

Aus der Klinik für Klauentiere  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin  
und  
aus dem Fachgebiet Züchtungsbiologie und molekulare Tierzucht  
der Landwirtschaftlich-Gärtnerischen Fakultät  
der Humboldt Universität zu Berlin

**Untersuchungen zur Heritabilität der Parameter des intravenösen  
Glucosetoleranztests bei Jungbullern**

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

vorgelegt von  
Jana Christ  
Tierärztin aus Herrenberg

Berlin 2014

Journal-Nr.: 3734

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: Univ.- Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel  
Zweiter Gutachter: Univ.- Prof. Dr. Gudrun Brockmann  
Dritter Gutachter: Univ.- Prof. Dr. Wolfgang Heuwieser

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*  
glucose tolerance test, dairy bulls, heritability, fertility, breeding value

Tag der Promotion: 28.10.2014

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-559-6  
**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2014**  
Dissertation, Freie Universität Berlin  
**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.  
Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.  
No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved  
© Mensch und Buch Verlag 2014 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin  
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

In Gedenken an meine Großeltern  
Walter und Everdina Christ



# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

### Verzeichnis der Abkürzungen

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Zielstellung .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Literaturübersicht.....</b>	<b>2</b>
2.1.	Physiologie des Glucosestoffwechsels .....	2
2.1.1.	Glucose als essentielles Substrat.....	2
2.1.2.	Glucosetransport .....	2
2.1.3.	Hormonelle Regulation des Glucosestoffwechsels.....	4
2.1.4.	Besonderheiten des Kohlenhydratstoffwechsels beim Wiederkäuer.....	14
2.2.	Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels .....	17
2.2.1.	Hypoglykämie .....	17
2.2.2.	Insulinresistenz.....	17
2.2.3.	Hyperglykämie, Diabetes mellitus.....	18
2.2.4.	Ketose, Lipomobilisationssyndrom, Azidose, Ketoazidose.....	19
2.2.5.	Weitere mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zusammenhängende Krankheitsbilder.....	21
2.3.	Stoffwechselbelastungstests zur Untersuchung der Glucosehomöostasefähigkeit .....	23
2.3.1.	Hungerversuch .....	23
2.3.2.	Infusion kurzkettiger Fettsäuren .....	23
2.3.3.	Hyperglykämischer Clamp.....	24
2.3.4.	Hyperglykämisch-euglykämischer Clamp.....	24
2.3.5.	Oraler und intravenöser Glucosetoleranztest .....	25
2.3.6.	Beurteilung von Einflussfaktoren auf die Blutglucosekonzentration anhand der Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztests .....	27
2.4.	Zuchtwertschätzung bei deutschen Holstein- Rindern.....	34
2.4.1.	Definition „Zuchtwert“.....	34
2.4.2.	Zuchtwerte Milchleistung, Milch Inhaltsstoffe und Zellzahl .....	38
2.4.3.	Zuchtwert funktionale Nutzungsdauer .....	39
2.4.4.	Zuchtwerte für die Fruchtbarkeitsmerkmale .....	42
2.4.5.	Zuchtwert Kalbeverlauf und maternales Totgeburtenrisiko .....	45
2.4.6.	Gesamtzuchtwert.....	47
2.4.7.	Genomische Zuchtwertschätzung .....	47

<b>3.</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>51</b>
3.1.	Tiermaterial, Haltung und Fütterung .....	51
3.1.1.	Geburtsjahrgänge .....	51
3.1.2.	Verteilung der Tiere auf die Prüfstationen .....	51
3.1.3.	Tierhaltung und Fütterung .....	52
3.1.4.	Alter zum Prüfzeitpunkt.....	53
3.1.5.	Körperliche Entwicklung .....	54
3.2.	Probenzeitraum, Probennahme und –aufbereitung .....	55
3.2.1.	Probenzeitraum .....	55
3.2.2.	Vorbereitung der Probennahme .....	55
3.2.3.	Probennahme .....	56
3.2.4.	Probenaufbereitung .....	56
3.3.	Definition und Berechnung der Glucoseparameter .....	57
3.4.	Zuchtwerte .....	58
3.5.	Statistische Methoden.....	59
3.5.1.	Datenverarbeitung .....	59
3.5.2.	Prüfung auf Normalverteilung und Varianzgleichheit.....	59
3.5.3.	Mittelwertvergleiche .....	59
3.5.4.	Schätzung von Varianzkomponenten .....	60
3.5.5.	Schätzung der korrigierten Tiereffekte.....	60
3.5.6.	Schätzung der Heritabilität der Glucosetoleranztest-Parameter.....	61
3.5.7.	Schätzung der Korrelation .....	61
3.5.8.	Schätzung der Effektstärke.....	62
3.5.9.	Analyse der Residuen aus der Regressionsanalyse .....	62
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>64</b>
4.1.	Verwandtschaftliche Beziehungen.....	64
4.2.	Wertebereiche und Variabilität der Glucoseparameter .....	65
4.2.1.	Glucosebasalwert $g_0$ .....	65
4.2.2.	Glucosemaximum $g_{max}$ und maximaler Glucoseanstieg $\Delta g$ .....	66
4.2.3.	Glucoseflächenäquivalent $gA$ .....	66
4.2.4.	Glucosehalbwegszeit $ghwz$ .....	67
4.2.5.	Beziehungen zwischen den Glucosetoleranztest-Parametern .....	68
4.2.6.	Zusammenhang von Alter, Körpermasse und Rückenfettdicke mit den Parametern des intravenösen Glucosetoleranztests .....	69

4.3.	Vergleichende Betrachtung der Haltungsorte hinsichtlich Körpermasse, Rückenfettdicke und Alter der Tiere sowie der Wertebereiche der Glucosetoleranztest-Parameter .....	70
4.3.1.	Alter und körperliche Entwicklung.....	70
4.3.2.	Unterschiede der Wertebereiche der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests auf den Stationen .....	73
4.4.	Wertebereiche und Variabilität der Nachkommenszuchtwerte .....	74
4.4.1.	Darstellung und Genauigkeit der Zuchtwerte .....	74
4.4.2.	Töchterzahl .....	75
4.4.3.	Milchleistungsdaten .....	76
4.4.4.	Fruchtbarkeitsdaten .....	77
4.4.5.	Nutzungsdauer/Abgänge .....	79
4.4.6.	Abkalbungen und Totgeburten .....	80
4.5.	Schätzung von Varianzen und Heritabilitäten .....	81
4.6.	Zusammenhang zwischen Glucosetoleranztest-Parametern und Nachkommenszuchtwerten.....	82
4.6.1.	Berechnung von Korrelationen zwischen korrigierten Tiereffekten und Nachkommenszuchtwerten.....	82
4.6.2.	Retrospektive Untersuchung der Untergruppe Station 1 .....	83
4.6.3.	Retrospektive Untersuchung der Untergruppe Station 2 .....	86
4.6.4.	Mittelwertvergleich .....	89
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>95</b>
5.1.	Methodik und Einfluss zootechnischer Parameter.....	95
5.2.	Interaktionen zwischen den Parametern des intravenösen Glucosetoleranztests... 97	97
5.3.	Untersuchung der Heritabilität der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests.....	98
5.4.	Interpretation der Glucosetoleranztest-Parameter .....	100
5.5.	Beziehungen der Glucosetoleranztest-Parameter zu den Zuchtwerten .....	103
5.6.	Einordnung in den Kontext.....	106
5.7.	Schlussfolgerungen .....	108
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>110</b>
<b>7.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>112</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>		<b>114</b>
Anhang A:	Beziehungen zwischen den Glucosetoleranztest-Parametern, den Entwicklungsparametern und den Zuchtwerten .....	135
Anhang B:	Residuen-Schätzwerte Plots.....	137





## Verzeichnis der Abkürzungen

<b>ADR</b>	Arbeitsgemeinschaft deutscher Rinderzüchter
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropes Hormon
<b>AS</b>	Aminosäuren
<b>BLUP</b>	Best Linear Unbiased Prediction
<b>BCS</b>	Body Condition Score
<b>BHBA</b>	Betahydroxybutyrat
<b>CEm</b>	Relativzuchtwert Kalbeverlauf maternal (= calving ease maternal)
<b>CRH</b>	Corticotropin-releasing Hormon
<b>dGW</b>	Direkter genomischer Zuchtwert
<b>DNA</b>	Desoxyribonucleinsäure
<b>E%</b>	Originalzuchtwert relativer Eiweißgehalt [%]
<b>Ekg</b>	Originalzuchtwert Eiweißmenge [kg]
<b>F%</b>	Originalzuchtwert relative Fettmenge [%]
<b>Fkg</b>	Originalzuchtwert Fettmenge [kg]
<b>g0</b>	Glucosebasalwert [mmol/l]
<b>gA</b>	Glucoseflächenäquivalent
<b>Δg</b>	maximaler Glucoseanstieg über dem jeweiligen Glucosebasalwert
<b>ghwz</b>	Glucosehalbwertszeit
<b>GIP</b>	glucoseabhängiges insulinotropes Peptid
<b>GLP1</b>	glucagon-like-peptid
<b>GLUT4</b>	Glucose Transporter 4
<b>gmax</b>	Glucosemaximum [mmol/l]
<b>GTT</b>	Glucosetoleranztest
<b>h<sup>2</sup></b>	Heritabilität
<b>HF</b>	Holstein Friesian
<b>ICAR</b>	International Comitee for Animal Recording
<b>IL-6</b>	Interleukin- 6
<b>INTERBULL</b>	Internationale Bullenzuchtwertschätzstelle
<b>ivGTT</b>	Intravenöser Glucosetoleranztest
<b>KB</b>	Künstliche Besamung
<b>KGW</b>	Körpergewicht [kg]
<b>kZWtage</b>	Zuchtwert des relativen Ausfallsrisikos in Tagen, kombiniert mit Hilfsmerkmalen
<b>L1, L2, L3</b>	erste, zweite und dritte Laktation
<b>ln</b>	natürlicher Logarithmus
<b>log</b>	Logarithmus
<b>MACE</b>	Multiple Across Country Evaluation
<b>min</b>	Minuten
<b>Mkg</b>	Originalzuchtwert Milchmenge [kg]
<b>MLP</b>	Milchleistungsprüfung
<b>MV</b>	Großvater mütterlicherseits
<b>MVV</b>	Vater des Großvaters mütterlicherseits
<b>NADPH<sub>2</sub></b>	Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat
<b>Nddir</b>	Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt
<b>NEFA</b>	Nichtveresterte Fettsäuren
<b>NRk</b>	NonReturn-56-Rate Kühe
<b>NRr</b>	NonReturn-56-Rate Rinder

## Abkürzungsverzeichnis

---

<b>OZW</b>	Originalzuchtwert
<b>p</b>	Signifikanzniveau
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient
<b>RFD</b>	Rückenfettdicke [mm]
<b>RRM</b>	Random-Regressions-Modell
<b>RZE</b>	Relativzuchtwert Exterieur
<b>RZG</b>	Gesamtzuchtwert
<b>RZk</b>	Zuchtwert für Rastzeit der Kühe
<b>RZM</b>	Relativzuchtwert Milch
<b>RZN</b>	Relativzuchtwert Nutzungsdauer
<b>RZR</b>	Relativzuchtwert Reproduktion
<b>RZS</b>	Relativzuchtwert Zellzahl
<b>SBm</b>	Relativzuchtwert Totgeburtenrisiko maternal (= still birth rate maternal)
<b>SCS</b>	Somatic Cell Score
<b>s</b>	Standardabweichung
<b>Si</b>	Sicherheit
<b>SLGT2</b>	Natrium-Glucose Transporter-2
<b>SMR</b>	schwarzbuntes Milchrind
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>std. error h<sup>2</sup></b>	relativer Standardfehler der Heritabilität
<b>TM</b>	Trockenmasse
<b>V<sub>A</sub></b>	additive genetische Varianz
<b>V<sub>E</sub></b>	Varianz durch Umwelteinflüsse
<b>VIT</b>	Vereinigte Informationssysteme Tierzucht
<b>VMV</b>	Vater der Großmutter väterlicherseits
<b>V<sub>P</sub></b>	phänotypische Varianz
<b>VZk</b>	Verzögerungszeit Kühe
<b>VZr</b>	Verzögerungszeit Rinder
<b><math>\bar{x}</math></b>	Mittelwert
<b>ZW</b>	Zuchtwert
<b>ZWS</b>	Zuchtwertschätzung
<b>ZWTage</b>	Zuchtwert des relativen Ausfallsrisikos in Tagen

## 1. Einleitung und Zielstellung

Bei der Haltung und Zucht von Milchrindern müssen ökonomische, ethische und ökologische Gesichtspunkte gleichermaßen beachtet werden. Im Sinne einer ertragreichen, emissionsarmen Produktion wird eine hohe Lebensdauer durch eine lange Nutzungsdauer bei hoher Milchleistung angestrebt. Aktuell beträgt die Nutzungsdauer bei Milchkühen der Rasse Holstein durchschnittlich 35 Monate, in dieser Zeit erbringen sie ca. 2,5 Laktationen (ADR 2013). Diese Zahlen sind sowohl aus ethischer und veterinärmedizinischer Sicht als auch vom ökonomischen Standpunkt unbefriedigend. In der Zuchtwertschätzung ist die Nutzungsdauer das zentrale Merkmal für Gesundheit und Funktionalität. Sie wird beeinflusst durch genetische Disposition, Haltung und Fütterung. Die Nutzungsdauer lässt sich züchterisch nur schwer bearbeiten, da ihre Heritabilität gering ist. Zudem liegen aufgrund des hohen Generationenintervalls erst nach mehreren Jahren Daten zum Abgangsalter der Nachkommen eines Zuchtbullens vor. Daher ist zur Verbesserung der Bereiche Gesundheit und Funktionalität die Erfassung und Bearbeitung neuer Merkmale als Selektionskriterien in der Zuchtwertschätzung notwendig. Die höchste Erkrankungsinzidenz liegt im peripartalen Zeitraum (Römer 2011; Adler et al. 2013; ADR 2013). Sie ist assoziiert mit der ungenügenden Kompensation einer negativen Energiebilanz. Daher ist in diesem Zeitraum die Fähigkeit zur Glucosehomöostase von großer Bedeutung. Das individuelle Stoffwechselregulationsvermögen kann durch den intravenösen Glucosetoleranztest quantifiziert werden (Anderson, Monke et al. 2000). Der Anteil der genetischen Determination der Reaktion auf Glucosereiz ist noch nicht geklärt.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests hinsichtlich ihrer Nutzbarkeit als zusätzliches Selektionskriterium in der Zuchtwertschätzung evaluiert werden. Zu diesem Zweck soll die Heritabilität der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests bestimmt werden. Weiterhin sollen Zusammenhänge zu den funktionalen Merkmalen Fruchtbarkeit, Milchleistung und Nutzungsdauer anhand von Zuchtwerten untersucht werden. Eine Interpretation der Parameter zur Bestimmung von als züchterisch positiv anzusehenden Wertebereichen und aussagekräftiger Parameter soll erfolgen. Die Untersuchung knüpft an die Beiträge von Staufenbiel (1992), Reinicke (1993); Burkert (1998); Panicke (2000) sowie Weber (2006), Görner (2009) und Behn (2010) an und soll einen Beitrag zur Frage nach der Verwendbarkeit des intravenösen Glucosetoleranztests in der Tierzucht liefern.

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1. Physiologie des Glucosestoffwechsels**

#### **2.1.1. Glucose als essentielles Substrat**

Glucose nimmt im Metabolismus der Säugetiere eine zentrale Funktion als energielieferndes Substrat ein. Bestimmte Gewebe (Erythrozyten, Gehirn, Nerven und Nierenmark) sind auf Glucose als essentiellen Energielieferant angewiesen, können diese allerdings weder selbst synthetisieren noch speichern (Pellerin 2010; Sprague und Arbelaez 2011). Selbst relativ geringe Glucosedefizite führen daher bereits zu pathologischen Veränderungen (Triplitt 2012). Folglich ist die Glucohomöostase von großer Bedeutung für die physiologische Funktion der Gewebe (Kalsbeek und Fliers 2013). Der Grundumsatz an Glucose hängt vom metabolischen Körpergewicht ab und beträgt etwa  $4 \text{ g/kg}^{0,75}$ . Dieser Wert ist innerhalb verschiedener Säugetierspezies, Mono- wie Polygastrier, weitgehend gleich (Van Soest 1996). Abhängig von weiteren körperlichen Leistungen (Gravidität, Laktation, Muskularbeit) besteht bei einem Rind also ein Tagesbedarf von bis zu 4000 g Glucose. Ein adultes Rind kann nur 2000-3000 g körpereigene Kohlenhydratspeicher in Form von Glucose und Glycogen aus Blut, Leber und Muskulatur mobilisieren (Stöber 2006). Daher ist der Körper, besonders in Phasen hohen Energiebedarfs wie etwa in der Früh-laktation, auf die Zufuhr von Glucose und glucogenen Substanzen mit der Nahrung angewiesen.

#### **2.1.2. Glucosetransport**

Die Glucoseresorption aus dem Extrazellularraum in die Körperzellen erfolgt über Glucosetransporter. Glucosetransporter sind Membranproteine aus der Familie der Major-Facilitator-Superfamilie (Mueckler 1994). Eine strukturelle Gemeinsamkeit aller Glucosetransporter stellt der Aufbau aus zwölf transmembranären Segmenten dar. Diese Transmembranregionen bilden einen Kanal in der Zellmembran, der den Durchtritt von Glucose ermöglicht (Mueckler und Thorens 2013). Der Transportmodus kann passiv (erleichterte Diffusion) oder sekundär aktiv (Symport) sein. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über den derzeitigen Forschungsstand der Gewebsverteilung, Funktion und Arbeitsweise der Glucosetransporter.

**Tabelle 1 Isoformen der Glucosetransporter (Duelli und Kuschinsky 2001; Joost und Thorens 2001; Joost et al. 2002; Zhao und Keating 2007b; Simpson et al. 2008; Thorens und Mueckler 2010)**

Transporter	Gewebsverteilung	Funktion
GLUT 1	Verschiedene Gewebe	Basale Glucoseversorgung vieler Gewebe; Substratspektrum: Glucose, Galactose, Mannose, Glukosamin)
GLUT 2	Leberzellen, Epithelzellen der Nieren und des Intestinaltrakts, $\beta$ -Zellen des Pankreas	Blutzuckerregulation: nur geringe Glucoseaffinität, bei hohem Blutzuckerspiegel wird mehr Glucose eingeschleust ->Anregung der Insulinsynthese und -freisetzung in den $\beta$ -Zellen; Hemmung der hepatischen Glycogenolyse; auch: transepithelialer Glucosetransport in Nieren und Intestinaltrakt
GLUT 3	Zentrales Nervensystem u.a. Gewebe	Basale Glucoseversorgung der Nervenzellen; Glucoseaufnahme aus dem Liquor cerebrospinalis
GLUT 4	Gestreifte Muskulatur, Fettgewebe	<b>Insulinabhängiger Glucoseumsatz des Organismus:</b> Insulin induziert Translokation von GLUT4 in die Plasmamembran
GLUT 5	Intestinaltrakt, Spermatozoen, Hoden	Fructosetransporter
GLUT 6	Gehirn, Milz, Leukozyten	Noch unsicher, möglicherweise keine Transportfunktion
GLUT 7	Lebermikrosomen	Transport der in der hepatischen Gluconeogenese entstandenen Glucose ins Blut
GLUT 8	Hoden, Plazenta, Gehirn	Glucoseaufnahme in Spermatozoen und Oozyten, Rolle bei der Glucoseversorgung des Gehirns unsicher
GLUT 9	Leber und Nieren	Wahrscheinlich Glucose- und Fruktosetransport
GLUT 10	Viele Gewebe, besonders Leber und Pankreas	Glucose- und Galactosetransport
GLUT 11	Gestreifte Muskulatur	Glucose- und Fructosetransport
GLUT 12	Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Intestinaltrakt	Basale Glucoseversorgung des Myoxcards
HMIT-1 (GLUT 13)	Gehirn	H <sup>+</sup> /Myo-Inositol-Kotransporter (strukturell homolog zu GLUT-Transportern; Myo-Inositol ist von glucoseähnlichem Aufbau)
GLUT 14	Hoden	Paralog zu GLUT-3 (genetisches Duplikon zu GLUT3, aber unterschiedliche Spleißisomere)
SLGT 1	Dünndarm, Niere, Herz, Muskulatur	Aktiver Glucose- und Galactosetransport, transepithelialer Glucosetransport
SLGT 2	Niere	Glucoseaufnahme in Epithelzellen der Niere
SMIT 1	Hirn, Herz, Niere, Lunge	Na <sup>+</sup> /Myo-Inositol-Kotransporter; geringe Affinität für Glucose
SLGT 3	wie SLGT 1	Wahrscheinlich wie SLGT1
SLGT 4	Dünndarm, Niere	Hohe Affinität für Mannose, Glucose und Fruktose
SLGT 5	Niere	Noch unsicher
SMIT 2 (SLGT 6)	Dünndarm, Niere, Herz, Lunge, Leber	Na <sup>+</sup> /Myo-Inositol-Kotransporter mit geringer Affinität für Monosaccharide

Die Aufnahme von Glucose oder strukturähnlichen Kohlenhydraten aus der Blutbahn in die Zellen erfolgt überwiegend durch Glucosetransporter (GLUTs), welche eine erleichterte Diffusion ermöglichen (Wright et al. 1994). Damit das Konzentrationsgefälle zwischen Intrazellularraum und Extrazellularraum aufrechterhalten wird, wird Glucose im Zytosol zu Glucose-6-phosphat umgewandelt (Villar-Palasi und Guinovart 1997). Die Rezeptoren weisen Unterschiede in ihrer Glucoseaffinität auf. Die Glucosetransporter GLUT1 und GLUT3 sind in der Membran vieler Körperzellen lokalisiert und gewährleisten durch ihre hohe Affinität zu Glucose ( $K_m = 1-5 \text{ mM}$ ) eine konstante basale Glucoseaufnahme aus dem Blut. Unter physiologischen Bedingungen sind sie nahezu gesättigt. Dagegen weisen in Leber und Pankreas vorkommende GLUT2 mit einer  $K_m$  von ca. 17 mM eine geringe Affinität für Glucose auf (Duelli und Kuschinsky 2001; Thorens und Mueckler 2010). Die Glucoseaufnahme rate verhält sich proportional zur Glucosekonzentration im Plasma und prädestiniert GLUT2 als Sensor zur Insulinfreisetzung im Pankreas bei hohem Blutglucosespiegel. Transporter vom Typ GLUT4 spielen eine wichtige Rolle bei der insulinabhängigen, postprandialen Glucoseresorption. Sie sind insulin sensitiv und kommen in Muskeln, Fettgewebe und Gehirn vor (Bakirtzi et al. 2009). Die Aufnahme von Glucose aus dem Darmlumen erfolgt vorwiegend durch sekundär aktiven Transport mittels natriumabhängiger Glucosetransporter („sodium-dependent-glucose-transporter“ = SGLTs) (Marger und Saier 1993 ; Mueckler 1994; Yan 2013). In den Nieren wird ebenfalls mit Hilfe dieser Symportergruppe Glucose aus dem Lumen der Tubuli entgegen des Glucosegradienten mittels aktiven Transports aufgenommen.

### **2.1.3. Hormonelle Regulation des Glucosestoffwechsels**

Die wichtigsten hormonellen Regulatoren der Glucohomöostase sind Insulin, Glucagon, Somatotropin und Somatostatin. Darüber hinaus wird der Blutglucosespiegel von Adipozytokinen und gastrointestinalen Hormonen und den stressinduzierten Catecholaminen und Glucocorticoiden beeinflusst. Im Folgenden werden die Hormone und ihre Interaktionen erläutert.

#### **Insulin**

##### **Struktur und Synthese**

Insulin wird in den  $\beta$ -Zellen der Langerhans Inseln des Pankreas gebildet. Zunächst wird das aus einer Signalsequenz, einer 30 Aminosäuren langen B-Kette, einem verknüpfenden Peptid („connecting“ C-Kette) und der 21 Aminosäuren langen A-Kette

bestehende Präproinsulin synthetisiert. Der Transport in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums wird durch die Signalsequenz ausgelöst. Die weitere Reifung des Peptidhormons erfolgt im Inneren des endoplasmatischen Retikulums. Als weiteres Zwischenprodukt entsteht nach Abspaltung der Signalsequenz und Bildung von drei Disulfidbrücken Proinsulin. Schließlich wird das C-Peptid durch eine spezifische Protease abgespalten und das Insulinmolekül als stabilisierter Zinkkomplex in Vesikeln der  $\beta$ -Zellen gespeichert. Es besteht nun aus den beiden Peptidketten A und B, die durch zwei Disulfidbrücken kovalent miteinander verbunden sind (Löffler und Petrides 2002). Eine dritte intramolekulare Disulfidbrücke verbindet Cysteinreste innerhalb der A-Kette. Da das C-Peptid in der Menge proportional zu der Zahl der gebildeten Insulinmoleküle anfällt, eignet es sich zur indirekten Messung der Insulinsynthese (Nordquist und Johansson 2008).

### **Sekretion**

Die Ausschüttung von Insulin wird durch verschiedene postprandiale Sekretionsreize ausgelöst. Ein steigender Blutzuckerspiegel (ab ca. 5 mmol Glucose/l) ist der wichtigste Trigger zur Insulinfreisetzung (Soria et al. 2004). Weiter führt die Anwesenheit verschiedener Substrate zur Insulinsekretion. Diese sind die Aminosäuren Valin, Isoleucin, Leucin; die kurzkettigen Fettsäuren Propionat, Butyrat und Valerat; sowie die Ketonkörper Acetoacetat und Hydroxybutyrat. Es konnte beobachtet werden, dass die orale Aufnahme von Glucose zu höheren Insulinkonzentrationen führt als die intravenöse Applikation der gleichen Menge Glucose (Inkretineffekt). Der Grund für diesen Effekt sind die gastrointestinalen Hormone GIP (Glucoseabhängiges insulinotropes Peptid) und GLP1 (glucagon-like-peptid), die auch als Inkretine bezeichnet werden. Inkretine fördern die pankreatische Insulinsynthese und Insulinfreisetzung aus den  $\beta$ -Zellen bei Hyperglykämie. Zudem steigern sie die Glucosesensitivität der  $\beta$ -Zellen und verringern die Glucagonsekretion aus den  $\alpha$ -Zellen des Pankreas (Holst und Gromada 2004; Opinto et al. 2013). Weitere Hormone, die eine verstärkte Insulinsekretion verursachen, sind Somatotropin, Gastrin und Sekretin. Gehemmt wird die Insulinfreisetzung durch einen feed-back Mechanismus sowie durch Somatostatin, Adrenalin und Noradrenalin.

Auf den Anreiz zur Sekretion hin werden die insulinspeichernden Vesikel der  $\beta$ -Zellen durch calciumabhängige Kontraktion von Mikrofilamenten an die Zellmembran gezogen, welche mit der Vesikelmembran fusioniert und per Exozytose die Insulinmoleküle in den perikapillären Raum und somit in den Blutkreislauf abgibt. Die Freisetzung des Insulins erfolgt oszillierend im Abstand von drei bis sechs Minuten (Chelikani et al. 2009). Bergsten (1998) macht für die pulsatile Insulinsekretion

oszillierende Schwankungen im intrazellulären ATP/ADP Verhältnis verantwortlich. Der erste Insulinpeak („akute Phase“) hat seinen Höchstpunkt nach drei bis fünf Minuten und dauert etwa zehn Minuten. Anschließend wird Insulin neusynthetisiert und kann bei Fortbestand des Reizes zur einer erneuten Insulinausschüttung und dem zweiten messbaren Insulinpeak führen (Vieira et al. 2010). Diese zweite Phase hält an, solange eine Hyperglykämie vorliegt. Der Zeitraum bis zur zweiten Insulinausschüttung entspricht der zur Insulinsynthese benötigten Zeit und beträgt zirka eine Stunde (Hellman 2009).

