucosemenge** und dem folgenden maximalen Glucoseanstieg über die Basalkonzentration ΔG zu berechnen. Der Zusammenhang zwischen $\ln T_{\text{Zeit}}$ und ΔG ist zwar gering negativ ($r = -0,21$; „hohe ΔG verringern die $\ln T_{\text{Zeit}}$ “) aber dennoch hochsignifikant. Er kann mit dem renalen Glucoseverlust während der stark hyperglycämischen Phase zu Testbeginn erklärt werden. Eine andere Möglichkeit wäre die gesteigerte Insulinausschüttung bei größerem ΔG und somit eine höhere Insulinkonzentration / -wirkung über den Berechnungszeitraum der Glucosehalbwertszeit.

Die „nur“ mittelstarken negativen Zusammenhänge zwischen den logarithmierten Insulinparametern $\ln I_{\max}$ und $\ln \Delta I$ („Insulinausschüttung“) einerseits und der Senkung des Serumglucosespiegels ($\ln T_{\text{Zeit}}$, $\ln T_{\text{Konz}}$, ΔG_A) andererseits verdeutlichen die **Komplexität der Regelkreise zur Senkung des Blutzuckerspiegels**. Neben der Insulinsekretion scheinen noch andere Faktoren wie Verteilung und Sensitivität der Insulinrezeptoren, nicht insulinabhängiger Transport der Glucose in die Gewebe, renale Glucoseausscheidung sowie eine mögliche Insulinresistenz wichtig zu sein.

Der sehr starke Zusammenhang untereinander zwischen maximaler Insulinkonzentration und maximalem Insulinanstieg über das Basalniveau ($\ln I_{\max}$ und $\ln \Delta I$; $r=0,99$) unterstreicht den stets geringen Einfluss der basalen Insulinkonzentration auf diese beiden und auch die restlichen Parameter des ivGTT. Der Informationsgehalt von I_0 liegt augenscheinlich unter Insulinmaximum I_{\max} und Insulinanstieg ΔI und diene in den meisten Fällen als nachträgliche Kontrolle der Nüchternheit zu Testbeginn. Daher bestünde im Zuge einer weiteren Vereinfachung der Insulinmessungen die Möglichkeit, auf die basale Insulinmessung bei Jungtieren zu verzichten. Dies gründet auch auf der Tatsache, dass sich eine Insulinresistenz mit steigenden Insulinbasalkonzentrationen erst mit zunehmendem Alter manifestiert.

Die mittlere Korrelation ($r=0,68$) zwischen den logarithmierten Parametern des Regelaufwandes ($\ln[\Delta I/\Delta G_A]$, $\ln(I_{\max} \times T_{\text{Konz}})$) untereinander sowie die geringen bis mittleren Zusammenhänge zu den Glucoseparametern spiegeln vornehmlich die rechnerischen Zusammenhänge zwischen diesen Parametern mit oder ohne Einbeziehung der jeweiligen

Basalwerte wider. Außerdem wird sichtbar, wie stark der Insulineinfluss auf die verschiedenen Parameter ist.

Der lineare Zusammenhang zwischen dem Produkt $\ln(I_{\max} \times T_{\text{Konz}})$ und den Glucosehalbwertszeiten sowie dem Glucoseflächenäquivalent ist im Gegensatz zu $\ln(\Delta I / \Delta G_A)$ nicht gegeben. Hohe Insulinkonzentrationen und kurze Glucosehalbwertszeiten haben ähnliche Produkte zur Folge wie geringe Insulinkonzentrationen und hohe Glucosehalbwertszeiten (*Tab.15*). Diese physiologische Verknüpfung (der Insulinaufwand beider Beispiele steht in physiologischem Zusammenhang mit der Glucosehalbwertszeit) spezifiziert die geleistete Regelarbeit im eigentlichen Sinne genauer (vergleichbare Regelarbeit bei hoher Insulinausschüttung und geringen Halbwertszeiten mit geringer Insulinausschüttung und langen Halbwertszeiten bedeuten gleiche Produkte).

In den Quotienten $\Delta I / \Delta G_A$ finden dagegen vermehrt auch die Leistungsfähigkeit bzw. Geschwindigkeit des Glucoseabbaus Eingang. Ein schneller Glucoseabbau mit geringen Glucoseflächenäquivalenten über dem Basalniveau führt zu geringen Quotienten. Die im Gegensatz zum Produkt des Regelaufwandes hochsignifikanten mittleren Korrelationen des $\ln(\Delta I / \Delta G_A)$ von $r = -0,62$ und $-0,65$ zu den beiden logarithmierten Glucosehalbwertszeiten und belegen dies deutlich.

5.3. Altersabhängigkeit der Parameter des ivGTT

► Insgesamt ist vor allem für Glucosehalbwertszeiten, Insulinmaxima, Insulinanstieg über Basalwertniveau und Regelaufwand eine **starke Altersdynamik** in allen Versuchsgruppen festzustellen.

5.3.1. Jungbullen

Mittelwertvergleiche

Im gesamten Untersuchungszeitraum zwischen **4-5** und **12-13 Monaten** schwankten die basalen Glucosekonzentrationen, Glucosemaxima, maximalen Glucoseanstiege über die Basalwerte und die Glucoseflächenäquivalente nur in engen Grenzen und wiesen keinen altersbedingten signifikanten Verlauf auf. Die Werte sind in der Größenordnung vergleichbar mit den von Reinecke (1993) und Burkert (1998) ermittelten Ergebnissen in den analogen Alterszeiträumen.

Mit zunehmendem Alter sinken die Glucoseflächenäquivalente ΔG_A oberhalb der Glucosebasalwerte, was mit zunehmender Glucosetoleranz und schnellerem Glucoseabbau erklärt werden kann. Der tendenzielle Wiederanstieg zwischen 10-11 und 12-13 Monaten (*Abb.22*) gründet wahrscheinlich in den im Vergleich zu den anderen Altersgruppen erhöhten Glucosemaxima und maximalen Glucoseanstiegen (G_{\max} und ΔG) dieser Altersgruppe. Da die Basalwerte (G_0) in allen Altersgruppen vergleichbar sind, kommt ursächlich nur eine relativ erhöhte Glucosezufuhr im Test in Frage. Die infundierte Glucosemenge wurde für alle Tiere mit 1 g Glucose / kg metabolische Körpermasse gleich bemessen. Ab dem 8.-10. Monat zunehmender Körperfettgehalt (Staufenbiel u. Rossow 1987) und ausgeprägte Ruminations- und Vormagenvolumen der 12-13 Monate alten Tiere haben ein geringeres relatives Blutvolumen als bei den jüngeren (nicht ruminierenden und weniger fetten) Tieren zur Folge (Engelhardt 2000). Eine jeweils äquivalent bemessene Glucoseinfusion kann somit zu erhöhten Glucosekonzentrationen zu Testbeginn im Vergleich zu den jüngeren Tieren führen.

Die Glucosetoleranz steigt mit zunehmendem Alter. Beide In- transformierten Glucosehalbwertszeiten T_{Konz} und T_{Zeit} sanken mit zunehmendem Alter jeweils hochsignifikant um etwa 13% (rücktransformiert ca. 40%) zwischen 4-5 und 12-13 Monaten. Hauptursache dürfte die Verfünfachung der post injectionem durchschnittlich ausgeschüttete Insulinmenge (I_{\max} und ΔI) beim Einzeltier sein. Der geringgradige Anstieg der basalen Insulinkonzentration lässt sich mit der Körpermasseentwicklung erklären, die zwischen 10-11 und 12-13 Monaten allerdings geringer war als zwischen den anderen Versuchsgruppen.

Quantitativ gesehen kann die basale Insulinkonzentration aufgrund der sehr hohen Korrelation zwischen Insulinmaximum (In I_{\max}) und Insulinanstieg über den Basalwert (In ΔI) vernachlässigt werden ($r=0,99$). Zur Überprüfung der Nüchternheit der Tiere ist sie bei der Versuchsdurchführung dennoch hilfreich.

Eine ca. 40%-ige Verringerung der Glucosehalbwertszeit bei verfüffachtem Insulinmaximum (jeweils rücktransformiert, *Tab. 16 und 17*) legt einen erhöhten Regelaufwand nahe. Dieser konnte mit beiden Parametern des Regelaufwandes ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ und $\Delta I / \Delta G_A$) mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden. Auch hier dürften Körpermasse- und Altersentwicklung sowie Fettsatz kausal sein.

► Eine erhöhte Glucosetoleranz durch ein leistungsfähigeres Glucose- Insulin- System führt bei gestiegenem Regelaufwand zu schnellerem Glucoseabbau. Für reproduzierbare und vergleichbare Testergebnisse muss demnach ein relativ enges **Zeitfenster** vorgegeben werden.

Linearer Zusammenhang der Parameter des ivGTT zwischen jeweils zwei verschiedenen Testzeitpunkten

Glucosebasalwert, Glucosemaximum und maximaler Glucoseanstieg (G_0 , G_{\max} , ΔG , *Tab. 19*) weisen zwischen den untersuchten Altersgruppen nur geringere oder keine linearen Zusammenhänge auf. Dies ist nicht verwunderlich, da keine altersabhängige quantitative Änderung der Werte beobachtet wurde.

Auch für ΔG_A (Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Glucosebasalwertes) kann kein linearer Zusammenhang nachgewiesen werden. Die höheren, zum Teil mittelstark signifikanten ($r=0,52^{**}$) Korrelationen zwischen den Glucoseflächenäquivalenten (G_A) der Altersgruppen können mit der 10-fachen Berücksichtigung des jeweiligen Basalwertes bei der Berechnung begründet werden.

Die beiden In-transformierten **Glucosehalbwertszeiten** lassen über den Testzeitraum mit Ausnahme des Altersgruppenvergleiches zwischen ($\geq 4 < 6$) und ($\geq 12 < 15$) Monaten (jeweils $r=0,49$) keinen oder nur geringe signifikante lineare Zusammenhänge erkennen. Die phänotypische Ausprägung der genetisch determinierten Insulinfunktion in der durch sie gesteuerten Glucosehalbwertszeit scheint demnach von weiteren Faktoren abhängig zu sein. Beispiele sind tierindividuell verschiedene Wachstumsschübe und damit verbundene Körpermasseentwicklungen, Erkrankungen im Jungtieralter, der verspätete Zukauf von Kälbern und damit differente Aufzuchtbedingungen, Rangunterschiede zwischen den Tieren, der beginnende Testeinsatz der älteren Jungbullen sowie alle weiteren Umstände, die zur differenten physischen Entwicklung der Tiere führen. Auch Unterschiede der Stressbelastbarkeit, beispielsweise erworben durch regelmäßiges Führen der älteren Tiere am Halfter und die Gewöhnung an Manipulationen durch den Menschen, sind denkbar.

Alle **Insulinparameter** lassen mit Ausnahme der Insulinbasalwerte und dem Vergleich zwischen jüngster und ältester Versuchsgruppe einen linearen Zusammenhang zwischen zwei Testzeitpunkten erkennen. Hohe/ niedrige Insulinausschüttung und hoher/ niedriger Regelaufwand sind in verschiedenen Altersstufen wiederholbar. In benachbarten Altersgruppen ist dabei der Zusammenhang größer als in weiter auseinander liegenden. Dies kann als Indiz für **genetische Disposition und Wiederholbarkeit der Insulinparameter** gelten. Zwischen den Altersgruppen [$\geq 9 < 12$] und [$\geq 12 < 15$] Monaten scheint sich dabei das Glucose- Insulin- System sich am wenigsten stark zu verändern, hier sind die Korrelationen am höchsten. Die körperliche Entwicklung ist hier soweit abgeschlossen, dass die im vorherigen Absatz erwähnten Faktoren auf die Ausprägung der Insulinfunktion in diesen Altersstufen einen deutlich geringeren Einfluss auszuüben scheinen.

5.3.2. Färsen

Ähnlich den untersuchten Jungbullen war eine altersabhängige Entwicklung der Parameter basale Glukosekonzentration (G_0), Glucosemaximum (G_{max}) und maximaler Glucoseanstieg über das Basalwertniveau (ΔG) wie erwartet nicht nachzuweisen. Die gegenüber den Jungbullen erhöhten Glucosemaxima sowie die höheren maximalen Glucoseanstiege scheinen systemisch begründet. Während die Tiere in den Bullenstationen zur Körpermassebestimmung gewogen wurden und so die infundierte Glucosemenge genau berechnet werden konnte, wurden die Gewichte der Färsen dieser Untersuchungsgruppe mittels Brustmaßband geschätzt. Subjektiv erschienen diese ermittelten Färsengewichte oftmals und auch nach wiederholter Messung bzw. Schätzung den beteiligten Personen als zu hoch. Es kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass den Färsen eine höhere Glucosedosis als 1g Glucose je Kilogramm metabolische Körpermasse infundiert wurde.

Die **altersabhängigen Verläufe beider Glucoseflächenäquivalente** verhielten sich annähernd parallel, wenngleich nur beim Glucoseflächenäquivalent inklusive der Glucosebasalwerte G_A eine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Bis zum Alter von 13 Monaten sinken die Flächenäquivalente bzw. die Glucosetoleranz der Tiere steigt und die Glucose wird schneller verstoffwechselt. Der ab diesem Zeitpunkt folgende Anstieg (tendenziell - ΔG_A ; schwach signifikant - G_A) beider Glucoseflächenäquivalente kann mit der Körperfettzunahme (McCann und Reimers 1986, Kennedy et al. 1987) und zunehmender Insulinresistenz erklärt werden.

Noch deutlicher wird dieses bei der Betrachtung der logarithmierten Glucosehalbwertszeiten $\ln T_{Zeit}$ und $\ln T_{Konz}$ (Abb.28). Es überlagern sich die **altersbedingte Zunahme der Glucosetoleranz** während der Individualentwicklung von Juvenilen zum Adulten sowie die in der Pubertät beginnende Körperfettzunahme. Im Ergebnis stehen das Absinken der $\ln T_{Zeit}$ und $\ln T_{Konz}$ bis zum vollendeten 1. Lebensjahr, dann bleiben die Halbwertszeiten annähernd auf einem Plateau stabil ($\geq 12, <13$ bis $\geq 14, <15$ Monate), um anschließend wieder anzusteigen. Die Differenz zwischen durchschnittlicher Konzentrations- und zeitabhängiger Halbwertszeit ist methodenbedingt. Hauptursache sind wahrscheinlich die durch Brustumfangmessung zu hoch eingeschätzte Körpermasse mit nachfolgend erhöhter Glucosedosis sowie die in Abschnitt 5.2 aufgeführten Erläuterungen.

► Das **Zeitfenster zwischen ≥ 12 und < 15 Monaten** ist demnach **gut für die Durchführung des ivGTT** an Jungrindern geeignet.

Das altersabhängige Absinken der Glucosehalbwertszeiten ist abgeschlossen, unterschiedliche Individualentwicklung sowie Erkrankungen im Jungtieralter usw. haben keinen Einfluss mehr und die mit zunehmendem Körperfettgehalt steigende Insulinresistenz hat noch nicht eingesetzt.

Das Ansteigen der durchschnittlichen basalen Insulinkonzentration $\ln I_0$ bis zum Alter von 11 Monaten wurde ebenfalls bei den untersuchten Jungbullen beobachtet. Durchschnittliches Insulinmaximum $\ln I_{max}$ und maximaler Insulinanstieg $\ln \Delta I$ änderten sich ab dem 12. Monat nicht mehr signifikant. Wie bei den Jungbullen konnte ein signifikanter Anstieg vom 10. zum 12. Monat festgestellt werden.

In den jüngeren Versuchsgruppen bis 12 Monate führt die zunehmende maximale Insulinausschüttung zum schnelleren Abbau der Glucose und einer sich verkürzenden Glucosehalbwertszeit. Diese Fakten lassen vermuten, dass die Insulinsensitivität der Gewebe nicht allzu stark variiert. Zwischen 12 und 15 Monaten ändern sich weder das maximal ausgeschüttete Insulin noch die Glucosehalbwertszeit, demnach ist auch die Gewebesensitivität für Insulin unverändert. In der letzten untersuchten Altersgruppe ($\geq 15, <16$) steigen bei gleich bleibender maximal ausgeschütteter Insulinmenge die Glucosehalbwertszeiten an. Die gleiche Insulinkonzentration führt zu einer verringerten biologischen Wirkung. Dies spricht für eine herabgesetzte Sensitivität der Zellen für Insulin (Kahn 1978, Rizza et al. 1981, Arner et al. 1986).

Diese Zusammenhänge spiegeln sich in den Parametern des **Regelaufwandes** wider. Bei dem Produkt $\ln(I_{max} \times T_{Konz})$ bewirken niedrige Glucosehalbwertszeiten bei geringen

Insulinkonzentrationen kleine Produkte (effektive Insulinwirkung) und große Halbwertszeiten trotz hoher Insulinkonzentrationen große Produkte (herabgesetzte Insulinwirkung). Entsprechend steigt dieser Parameter in der jüngsten Untersuchungsgruppe signifikant geringer als in der ältesten und bleibt in den mittleren Altersgruppen relativ konstant. Analog entwickelt sich $\ln(\Delta I/\Delta G_A)$. Steigende Insulinausschüttung führt bei schnellerem Glucoseabbau mit geringeren Glucoseflächenäquivalenten (oberhalb der Glucosebasalwerte) zu einer Erhöhung dieses Quotienten. Die sich aufbauende Insulinresistenz in der ältesten Versuchsgruppe verursacht einen langsameren Glucoseabbau mit tendenziell steigenden ΔG_A . Der Quotient $\ln(\Delta I/\Delta G_A)$ sinkt ab.