### **Signalkaskade und Insulinrezeptor**

Insulin bindet an spezifische Insulinrezeptoren der Zielzellen. Diese gehören zur Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren und bestehen aus zwei identischen extrazellulären  $\alpha$ -Ketten, die durch Disulfidbrücken mit zwei durch die Membran reichenden  $\beta$ -Untereinheiten verknüpft sind, an deren intrazellulären Anteilen sich inaktive Tyrosinkinasen befinden (Mattmiller et al. 2011). Die Bindung des Insulins an die  $\alpha$ -Ketten induziert ein „Clustering“ (Näherrücken der Rezeptoren in der Membran) und eine Konformationsänderung der  $\beta$ -Untereinheiten, durch die die Hemmwirkung der  $\alpha$ -Ketten auf die Tyrosinkinase in der  $\beta$ -Untereinheit ausfällt. Durch Autophosphorylierung wird die Tyrosinkinase aktiviert. Die aktivierte Tyrosinkinase katalysiert die Phosphorylierung intrazellulärer Proteine, die eine Enzymkaskade weiterer Kinasen auslösen, die schließlich zur Expression von GLUT4 Transportern an der Zellmembran führt (Watson und Pessin 2001). Dies geschieht durch vermehrte Translokation von GLUT4-Proteinen aus intrazellulären Membranvesikeln in die Phospholipiddoppelschicht der Plasmamembran (Kandror et al. 1995). Eine höhere Zahl an Glucosetransportern ermöglicht den Transport von mehr Glucose in die Zelle und erhöht somit das Transportmaximum der peripheren Glucoseaufnahme in die GLUT4 exprimierenden Zellen von Muskulatur und Fettgewebe (Mattmiller et al. 2011). Die maximale Wirkung wird bereits bei einer Ligandenbindung an 20% der Rezeptoren erreicht. Bei einem sinkenden Insulinspiegel werden durch Endozytose GLUT4 Rezeptoren aus der Membran eingezogen.

### **Insulinwirkung**

Insulin stellt das wichtigste anabole Hormon dar. Seine wachstums- und entwicklungsfördernde Wirkung beruht auf einer Steigerung der Aufnahme von Glucose und Aminosäuren in allen GLUT 4 exprimierenden Geweben. Gleichzeitig wirkt Insulin antilipolytisch und supprimiert die hepatische Gluconeogenese. Da Insulin auch den Durchsatz im Pentosephosphatzyklus steigert, wird vermehrt NADPH<sub>2</sub> gebildet, das zur



Lipidsynthese genutzt wird. Zudem hemmt Insulin die hepato gene Ketonkörperbildung und wirkt lipidanabol. Durch die insulininduzierte Verteilung der glucogenetischen Vorläufersubstanzen in den Muskelzellen stehen weniger Substrate in der Leber zur Gluconeogenese zur Verfügung (Zhao und Keating 2007a), zudem hemmt Insulin die an der Gluconeogenese beteiligten Enzyme. Durch die Aktivierung von Glykogen-Synthetase, Pyruvat-Kinase und Pyruvat-Dehydrogenase steigert Insulin die hepatische Glykogensynthese. In Tabelle 2 werden die Stoffwechselwirkungen des Insulins in den jeweiligen Geweben und die entsprechenden Zielenzyme dargestellt.

**Tabelle 2 Einfluss von Insulin auf verschiedene Stoffwechselvorgänge, Gewebe und Zielgewebe (nach Garrett (2010))**

<b>Stoffwechelvorgang</b>	<b>Gewebe</b>	<b>Wirkung</b>	<b>Zielenzym</b>
Gluconeogenese	Leber	↓	Glucose-6-phosphatase
Glucoseaufnahme	Fett, Muskel	↑	Glucosetransporter GLUT 4
Glycogenolyse	Leber, Muskel	↓	Glycogenphosphorylase
Glycogensynthese	Leber, Muskel	↑	Glycogensynthase
Glycolyse	Muskel	↑	Phosphofruktokinase-1
Ketonkörperbildung	Leber	↓	Carnithin-Palmityl-Transferase1
Lipogenese	Fett	↑	Lipoprotein-Lipase
Lipolyse	Fett	↓	Proteinkinase A (über cAMP)
Fettsäureoxidation	Leber	↓	Hormonsensitive Lipase
Fettsäuresynthese	Leber	↑	Acetyl-CoA-Carboxylase

## Glucagon

### Struktur und Synthese

Glucagon ist ein aus 29 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, das in den  $\alpha$ -Zellen des exokrinen Pankreas synthetisiert wird.

### Sekretion

Die Ausschüttung von Glucagon wird durch einen verringerten Blutglucosespiegel ausgelöst. Beim Wiederkäuer stimulieren auch Propionat und Butyrat die Glucagonsekretion (Osman et al. 2010). Somit wird Glucagon postprandial gleichzeitig mit Insulin sezerniert, zu welchem es sich antagonistisch verhält.

### **Wirkung**

Insulin setzt die postprandiale Gluconeogeneserate herab, der Glucosebedarf wird aber glucagonvermittelt durch die Gluconeogenese aus kurzkettigen Fettsäuren kompensiert, um eine insulininduzierte Hypoglykämie zu verhindern. (Corl et al. 2006; Mattmiller et al. 2011). Nach Sallmann (2000) ist eher das Verhältnis von Glucagon und Insulin entscheidend für die gluconeogenetische bzw. glycolytische Leistung des Stoffwechsels als die absoluten Hormonspiegel. Der Insulin-Glucagon-Quotient wird wahrscheinlich durch parakrine Autoregulation im Inselapparat des Pankreas zwischen den glucagonsezernierenden A-, insulinsezernierenden B-, somatostatinsezernierenden D- und F-Zellen, welche das pankreatische Polypeptid abgeben, erreicht (Sallmann und Fuhrmann 2000). Glucagon steigert die hepatische Gluconeogenese durch die Aufnahme von glucoplastischen Aminosäuren und Lactat in die Hepatozyten und durch die Aktivierung gluconeogenetisch wirkender Enzyme. Zudem wirkt es katabol durch die Steigerung der hepatischen Glykogenolyse und die Förderung der Lipolyse (Aschenbach et al. 2010).

### **Somatotropin**

#### **Aufbau und Synthese**

Somatotropin ist ein 191 Aminosäuren langes Peptidhormon, das in den  $\alpha$ -Zellen der Adenohypophyse gebildet und gespeichert wird (Garrett und Grisham 2010).

#### **Sekretion**

Die Ausschüttung von Somatotropin wird durch das im Hypothalamus gebildete Somatoliberin und das hemmend wirkende Somatostatin gesteuert. Energieverbrauchende Prozesse induzieren über Somatoliberin eine Erhöhung des Somatotropinspiegels im Blut (Bloom und Polak 1987).

#### **Wirkung**

Somatotropin ist beim juvenilen Tier essentiell für das Längenwachstum und wird daher auch als Wachstumshormon bezeichnet. Durch eine Hemmung des Pentosephosphatzyklus und der Fettsäuresynthetase hat Somatotropin eine antilipogenetische Wirkung. Als kontrainsulinäres Hormon induziert es eine physiologische Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe (Fett, Leber). Folglich steht mehr Glucose für die Energieversorgung der Muskulatur und zur Laktogenese zur Verfügung (Aschenbach et al. 2010). Zudem wird durch die erhöhte Lipolyse mehr Energie in Form von Ketonkörpern und Fettsäuren bereitgestellt. Somatotropin wirkt

beim laktierenden Wiederkäuer homöorhetisch und spielt durch seine Umverteilungswirkung eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der Laktation und im Fruchtbarkeitsgeschehen (Rose et al. 2005; Sakamoto et al. 2005; Bilby et al. 2006). Gulay (2003) untersuchte den Effekt von Somatotropin an 195 Kühen der Rasse Holstein-Friesian. 95 Tieren wurde in einem Zeitraum von 21 d ante partum bis 42 d post partum alle 3 Tage 10,2 mg Somatotropin per Infusion verabreicht. Im gesamten Zeitraum wurden gegenüber den Vergleichstieren signifikant erhöhte Konzentrationen nicht veresterter Fettsäuren und des insulin-like growth factor 1 (IGF-I) im Blut nachgewiesen. Die Somatotropingabe resultierte in höherem postpartalem Gewicht, schnellerer Verbesserung des Body Condition Scores während der Laktation und signifikant höherer Milchleistung während der Behandlung.

### **Adipozytokine**

Adipozytokine sind definiert als durch Adipozyten sezernierte Protein hormone, die den Energiestoffwechsel maßgeblich mitregulieren (Fasshauer und Paschke 2003). Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen haben grundsätzliche Übereinstimmungen in ihrer Wirkung auf den Säugetiermetabolismus ergeben (Chua et al. 1996; Florant und Healy 2012; Lutz und Woods 2012). Daher wird im Folgenden darauf verzichtet, speziestypische Besonderheiten darzustellen.

### **Leptin**

Leptin (griech.: leptos = dünn) ist das erste Adipozytokin, das entdeckt wurde (Zhang et al. 1994). Es wird fast ausschließlich von Fettzellen produziert. Weitere leptinproduzierende Gewebe sind die Plazenta und Magenepithelzellen (Bado et al. 1998; Friedman und Halaas 1998). Leptin korreliert positiv mit dem Körperfett. Seine Wirkungen sind eine verringerte Futtermittelaufnahme durch erhöhtes Sättigungsgefühl, gesteigerter Energieverbrauch und Gewichtsverlust, Förderung der Lipolyse in der Leber, dem Myokard und der Peripherie (Perfield et al. 2013) sowie eine Inhibition der Insulinsekretion. Eine Leptinresistenz mit Hyperleptinämie scheint nach dem derzeitigen Forschungsstand einer der Hauptfaktoren bei der Entwicklung einer Adipositas und des metabolischen Syndroms zu sein (Carter et al. 2013; Kwon und Pessin 2013; Leon-Cabrera et al. 2013).

### **Adiponektin**

Adiponektin ist ein Polypeptid aus 226 Aminosäuren, das strukturelle Homologe zu Kollagen aufweist. Verringerte Serum-Adiponektinkonzentrationen finden sich bei adipösen Nagern und konnten auch beim Menschen nachgewiesen werden (Shore 2007; Su et al. 2011). Die Adiponektinexpression wird von proinflammatorischen Faktoren wie TNF- $\alpha$  und Hypoxie gehemmt (Matsuzawa et al. 2004). Adiponektin verstärkt die Insulinwirkung im Fettgewebe: es fördert die Fettsäureoxidation in den Geweben und senkt dadurch die Fettsäureplasmaspiegel, steigert die Glucoseaufnahme in Muskelzellen, wirkt antagonistisch auf die hepatische Gluconeogenese und wirkt der Entwicklung einer Insulinresistenz entgegen (Maeda et al. 2002; Stefan und Stumvoll 2002; Yamauchi et al. 2002; Kim et al. 2007). Adiponektin korreliert invers mit dem Grad der Adipositas (Piya et al. 2013). Die Reduktion der Adiponektinexpression führte im Tierversuch zur Ausbildung einer Insulinresistenz (Maeda et al. 2002; Kim et al. 2007). Adiponektin wird in der Humanmedizin auch als „Biomarker für Insulinresistenz“ angesehen (Matsuda und Shimomura 2013; Yadav et al. 2013).

### **Resistin**

Resistin ist, wie Leptin und Interleukin-6, ein Adipokin mit proinflammatorischer Wirkung (Yagmur et al. 2006). Es wird bei Adipösen in signifikant höheren Konzentrationen gefunden als bei Normalgewichtigen (Bastard et al. 2006). Resistin steigert die Ketogenese und hemmt die hepatische Gluconeogenese. Die Plasmaresistinkonzentration korreliert positiv mit dem Spiegel der freien Fettsäuren und Ketonkörperkonzentration im Blut. Weiter konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Resistinkonzentration und der Entwicklung einer Leberzirrhose beim Menschen nachgewiesen werden (Bahr et al. 2006). Die Rolle von Resistin in der Pathogenese der Insulinresistenz ist noch nicht zufriedenstellend geklärt, es liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor (Ukkola 2002; Gerber et al. 2005; Hivert et al. 2008; Malo et al. 2011).

### **Interleukin-6**

Interleukin-6 (IL6) ist ein Entzündungsmediator, der von Leukozyten, Endothelien, Epithelien und Adipozyten gebildet wird (Fasshauer und Paschke 2003). Seine Produktion wird durch Insulin, Somatotropin, TNF $\alpha$ , Adrenalin und Noradrenalin angeregt. Bei Adipositas steigt der IL6-Spiegel und senkt die Insulinsensitivität in Muskulatur, Leber und Fett (Bastard et al. 2006). Zudem stimuliert IL-6 die Bildung von Glukokortikoiden.

## **Gastrointestinalhormone**

Diese Gruppe umfasst Hormone, die im Gastrointestinaltrakt gebildet werden und die Verdauung sowie Absorption von Nahrungsstoffen steuern (Tansy und Kendall 1988). Sie nehmen Einfluss auf sekretorische und motorische Vorgänge des Intestinums. Zudem interagieren sie mit den hypothalamischen Zentren.

### **Gastrin**

Dieses Peptidhormon wird in den G- Zellen des Antrum pyloricum des Magens und im Duodenum produziert. Es stimuliert die Produktion von Pepsinogen und HCl, erhöht den Tonus des Kardiasphincters und steigert die Glucagonsekretion (Jain und Samuelson 2006). Seine Sekretion wird unter anderem stimuliert durch Nahrungszufuhr (Dehnungsreiz und Proteinzufuhr) und Reizung des Nervus vagus. Die Anwesenheit von Somatostatin, Sekretin, GIP und Neurotensin wirkt neben einem pH-Wert des Magensafts kleiner drei hemmend auf die Gastrinssekretion (Schubert und Makhlouf 1992).

### **Sekretin**

Sekretin gehört zur Glucagonfamilie der Peptidhormone. Das Hormon wird in den S-Zellen des Duodenums gebildet (St-Pierre und Broglio 2010). Der Sekretionsstimulus ist ein durch den Übertritt von Magensäure verursachter niedriger pH-Wert des Chymus. Es hemmt die gastrininduzierte Magensäuresekretion und fördert die Abgabe von Natriumhydrogencarbonat aus der Gallenblase (Sekar und Chow 2013).

### **Cholecystokin (CCK)**

Strukturell ähnelt Cholecystokin dem Gastrin. Es wird in I-Zellen des Duodenums und proximalen Jejunums produziert. Als Stimuli dienen die Anwesenheit von Nahrungsbestandteilen wie Lipiden, Aminosäuren und Kalziumionen (Iwasaki und Yada 2012). CCK fördert die Pankreassekretion und bewirkt gleichzeitig eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Gallenblasenwand und fördert somit den Gallenfluss (Dockray 2012).

### **Gastric Inhibiting Peptide (GIP)**

Das Peptidhormon GIP wird von den Endothelien des Duodenums und Jejunums sezerniert. Es steigert die postprandiale Insulinsekretion und hemmt die Motorik der proximalen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts. Seine Freisetzung wird durch Aminosäuren und Glucose getriggert (Yabe und Seino 2011).

### **Enteroglucagon**

Dieses gastrointestinale Hormon wird im Dünndarm gebildet und unterstützt die stimulierende Wirkung von Glucose auf die pankreatische Insulinsekretion. Zudem hemmt Enteroglucagon die Dünndarmmotilität (Holst 1997).

### **Somatostatin**

Somatostatin ist ein Peptidhormon aus 14 Aminosäuren, das in den  $\sigma$ -Zellen des exokrinen Pankreas sowie in Zellen des Hypothalamus und des Gastrointestinaltrakts gebildet wird. Als Ausschüttungsreiz für peripheres Somatostatin aus den  $\sigma$ -Zellen wirken erhöhte Konzentrationen von Glucose, Aminosäuren und freien Fettsäuren im Blut. Somatotropin wirkt inhibierend auf die Sekretion von Somatotropin, Thyreotropin, Insulin und Glucagon (de Boer et al. 1991; Lupoli et al. 2001). Zudem bewirkt ein Anstieg des Somatostatinspiegels eine herabgesetzte Insulinresponse der peripheren Gewebe während der Spätlaktation (Rose et al. 1996).

### **Glucocorticoide**

Der Name dieser Untergruppe der Corticosteroide bezieht sich einerseits auf ihre primären Effekte auf den Glucosestoffwechsel und andererseits auf ihren Bildungsort, die Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Glucocorticoide sind Progesteronderivate und werden hauptsächlich in Form von Cortisol sezerniert (Zennaro 1998; Andrews und Walker 1999). Ihr Wirkungsspektrum umfasst neben einer Stimulation der Gluconeogenese und Erhöhung des Blutglucosespiegels auch immunsuppressive, antiinflammatorische sowie proteinkatabole und lipolytische Effekte. In der vorliegenden Arbeit soll nur die Wirkung der Glucocorticoide auf den Energiestoffwechsel besprochen werden. Stress induziert über die Freisetzung des hypothalamischen Corticotropin-releasing Hormons (CRH) und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Adenohypophyse eine gesteigerte Produktion von Glucocorticoiden. In der Folge wird mehr Energie zur Bewältigung der Stresssituation bereitgestellt. Zudem unterliegt die Sekretion der Hormone CRH und ACTH einer pulsatilen circadianen Rhythmik. Die höchsten Cortisolkonzentrationen werden morgens festgestellt, über die Hellphase hinweg sinkt der Cortisolspiegel kontinuierlich ab. Glucocorticoide wirken im Gegensatz zu z.B. Glucagon nicht über G-Protein gekoppelte Rezeptoren, sondern über eine Regulation der Genexpression (Gronemeyer 1992). Das Hormon bindet an einen nukleären Glucocorticoidrezeptor im Cytosol der Zielzelle. Der Rezeptor-Ligand-Komplex transloziert in den Zellkern und wirkt dort als Transkriptionsfaktor. Dadurch wird die Expression von Enzymen der Gluconeogenese oder  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren

induziert (Barthel et al. 2003). Folglich kann die glucocorticoidinduzierte Steigerung der Gluconeogenese durch die Potenzierung der Wirkung von Glucagon und Adrenalin begründet werden. Weiter wirken Glucocorticoide insulinantagonistisch (Andrews und Walker 1999). In der Skelettmuskulatur induzieren Glucocorticoide eine Insulinresistenz durch Suppression der Tyrosinkinasekaskade und Verminderung der Translokation von insulinabhängigen GLUT4-Rezeptoren (Saad et al. 1993; Almon et al. 2005).

Zudem wirken Glucocorticoide proteinkatabol durch die Hemmung der Proteinbiosynthese und fördern die Proteolyse mittels Aktivierung von Proteinasen. Der antilipolytische Effekt von Glucocorticoiden wird durch eine Verminderung der Adrenalinwirkung hervorgerufen (Löffler und Petrides 2002).

### **Catecholamine**

Diese Hormongruppe umfasst Dopamin und seine Derivate Noradrenalin und Adrenalin. Die Biosynthese aus Tyrosin findet im Nebennierenmark und in catecholaminergen Nervenzellen statt. Die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin wird bei Stress durch nervale Reize stimuliert. Die Wirkung wird über G-Protein-gekoppelte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren in Gefäßen, Muskulatur, dem Herzen und der Leber vermittelt. Die Signaltransduktion nach Aktivierung des Rezeptors erfolgt durch den Anstieg von cAMP. Adrenalin und Noradrenalin verstärken die Wirkung des Sympathikus (Keys und Koch 2004). Sie erhöhen die Herzfrequenz, erweitern die Bronchiolen und zentralisieren die Durchblutung (O'Donnell et al. 2012). Darüber hinaus werden kurzfristig körpereigene Energiereserven mobilisiert und die Blutglucosekonzentration erhöht. Adrenalin fördert die Glycogenolyse in Leber und Muskulatur und hemmt gleichzeitig die Glycogensynthese, steigert die hepatische Gluconeogenese und muskuläre Glucoseaufnahme und Glycolyse. Zur Erhöhung des Blutglucosespiegels trägt auch die insulinantagonistische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin bei. Dieser Effekt beruht auf einer  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor vermittelten Inhibierung der Insulinproduktion und einer  $\beta$ -Adrenorezeptor-vermittelten Stimulation der Glucagonfreisetzung. Die Lipolyse wird durch eine von Adrenalin verursachten Aktivierung der hormonsensitiven Lipase gesteigert. Catecholamine stellen im Gegensatz zu den Glucocorticoiden kurz wirksame Stresshormone dar. Sie werden innerhalb von zehn Minuten durch Aufnahme in chromaffine Nebennierenmarkszellen oder enzymatischen Abbau inaktiviert. Ein Abbauprodukt ist Vanillinmandelsäure, deren Konzentration im Urin Rückschlüsse auf die zuvor sezernierten Adrenalin- und Noradrenalinmengen zulässt (Eisenhofer et al. 2004).

## **2.1.4. Besonderheiten des Kohlenhydratstoffwechsels beim Wiederkäuer**

### **Glucoseresorption im Intestinaltrakt**

Monogastrier decken ihren Bedarf an Glucose durch die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate bzw. postresorptiv durch hepatische Gluconeogenese. Aufgrund des sauren pH-Werts wird das mit dem Speichel sezernierte Enzym  $\alpha$ -Amylase gehemmt. Daher passieren die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate den Magen nahezu vollständig. Die in den Darm gelangenden Kohlenhydrate („bypass starch“) werden enzymatisch zu Glucose und Monosacchariden gespalten und intestinal über den Glucosetransporter SGLT-1 in den Bürstensaumzellen absorbiert. Adulte Ruminante sind zwar nach Zinn (2007), Zhao (1998) und Miller (2005) grundsätzlich in der Lage, Kohlenhydrate über die Schleimhäute von Jejunum, Ileum und Duodenum aufzunehmen. Selbst bei Vorlage einer krafftuttreichen Ration kann aber nur maximal 30% ihres Glucosebedarfs über die Aufnahme von in den Darm gelangende Stärke („bypass starch“) gedeckt werden (Matthe et al. 2001; Mikula et al. 2011). Dies ist auch dem Umstand geschuldet, dass Knowlton (1998) zufolge selbst bei einer krafftuttreichen Diät der Anteil, der als „bypass starch“ von der ursprünglich in der Ration vorliegenden Stärke in das Duodenum gelangt, nur maximal 25% beträgt. Beim Wiederkäuer wird der überwiegende Teil der mit der Ration aufgenommenen Kohlenhydrate (Cellulose, Stärke, Zucker) im Vormagensystem mikrobiell unter anaeroben Bedingungen fermentiert und über die Glykolyse und den Pentose-Phosphatweg zu den kurzkettigen Fettsäuren Acetat, Propionat und Butyrat und Lactat verstoffwechselt. Wiederkäuer sind daher auf die endogene Biosynthese von Glucose aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen mittels Gluconeogenese angewiesen, um ihren Glucosebedarf zu decken (Rossow 2003; Nafikov et al. 2006).

### **Gluconeogenese**

Propionat stellt mit 65% das Hauptsubstrat der Gluconeogenese dar. Propionat kann, anders als Butyrat und Acetat, direkt zur Gluconeogenese genutzt werden (Herdt 2000; Murondoti et al. 2004b; Owens et al. 2010). Die kurzkettigen Fettsäuren Butyrat und Acetat hingegen benötigen den Reaktionspartner Oxalacetat für die Kondensation zu Citrat. Die Gluconeogenese findet nur im Leberparenchym (80-85%) und der



Nierenrinde statt (Murondoti et al. 2004a). Die Anteile der kurzkettigen Fettsäuren können abhängig von der Kondition der Tiere und der gefütterten Ration von 50 (Acetat): 35 (Propionat): 15 (Butyrat) bei einer Getreideration bis 70:20:10 bei einer reinen Heurration (Ferlay et al. 2006; Vasconcelos et al. 2009) schwanken. Die Gluconeogeneserate verhält sich proportional zur Substratverfügbarkeit und ist daher postprandial am höchsten (Al-Trad et al. 2010).

### **Trächtigkeit und Laktation**

Bei laktierenden Milchkühen ist die Glucoseversorgung aufgrund des gesteigerten Bedarfs an Glucose zur Laktose- und Fettsynthese in der Milchdrüse als auch wegen des fetalen Wachstums während der Trächtigkeit von besonderer Bedeutung (Silvestre et al. 2011). Sowohl Milchdrüse als auch Fetus sind zur Deckung des Nährstoffbedarfs auf Glucose und Aminosäuren als Energiequellen angewiesen. Obwohl Insulinrezeptoren in Mamma und gravidem Uterus gefunden wurden, werden weder die Substrataufnahme der Milchdrüse noch die des Fetus durch direkte Insulinwirkung beeinflusst (Bell und Bauman 1997; Herdt 2000). Die Milchmenge wird aufgrund der osmotischen Wirkung der Laktose vor allem durch die Verfügbarkeit von Wasser und von der zur Laktoseproduktion bereitgestellten Glucose limitiert (Aeberhard et al. 2001; Rigout et al. 2002; Komatsu et al. 2005). Für die Synthese von einem Liter Milch mit einem Laktosegehalt von 4,8% werden ca. 72 g Glucose benötigt (Matthe et al. 2001). Somit benötigt eine Milchkuh zusätzlich zum Grundumsatz bei einer Tagesleistung von durchschnittlich 25 kg Milch ca. 1,8 kg Glucose. Während der Laktation werden 60-70% der verfügbaren Glucose zur mammarischen Laktosesynthese genutzt und nur 20-30% der Glucose werden zur Synthese von Fettsäuren und als Substrat für obligat auf Glucose angewiesene Gewebe verwendet (Rossow 2003). Wenn die Zufuhr von glucogenen Substraten nicht ausreichend hoch ist, werden körpereigene Energiereserven zur Deckung des Energiebedarfs mobilisiert.

### **Besonderheiten bei der endokrinen Steuerung der Glucosehomöostase**

Grundsätzlich treffen die für Monogastrier gemachten Beobachtungen über die Expression und Wirkung der den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden Hormone auch auf Rinder zu. So zeigt sich postprandial eine hohe glucagoninduzierte Gluconeogeneserate. Diese wird, wie bei allen Mammalia, von Insulin vermindert. Der postprandiale Insulinanstieg ermöglicht es, die hepatischen Glycogenvorräte aufzufüllen (Aschenbach et al. 2010). Aufgrund der geringen intestinalen

Glucoseaufnahme aus dem Chymus wird beim Wiederkäuer eine geringere postprandiale Erhöhung des Blutglucosespiegels als bei Monogastriern festgestellt (Mikula et al. 2011). Hasegawa (1992) stellte bei Wiederkäuern eine physiologisch höhere Insulinresistenz fest. Nach Stimulation mit Insulin zeigen Adipozyten adulter Rinder eine um 20-30% geringere Lipogeneserate und somit geringere Insulinresponse als Ratten. Milchkälber ähneln hinsichtlich der Insulinsensibilität erwartungsgemäß stärker Monogastriern. Postprandial werden infolge der erhöhten Blutglucosespiegel beim jungen Kalb die höchsten Insulinwerte festgestellt. Mit dem Beginn der Raufaseraufnahme und Einsetzen der Rumination sinkt die Insulinempfindlichkeit der Gewebe. Die Zahl der Insulinrezeptoren im Muskelgewebe verringert sich zwischen dem dritten und 16. Lebensmonat um ca. 30%. Dementsprechend finden sich bei adulten Rindern physiologisch charakteristisch niedrige Blutglucosespiegel (2,2-3,3 mmol/l), während Milchkälber und Monogastrier Konzentrationen von 3,9-6,6 mmol/l (Kalb, Schwein) zeigen (Kraft und Dürr 2005). In Tabelle 3 werden Referenzwerte für den basalen Glucosespiegel und den basalen Insulinspiegel wiedergegeben.