5.4. Fütterungseinfluss auf die Parameter des ivGTT am Beispiel monozygoter Zwillingsfärsen

5.4.1. Körperliche Entwicklung

Erwartungsgemäß steigen die Körpermasseunterschiede mit Beginn der Intensiv-/Restriktivfütterung der Versuchsgruppen ab dem 6. Lebensmonat an. Die Differenzierung erfolgt großteils in der starken Wachstumsphase zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat, das durchschnittliche Körpergewicht wird bei intensiver Fütterung hier mehr als verdoppelt (*Abb.31*) während das der Restriktivgruppe im Vergleich etwa 70 kg geringer ausfällt.

Zu Versuchsbeginn (1,5. Lebensmonat) und zu Versuchsende (17. Monat) bzw. nach der Geburt und im annähernd adulten Alter steht dabei die genetische Disposition des Körperbaus bzw. der Körpermasse im Vordergrund. Die Korrelation innerhalb der einzelnen Zwillingspaare beträgt hier jeweils $r=0,86$ (*Tab. 23*). In der Wachstumsphase schlägt sich die unterschiedliche Fütterung in einer vom Zwillingsstier differenzierten Individualentwicklung nieder, der Zusammenhang zwischen den Körpergewichten der Zwillingspaare besteht, ist aber mit $r=0,62$ deutlich geringer.

Bei den Rückenfettdicken ist eine ähnliche Entwicklung festzustellen. Ab dem 12. Monat differenzieren sich die Rückenfettdicken der beiden Versuchsgruppen. Eine merkliche Fetteinlagerung findet aber erst ab dem 12. (intensiv) bis 14. (restriktiv) Monat bzw. einem Lebendgewicht von etwa 300 kg (Staufenbiel 1987) statt. In der Einbeziehung von Haut- und Unterhautbindegewebe in die Messung der RFD kann die Ursache für die messbare Differenz ab dem 12. Lebensmonat liegen. Zusammenhänge der Rückenfettdicken der Zwillingspaare sind daher nicht festzustellen, erst im 17. Lebensmonat erfolgt tendenziell eine Erhöhung auf $r=0,42$ (*Tab.24*).

5.4.2. Parameter des ivGTT

Glucosebasalwerte

Die Glucosebasalwerte von Extensiv- und Restriktivgruppe variieren während unterschiedlicher Fütterungsregime (6 und 12 Monate, *Abb.33*) Dies kann eine Überlagerung verschiedener Einflüsse wie dem ständigen Vorhandensein von Heu und Stroh, unterschiedlicher tierindividueller Entwicklung oder Streßfaktoren wie Rankkämpfen oder dem Streß bei der Versuchsdurchführung zu sein. Eine genaue Ursache ist nicht abzuleiten.

Nach Beginn der unterschiedlichen Fütterung der Versuchsgruppen besteht dabei innerhalb der Zwillingspaare eine hochsignifikante und hohe Korrelation (6 mon, $r=0,84$) bezüglich der basalen Glucosewerte. Dies bestätigt die vorausgesetzte genetische Übereinstimmung der monozygoten Zwillinge. Im Versuchsverlauf scheint diese genetische Prädisposition in der phänotypischen Merkmalsausprägung durch Fütterung und im Vorabsatz genannte Faktoren überdeckt zu werden. Im Alter von 12 Monaten stellt sich kein Zusammenhang innerhalb der Zwillingspaare mehr dar. Erst mit 17 Monaten nach Übergang in die adulte Lebensphase ist der Zusammenhang innerhalb der monozygoten Zwillinge wieder gegeben.

Die genetisch determinierte Merkmalsausprägung des **Glucosebasalwertes** wird **durch** die **differente Fütterung** während der Entwicklung vom juvenilen zum adulten Tier phänotypisch **beeinflusst**.

Glucosemaxima (G_{\max}) und maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert (ΔG)

Abweichungen zwischen den Versuchsgruppen sowie innerhalb dieser sind als direkte Folge der infundierten Glucosedosis zu sehen. In der Restriktivgruppe verringerten sich G_{\max} und ΔG ab dem 6. Lebensmonat signifikant. Im Alter von 17 Monaten führte dies zu geringeren Mittelwerten als in der Intensivgruppe. Ein Zusammenhang mit der differentiellen Stoffwechsellage und vor allem den geringeren Körpermassen und Rückenfettdicken ist denkbar.

Glucoseflächenäquivalente (Abb.36), Glucoseflächenäquivalente oberhalb des Glucosebasalspiegels (Abb.37), sowie beide **Glucosehalbwegszeiten** (Abb. 38, 39) zeigen Altersabhängigkeiten ähnlich denen der untersuchten Jungbullen. Sie weisen zudem im Alter von 12 Monaten deutliche und signifikante Unterschiede zwischen intensiv und restriktiv gefütterten Tieren auf. Dabei fallen die Durchschnittswerte der Intensivgruppe jeweils geringer aus als die Vergleichswerte der Extensivgruppe. Ursächlich könnte eine in der energiereichen Diät begründete Steigerung der **Insulinsensibilität der Gewebe** (Sano et al. 1992) zu Grunde liegen. Denkbar ist auch die Erhöhung der Anzahl der Insulinrezeptoren mit gleichzeitigem Absenken der für den halbmaximalen biologischen Effekt (k_m) nötigen Insulinkonzentration und dem schnelleren Glucoseabbau bei submaximalen Insulinkonzentrationen.

Da sich die maximalen Insulinkonzentrationen beider Fütterungsgruppen nicht signifikant unterscheiden, ist die erhöhte Glucosetoleranz bzw. der schnellere Glucoseabbau der Intensivgruppe im Alter von 12 Monaten nicht durch die Höhe der Insulinausschüttung bedingt.

Im Alter von 17 Monaten ist diese Wertedifferenz bei den genannten 4 Parametern verschwunden. Hier kommt als weiterer Faktor die zunehmende Verfettung (Staufenbiel 1987) vorrangig der intensiv gehaltenen Tiere ins Spiel. Durch die daraus folgende zunehmende Insulinresistenz kommt es wahrscheinlich zu einer Annäherung an die Werte der Restriktivgruppe.

Signifikante korrelative Zusammenhänge (Tab.28- 31) zwischen den Zwillingen der Versuchsgruppen waren im Alter von 12 Monaten bei keinem dieser Parameter festzustellen. Tiere mit überdurchschnittlicher Glucosetoleranz in der Intensivgruppe hatten also nicht zwingend einen Zwillingsspart mit ebenfalls überdurchschnittlicher Glucosetoleranz in der Restriktivgruppe. Eine rationsabhängige unterschiedliche Individualentwicklung käme ursächlich in Betracht. Signifikante Zusammenhänge treten daher nur vor Beginn der unterschiedlichen Fütterung oder zum Ende des Versuches bei postjuvenilen bzw. annähernd adulten Tieren auf.

Basale Insulinkonzentration I_0 , Insulinmaximum I_{\max} und maximaler Insulinanstieg über den Basalwert ΔI

Die Insulinparameter I_0 , I_{\max} und ΔI zeigen trotz unterschiedlicher Fütterung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Intensiv- und Restriktivgruppe. Die Parameter verhalten sich altersabhängig ähnlich den untersuchten Jungbullen. Einzig die basalen Insulinkonzentrationen weisen im Alter von 6 und 17 Monaten signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen auf (Abb. 40, Tab.32), die aber sowohl quantitativ als auch von der Wertung des Parameters her vernachlässigt werden können. Diese Beobachtungen sowie das relativ gleichmäßige altersbedingte Ansteigen der Parameter über den Versuchszeitraum belegen die in der Literatur beschriebene genetische Festlegung der Insulinfunktion (Bossart et al. 1985; Moriya et al. 1988; Flach et al. 1984; Francis et al. 1990).

Die sich unterschiedlich ausbildende Glucosetoleranz (siehe Glucosehalbwegszeiten) im Untersuchungszeitraum in beiden Versuchsgruppen ist also nicht auf eine unterschiedliche

Insulinausschüttung, sondern auf die unterschiedliche Sensibilität der peripheren Zellen für Insulin zurückzuführen.

Parameter des Regelaufwandes: $\ln(T_{\text{Konz}} \times I_{\text{max}})$ und $\ln(\Delta I / \Delta G_A)$

Die Parameter verhalten sich analog den Parametern der untersuchten Jungbullen und weisen keine signifikanten fütterungsbedingten Differenzen auf.

Für die untersuchten Stichproben gelten nachstehende Schlussfolgerungen:

► Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Faktoren wie die maximale **Insulinausschüttung** und der **Regelaufwand** zur Wiederherstellung der Glucosehomöostase zu einem hohen Anteil genetisch festgelegt sind und nicht durch die Umwelt beeinflusst werden können. Die Ausprägung dieser Funktionen wird **durch** ein **unterschiedliches Fütterungsregime** weitestgehend **n i c h t** angetastet.

► Die **periphere Glucoseutilisation** als gesteuerte Größe und die Insulinsensibilität der Gewebe (Sano et al. 1992) sind demnach in ihrer phänotypischen Merkmalsausprägung in ergebnisrelevantem Maße (in Bezug auf den ivGTT) **durch eine Diät b e e i n f l u s s b a r**.

5.5. Einfluss von Masse und Rückenfettdicke auf die Parameter des ivGTT

5.5.1. Jungbullen

Im Laufe der Individualentwicklung ändern sich die geringen bis mittleren Beziehungen der Insulinparameter von körpermitte bezogen zu rückenfettdicken- bezogen (*Tab.37*).

► Die altersabhängige und ebenso körpermitte assoziierte Steigerung der Glucosetoleranz beim juvenilen Tier geht über in eine zunehmende Insulinresistenz des vermehrt Körperfett einlagernden adulten Tieres.

In der Altersgruppe ≥ 12 und < 15 Monate gibt es (im Gegensatz zu den anderen Altersgruppen) keinen Zusammenhang von Alter zu Körpermitte und Rückenfettdicke. Hier verschwindet die Verknüpfung von Alter und Körpermitteentwicklung von unter einjährigen Tieren. Dieser 3- monatige Untersuchungszeitraum ist der erste Entwicklungsabschnitt der Tiere, in dem ivGTT an Tieren vorgenommen werden können, deren Körpermitte sich nicht altersbedingt schnell verändert sondern vermehrt auf die geno- und phänotypische Merkmalsausprägung zurückzuführen ist. Dies ist gewollt, da Alters- und Körpermitteeinfluss auf die Glucosetoleranz bei der Beurteilung der Stoffwechselleistungsfähigkeit und beim Vergleich verschiedener Tiere weitestgehend vermieden werden sollen.

5.5.2. Färsen I

Ähnlich ist die Situation bei den Mecklenburger Färsen. In den einzelnen Untersuchungsmonaten war der Körpermitteeinfluss auf die Parameter des ivGTT nur gering oder nicht nachweisbar (*Tab.38*). Auch über den sich während der Untersuchungen herauskristallisierenden günstigsten Untersuchungszeitraum von ≥ 12 und < 15 Monaten hat die Körpermitte keinen wesentlichen Einfluss auf die Parameter des ivGTT. Die Beziehungen waren nur gering, wenngleich auch aufgrund der Stichprobengröße von $n=199$ signifikant.

► Im favorisierten Untersuchungszeitraum (≥ 12 und < 15 Monate) ist die annähernd **körpermitteunabhängige** Ermittlung der **Parameter** des ivGTT möglich.

5.6. Populationsgenetischer Einfluss auf die Parameter

Die signifikante Beeinflussung der Glucoseclearance und des Insulinspiegels der Folgegeneration durch die Elterntiere ist in mehreren Untersuchungen bestätigt (Flach et al. 1984; Moriya et al. 1988; Francis et al. 1990). Dies kann sich letztendlich in einem Unterschied zwischen verschiedenen Populationen manifestieren.

► Zwischen den Stichproben der untersuchten **HF-** und **SB-** Populationen liegen **populationsgenetische Unterschiede** vor.

Die Mecklenburger HF- Färsen zeichneten sich dabei durch eine größere Glucosetoleranz verbunden mit einem größeren Regelaufwand zur Wiederherstellung der Glucosehomöostase aus. Vergleichbare Umwelt- und Aufzuchtbedingungen der Färsengruppen minimierten mögliche phänotypische Differenzen in den Merkmalsausprägungen. Dass aber vor allem die gesichert erblichen (Flach et al. 1984; Moriya et al. 1988; Francis et al. 1990) und in ihrer Ausprägung durch die Umwelt kaum veränderbaren (siehe monozygote Zwillinge) Insulinparameter signifikant differierten, unterstreicht dies besonders (Tab.39).

Bei den höheren Durchschnittswerten der Parameter Glucosemaximum, maximaler Glucoseanstieg sowie Glucoseflächenäquivalent der mecklenburgischen Färsen (Gruppe 1) kann ein Artefakt wiederum nicht ausgeschlossen werden. Die mittels Bandmaßszung ermittelten Körpermasse waren subjektiv betrachtet möglicherweise zu hoch, was eine erhöhte Glucosezufuhr im ivGTT nach sich ziehen würde.

Gleiche durchschnittliche Konzentrations- und zeitabhängige Glucosehalbwertszeiten (T_{Konz} und $T_{\text{Zeit}} = 47,9$ min) der Färsengruppe 2 („Warschau“) liegen in gleichen Anfangs- und Endpunkten der Berechnung begründet. Ein Glucosemaximum von durchschnittlich 12,5 mmol/l in der 7. Testminute führt in der 14. Testminute zu durchschnittlichen Konzentrationen von etwa 10,5 mmol/l. Liegt die infundierte Glucosedosis höher, erhöht sich die Serumglucosekonzentration in der 14. Minute und die renal verstärkt ausgeschiedene Glucose wird in die Berechnung der insulinbedingten Glucoseclearance bzw. der Glucosehalbwertszeiten sowie der anderen Parameter des ivGTT mit einbezogen. Die Differenz von etwa 4 min zwischen T_{Konz} und T_{Zeit} (43 und 38,9 min) bei den mecklenburgischen Färsen (Färsengruppe 1) kann als direktes Indiz dafür gewertet werden. Die relative Abweichung von zeit- und konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeiten untereinander beträgt dabei über den Berechnungszeitraum etwa 10% (ca. 4 min).

5.7. Vergleich der Parameter des ivGTT zwischen Erstlaktation und Färsenalter

► Vergleicht man Parameter des ivGTT im Färsenalter und in verschiedenen Laktationsphasen, so ist die untersuchte erste **Mittellaktation** am ehesten mit den Werten aus dem Färsenalter vergleichbar.

Dies gilt speziell für die Insulinparameter. Tiere mit über- oder unterdurchschnittlicher Insulinausschüttung im Färsenalter weisen eine solche auch in der ersten **Mittellaktation** auf (Tab.41). Allerdings ist dann das Insulinniveau insgesamt niedriger.

Bedingt durch die Milchsekretion zeigen die laktierenden Tiere eine auf einem deutlich geringeren Glucoseniveau eingepegelte Glucosehomöostase. Zu erkennen ist dies an geringeren Glucosebasalwerten, Glucosemaxima und auch Glucoseflächenäquivalenten (G_A). Allerdings sind die Glucoseflächenäquivalente oberhalb der Glucosebasalwerte (ΔG_A) sowie die zeitbezogenen Glucosehalbwertszeiten (T_{Zeit} , ca. 41 und 43 min) zu beiden Testzeitpunkten ähnlich, was für eine analoge Leistung bei der Wiederherstellung der Glucosehomöostase spricht. Erreicht wird dies im Färsenalter durch einen relativ höheren

Regelaufwand mit einer durchschnittlich etwa viermal so starken Insulinausschüttung (Tab.41). Der (insulinunabhängige) Glucosesog der Milchdrüse gleicht in diesem Laktationsstadium die mit dem Alter zunehmende Insulinresistenz verbunden mit steigenden Glucosehalbwertszeiten (Burkert 1998) annähernd aus. Es bestätigt sich auch hier, dass die Insulinfunktion eine genetisch festgelegte tierindividuelle Größe ist, da zwischen den Insulinparametern $\ln I_0$, $\ln I_{max}$, $\ln \Delta I$ sowie dem Regelaufwand $\ln(\Delta I/\Delta G_A)$ mittlere lineare Zusammenhänge zwischen Färsenalter und erster Mittellaktation nachgewiesen wurden.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse des ivGTT im Färsenalter und in der Hoch- bzw. **Frühlaktation** derselben Tiere führt nur zu wenigen Gemeinsamkeiten (Tab.40). Dies gilt sowohl für die Mittelwerte als auch die Korrelationen zwischen den Parametern.

Die **Glucoseaufnahme durch die Milchdrüse** übt in diesem Laktationsstadium den **größten Einfluss** auf den Glucosostoffwechsel aus. Kurze Glucosehalbwertszeiten bei geringen Insulinspiegeln bestätigen dies. Als Indiz kann auch das fast vollständige Fehlen der linearen Zusammenhänge zwischen den Testzeitpunkten der Einzeltiere gewertet werden (Ausnahme: $r=0,52$; $p<0,05$ bei den Insulinbasalwerten). Die tierindividuell unterschiedliche und in diesem Versuch nicht betrachtete Milchleistung überdeckt anscheinend die tiereigenen und z.B. zu den Zeitpunkten Färsenalter/ Mittellaktation bzw. bei Bullen in verschiedenen Aufzuchtstadien vergleichbaren Insulinparameter.

Die auffallend ähnlichen konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeiten in der **Frühlaktation** und im Färsenalter (T_{Konz} , Tab.40) beruhen auf dem geringeren Glucosenuveau in der Hochlaktation und geringeren Glucosemaxima. Demzufolge setzt hier die Berechnung der T_{Konz} viel früher ein (durchschnittlich ca. 10. min post inj.) als bei den ivGTT im Färsenalter (Abb. 13 und 16). Im Färsenalter erschienen subjektiv dazu das durch Brustumfangsschätzung ermittelte Körpergewicht und demzufolge die ermittelte Glucosedosis zu hoch. Die T_{Konz} -Berechnung begann bedeutend später (durchschnittlich ca. 19. min, Tab.20). Eine stärkere oder schwächere Insulinwirkung vor allem zum Ende der Berechnung hin (wenn durch den Abbau des Insulins nicht mehr alle Rezeptoren besetzt sind und die Insulinwirkung sinkt) kann ebenfalls zu derartiger Verkürzung oder Verlängerung der konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit führen.

In der **Spätlaktation** hat die Milchleistung anscheinend keinen so großen Einfluss auf die Parameter des ivGTT mehr (Tab.42). Die Glucosehalbwertszeiten der laktierenden Kühe liegen wieder über den im Färsenalter ermittelten Werten (mit dem Alter zunehmende Rückenfettdicke und Insulinresistenz); das auf den Glucosereiz ausgeschüttete Insulin liegt allerdings aufgrund des immer noch vorhandenen Glucoseverbrauches durch die Milchdrüse deutlich unter den im Färsenalter ermittelten Werten. Aufgrund des geringen Stichprobenumfanges ($n=7$) sind weitere Aussagen schwierig. Auffällig sind jedoch die tendenziell zu beobachtenden mittleren Korrelationen (Ausnahmen: $\ln T_{Konz}$, $\ln I_0$ und G_0) der Parameter zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Sie können als Hinweis auf eine tierindividuelle Ausprägung des Glucose-/ Insulinstoffwechsels angesehen werden.

6. Schlussfolgerungen

1. Der ivGTT stellt eine einfache, **zuverlässige und effektive Methode** zur Charakterisierung der **Stoffwechselveranlagung** bei Rindern dar. Das Vorliegen von vergleichbaren physiologischen Parametern lange vor Einsatz der realen Leistung eröffnet auch die Möglichkeit, die Zuchtwertschätzung bei Zuchtbullen zu ergänzen.

2. Die ermittelten **Testergebnisse** stimmen weitgehend mit den Literaturwerten überein. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollten **zwingend methodische Standards** für die Parameterbestimmung festgelegt und eingehalten werden.

3. **Hohe Glucosekonzentrationen** ziehen **höhere Glucoseumsatzraten** nach sich, **niedrigeren Glucosekonzentrationen** folgen **niedrigere Glucoseumsatzraten**. Die Parameter des ivGTT sind daher in verschiedenen Untersuchungen (Burkert 1998, Reinecke 1993, Weber 2006) nicht direkt miteinander vergleichbar, wenn die Algorithmen zur Berechnung der Parameter des ivGTT oder auch die Glucosedosis variieren.

In der zeitgebundenen Halbwertszeitberechnung (Burkert, 1998) können Differenzen durch unterschiedliche Serumglucosekonzentrationen am Anfangspunkt der Berechnungen auftreten.

Bei der konzentrationsgebundenen Halbwertszeitberechnung (Reinecke 1993) ist dies durch unterschiedlich lange Zeiträume nach der Glucoseinfusion verbunden mit unterschiedlichem Insulinabbau bei den Probanden möglich.

Es können vor allem bei **Tieren mit langsamem Glucoseabbau, längeren Glucosehalbwertszeiten** und / oder **hohen Glucosemaxima** erhebliche **Unterschiede** zwischen verschiedenartig berechneten Glucosehalbwertszeiten desselben ivGTT auftreten.

Folgende **Lösungsmöglichkeiten** dieser Problematik sind denkbar:

A) Es wird der **Durchschnitt von zeitabhängiger und konzentrationsgebundener Glucosehalbwertszeit** gebildet. Ist die T_{Zeit} methodenbedingt klein (z.B. Glucosekonzentration in der 14. min hoch, Glucoseumsatzrate hoch), dann ist die T_{Konz} umso länger (weil sich der Zeitpunkt 10,5 mmol/l bei hoher Ausgangsglucosekonzentration nach hinten verschiebt). Der methodische Einfluss von renaler Glucoseausscheidung und Seruminsulinabbau kann so abgemildert werden. Liegen die beiden Halbwertszeiten zu weit auseinander, sollte der Test wiederholt werden, um Fehler durch überhöhte Glucosedosis oder Stress / Adrenalinausschüttung auszuschließen. Eine willkürlich festzulegende und als sinnvoll erachtete Differenz sollte 30% bis 40% nicht überschreiten. Im optimalen Fall gleichen sich beide Halbwertszeiten.

Die Überprüfung dieser Variante könnte durch Überarbeitung der Rohdaten aus vergangenen Untersuchungen (Burkert 1998, Reinecke 1993, Weber 2006) sowie deren Verknüpfung mit den inzwischen vorhandenen Zuchtwerten der Tiere geschehen.

B) Die infundierte **Glucosemenge** wird weiter gesteigert (deutlich **über 1 g/kg metabolisches Körpergewicht**), dann wären Insulinausschüttung und insulinbedingte Glucoseelimination stets maximal. Der durch renale Ausscheidung auftretende Fehler wäre bei allen Versuchstieren vorhanden. Als vergleichbare Fehlergröße kann der renale Efflux so möglicherweise vernachlässigt werden bzw. tritt im Verhältnis zum insulinbedingten Glucoseumsatz in den Hintergrund.

Zur Überprüfung sind weitere Untersuchungen mit verschiedenen erhöhten Glucosedosen nötig.

C) Die infundierte Glucosedosis wird verringert, um die renale Ausscheidung zu minimieren. Dies stellt nur eine theoretische Möglichkeit dar, da durch die sehr niedrige Nierenschwelle der Rinder eine Auslenkung der Serumglucosekonzentration deutlich über das physiologische Maß hinaus ohne renale Glucoseausscheidung nicht möglich ist.

4. Konzentrations- und zeitabhängig berechnete Glucosehalbwertszeiten sind in den meisten Fällen aufgrund der renalen Glucoseausscheidung **nicht direkt vergleichbar**.

5. Zur Betrachtung des **Regelaufwandes** ist das Produkt $I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$ **sehr gut geeignet**. Niedrige Glucosehalbwertszeiten bei geringen Insulin-maximalkonzentrationen bewirken kleine Produkte (effektive Insulinwirkung, geringer Regelaufwand) und große Halbwertszeiten bei hohen Insulinkonzentrationen große Produkte (herabgesetzte Insulinwirkung, großer Regelaufwand zur Wiederherstellung der Glucosehomöostase).

Der Regelaufwand wird eindeutiger charakterisiert als mittels des Quotienten Insulinflächenäquivalent oberhalb des Basalwertes / Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Basalwertes ($\Delta I_A / \Delta G_A$; z.B. Burkert 1998, Reinecke 1993, Weber 2006) bzw. maximaler Insulinanstieg / Glucoseflächenäquivalent oberhalb des Basalwertes ($\Delta I / \Delta G_A$, Analogon dazu in den eigenen Untersuchungen). Geringe Insulinausschüttung und schneller Glucoseabbau (effektive Insulinwirkung) können hier den gleichen Regelaufwand bzw. Quotienten vortäuschen wie eine große Insulinausschüttung und ein langsamer Glucoseabbau (herabgesetzte Insulinwirkung).

6. Bei den untersuchten Tieren könnte auf eine **basale Insulinmessung** verzichtet werden. Sie weist die geringste Variation aller Parameter und nur einen sehr geringen Alterseinfluss auf. Zur **Nüchternheitskontrolle** im Feldversuch kann sie aber dennoch beibehalten werden.

7. Zur Bestimmung der **maximalen Insulinreaktion** ist die Messung in der **14. min post inj.** ausreichend, die Aussagen von Weber (2006) können bestätigt werden. Die ermittelten Zusammenhänge der Insulinkonzentration in der 14. min post inj. zu den über den gesamten Versuchszeitraum gemessenen Insulinparametern sind mit Korrelationen von 0,96 bis 0,99 ($p < 0,001$) sogar geringgradig höher als in den Untersuchungen von Weber (2006).

8. Das **Alter** übt, wie bereits in der Literatur beschrieben (Reinecke 1993, Burkert 1998, Weber 2006), auch in diesen Untersuchungen den **größten Einfluss** auf die Glucosetoleranz und die **Parameter des ivGTT** in allen Versuchstiergruppen aus.

Zur Erzielung objektiver und vergleichbarer Messergebnisse ist das **Zeitfenster zwischen ≥ 12 und < 15 Monaten** besonders gut geeignet.

Der Parameter des ivGTT und speziell die Glucosehalbwertszeiten zeigen in diesem Entwicklungsabschnitt den geringsten Alterseinfluss. Die altersbedingte Zunahme der Glucosetoleranz liegt vor diesem Zeitraum, die mit zunehmendem Körperfettgehalt steigende Insulinresistenz beginnt danach.

Die Körpermasseentwicklung hat in diesem Zeitraum keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die Parameter.

9. Die **Insulinkonzentrationen** zeigen über alle Altersstufen hinweg die stabilsten wiederholbaren bzw. vergleichbaren Werte bei Tieren. Sie ist bei monozygoten Zwillingsstieren durch eine differenzierte Fütterung nicht beeinflussbar. Dies weist auf eine **genetische Determinierung** der Insulinsekretion hin.

10. Die **periphere Glucoseutilisation** und die **Insulinsensibilität der peripheren Gewebe** sind in ihrer phänotypischen Merkmalsausprägung bezüglich der Parameter des ivGTT **durch eine Diät beeinflussbar**. Für die **Vergleichbarkeit von Ergebnisse des ivGTT** ist demnach die **standardisierte Aufzucht** mit vergleichbaren Rationen nötig.

11. Zwischen genotypisch verschiedenen Färsengruppen lässt sich für alle Parameter des ivGTT ein Unterschied nachweisen. Unterschiedliche Insulinniveaus der Gruppen bestätigen den genetischen Unterschied zwischen den Stichproben.

12. Erstlaktierende Tiere in der Mittellaktation zeigen Glucosehalbwertszeiten vergleichbar den Messungen im Färsenalter und mittlere bis hohe Korrelationen der Insulinparameter bei insgesamt herabgesetztem Insulinniveau und Regelaufwand. In der Hochlaktation übt die Milchsekretion den größten Einfluss auf den Glucoseumsatz und die Glucosetoleranz aus.

7. Zusammenfassung

Untersuchungen zu methodischen und tierindividuellen Einflussfaktoren auf die Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztestes an weiblichen und männlichen Jungrindern sowie erstlaktierenden Milchkühen

An 581 männlichen und weiblichen Jungrindern der Rassen Holstein- Friesian und Schwarzbunt im Alter zwischen 4 und 22 Monaten sowie an 72 erstlaktierenden Kühen wurden insgesamt 971 intravenöse Glucosetoleranztests durchgeführt. Nach einer 12- bis 16- stündigen Hungerphase bei freier Wasserverfügbarkeit wurden jeweils folgende Glucose- und Insulinparameter bestimmt: Basalkonzentrationen, Maximalkonzentrationen, maximale Anstiege der Konzentrationen über die Basalspiegel sowie die Flächenäquivalente. Es wurden zwei verschiedene, in der Literatur beschriebene Glucosehalbwegszeiten errechnet. Des Weiteren wurde der Regelaufwand zur Wiederherstellung der Glucosehomöostase ermittelt.

Ziele der Arbeit waren die Untersuchung der Einflussfaktoren Alter, Fütterung, Populationszugehörigkeit und Laktationsstadium sowie die methodische Betrachtung der Parameter des ivGTT.

Die ermittelten Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Literaturangaben überein. Dabei sind nur Parameter direkt vergleichbar, welche nach derselben Methode berechnet wurden. Mit unterschiedlichen Methoden berechnete Glucosehalbwegszeiten (konzentrationsabhängig, zeitabhängig) sind nicht vergleichbar.

Das Alter übte den größten Einfluss auf die Glucosetoleranz im Jungrindalter aus. Die Ergebnisse des ivGTT an laktierenden Kühen wurden durch das Laktationsstadium am stärksten beeinflusst. An monozygoten Zwillingstieren konnte die Beeinflussung der Glucosetoleranz durch eine unterschiedliche Fütterung gezeigt werden. Die an diesen Tieren ermittelten stabilen Insulinkonzentrationen deuten auf eine genetische Determinierung der Insulinsekretion hin. Zwei genotypisch unterschiedliche Färsengruppen wiesen Differenzen bei allen Parametern des ivGTT auf.

Die Untersuchungen lassen schlussfolgern, dass der günstigste Zeitraum zur Durchführung des ivGTT im Jungrindalter zwischen ≥ 12 und < 15 Monaten liegt. Für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist es wichtig, standardisierte Umwelt- bzw. Fütterungsbedingungen sowie normierte Methoden zur Ermittlung der Parameter des ivGTT festzulegen.

Summary

Examinations to detect the influence of methodical factors and animal individual factors on the results of the intravenous glucose tolerance test with female and male young dairy cattle and first lactating dairy cows

971 intravenous glucose tolerance tests (ivGTT) have been carried out on 581 male and female young dairy cattle (Holstein Friesian, German Black and White)

between 4 and 22 month and also 72 first lactating dairy cows. Following parameters of glucose and insulin were determined, while all animals had a 12- 16 hours diet by free choice of water intake: basal concentrations, maximal concentrations, maximum concentrations above the basal levels as well as area equivalents. Two different half-lives of glucose as described in literature were calculated. Furthermore regularizing expenditure of the regeneration of the glucose homeostasis was detected.

Targets of the study were the investigation of the factors age, feeding, belonging to a population and lactation stage and also the methodical inspection of the parameters of the ivGTT.

The results are largely common with literature references. Only with the same method calculated parameters are directly comparable. Glucose half- lifes which were computed with different methods (time dependent or concentration dependent) are incomparable.

The age had the most influence to the glucose tolerance at the juvenile age. Lactation stage mostly influenced the results of the ivGTT on lactating dairy cows. The influence of a diverse feeding on the glucose tolerance on female monozygotic twin heifers was shown. Solid insulin concentrations ascertained on these twin heifers can be interpreted as a genetic determination. Two other genotype- different heifer populations displayed various results at all parameters of the ivGTT.

The study showed that the most favourable point in time to run an ivGTT during juvenile age is between ≥ 12 und < 15 months. Normalized environment- and feeding- conditions as well as standardized methods for the parameter determination are important for the comparability of the results.