**Tabelle 3 Referenzwerte für den basalen Glucosespiegel und den basalen Insulinspiegel bei ruminierenden Rindern**

Referenz	Tiere	g0 [mmol/l]	s	I0 [µU/ml]	s	n
<b>Sano (1991)</b>	Trockenstehende Kühe	2,9	0,2	35,0	4,0	16
<b>Sano (1993)</b>	Trockenstehende Kühe	2,9	0,2	11,0	-	15
<b>Blum (1999)</b>	Laktierende Kühe	3,7	-	9,0	-	15
<b>Herzog (2001)</b>	Trockenstehende Kühe	2,9	-	9,0	-	49
<b>Panicke (2003)</b>	Jungbullen (12-18 Monate alt)	4,5	0,6	-	-	292
<b>Berning (2004)</b>	Trockenstehende Kühe	3,1	0,2	14,2	2,2	6
<b>Görner (2009)</b>	Jungbullen (restriktive Diät)	4,4	0,1	-	-	6
	Jungbullen(energiereiche Diät)	4,9	0,1	-	-	6
<b>Kremer (2009)</b>	Färsen (zwölf Monate alt)	4,5	0,1	9,8	1,0	28
<b>Behn (2010)</b>	Jungbullen (zwölf Monate alt)	4,6	0,4	8,1	4,4	56
	Färsen (zwölf Monate alt)	4,7	0,4	8,3	2,9	83

g0 = basaler Serumglucosespiegel, I0 = basaler Seruminsulinspiegel; s = jeweilige Standardabweichung (soweit vom Autor angegeben); n = Zahl der Tiere, an denen die Werte erhoben wurden

## **2.2. Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels**

### **2.2.1. Hypoglykämie**

Ein erniedrigter Blutglucosespiegel unterhalb 2,22 mmol/l verursacht ein Energiedefizit der obligat auf Glucose als Substrat angewiesenen Gewebe. Daher äußert sich eine Hypoglykämie klinisch primär in neurologischen und cerebralen Symptomen (neuroglukopenische Symptomatik). Es werden eine gesteigerte Erregbarkeit durch die adrenerge Gegenreaktion, Tachykardie, Hyperventilation sowie arterielle Hypertonie beobachtet. Final kommt es zu epileptiformen Spasmen, Festliegen und Apathie bis zum Koma und Exitus. Beim Wiederkäuer kann eine Hypoglykämie im Rahmen des Hypothermie-Hypoglykämie-Syndroms bei Neonaten auftreten. Risikofaktoren zur Entwicklung des neonatalen Hypothermie-Hypoglykämie-Syndroms sind Frühgeburt, Trinkschwäche, Diarrhoe und niedrige Außentemperaturen. Es resultiert eine negative Energiebilanz verbunden mit einer unzureichenden Thermogenese (Trefz et al. 2012).

### **2.2.2. Insulinresistenz**

Als Insulinresistenz wird eine herabgesetzte Antwort der peripheren Gewebe auf physiologische Insulinkonzentrationen bezeichnet (Kahn 1978). Die Insulinresistenz wird unterteilt in Zustände verminderter Sensitivität des Rezeptors gegenüber Insulin, verminderter Stoffwechselantwort auf Insulin sowie auf eine Kombination dieser beiden Stoffwechselzustände (Reinauer 1987). Bei einer erniedrigten Insulinsensitivität werden in Relation zur Vergleichspopulation höhere Insulinmengen zur Erzielung einer Normoglykämie nach Glucosestimulus benötigt. Im Unterschied zur verringerten Insulinsensitivität ist bei einer herabgesetzten Insulinresponse die Antwort der Gewebe auf einen physiologischen (der Vergleichspopulation bei entsprechendem Glucosestimulus entsprechenden) Insulinspiegel verringert. Die Ursachen liegen auf der Postrezeptorebene.

Mögliche Ursachen einer Insulinresistenz sind:

- strukturelle und funktionale Insulinrezeptordefekte (Störungen der Signaltransduktion)
- Depletion der GLUT4- Vesikel (Dombrowski und Marette 1995)
- verminderte Rezeptorexpression
- verringerte Insulinaffinität der Rezeptoren
- verstärkter Insulinabbau.

Die Pathogenese der Insulinresistenz ist noch ungenügend erforscht, speziell für den Wiederkäuer liegen bisher nur wenige Arbeiten vor. Am Mausmodell konnte der große Einfluss von Adipositas nachgewiesen werden: durch eine energiereiche Diät (Hageman et al. 2010) und zunehmendes Lebensalter wird vermehrt Viszeralfett eingelagert, welches eine signifikant höhere hormonelle Aktivität aufweist als subkutane Fettspeicher. Die durch das Fettgewebe sezernierten Adipozytokine Leptin, Resistin, Interleukin-6 und Adiponektin senken die Insulinsensitivität (Matsuzawa et al. 2004; Yagmur et al. 2006; Yadav et al. 2013). Der Zeitpunkt, zu dem eine Adipositas erworben wird, scheint eine wichtigere Rolle in der Entstehung der Insulinresistenz zu spielen als der Grad der insgesamt entwickelten Adipositas (Wagener et al. 2013). Weitere Faktoren, die zur Entstehung einer Insulinresistenz beitragen, sind ein hoher Östrogen- und Progesteronspiegel (Trächtigkeit, Polyzystisches Ovarialsyndrom), Stress (antiinsulinerge Wirkung der Catecholamine und Glucocorticoide) und Inaktivität (Bell und Bauman 1997). Regelmäßiges Training dagegen steigert die Insulinsensitivität durch verringerte basale Insulinspiegel und die niedrigere Triglyceridkonzentration (Wagener et al. 2013).

### **2.2.3. Hyperglykämie, Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Glucosestoffwechselstörung unterschiedlicher Ätiologie. Es werden grundsätzlich zwei Formen von Diabetes mellitus unterschieden:

- Typ 1 Diabetes: Absoluter Insulinmangel infolge von partieller oder totaler Zerstörung der  $\beta$ -Zellen der Langerhans Inseln im Pankreas. Typ 1 Diabetes entwickelt sich beim Menschen typischerweise im Kindesalter autoimmunvermittelt oder idiopathisch.
- Typ 2 Diabetes: Relativer Insulinmangel durch verminderte Insulinsensitivität der Gewebe bei erhaltener oder erhöhter Insulinsekretion. Dieser Diabetestyp tritt vorwiegend bei Erwachsenen auf. Ätiopathogenetisch handelt es sich um eine multifaktoriell durch komplexe Gen x Umwelt-Interaktionen verursachte Erkrankung. Faktoren sind unter anderem angeborene und erworbene Insulinresistenz, Hyperinsulinismus, Sekretionsstörungen und Adipositas.

Durch die mangelnde Insulinwirkung wird ein Glucosedefizit in den obligat auf dieses Substrat angewiesenen Zellen verursacht. Deshalb versucht der Organismus verstärkt Glucose durch Gluconeogenese bereitzustellen. Somit wird Oxalacetat vorrangig im Citratcyclus zur Gluconeogenese verbraucht. Gleichzeitig findet bei absolutem Insulinmangel eine gesteigerte Lipolyse statt. Das aus Fettsäureabbau entstandene

Acetyl-CoA kann somit nicht vollständig zu Kohlendioxid und Sauerstoff oxidiert werden. Daher wird in der Leber überschüssiges Acetyl-Co zu Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat kondensiert. Die resultierende Ketose kann anhand von Ketonämie und Ketonurie festgestellt werden. Die Ketonkörper binden große Mengen des Bicarbonatpuffers, somit kommt es zur Entwicklung einer Additionsazidose (diabetische Ketoazidose). Bei Überschreiten der Nierenschwelle wird Glucose mit dem Urin ausgeschieden (namensgebende Glucosurie). Dies wird erzielt durch eine gesteigerte Diurese mit den Folgen Polyurie, Exsikkose und resultierender Polydipsie.

Beim Rind kann eine Hyperglykämie temporär nach Sturzinfusionen mit Glucose, nach Verabreichung von Glucocorticoiden und bei Stress auftreten. Gleichzeitig tritt oft auch eine Glucosurie auf, da die Nierenschwelle für Glukose nur bei ca. 5,5 mmol/l liegt. Zu beachten ist, dass bei Kälbern, die ihren Glucosebedarf aus der Milch decken, die Blutglucosekonzentration mit 3,9-6,6 mmol/l physiologisch deutlich höher als bei adulten Tieren (2,5-3,3 mmol/l) liegt. Eine mit Diabetes mellitus zu vereinbarende chronische Hyperglykämie ist ein ausgesprochen seltener Befund in der Buiatrik und hat in der tiermedizinischen Praxis kaum Relevanz. In der Literatur werden Einzelfälle unterschiedlicher Ätiologie beschrieben, bei denen es sich zumeist um einen absoluten Insulinmangel handelt (Kitchen und Roussel 1990; Takasu et al. 2007). Murondoti (1999) und Taniyama (1995) beschreiben das Auftreten einer Diabetessymptomatik bei Jungtieren mit persistierender Infektion mit boviner Virusdiarrhoe (BVD). Die histologischen Befunde glichen denen eines Typ 1 mit Inselzellnekrosen, lymphozytärer Insulinitis sowie Fibrosierung der Inseln (Taniyama et al. 1995).

Eine experimentelle Gabe von Streptozotocin bei neun adulten Anguskühen wird durch Higdon (2001) beschrieben. Zwei Tiere mussten aufgrund der Schwere der entstehenden Symptomatik euthanasiert werden, die verbleibenden Tiere entwickelten Nephritiden, gastrointestinale Ulzera sowie Diabetes mellitus Typ 1 durch Inselzellnekrosen. Holtenius (1990) verglich die Blutparameter von 69 Rindern mit postpartaler Labmagenverlagerung mit einer Kontrollgruppe von 104 gesunden Tieren. Bei den Tieren mit Labmagenverlagerung stellte der Autor durch intravenösen Glucostoleranztest Zeichen einer Insulinresistenz und eines Typ-2-Diabetes fest.

#### **2.2.4. Ketose, Lipomobilisationssyndrom, Azidose, Ketoazidose**

##### **Definition**

Der Krankheitskomplex umfasst subakut bis chronisch verlaufende Störungen des Kohlenhydratstoffwechsel, die durch eine Hyperketonämie infolge der negativen Energiebilanz zu Laktationsbeginn gekennzeichnet sind.

## **Ätiologie**

Es erkranken vor allem Hochleistungskühe kurz vor dem Partus und innerhalb der drei ersten Laktationswochen. Das Einsetzen der Laktation bringt den Organismus aufgrund des Mehrbedarfs an Glucose von einem anabolen in einen katabolen Stoffwechsellzustand. Die fehlende Energie muss durch Gluconeogenese und Körperfettabbau bereitgestellt werden (negative Energiebilanz). Zudem führen im peripartalen Zeitraum oftmals Primärerkrankungen wie Lahmheiten, Nachgeburtsverhaltung, Puerperalstörung, Gebärparese, Mastitis, akute Pansenazidose oder Labmagenverlagerung zu einer verringerten Futteraufnahme (sekundäre Ketose). Weitere ketogene Faktoren neben Grunderkrankungen sind ein hoher Body Condition Score im letzten Trächtigkeitsdrittel, nutritiver Stress, Umweltstress und Parturitionsstress.

Durch den erhöhten Energiebedarf wird Oxalacetat vorrangig zur Gluconeogenese verwendet. Folglich steht weniger Oxalacetat zur Oxidation von Acetylcoenzym-A, welches in der Fettsäureoxidation und der Glykolyse entsteht, zur Verfügung. Weil Acetylcoenzym-A somit nicht in den Citratcyclus eingeschleust werden kann, werden verstärkt Ketonkörper durch die Kondensation von Acetylcoenzym-A zu Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat gebildet (Hyperketonämie, subklinische Ketose). Die Mobilisierung von Energie aus körpereigenen Reserven (Fettdepots) führt zur Abgabe von langkettigen, nicht veresterten Fettsäuren in das Blut. Die nicht veresterten Fettsäuren werden durch die Leber konzentrationsabhängig aufgenommen. Wenn die hepatische Triglyceridsyntheserate den Export von Triglyceriden als „very low density lipoproteins“ (VLDL) übersteigt, kommt es zur Bildung einer Fettleber (Bertics et al. 1992; Bremmer et al. 2000). Mit zunehmendem Grad der Leberverfettung steigt das Risiko eines puerperalen Leberkomas. Die Ausprägung der Symptomatik hängt von der Ketonkörperkonzentration im Blut ab. In der Literatur herrscht weitgehend Konsens, dass als Referenzwert für die subklinische Ketose ein Hydroxybutyratspiegel über 1,2 mmol/l gilt (Duffield 2000; Asl et al. 2011; Gonzalez et al. 2011; McArt et al. 2012; Suthar et al. 2013). Bei Überschreiten der Pufferkapazität des Bicarbonatpuffersystems kommt es zur völligen Stoffwechsellentgleisung und Entwicklung einer Additionsazidose (diabetische Ketoazidose).

## **Symptomatik und Prävalenz**

Eine subklinische Ketose mit Betahydroxybutyratspiegeln über 1,2 mmol/l kommt nach Suthar (2013) bei durchschnittlich 21,8% aller Rinder in der Früh-laktation vor. Macrae (2006) konnte anhand von erhöhten BHB- Spiegeln bei 27,1% von 35.506 Kühen in den ersten 50 Tagen der Laktation eine subklinische Ketose feststellen.

In der Literatur werden Prävalenzen bis zu 68% für das Auftreten der subklinischen Ketose diskutiert (Duffield 2000; Asl et al. 2011). Die subklinische Ketose kann anhand von Hyperketonämie, Ketonurie und erhöhten Milchacetonwerten festgestellt werden. Es treten verminderter Appetit, vor allem für strukturarme Futtermittel; eine verminderte Milchleistung sowie der Verlust von Körpermasse auf (Dirksen 2006). Da die Feststellung dieser Veränderungen einer sehr genauen Herdenbeobachtung bedarf, werden die von milden Symptomen betroffenen Tiere in der Praxis oft übersehen, bis es zur Ausbildung einer klinisch ausgeprägten Ketose kommt. Die klinisch manifeste Ketose ist gekennzeichnet durch Apathie, Inappetenz, herabgesetzter Pansentätigkeit, Absatz von festem und trockenem Kot, Verlust von Körpermasse, stumpfem Haarkleid und verminderter Milchleistung. Da Ketonkörper bei Übertreten der Blut-Hirn-Schranke einen toxischen Effekt besitzen, treten bei schwerem Krankheitsverlauf zentralnervöse Symptome (nervöse Azetonämie) auf, die sich in Nervosität, Kreisbewegungen, Koordinationsstörungen, Festliegen, Zähneknirschen, Belecken von Gegenständen und Blindheit äußern. Sekundärerkrankungen wie Puerperalstörungen oder Labmagenverlagerung überlagern das Krankheitsbild und verkomplizieren den Krankheitsverlauf.

### **2.2.5. Weitere mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zusammenhängende Krankheitsbilder**

#### **Reproduktionsstörungen**

Das Follikelwachstum und die Entwicklung eines dominanten Follikels wird maßgeblich durch Insulin und den insulin-like growth factor IGF-I beeinflusst. Insulin und IGF-I fördern das Follikelwachstum, die Follikelzahl sowie die Ausbildung und Qualität eines dominanten Follikels (Luo et al. 2011). Der für die postpartale negative Energiebilanz typische Glucosemangel verursacht eine Verringerung der Frequenz der pulsatilen Freisetzung von LH und FSH sowie niedrigere Konzentrationen von Leptin, Insulin, IGF-I und Östradiol im Plasma (Nebel und McGilliard 1993; Block et al. 2001; Tanaka et al. 2001; Butler et al. 2004; Lopez et al. 2004). Butler (2003) stellte eine negative Korrelation zwischen der Konzeptionsrate und Milchleistung fest. Der Autor begründet diese Beobachtung mit dem erhöhten Auftreten einer negativen Energiebilanz bei Hochleistungsrindern. Diese Ergebnisse werden in anderen Studien bestätigt (Beam und Butler 1997; Zulu et al. 2002; Lopes et al. 2007). Walsh (2007) konnte in einer Untersuchung an 796 Holstein-Kühen einen signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer subklinischen Ketose und dem Erstbesamungserfolg feststellen. Rinder, die während der Trockenstehperiode bzw. zur Kalbung

überkonditioniert waren, verlieren postpartal mehr Körpergewicht als Tiere mit geringerem Body Condition Score (BCS). Diese Tiere machen auch eine stärkere und längere Phase der negativen Energiebilanz durch und zeigen geringere IGF-I Konzentrationen post partum. Die Folge sind schlechte Reproduktionsleistungen aufgrund von Ovarialzysten, persistierendem Corpus luteum und inaktiven Ovarien (Canfield und Butler 1991).

### **Labmagenverlagerung**

Die Ursache einer Labmagenverlagerung besteht im ungenügenden Abgang von in der mikrobiellen Fermentation entstandenem Gas durch das Ostium omasoabomasicum. Das gasgefüllte Organ steigt kaudodorsal nach links zwischen Bauchwand und Pansen oder nach rechts zwischen Darmscheibe und Bauchwand auf. Neben Fütterungsfehlern und genetischen Faktoren stellen Störungen der Glucosehomöostase einen Faktor in der Pathogenese der Labmagenverlagerung dar (Geishauser 1995). Hyperketonämie und Hypoinsulinämie wirken inhibierend auf die Kontraktilität und Motilität von Pansen und Labmagen (Doll et al. 2009). Eine Hemmung der Magenmotorik begünstigt die Gasansammlung im Labmagen. Staufenbiel (2001) stellte in einer odds ratio Berechnung fest, dass Rinder mit Ketose 1,7 mal häufiger eine Labmagenverlagerung bekommen als nicht ketotische Tiere. Duffield (2009) gibt als odds ratio für die Entwicklung einer Labmagenverlagerung bei Vorliegen einer Ketose sogar einen Faktor von 2,6 an.

### **Immunsystem**

Zwischen der Entwicklung einer Hyperketonämie und dem Auftreten von Mastidien im peripartalen Zeitraum konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Bell und Bauman 1997). Durch den Anstieg der Ketonkörperkonzentration werden die Immigration von Blutleukozyten in das infizierte Euter gehemmt, die Zytokinproduktion gesenkt und die Phagozytoseaktivität von Leukozyten und Makrophagen reduziert. Die Lymphozytenfunktion ist vermindert, die bakterizide Wirkung der Abwehr durch die Beeinträchtigung der Chemotaxis gesenkt. Dementsprechend entwickeln Tiere, die ein hohes Energiedefizit durchlaufen, signifikant häufiger Endometritiden und Mastidien (Walsh et al. 2007; ADR 2013).



## **2.3. Stoffwechselbelastungstests zur Untersuchung der Glucosehomöostasefähigkeit**

### **2.3.1. Hungerversuch**

Durch einen mehrtägigen Nahrungsentzug wird ein Energiedefizit erzeugt, das die Situation der postpartalen Laktationsbedingten negativen Energiebilanz der Milchkuh simulieren soll. Der Stoffwechseltypus der Tiere kann anhand der Art der Mobilisierung der Körperfettreserven klassifiziert werden. Tiere mit hohem Zuchtwert Milchleistung zeigen einen schnelleren und höheren Anstieg der freien Fettsäuren und geringere Harnstoffkonzentrationen als Tiere mit niedrigem Zuchtwert. Zudem wird bei ersteren ein stärkerer Abfall der Insulinkonzentration festgestellt. Diese Beobachtungen weisen auf einen katabolen Stoffwechseltyp hin, der das Energiedefizit vermehrt durch Lipolyse und weniger durch Proteinkatabolismus kompensiert (Ndibualonji et al. 1997; Leimann 2001).

### **2.3.2. Infusion kurzkettiger Fettsäuren**

Durch die Infusion der Substrate Butyrat, Propionat und Valerat wird die Ausschüttung von Insulin induziert, also die postprandiale Situation simuliert. Die Fettsäuren könnten auch peroral verabreicht werden. Aufgrund der pH-abhängigen Aufnahme der Fettsäuren aus dem Vormagensystem würde diese Applikationsart die Ergebnisse allerdings maßgeblich beeinflussen (Mir et al. 2002; Lemosquet et al. 2004).

Nach der Infusion von Propionat an monozygote Zwillingssäuen stellte Fuhrmann (1989) eine negative Korrelation der Konzentration der Fettsäuren im Serum mit der Milchleistung sowie den Milchfett- und Milchproteingehalten fest. Ein positiver Zusammenhang bestand zwischen der Insulinkonzentration und dem Milchfettgehalt.

Weiter sollte eine Butyratinfusion als Modell für die Metabolisierung von Ketonkörpern dienen, um eine Aussage über die Reaktion des Organismus auf eine ketoseähnliche Situation treffen zu können. Anschließend wurden die Konzentrationen für Insulin, Glucose und Betahydroxybutyrat gemessen. Es zeigte sich, dass Tiere, die hohe Fett- und Eiweißmengen in der Laktation aufwiesen, höhere Betahydroxybutyratkonzentrationen und ein erhöhtes Ketoserisiko hatten (Eulitz-Meder et al. 1988; Fuhrmann et al. 1989).

### **2.3.3. Hyperglykämischer Clamp**

Bei der erstmals 1979 von DeFronzo (1979) für den Menschen beschriebenen hyperglykämische Clamp-Technik wird der Blutglucosespiegel mittels einer mehrstündigen Glucoseinfusion auf ein konstant hohes Level angehoben („geklammert“). Zuvor wird der Basalwert prä infusionem gemessen. Ein Steady-State-Level wird nach ca. 60 Minuten erreicht (Hostettler-Allen et al. 1994). Der resultierende Insulinanstieg wird über engmaschige Blutproben verfolgt und kann zur quantitativen Bewertung der Reaktivität der  $\beta$ -Zellen des Pankreas genutzt werden. Die Methode wurde bereits mehrfach am Rind angewendet (Holtenius und Traven 1990; Hostettler-Allen et al. 1994; Blum et al. 1999).

Hostettler-Allen (1994) beobachtete einen raschen Anstieg des Seruminsulins in den ersten 10 Minuten der Glucoseinfusion bei einem nach 20 Minuten erreichten Glucosespiegel von 10 mmol/l auf einen Wert von  $724 \pm 143$  pmol/l.

### **2.3.4. Hyperglykämisch-euglykämischer Clamp**

Durch die konstante Infusion von Insulin mittels Infusomat wird ein supraphysiologischer Insulinspiegel im Blut induziert. Somit wird die endogene Gluconeogenese nahezu vollständig supprimiert und die periphere Glucoseutilisation maximal stimuliert (DeFronzo et al. 1979; Thorn et al. 2008). Durch eine zeitgleiche Infusion von Glucose wird der Serumglucosewert auf Höhe des Basalwerts konstant gehalten. Die periphere Insulinwirkung kann durch die Steady-State Glucoseinfusionsrate quantifiziert werden. Der Einfluss des Insulins auf die Lipolyse kann durch die Konzentrationsbestimmung freier Fettsäuren geschätzt werden. Die Methode wurde von verschiedenen Autoren am Wiederkäuer durchgeführt (Blum et al. 1999; Kaske et al. 2001; Mashek et al. 2001; Andersen et al. 2002; Sternbauer und Luthmann 2002). Corl (2006) weist daraufhin, dass die Beurteilung der Milchfettzusammensetzung mit der Clamp Methode mit Vorsicht erfolgen sollte, da die die Lipolyse hemmende Insulinwirkung die Mobilisation der Fettsäuren aus körpereigenen Reserven stark hemmt und überlagernde Effekte auftreten.

Der Plasmainsulinspiegel stieg in einem Versuch an 20 Bullenkälbern der Rasse Simmentaler x Holstein-Friesian innerhalb der ersten zehn Minuten der Insulininfusion auf ein Steady-State-Level an und erreichte Werte von  $459 \pm 50$  pmol/l (Hostettler-Allen et al. 1994). Nach einer zwölfstündigen Nüchternzeit konnte ausgeschlossen werden, dass Glucose über die Ingesta zur Verfügung gestellt werden kann. Daher wurde der Basalwert als Resultat der hepatischen Gluconeogeneseleistung interpretiert.

Den Anteilen der hepatischen Glycogenolyse und renalen Gluconeogenese an der Glucosehomöostase wurde von den Autoren lediglich untergeordnete Bedeutung zugemessen. Die Dauerinfusion erfolgte mit  $7,2 \text{ pmol}/(\text{kg KGW} \cdot \text{min})$ . Ein hyperinsulinämisches Plateau innerhalb des physiologischen Rahmens wurde installiert. Die hepatische Gluconeogenese wurde in Folge der Infusion stark gesenkt, kam jedoch nicht völlig zum Erliegen (Hostettler-Allen et al. 1993; Hostettler-Allen et al. 1994).

### **2.3.5. Oraler und intravenöser Glucosetoleranztest**

Als Glucosetoleranz wird die Fähigkeit des Organismus zur Herstellung einer Normoglykämie nach Glucosezufuhr bezeichnet. Von einer gestörten Glukosetoleranz spricht man, wenn die Blutglucosekonzentration eines Individuums gegenüber einem gesunden Vergleichskollektiv auch nach längerer Zeit erhöht bleibt. Eine herabgesetzte Glucosetoleranz wird durch eine längere Halbwertszeit der Glucose augenscheinlich. Glucosetoleranztests verschiedener Applikationsformen stellen eine einfache und wirkungsvolle Methode dar, um eine quantitativ verwertbare Aussage über das metabolische Potential zur Glucosehomöostase eines Individuums zu treffen (Alberti und Zimmet 1998).

In der Humanmedizin wird vorwiegend der orale Glucosetoleranztest angewandt. Vorteilhaft bei dieser Form der Glucosegabe ist, dass auch gastrointestinale Hormone bei der Glucoseresorption stimuliert werden (Inkretin-Effekt). Beim Wiederkäuer ist die Glucoseaufnahme in den Vormägen abhängig von mehreren Faktoren, wie Mikroflora, pH-Wert und Pansenfüllung. Diese Faktoren sind weder innerhalb eines Jahrgangs noch über mehrere Jahre hinweg ausschaltbar. Aus diesen und weiteren Erwägungen bietet sich die Durchführung des oralen Glucosetoleranztests beim Wiederkäuer nicht an. So würde durch eine dem Test notwendigerweise vorangehende Nüchternzeit die Aktivität des Wiederkäuens sinken und folglich weniger alkalischer Speichel produziert werden. In Verbindung mit der Verabreichung einer größeren Menge Glucose als Bolus per os besteht die Gefahr einer Pansenazidose durch erhöhte Laktatbildung. Diese könnte die Ergebnisse des Glucosetoleranztests verfälschen.

Vor der Bolusinjektion wird der Glucosebasalwert der nüchternen Tiere bestimmt. Nach der Glucosegabe werden periodisch der Serumglucosespiegel und der Seruminsulinspiegel bis zu einem Zeitpunkt  $x$  oder bis zum Wiedererreichen des Nüchternwerts gemessen. Somit kann eine quantitative Aussage über die induzierte Insulinsekretion und die Eliminationsgeschwindigkeit der Glucose getroffen werden. Weiter kann die Glucosefläche unter der Kurve, die sich durch Extrapolation des

Konzentrationsabfalls auf die Ordinate zum Zeitpunkt Null ergibt, als charakteristischer Parameter für die Glucoseaufnahme verwendet werden (Opsomer et al. 1999; Poore et al. 2007). Ein verzögerter Abfall der Serumglucosekurve zum Glucosebasalwert kann auf eine Insulinresistenz oder eine verminderte Insulinsekretionsfähigkeit hinweisen (Cebra et al. 2001). Extrem hohe maximale Glucosekonzentrationen oder ein stark verzögerter Abfall der Glucoseverlaufskurve auf das Niveau der Nüchternwerte sprechen für eine diabetesähnliche Stoffwechselsituation. Es liegen Einzelfallberichte über Diabetes bei Rindern vor (Kitchen und Roussel 1990; Taniyama et al. 1995; Deinhofer und Weissenbock 1998; Murondoti et al. 1999; Takasu et al. 2007). Der wesentliche Nachteil des intravenösen Glucosetoleranztests ist, dass kein Steady-State-Level erreicht wird und daher die Interpretation der sich kontinuierlich verändernden Insulinspiegel schwierig ist. In der Praxis wird der intravenöse Glucosetoleranztest in der Einzeltierdiagnostik beim Wiederkäuer nicht routinemäßig angewandt.

### Dosierung der Glucose

Die Ergebnisse innerhalb einer Tierart können nur unter standardisierten Bedingungen miteinander verglichen werden. In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben über absolute und relative verabreichte Glucosemengen im Rahmen des intravenösen Glucosetoleranztests (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Eingesetzte Glucosedosen bei hinsichtlich Tiermaterial und Dosishöhe unterschiedlichen Versuchsanordnungen**

Dosis	Spezies	Referenz
1 g/kg <sup>0,75</sup> KGW	Rinder versch. Alters und Geschlechts	Lohrenz (2010 ), Hammon (2010), Behn (2010), Görner (2009), Hammon, (2010)Panicke (2000), Burkert (1998)
0,25 g/kg KGW	Holstein Bullen	Anderson (2000)
0,5 g/kg KGW	Jersey Rinder/ Japanese black Bullen	Bigner (1996), Takasu (2007)
0,15 g/kg KGW	Holstein, Belgian Blue (Bullen) und Estonian red, Estonian Holstein (Rinder)	Jaakson (2010), Bossaert (2008)
1,4 mmol/kg KGW = 0,25 g/kg KGW	Rinder (Holstein)	Herzog (2001)
0,3 g/kg KGW	Rinder	Roche (2008 )
1 mmol/kg KGW = 0,18 g/kg KGW	Kamele, Schafe, Ponies	Elmahdi (1997)

KGW = Körpergewicht

## **Renale Ausscheidung der Glucose**

Ein grundsätzliches Problem des intravenösen Glucosetoleranztests zur Charakterisierung der metabolischen Reaktionsfähigkeit des Individuums liegt in der niedrigen Nierenschwelle für Glucose bei Wiederkäuern. Aus ihr resultiert eine hohe renale Glucoseclearance, die einen erheblichen Teil des Glucoseabbaus insgesamt ausmacht. Liu (2004) und Qiao (2005) geben als Referenzwert beim adulten Rind eine Nierenschwelle von ca. 5,55 mmol/l an, dagegen wird die Nierenschwelle beim Monogastrier mit 10,0 mmol/l benannt. Glucose wird bei physiologischen Glucoseplasmakonzentrationen vollständig aus den Nierentubuli rückresorbiert. Im Bereich des frühproximalen Tubulus geschieht dies durch den 1:1 Natrium-Glucose-Symporter SGLT2 und im spätproximalen Tubulus, in dem eine erhöhte Plasmakonzentration des Filtrats vorliegt, mittels des 2:1 Natrium-Glucose-Galaktose-Symporters SGLT1. Überschreitet die aus einer Hyperglykämie resultierende Glucosemenge im Filtrat die Rücktransportkapazität, wird Glucose mit dem Harn ausgeschieden (Glucosurie). Diese ist einerseits mit einem Energieverlust, andererseits mit dem Risiko einer osmotischen Diurese verbunden. Die geringe Fähigkeit zur Glucoserückresorption des Wiederkäuers und die herabgesetzte Nierenschwelle stellen wahrscheinlich eine Anpassung an die geringe postprandiale Plasmaglukosekonzentration dar. Ab einer Blutglukosekonzentration von 5,55 mmol/l liegt also ein mit steigender Glukosekonzentration höher werdender, nicht durch die metabolische Kapazität bedingter Glukoseverlust vor. Da aber der Glukosespiegel zum Zweck des intravenösen Glucosetoleranztests auf ein unphysiologisch hohes Niveau angehoben werden muss, ist dieser Verlust unumgänglich. Es kann davon ausgegangen werden, dass der durch renale Ausscheidung auftretende Fehler bei allen Versuchstieren vorhanden ist. Möglicherweise tritt diese Fehlgröße in Relation zum insulinbedingten Glukoseumsatz in den Hintergrund.

### **2.3.6. Beurteilung von Einflussfaktoren auf die Blutglukosekonzentration anhand der Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztests**

Reinicke (1993), Burkert (1998), Weber (2006), Görner (2009) und Behn (2010) stellten in ihren Untersuchungen verschiedene methodische und tierindividuelle Faktoren fest, die das Ergebnis des Glucosetoleranztests beeinflussen können. Zu den methodischen Faktoren zählen der Zeitabstand zur letzten Fütterung, die applizierte Glucosedosis, die

gefütterte Ration und das Lebensalter. Tierindividuelle Faktoren sind Körperkondition, Wachstumsintensität, Geschlecht und Rasse sowie Stoffwechsellyp.

### **Lebensalter**

Das Alter beeinflusst die Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztests maßgeblich (Reinicke 1993; Burkert 1998; Panicke 2000; Weber 2006; Behn 2010). Teilweise wird der Alterseinfluss allerdings durch die Zunahme der Körpermasse und eine durch diese induzierte Insulinresistenz überlagert. Der geringste Alterseinfluss auf die Parameter des Glucosetoleranztests und hier speziell auf die Glucosehalbwertszeit wurde von Burkert in einem Zeitfenster vom 12. bis 15. Lebensmonat (330-450 d) beobachtet. Nach diesem Zeitraum kann eine zunehmende Insulinresistenz aufgrund des steigenden Körperfettgehalts erwartet werden.

Beim Milchkalb entsprechen die funktionalen Verdauungsvorgänge und das Niveau der Glucosehomöostase weitgehend den beim Monogastrier vorgefundenen Verhältnissen. Mit der Umstellung auf eine raufaserhaltige Ernährung und somit dem Einsetzen der Pansentätigkeit wird der Glucosebedarf in steigendem Anteil aus der Gluconeogenese aus Fettsäuren gedeckt und das Level des Glucosebasalwerts sinkt. Burkert (1998) stellte in Glucosetoleranztests bei Zuchtbullenanwärtern im Alter von ein bis vier Jahren auch nach dem Übergang zum Wiederkäuerstoffwechsel ein weiteres Absinken der basalen Glucosekonzentration fest. Die Aufzuchtbulln im Alter von einem Jahr zeigten signifikant höhere Basalwerte als die Zweijährigen. Nach dem zweiten Lebensjahr blieb die basale Glucosekonzentration stabil. Diese Ergebnisse können so interpretiert werden, dass der Glucosebasalwert als geregelte Größe der Stoffwechselumstellung zeitlich versetzt angeglichen wird.

Demgegenüber nahmen die basale Insulinkonzentration und die maximale Insulinausschüttung bei den Zuchtbullenanwärtern mit dem Alter zu. Es ist wahrscheinlich, dass dies ein Ausdruck der Verschiebung des Protein-Fett-Verhältnisses zugunsten des Fettansatzes ist, der in einem Alter von ca. acht bis zwölf Monaten bei einem Gewicht von ca. 300 kg stattfindet (Staufenbiel et al. 1989; Burkert 1998). Mit der steigenden Insulinkonzentration konnte eine Verkürzung der Glucosehalbwertszeit bis zu einem Alter von zwölf Monaten beobachtet werden (Behn 2010). Auf diesen Zusammenhang wird im Kapitel „Verfettungsgrad“ näher eingegangen.

## **Geschlecht**

In intravenösen Glucosetoleranztests an Jungbullen, Ochsen und Färsen stellte Görner (2009) einen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf einige Parameter des Glucosetoleranztests fest. Diesen führt der Autor zu einem wesentlichen Teil auf die Unterschiede in der Körperkondition und andere geschlechtsabhängige Merkmale wie etwa dem Sexualzyklus und dem Verfettungsgrad zurück. Bei den Bullen wurden signifikant höhere basale Glucosekonzentrationen und niedrigere Glucosemaxima als bei den Ochsen und Färsen gemessen.

Reinicke (1993) stellte an Kälbern der Rasse Schwarzbuntes Milchvieh ebenfalls signifikante Unterschiede bei der maximalen Glucosekonzentration fest. Die Bullenkälber zeigten geringere Glucosemaxima als die gleichaltrigen Färsenkälber. Beide Autoren können zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Glucosefläche feststellen. Daher bietet sich der Parameter  $gA$  besonders zum Vergleich von Glucosetoleranztest-Ergebnissen bei verschiedengeschlechtlichen Gruppen beim Rind an. Bei männlichen und weiblichen Kälbern im Alter von unter einem Monat stellte Reinicke (1993) keine signifikanten Unterschiede der Glucosehalbwertszeiten fest. Dagegen konnte Görner (2009) bei adulten Tieren signifikante Unterschiede zwischen Bullen, Ochsen und Färsen ermitteln, hier zeigten die Bullen die höchste Halbwertszeit, die Färsen die kürzeste. Die Ergebnisse der Ochsen rangierten zwischen denen der Bullen und der Färsen. Der fehlende Einfluss der Hormone Östrogen und Testosteron scheint gewissermaßen zur Ausbildung einer geschlechtsneutralen Reaktion zu führen. Folglich kann angenommen werden, dass die Wirkung des Testosterons zu höheren maximalen Glucosespiegeln und längeren Glucosehalbwertszeiten führt, die Glucosetoleranz also herabsetzt (Görner 2009).

Reinicke (1993) sieht eine mögliche Erklärung in der indirekten Wirkung von Testosteron bzw. Östrogen auf das Glucose-Insulin-System über die von diesen Hormonen beeinflusste Muskel- und Fettgewebsentwicklung. Weiter vermutet der Autor als Ursache für die signifikant kürzeren Glucosehalbwertszeiten bei weiblichen Tieren eine bessere Ansprechbarkeit der  $\beta$ -Zellen des Pankreas und einer höheren Insulinsensibilität des peripheren Gewebes.

## **Rasse**

Burkert (1998) konnte bei Glucosetoleranztests an 411 Tieren der Rassen Holstein Friesian, Deutsche Rotbunte und Angler keinen Rasseeinfluss auf die Parameter des Glucosetoleranztests feststellen. In einer Studie an laktierenden Rindern der Rassen

Estonian Holstein und Estonian Red beobachteten Jaakson (2010) signifikant höhere maximale Glucosekonzentrationen bei den Tieren der Rasse Estonian Holstein.

Bei einer vergleichenden Untersuchung an Bullenkälbern der Rassen Belgian Blue, Holstein Friesian und East Flemish (Zweinutzungsrasse) zeigten die Kälber der Rasse Belgian Blue signifikant niedrigere Glucosebasalwerte, Insulinmaxima und Glucoseflächen als die Tiere der anderen beiden Rassen. Die Glucosehalbwertszeit der Belgian Blue Kälber war länger als die der Holstein Friesian Kälber (Bossaert et al. 2008). Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich der maximalen Glucosekonzentrationen festgestellt. Allerdings muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass in dieser Studie extreme Stoffwechselltypen verglichen wurden und die Extrapolation auf adulte Tiere mit Vorsicht erfolgen sollte.

### **Jahreszeit und Umgebungstemperatur**

Die Parameter des Glucosetoleranztests stimmen nach Beobachtungen von Burkert (1998) in den Monaten Juni und November, also in den Jahreszeiten Frühjahr und Herbst, gut überein. Dagegen konnte Denbow (1986) feststellen, dass die maximale Insulinkonzentration im Sommer signifikant geringer war als in den anderen Jahreszeiten. Der Autor nimmt ursächlich eine Abnahme der Produktion von flüchtigen Carbonsäurederivaten im Pansen bei höheren Umgebungstemperaturen an. Weiter vermutet er eine Saisonabhängigkeit der Sensitivität der  $\beta$ -Zellen.

O'Brien (2010) stellte bei einer Vergleichsstudie an viermonatigen Holsteinbulln ebenfalls niedrigere Insulinmaximalwerte unter Hitzeeinwirkung fest. Die Trockenmasseaufnahme sank bei einer Gruppe von in zyklisch auf 29-40°C temperierten Boxen gehaltenen Tieren im Vergleich zu einer bei 20°C gehaltenen Tiergruppe um 13%. Diese verringerte Energieaufnahme könnte die geringeren Insulinkonzentrationen bei hohen Temperaturen erklären.

Es erscheint also ratsam, die Effekte der Temperatur auf den Glucosestoffwechsel mit Rücksicht auf die Trockenmasseaufnahme zu bedenken. Burkert (1998) gibt nur geringe Temperaturunterschiede zwischen den Messungen im Herbst und Frühjahr an und stellt fest, dass durch eine den Glucosetoleranztests vorausgehende zwölfstündige Nüchternphase die Produktion der Fettsäuren im Pansen unabhängig von der Jahreszeit reduziert war. Ein Einfluss der Jahreszeit über die Umgebungstemperatur kann anhand dieser Ergebnisse nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.



## **Nüchternzeit**

Kremer (2009) stellte einen hohen Einfluss der Nüchternzeit auf die Höhe der Glucose- und Insulinantwort fest. In Versuchen mit Färsen variierte er die Nüchternphasen (0, 12, 24, 36 und 48 Stunden) und beobachtete einen kontinuierlichen Anstieg der gemessenen Glucosehalbwertszeit, des Glucoseflächenäquivalents und der Glucosemaxima mit der Dauer des Futterentzuges.

Der Glucosebasalwert dagegen sank mit der Dauer der Fastenzeit in Folge der Anpassung an ein niedrigeres Energielevel. Die Insulinwerte verhielten sich analog zu den Glucosewerten. Je länger die vorausgegangene Nüchternzeit war, desto geringer waren Insulinbasalwert, Insulinmaxima und Insulinflächenäquivalent. Die Insulinendkonzentrationen, der Zeitpunkt der maximalen Insulinkonzentrationen und die Insulinhalbwertszeiten stiegen ab einer Nüchternzeit von 12 Stunden stark an und fielen ab einer Nüchternzeit von 48 Stunden wieder ab (Kremer 2009).

## **Fütterung**

Der Glucosebasalwert korreliert positiv mit dem Energiegehalt der Ration (Görner 2009). Eine hochenergetische Diät verursacht einen Anstieg der Plasmaglukosekonzentration und induziert eine verstärkte Insulinausschüttung.

Die Insulinsensitivität des Fettgewebes wird vorübergehend herabgesetzt, weil sich durch Volumenzuwachs der Fettzellen das Verhältnis von Zelloberfläche zu Insulinrezeptoren zu deren Ungunsten verschiebt (Staufenbiel et al. 1989). Die verminderte Insulinempfindlichkeit des Gewebes äußert sich in einem erhöhten Blutglucosespiegel.

Die niedrigeren Glucosebasalwerte bei energiearmer Fütterung erklärt Görner (2009) zudem mit dem verminderten Angebot an glucoplastischen Substanzen und einer aufgrund Substratmangels gesenkten Gluconeogeneserate. Analog verhält sich die Insulinbasalkonzentration bei energierestriktiver Fütterung.

Bei einem niedrigen Glucosebasalwert steht unmittelbar nach der Glucoseapplikation weniger Insulin zur Verfügung, der erste Insulinpeak kommt erst nach dem Erreichen der maximalen Glukosekonzentration zustande (Staufenbiel et al. 1992; Reinicke 1993; Burkert 1998; Weber 2006). Somit erklären sich die durch Görner (2009) beobachteten signifikant höheren Glucosemaximalwerte und Glucoseflächenäquivalente bei Fütterung einer energiearmen Ration. Der abrupte Wechsel der Ration von energiereich auf energiearm führte zu einer signifikanten Verkürzung der Glucosehalbwertszeit und umgekehrt. Die ruminale Proteinverdauung der Wiederkäuer ist energieabhängig, bis zu 80% des Rohproteins können bei ausreichender

Energieversorgung im Pansen mikrobiell metabolisiert werden. Die Synthesekapazität der Bakterien sinkt bei einer negativen Energiebilanz und die Qualität des absorbierten Proteins nimmt ab, während der Ammoniakgehalt im Pansen und Blut ansteigt. Dies führt zu einem verringerten basalen Insulinspiegel bei Vorlage einer energiearmen und proteinreichen Ration (Görner 2009; Meier et al. 2010).

### **Verfettungsgrad**

Es besteht eine positive Beziehung zwischen dem Verfettungsgrad und dem basalen Insulinspiegel. Staufenbiel (1989) konnte bei schwarzbunten Jungbulln eine Verschiebung des Protein-Fett-Verhältnisses zugunsten des Fettansatzes ab einem Körpergewicht von ca. 300 kg feststellen. Diese „Verfettung“ verursacht eine geringere Insulinsensitivität der Zellen und führt zu einem Anstieg der basalen Insulinkonzentration.

Burkert (1998) beobachtete eine signifikante Abnahme der Glucosehalbwertszeit vom ersten zum zweiten Lebensjahr, die zum dritten Lebensjahr hin tendenziell weiter abfiel, um zum vierten Lebensjahr hin anzusteigen. Betrachtet man die Höhe der Insulinantworten in den entsprechenden Altersgruppen, stellt man einen signifikanten Anstieg der Insulinmaxima vom ersten zum zweiten Lebensjahr fest, die tendenziell zum dritten Lebensjahr weiter ansteigen und danach wieder abfallen. Der beobachtete Anstieg des Insulinpeaks folgt der Massenentwicklung der Tiere, die vom ersten zum zweiten Lebensjahr ihr Gewicht mehr als verdoppelten (durchschnittlich 278-572 kg). Dementsprechend war auch die Entwicklung des metabolischen Körpergewichts in diesem Abschnitt am höchsten (13%). Im Alter zwischen zwei und drei Jahren war die Gewichtszunahme deutlich geringer (2%) (Burkert 1998). Der Anstieg der basalen Insulinresistenz im Alter ist somit der Verfettung der Tiere geschuldet.

### **Der optimale Zeitpunkt zur Durchführung des Glucosetoleranztests**

Die große Zahl der Einflussfaktoren auf die Parameter des Glucosetoleranztests während der Entwicklung der Tiere wirft die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt zur Durchführung der Glucosetoleranztests am Bullenanwärter auf, um eine möglichst zuverlässige, vergleichbare Charakterisierung der Tiere vornehmen zu können. Eine Durchführung des Glucosetoleranztests an Kälbern bietet sich sowohl unter Aspekten der Praktikabilität und Arbeitssicherheit als auch im Sinne eines frühen Informationsgewinns für die Zuchtwertschätzung an. Aufgrund der beginnenden Entwicklung der Pansentätigkeit und den noch nicht dem adulten

Wiederkäuerstoffwechsel gleichenden Glucosehomöostaseverhältnissen sowie der starken Schwankungen der Glucosetoleranztest-Parameter (Reinicke 1993; Hugi et al. 1997; Blum et al. 1999) ist jedoch die Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt zu gering.

Um stabile Ergebnisse zu erhalten, wäre Burkert (1998) zufolge eine Durchführung an Bullen ab dem dritten Lebensjahr sehr geeignet. Im Sinne der Wirtschaftlichkeit muss allerdings von einer standardisierten Testdurchführung in diesem Alter Abstand genommen werden, da möglichst zeitnah zum erfolgenden Testeinsatz der Bullen Informationen hinsichtlich des Stoffwechselfentials und der Zuchtwertprognose verfügbar sein sollten.

Behn (2010), Weber (2006) und Görner (2009) empfehlen ein Zeitfenster zwischen 12 und 15 Lebensmonaten zur Durchführung des Glucosetoleranztests, da in diesem Alter die mit dem zunehmenden Verfettungsgrad einhergehende Insulinresistenz noch nicht eingesetzt hat. Bei den Tieren in den Versuchsgruppen bis zu zwölf Monaten führt die beobachtete zunehmende maximale Insulinkonzentration zu einer sich verkürzenden Glucosehalbwertszeit. Im oben genannten Zeitfenster ändern sich weder die maximale Insulinkonzentration noch die Glucosehalbwertszeit signifikant, so dass eine konstante, also vergleichbare Insulinsensitivität erwartet werden kann (Behn 2010). Dagegen steigen bei der Gruppe der über 15-16 Monate alten Tiere die Glucosehalbwertszeiten bei gleicher maximal ausgeschütteter Insulinmenge an. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist die durch die Masseentwicklung einsetzende Insulinresistenz des Fettgewebes.

Zudem empfiehlt Weber (2006), den Glucosetoleranztest vor den Probeeinsätzen der Bullen zur Spermagewinnung durchzuführen, um zusätzlichen Stress durch das Führen der Tiere und den Deckeinsatz als Einflussfaktor ausschließen zu können.

### **Wiederholbarkeit der Glucosetoleranztest Ergebnisse**

Die untersuchten Glucosetoleranztest-Parameter lassen sich im Abstand von jeweils 24 Stunden unter gleichen Bedingungen gut reproduzieren (Görner 2009). Mittelfristig (drei Wochen) konnte die basale Glucosekonzentration relativ gut reproduziert werden, während langfristig (21 Wochen) keine Korrelationen zwischen den Ergebnissen von Wiederholungsmessungen bestanden (Burkert 1998).

Ebenso konnte keine langfristige Wiederholbarkeit der Glucosehalbwertszeitergebnisse festgestellt werden, was der Autor mit den bereits in geringen Zeitabständen (3 Wochen) erheblich schwankenden Tageszunahmen der Bullen begründet. Demgegenüber ließen sich die Insulinparameter maximale Insulinkonzentration und

Insulinflächenäquivalent relativ gut reproduzieren. Somit scheinen die Bullen hinsichtlich der Stärke der Insulinreaktion auf einen Glucosestimulus tierindividuell relativ gleichförmig zu reagieren (Burkert 1998).

## **2.4. Zuchtwertschätzung bei deutschen Holstein- Rindern**

### **2.4.1. Definition „Zuchtwert“**

Im Folgenden wird die Durchführung (Stand August 2011) der Zuchtwertschätzung der Merkmale, soweit für die vorliegende Arbeit relevant, gemäß der Veröffentlichung *Beschreibung der Zuchtwertschätzung* der VIT (2011) zusammengefasst und erläutert. Ausführliche Informationen zur Zuchtwertschätzung können in der durch VIT herausgegebenen *Beschreibung der Zuchtwertschätzung* eingesehen werden.

Der Zuchtwert eines Tieres ist definiert als der Anteil an der Leistungsabweichung von der Vergleichspopulation, den es durchschnittlich zu 50% an seine Nachkommen vererbt. Der Zuchtwert besteht aus dem Erwartungswert, welcher dem Pedigreezuchtwert (mittlerer Elternzuchtwert) entspricht, und der zufälligen Abweichung des Tieres von diesem Erwartungswert. Die zufällige Abweichung wird durch die um Umwelteffekte korrigierte Nachkommens- oder Eigenleistung gebildet.

### **Selektion durch Zuchtwertschätzung**

Ziel der Zuchtwertschätzung ist die Erstellung eines Index der Tiere einer Population gemäß ihrem züchterischen Wert. Die Zuchtwertschätzung dient bei der Rasse Holstein-Friesian in Deutschland zur Selektion auf Milchleistung, Milchinhaltstoffe und Fruchtbarkeit bei einer möglichst hohen Nutzungsdauer. Der Genotyp eines Bullen soll anhand der phänotypisch messbaren Leistungs- und Fruchtbarkeitsmerkmale seiner weiblichen Nachkommen abgeschätzt und von fixen und zufälligen Umwelteffekten abgegrenzt werden. Für die Merkmale Milchleistung, somatische Zellzahl, Exterieur, Kalbeeigenschaften und Nutzungsdauer werden Einzelzuchtwerte berechnet. Zum Zwecke der Selektion wird für jedes Individuum ein Gesamtzuchtwert (RZG) ausgewiesen, in dem die Ergebnisse der Einzelzuchtwerte entsprechend dem Zuchtziel gewichtet werden. Der Zuchtwert eines Tieres wird relativ zum Durchschnitt der Gesamtpopulation ausgegeben. Somit kann anhand des Gesamtzuchtwerts und der Einzelzuchtwerte der potentielle züchterische Fortschritt für die Rasse durch Verpaarung der betreffenden Tiere ermessen werden.

### **Bevollmächtigte Organe**

1950 wurde ein europäisches Komitee für die Milchleistungsprüfung (MLP) gegründet, welches 1989 in das Internationale Komitee für Leistungsprüfungen in der Tierzucht (International Comitee for animal recording, „ICAR“) eingegliedert wurde. Aktuell sind in der ICAR 49 Länder auf sechs Kontinenten vertreten. Die Daten aus den nationalen ZWS der Länder werden in der INTERBULL-Datenbank erfasst. Mit Hilfe der MACE-Methode (Multiple Across Country Evaluation) werden die Bullen-Zuchtwerte von verschiedenen Ländern länderübergreifend evaluiert. Die Arbeitsgemeinschaft deutscher Rinderzüchter (ADR) wurde als nationale Organisation in Deutschland von ICAR zur Durchführung der Milchleistungsprüfung ermächtigt. In Deutschland erfolgt die bundesweite Zuchtwertschätzung zentral im VIT (Vereinigte Informationssysteme Tierzucht) im Auftrag der Bundesländer.

### **Selektion der Testbullen**

In der herkömmlichen Selektion werden aus der Herdbuchpopulation Bullenmütter (= Elitekühe) durch Indexauswertung vorselektiert. Diese Tiere mit hohen Zuchtwerten für Milchleistung, Nutzungsdauer und Exterieur werden mit Elitebullen angepaart. Die männlichen Nachkommen dieser Verpaarungen stellen das Ausgangsmaterial für die Deckbullen der nächsten Generation dar. Die weiblichen Nachkommen werden zur Nachkommensleistungsprüfung der Testbullen genutzt. Anhand der aus der Nachkommensleistung resultierenden Zuchtwerte werden Deckbullen im Sinne eines maximalen züchterischen Fortschritts als Bullen- oder Kuhvater selektiert oder aus der Zucht ausgeschieden. Seit der Einführung der genomischen Zuchtwertschätzung im August 2010 wird zusätzlich in geringem Umfang ein kontrollierter Ersteinsatz von genomisch vorselektierten Jungbullen vorgenommen.

### **Schätztermine**

Die Erhebung der klassischen Zuchtwerte wird dreimal pro Jahr durchgeführt. Die Termine sind der erste Dienstag im April, der zweite Dienstag im August und der erste Dienstag im Dezember.

### **Veröffentlichung der Ergebnisse**

Die aktuellen Ergebnisse werden nach jedem Schätztermin in die Stammdaten der Datenverarbeitungsstellen übertragen. Seit August 2010 werden getrennte Rasselisten

für töchtergeprüfte und „nur genomisch“ geprüfte Bullen veröffentlicht. Die Quelle der Zuchtwerte wird durch die folgenden Abkürzungen dargestellt:

- V Interbull-Zuchtwert mit ausschließlich deutschen Töchterinformationen
- M Interbull-Zuchtwert mit deutschen und internationalen Töchterinformationen
- I Interbull-Zuchtwert mit ausschließlich internationalen Töchterinformationen
- D Nationaler-Zuchtwert (ausschließlich deutsche Töchterinfo) oder Väter-Pedigreeindex

Die Zuchtwertquellen aus der klassischen Zuchtwertschätzung, in denen auch genomische Informationen enthalten sind, werden offiziell mit einem der Quelle vorangestellten „g“ gekennzeichnet.

### **Naturalzuchtwerte**

Als Naturalzuchtwerte werden die Zuchtwerte Milchmenge, Fettmenge, Eiweißmenge und Fett- und Eiweißgehalt bezeichnet. Gemäß INTERBULL-Empfehlung werden die Naturalzuchtwerte auf den mittleren Zuchtwert aller Kühe ihrer Rasse des aktuell als Basis (= 0) ausgewiesenen Geburtsjahrgangs bezogen. Der als Basis dienende Geburtsjahrgang wird alle fünf Jahre aktualisiert, um dem züchterischen Fortschritt gerecht zu werden. Die nächste Anpassung erfolgt 2015 auf den Geburtsjahrgang 2010. Naturalzuchtwerte mit negativem Vorzeichen sind folglich als unterdurchschnittlich zu interpretieren, positive Naturalzuchtwerte sind züchterisch wünschenswert.

### **Relativzuchtwerte (RZW)**

Die Zuchtwerte für Zellzahl (SCS), Exterieur (RZE), funktionelle Nutzungsdauer (RZN), Kalbeeigenschaften (Kalbeverlauf CEm und Totgeburtenrate SBm) und Fruchtbarkeit (RZR) werden als Relativzuchtwerte bezeichnet. Für die Relativzuchtwerte wird die Basis aus den aktuellsten vollständig geprüften Testbullenjahren gebildet. Die Basis wird in der April-ZWS jedes Jahres angepasst. Da die Darstellung negativer Zuchtwerte nachteilig für Akzeptanz der betreffenden Bullen wäre, ist diese Basis auf einen Mittelwert von 100 festgelegt.

Die genetische Streuung ist standardisiert auf 12 Punkte. Ein Zuchtwert von 100 entspricht also dem durchschnittlichen genetischen Leistungsvermögen der Vergleichspopulation, während ein Zuchtwert von 112 eine Standardabweichung über

der Basis liegt und somit aussagt, dass das betreffende Tier zu den besten 16% der Population hinsichtlich dieses Merkmals zählt.