8. Literaturverzeichnis

ADAM, F. (1983):

Enzymaktivitäten und Substratkonzentrationen bei Milchkühen untersucht im Blut von monozygoten Zwillingen

Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte, 1983

ANDERSON, D.E.; MONKE, D.R.; SILVEIRA, F.; AYERS, W.; RINGS, D.M. (2000):

Determination of serum Insulin concentration during intravenous glucose tolerance testing of healthy bulls

Am J Vet Res. 2000, 61: 1, 61-63

ARNER, P.; EINARSSON, K.; EWERTH, S.; LIVINGSTON, J. (1986):

Studies of the human liver insulin receptor in noninsulin-dependent diabetes mellitus

J Clin Invest. 1986, 77: 1716 - 1718

ARONSON, P.S.; BORON, W.F.; BOULPAEP, E.L. (2003):

Physiology of membranes

In: W.F.Boron and E.L.Boulpaep (Eds.): Medical Physiology, Saunders, Imprint of Elsevier Science, Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sydney, Toronto 2003: 50- 86

ASCHNER, B. (1909):

Demonstration von Hunden nach Extirpation der Hypophyse

Wien Klin Wochenschr. 1909, 49: 1730- 1731

ATHANASIOU, V.N.; PHILLIPS, R.W. (1978):

Effect of fasting on plasma metabolites and hormones in parturient dairy cows

Am J Vet Res. 1978, 39: 957 - 960

BARRETT, E. (2003):

The Endocrine System

In: W.F.Boron and E.L.Boulpaep (Eds.): Medical Physiology, Saunders, Imprint of Elsevier Science, Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sydney, Toronto 2003: 1003- 1102

BARTOS, S.; SKARDA, J.; BASE, J. (1970):

Effect of glucose, propionat and butyrate on the secretion of immunoreactive insulin in goats

Endocrinol Exp. 1970, 4: 157- 167

BAUMAN, D.E. (1991):

Bovine somatotropin: review of an emerging animal technology

J Dairy Sci. 1991, 74: 3913-3932

BEAVER, E.E.; WILLIAMS, J.E.; MILLER, S.J.; HANCOCK, D.L.; HANNAH, S.M.;

O'CONNOR, D.L. (1989):

Influence of breed and diet on growth, nutrient digestibility, body composition and plasma hormones of brangus and angus steers

J Anim Sci. 1989, 63: 2415 – 2425

BELL, A.W.; EHRHARDT, R.A. (2000):

Regulation of macronutrient partitioning between maternal and conceptus tissues in the pregnant ruminant

In: Cronje, P.B. (Hrsg.): Ruminant Physiologie, Digestion, Metabolism, Growth and Pepproduction; CAB, Wallingford, UK 2000: 3- 20

BENOIT, R.; ESCH, F.; BENNETT, H.P.J.; LING, N.; RAVAZZOLA, M.; ORCI, L.; MUFSON, E.J. (1990):

Processing of prosomatostatin
Metabolism 1990, Suppl. 2 (39): 22- 25

BERG, J.M.; TYMOCZKO, J.L.; STRYER, L. (2007):

Glykolyse und Gluconeogenese
In: Biochemie; Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin 2007: 466-507

BERGMAN, E.N.; REULEIN, S.S.; CORLETT, R.E. (1989):

Effects of obesity on insulin sensitivity and responsiveness in sheep
Am J Physiol. 1989, 257: E772 - E781

BHUVNESH, K.; NARENDRA, K.; KUMAR, B.; KUMAR, N. (2000):

Effect of altitude on some blood biochemical profile of 15 month old non-pregnant crossbred heifers
Indian J Ani Sci. 2000, 34 (2): 108-111

BIGNER, D.R.; GOFF, J.P.; FAUST, M.A.; BURTON, J.L.; TYLER, H.D.; HORST, R.L. (1996):

Acidosis effects on insulin response during glucose tolerance test in jersey cows
J Dairy Sci. 1996, 79 (12): 2182- 2188

BINES, J.A.; HART, I.C.; MORANT, S.V. (1983):

Endocrine control of energy metabolism in the cow: diurnal variations in the concentration of hormones and metabolites in the blood plasma of beef and dairy cows
Horm Metabol Res. 1983, 15: 330- 334

BLOCK, N.E.; BUSE, M.G. (1989):

Effects of hypercortisolemia and diabetes on skeletal muscle insulin receptor function in vitro and in vivo
Am J Physiol. 1989, 256: E39 - E48

BLUM, J.W.; KUNZ, P. (1981):

Metabolic effects of fasting in steers
Res Vet Sci. 1981, 31: 127- 129

BOGE, A.; SAUERWEIN, H.; MEYER, H.H.D. (1995):

IGF-I and insulin receptors in bovine skeletal muscle: Comparisons of different development ages, two different genotypes and various individual muscles
Exp Clin Endocrinol Diabetes 1995, 103: 99-104

BOSSART, M.A.; LEUENBERGER, H.; KUENZI, N.; BLUM, J.W. (1985):

Levels of hormones and metabolites, insulin response to glucose infusion, glucose tolerance and growth rates in different breeds of steers: Studies during and after an alpine sojourn
Z Tierzucht Zuchtungsbiol. 1985, 102: 23 - 33

BOUCHAT, J.-CL.; DOIZE, F.; PAGMAY, R. (1981):

Influence of diet and prolonged fasting in blood lipids, ketone bodies, glucose and insulin in adult sheep
Reprod. Nutrit. Dev. 1981, 21: 69- 82

BRAUN, U.; CURR, M.; DIENER, M.; OSSEN, P.; HAMMON, H.; BLUM, J.W. (2001):

Diabetes mellitus caused by pancreatitis in a bull
Schweiz Arch Tierheilkd. 2001, 143 (2): 99-104

- BREIER, B.H.; GLUCKMANN, P.D.; BASS, J.J. (1988):
Plasma concentrations of insulin-like growth factor-I and insulin in the infant calf: ontogeny and influence of altered nutrition
J Endocrinol. 1988, 119: 43-50
- BREVES, G.; LEONHARD-MAREK, S. (2005):
Verdauungsvorgänge in den Vormägen
In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): Physiologie der Haustiere;
Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 357-366
- BRICKHARDT, K.; GROCHOLL, G.; KÖNIG, G. (1989):
Studies on glucose metabolism in sheep during different stages of reproduction and in ketotic sheep using the intravenous glucose tolerance test
Zentralbl Veterinarvet A. 1989, 36 (7): 514- 529
- BRIDGES, J.P.; MACKENZIE, D.D.S.; FLUX, D.S. (1987):
Blood metabolite responses to catecholamine injections in heifers of high and low genetic merit for milkfat production
N Z J Agric Res. 1987, 30 (3): 291- 296
- BROCKMAN, R.P. (1993):
Glucose and short-chain fatty acid metabolism
in: J. M. FORBES u. J. FRANCE (Hrsg.): Quantitative Aspects of Ruminant Digestion and Metabolism.
CAB International, Wallingford, UK 1993: 249 - 265
- BROCKMAN, R.P. (1982):
Effect of adrenalin denervation on the glucose, insulin, and glucagon responses to exercise in sheep
Can J Physiol Pharmacol. 1982, 60: 1459- 1463
- BROCKMAN, R.P.; LAARVELD, B. (1986):
Effect of insulin on gluconeogenesis and the metabolism of lactate in sheep
Can J Physiol Pharmacol. 1986, 64: 1055- 1059
- BROMER, W.W.; BOUCHER, M.E.; KOFFERBERGER, J.E.Jr. (1971):
Amino sequence of bovine glucagon
J Biol Chem. 1971, 256: 2822- 2827
- BÜHL, A.; ZÖFEL, P. (2005):
SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows
Verlag Pearson Studium 2005
- CAHILL, C.F.jr.; ZOTTU, S; EARLE, A.S. (1957):
In vivo effects of glucagon on hepatic glycogen, phosphorylase and glucose-6-phosphatase
Endocrinology 1957, 60: 265- 270
- CAPUCO, A.V., AKERS, R.M. (2002):
Galactopoiesis, effects of hormones and growth factors
In: ROGINSKY, H.; FUQUAY, J.W.; FOX, P.F. (Hrsg.): Encyclopedia of dairy sciences;
Academic Press, London 2002: 1452-1458
- CARPENTIER, J.L. (1989):
The cell biology of the insulin receptor
Diabetologica 1989, 32: 627- 235

CHEEMA, M.A.; ISLAM, A.; ROOHI, N. (1997):

Insulin response and glycemic clearance following intravenous dextrose challenge in different reproductive phases of dwarf nanny goats
Pak J Zool. 1997, 29 (3): 231- 235

CONSTABLE, P.D.; MILLER, G.Y.; HOFFSIS, G.F.; HULL, B.L.; RINGS, D.M. (1992):

Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle
Am J Vet Res. 1992, 53: 1184 - 1192

CUMMINS, K.A.; SARTIN, J.L. (1985):

Response of insulin, glucagon and growth hormon to intravenous glucose challenge in cows fed high fat diets
J Dairy Sci. 1985, 70: 277 - 283

DANFAER, A.; TETENS, V.; AGERGAARD, N. (1995):

Review and experimental study on the physiological and quantitative aspects of gluconeogenesis in lactating ruminants
Comp Biochem Physiol. 1985, B 111: 201- 210

DAUGHADAY, W.H.; PARKER, K.A.; BOROWSKY, S.; TRIVEDI, B.; KAPADIA, M. (1982):

Measurement of somatomedin related peptides in fetal, neonatal, and maternal rat serum by insulin-like growth factor I radioimmunoassay, IGF II radioreceptor assay, and multiplication-stimulated activity RRA after acid-ethanol extraction
Endocrinology 1982, 110: 575-581

DE BOER, G.; KENNELLY, J.J. (1989):

Effect of somatotropin injection and dietary protein concentration on milk yield and kinetics of hormones in dairy cows
J Dairy Sci. 1989, 72: 419 - 428

DE JONG, A. (1982):

Patterns of plasma concentrations of insulin and glucagon after intravascular and intraruminal administration of volatile fatty acids in the goat
J Endocrinol. 1982, 92: 357- 370

DIENER, M. (2000):

Vegetatives Nervensystem
In: Löffler, G.; Petrides, P.E.; (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie 2000: 100-109

DIRKSEN, G. (2006):

Krankheiten des Labmagens
In: Dirksen, G.; Gründer, H.-D.; Stöber, M. (Hrsg.): Innere Medizin und Chirurgie des Rindes; Blackwell Verlag GmbH, Berlin, Wien 2006: 473- 513

DÖCKE, F.; KEMPER, A. (1994):

Nebennierenmark
In: Döcke, F. (Hrsg.): Veterinärmedizinische Endokrinologie, Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart 1994: 357- 374

DUCKWORTH, W.C. (1988):

Insulin degradation: mechanisms, products and significance
Endocr Rev. 1988, 9: 319- 345

EL MUNSHID, H.A.; HOLST, J.J.; LUNDQUIST, I.; LUNDQUIST, G.; HAKANSON, R. (1983):
Role of the kidneys in elimination of glucagon, insulin, secretin and somatostatin in the rat
Acta Physiol Scand. 1983, 117: 27- 31

ENGELHARDT, W.V. (2005):

Kreislauf

In: Engelhardt,W.v.; Breves,G.; (Hrsg.): *Physiologie der Haustiere*; Enke im Hippokrates
Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 171-191

ETHERTON, T.D.; BAUMAN, D.E.; ROMANS, J.R.J. (1977):

Role of glucagon

J Anim Sci. 1977, 44: 100 - 106

EULITZ-MEDER, C.; FUHRMANN, H.; SALLMANN, H.P.; GELDERMANN, H. (1988):

Metabolic loading tests for the evaluation of potential performance in dairy cattle

Dtsch Tierarztl Wochenschr. 1988, 95 (7): 268- 271

FALLERT-MÜLLER, A., HILLER, K., LINDEQUIST, U., MELZIG, M.F. (2006):

Lexikon der Biochemie

FASSHAUER, M.; KLEIN, J.; BLÜHER, M.; PASCHKE, R. (2004):

Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas

Dtsch Arztebl. 2004; 101(51-52): A-3491 / B-2949 / C-2792

FISCHER, U. (1994):

Pankreas

In: Döcke,F. (Hrsg): *Veterinärmedizinische Endokrinologie*, Gustav Fischer Verlag Jena,
Stuttgart 1994: 609- 647

FISCHER, U.; HOMMEL, H.; ZIEGLER, M.; NOWAK, W.; VON DORSCH, H. (1976):

Pancreatic juice insulin excretion after glucose loading and meal ingestion in normal and
vagotomized dogs

Endokrinologie 1976, 68: 327- 337

FLACH, D.; DZAPO, V.; WASSMUTH, R. (1984):

Stoffwechselfparameter als Indikatoren für die Leistungsveranlagung von Rindern. 1.

Beziehungen von Schilddrüsenhormon, Insulin, Kreatinin- Kinase, Glutamat- Dehydrogenase
und Glutathion- Reduktase zu Kriterien der Milchleistung

Z Tierzucht Zuechtungsbiol. 1984, 101: 188 - 197

FLOYD, J.C.; FAJANS, S.S.; PEK, S.; CHANCE, R.E. (1977):

A newly recognized pancreatic polypeptide: plasma levels in health and disease

Recent Prog Horm Res. 1977, 33: 519- 570

FRANCIS, S.M.; BICKERSTAFFE, R.; O'CONNELL, D. (1990):

The insulin status of sheep with genetic differences in glucose tolerance and carcass
composition

Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production 1990, 50: 93- 96

FRANDSON, R.D.; WILKE, W.L.; FAILS, A.D FRANDSON, R.D. (2003):

Endocrinology

In: Frandson,R.D. (Hrsg.): *Anatomy and Physiology of Farm Animals*; Lea & Febiger,
Philadelphia 2003: 481- 506

FROMM, M.; HIERHOLZER, K. (2005):

Niere

In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 277-301

GÄBEL, G. (2005):

Wasser- und Elektrolythaushalt, Kompartimentierung des Körperwassers

In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 307-312

GARVEY, W.T.; MAIANU, L.; HUECKSTEADT, T.P.; BIRNBAUM, M.J.; MOLINA, J.M.; CIARALDI, T.P. (1991):

Pretranslational suppression of a glucose transporter protein causes insulin resistance in adipocytes from patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity
J Clin Invest. 1991, 87 (3): 1072-1081

GEISHAUSER, T. (1995)

Abomasal displacement in the bovine - a review on character, occurrence, aetiology and pathogenesis

J Vet Med. 1995, A 42 (4): 229 - 251

GEISHAUSER, T.; REICHE, D.; SCHEMANN, M (1998):

In vitro motility disorders associated with displaced abomasum in dairy cows
Neurogastroenterol Mot. 1998, 10: 395 - 401

GELLERT, W.; KÜSTNER, H.; HELLWICH, M.; KÄSTNER, H.; REICHARDT, H. (1974):
Höhere Rechenarten

in: Kleine Enzyklopädie Mathematik

VEB Bibliographisches Institut Leipzig 1974: 49- 75

GERICH, J.E.; CHARLES, M.A.; GRODSKY, G.M. (1976):

Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion

Annu Rev Physiol. 1976, 38: 353- 388

GIESECKE, D.; ABDO, M.S.; RADTKE, J. (1987):

Plasma cholesterol and glucose tolerance in cows with high milk yield

Adv Anim Physiol Ani Nutr. 1987, 18: 31- 42

GIESECKE, D.; STANGASSINGER, M.; VEITINGER, W. (1987b):

Plasma-Insulin und Insulinantwort bei Kühen mit hoher Milchleistung

Fortschr Tierphysiol Tierernähr. 1987, 18

GIESECKE, D.; WIESMAYR, S.; ERTL, A. (1987a):

Plasmaglycerides, insulin level and affinity of insulin receptors on erythrocytes in cows with high milk yield

Fortschr Tierphysiol Tierernähr. 1987, 18: 70- 79

GRAF, F. (1981):

Genetische Einflüsse auf Enzymaktivitäten und Metabolitenkonzentrationen im Blut als Belastungskriterien für Milchkühe

München, Habilitationsschrift 1981

GREMLICH, S.; RODUIT, R.; THORENS, B. (1997):

Posttranslational degradation of GLUT-2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic β -cells

J Biol Chem. 1997, 272: 3216 – 3222

GRINARI, J.M.; MCGUIRE, M.A.; DWYER, D.A.; BAUMAN, D.E.; BARBANO, D.M.; HOUSE, W.A. (1997):

The role of Insulin in the regulation of milk protein synthesis in dairy cows
J Dairy Sci. 1997, 80: 2361-2371

GROTH, W.; SCHWAB, M.; GRÄNZER, W.; PIRCHNER, F. (1983):

Die Wirkung von Nahrungsentzug auf das Körpergewicht und stoffwechsellrelevante Blutbestandteile von Kälbern und Besamungsbullen
Dtsch Tierarztl Wochenschr. 1983, 90: 341- 384

GRÜTTER, R.; BLUM, J.W. (1991):

Insulin and glucose response in neonatal calves after peroral insulin and intravenous glucose administration
Reprod Nutr Dev. 1991, 31: 389 - 397

GUEORGUIEV, I.P.; GUEORGUIEVA, T.M.; TOMOV, T.A. (1995):

Relationship between milk secretion intensity, cortisol, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerol in dairy cows
Rev Med Vet. 1995, 146 (5): 357- 362

GUERINO, F. (1989):

Metabolic and endocrine responses of growing steers to increased postruminal protein supply
Diss., University of Maryland, College Park 1989

HARBER, R.S.; WEINSTEIN, S.P. (1992):

Role of glucose transporters in glucocorticoid- induced insulin resistance
Diabetes 1992, 41: 728 - 735

HART, I.C. (1983):

Endocrine control of nutrient partition in lactating ruminants
Proc Nutr Soc. 1983, 42: 181 - 194

HART, I.C.; BINES, J.A.; MORANT, S.V.; RIDLEY, J.L. (1978):

Endocrine control of energy metabolism in the cow: Comparison of the levels of hormones and metabolites in the plasma high and low yielding cattle at various stages of lactation
J Endocrinol. 1978, 77: 333- 345

HART, I.C.; MORANT, S.V.; ROY, J.H.B. (1981):

A note on the variability of hormone concentrations in twice-weekly blood samples taken from heifer calves during the first 110 days of life
Anim Prod. 1981, 32: 215 - 217

HARTMANN, H. (1994):

Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel
In: Hartmann, H.; Meyer, H. (Hrsg.): Klinische Pathologie der Haustiere, Gustav Fischer Verlag Jena 1994: 92- 107

HARTMANN, H. (1994a):

Funktionsstörungen des Magen-Darm-Kanals
In: Hartmann, H.; Meyer, H. (Hrsg.): Klinische Pathologie der Haustiere, Gustav Fischer Verlag Jena 1994: 324- 390

- HARTMANN, H.; GÜNTHER, H.; LESCHE, R. (1982):
Zur Funktion des endokrinen Pankreas beim Rind.
2. Mitteilung: Entwicklung der kohlenhydratabhängigen Funktionsfähigkeit sowie Reaktion
der Hormondrüse auf eine infektiöse Durchfallerkrankung
Arch Exp Veterinarmed. 1982, 36: 399 - 416
- HASEGAWA, S.; SAKO T.; KOYAMA, H.; MOTOYSHI, S. (1992):
Glucose utilization in cats, dogs and cows measured by euglycemic insulin clamp
technique
J Vet Med Sci. 1992, 54(3): 583 – 584
- HENRICSON, B.; JONSSON, G.; PEHRSON, B. (1977):
"Lipid Pattern", glucose concentration, and ketone body level in the blood of cattle
Zentralbl Veterinarmed A. 1977, 24: 2: 89-102
- HERZOG, K. (2001):
Versuche zur pankreatischen Insulin- Response von trockenstehenden und laktierenden
Kühen sowie Kühen mit Leberverfettung mittels intravenösem Glucosetoleranztest und
hyperglykämischer Clamp- Technik
Tierärztliche Hochschule Hannover, Diss., 2001
- HOCQUETTE, J.F.; BALAGE, M. (1996):
Facilitative glucose transporters in ruminants
Proc Nutr Soc. 1996, 55: 221- 236
- HORINO, M.; MACHLIN, L.J.; HERTELENDY, F.; KIPNIS, D.M. (1968):
Effect of short chain fatty acids on plasma insulin in ruminant and non-ruminant species
Endocrin. 1968, 83: 118- 128
- HOSTETTLER-ALLEN, R.L.; TAPPY, L.; BLUM, J.W. (1994):
Insulin resistance, hyperglycemia and glucosuria in intensively milk-fed calves
J Anim Sci. 1994, 72: 160 - 173
- HUGI, D.; TAPPY, L.; SAUERWEIN, H.; BRUCKMAIER, R. M ; BLUM, J.W. (1998):
Insulin-dependent glucose utilization in intensively milk-fed veal calves is modulated
by supplemental lactose in an age-dependent manner
J Nutr. 1998, 128 (6): 1023 - 1030
- HUNTINGTON, G.B. (1997):
Starch utilization by ruminants: from basics to the bunk
J Ani Sci. 1997, 75; 852- 867
- ITOH, F.; OBARA, Y.; FUSE, H.; ROSE, M.T.; OSAKA, I.; TAKAHASHI, H. (1997):
Effects of cold exposure on responses of plasma insulin, glucagon, and metabolites in
heifers
J Ani Physiol Ani Nutrit. 1997, 78 (1): 31- 41
- ITOH, F.; OBARA, Y.; FUSE, H.; ROSE, M.T.; OSAKA, I.; TAKAHASHI, H. (1998):
Effects of heat exposure on plasma insulin, glucagon and metabolites in response to
nutrient injection in heifers
Comp Biochem Physiol. 1998, 119 (2): 157- 164
- KAHN, C.R. (1980):
Role of insulin receptor in insulin resistant states
Metabolism 1980, 29: 455 - 466

KAHN, C.R. (1978):

Insulin resistance, insulin insensitivity and insulin unresponsiveness: A necessary distinction
Metabolism 1978, 27: 1893- 1902

KANEKO, J.J. (1997):

Appendix VIII: Blood Analyte Reference Values In Large Animals

In: Kaneko, J.J. (ed.): Clinical biochemistry of domestic animals.; 5th ed., Academic Press,
Hacourt Brace Janovich, New York, Berkeley, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toroto 1997:
886- 891

KANITZ, W.; BECKER, F.; DIETL, G.; REINSCH, N.; STAUFENBIEL, R. (2003)

Beziehung zwischen Milchleistung, Energieversorgung und Fruchtbarkeit unter den
Bedingungen von Hochleistung beim Rind
Züchtungskunde 2003, 75: 489-498

KARG, A. (1989):

Insulin, Glukagon, Wachstumshormon, Glukose und Freie Fettsäuren im Blut von Kühen der
Rassen Deutsche Schwarzbunte und Deutsches Fleckvieh während der Hochlaktation
Diss., Ludwig- Maximilians- Universität, München 1989

KARG,H. (1994):

Hormonale Regulation des Wachstums

In: Döcke,F. (Hrsg.): Veterinärmedizinische Endokrinologie, Gustav Fischer Verlag Jena,
Stuttgart 1994: 176- 203

KELLER, U.; GERBER, P.P.; STAUFFACHER, W. (1988):

Fatty acid-independent inhibition of hepatic ketone body production by insulin in humans
Am J Physiol. 1988, 254: E694 - E701

KENNEDY, A.D.; TEKPETEY, F.R.; INGALLS, J.R.; PALMER, W.M. (1987):

Effect of stage of lactation and diet on serum insulin level and mononuclear leukocyte insulin
receptor characteristics in dairy cows
Can J Anim Sci. 1987, 67: 721 - 733

KITCHEN, D.L.; ROUSSEL, A.J.jr. (1990):

Type 1 diabetes mellitus in a bull

J. Am. Vet. Med. Ass. 1990, 197 (6): 761- 763

KLUG, F.; FRANZ, H. (1991):

Breeding aspects of ketosis occurrence in dairy cows

Monatsh Veterinarmed. 1991, 46 (16): 573- 575

KOUIDER, S.; KOLB, E. (1980):

Untersuchungen über das Verhalten der Konzentration an Glukose, an Fruktose, an Insulin
und an freien Fettsäuren im Blutplasma sowie an Laktat und Pyruvat im Blut von Rindern
nach i.v. Infusion von Adrenalin, von Insulin und von Noradrenalin

Arch Exp Veterinarmed. 1980, 34 (2): 247- 257

KUNZ, P.L. (1982):

Der Einfluss des Fütterungsniveaus vor und nach dem Abkalben auf das Auftreten von
Stoffwechselerkrankungen bei der Milchkuh

Diss., ETH Zürich, 1982

- LAARVELD, B.; CHRISTENSEN, D.A.; BROCKMAN, R.B. (1981):
The effect of insulin on net metabolism of glucose and amino acids by the bovine mammary gland
Endocrinology 1981, 108: 2217-2221
- LANGHANS, W.; LUTZ, T.; SCHARRER, E. (2005):
Regulation der Nahrungsaufnahme
In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 601-613
- LEAN, I.J.; FARVER, T.B.; TROUTT, H.F.; BRUSS, M.L.; GALLAND, J.C.; BALDWIN, R.L.; HOLMBERG, C.A.; WEAVER, L.D. (1992):
Time series cross correlation analysis of postparturient relationships among serum metabolites and yield variables in Holstein cows
J Dairy Sci. 1992, 75 (7): 1891- 1900
- LEENANURUKSA, D.; McDOWELL, G.H. (1982):
The importance of glucose supply in the initiation of artificial lactation in the ewe
Gen Comp Endocrinol. 1982, 35: 629- 636
- LEES, J.A.; OLDHAM, J.D.; HARESIGN, W.; GARNSWORTHY, P.C. (1990):
The effects of patterns of rumen fermentation on the response by dairy cows to protein concentration
Br J Nutr. 1990, 63: 177 - 186
- LEONARD, M.; BLOCK, E. (1997):
Effects on nutrient and hormonal profile of long-term infusions of glucose or insulin plus glucose in cows treated with recombinant bovine somatotropin before peak milk yield
J Dairy Sci. 1997, 80 : 127-143
- LESLIE, K. E.; DUFFIELD, T.T.; SCHUKKEN, Y. H; LE BLANC, S.J. (2000):
The influence of negative energy balance on udder health
National Mastitis Council Regional Meeting Proceedings, Cleveland, OH, August 2000: 25-33
- LI CALZI, S.; CHOICE, C.V.; NAJJAR, S.M. (1997):
Differential effect of pp120 on insulin endocytosis by two variant insulin receptor isoforms
Am J Physiol. 1997: E 801- E 808
- LINDSAY, D.B. (1970):
in: A. T. PHILLIPSON (Hrsg.): Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant
Newcastle upon Tyne; Oriol Press 1970: 438 - 451
- LINDSAY, D.B. (1971):
Changes in the pattern of glucose metabolism in growth, pregnancy and lactation in ruminants
Proc Nutr Soc. 1971, 30: 272- 276
- LINK, K.R.J.; RAND, J.S. (1998):
Reference values for glucose tolerance and glucose tolerance status in cats
J Am Vet Med Assoc. 1998, 213 (4): 492- 496

- LÖFFLER, G. (2007):
Stoffwechsel der Kohlenhydrate
In: Löffler, G.; Petrides, P.E. (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie; Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007: 357-397
- LOMAX, M.A.; BAIRD, G.D.; MALLISON, C.B.; SYMONDS, H.W. (1979):
Differences between lactating and non-lactating dairy cows in concentration and secretion rate of insulin
Biochem J. 1979, 180: 281- 289
- LOVENDAHL, P.; JENSEN, J. (1997):
Embryotransfer, physiological challenge tests and nuclues breeding in dairy cattle
5. Physiological challenge test
Beretning fra Danmarks Jordbrugs Forskning No.737, 1997: 73- 108
- MACKLE, T.R.; DWYER, D.A.; INGVARTSEN, K.; CHOUINARD, P.Y.; LYNCH, J.M.; BARBANO, D.M.; BAUMAN, D.E. (1999):
Effects of insulin and amino acids on milk protein concentration and yield from dairy cows
J Dairy Sci. 1999, 82: 1512-1524
- MAERS, G.J. (1993):
Influence of feeding and diet on diurnal patterns of plasma growth hormone and insulin in calves
Can J Anim Sci. 1993, 73: 987 - 991
- MANOWAR, S.A.L.; SINGH, C. (2001):
Blood glucose in crossbred (Friesian x Hariana) heifers and cows
Indian J Ani Sci. 2001, 71 (9): 848- 849
- MARTENS, H. (2005):
Resorptionsvorgänge
In: Engelhardt, W.v.; Breves, G. (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 366-374
- MATTHE, A.; LEBZIEN, P.; FLACHOWSKY, G. (2000):
Zur Bedeutung von Bypass-Stärke für die Glucoseversorgung von hochleistenden Milchkühen
In: Drochner, W.; Flachowsky, G.; Kamphues, J.; Leibetseder, J.; Pfeffer, E.; Wolfram, S. (Hrsg.): Übersichten zur Tierernährung, DLG-Verlag, 2000: 1- 64
- McATEE, J.W.; TRENKLE, A. (1971):
Metabolic regulation of plasma insulin levels in cattle
J Ani Sci. 1971, 33: 438- 442
- McCANN, J.P.; HANSEL, W. (1986):
Relationship between insulin and glucose metabolism and pituitary- ovarian functions in fasted heifers
Biol Reprod. 1986, 34 (4): 630- 641
- McCANN, J.P.; REIMERS, T.J. (1985):
Insulin response to glucose in estrous and diestrous obese and lean heifers
J Ani Sci. 1985, 61(3): 619- 623

McCANN, J.P.; REIMERS, T.J. (1985a):

Glucose response to exogenous insulin and kinetics of insulin metabolism in obese and lean heifers

J Ani Sci. 1985, 61 (3): 612- 618

McDOWELL, G.H. (1983):

Hormonal control of glucose homeostasis in ruminants

Proc Nutr Soc. 1983, 43: 149- 161

McGRATTAN, P.D.; WYLIE, A.R.G.; NELSON, J. (2000):

Tissue-specific differences in insulin binding affinity and insulin receptor concentration in skeletal muscles, adipose tissue depots and liver of cattle and sheep

J Ani Sci. 2000, 71 (3): 501- 508

McGUIRE, M.A.; GRIINARI, J.M.; DWYER D.A.; BAUMAN, D.E. (1995):

Role of insulin in the regulation of mammary synthesis of fat and protein

J Dairy Sci. 1995, 78: 816-824

McLEOD, K.R.; BALDWIN, R.L.; HARMON, D.L.; RICHARDS, C.J.; RUMPLER, W.V.; CHWALIBOG, A.; JAKOBSEN, K. (2000):

Influence of ruminal and postruminal starch infusion on energy balance in growing steers
Energy metabolism in animals; Proceedings of the 15th symposium on energy metabolism in animals, Snekkersten, Denmark, 11.-16.09.2000, Conference paper; 385- 388

McNAMARA, D.L.; SCHMIDT, T.B.; WALKER, E.L.; ROLF, M.M.; BRAUCH, A.N.;

PITTROFF, W.; KEISLER, D.H. 2007:

Relationship between leptin and carcass quality and yield grade in a population of Certified Angus Beef-type cattle

J Dairy Sci. 2007, 90: Suppl. 1

MEIRHAEGHE, H.VAN; DEPREZ, P.; HENDE, C.VAN DEN; MUYLLE, E. (1988):

Plasma glucose clearance and insulin response in cows with abomasal displacement

J Vet Med. 1988, 35 (3): 221- 228

METCALF, J.A.; WEEKES, T.E.C. (1990):

Effect of plane of nutrition on insulin sensitivity during lactation in the ewe

J Dairy Res. 1990, 57: 465 - 478

MEYER, H.H.D.; KARG,H. (1989):

Growth stimulators for farm animals: mode of action, effects on meat quality and potential risks originating from residues

In: Proc.FAO/CAAS Workshop on Biotechnology in Animal Production and Health in Asia and Latin America, Beijing, 09.-13.10.1989: 49- 58

MINEO, H.; HASHIZUME, Y.; HANAOKI, Y.; MURATA, K.; MAEDA, H.; ONAGA, T.; KATO, S.; YANAIHARA, N. (1994):

Chemical specificity of short-chain fatty acids in stimulating insulin and glucagon secretion in sheep

Am J Physiol. 1994, 267: E234 - E241

MINEO, H.; OYAMADA, T.; YASUDA, T.; AKIYAMA, M.; KATO; S.; USHIJIMA; J. (1990):

Effect of feeding frequency on plasma glucose, insulin and glucagon concentrations in sheep

Jpn J Zootech Sci. 1990, 61: 411 - 416

- MOHAMED-ALI, V.; GOODRICK, S.; RAWESH, A. (1997):
Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo
J Clin Endocrinol Metab. 1997, 82: 4196–4200.
- MOLENTO, C.F.; BLOCK, E.; CUE, R.I.; PETITCLERC, D. (2002):
Effects of insulin, recombinant bovine somatotropin, and their interaction on insulinlike growth factor-1 secretion and milk protein production in dairy cows
J Dairy Sci. 2002, 85: 738-747
- MORIYA, K.; TSUIKI, M.; MURAYAMA, S.; SASAKI, Y. (1988):
Factors affecting plasma glucose, insulin and cortisol levels and the reliability of their repeated measurements in cattle
Jpn J Zootech Sci. 1988, 59 (1): 61- 66
- MÖSTL, E. (2005):
Spezielle Endokrinologie
In: Engelhardt, W.v.; Breves, G. (Hrsg.): *Physiologie der Haustiere*; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 497-514
- MUIR, D.D. (2003):
Lactose: properties, production, applications
In: ROGINSKY, H., J.W. FUQUAY u. P.F. FOX (Hrsg.): *Encyclopedia of dairy sciences*, Academic Press, London, 2003: 1525-1529
- MURONDOTI, A.; VAN DER KOLK, J.H.; VAN DER LINDE-SIPMANN, J.S. (1999):
Type 1 diabetes mellitus in a pregnant heifer persistently infected with bovine viral diarrhoea virus
Vet Rec. 1999, 144 (10): 268- 269
- NELSON, D.; COX, M. (2005a):
Aminosäuren, Peptide, Proteine
In: Lehninger Biochemie 2005: 121-164
- NELSON, D.; COX, M. (2005b):
Integration und hormonelle Regulation des Stoffwechsels von Säugetieren
In: Lehninger Biochemie 2005: 941-979
- NIELSEN, M.O.; MADSEN, T.G.; HEDEBOE, A.M. (2001):
Regulation of mammary glucose uptake in goats
J Dairy Res. 2001, 68 (3): 337-349
- NIENABER, J.A.; EISEMANN, J. H.; YEN, J.T.; HUNTINGTON, G.B. (1993):
Comparison of Techniques for Measurement of Oxygen Uptake by Cattle
J Anim Sci. 1993, 71: 2756-2759
- OPSOMER, G.; WENSING, T.; LAESENS, H.; CORYN, M.; DE KRUIF, A. (1999):
Insulin resistance: a link between metabolic disorders and cystic ovarian disease in high yielding metabolic cows?
Ani Reprod Sci. 1999, 56 (3-4): 211- 222
- PALMQUIST, D. L.; DOPPENBERG, J.; ROEHRIG, K.L.; KINSEY, D.J. (1992):
Glucose and insulin metabolism in ruminating and veal calves fed high and low fat diets
Domest Anim Endocrinol. 1992, 9: 233 - 242

PALMQUIST, D.L.; MOSER, E.A. (1981):

Dietary fat effects on blood insulin, glucose utilization, and milk protein content of lactating cows
J Dairy Sci. 1981, 64: 1664 - 1670

PANICKE, L.; STAUFENBIEL, R.; BURKERT, O.; FISCHER, E.; REINHARDT, F. (2000):

Zusammenhang zwischen Parametern des Glukosetoleranztestes bei Jungbullen und deren Nachkommenschaftswert.
Arch Tierz. 2000, 43 (3): 231-239

PANICKE, L.; STAUFENBIEL, R.; FISCHER, E.; (2001):

Relationship between parameters of glucose tolerance test in young sires and their estimated breeding value
Czech J Ani Sci. 2001, 46 (4): 145-151

PSCHYREMBEL, W. (2007)

Klinisches Wörterbuch

Verlag: Walter de Gruyter Berlin, New York 2007

REINICKE, U. (1993):

Der intravenöse und modifizierte Glukosetoleranztest beim Milchrind – Einflußfaktoren und Beziehungen zur Milchleistung.
Diss., Freie Universität Berlin 1993

RIZZA, R.A.; MANDARINO, L.J.; GERICH, J.E. (1981):

Mechanisms of insulin resistance in man
Am J Med. 70: 169 - 176

RÖJDMARK, S.; BLOOM, G.; CHOU, M.C.Y.; JASPAN, J.B.; FIELD, J.B. (1978):

Hepatic insulin and glucagon extraction after their augmented secretion in dogs
Am J Physiol. 1978, 235: E88- E96

ROMAN, L.M. (2003):

Signal Transduction.