### **Sicherheiten/Genauigkeit der Zuchtwerte**

Die Sicherheit eines Zuchtwerts ist ein Maß für die Zuverlässigkeit der Schätzung. Rechnerisch wird die Sicherheit durch die quadrierte Korrelation zwischen wahren und geschätztem Zuchtwert gebildet ( $r^2$ ). Sie ist abhängig von der Heritabilität des Merkmals und von der Menge und Quelle (Eigenleistung, Nachkommensleistung, Verwandte) der verfügbaren Informationen. Bei sehr hohen Heritabilitätskoeffizienten  $h^2$  genügen eine geringere Tierzahl bzw. weniger Leistungsinformationen, um zufriedenstellend zuverlässige Zuchtwerte sicher zu stellen als bei niedrigen Heritabilitäten. Für die Milchleistung wird eine Heritabilität von 0,43-0,53 angenommen. Die Veröffentlichung der Milchleistungszuchtwerte als Relativzuchtwert Milch erfolgt ab einer Sicherheit von 50%. Bereits die Leistungsinformationen von ca. 20 Töchtern ergeben eine Sicherheit des Zuchtwerts Milchmenge von ca. 60%. Die Fruchtbarkeitsmerkmale hingegen sind nur gering vererblich, daher benötigt man Daten aus etwa 300 Belegungen, um zu einer Sicherheit von 60% zu gelangen. Um zeitnah nachkommensgeprüfte Zuchtwerte veröffentlichen zu können, sind die geforderten Sicherheiten, ab denen die Einzelzuchtwerte veröffentlicht werden können, unterschiedlich hoch. So wird ein Zuchtwert für die funktionale Nutzungsdauer veröffentlicht, sobald töchtergeprüfte Informationen vorliegen. Die Einzelzuchtwerte des Komplexes Reproduktion werden veröffentlicht, wenn sie auf mindestens zehn Töchterinformationen in zehn Betrieben basieren und ihre Sicherheit mindestens 30% beträgt. Die Zuchtwerte für den Kalbeverlauf und das maternale Totgeburtenrisiko werden seit August 2010 geschätzt und veröffentlicht. Da die Datengrundlagen für den Kalbeverlauf und für die Totgeburtenrate deckungsgleich sind, resultieren für die ZW die identischen Sicherheiten. Die Veröffentlichung erfolgt ab einer Sicherheit von 30%. Die Veröffentlichung des RZG eines Tieres erfolgt, wenn die Relativzuchtwerte Milch, Zellzahl, Exterieur und Nutzung die zur Veröffentlichung erforderlichen Sicherheiten (RZM  $\geq$  50%, RZE  $\geq$  20 Tö, RZR  $\geq$  30%, Kalbemerkmale  $\geq$  30%, RZN sofern er auf Töchterinformationen beruht) erreicht haben.

## 2.4.2. Zuchtwerte Milchleistung, Milchinhaltsstoffe und Zellzahl

### Schätzmodell für die Milchleistungsmerkmale

Seit Mai 2003 werden die Milchleistungsmerkmale mit einem Random-Regressions-Modell (RRM) geschätzt. Die tierindividuelle Laktationskurve wird durch die Annahme von Korrelationen zwischen den einzelnen Kontrolltagesleistungen berücksichtigt. Die angenommenen genetischen Korrelationen der Tagesleistungen zu den übrigen Laktationstagen variieren von 0,5 bis 0,99. Es wird somit eine unterschiedliche genetische Determination der Kontrolltagesleistungen unterstellt. Der Laktationszuchtwert ergibt sich durch die Addition der Leistungsabweichungen über die 305 Kontrolltage hinweg. Im Mehrlaktationsansatz werden auch die Laktationen eins bis drei als unterschiedliche genetisch determinierte Merkmale behandelt. Zunächst werden alle nicht plausiblen Leistungen ausgeschlossen. Anschließend werden die Milchleistungsmerkmale innerhalb der Herden nach Kontrolltagen standardisiert. Die Faktoren zur Standardisierung werden aus den um den Herdenkontrolltag und das Laktationsstadium korrigierten Probegemelken abgeleitet. Die Standardisierungsfaktoren werden auf eine fixe mittlere Streuung abhängig vom Produktionsniveau des Herdenkontrolltages ausgerichtet.

Der Relativzuchtwert Milch ist als zusammenfassender Zuchtwert für die Milchleistungsmerkmale im Sinne eines Selektionsindex definiert. In für die jeweilige Rasse fixen Anteilen werden die Milchzuchtwerte summiert. Der Relativzuchtwert Milch für die Rasse Schwarzbunt wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{RZM} = 92,4 + 0,140 * \text{ZW}_{\text{Fkg}} + 0,561 * \text{ZW}_{\text{Eiweißkg}} + 5,047 * \text{ZW}_{\text{Eiweiß\%}}$$

Somit werden die Zuchtwerte Fettmenge und Eiweißmenge im Verhältnis 1:4 gewichtet, zudem wird der Zuchtwert für relativen Eiweißgehalt berücksichtigt.

### Zuchtwertschätzung für die Zellzahl

Die Zellzahlen aus den Probegemelken folgen wie viele biologische Merkmale nicht einer Normalverteilung. Daher müssen sie logarithmisch zum sogenannten Linear Somatic Cell Score (SCS) transformiert werden, bevor sie in der Zuchtwertschätzung verwendet werden können:

$$\text{SCS} = \log_2 (\text{Zellzahl}/100.000) + 3$$



Somit entspricht eine Zellzahl von 25.000 einem SCS von 1, eine Zellzahl von 50.000 einem SCS von 2 etc.

Im seit 1996 verwendeten Testtagesmodell werden die Einzelkontrollergebnisse der Laktationstage 5 bis 365 als Leistungsinformationen verwendet.

$$ZW_{\text{Zellzahl}} = 0,26 * ZW_{\text{Zellzahl L1}} + 0,37 * ZW_{\text{Zellzahl L2}} + 0,37 * ZW_{\text{Zellzahl L3}}$$

### **Relativzuchtwert Zellzahl**

In Deutschland wird der Zuchtwert Zellzahl nicht der internationalen Somatic-Cell-Score-Skala folgend veröffentlicht. Da die Zuchtwerte der dem Schätzmodell zugrunde liegenden Somatic-Cell-Score-Skala folgend mit dem Zellgehalt der Nachkommen ansteigen, würden züchterisch nachteilige Ergebnisse höhere Zuchtwerte erhalten. Um eine einheitliche Interpretation der Ergebnisse zu erlauben, werden für die Zellzahl Relativzuchtwerte veröffentlicht.

Durch die Multiplikation der Zuchtwerte mit dem Faktor „-1“ erhalten Tiere, die hohe Zellzahlen vererben Relativzuchtwerte unter 100.

### **2.4.3. Zuchtwert funktionale Nutzungsdauer**

Die funktionale Nutzungsdauer dient als Merkmal zur Beurteilung der genetisch festgelegten Konstitution, d.h. Vitalität, Robustheit und Fruchtbarkeit einer Kuh im Sinne des Zuchtziels einer langlebigen Leistungskuh. Neben dem aus konstitutionellen Gründen erzwungenen Abgang aus einem Betrieb kann allerdings auch die freiwillige Merzung ein Grund für das Ende der Nutzungszeit darstellen. Die freiwillige Merzung geschieht oftmals aufgrund geringer Milchleistung. Um diesem Faktor gerecht zu werden, wird eine Korrektur abhängig von der Leistung der Tiere in Relation zum Leistungsniveau der Herde vorgenommen.

### **Schätzmodell für die Nutzungsdauer**

Um einen hohen Informationsgehalt für den Zuchtwert aktueller Besamungsbullen zu erhalten, werden auch die noch lebenden Töchter in das Schätzmodell Nutzungsdauer miteinbezogen. Da die wirkliche Nutzungsdauer dieser Tiere naturgemäß nicht bekannt ist, werden sie als unvollständige Informationen mit entsprechend geringerem Gewicht behandelt. Basierend auf der Lebensdaueranalyse mit dem Weibull-Regressionsmodell wurde von VIT Verden in Zusammenarbeit mit dem nationalen Institut für

Agrarforschung Frankreich (Institut national de la recherche agronomique, INRA) ein Programmpaket („survival kit“) zur Schätzung des relativen Ausfallrisikos geschaffen. Das Modell wird für die jeweiligen Schätzpopulationen angepasst.

Das relative Ausfallrisiko eines Tieres wird beschrieben über die Risikofunktion

$$h(t_{kls}z)_j = h_0(t_{jls}) * e^{(x'(t)b+z'u)}$$

mit den Variablen

- $h(t_{jls}z) =$  das relative Ausfallrisiko zum Zeitpunkt „t“ für Kuh „k“ unter Berücksichtigung der in „x(t)“ und „z“ kalkulierten Einflussfaktoren
- $h_0(t_{jls}) =$  gemeinsames mittleres Ausfallrisiko zum Zeitpunkt „t“ aller Tiere im Jahr „j“ in der „l“ten Laktation und dem Laktationsstadium „s“
- $e^{(x'(t)b+z'u)} =$  charakteristischer Multiplikationsfaktor für jedes Tier, durch den die genetischen und die Umwelteinflüsse in die Berechnung eingehen
- $x(t) =$  Vektor für Änderungen in den umweltbedingten Einflüssen im Zeitablauf
- $b =$  Lösungsvektor aller in  $x(t)$  berücksichtigten Einflussfaktoren
- $u =$  Lösungsvektor der genetischen Effekte

Die Lösungsvektoren  $b$  und  $u$  sowie das mittlere Ausfallrisiko „ $h_0(t_{jls})$ “ werden durch die Maximierung einer Wahrscheinlichkeitsfunktion geschätzt.

In der Basis-Risiko-Funktion und in der e-Funktion enthaltene Effekte, die den Zuchtwert funktionale Nutzungsdauer beeinflussen sind:

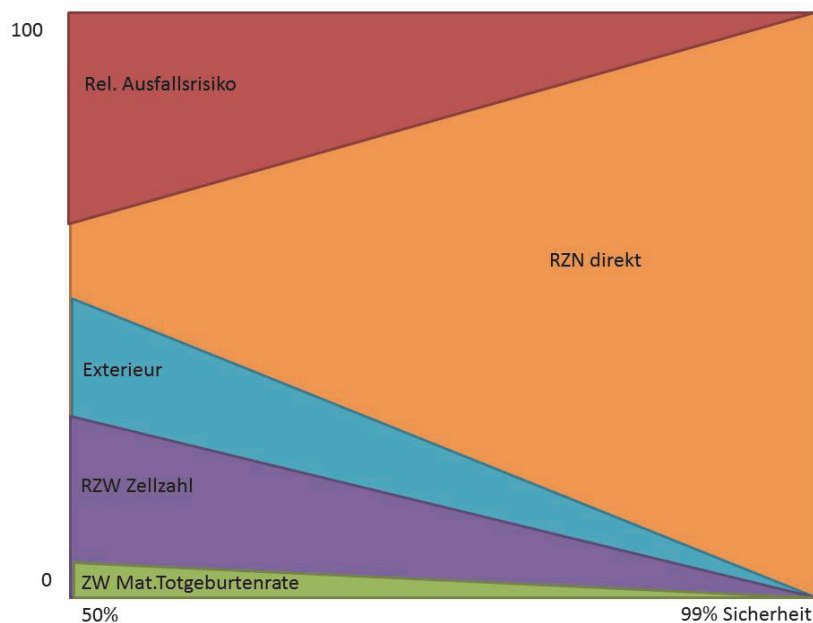
- Jahr \* Laktationsnummer \* Laktationsstadium (Parameter für Verlauf der 'Basis-Risiko-Funktion)
- Herde \* Jahr Zufälliger (zeitabhängiger Effekt über die Basis-Risiko-Funktion)
- Erstkalbealter (fixer zeitunabhängiger Effekt, als Klassenvariable in  $(x'(t)b)$ )
- Relative Milchleistung innerhalb der Herde \* Region \* Jahr (fixe zeitabhängige Effekte, als Klassenvariablen in  $(x'(t)b)$  )
- Kombiniertes genetischer Effekt des Bullen als Vater und mütterlicher Großvater (zufälliger genetischer Effekt, als Klassenvariable in  $(z'u)$  )
- Angenommene Heritabilität  $h^2$  für die funktionale Nutzungsdauer = 0,16

Das Ergebnis aus der direkten Zuchtwertschätzung Nutzungsdauer wird als Zuchtwert Nutzungsdauer direkt (NDdir) bezeichnet und wird nicht veröffentlicht.

## Kombinierter Zuchtwert Nutzungsdauer

Da für Bullen mit wenigen Töchtern nur in geringem Maße Abgangsdaten vorliegen, werden zur Erhöhung der Genauigkeit Hilfsmerkmale, die einen Einfluss auf die Nutzungsdauer haben, benutzt. Durch die Verwendung der direkten Abgangsinformationen, des relativen Ausfallsrisikos und der mit dem Zuchtwert Nutzungsdauer korrelierenden Hilfsmerkmale wird ein kombinierter Zuchtwert Nutzungsdauer (kZWTage) mittels Selektionsindex errechnet. Die Merkmalsdefinition und Skala für die veröffentlichten Zuchtwerte bleiben gleich. Es werden die Sicherheit und die genetischen Korrelationen berücksichtigt.

Abhängig von der zunehmenden Sicherheit der durch den Zuchtwert Nutzungsdauer direkt einfließenden Informationen nimmt die Gewichtung der Hilfsmerkmale ab, bis ausschließlich direkte Abgangsdaten dem Zuchtwert Nutzungsdauer zugrunde liegen.



**Abbildung 1: Zusammensetzung des Zuchtwerts Nutzungsdauer mit ansteigender Sicherheit der Abgangsdaten (modifiziert nach VIT (2011))**

## Hilfsmerkmale beim kombinierten Zuchtwert Nutzungsdauer

Als Hilfsmerkmale werden die Zuchtwerte

- Zellzahl
- Körpertiefe
- Fundamentnote
- Eutertiefe
- Maternale Totgeburtenrate verwendet.

Die Beziehungen der Hilfsmerkmale untereinander werden in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Korrelationen der verwendeten Hilfsmerkmale zur Nutzungsdauer und untereinander nach VIT (2011))**

Zuchtwert	ND	Fundament	Kti	ETi	RZS	SBm
<b>Nutzungsdauer (ND)</b>	-	0,26	0,27	0,3	0,39	0,16
<b>Fundament (Fund.)</b>	-	-	0,06	0,17	0,02	0,09
<b>Körpertiefe (Kti)</b>	-	-	-	0,32	0,13	0,08
<b>Eutertiefe (ETi)</b>	-	-	-	-	0,29	0,01
<b>Zellzahl (RZS)</b>	-	-	-	-	-	0,04
<b>Maternale Totgeburtenrate (SBm)</b>	-	-	-	-	-	-

Die Korrelationen und die Merkmalskombination werden regelmäßig überprüft und gegebenenfalls angepasst.

### **Relativzuchtwert Nutzungsdauer RZN**

Die Zuchtwerte aus dem Schätzmodell für das relative Ausfallsrisiko und aus der Indexkombination werden durch Approximation in Tage Nutzungsdauer transformiert (Tabelle 6). In der näherungsweise Ableitung der Überlebenskurven wird von einer durchschnittlichen Abgangsrate aller Kühe in der ersten Laktation von 20% ausgegangen.

**Tabelle 6: Interpretation des Relativzuchtwerts Nutzungsdauer (RZN) modifiziert nach (VIT 2011)**

RZN	rel. Ausfallsrisiko	durchschnittliche Nutzungsdauer		t bis 50% der Töchter gemerzt sind	
		in Jahren	in Tagen	in Jahren	in Tagen
<b>88</b>	1,221	-0,49	-179	2,83	1033
<b>100</b>	1,000	0,00	0	3,08	1124
<b>112</b>	0,819	0,53	193	3,48	1273

#### **2.4.4. Zuchtwerte für die Fruchtbarkeitsmerkmale**

Die Länge der Zwischenkalbezeit hat einen hohen Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit einer Kuh, da eine lange Zwischenkalbezeit mit einer geringeren Jahresmilchleistung einhergeht. Darüber hinaus entstehen durch schlechte Befruchtungsfähigkeit Mehrkosten durch die Notwendigkeit wiederholter Besamungen bis eine Trächtigkeit erzielt wird. Der Zuchtwert Töchterfruchtbarkeit ist ein kombinierter Zuchtwert, der alle

verfügbaren Informationen zu den Fruchtbarkeitsparametern der weiblichen Nachkommen vereint wiedergeben soll:

- Konzeptionsfähigkeit (NonReturnRate 56 und Verzögerungszeit wird für Rinder und Kühe separat berechnet)
- Zyklusfähigkeit (Rastzeit)

Die Komplexe Konzeptionsfähigkeit und Zyklusfähigkeit bedingen den genetischen Anteil der Unterschiede in der Zwischenkalbezeit.

### **Definition der Fruchtbarkeitsmerkmale**

Pluripare Tiere werden in der Zuchtwertschätzung durch VIT als Kühe geführt, dementsprechend ist die „VZk“ die Verzögerungszeit Kuh. Färsen werden als Rinder bezeichnet, daher VZr.

#### *Verzögerungszeit (Rinder /Kühe)*

Zeit zwischen der ersten bis zur Trächtigkeitserzeugenden Besamung in Tagen. Die Berechnung erfolgt erst, wenn eine Kalbung mit entsprechender Tragezeit erfolgt ist.

#### *Non Return Rate (Rinder/Kühe)*

Gibt an, bei wieviel Prozent der Kühe innerhalb von 56 Tagen nach der Erstbelegung eine weitere Besamung gemeldet wurde.

#### *Rastzeit (nur Kühe)*

Zeit zwischen der Kalbung bis zum ersten Besamungsversuch in Tagen.

#### *Güstzeit*

Die Güstzeit ist die Summe aus der Rastzeit und der Verzögerungszeit, gibt also die Zeit zwischen der Kalbung und der erneuten Trächtigkeit wieder. Somit ist die Güstzeit kein Schätzmerkmal, sondern ein rechnerisches INTERBULL-Merkmal.

Die Zusammenhänge zwischen den Fruchtbarkeitsmerkmalen werden in Abbildung 2 dargestellt.

### Definition der Fruchtbarkeitsmerkmale

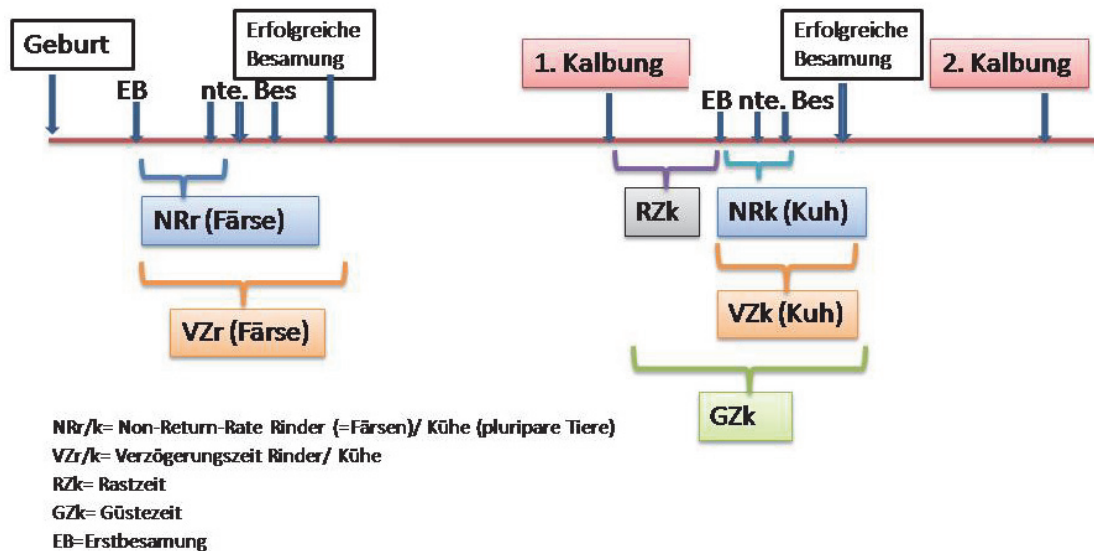


Abbildung 2: Definition der Fruchtbarkeitsmerkmale, modifiziert nach VIT (2011))

Die Plausibilität der Daten wird geprüft:

- Die Verzögerungszeit wird nur verwendet, wenn eine Abkalbung mit passender Tragezeit bestätigt wird.
- Der plausible Bereich ist für die NonReturnRate -für Kühe und Färse getrennt-definiert mit maximal drei Standardabweichungen über dem Populationsmittel. Wenn ausschließlich erfolgreiche Besamungen gemeldet wurden, gilt das Ergebnis als nicht plausibel und wird von der Zuchtwertschätzung ausgeschlossen.

### Schätzmodell

Der Zuchtwert wird mit einem BLUP-Mehrmerkmals-Tiermodell mit wiederholten Merkmalsbeobachtungen geschätzt. Im Schätzmodell werden die Einflüsse verschiedener fixer Umwelteffekte auf die Fruchtbarkeit berücksichtigt:

- Herden-Jahreseffekt
- Belegungsmonat
- Belegungsalter
- Geburtzahl \* Belegungsalter
- Belegungsbulle (Testbulle oder Vererber)
- Effekt des Bullen

### Fruchtbarkeitsindex RZR und zusammengefasste Konzeption

Im Töchterfruchtbarkeitsindex werden die vier Konzeptionsmerkmale sowie die Rastzeit zu einem Relativzuchtwert Konzeption zusammengefasst. Da die Rastzeit als Parameter für die Zyklusfähigkeit der Nachkommen dient, wird ihr Anteil mit 25% gewichtet (Abbildung 3). Die züchterisch wünschenswerten, im Verhältnis zum Mittel der Gesamtpopulation kürzeren Zwischentragezeiten werden zur leichteren Verständlichkeit als Werte über 100 auf der Relativskala wiedergegeben.

<b>RZW Reproduktion RZR</b>	25% <b>Rastzeit Kühe</b>		
	<b>RZW Konzeption KON</b>	<b>NRR 56</b>	Färsen (= Rinder) 12,5%
			Kühe 25%
	75%	<b>VZ</b>	Färsen (= Rinder) 12,5%
			Kühe 25%

Abbildung 3: Berechnung des Relativzuchtwert Reproduktion modifiziert nach VIT (2011))

#### 2.4.5. Zuchtwert Kalbeverlauf und maternales Totgeburtenrisiko

Der Kalbeverlauf wird in drei Klassen eingeteilt.

- Leicht und normal
- Schwer
- Tierärztliche Hilfe nötig, Operation

Der relative Anteil der Kalbeverlaufsklassen an der Population wird je Region und Monat auf die Klassenmittelwerte der Standardnormalverteilung transformiert.

Dieses Vorgehen erleichtert die relative Gewichtung der Klassen zueinander. Gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft deutscher Rinderzüchter werden die Zuchtwerte für den Kalbeverlauf als paternales (direktes) und als maternales Merkmal geschätzt. Der paternale Effekt auf den Kalbeverlauf wird bedingt durch Form und Größe des Kalbes. Die Kalbeeigenschaften der Kuh werden maßgeblich durch Größe und Form des Beckens beeinflusst und werden als maternaler Effekt bezeichnet.

Abkalbungen, bei denen das Kalb tot geboren wurde oder innerhalb von 48 Stunden post partum verendete, gelten als Totgeburten.

### **Schätzmodell**

Das von VIT Verden verwendete Schätzmodell beruht auf einem an der Bayerischen Landesanstalt für Tierzucht (BLT) entwickelten linearen Modell für Abkalbemerkmale. Das Modell wurde angepasst für die Rasse Schwarzbunt. Die Umwelteinflüsse werden im Schätzmodell berücksichtigt.

Fixe, korrigierte Umwelteinflüsse:

- Herde \* Monat
- Kalbemonat
- Kalbealter \* Zahl der Abkalbungen
- Geschlecht des Kalbes

Zufällige, korrigierte, permanente Umwelteinflüsse:

- Permanenter Umwelteffekt der Kuh (z. B. mangelhafte Aufzucht)

Zufällige, genetische Effekte (Zuchtwerte)

- Paternaler genetischer Effekt (Kalb: Größe, Form)
- Maternaler genetischer Effekt (Gebäreeigenschaften der Kuh)

Die Informationen über den Kalbeverlauf werden innerhalb eines Betriebes und Jahres verglichen. Bei Tieren, die bereits mehrfach gekalbt haben, wird zudem ein permanenter Umwelteffekt berücksichtigt.



### **Relativzuchtwert Kalbeverlauf**

Aufgrund der Definition der Zahlenwerte über 100 als züchterisch positiv müssen die Originalzuchtwerte Kalbeverlauf und Totgeburtenrate umgekehrt proportional skaliert werden.

### **2.4.6. Gesamtzuchtwert**

Für die Rassen Schwarzbunt, Rotbunt (und Rotbunt- Zweinutzung) und Rotvieh/Angler wird seit 1997 ein Gesamtzuchtwert (RZG) definiert und berechnet. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um gleichzeitig mehrere Merkmale zu selektieren und den wirtschaftlichen Gesamtfortschritt zu maximieren.

Die Relativzuchtwerte der Komplexe

Milchleistung (RZM), funktionale Nutzungsdauer (RZN), Exterieur (RZE), Zellzahl (RZS), Reproduktion (RZR) und Kalbmerkmale sind die Informationsgrundlage zur Berechnung des Gesamtzuchtwertes.

Die aktuelle Gewichtung der Einzelzuchtwerte für den Gesamtzuchtwert der Rasse Schwarzbunt stellt sich folgendermaßen dar:

$$\text{RZM} * 0,45 + \text{RZN} * 0,2 + \text{RZE} * 0,15 + \text{RZS} * 0,07 + \text{RZR} * 0,1 + \text{ZW Kalbmerkmale} * 0,03$$

### **2.4.7. Genomische Zuchtwertschätzung**

#### **Genomische Zuchtwerte**

Die genomische Selektion ist ein Selektionsverfahren, bei dem im Gegensatz zur klassischen Zuchtleistungsprüfung in der Rinderzucht bereits vor Eintritt der Geschlechtsreife aussagekräftige Zuchtwerte ohne phänotypische Basis ermittelt werden können. Seit August 2010 fließen Informationen über den anhand des Genoms eines Individuums zu erwartenden Zuchtwert durch den direkten genomischen Zuchtwert (dGW) in die Zuchtwertschätzung mit ein. Genomische Zuchtwerte existieren derzeit für die Rassen Schwarzbunt und Rotbunt.

## **SNP-Chip Typisierung**

Durch die Anwendung der in der Humanmedizin etablierten SNP-Chip-Technologie wurde die genomweite Typisierung des Rindergenoms zu züchterischen Zwecken praktikabel. Im Gegensatz zur herkömmlichen Mikrosatellitenanalyse ist es möglich, gleichzeitig tausende Marker in einem Genom zu typisieren. Somit ist der zeitliche und finanzielle Untersuchungsaufwand deutlich geringer bei einer höheren Informationsausbeute. Der derzeit verwendete SNP-Chip der Firma Illumina (Illumina® BovineSNP50 v2 BeadChip) umfasst 54.609 Markerpositionen. Die Marker sind verteilt auf die 29 Autosomen und die Gonosomen. Die Anzahl der Marker je Chromosom variiert von 942 bis 3343 bei einer durchschnittlichen Entfernung von 49.400 Positionen. Ein SNP (engl. Single Nucleotide Polymorphism; Einzelnukleotid-Polymorphismus) ist ein biallelisches Markergen bzw. eine Punktmutation. Er bezeichnet eine Position in der DNA, an der innerhalb einer Population zwei verschiedene Nukleotide vorgefunden werden können. Aufgrund ihrer geringen Mutationsrate sind SNPs sehr gut geeignet für populationsgenetische Untersuchungen. Nahe benachbarte SNPs werden durch das „linkage disequilibrium“ Phänomen oftmals gemeinsam vererbt. Die gekoppelten SNPs werden zu sogenannten Haplotypen zusammengefasst.

Zur Auswertung der Ergebnisse muss für alle Markerpositionen bekannt sein, wie stark welches Haplotypenmuster mit der genetisch bedingten Leistungsausprägung des betreffenden Merkmals zusammenhängt. Durch den Vergleich der SNP-Markerpositionen von Tieren, für die bereits klassische Zuchtwerte mit hohen Sicherheiten vorliegen, mit deren phänotypischen Ausprägungen bzw. Nachkommensleistungen lassen sich diese Korrelationen schätzen. Somit ist die Sicherheit der genomischen Zuchtwertschätzung abhängig von der Zahl der Tiere mit bekannten klassischen Zuchtwerten. Die Länder Deutschland, Frankreich, Niederlande, Dänemark, Schweden und Finnland haben eine gemeinsame Datenbank unter dem Namen EuroGenomics geschaffen. Diese repräsentiert als Lernstichprobe die europäische und nordamerikanische Holsteingenetik. Es befinden sich aktuell (Stand Ende 2012) Informationen von über 20.000 Bullen in der Datenbank (VIT 2012).

## **Technik der SNP-Chips**

Das Prinzip der SNP-Typisierung beruht auf der allelspezifischen Oligonukleotid-Reaktion und wird nachgewiesen durch einen Microarray. Dieses Microarray ist ein geordnetes, kleinformatiges Raster auf einem Silikonchip. Auf dem Chip sind definierte Oligonukleotide (Zielsequenzen), die sich komplementär zur gesuchten Zielsequenz verhalten, kovalent gebunden. Die Zielsequenzen werden durch PCR generiert.