In: W.F.Boron and E.L.Boulpaep (Eds.): Medical Physiology; Saunders, Imprint of Elsevier Science, Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sydney, Toronto 2003: 87- 115

RONCHI, B.; BERNABUCCI, U.; LACETERA, N.; SUPPLIZI, A.V.; NARDONE, A. (1999):

Distinct and common effects of heat stress and restricted feeding on metabolic status of Holstein heifers
Zoot Nutr Anim. 1999, 25 (1): 11- 20

ROOK, J.A.F. (1979):

The role of carbohydrate metabolism in the regulation of milk production
Proc Nutr Soc. 1979, 38: 309-314

ROSE, M. T.; OBARA, Y.; FUSE, H.; ITOH, F.; OZAWA, A.; TAKAHASHI, Y.; HODATE, K.; OHASHI, S. (1996):

Effect of growth hormone-releasing factor on the response to insulin of cows during early and late lactation
J Dairy Sci. 1996, 79: 1734 - 1745

RUSSELL, R.W.; MESS, L.; SCHMIDT, S.P.; YOUNG, J.W. (1986):

Effects of body size on kinetics of glucose metabolism and on nitrogen balance in growing cattle
Nutrition 1986, 116: 2229- 2235

SALLMANN, H.P.; FUHRMANN, H. (2005):

Physiologische Aspekte der Leberfunktion

In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): *Physiologie der Haustiere*; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 422-434

SAMANC, H.; NIKOLIC, J.A.; BUGARSKI, D.; KULCSAR, M.; IVANOV, I.; HUSZENICZA, G. (1999):

Glycemia, glucocorticoids and adrenocorticalreserve in postpartal dairy cows

Acta Vet (Beogr). 1999, 49 (5-6): 281- 288

SAMANC, H.; NIKOLIC, J.A.; STOJIC, V.; DOKOVIIC, R.; DAMNJANOVIC, Z.; IVANOV, I.; (1996):

Glucose tolerance and propionate loading tests in the assessmentof endocrine pancreatic function in healthy and ketotic cows

Acta Vet (Beogr). 1996, 46 (5-6): 245- 254

SAMANC, H.; STAMATOVIC, S.; DAMNJANIVIC, Z.; RADAKOVIC, N.; MANDIC, L. (1989):

Use of blood glucose determinations in the glucose tolerance test on newly calved healthy cows and cows with displacement of the abomasum to the left

Vet Glas. 1989, 43 (3-4): 265- 269

SANO, H.; HATTORI, N.; TODOME, Y.; TSURUOKA, J.; TAKAHASHI, H.; TERASHIMA, Y. (1993a):

Plasma insulin and glucagon responses to intravenous infusion of propionate and their autonomic control in sheep

J Anim Sci. 1993, 71: 3414 - 3422

SANO, H.; MATSUNOBU, S.; ABE, T.; TERASHIMA, Y. (1992):

Combined effects of diet and cold exposure on insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin in sheep

J Anim Sci. 1992, 70: 3514 - 3520

SANO, H.; NAKAI, M.; KONDO, T.; TERASHIMA, Y. (1991):

Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin in lactating, pregnant, and nonpregnant, nonlactating beef cows

J Anim Sci. 1991, 69: 1122 - 1127

SANO, H.; NARAHARA, S.; KONDO, T.; TAKAHASHI, H.; TERASHIMA, Y. (1993B):

Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin during lactation in dairy cows

Domest Ani Endocrinol. 1993, 10: 191 - 197

SANO, H.; TAKAHASHI, A. (1988):

Effect of oral administration of calcium propionate on insulin response in cows

Jpn J Zootechn Sci. 1988, 59 (12): 1073- 1075

SARTIN, J.L.; CUMMINS, K.A.; KEMPPAINEN, R.J.; MARPLE, D.N.; RAHE, C.H.;

WILLIAMS, J.C. (1985):

Glucagon, insulin and growth hormone responses to glucose infusion in jactating dairy cows

Am J Physiol. 1985, E11: 108- 114

SASAKI, S. I.; WATANABE, Y. (1990):

Insulin sensitivity and responsiveness in isolated ovine adipocytes

Jap J Zootech Sci. 1990, 61: 549 - 556

- SCHARRER, E.; WOLFFRAM, S. (2005):
Funktionen des Dünndarms und seiner Anhangsdrüsen
In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates
Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 380 - 405
- SCHATZ, H. (1977):
Biosynthese von Insulin.
Dtsch Med Wochenschr. 1977, 102: 734- 740
- SCHILLINGER, D. (1979):
Investigations of spontaneous and glucocorticoid induced glycosuria in cattle
Tierärztl Umsch. 1979, 34 (7): 492-496
- SCHOLZ, H.; HOPPE, S. (1987):
Renale Glukoseverluste nach intravenöser Glukoseinfusion beim Kalb
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 1987; 94: 473- 476
- SCHWAB, M. (1986):
Das Verhalten von einigen Metaboliten, Enzymen sowie Insulin und Wachstumshormon bei
männlichen Rindern mit unterschiedlichem Milchzuchtwert
Diss., Technische Universität München, 1986
- SERRANO, R.; VILLAR, M.; MARTINEZ, C.; CARRASCOSA, J.M.; GALLARDO, N.;
ANDRÉS, A. (2005):
Differential gene expression of insulin receptor isoforms A and B and insulin receptor
substrates 1, 2 and 3 in rat tissues: modulation by aging and differentiation in rat adipose
tissue
J Mol Endocrinol. 2005, 34: 153–161
- SHARMA, K.B.; SHASHI, N.; MALIK, V.S.; SODHI, S.P.S.; NAYYAR, S. (1998):
Biochemical studies in cyclic, anoestrus and suboestrus buffalo heifers
Indian J Ani Sci. 1998, 68 (5): 469-470
- SHENNAN, D.B., PEAKER, M. (2000):
Transport of milk constituents by the mammary gland
Physiol Rev. 2000, 80: 925-951
- SHEPHERD, D.A.L.; JAECKOCK, M.K. (1970):
Insulin- like action in of 3-hydroxybutyrate in the ewe
Biochem J. 1970, 113: 159- 160
- SHIRAZI-BEECHEY, S.P.; WOOD, S.I.; DYER, J.; SCOTT, D.; KING, P.T. (1995):
in: W.V. ENGELHARDT, S. LEONHARD-MARKES, G. BREVES (Hrsg.): Intestinal
sugar transport in ruminants. Ruminant physiology: digestion and metabolism,
growth and reproduction.
8. Intern. Symp. on Ruminant Physiol., 1995: 117 – 133
- SKARDA, J.; BARTOS, S. (1969):
The effect of insulin on the utilization of U-14 C-glucose and I-14 C-acetate by goat adipose
tissue in vitro
J Endocrinol. 1969, 44: 115- 119
- SPIESS, J.; RIVIER, J.E.; RODKEY, J.A.; BENNET, C.D.; VALE, W. (1979):
Isolation and characterization of somatostatin from pigeon pancreas
Proc Natl Acad Sci U S A. 1979, 76: 2974- 2978

- STANGASSINGER, M. (2005):
Stoffwechselregulation
In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 453-466
- STAUFENBIEL, R.; ROSSOW, N. (1987):
Zur Färsenaufzucht und Rindermast aus der Sicht des Energie- und Fettstoffwechsels
Ber Humboldt Univ Berl. 1987, 11: 22-26
- STAUFENBIEL, R.; SCHUMACHER, B.; RISCHK, U.; BECKER, W. (1990):
Untersuchungen zum Glukose-Insulin-System der Milchkuh mittels Tagesprofilen und dem Glukosetoleranztest
Symposium Energie-u. Fettstoffwechsel d. Milchkuh, Berlin 1990: 440 – 464
- STAUFENBIEL, R. (1992):
Energie- und Fettstoffwechsel des Rindes – Untersuchungskonzept und Messung der Rückenfettdicke
Monath Veterinarmed. 1992, 47: 467-474
- STAUFENBIEL, R.; RISCHK, U.; SCHUHMACHER, B.; BECKER, W. (1992):
Beurteilung der Insulin- und Glukoseregulation bei der Milchkuh mittels Tagesprofilen, dem einfachen und modifizierten Glukosetoleranztest.
Dtsch tierarztl Wschr. 1992, 99: 69 – 75
- STAUFENBIEL, R.; SCHRÖDER, U.; GELFERT, C.C.; PANICKE, L. (2003):
Körperkondition und Stoffwechselstabilität als Grundlage für eine hohe Milchleistung bei ungestörter Fruchtbarkeit und allgemeiner Gesundheit von Milchkühen.
Arch Tierz. 2003: 513 - 526
- STERNBAUER, K.; LUTHMANN, J. (2002):
Insulin sensitivity of heifers on different diets
Acta Veterinaria Scand. 2002, 43 (2): 107- 114
- STÖBER, M. (2006a):
Fütterungs- und stoffwechselbedingte Krankheiten der Leber
In: Dirksen, G.; Gründer, H.-D.; Stöber, M. (Hrsg.): Innere Medizin und Chirurgie des Rindes; Blackwell Verlag GmbH, Berlin, Wien 2006: 648- 664
- STÖBER, M. (2006b):
Krankheiten der Bauchspeicheldrüse
In: Dirksen, G.; Gründer, H.-D.; Stöber, M. (Hrsg.): Innere Medizin und Chirurgie des Rindes; Blackwell Verlag GmbH, Berlin, Wien 2006: 665- 667
- SOEST, P.J. VAN (1996):
Intermediary metabolism
In: Nutritional ecology of the ruminant. Second Edition, Cornell Univ. Press. 1996: 312- 324
- SUTTON, J.D.; HART, I.C.; MORANT, S.V.; SCHULLER, E.; SIMMONDS, A.D. (1988):
Feeding frequency for lactating cows: diurnal patterns of hormones and metabolites in peripheral blood in relation to milk-fat concentration
Br J Nutr. 1988, 60: 265 - 274

- TANIYAMA, H.; HIRAYAMA, K.; KAGAWA, Y.; KUROSAWA, T.; TAJIMA, M.; YOSHINO, T.; FURUOKA, H. (1999):
Histopathological and immunohistochemical analysis of the endocrine and exocrine pancreas in twelve cattle with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)
J Vet Med Sci. 1999, 61 (7): 803- 810
- THUN, R. (1987):
Untersuchungen über die Tagesrhythmik von Cortisol beim Rind
Diss., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1987
- THUN, R.; SCHWARTZ-PORSCHKE, D. (1987):
Nebennierenrinde
In: Döcke, F. (Hrsg.): Veterinärmedizinische Endokrinologie, Gustav Fischer Verlag Jena, Stuttgart 1994: 309- 356
- TILAKARATNE, N.; ALLISTONE, J.C.; CARR, W.R.; LAND, R.B.; OSMOND, T.J. (1980):
Physiological attributes as possible selection criteria for milk production
Ani Prod. 1980, 30: 327- 340
- TOUCHBERRY, R.W. (1990):
Proceedings of the 4th World Congress on Genetics applied to Livestock Production, Edinburgh, 23-27 July 1990
XIV Dairy cattle genetics and breeding, adaptation, conservation. 1990: 155 - 162
- TRENKLE, A. (1978):
Relation of hormonal variations to nutritional studies and metabolism of ruminants
J Dairy Sci. 1978, 61: 281 - 293
- TRENKLE, A. (1970a):
Effects of short-chain fatty acids, feeding, fasting and type of diet on plasma insulin levels in sheep
J Nutrit. 1970, 100: 1323- 1330
- TRENKLE, A. (1970b):
Plasma levels of growth hormone, insulin and plasma protein-bound iodine in finishing cattle
J Ani Sci. 1970, 31: 389- 393
- UNGER, R.H.; LEFEBVRE, P.J. (1972):
Glucagon physiology
In: P.J. Lefebvre and R.H. Unger (Eds.): Glucagon; Pergamon Press, Oxford, New-York, Toronto, Sydney, Braunschweig 1972: 213- 244
- VAUPEL, P.; EWE, K. (2004)
Funktionen des Magen-Darm-Traktes
In: Schmidt, R.F.; Thews, G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2004: 837 – 887
- VERNON, R.G. (1981):
Lipid metabolism in the adipose tissue of ruminant animals
in: W.W. Christie (Hrsg.): Lipid Metabolism in Ruminant Animals. Pergamon Press, Oxford, UK 1981: 279 – 362
- VERNON, R.G. (1982):
Effects of growth hormone on fatty acid synthesis in sheep adipose tissue
Int J Biochem.. 1982, 14: 255 - 258

- VERNON, R.G.; SASAKI, S. (1991):
Control of responsiveness of tissues to hormones
In: Tsuda, T.; Sasaki, S.; Kawashima, R. (Eds.): Physiological aspects of digestion and metabolism in ruminants. ;Academic press, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto 1991: 155- 182
- WAGHORN, G.C.; FLUX, D.S.; ULYATT, M.J. (1987):
Effects of dietary protein and energy intakes on growth hormone, insulin, glucose tolerance and fatty acid synthesis in young wether sheep
Ani Prod. 44 1987: 143 - 152
- WALLIS, M. (1989):
Species specificity and structure-function relationships of growth hormone
In: Heap, R.B.; Prosser, C.G.; Lamming, G.E. (Hrsg.): Biotechnologie in growth regulation. Butterworth, London- Boston 1989: 3- 14
- WEBER, J. (2006):
Untersuchungen zu methodischen und tierabhängigen Einflussfaktoren auf die Ergebnisse des intravenösen Glukosetoleranztestes bei Aufzuchtbulln
Diss., Freie Universität Berlin 2006, Mensch und Buch Verlag 2007
- WEEKES, T.E.C. (1991):
Hormonal control of glucose metabolism
in: T. Tsuda, Y. Sasaki, R. Kawashima (Hrsg.): Physiological Aspects of Digestion and Metabolism in Ruminants
Academic Press New York/ Boston/ London 1991: 183 - 200
- WEINSTEIN, S. P.; PAQUIN, T.; PRITSKER, A.; HABER, R.S. (1995):
Glucocorticoid-induced insulin resistance: dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin and non-insulin related stimuli.
Diabetes 1995, 44: 441 - 445
- WHO INFORMATION (2008)
Fact Sheet N° 312
WHO Fact Sheets, WHO Geneva 2008
- WILLIAMSON, D.H. (1986):
Regulation of metabolism during lactation in the rat
Reprod Nutr Dev. 1986, 26: 597 – 603
- WILM, Y.F. (1990)
Hormone, Metaboliten und experimentelle Stoffwechselbelastung bei jungen und bei laktierenden Schwarzbunten Rindern und ihre Beziehung zur Milchleistung
Ludwig- Maximilian- Universität München, Diss., 1990
- WILSON, S.; MACRAE, J.C.; BUTTERY, P.J. (1983):
Glucose production and utilization in non-pregnant, pregnant and lactating ewes
Brit J Nutr. 1983, 50: 303- 316
- WITTMANN, J. (2005):
Wachstum
In: Engelhardt, W.v.; Breves, G.; (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 2005: 574 - 579

XIAOLONG WANG, JIA-GUO LIU, CUI-LING PAN, YONG-WANG LIU, WEI-DONG SUN, HONG-JIN ZHAO, YAN-JUAN LIU, CHENG-HUA HE (2004):

The intravenous glucose tolerance test in water buffalo
Res Vet Sci. 2004, 77 (1): 23 – 27

YOUNG, J.W.; HIPPEN, A.R.; SHE P.; LINDBERG G.L.; BEITZ D.C.; BOBE, G.; OREN, S.L. (1998):

Potential for control of fatty liver in early lactating cows by glucagon
in: T. WENSING (Hrsg.): *Production diseases in farm animals*
10. Intern. Conf., Wageningen, Netherlands 1998

ZHAO, FENGQI; OKINE, E.K.; CHEESEMAN, C.; SHIRAZI-BEECHEY, S.P.; KENNELLY, J.J. (1998):

Glucose transporter gene expression in lactating bovine gastrointestinal tract
J Ani Sci. 1998, 76 (11): 2921-2929

ZHOA, F.Q.; GLIMM D.R.; KENNELLY, J.J (1993):

Distribution of mammalian facilitative glucose transporter messenger RNA in bovine tissues
Int J Biochem. 1993, 25: 1897-1903

ZHOA, F.Q.; MOSELY, W.M.; TUCKER, H.A.; KENNELLY, J.J. (1996):

Regulation of glucose transporter gene expression in mammary gland, muscle and fat of lactating cows by administration of bovine growth hormone and bovine growth hormone-releasing factor
J Anim Sci. 1996, 74: 183-189

ZHOA, F.Q.; DIXON, W.T.; KENNELLY, J.J. (1996):

Localization and gene expression of glucose transporters in bovine mammary gland
Comp Physiol Biochem. 1996, 115: 127-134

9. Anhang

9.1. Wertebereiche der Parameter

Jungbullen, Altersgruppe 4 und 5 Monate, n=68							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,7	0,6	2,8	3,9	4,8	5,6	6,2
G_{\max} [mmol/l]	13,4	0,9	11,0	12,1	13,5	15,1	15,8
ΔG [mmol/l]	8,7	0,8	7,0	7,6	8,7	10,0	10,9
G_A	89,9	5,9	75,9	79,9	91,1	98,4	108,6
ΔG_A	42,5	5,0	28,5	34,3	42,9	50,4	56,7
T_{Zeit} [min]	70,5	16,6	34,0	39,3	72,2	94,6	110,3
T_{Konz} [min]	84,5	28,4	35,6	49,0	79,8	121,9	172,8
I_0 [μ U/ml]	3,1	1,5	1,1	1,2	2,9	5,2	8,7
I_{\max} [μ U/ml]	23,2	15,3	8,5	9,3	18,0	53,4	85,2
ΔI [μ U/ml]	20,1	14,9	4,8	7,0	14,7	50,0	81,7
$\Delta I / \Delta G_A$	0,5	0,5	0,1	0,1	0,3	1,2	2,9
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	1812	1076	643	691	1418	3690	7136
m [kg]	190	28	133	145	190	237	261
RFD [mm]	6,5	1,9	4,0	5,0	6,0	11,0	12,0

Tab.43: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächäquivalent (G_A), Glucoseflächäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulianstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Jungbullen, Altersgruppe 6 - 8 Monate, n=106							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,8	0,5	2,9	4,0	4,8	5,8	6,3
G_{\max} [mmol/l]	13,3	1,0	10,8	11,6	13,2	14,9	16,9
ΔG [mmol/l]	8,5	0,9	6,3	7,1	8,3	10,0	11,2
G_A	85,7	7,3	60,5	70,6	86,5	96,1	99,9
ΔG_A	37,8	7,1	17,7	24,2	38,9	47,7	51,6
T_{Zeit} [min]	60,2	16,7	22,4	32,3	58,6	89,4	99,3
T_{Konz} [min]	68,0	21,4	22,4	33,1	67,6	106,5	134,9
I_0 [$\mu\text{U/ml}$]	5,4	2,5	1,3	1,9	5,1	9,4	12,8
I_{\max} [$\mu\text{U/ml}$]	35,2	17,6	9,8	13,9	31,0	66,8	103,4
ΔI [$\mu\text{U/ml}$]	29,8	17,0	6,2	10,6	25,7	57,3	98,6
$\Delta I / \Delta G_A$	0,9	0,8	0,1	0,2	0,7	2,6	5,4
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	2189	886	660	980	1991	3887	4781
m [kg]	286	42	193	225	287	355	382
RFD [mm]	10,3	2,3	6,0	6,0	10,0	14,0	15,0

Tab.44: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Jungbullen, Altersgruppe 9 - 11 Monate, n=87							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,8	0,5	3,1	3,7	4,8	5,5	5,7
G_{\max} [mmol/l]	13,5	1,1	11,4	11,6	13,4	15,6	16,3
ΔG [mmol/l]	8,7	1,0	6,8	7,3	8,6	10,7	11,6
G_A	84,0	8,6	60,3	68,5	85,0	96,5	102,8
ΔG_A	36,3	6,6	14,4	24,8	37,4	47,3	49,6
T_{Zeit} [min]	51,3	13,9	16,3	30,8	50,0	78,6	93,3
T_{Konz} [min]	58,8	21,9	16,3	31,1	53,9	99,7	132,8
I_0 [$\mu\text{U/ml}$]	7,5	4,0	1,3	2,5	6,9	14,0	20,3
I_{\max} [$\mu\text{U/ml}$]	70,4	35,4	20,5	25,7	63,7	136,7	151,7
ΔI [$\mu\text{U/ml}$]	62,9	33,9	17,8	20,6	56,7	125,5	140,1
$\Delta I / \Delta G_A$	1,7	1,0	0,4	0,5	1,4	3,4	4,4
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	3959	1834	1117	1326	3692	7280	8462
m [kg]	400	32	336	339	397	448	465
RFD [mm]	12,4	2,4	8,0	9,0	12,0	16,0	18,0

Tab.45: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Jungbullen, Altersgruppe 12 - 14 Monate, n= 56							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,6	0,4	3,0	3,8	4,6	5,2	5,4
G_{\max} [mmol/l]	13,6	1,3	11,5	11,9	13,6	15,4	16,6
ΔG [mmol/l]	9,0	1,3	6,8	7,2	8,9	11,1	14,2
G_A	81,8	8,3	62,1	68,9	81,9	97,9	102,3
ΔG_A	36,2	8,2	18,7	24,1	35,5	48,8	57,8
T_{Zeit} [min]	45,9	12,4	24,5	29,7	45,7	65,6	88,6
T_{Konz} [min]	51,2	15,8	24,5	29,8	50,5	85,4	99,7
I_0 [μ U/ml]	8,1	4,4	3,2	3,5	6,8	17,7	22,6
I_{\max} [μ U/ml]	91,3	40,8	17,8	37,5	84,5	148,8	208,3
ΔI [μ U/ml]	83,2	40,0	12,0	31,1	69,2	141,5	198,7
$\Delta I / \Delta G_A$	2,5	1,5	0,3	0,8	2,1	5,7	7,3
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	4353	1740	1437	1985	3925	7414	8772
m [kg]	445	36	354	380	444	505	536
RFD [mm]	13,8	2,4	10,0	11,0	13,0	17,0	18,0

Tab.46: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Intensivhaltung, Altersgruppe 6 Wochen, n=10							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	3,8	0,6	2,7	2,7	4,0	4,4	4,4
G_{\max} [mmol/l]	12,9	1,4	10,9	10,9	12,9	14,7	14,7
ΔG [mmol/l]	9,1	1,0	7,8	7,8	9,1	10,4	10,4
G_A	72,0	9,5	58,5	58,5	70,2	93,3	93,3
ΔG_A	34,0	7,3	24,2	24,2	32,5	49,4	49,4
T_{Zeit} [min]	39,0	14,8	19,4	19,4	37,2	70,0	70,0
T_{Konz} [min]	37,9	15,7	19,1	19,1	35,1	75,9	75,9
I_0 [μ U/ml]	3,3	1,5	0,9	0,9	3,3	5,7	5,7
I_{\max} [μ U/ml]	23,7	13,9	10,8	10,8	17,3	46,8	46,8
ΔI [μ U/ml]	20,4	13,5	8,3	8,3	14,8	43,6	43,6
$\Delta I / \Delta G_A$	0,7	0,5	0,2	0,2	0,5	1,6	1,6
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	830	438	349	349	823	1694	1694
m [kg]	48	6,0	41	41	48	61	61
RFD [mm]	4,0	0,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

Tab.47: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale

Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Restriktivhaltung, Altersgruppe 6 Wochen, n=10							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	3,7	1,1	2,6	2,6	3,3	5,5	5,5
G_{\max} [mmol/l]	12,7	0,9	11,6	11,6	12,5	14,1	14,1
ΔG [mmol/l]	9,0	1,2	6,9	6,9	8,9	11,3	11,3
G_A	73,4	9,1	63,2	63,2	72,7	94,9	94,9
ΔG_A	36,2	8,3	25,4	25,4	38,6	50,2	50,2
T_{Zeit} [min]	41,7	13,1	24,1	24,1	42,6	64,3	64,3
T_{Konz} [min]	41,6	12,0	24,0	24,0	41,2	60,5	60,5
I_0 [μ U/ml]	2,3	0,9	1,2	1,2	2,0	3,5	3,5
I_{\max} [μ U/ml]	16,1	13,6	5,6	5,6	12,6	52,4	52,4
ΔI [μ U/ml]	13,8	13,2	4,4	4,4	9,4	48,9	48,9
$\Delta I / \Delta G_A$	0,4	0,4	0,1	0,1	0,3	1,3	1,3
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	598	387	296	296	441	1591	1591
m [kg]	48,2	6,4	40,3	40,3	48,0	63,0	63,0
RFD [mm]	4,0	0,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

Tab.48: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale

Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertzeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Intensivhaltung, Altersgruppe 6 Monate, n=15							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,0	0,8	2,7	2,7	3,9	5,2	5,2
G_{\max} [mmol/l]	13,4	1,1	12,2	12,2	13,0	16,7	16,7
ΔG [mmol/l]	9,4	1,4	7,6	7,6	9,2	13,0	13,0
G_A	77,0	6,8	63,3	63,3	76,9	88,4	88,4
ΔG_A	36,7	7,6	22,9	22,9	37,2	51,0	51,0
T_{Zeit} [min]	41,2	9,2	28,2	28,2	41,0	57,5	57,5
T_{Konz} [min]	43,2	10,1	27,9	27,9	43,6	59,6	59,6
I_0 [μ U/ml]	3,8	1,5	1,2	1,2	3,6	6,4	6,4
I_{\max} [μ U/ml]	29,0	18,1	13,4	13,4	23,0	70,9	70,9
ΔI [μ U/ml]	25,2	17,2	10,1	10,1	19,0	65,5	65,5
$\Delta I / \Delta G_A$	0,8	0,7	0,2	0,2	0,5	2,8	2,8
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	1185	615	480	480	1064	2446	2446
m [kg]	150	22	101	101	154	182	182
RFD [mm]	7,2	1,2	5,0	5,0	7,0	9,0	9,0

Tab.49: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale

Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertzeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Restriktivhaltung, Altersgruppe 6 Monate, n=15							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	3,5	0,8	2,3	2,3	3,8	4,6	4,6
G_{\max} [mmol/l]	13,9	1,1	11,6	11,6	14,0	15,7	15,7
ΔG [mmol/l]	10,4	1,2	7,9	7,9	10,6	12,0	12,0
G_A	78,4	7,0	67,8	67,8	77,1	96,7	96,7
ΔG_A	43,7	9,0	25,3	25,3	47,2	57,1	57,1
T_{Zeit} [min]	40,2	10,3	21,4	21,4	39,8	55,8	55,8
T_{Konz} [min]	42,1	10,0	24,2	24,2	41,3	57,3	57,3
I_0 [μ U/ml]	2,7	1,2	1,0	1,0	2,7	4,7	4,7
I_{\max} [μ U/ml]	27,0	19,7	8,8	8,8	21,7	80,7	80,7
ΔI [μ U/ml]	24,2	19,1	4,9	4,9	20,1	76,0	76,0
$\Delta I / \Delta G_A$	0,7	0,8	0,1	0,1	0,4	3,0	3,0
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	994	463	452	452	888	2139	2139
m [kg]	141,1	22,5	118,0	118,0	138,0	210,0	210,0
RFD [mm]	6,7	1,0	5,0	5,0	7,0	9,0	9,0

Tab.50: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Intensivhaltung, Altersgruppe 12 Monate, n=15							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	3,6	0,5	2,8	2,8	3,7	5,2	5,2
G_{\max} [mmol/l]	13,2	1,5	10,8	10,8	13,2	16,3	16,3
ΔG [mmol/l]	9,6	1,4	7,6	7,6	9,7	12,6	12,6
G_A	60,6	10,2	45,0	45,0	58,2	80,2	80,2
ΔG_A	24,2	9,4	8,2	8,2	21,0	41,2	41,2
T_{Zeit} [min]	26,6	10,2	13,4	13,4	23,4	51,1	51,1
T_{Konz} [min]	25,5	10,1	13,5	13,5	22,6	51,1	51,1
I_0 [μ U/ml]	4,3	1,9	1,4	1,4	4,5	7,9	7,9
I_{\max} [μ U/ml]	60,1	21,7	23,1	23,1	66,8	101,0	101,0
ΔI [μ U/ml]	55,7	21,1	20,8	20,8	60,6	95,7	95,7
$\Delta I / \Delta G_A$	2,8	2,0	0,8	0,8	2,4	8,0	8,0
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	1535	838	510	510	1300	3582	3582
m [kg]	316	33	252	252	317	375	375
RFD [mm]	13,4	3,3	9,5	9,5	13,0	22,0	22,0

Tab.51: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Restriktivhaltung, Altersgruppe 12 Monate, n=15							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,1	0,8	2,6	2,6	4,0	5,2	5,2
G_{\max} [mmol/l]	13,3	1,1	11,0	11,0	13,5	14,7	14,7
ΔG [mmol/l]	9,2	0,9	7,8	7,8	9,1	10,5	10,5
G_A	71,9	6,8	59,6	59,6	74,6	81,5	81,5
ΔG_A	30,9	6,6	19,5	19,5	29,9	43,6	43,6
T_{Zeit} [min]	34,2	6,4	25,1	25,1	33,8	45,7	45,7
T_{Konz} [min]	34,4	7,1	25,1	25,1	34,6	46,0	46,0
I_0 [μ U/ml]	5,9	2,5	1,8	1,8	6,2	11,5	11,5
I_{\max} [μ U/ml]	59,4	29,8	27,6	27,6	57,3	111,1	111,1
ΔI [μ U/ml]	53,5	27,8	23,6	23,6	52,2	102,9	102,9
$\Delta I / \Delta G_A$	1,9	1,3	0,6	0,6	1,8	4,6	4,6
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	2024	1040	755	755	1716	3846	3846
m [kg]	273,7	86,4	218,0	218,0	249,0	552,0	552,0
RFD [mm]	9,5	1,6	7,0	7,0	10,0	13,0	13,0

Tab.52: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Intensivhaltung, Altersgruppe 17 Monate, n=15							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,2	0,7	2,9	2,9	4,1	5,0	5,0
G_{\max} [mmol/l]	13,3	1,3	11,0	11,0	12,8	15,9	15,9
ΔG [mmol/l]	9,1	0,8	8,2	8,2	8,9	11,1	11,1
G_A	69,7	7,3	59,6	59,6	66,9	80,3	80,3
ΔG_A	27,9	8,2	11,2	11,2	29,4	39,7	39,7
T_{Zeit} [min]	28,9	6,0	17,7	17,7	28,5	43,0	43,0
T_{Konz} [min]	30,1	6,6	18,7	18,7	29,0	45,5	45,5
I_0 [μ U/ml]	7,9	2,7	3,1	3,1	8,1	14,0	14,0
I_{\max} [μ U/ml]	99,1	26,2	56,6	56,6	105,6	143,1	143,1
ΔI [μ U/ml]	91,2	24,6	52,8	52,8	95,7	134,8	134,8
$\Delta I / \Delta G_A$	3,9	2,6	1,6	1,6	3,1	10,6	10,6
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	2920	826	1809	1809	2812	4448	4448
m [kg]	463	41	410	410	459	568	568
RFD [mm]	18,2	2,5	14,5	14,5	18,0	23,0	23,0

Tab.53: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Monozygote Zwillinge, Restriktivhaltung, Altersgruppe 17 Monate, n=15							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,4	0,8	3,3	3,3	4,6	5,3	5,3
G_{\max} [mmol/l]	12,5	0,9	10,8	10,8	12,7	13,9	13,9
ΔG [mmol/l]	8,1	0,7	6,7	6,7	8,2	9,2	9,2
G_A	68,3	8,5	54,5	54,5	69,8	83,4	83,4
ΔG_A	24,2	12,4	2,7	2,7	24,8	42,9	42,9
T_{Zeit} [min]	35,7	13,3	18,5	18,5	33,5	62,3	62,3
T_{Konz} [min]	35,2	13,0	17,7	17,7	32,4	57,8	57,8
I_0 [μ U/ml]	5,8	2,1	1,8	1,8	5,2	10,9	10,9
I_{\max} [μ U/ml]	82,2	27,7	32,6	32,6	82,3	126,6	126,6
ΔI [μ U/ml]	76,5	27,5	27,5	27,5	76,4	119,4	119,4
$\Delta I / \Delta G_A$	6,4	9,6	0,8	0,8	2,9	38,3	38,3
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	2809	1299	1114	1114	2366	5493	5493
m [kg]	371	43	328	328	363	504	504
RFD [mm]	14,1	1,9	11,0	11,0	14,0	17,0	17,0

Tab.54: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Rückenfettdicke (RFD)