Die DNA aus der zu untersuchenden Blutprobe wird amplifiziert und fragmentiert. Nach Auftragen der aufbereiteten, fluoreszenzmarkierten DNA hybridisieren einzelsträngige DNA-Fragmente an die komplementären Zielsequenzen. Die nicht gebundene DNA wird anschließend abgewaschen. Mittels Laserscanner werden die Fluoreszenzsignale der gebundenen DNA ausgelesen.

### **Der direkte genomische Zuchtwert**

Die direkten genomischen Zuchtwerte werden für alle Merkmale, für die es auch klassische Zuchtwerte gibt, berechnet. Das Schätzmodell für die direkten genomischen Zuchtwerte beruht auf dem Vergleich der SNP-Muster mit den Ergebnissen der klassischen ZWS. Die genomischen Summenformeln werden nach jeder klassischen Zuchtwertschätzung neu geschätzt, so dass die Informationen der hinzugekommenen Tiere miteinbezogen werden. Für jedes Merkmal existiert eine Summenformel, mit der die Markereffekte ihrem SNP-Muster entsprechend zum direkten genomischen Zuchtwerte addiert werden.

Die genomische Summenformel ist nur für die Population anwendbar, der auch die Lernstichprobe entstammt.

### **Kombination mit klassischen Zuchtwertinformationen**

Der Zuchtwert aller Tiere, für die klassische und direkte genomische Zuchtwerte vorliegen, wird als kombinierter genomisch unterstützter Zuchtwert veröffentlicht. Der klassische Zuchtwert wird bei Tieren, die noch keine Eigen- oder Nachkommensleistungsprüfung haben, durch den Väter-Pedigree-Index ( $0,5 \text{ Vater} + 0,25\text{MV} + 0,125\text{MVV} + 0,125\text{VMV}$ ) ersetzt. Die genotypischen Informationen der Bullenmütter werden nicht verwendet, weil diese Tiere oftmals eine Sonderbehandlung erfahren und daher ihre phänotypischen Leistungsdaten überbewertet würden. Die Gewichtung erfolgt gemäß den Sicherheiten der jeweiligen Zuchtwerte.

### **Sicherheit genomischer Zuchtwerte**

Aus den unterschiedlichen Heritabilitäten der Merkmale in der Nachkommensleistungsprüfung resultieren unterschiedliche Sicherheiten für die direkten genomischen Zuchtwerte. Die genomische Zuchtwertschätzung ist sicherer für höher erbliche Merkmale. Die angenommene Sicherheit wird ausgewiesen ausgehend von der Übereinstimmung der direkten genomischen Zuchtwertschätzung von Bullen

mit deren späteren Ergebnissen der klassischen Zuchtwertschätzung. Da der Väter-Pedigree-Index nur eine Sicherheit von ca. 30% aufweist, beruht deren kombinierter Zuchtwert fast ausschließlich auf den direkten genomischen Zuchtwerten („nur genomische“ Zuchtwerte).

### **Veröffentlichung genomischer Zuchtwerte**

Die genomischen Zuchtwerte werden in Form des kombinierten genomisch gestützten ZW veröffentlicht. Die Veröffentlichung erfolgt getrennt nach „nur genomischen“ und „töchterbasierten“ Zuchtwerten. Tiere mit töchterbasierten Zuchtwerten haben bereits einen veröffentlichten Gesamtzuchtwert aufgrund der ausreichenden Sicherheit anhand der Informationen aus der Nachkommensleistungsprüfung. Tiere, für die keine oder nur wenige Töchterinformationen vorliegen, werden in der Liste der „nur genomisch“ geprüften Tiere geführt. Entsprechend werden auch zwei getrennte Toplisten ausgewiesen.

Das durch VIT etablierte genomische Schätzsystem hat als weltweit eines der ersten die Anerkennung durch ICAR erhalten. Bullen, deren Zuchtwerte mit dem kombinierten genomisch gestützten Zuchtwerten veröffentlicht werden, dürfen als „geprüfte“ Vererber in ganz Europa vermarktet werden.

Der offizielle Zuchtwert eines Tieres wird von VIT als kombinierter Zuchtwert aus den klassischen Eigen- oder Nachkommensleistungsprüfungen und evtl. vorliegenden Ergebnissen aus der Genotypisierung veröffentlicht. Zuchtwerte, die auch genomische Informationen enthalten, werden durch einem der Zuchtwert Quelle vorangestellten „g“ gekennzeichnet.

### 3. Material und Methodik

#### 3.1. Tiermaterial, Haltung und Fütterung

##### 3.1.1. Geburtsjahrgänge

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von intravenösen Glucosetoleranztests an 542 Jungbullen der Rasse Deutsche Holstein ausgewertet. Insgesamt wurden sieben Bullenjahrgänge auf zwei ostdeutschen Prüfstationen intravenösen Glucosetoleranztests unterzogen. Die Kohortengröße der Geburtsjahrgänge 1993 und 1998 bis 2003 wird in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Geburtsjahrgänge der Tiere**

Geburtsjahr	Tierzahl	Rel. Tierzahl [%]
1993	43	7,9
1998	98	18,1
1999	104	19,2
2000	96	17,7
2001	91	16,8
2002	82	15,1
2003	28	5,2
Summe	542	100

##### 3.1.2. Verteilung der Tiere auf die Prüfstationen

Die Tiere waren zum Untersuchungszeitpunkt auf zwei Prüfstationen in Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern eingestallt. Im Weiteren werden die Stationen als Station 1 und Station 2 bezeichnet.

Es wurden insgesamt 291 Tiere auf Station 1 (53,7%) und 251 Tiere auf Station 2 (47,3%) getestet. Aus Tabelle 8 wird die Zahl der getesteten Tiere auf den Stationen über die Prüfjahre hinweg ersichtlich.

**Tabelle 8: Verteilung auf die Prüfstationen (Prozentangaben in Relation zu einer absoluten Tierzahl von 542 Tieren)**

Geburtsjahr	Tierzahl	Rel. Tierzahl [%]	Station	Tierzahl	Rel. Tierzahl [%]
1993	43	7,9	1	13	2,4
			2	30	5,5
1998	98	18,1	1	54	10
			2	44	8,1
1999	104	19,2	1	60	11,1
			2	44	8,1
2000	96	17,7	1	57	10,5
			2	39	7,2
2001	91	16,8	1	49	9,0
			2	42	7,7
2002	82	15,1	1	51	9,4
			2	31	5,7
2003	28	5,2	1	7	1,3
			2	21	3,9
Summe	542	100		542	100

### 3.1.3. Tierhaltung und Fütterung

Die zwei bis vier Monate alten Bullenkälber wurden nach einer mindestens 28-tägigen Quarantäne in den Aufzuchtstall der Stationen umgestallt. Auf Station 1 wurden die Bullen in Anbindehaltung in Mittellangständen mit Einzelfressplätzen mit Fressgittern und Selbsttränke auf Stroheinstreu gehalten.

Die auf Station 2 aufgestellten Jungbullen wurden in Gruppenbuchten zu je vier Tieren auf Stroheinstreu gehalten. Auf Station 1 wurde als Grundfutter 6 kg Heu verwendet mit Ergänzung durch jahreszeitlich unterschiedliche Silagen, das Grundfutter auf Station 2 war Ballensilage ad libitum.

Zusätzlich wurde in beiden Ställen ein Krafftutter zur Sicherung der Spuren- und Mengenelementfütterung beigefüttert (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Vergleich der Rationszusammensetzung (Quelle: stationseigene Rationsberechnungen)**

Inhaltsstoff	Station 1	Station 2	Einheit
Trockenmasse	7440	9000	g
TM Grundfutter	6020	5000	g
ME_Wdk	60,6	70,8	MJ
Rohprotein	1131	847	g
RNB	22,0		g
Rohfaser	1640,5	1460	g
strukt. Rohfaser	1540		g
Stärke	477		g
Stärke + Zucker	1139		g
Rohfett	226	192	g
%Rohfaser/kg TM	22,1		
%strukt. RF/kg TM	20,7		
Ca : P	2,2:1	2,84:1	
Calcium	74,0	56,8	g
Phosphor	33,3	20	g
Natrium	15,5	15,2	g
Magnesium	23,4	10	g
Vitamin A	80.000	80.000	I.E.
Vitamin D	10.000	8.000	I.E.
Vitamin E	150	80	mg
Zink	650		mg
Mangan	425		mg
Kupfer	100	140	mg
Kobalt	1,8		mg
Jod	10		mg
Selen	4	2	mg

### 3.1.4. Alter zum Prüfzeitpunkt

Das durchschnittliche Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Durchführung der intravenösen Glucosetoleranztests lag bei 395 Tagen, mit einer Standardabweichung von 42 Tagen. Die Altersspanne umfasste ein Alter von 199 bis 518 Lebenstagen. Die Tiere auf Station 1 waren im Mittel geringfügig älter (404 Tage) als die Tiere auf Station 2 (386 Tage). Die Standardabweichung der Jahrgänge 1998-2003 liegt durchschnittlich bei ca. 26 Tagen. Bei den Tieren aus dem Geburtsjahrgang 1993 ist sie mit 97 Tagen am höchsten. In Tabelle 10 wird das durchschnittliche Alter zum Testzeitpunkt für das gesamte geprüfte Tiermaterial sowie nach Prüffahrgängen (Jahr, in dem der intravenöse Glucosetoleranztest durchgeführt wurde) und Haltungsort dargestellt.

**Tabelle 10: Alter [d] der 541 Tiere zum Testzeitpunkt auf den beiden Haltungsorten und über sieben Geburtsjahrgänge**

S/GebJahr	$\bar{x}$	Minimum	Maximum	Spanne	Median	s
Gesamt	395	199	518	319	396	42,0
S1	403	274	518	244	399	34,9
S2	385	199	502	303	386	47,2
1993	363	199	496	297	381	96,9
S1 1993	371	274	481	207	362	79,7
S2 1993	360	199	496	297	403	104,6
1998	427	357	518	161	426	36,4
S1 1998	437	368	518	150	434	39,1
S2 1998	415	357	480	123	416	28,8
1999	386	288	465	177	389	33,5
S1 1999	394	345	465	120	394	27,0
S2 1999	376	288	433	145	379	38,9
2000	391	346	471	125	392	27,4
S1 2000	406	357	471	114	403	23,9
S2 2000	371	346	413	67	365	16,7
2001	387	344	430	86	387	20,1
S1 2001	392	344	423	79	391	17,4
S2 2001	380	346	430	84	375	21,3
2002	400	372	470	98	397	18,9
S1 2002	401	379	470	91	397	16,9
S2 2002	400	372	448	76	394	21,9
2003	392	372	502	130	385	25,0
S1 2003	378	375	387	12	377	4,2
S2 2003	397	372	502	130	397	27,4

S/GebJahr = Station und Geburtsjahr;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s= Standardabweichung; S1 = Station 1; S2= Station 2

### 3.1.5. Körperliche Entwicklung

Das Körpergewicht der Jungbullen wurde bei 289 Tieren auf Station 1 und bei 247 Tieren auf Station 2 durch Wägung ermittelt. Somit liegen Informationen zum Körpergewicht für 98,9% des getesteten Bestandes vor. Die Rückenfettdicke wurde bei 67,7 % der geprüften Tiere (Station1: 71,8%; Station 2: 62,9%) per Sonographie gemessen.



## 3.2. Probenzeitraum, Probennahme und –aufbereitung

### 3.2.1. Probenzeitraum

Die Tests erfolgten von April 1994 bis Dezember 2004. Es wurden durchschnittlich 77 intravenöse Glucosetoleranztests pro Jahr durchgeführt. Die Verteilung der durchgeführten Glucosetoleranztests über den Zeitraum 1994 bis 2004 wird in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Verteilung der Glucosetoleranztests auf die Quartale**

Jahr	Quartal				Σ
	1	2	3	4	
<b>1994</b>	0	43	0	0	43
<b>1999</b>	0	24	14	43	81
<b>2000</b>	30	30	23	26	109
<b>2001</b>	30	27	18	24	99
<b>2002</b>	28	21	6	33	88
<b>2003</b>	31	23	13	23	90
<b>2004</b>	12	0	19	0	31
<b>Σ</b>	131	168	93	149	541

Definition der Quartale: 1 = 1. Januar- 31. März; 2 = 1. April- 30. Juni; 3 = 1. Juli- 30. September und 4 = 1. Oktober- 31. Dezember

### 3.2.2. Vorbereitung der Probennahme

Die klinisch gesund erscheinenden Bullen wurden am Nachmittag des Vortages letztmalig gefüttert, waren also zum Zeitpunkt der Probennahme 12-16 Stunden genüchert. Die Möglichkeit zur Wasseraufnahme bestand. Abweichend von dieser Anordnung konnte durch die Gruppenhaltung auf Stroh in Station 2 die Rauhfutteraufnahme nicht komplett verhindert werden. Vor Beginn des Testes wurde zusätzlich die Rückenfettdicke ultrasonographisch gemessen und das Gewicht durch Wägung festgestellt. Die Rückenfettdickenmessung erfolgte mit einem transportablen Ultraschallgerät mit 5 MHz-Schallkopf. Der Messpunkt lag auf der rechten Tierseite auf einer gedachten Linie zwischen Tuber coxae und Tuber ischiadicum, eine Handbreit kranial des Tuber ischiadicum (Schröder 2000; Staufenbiel et al. 2004).

### **3.2.3. Probennahme**

Die Fixation des Kopfes erfolgte durch Anbinden am Kopfhalter. Das Haar über der Vena jugularis dextra oder sinistra wurde, falls erforderlich, mittels elektrischer Rasur gekürzt. Anschließend wurde die Haut über der Einstichstelle mit Ethanollösung gesäubert und mit Braunoderm® desinfiziert. In die so vorbereitete Vene wurde ein verschließbarer Venenverweilkatheter gelegt und mit einem Hautheft fixiert. Nach Entnahme einer Probe zur Bestimmung des Glucosebasalwerts erfolgte die Injektion einer 40%igen körperwarmen Glucoselösung in einer Menge von 1 g Glucose/kg<sup>0,75</sup> Körpermasse innerhalb von ein bis drei Minuten. Danach wurde die Flexüle mit einem Mandrin verschlossen. Anschließend wurden neun weitere Blutproben in einem Abstand von je sieben Minuten zur Erfassung des Verlaufs des Glucosespiegels gewonnen. Bei der Blutprobennahme wurde das in dem Katheter befindliche Residualblut jeweils verworfen. Die Entnahme der letzten Probe erfolgte nach Vollendung der 63. Minute (ab t<sub>0</sub> = Beendigung der Glucoseinfusion).

### **3.2.4. Probenaufbereitung**

Durch Zentrifugation wurde aus den Blutproben Serum gewonnen. Die Messung des Blutglucosespiegels erfolgte an einem automatischen Photometer der Firma Hitachi mittels Hexokinase-methode (Gluco-Quant®, Firma Roche) aus Serum. Die Glucosekonzentration wird bei diesem Verfahren indirekt durch die Geschwindigkeit der Hexokinase-katalysierten Phosphorylierung von Glucose und ATP zu Gluconat-6-Phosphat und NADPH und H gemessen. Das nachgewiesene NADPH ist proportional zur Glucosemenge in der Probe. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,11 mmol/l. Die Qualitätssicherung erfolgte durch Gegenmessung mit Standardseren.

### 3.3. Definition und Berechnung der Glucoseparameter

Der **Glucosebasalwert** zum Zeitpunkt  $t = 0$  wird als  $g_0$  in [mmol/l] ausgewiesen (Abbildung 4).

Der maximale erreichte **Glucosespiegel** ( $g_{max}$ ) wurde in der siebten Minute nach der Glucoseinfusion gemessen und wird ebenfalls in [mmol/l] angegeben.

Der **maximale Glucoseanstieg** ( $\Delta g$ ) über den Glucosebasalwert ist definiert mit

$$\Delta g = g_{max} - g_0 \text{ [mmol/l]}$$

Das **Glucoseflächenäquivalent**  $g_A$  dient als Ersatzparameter für die Fläche unter der Glucoseverlaufskurve. Es wird gebildet durch Addition der neun gemessenen Glucosekonzentrationen nach der Infusion abzüglich dem Basalwert  $g_0 * 9$ :

$$g_A = (g_7 + g_{14} + g_{21} + g_{28} + g_{35} + g_{42} + g_{49} + g_{56} + g_{63}) - 9 * g_0$$

Das Flächenäquivalent wird ohne Einheit angegeben.

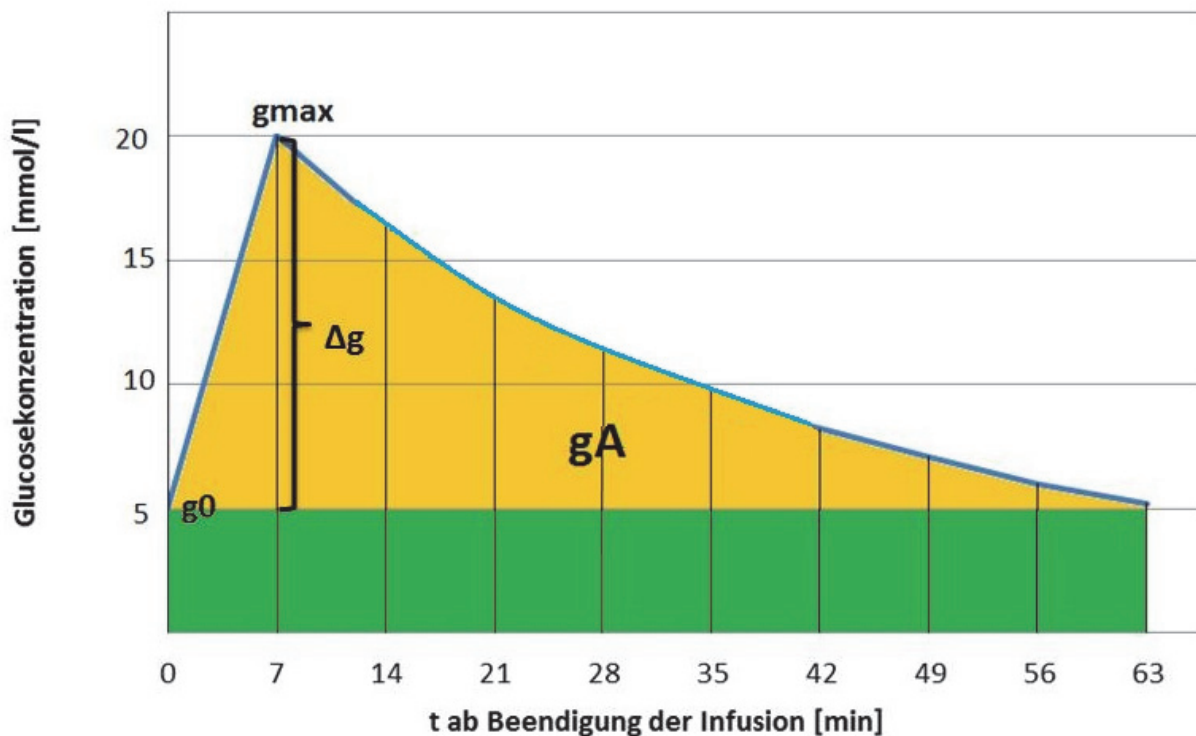
Die **Glucosehalbwertszeit** ( $ghwz$ ) wird mittels Regression aus den logarithmisch transformierten Glucosekonzentrationen der Blutproben 2 ( $t = 14$  Minuten) bis 6 ( $t = 42$  Minuten) bestimmt:

$$ghwz = - (\ln 2 / k) * 100 \text{ [min]}$$

Die fraktionierte Turnoverrate „ $k$ “ ist die aus den Messwerten nach der Methode der kleinsten Quadratsumme ermittelte Steigung

$$k = (\ln G_1 - \ln G_2) / (T_2 - T_1) * 100 = \% / \text{min}$$

wobei  $\ln G_1$  und  $\ln G_2$  die  $\ln$ -transformierten Glukosekonzentrationen der zweiten (14 Minuten) und sechsten (42 Minuten) Blutprobe post injectionem und der Ausdruck  $(T_2 - T_1)$  die Zeitspanne zwischen der 42. und 14. min. sind.



**Abbildung 4: Schematische Glucoseverlaufskurve mit Darstellung der GTT-Parameter**  
 $g_0$  = Glucosebasalwert;  $g_{max}$  = maximaler erreichter Glucosespiegel;  $\Delta g$  = maximaler Glucoseanstieg;  $g_A$  = Glucoseflächenäquivalent, grün = Fläche aus  $g_0 * 9$ , die nicht Teil von  $g_A$  ist

### 3.4. Zuchtwerte

Es wurden vom VIT zur Verfügung gestellte Zuchtwerte aus der Nachkommensleistungsprüfung und genomische Zuchtwerte ausgewertet. Um einen Zusammenhang zwischen den metabolischen Parametern der Bullen mit der Fruchtbarkeit, Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Nachkommen zu überprüfen, wurden die Zuchtwerte für Milchleistung (Milchmenge, Inhaltsstoffe und Zellzahl), die Zuchtwerte für die funktionelle Nutzungsdauer (Relativzuchtwert Nutzungsdauer und Originalzuchtwerte aus dem Rechenmodell) sowie die Reproduktionszuchtwerte (Verzögerungszeit, NonReturnRate56, Rastzeit) sowie die Zuchtwerte für den Kalbeverlauf und das maternale Totgeburtenrisiko ausgewählt.

### **3.5. Statistische Methoden**

#### **3.5.1. Datenverarbeitung**

Die deskriptive statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Kalkulationsprogrammes Microsoft®Excel 2010 (Microsoft Corporation) und des Statistikprogramms R Version 2.12.2 für Windows vorgenommen.

#### **3.5.2. Prüfung auf Normalverteilung und Varianzgleichheit**

Die Prüfung auf Normalverteilung der Werte erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der Residuen. Die Parameter Glucosebasalwert, maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert, Glucosemaximum, Glucoseflächenäquivalent und Glucosehalbwertszeit erlauben nach Transformation mit dem natürlichen Logarithmus die Annahme einer annähernden Normalverteilung der Residuen. Zur Prüfung von Abweichungen von der Varianzhomogenität der für die Mittelwertvergleiche gebildeten Untergruppen mehrerer Merkmale wurde der Bartlett-Test angewandt.

#### **3.5.3. Mittelwertvergleiche**

Beim Vergleich der Mittelwerte von zwei Gruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Der Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde mittels einfacher Varianzanalyse (ANOVA) nach vorausgegangener Prüfung der Varianzhomogenität und Normalverteilung der Residuen durchgeführt. Um signifikante Differenzen zwischen den Nachkommen von Tieren mit sehr kurzer bzw. langer Glucosehalbwertszeit hinsichtlich anderer Parameter (Zuchtwerte) festzustellen, wurde eine retrospektive Gruppeneinteilung der getesteten Tiere vorgenommen. Zudem erfolgte eine Einteilung der getesteten Tiere anhand des klassisch erhobenen Zuchtwerts Milchmenge. Die Tiere wurden nach der Höhe ihrer Testergebnisse bzw. Zuchtwerte in den Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung wurde für beide Parameter separat vorgenommen anhand der Grenze zwei Standardabweichungen unter- und oberhalb des jeweiligen Mittelwerts  $\bar{x}$ .

### 3.5.4. Schätzung von Varianzkomponenten

Die zur Berechnung der Tiereffekte sowie für die Schätzung der Heritabilität benötigten Varianzkomponenten für die Faktoren „Tier“ und „Rest“ wurden mit dem Programm VCE 6.0 (Groeneveld et al. 2010) ermittelt.

### 3.5.5. Schätzung der korrigierten Tiereffekte

Auf der Basis der mit VCE aus den Ergebnissen des ivGTT ermittelten Werte wurde mit dem Programm PEST 4.2.5. (Groeneveld und Kovac 1990) für die Parameter des Glucosetoleranztests korrigierte Tiereffekte geschätzt. Zur Erzielung einer Normalverteilung wurden die Testparameter aus dem intravenösen Glucosetoleranztest logarithmiert. Die Modellselektion und Modellvereinfachung erfolgte über den Vergleich verschiedener ANOVA-Designs mittels Akaike Informations Criterium (AIC). Die Modellierung eines Einmerkmalsmodells zur Schätzung des korrigierten Tiereffekts wurde unter Berücksichtigung der Effekte Alter, Herden-Jahres-Saison-Effekt (Herden-Probennahme) und Einzeltiereffekt vorgenommen. In dem aus Prüfquartal, Prüfjahr und Station gebildeten Herden-Jahres-Saison-Effekt sollen die Effekte Fütterung, Station und Jahreszeit (Temperatur, Licht) eingehen.

Einmerkmalsmodell unter Berücksichtigung der Effekte Alter, Tiereffekt und Herden-Jahres-Saison-Effekt:

$$y_{ijkl} = \mu + HJS_i + Alter_j + Tier_k + e_{ijkl}$$

wobei:

$y_{ijkl}$	Parameterwert des einzelnen Tieres k
$\mu$	logarithmierter GTT-Parameterwert des i-ten Tieres
$HJS_i$	i-ter Herden-Jahres-Saison-Effekt
$Alter_j$	j-tes Alter
$Tier_k$	zufälliger Effekt des k-ten Tieres
$e_{ijkl}$	zufälliger Resteffekt

### 3.5.6. Schätzung der Heritabilität der Glucosetoleranztest-Parameter

Mithilfe des Programms Pest (Groeneveld und Kovac 1990) und den mit VCE 6.0 (Groeneveld und Kovac 1990) ermittelten Varianzkomponenten wurden Heritabilitätskoeffizienten für die Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests geschätzt.

Die Heritabilität  $h^2$  wird definiert als der Anteil der additiven genetischen Varianz  $V_A$  an der Gesamtvarianz  $V_P$ :

$$h^2 = V_A / V_P$$

Der andere Anteil an der Gesamtvarianz geht auf die Varianz durch Umwelteinflüsse  $V_E$  zurück:

$$V_P = V_G + V_E$$

Es wird ersichtlich, dass die Heritabilität keine konstante Eigenschaft eines phänotypischen Merkmals ist, sondern von veränderlichen Umwelteinflüssen abhängt. Der Umwelteinfluss geht in Form des im Tierereffekt berücksichtigten Herden-Jahres-Saison-Effekt in die Schätzung der Heritabilität mit dem Programm Pest ein.

### 3.5.7. Schätzung der Korrelation

Zwischen den für die untersuchten Bullen aus den Parametern des Glucosetoleranztests berechneten Tierereffekten und den vom Informationssystem Tierhaltung Verden veröffentlichten Nachkommenszuchtwerten und genomischen Zuchtwerten werden korrelative Beziehungen mit dem Open-Source-Programm R berechnet.

Verwendet wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  (von engl. „regression“) nach Pearson mit zweiseitiger Signifikanzprüfung. Die Interpretation der Ergebnisse wird in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 12: Interpretation des Korrelationskoeffizienten  $r$**

$r$	Bewertung
<b>0-0,2</b>	sehr geringe/geringe Korrelation
<b>0,2-0,4</b>	geringe Korrelation
<b>0,4-0,6</b>	mittelstarke Korrelation
<b>0,6-0,8</b>	hohe Korrelation
<b>0,8-1</b>	sehr hohe Korrelation

**Tabelle 13: Interpretation der p-Werte**

<b>p</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
> 0,05	nicht signifikant
< 0,05	Signifikant, Kennzeichnung mit *
< 0,01	sehr signifikant, Kennzeichnung mit **
< 0,001	hoch signifikant, Kennzeichnung mit ***

### 3.5.8. Schätzung der Effektstärke

Variablen, für die eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden kann, werden durch eine lineare Regression hinsichtlich ihrer Einflussstärke untersucht. Es wird der Beitrag des Regressors, also des korrigierten Tiereffekts des jeweiligen Glucosetoleranztest-Parameters, für die Prognose der abhängigen Variablen, des Zuchtwerts, geschätzt.

$$y_{ij} = b_0 + b_1 * \text{TierEff}_i + e_{ij}$$

$y_{ij}$	Vektor der abhängigen Variablen (des Zuchtwerts)
$b_0$	Regressionskonstante (Schnittpunkt)
$b_1$	Regressionskoeffizient (Steigung)
$\text{TierEff}_i$	Vektor der unabhängigen Variablen (des Tier-Effekts aus dem Glucosetoleranztest)
$e_{ij}$	Residuum

Der Regressionskoeffizient wird so interpretiert, dass bei einer Änderung der unabhängigen Variablen (Glucosetoleranztest-Parameter) um eine Einheit die abhängige Variable (Zuchtwert) um den Wert des Regressionskoeffizienten zunimmt. Zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse wurden zur Regressionsanalyse die durch die Exponentialfunktion zur Basis e rücktransformierten Glucosetoleranztest-Parameter verwendet.

### 3.5.9. Analyse der Residuen aus der Regressionsanalyse

Die Prüfung der Residuen auf Normalverteilung erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung. Die Prüfung der Linearitätsannahme erfolgte durch eine graphische Residuenanalyse hinsichtlich der Varianzhomogenität der Residuen anhand der Residuenplots (Residuen gegen Schätzwerte).

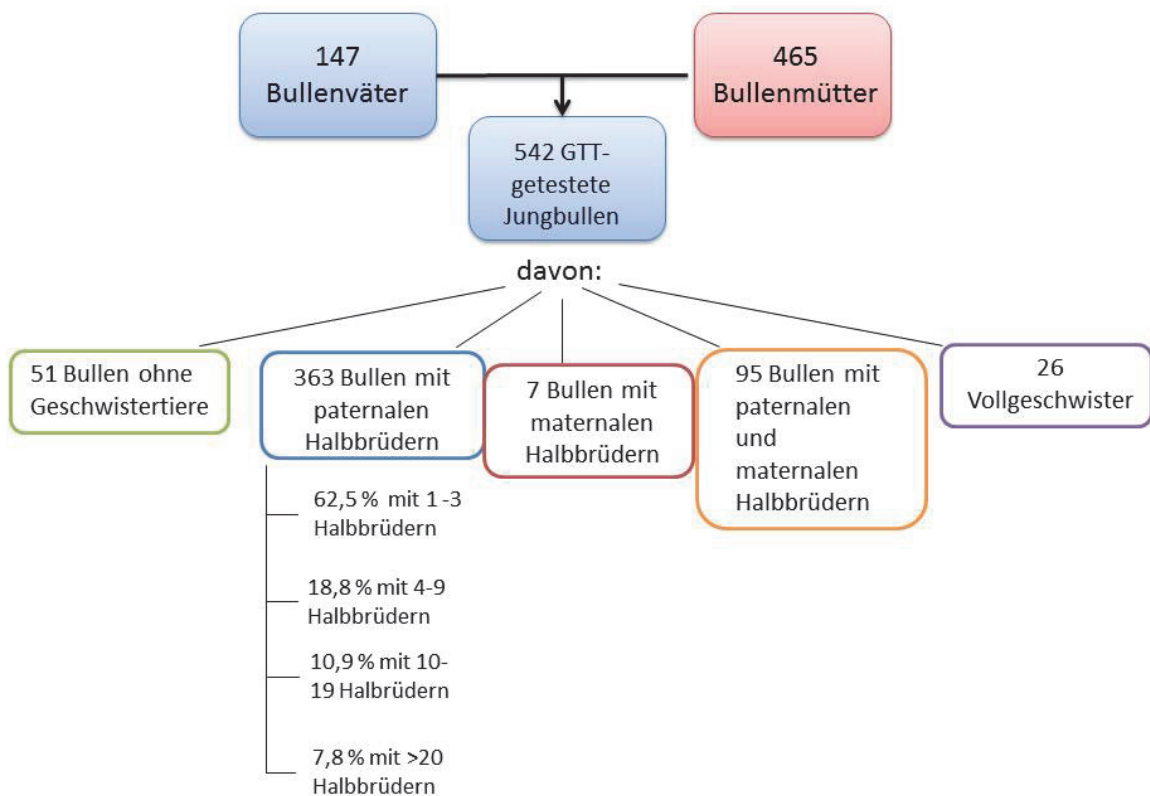


In Fällen, in denen die Linearitätsannahme bestätigt werden konnte, wird keine weitere Prüfung nichtlinearer Zusammenhänge zwischen Glucosetoleranztest-Ergebnissen und Zuchtwerten vorgenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Verwandtschaftliche Beziehungen

Zunächst wurden die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen den Versuchstieren ermittelt. Aufgrund gemeinsamer Elterntiere bei der überwiegenden Zahl der Glucosetoleranztest-getesteten Jungbullen konnten Berechnungen zur Heritabilität der Parameter durchgeführt werden. Über 89% der geprüften Tiere sind über den gemeinsamen Vater mit Halbgeschwistern oder sogar Vollgeschwistern in der getesteten Tiergruppe verwandt (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Darstellung der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen den getesteten Jungbullen**

Insgesamt 128 Bullen sind mit ein bis drei Halbgeschwistern über die Mutter mit anderen Tieren aus der getesteten Gruppe verwandt.

Es wurden Glucosetoleranztests an 13 Vollgeschwisterpaaren durchgeführt. Von diesen Geschwisterpaaren sind 8 über die Mutter mit weiteren Bullen in der getesteten Gruppe verwandt.

Bei 95 Glucosetoleranztest-getesteten Tieren wurden Halbgeschwister sowohl mütterlicher- wie väterlicherseits gefunden.

## 4.2. Wertebereiche und Variabilität der Glucoseparameter

Für alle Bullen konnten stabile Ergebnisse im Glucosetoleranztest festgestellt werden. Der Wertebereich und die Variabilität der im Test beobachteten Parameter werden in Tabelle 14 dargestellt und in diesem Kapitel erläutert. Es werden die Glucosetoleranztest-Parameter von lediglich 541 Tieren dargestellt, da ein Tier aufgrund seines außergewöhnlich niedrigen basalen Glucosespiegels (= 1,6 mmol/l) von der weiteren retrospektiven Untersuchung ausgeschlossen wurde.

**Tabelle 14: Grundlegende statistische Maßzahlen für die durchgeführten Glucosetoleranztests an 541 Tieren der Rasse deutsche Holstein im Alter von 199 bis 518 Lebenstagen**

Parameter	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum
<b>g0 [mmol]</b>	4,5	0,5	2,6	4,5	6,4
<b>gA</b>	36,3	7,4	13,6	35,9	67,1
<b>ghwz [min]</b>	49,1	13,6	19,0	47,5	117,1
<b><math>\Delta g</math> [mmol]</b>	8,9	1,4	5,9	8,7	15,4
<b>gmax [mmol]</b>	13,3	1,4	10,6	13,1	20,0

g0 = Glucosebasalwert; gA = Glucoseflächenäquivalent, ghwz = Glucosehalbwegszeit,  $\Delta g$  = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert g0;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

### 4.2.1. Glucosebasalwert g0

Für den Glucosebasalwert wurden Werte zwischen 2,6 und 6,4 mmol/l festgestellt. Der Mittelwert lag bei  $4,5 \pm 0,5$  mmol/l. Bei einem Tier wurde ein Glucosebasalwert von 1,6 mmol/l gemessen. Dieser Wert ist 5,8mal größer als die Standardabweichung. Dieses Individuum wurde als Ausreißer angesehen und nicht in das Rechenmodell miteinbezogen, da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass es zum Testzeitpunkt krank war. Dieser Jungbulle war mit keinem der anderen Tiere in der geprüften Tiergruppe verwandt. In den anschließenden Betrachtungen wird also von einer

Tierzahl von  $n = 541$  ausgegangen. Es wurden keine weiteren Ausreißer festgestellt (Abbildung 6, Tabelle 14).

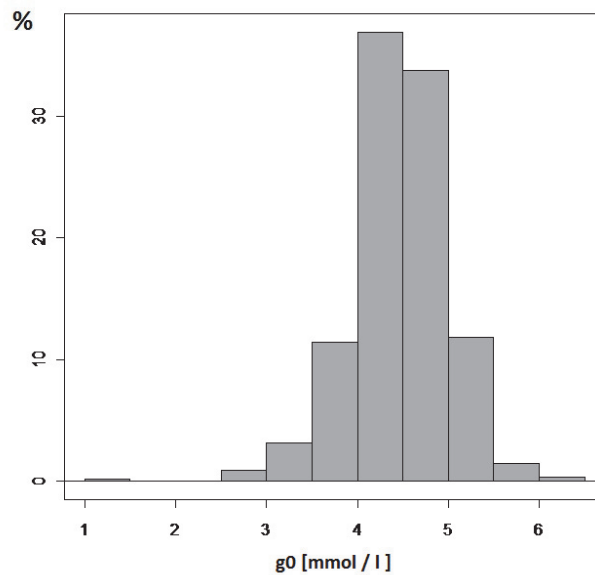


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Glucosebasalwerts  $g_0$

#### 4.2.2. Glucosemaximum $g_{max}$ und maximaler Glucoseanstieg $\Delta g$

Der maximale Glucosespiegel lag in der siebten Minute nach der Glucoseinfusion bei  $13,3 \pm 1,45$  mmol/l. Es wurden Blutglucosekonzentrationen von 9,6 mmol/l bis 20,0 mmol/l gemessen. Für den korrigierten maximalen Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert wurden dementsprechend tiefere Werte berechnet. Im Mittel lag der maximale Glucoseanstieg der bei den Bullen verzeichnet werden konnte bei  $8,9 \pm 1,4$  mmol/l (Tabelle 14). Es wurden keine Ausreißer festgestellt.

#### 4.2.3. Glucoseflächenäquivalent $g_A$

Für das Glucoseflächenäquivalent  $g_A$  wurden Werte zwischen 13,6 und 67,1 ermittelt. Im Mittel lag das Glucoseflächenäquivalent  $g_A$  bei  $36,3 \pm 7,4$  (Abbildung 7, Tabelle 14). Es wurden keine Ausreißer festgestellt.

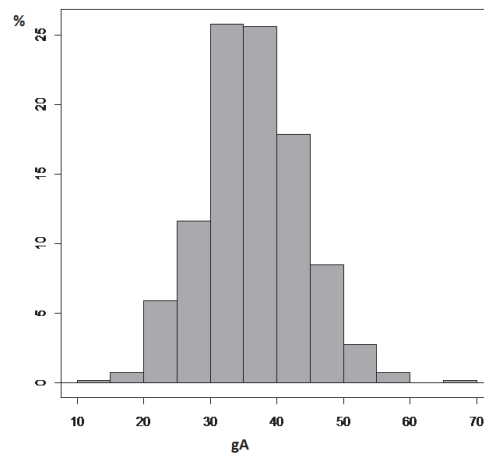


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Glucoseflächenäquivalents gA

#### 4.2.4. Glucosehalbwertszeit ghwz

Die Glucosehalbwertszeit der Tiere umfasste sowohl schnelle als auch langsame Glucoseabbauraten (minimal 18,9 min. und maximal 117,1 min). Im Mittel betrug sie  $49,1 \pm 13,6$  min. (Abbildung 8, Tabelle 14).

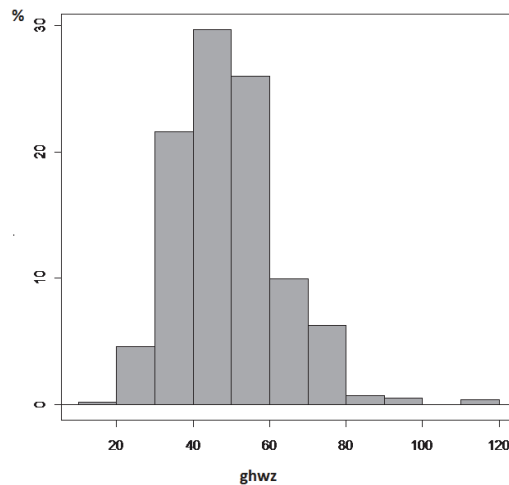


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Glucosehalbwertszeit ghwz [min]

Auf beiden Stationen wurde für je ein Tier eine Glucosehalbwertszeit von über 116 min ermittelt. Diese Werte sind 8,5mal größer als die Standardabweichung. Bei beiden Tieren lagen die anderen Parameter im Glucosetoleranztest und die Messzahlen der körperlichen Entwicklung innerhalb von zwei Standardabweichungen vom

arithmetischen Mittel der gesamten getesteten Population (Tabelle 15). Daher werden diese beiden Bullen als Individuen mit physiologisch langsamem Stoffwechsel angesehen.

**Tabelle 15 Darstellung der Glucosetoleranztest-Ergebnisse sowie von Kennzahlen zu Haltung und Entwicklung von den zwei Jungbullen, deren Glucosehalbwertszeit über 100 min. lag im Vergleich mit der gesamten getesteten Tiergruppe**

Bulle	Station	GTT	Alter [d]	Gewicht [kg]	RFD [mm]	g0 [mmol/l]	Δg [mmol/l]	gmax [mmol/l]	gA	ghwz [min]
A	1	1/1994	477	415	-	4,6	7,2	11,8	44,7	116,7
B	2	1/2000	374	463	13	5,2	6,8	11,7	40,9	117,1
C	1	1/1994-	395	438	10,7	4,5	8,9	13,3	36,3	49,1
	und 2	3/2004 <sup>1</sup>	± 42	± 54	± 2,4	± 0,5	± 1,4	± 1,45	± 7,4	± 13,6

A und B = zwei einzelne Individuen mit Glucosehalbwertszeit über 100 min.

C = Insgesamt getestete Bullen (541)

GTT = Quartal und Jahr, in dem der intravenöse Glucosetoleranztest durchgeführt wurde;

g0 = Glucosebasalwert; gA = Glucoseflächenäquivalent, ghwz = Glucosehalbwertszeit,

Δg = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert g0

<sup>1</sup> Insgesamt wurden in den Jahren 1994 bis 2004 541 Glucosetoleranztests durchgeführt

#### 4.2.5. Beziehungen zwischen den Glucosetoleranztest-Parametern

Es besteht eine geringe, negative Beziehung des Glucosebasalwerts zu dem Glucoseflächenäquivalent ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,0024$ ) und dem maximalen Glucoseanstieg ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,001$ ). Das Niveau des Glucosebasalwerts korreliert mit dem höchsten gemessenen Glucosespiegel ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,009$ ) und mit der Glucosehalbwertszeit ghwz ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ) positiv.

Die Parameter Glucosehalbwertszeit ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ), Glucosemaximum ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,001$ ) und maximaler Glucoseanstieg ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ) stehen in positiver Beziehung zu dem Glucoseflächenäquivalent. Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen der Glucosehalbwertszeit mit dem maximalen Glucoseanstieg ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,016$ ). Die stärkste Beziehung wird für den höchsten gemessenen Glucosespiegel mit dem maximalen Glucoseanstieg ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ) festgestellt (Tabelle 16).

#### **4.2.6. Zusammenhang von Alter, Körpermasse und Rückenfettdicke mit den Parametern des intravenösen Glucosetoleranztests**

##### **Korrelation mit dem Alter zum Prüfzeitpunkt**

Die Einflüsse des Alters auf die Parameter des Glucosetoleranztests sind in der vorliegenden Untersuchung sehr gering. Bei den älteren Tieren wurden signifikant niedrigere Glucosebasalwerte ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,004$ ) und niedrigere Glucosehalbwertszeiten ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,044$ ) ermittelt als bei den jüngeren Tieren. Es wurde kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Parameter Glucoseflächenäquivalent, Glucosemaximum und maximaler Glucoseanstieg über den Basalwert festgestellt (Tabelle 16). Es wurde eine mit dem Alter korrelierende Zunahme der Körpermasse beobachtet ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

##### **Korrelation mit dem Gewicht der Tiere**

Bei den schwereren Tieren wurden geringfügig niedrigere Glucosehalbwertszeiten ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,04$ ) und höhere Glucosemaxima ( $r = 0,09$ ;  $p = 0,04$ ) gemessen. Es wurde keine Beziehung des Gewichts zu den Parametern Glucoseflächenäquivalent und Glucosebasalwert festgestellt (Tabelle 16). Mit einer Zunahme des Gesamtgewichts wurde auch eine Zunahme des Körperfetts (= Rückenfettdicke) verzeichnet ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,001$ ).

##### **Korrelation mit der Rückenfettdicke**

Bullen mit einem höheren Körperfettanteil zeigten geringfügig niedrigere Glucosehalbwertszeiten ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,02$ ) im intravenösen Glucosetoleranztest. Dagegen wurden bei den Tieren mit größerer Rückenfettdicke höhere Glucosebasalwerte ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,006$ ) und Glucosemaximalwerte ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,001$ ) gemessen. Es fällt auf, dass eine geringe, negative Beziehung der Rückenfettdicke zum Lebensalter ( $r = -0,13$ ;  $p = 0,01$ ) der Tiere besteht (Tabelle 16).

**Tabelle 16 Beziehungen zwischen den Parametern des intravenösen Glucosetoleranztests und dem Alter und der körperlicher Entwicklung der 541 auf zwei Stationen untersuchten Bullen**

		<b>g0</b>	<b>gA</b>	<b>ghwz</b>	<b>Δg</b>	<b>gmax</b>	<b>Alter</b>	<b>Gewicht</b>	<b>RFD</b>
<b>g0</b>	r		<b>-0,25</b>	<b>0,34</b>	<b>-0,17</b>	<b>0,19</b>	<b>-0,17</b>	-0,01	0,17
	p		0,002	<0,001	<0,001	0,009	0,004	n.s.	0,006
<b>gA</b>	r			<b>0,42</b>	<b>0,45</b>	<b>0,36</b>	0,05	-0,04	-0,05
	p			<0,001	<0,001	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.
<b>ghwz</b>	r				<b>-0,19</b>	-0,07	-0,12	<b>-0,17</b>	-0,12
	p				0,016	n.s.	0,044	0,040	0,023
<b>Δg</b>	r					<b>0,93</b>	0,10	0,09	0,13
	p					<0,001	0,051	0,040	0,012
<b>gmax</b>	r						0,042	0,09	<b>0,20</b>
	p						n.s.	0,040	<0,001
<b>Alter</b>	r							<b>0,59</b>	-0,13
	p							<0,001	0,012
<b>Gewicht</b>	r								<b>0,23</b>
	p								<0,001
<b>RFD</b>									

g0 = Glucosebasalwert; gA = Glucoseflächenäquivalent; ghwz = Glucosehalbwertszeit; Δg = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert; gmax = Glucosemaximum; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert

### **4.3. Vergleichende Betrachtung der Haltungsorte hinsichtlich Körpermasse, Rückenfettdicke und Alter der Tiere sowie der Wertebereiche der Glucosetoleranztest-Parameter**

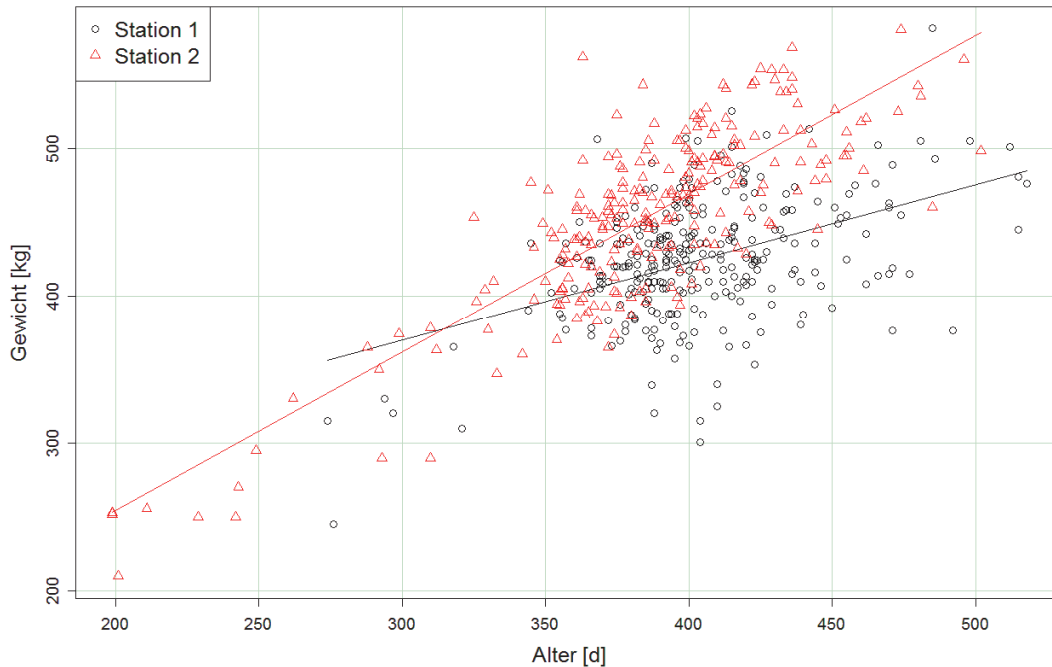
#### **4.3.1. Alter und körperliche Entwicklung**

##### **Körpermasse**

Auf den beiden Stationen wurde bei 536 Tieren das Gewicht durch Wägung festgestellt. Die Bullen wogen im Mittel  $438 \pm 54$  kg. Bei beiden Stationen korreliert die Gewichtszunahme in hohem Maße mit dem Lebensalter (Station 1:  $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$  und Station 2:  $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ), wie in Abbildung 9 und Tabelle 17 dargestellt wird. Die auf Station 1 gehaltenen Bullen sind mit einem mittleren Alter von ca.  $404 \pm 35$  Tagen zum Prüfzeitpunkt durchschnittlich 18 Tage älter als die auf Station 2 gehaltenen Vergleichstiere ( $385 \pm 47$  Tage).



Dennoch hatten die auf Station 2 gehaltenen, zum Testzeitpunkt jüngeren Bullen im Mittel ein höheres Körpergewicht und eine geringfügig höhere Rückenfettdicke als die auf Station 1 gehaltenen Tiere ( $p < 0,001$ ).



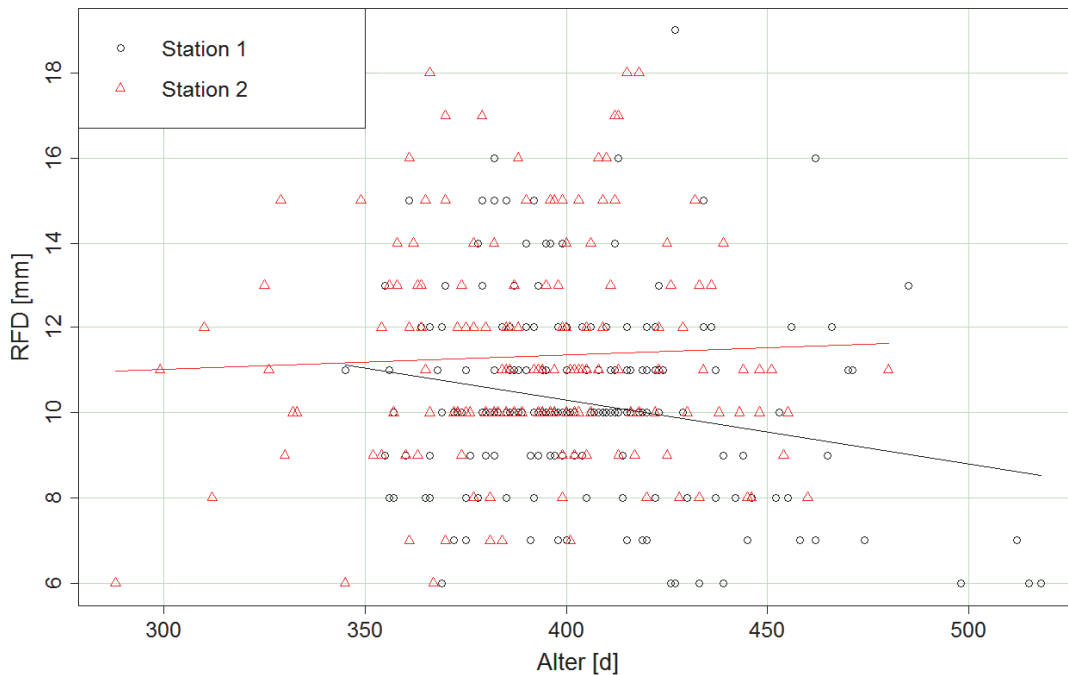
**Abbildung 9: Körperliche Entwicklung der Tiere auf den beiden Stationen in Abhängigkeit vom Alter der Bullen.**

Station 1 schwarze Kreise:  $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$

Station 2 rote Dreiecke:  $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$

### Rückenfettdicke

Wie in Abbildung 10 dargestellt, besteht ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen der Rückenfettdicke und dem Alter der auf Station 1 gehaltenen Bullen ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,002$ ). Bei den Tieren auf Station 2 wurde keine signifikante Beziehung des Alters zur Rückenfettdicke festgestellt.



**Abbildung 10: Rückenfettdicke der Tiere auf den beiden Stationen in Abhängigkeit vom Alter der Bullen.**

Station 1 schwarze Kreise:  $r = -0,22$ ;  $p = 0,002$

Station 2 rote Dreiecke:  $r = 0,04$ ;  $p = 0,6$  (nicht signifikant)

Die Rückenfettdicke der Tiere auf Station 2 war im Mittel 1 mm höher (1 mm Rückenfettdicke entspricht 5 kg Körperfett) als die der Vergleichstiere auf Station 1. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Auf Station 1 wurde im Gegensatz zu Station 2 bei mehreren älteren Tieren ( $> 450$  Tage) ein sehr geringer Körperfettanteil festgestellt (Rückenfettdicken von  $\leq 7$  mm). Eine Rückenfettdicke von 6 mm entspricht zwei Standardabweichungen vom Mittelwert, somit wurden diese Tiere nicht als Ausreißer angesehen. Daher wurde insgesamt eine negative Korrelation ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,002$ ) vom Alter zur Rückenfettdicke bei Station 1 berechnet. Bei den auf Station 2 gehaltenen Jungbullen wurde keine altersabhängige Zu- oder Abnahme des Verfettungsgrades festgestellt (Abbildung 10, Tabelle 17).

**Tabelle 17: Mittelwertvergleich der Stationen 1 und 2 hinsichtlich Alter, Körpermasse und Rückenfettdicke der getesteten Tiere**

	Station 1					Station 2					p
	n	$\bar{x}$	s	min.	max.	n	$\bar{x}$	s	min.	max.	
<b>Alter</b>	290	404	35	274	518	251	385	47	199	502	<0,001
<b>Gewicht</b>	288	425	42	245	581	247	453	62	210	580	<0,001
<b>RFD</b>	208	10	2	6	19	158	11	3	6	18	<0,001

Alter [d]; Gewicht [kg]; RFD = Rückenfettdicke [mm], n = Zahl der Bullen, für die Werte für den entsprechenden Parameter vorliegen,  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; min. = Minimum; max. = Maximum; p = Signifikanzwert

#### **4.3.2. Unterschiede der Wertebereiche der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests auf den Stationen**

Die Tiergruppen der beiden Haltungsorte unterscheiden sich teilweise signifikant hinsichtlich der Glucosetoleranztestergebnisse. Bei den in Station 2 aufgestellten Tieren wurden über alle Jahrgänge und Altersklassen signifikant höhere Glucosebasalwerte gemessen als bei den Vergleichstieren auf Station 1 ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 9). Die Streuung ist mit 0,5 bzw. 0,4 mmol/l bei beiden Haltungsorten annähernd gleich groß (Tabelle 18).

Die Bullen auf Station 1 erreichten größere Glucosemaxima ( $p = 0,035$ ) und folglich einen größeren maximalen Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert ( $p < 0,001$ ). Dementsprechend wurden für die Tiere auf Station 1 signifikant höhere Glucoseflächenäquivalente ( $p < 0,001$ ) ermittelt. Die Größe der Streuung der Parameter ist etwa gleich (Tabelle 18). Die Glucosehalbwertszeit der Tiere auf Station 1 war nicht signifikant höher als die der Tiere auf Station 2 ( $p = 0,046$ ). Auf beiden Stationen wurde für je ein Tier eine sehr lange Glucosehalbwertszeit von über 100 Minuten berechnet.

**Tabelle 18: Vergleich der Stationen hinsichtlich der Ergebnisse im Glucosetoleranztest**

	Station 1					Station 2					p
	n	$\bar{x}$	s	min.	max.	n	$\bar{x}$	s	min.	max.	
<b>g0</b>	290	4,3	0,5	2,6	6,4	251	4,7	0,4	3,2	6,0	< 0,001
<b>gA</b>	290	38,3	7,3	15,3	67,1	251	33,9	6,8	13,6	52,5	< 0,001
<b>ghwz</b>	290	48,0	13,2	24,3	116,7	251	50,4	14,0	19,0	117,1	0,046 <sup>1</sup>
<b>gmax</b>	290	13,4	1,3	11,0	18,4	251	13,2	1,6	10,6	20,0	0,035
<b><math>\Delta</math>g</b>	290	9,2	1,2	6,4	14,0	251	8,5	1,6	5,9	15,4	< 0,001

g0 = Glucosebasalwert; gA = Glucoseflächenäquivalent; ghwz = Glucosehalbwegszeit;

gmax = Glucosemaximum;  $\Delta$ g = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert;

n = Zahl der Bullen, für die Werte für den entsprechenden Parameter vorliegen,

$\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; min. = Minimum; max. = Maximum;

p = Signifikanzwert

<sup>1</sup> also nicht signifikant

## 4.4. Wertebereiche und Variabilität der Nachkommenszuchtwerte

### 4.4.1. Darstellung und Genauigkeit der Zuchtwerte

Für alle 541 untersuchten und im statistischen Modell verwendeten Tiere liegen Ergebnisse aus der klassischen Zuchtwertschätzung April 2011 mit den zur Veröffentlichung benötigten Sicherheiten vor. Die Verteilung der Bullen ist hinsichtlich der erforderlichen Gruppengröße auf den Betrieben über die Jahrgänge für die statistische Auswertung geeignet (Tabelle 19).