Färsengruppe I gesamt, Altersgruppe 10 – 15 Monate, n=331							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,7	0,4	3,1	4,1	4,7	5,4	6,4
G_{\max} [mmol/l]	14,5	1,5	11,0	12,3	14,3	17,5	21,8
ΔG [mmol/l]	9,8	1,5	6,0	7,8	9,7	12,6	17,0
G_A	81,4	9,2	59,8	65,2	81,5	98,3	109,5
ΔG_A	34,3	8,6	13,1	19,5	34,0	48,6	58,8
T_{Zeit} [min]	40,8	12,0	16,0	23,4	40,0	63,4	83,2
T_{Konz} [min]	46,1	16,1	17,0	24,8	44,0	74,7	116,8
I_0 [μ U/ml]	7,9	3,4	1,6	3,3	7,3	14,2	25,3
I_{\max} [μ U/ml]	72,7	32,5	13,7	28,2	71,2	130,5	271,4
ΔI [μ U/ml]	64,9	31,4	9,0	21,3	62,5	119,5	254,5
$\Delta I / \Delta G_A$	2,2	1,6	0,2	0,5	1,9	5,9	8,9
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	3045	1313	650	1450	2793	5055	12448
m [kg]	401	49	275	320	403	478	524

Tab.55: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m)

Färsengruppe I, Altersgruppe 10 Monate, n=36							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,8	0,3	4,2	4,2	4,8	5,3	5,3
G_{\max} [mmol/l]	14,6	2,0	12,1	12,5	14,1	18,3	21,8
ΔG [mmol/l]	9,8	2,0	7,7	7,8	9,2	13,8	17,0
G_A	82,8	7,7	60,7	62,7	83,5	96,3	96,6
ΔG_A	34,8	6,3	17,8	21,1	34,9	43,7	48,6
T_{Zeit} [min]	44,8	14,8	22,4	24,2	43,3	73,9	73,9
T_{Konz} [min]	50,4	18,2	23,6	28,0	47,4	88,3	101,8
I_0 [μ U/ml]	6,5	4,2	2,6	3,0	5,5	17,9	25,3
I_{\max} [μ U/ml]	52,5	24,1	13,7	18,1	50,5	94,4	107,9
ΔI [μ U/ml]	46,1	23,7	11,1	14,3	45,0	89,1	99,1
$\Delta I / \Delta G_A$	1,4	0,9	0,2	0,3	1,4	2,9	4,7
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	2377	1009	1085	1263	2100	3832	6559
m [kg]	325	27	276	280	327	371	372

Tab.56: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulianstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m)

Färsengruppe I, Altersgruppe 11 Monate, n=59							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,8	0,4	3,9	4,1	4,8	5,6	5,8
G_{\max} [mmol/l]	14,6	1,5	11,0	12,8	14,3	17,8	19,6
ΔG [mmol/l]	9,7	1,4	6,1	7,8	9,5	12,6	14,5
G_A	84,0	7,6	69,9	73,3	83,8	101,6	103,8
ΔG_A	35,9	6,3	23,5	24,1	35,1	47,6	51,1
T_{Zeit} [min]	43,0	9,0	23,2	25,6	43,4	56,9	65,2
T_{Konz} [min]	48,8	12,5	24,8	27,1	47,8	78,6	80,7
I_0 [μ U/ml]	8,5	3,8	3,1	3,6	8,0	15,2	21,1
I_{\max} [μ U/ml]	68,1	39,1	24,7	35,9	59,3	124,5	271,4
ΔI [μ U/ml]	59,7	37,5	20,3	26,2	53,4	115,2	254,5
$\Delta I / \Delta G_A$	1,8	1,4	0,5	0,7	1,5	4,1	8,9
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	3126	1670	1221	1490	2788	4927	12448
m [kg]	375	34	284	321	380	445	450

Tab. 57: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulianstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m)

Färsengruppe I, Altersgruppe 12 Monate, n=83							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,7	0,4	3,7	4,1	4,7	5,5	5,7
G_{\max} [mmol/l]	14,2	1,4	11,5	12,2	14,2	17,1	18,2
ΔG [mmol/l]	9,6	1,5	6,9	7,6	9,5	12,6	14,0
G_A	80,4	8,4	62,1	65,3	80,2	93,8	98,3
ΔG_A	33,5	8,1	15,6	20,8	32,6	46,5	48,1
T_{Zeit} [min]	38,8	10,6	16,0	22,0	39,1	55,5	65,2
T_{Konz} [min]	44,0	15,7	17,0	22,4	40,4	69,9	97,1
I_0 [$\mu\text{IU/ml}$]	8,3	2,9	1,6	4,1	7,9	14,1	17,8
I_{\max} [$\mu\text{IU/ml}$]	75,9	27,7	16,7	31,6	78,4	113,7	146,5
ΔI [$\mu\text{IU/ml}$]	67,5	27,2	10,8	21,4	67,9	105,9	142,5
$\Delta I / \Delta G_A$	2,4	1,6	0,3	0,7	2,1	5,9	8,5
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	3029	1349	1165	1359	2870	4964	10110
m [kg]	405	36	317	350	403	452	524

Tab.58: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m)

Wertebereiche Färsen I, Altersgruppe 13 Monate, n=58							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,6	0,5	3,1	4,0	4,5	5,4	5,7
G_{\max} [mmol/l]	14,2	1,2	11,1	12,1	14,2	16,2	17,4
ΔG [mmol/l]	9,6	1,3	6,0	7,8	9,7	11,6	13,1
G_A	78,5	9,1	61,7	63,5	78,1	98,3	101,3
ΔG_A	32,4	9,7	15,1	17,8	31,9	50,2	55,3
T_{Zeit} [min]	38,6	10,6	21,3	21,8	38,5	58,7	61,5
T_{Konz} [min]	43,4	14,5	21,7	24,3	42,3	71,0	74,7
I_0 [$\mu\text{IU/ml}$]	8,3	3,2	2,5	3,2	8,2	13,6	15,3
I_{\max} [$\mu\text{IU/ml}$]	78,6	31,3	20,9	30,8	76,4	141,6	146,7
ΔI [$\mu\text{IU/ml}$]	70,3	30,0	18,4	26,0	64,7	128,7	136,9
$\Delta I / \Delta G_A$	2,7	1,8	0,4	0,8	2,4	6,3	8,5
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	3040	1047	1371	1590	2865	4677	5946
m [kg]	414	43	275	337	418	485	524

Tab.59: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquartilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m)

Wertebereiche Färsen I, Altersgruppe 14 Monate, n=58							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,6	0,4	3,9	4,0	4,5	5,3	6,1
G_{\max} [mmol/l]	14,7	1,5	11,8	12,3	14,4	16,9	19,8
ΔG [mmol/l]	10,1	1,5	7,2	7,8	10,1	12,3	15,0
G_A	79,8	10,4	59,8	64,5	78,4	100,0	106,9
ΔG_A	33,8	9,8	13,1	19,1	32,5	51,7	58,8
T_{Zeit} [min]	37,7	10,6	20,9	22,3	36,4	62,5	66,9
T_{Konz} [min]	43,0	17,5	21,4	22,8	38,0	81,1	116,8
I_0 [μ U/ml]	8,0	2,9	3,0	4,1	7,7	14,3	16,7
I_{\max} [μ U/ml]	77,0	32,0	14,0	31,3	75,4	134,3	164,0
ΔI [μ U/ml]	68,9	30,3	9,0	26,4	66,3	122,9	155,1
$\Delta I / \Delta G_A$	2,4	1,6	0,4	0,5	2,3	5,2	8,7
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	3003	1068	650	1750	2761	5533	6039
m [kg]	433	32	366	376	434	485	495

Tab.60: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m)

Wertebereiche Färsen I, Altersgruppe 15 Monate, n=37							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	4,8	0,5	3,4	4,3	4,7	5,5	6,4
G_{\max} [mmol/l]	15,1	1,8	12,2	12,4	15,0	18,2	18,3
ΔG [mmol/l]	10,4	1,7	7,5	7,8	10,3	13,5	13,6
G_A	84,7	11,0	61,7	63,1	84,0	102,4	109,5
ΔG_A	37,2	10,2	18,3	18,5	37,6	54,2	54,7
T_{Zeit} [min]	46,0	16,4	23,1	24,7	41,5	80,9	83,2
T_{Konz} [min]	50,8	18,7	22,8	24,3	47,9	86,5	96,9
I_0 [μ U/ml]	6,8	3,4	1,6	2,1	6,0	14,7	15,2
I_{\max} [μ U/ml]	80,5	33,3	15,4	32,8	73,9	142,8	158,8
ΔI [μ U/ml]	73,7	32,0	9,3	28,3	68,7	129,8	153,4
$\Delta I / \Delta G_A$	2,3	1,6	0,2	0,6	1,8	6,1	7,1
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	3676	1321	1489	1863	3494	6868	8127
m [kg]	441	37	345	388	441	508	516

Tab.61: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m)

	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	3,8	0,6	2,5	2,7	3,9	4,9	5,2
G_{\max} [mmol/l]	12,5	1,3	9,8	10,2	12,4	14,8	17,3
ΔG [mmol/l]	8,6	1,2	5,7	7,1	8,5	10,7	13,3
G_A	76,0	9,6	43,3	61,4	76,1	90,9	104,9
ΔG_A	37,7	8,5	14,8	23,5	38,3	49,5	64,9
T_{Zeit} [min]	49,9	13,9	21,3	26,2	51,3	70,9	84,9
T_{Konz} [min]	50,3	15,2	18,0	26,1	50,1	74,6	98,6
I_0 [μ U/ml]	4,9	2,0	1,0	1,8	4,7	8,5	10,1
I_{\max} [μ U/ml]	46,1	26,5	9,8	17,9	39,8	98,7	132,6
ΔI [μ U/ml]	41,2	25,6	6,5	14,4	35,9	95,2	125,1
$\Delta I / \Delta G_A$	1,2	1,1	0,1	0,3	0,9	3,6	5,6
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	2202	1064	698	1020	2092	4320	6086
m [kg]	309	45	220	243	300	390	455
Alter [mon]	11,9	1,2	9,5	10,0	11,7	13,9	15,4

Tab.62: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m) und Alter

Wertebereiche Kühe; 1. Laktation; 7.-70. Laktationstag; n=41							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	2,8	0,6	1,2	2,1	3,0	3,6	3,8
G_{\max} [mmol/l]	11,1	1,3	8,5	8,9	11,0	13,1	13,8
ΔG [mmol/l]	8,3	1,1	5,9	6,5	8,2	10,2	10,4
G_A	60,9	6,6	49,8	51,1	60,0	72,4	78,4
ΔG_A	32,6	5,1	21,8	24,9	33,0	40,0	43,1
T_{Zeit} [min]	40,7	7,8	27,3	29,5	40,4	52,9	58,5
T_{Konz} [min]	35,6	7,1	25,4	27,2	34,2	48,3	56,2
I_0 [μ U/ml]	2,3	1,1	1,1	1,1	1,9	4,7	4,7
I_{\max} [μ U/ml]	17,0	9,2	7,1	7,1	14,3	39,7	39,7
ΔI [μ U/ml]	15,1	8,4	6,1	6,1	11,9	35,0	35,0
$\Delta I / \Delta G_A$	0,4	0,3	0,1	0,1	0,4	1,0	1,0
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	627	327	202	202	634	1399	1399
m [kg]	573	52	448	485	572	650	690
Lakt.- tag [d]	44,1	18,2	7	14	48	67	69
Alter [mon]	27,8	1,8	25,7	25,7	27,4	30,9	32,9

Tab.63: Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantilbereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m), Laktationstag (Lakt.-tag) und Alter

Wertebereiche Kühe; 1. Laktation; 71.-140. Laktationstag; n=16

	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	3,1	0,4	2,0	2,0	3,1	3,7	3,7
G_{\max} [mmol/l]	11,4	1,5	7,4	7,4	11,5	14,3	14,3
ΔG [mmol/l]	8,3	1,2	5,4	5,4	8,3	10,8	10,8
G_A	66,2	9,2	42,4	42,4	66,4	81,9	81,9
ΔG_A	35,0	6,8	22,1	22,1	35,7	45,9	45,9
T_{Zeit} [min]	44,8	10,8	31,1	31,1	42,4	64,5	64,5
T_{Konz} [min]	40,5	10,2	26,7	26,7	38,5	64,4	64,4
I_0 [μ U/ml]	3,2	1,3	1,4	1,4	3,5	5,3	5,3
I_{\max} [μ U/ml]	18,1	11,4	8,9	8,9	14,3	42,9	42,9
ΔI [μ U/ml]	14,9	11,5	6,3	6,3	10,3	39,8	39,8
$\Delta I / \Delta G_A$	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	1,1	1,1
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	776	530	338	338	615	1961	1961
m [kg]	562	46	484	484	558	649	649
Lakt.- tag [d]	91,9	24,0	71	71	82	140	140
Alter [mon]	29,9	1,8	27,4	27,4	29,9	33,1	33,1

Tab.64: Erläuterung siehe Tab. 65

Wertebereiche Kühe; 1. Laktation; 144.-151. Laktationstag; n=8							
	\bar{x}	s	<i>Min</i>	$x_{0,05}$	$x_{0,5}$	$x_{0,95}$	<i>Max</i>
G_0 [mmol/l]	3,6	0,3	3,3	3,3	3,6	4,2	4,2
G_{\max} [mmol/l]	12,4	1,7	10,9	10,9	11,6	14,8	14,8
ΔG [mmol/l]	8,8	1,4	7,5	7,5	8,1	10,6	10,6
G_A	72,5	6,3	65,8	65,8	69,7	81,3	81,3
ΔG_A	36,3	4,4	32,0	32,0	35,1	43,2	43,2
T_{Zeit} [min]	44,0	4,7	38,3	38,3	43,9	51,8	51,8
T_{Konz} [min]	44,0	4,4	37,3	37,3	43,9	49,7	49,7
I_0 [μ U/ml]	2,9	1,4	1,9	1,9	2,5	5,9	5,9
I_{\max} [μ U/ml]	25,9	10,4	12,6	12,6	23,6	42,6	42,6
ΔI [μ U/ml]	23,1	10,4	10,7	10,7	21,3	40,0	40,0
$\Delta I / \Delta G_A$	0,6	0,3	0,3	0,3	0,6	1,0	1,0
$I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$	1135	479	626	626	980	1967	1967
m [kg]	634	52	572	572	629	732	732
Lakt.- tag [d]	183,9	20,1	151	151	186	214	214
Alter [mon]	32,0	0,5	31,3	31,3	32,0	33,0	33,0

Tab.64 (oben) **und 65** (unten): Wertebereiche; Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s), Minimum (*Min*), 90%-Interquantiereich ($x_{0,05}, x_{0,95}$) mit Median ($x_{0,5}$), Maximum (*Max*) der Merkmale Glucosebasalwert (G_0), Glucosemaximum (G_{\max}), maximaler Glucoseanstieg (ΔG), Glucoseflächenäquivalent (G_A), Glucoseflächenäquivalent oberhalb der Basalkonzentration (ΔG_A), Glucosehalbwertszeit zeitabhängig (T_{Zeit}) und konzentrationsabhängig (T_{Konz}), Insulinbasalkonzentration (I_0), Insulinmaximum (I_{\max}), maximaler Insulinanstieg (ΔI), Quotient ($\Delta I / \Delta G_A$) und Produkt ($I_{\max} \times T_{\text{Konz}}$) des Regelaufwandes sowie Körpermasse (m), Laktationstag (Lakt.-tag) und Alter

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und seine jederzeit sachkundige und freundliche Unterstützung sowie die große Geduld bis zur Abgabe danke ich zuerst Herrn Prof. Dr. Staufenbiel.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Lothar Panicke und Dr. Uwe Müller für ihre nette und stets gern gewährte Hilfe.

Für die Hilfe im Labor danke ich Frau Mitsidou, Frau Waberowski und Herrn Dr. Hilmert sowie Katharina Wolf.

Frau Dr. Arndt danke ich für ihre Unterstützung und die wertvollen Tipps bei der statistischen Auswertung der Datenmengen.

Für die gute Kooperation danke ich Herrn Dr. Lode und Frau Dr. Wesenauer von der Besamungsstation Woldegk, Herrn Dittmann von der Besamungsstation Schmergow sowie Herrn Grahl vom FBN Dummerstorf und den vielen namentlich nicht genannten weiteren Mitarbeitern in den Standorten, ohne deren Hilfe die aufwändige Durchführung der Versuche nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte allen Mitarbeitern und Doktoranden der Klauentierklinik für ihre stete Kollegialität und Kooperationsbereitschaft danken. Dr. Jürgen Weber, Dir danke ich ganz besonders für Deine selbstlose Hilfe und Unterstützung sowie die feinen Leberwurstbrote mit Käse im Stall.

Mein Dank für die akribische Korrektur der Form- und Tippfehler gilt Ulf Schneider, für fachliche Anregungen in diesem Zusammenhang danke ich Herrn Dr. Albert.

Bei meiner Familie bedanke ich mich von ganzem Herzen für ihr Verständnis, ihre Geduld, ihre Einsicht und die stets und in jeglicher Form gewährte Hilfe und Unterstützung. Ich habe sie schließlich auch ganz schön lange auf das Ergebnis warten lassen.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Torgau, den 02.10.2008

Holger Behn

ISBN 978-3-941703-41-4



**Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH
35392 Gießen · Friedrichstraße 17 · Tel. 0641 / 24466 · Fax: 0641 / 25375
e-mail: info@dvg.net · Homepage: <http://www.dvg.de>**