**Tabelle 19: Verteilung auf die Prüfstationen**

Geburtsjahr	Tierzahl	Rel. Tierzahl [%]	Station	Tierzahl	Rel. Tierzahl [%]
1993	43	7,9	1	13	2,4
			2	30	5,5
1998	98	18,1	1	54	10
			2	44	8,1
1999	104	19,2	1	60	11,1
			2	44	8,1
2000	96	17,7	1	57	10,5
			2	39	7,2
2001	90	16,8	1	48	9,0
			2	42	7,7
2002	82	15,1	1	51	9,4
			2	31	5,7
2003	28	5,2	1	7	1,3
			2	21	3,9
Summe	541	100		541	100

Die Prozentangaben werden in Relation zu einer absoluten Tierzahl von 100% = 541 Tiere wiedergegeben.

#### 4.4.2. Töchterzahl

Die Zahl der weiblichen Nachkommen der getesteten Bullen variiert mit einer Spannweite von 44 bis 55.505 Nachkommen sehr stark. Die Zuchtwerte beruhen auf durchschnittlich 582 Töchtern je Bulle (Tabelle 20).

**Tabelle 20: Zahl der Töchter in Milchleistungsprüfung je Bulle**

	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum
<b>Töchter INT</b>	636	3482	44	108	55.505
<b>Töchter DEU</b>	582	3098	44	107	49.032
<b>Herden INT</b>	174	805	18	58	12.287
<b>Herden DEU</b>	151	625	18	58	9.274

Töchter INT = weibliche Nachkommen in Milchleistungsprüfung international; Herden INT = Zahl der Betriebe international, in denen weibliche Nachkommen in Milchleistungsprüfung stehen; Töchter DEU = weibliche Nachkommen in Milchleistungsprüfung in Deutschland; Herden DEU = Zahl der Betriebe in Deutschland, in denen weibliche Nachkommen in Milchleistungsprüfung stehen;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

### 4.4.3. Milchleistungsdaten

Der Mittelwert des Relativzuchtwerts Milch (RZM) liegt bei den Nachkommen der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Bullen mit 97,7 geringfügig unterhalb des Populationsmittels (April 2011). Der Zuchtwert für Milchmenge (Mkg) liegt jedoch mit einem Mittelwert von 246,8 kg deutlich über dem Populationsmittel, ebenso die Originalzuchtwerte für Eiweißmenge (Ekg) und Fettmenge (Fkg) mit 7,5 kg und 7,9 kg. Die Mittelwerte der Zuchtwerte für Eiweißgehalt, Fettgehalt und Zellzahl liegen im Bereich des Populationsmittels. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den klassischen und den genomischen Zuchtwerten (

Tabelle 21). Daher werden folgend nur die klassisch erhobenen Zuchtwerte zur Berechnung von Zusammenhängen mit den Glucosetoleranztest -Parametern verwendet.

Für alle Glucosetoleranztest getesteten Bullen liegen Sicherheiten oberhalb der gemäß VIT zur Veröffentlichung erforderlichen 50% vor. Die niedrigsten Werte für die Sicherheit liegen bei den Milchmengenzuchtwerten bei 87%, bei der Zellzahl bei 77%. Die Wertebereiche für die Sicherheiten der Milchmengenzuchtwerte und des Zuchtwerts Zellzahl werden in Tabelle 21 dargestellt.

**Tabelle 21: Statistische Kennzahlen zu den Milchleistungszuchtwerten von 541 untersuchten Tieren**

Zuchtwert	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum	Si. [%]
RZM	97,7	12,7	61,6	97,6	129,4	94,2 ± 2,0
RZM_g	97,7	12,6	61,6	97,6	128,2	94,5 ± 1,9
Ekg	7,5	18,8	-42,9	7,2	54,8	94,2 ± 2,0
Ekg_g	7,5	18,6	-42,9	7,2	54,7	94,5 ± 1,9
E%	0,0	0,1	-0,4	0,0	0,6	94,2 ± 2,0
E%_g	0,0	0,1	-0,4	0,0	0,5	94,5 ± 1,9
Fkg	7,9	22,5	-57,6	7,6	70,7	94,2 ± 2,0
Fkg_g	7,9	22,3	-58,5	7,6	69,9	94,5 ± 1,9
F%	0,0	0,3	-0,8	-0,1	1,2	94,2 ± 2,0
F%_g	0,0	0,3	-0,8	-0,1	1,2	94,5 ± 1,9
Mkg	246,8	626,4	-1721,0	260,0	2092,0	94,2 ± 2,0
Mkg_g	246,7	621,2	-1677,0	242,0	2073,0	94,5 ± 1,9
SCS	0,2	0,4	-0,9	0,2	1,6	88,1 ± 4,0
SCS_g	0,2	0,4	-0,9	0,2	1,5	89,6 ± 3,8

RZM = Gesamtzuchtwert Milchleistung; Ekg = Originalzuchtwert Eiweißmenge;

E% = Originalzuchtwert Eiweißgehalt; Fkg = Originalzuchtwert Fettmenge;

F% = Originalzuchtwert Fettgehalt; Mkg = Originalzuchtwert Milchmenge;

SCS = Originalzuchtwert Zellgehalt. Ein nachgestelltes „\_g“ kennzeichnet die genomischen Zuchtwerte.  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Si. = prozentuale Sicherheit (arithmetisches Mittel und Standardabweichung)

#### 4.4.4. Fruchtbarkeitsdaten

Die Zuchtwerte für Verzögerungszeit (VZk bzw. VZr) und die Nonreturnrate<sup>56</sup> (NRk bzw. NRr) werden gemäß VIT für Kühe und Rinder/Färsen getrennt ausgewiesen. Zur besseren Interpretierbarkeit werden im Folgenden die Relativzuchtwerte wiedergegeben.

#### Verzögerungszeit VZr/VZk

Die Wertebereiche der Relativzuchtwerte für die Verzögerungszeit der Kühe (VZk) und Färsen (VZr) werden in Tabelle 22 dargestellt. Die Zuchtwerte nehmen Werte von mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert an. Somit ist eine große Varietät an züchterisch positiv oder negativ konnotierten Zuchtwerten gegeben. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den klassischen und den genomischen Zuchtwerten (Tabelle 22). Daher werden folgend nur die klassisch erhobenen Zuchtwerte zur Berechnung von Zusammenhängen mit den Glucosetoleranztest - Parametern verwendet. Alle Sicherheiten liegen oberhalb der zur Veröffentlichung erforderlichen 30% Grenze. Die Sicherheiten der Zuchtwerte für Verzögerungszeit werden zwischen 37% und 99% geschätzt. Im Mittel liegt eine Sicherheit um 51% (Färsen) bzw. 52% (Kühe) vor.

**Tabelle 22: Statistische Kennzahlen zu den Zuchtwerten für Verzögerungszeit von 541 untersuchten Bullen**

Zuchtwert	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum	Si. [%]
VZk	99,6	9,5	74,9	99,1	125,5	52,3 ± 10,2
VZk_g	99,6	9,4	75,5	99,2	125,3	52,4 ± 10,0
VZr	99,3	8,6	75,7	99,3	123,1	51,2 ± 10,8
VZr_g	99,3	8,3	76,1	99,4	122,8	51,3 ± 10,8

VZk = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Kühen; VZr = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Rindern (= Färsen). Ein nachgestelltes „\_g“ kennzeichnet die genomischen Zuchtwerte.

$\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Si. = prozentuale Sicherheit (arithmetisches Mittel und Standardabweichung)

#### NonReturnRate 56 (NRk/NRr)

Die Wertebereiche der Relativzuchtwerte für die NonReturnRate der Kühe (NRk) und Färsen (NRr) werden in Tabelle 23 dargestellt. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den klassischen und den genomischen Zuchtwerten.

Daher werden im Ergebnisteil nach diesem Kapitel nur die klassisch erhobenen Zuchtwerte wiedergegeben und zur Berechnung von Zusammenhängen mit den Glucosetoleranztest -Parametern verwendet.

Alle Sicherheiten liegen deutlich oberhalb der zur Veröffentlichung erforderlichen 30% Grenze. Die Sicherheiten der Zuchtwerte für NonReturnRate werden zwischen 43% und 99 % geschätzt. Die Sicherheiten der pluriparen Tiere sind im Mittel 10% höher als die der uniparen Tiere (Tabelle 23).

**Tabelle 23: Statistische Kennzahlen zu den Zuchtwerten für die NonReturnRate<sup>56</sup> von 541 untersuchten Bullen**

Zuchtwert	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum	Si. [%]
<b>NRk</b>	98,9	10,3	61,2	99,6	124,7	58,5 ± 10,4
<b>NRk<sub>g</sub></b>	98,9	10,0	63,1	99,5	123,0	58,5 ± 10,3
<b>NRr</b>	99,9	9,3	68,7	99,8	131,0	49,7 ± 11,5
<b>NRr<sub>g</sub></b>	99,8	9,1	70,4	99,7	130,8	49,8 ± 11,5

NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen). Ein nachgestelltes „<sub>g</sub>“ kennzeichnet die genomischen Zuchtwerte.

$\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Si. = prozentuale Sicherheit (arithmetisches Mittel und Standardabweichung)

### Rastzeit

Die Wertebereiche des Relativzuchtwerts Rastzeit der Kühe (RZk) werden in Tabelle 24 dargestellt. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den klassischen und den genomischen Zuchtwerten. Daher werden in den folgenden Kapiteln nur die klassisch erhobenen Zuchtwerte wiedergegeben und zur Berechnung von Zusammenhängen mit den Glucosetoleranztest-Parametern verwendet. Alle Sicherheiten liegen oberhalb der zur Veröffentlichung erforderlichen 30% Grenze und liegen in einem Bereich zwischen 50% und 99% (Tabelle 24).

**Tabelle 24: Statistische Kennzahlen des Relativzuchtwerts Rastzeit der Kühe von 541 untersuchten Bullen**

Zuchtwert	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum	Si. [%]
RZk	101,7	8,1	80,5	101,3	125,6	68,5 ± 8,9
RZk <sub>g</sub>	101,7	8,0	80,9	101,3	125,5	68,5 ± 8,9

RZk = Relativzuchtwert Rastzeit der Kühe. Ein nachgestelltes „<sub>g</sub>“ kennzeichnet die genomischen Zuchtwerte.  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung;

Si. = prozentuale Sicherheit (arithmetisches Mittel und Standardabweichung)



#### 4.4.5. Nutzungsdauer/Abgänge

Der Relativzuchtwert Nutzungsdauer (RZN) nimmt Werte von 72,7 bis 132 an. Die genomischen Zuchtwerte für Nutzungsdauer entsprechen den Nachkommenszuchtwerten vollkommen. Der mit Hilfe des Rechenmodells aus den Abgangsdaten ermittelte Teilwert für das relative Ausfallsrisiko im Verhältnis zum Populationsmittel wird durch den Zuchtwert „ZWTage“ wiedergegeben. Er muss so interpretiert werden, dass die Nachkommen der züchterisch negativsten Tiere im Schnitt eine um fast ein Jahr (= -353 d) geringere Lebenserwartung haben als das Populationsmittel. Dementsprechend lassen die Tiere mit den höchsten Zuchtwerten für die Nutzungsdauer eine um 523 Tage längere Nutzungsdauer erwarten. Der Zuchtwert „kZWTage“ gibt den aus der Kombination der Abgangsdaten mit den Hilfsmerkmalen resultierenden Teilzuchtwert „Tage kombiniert“ wieder. Es wird ersichtlich, dass die beiden Zuchtwerte in Tagen nur marginale Differenzen aufweisen, diese Tatsache ist der hohen Datenmenge über bereits abgegangene Töchter geschuldet.

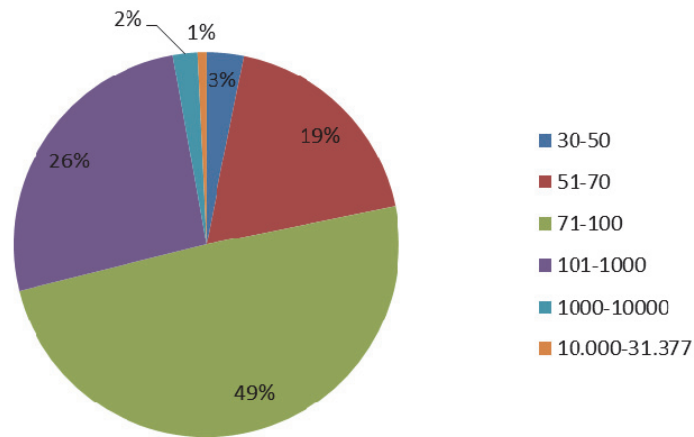
Die Sicherheiten des Relativzuchtwerts Nutzungsdauer werden in Tabelle 25 dargestellt. Die aus der Zahl der Abgänge resultierenden Sicherheiten für den Zuchtwert Nutzungsdauer liegen zwischen 62% und 99%. Es bestehen keine Abweichungen zwischen den genomischen und den klassischen Zuchtwerten.

**Tabelle 25: Statistische Kennzahlen der Zuchtwerte für Nutzungsdauer und Ausfallsrisiko von 541 untersuchten Bullen**

Zuchtwert	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum	Si. [%]
RZN	99,8	10,2	72,8	99,4	132,0	79,0 ± 6,2
RZN_g	99,8	10,1	72,9	99,7	132,0	79,2 ± 6,1
kZWTage	4,0	148,7	-353,0	-7,0	523,0	
kZWTage_g	4,3	145,9	-352,0	-2,0	523,0	
ZWTage	3,3	148,4	-353,0	-6,0	523,0	
ZWTage_g	4,0	145,7	-353,0	-4,0	522,0	
NDdir	99,8	10,2	72,8	99,5	132,0	
NDdir_g	99,8	10,0	72,8	99,6	132,0	

RZN = Relativzuchtwert Nutzungsdauer; kZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen kombiniert mit den Hilfsmerkmalen; ZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen; NDdir= Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt. Ein nachgestelltes „\_g“ kennzeichnet die genomischen Zuchtwerte.  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Si. = prozentuale Sicherheit (arithmetisches Mittel und Standardabweichung)

Für alle 541 untersuchten Bullen liegen Abgangsinformationen der Töchter vor. Somit erfüllen alle Bullen die zur Veröffentlichung durch VIT erforderlichen Kriterien. Bei über 78% der Bullen existieren Abgangsinformationen von mehr als 70 Töchtern (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Das Diagramm gibt den Anteil der Bullen an der Gesamtzahl der getesteten Tiere auf den beiden Stationen (541 Bullen) an, für die Informationen über die Abgänge von jeweils x (siehe Legende) Töchtern vorliegen**

#### 4.4.6. Abkalbungen und Totgeburten

Die Wertebereiche der Relativzuchtwerte für den Kalbeverlauf (CEm) und das Totgeburtenrisiko (SBm) werden in Tabelle 26 dargestellt. Es bestehen keine erheblichen Unterschiede zwischen den klassischen und den genomischen Zuchtwerten. Daher werden in den folgenden Kapiteln ausschließlich die klassisch erhobenen Zuchtwerte wiedergegeben und zur Berechnung von Zusammenhängen mit den Glucosetoleranztest -Parametern verwendet. Alle Sicherheiten liegen oberhalb der zur Veröffentlichung erforderlichen 30% Grenze. Die Sicherheiten sind für den Zuchtwert Kalbeverlauf und den Zuchtwert maternales Totgeburtenrisiko gleich, da die den Zuchtwerten zugrunde liegenden Daten identisch sind. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den genomischen und den klassischen Zuchtwerten.

**Tabelle 26: Statistische Kennzahlen der Zuchtwerte für Kalbeverlauf und Totgeburtenrisiko von 541 untersuchten Bullen**

	$\bar{x}$	s	Minimum	Median	Maximum	Si. [%]
CEm	100,4	4,5	77,1	100,8	112,8	64,9 ± 9,9
CEm_g	100,4	4,3	77,1	100,8	112,4	68,8 ± 9,8
SBm	97,7	7,9	71,4	98,5	119,3	64,9 ± 9,9
SBm_g	98,1	7,4	76,8	99,0	117,9	68,8 ± 9,8

CEm = Zuchtwert Kalbeverlauf; SBm = Zuchtwert Totgeburtenrisiko.

Ein nachgestelltes „\_g“ kennzeichnet die genomischen Zuchtwerte.  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Si. = prozentuale Sicherheit (arithmetisches Mittel und Standardabweichung)

#### 4.5. Schätzung von Varianzen und Heritabilitäten

In Tabelle 27 werden die additive genetische Varianz, die phänotypische Varianz und die Varianz durch Umwelteinflüsse sowie die Heritabilität und der relative Standardfehler für die Berechnung der Heritabilität dargestellt. Für die additive genetische Varianz wurden Werte zwischen 0,001 (gmax1) bis 0,027 (ghwz) berechnet. Die größte Bandbreite der genetischen Vielfalt lag für die Merkmale Glucosehalbwegszeit und Glucoseflächenäquivalent vor. Die phänotypische Varianz des Parameters Glucosehalbwegszeit war mit 0,066 am höchsten, wiederum gefolgt vom Glucoseflächenäquivalent. Eine geringere phänotypische Varianz wiesen dagegen die Merkmale maximaler Glucosespiegel, relativer Glucoseanstieg und Glucosebasalwert auf.

Die höchste Erblichkeit wurde mit 0,43 für das Glucoseflächenäquivalent und 0,40 für die Glucosehalbwegszeit angenommen. Die Heritabilität des maximalen Glucoseanstiegs und maximalen Glucosespiegel war gering (0,12 bzw. 0,14). Der Standardfehler bei der Berechnung der Heritabilität lag zwischen 0,14 und 0,22. Bei den Parametern maximaler Glucosespiegel und relativer Glucoseanstieg entsprach der Standardfehler für die Heritabilität in seiner Höhe der berechneten Heritabilität der Merkmale.

**Tabelle 27: Varianzen und Heritabilitäten der Glucosetoleranztest-Parameter berechnet anhand der Glucosetoleranztests an 541 Tieren**

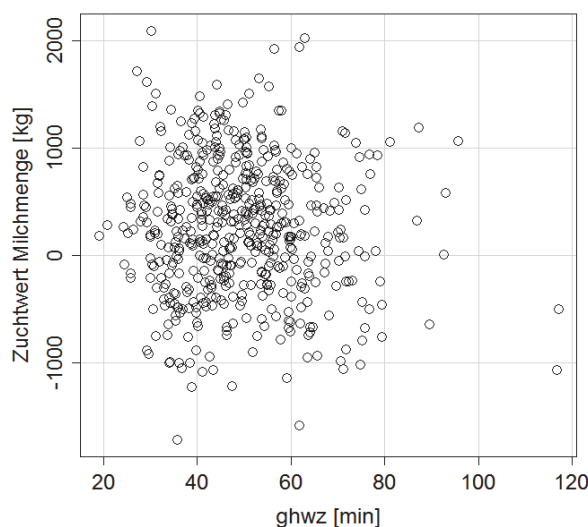
	<b>g0</b>	<b>gA</b>	<b>ghwz</b>	<b>Δg</b>	<b>gmax</b>
V <sub>A</sub>	0,005	0,014	0,027	0,001	0,001
V <sub>P</sub>	0,027	0,033	0,066	0,008	0,007
V <sub>E</sub>	0,025	0,019	0,039	0,007	0,006
<b>h<sup>2</sup></b>	<b>0,19</b>	<b>0,43</b>	<b>0,40</b>	<b>0,12</b>	<b>0,14</b>
std. error h <sup>2</sup>	0,14	0,22	0,20	0,19	0,14

g0 = Glucosebasalwert; gA = Glucoseflächenäquivalent; ghwz = Glucosehalbwertszeit;  
 Δg = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert; gmax = Glucosemaximum;  
 V<sub>A</sub> = additive genetische Varianz; V<sub>P</sub> = phänotypische Varianz; V<sub>E</sub> = Varianz durch  
 Umwelteinflüsse, h<sup>2</sup> = Heritabilität; std. error h<sup>2</sup> = relativer Standardfehler der Heritabilität

## 4.6. Zusammenhang zwischen Glucosetoleranztest-Parametern und Nachkommenszuchtwerten

### 4.6.1. Berechnung von Korrelationen zwischen korrigierten Tiereffekten und Nachkommenszuchtwerten

Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen aus den Glucosetoleranztest-Parametern geschätzten korrigierten Tiereffekten und den Nachkommenszuchtwerten der Tiere festgestellt (Tabelle 40 Anhang A). Auch die unkorrigierten Glucosetoleranztest-Parameter zeigten keine linearen Zusammenhänge zu den Nachkommenszuchtwerten (Abbildung 12 und Abbildung 13 werden zur Anschauung wiedergegeben).



**Abbildung 12 Streudiagramm: Glucosehalbwertszeit ghwz und Zuchtwert Milchmenge**

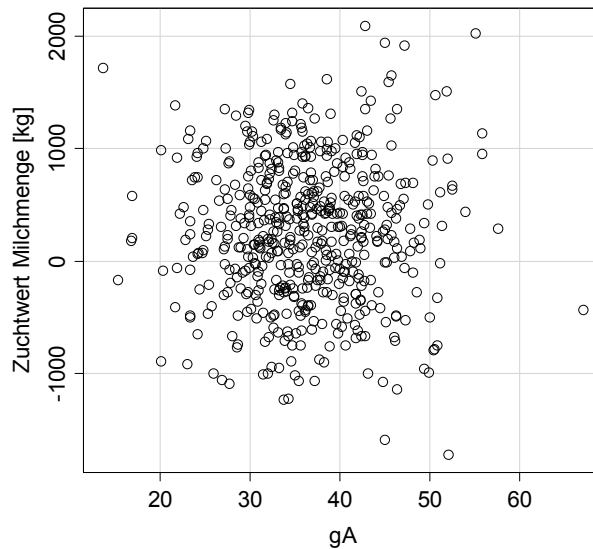


Abbildung 13 Streudiagramm Glucoseflächenäquivalent gA und Zuchtwert Milchmenge

### Schätzung von Effekten (Regressionskoeffizient b)

Da keine signifikanten Korrelationen zwischen den Glucosetoleranztest -Parametern und den Nachkommenszuchtwerten der Tiere bestehen, wurde auf die Schätzung der Regressionskoeffizienten verzichtet.

### Prüfung eines nichtlinearen Zusammenhangs

Die Linearitätsannahme wird bestätigt, ein nichtlinearer Zusammenhang wird durch graphische Auswertung der Residuen-Schätzwerte-Plots ausgeschlossen. Die Residuen sind normalverteilt (Abb. 15-31, Anhang B).

## 4.6.2. Retrospektive Untersuchung der Untergruppe Station 1

### Berechnung von Korrelationen zwischen korrigierten Tiereffekten und Nachkommenszuchtwerten

Es besteht eine signifikante, schwach negative Korrelation zwischen der NonReturnRate der pluriparen Tiere und den maximalen Glucosespiegeln der Vätertiere. Weiter wird eine geringe, negative Korrelation zwischen der NonReturnRate der Erstgebärenden und den Glucoseflächenäquivalenten und -maximalspiegeln der Väter festgestellt. Die signifikanten Zusammenhänge werden in Tabelle 28 hervorgehoben.

**Tabelle 28: Beziehungen zwischen den korrigierten Tiereffekten, die mit PEST berechnet wurden, und den Nachkommenszuchtwerten, basierend auf den Daten der Tiere auf Station 1 (290 Bullen)**

	TE g0		TE gA		TE ghwz		TE Δg		TE gmax	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Ekg</b>	0,03	0,64	0,04	0,52	0,06	0,28	0,01	0,90	0,02	0,79
<b>E%</b>	0,02	0,73	0,08	0,17	0,10	0,09	0,04	0,51	0,05	0,42
<b>Fkg</b>	-0,01	0,80	0,07	0,25	0,12	0,05	0,07	0,25	0,06	0,31
<b>F%</b>	-0,02	0,70	0,08	0,19	0,10	0,08	0,07	0,21	0,07	0,26
<b>Mkg</b>	0,02	0,77	-0,03	0,63	0,01	0,91	-0,01	0,85	-0,01	0,91
<b>SCS</b>	-0,04	0,47	0,07	0,20	0,08	0,17	0,02	0,77	0,00	0,96
<b>RZG</b>	0,10	0,10	0,03	0,66	0,10	0,09	-0,04	0,55	0,00	0,96
<b>RZM</b>	0,02	0,80	0,07	0,22	0,08	0,15	0,03	0,62	0,03	0,59
<b>NDdir</b>	0,02	0,75	0,07	0,23	0,09	0,14	0,02	0,68	0,03	0,62
<b>ZWTage</b>	0,02	0,72	0,07	0,23	0,09	0,13	0,02	0,72	0,03	0,64
<b>RZN</b>	0,02	0,71	0,07	0,25	0,09	0,15	0,02	0,71	0,03	0,64
<b>RZk</b>	0,05	0,36	-0,06	0,28	-0,05	0,37	-0,07	0,22	-0,06	0,35
<b>VZk</b>	0,01	0,82	-0,12	0,05	-0,11	0,07	-0,10	0,08	-0,09	0,11
<b>VZr</b>	0,06	0,27	-0,11	0,07	-0,07	0,24	-0,08	0,19	-0,05	0,36
<b>NRk</b>	-0,01	0,88	<b>-0,13</b>	<b>0,02</b>	-0,08	0,17	-0,06	0,33	<b>-0,12</b>	<b>0,041</b>
<b>NRr</b>	0,02	0,70	-0,09	0,12	-0,08	0,17	<b>-0,17</b>	<b>0,003</b>	<b>-0,16</b>	<b>0,006</b>
<b>SBm</b>	0,06	0,28	-0,01	0,85	0,07	0,26	-0,11	0,06	-0,09	0,15
<b>Cem</b>	0,06	0,34	0,12	0,06	0,07	0,34	-0,06	0,34	-0,06	0,28

Signifikante Beziehungen sind grau unterlegt.

Ekg = Originalzuchtwert Eiweißmenge; E% = Originalzuchtwert Eiweißgehalt; Fkg = Originalzuchtwert Fettmenge; F% = Originalzuchtwert Fettgehalt; Mkg = Originalzuchtwert Milchmenge; SCS = Originalzuchtwert Zellgehalt; RZG = Gesamtzuchtwert; RZM = Relativzuchtwert Milch; NDdir = Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt; ZWTage = Zuchtwert für relatives Ausfallsrisiko in Tagen; RZN = Relativzuchtwert Nutzung; RZk = Zuchtwert für Rastzeit der Kühe; VZk = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Kühen; VZr = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Rindern (= Färsen); NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen); CEm = Zuchtwert Kalbverlauf; SBm = Zuchtwert Totgeburtenrisiko; TE g0 = korrigierter Tiereffekt Glucosebasalwert; TE gA = korrigierter Tiereffekt Glucoseflächenäquivalent; TE ghwz = korrigierter Tiereffekt Glucosehalbwegszeit; TE Δg = korrigierter Tiereffekt maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert; TE gmax = Glucosemaximum; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert

### Schätzung von Effekten anhand des Regressionskoeffizienten b

Der Effekt, den eine Veränderung eines Parameters um eine Einheit auf die abhängige Variable hat, kann anhand des Regressionskoeffizienten b geschätzt werden. Die

Regressionskoeffizienten der für die zwischen den Zuchtwerten NonReturnRate der Kühe NRk, NonReturnRate der Rinder NRr und den Glucosetoleranztest- Parametern beobachteten signifikante Beziehungen werden in Tabelle 29 wiedergegeben. Bei einem Anstieg des Glucosemaximalwerts um 1 mmol/l wird eine Verringerung des Zuchtwerts NonReturnRate der Kühe um 0,8 (dieser Wert entspricht einem Fünftel der Standardabweichung des Zuchtwerts) erwartet. In der Praxis würde das bedeuten, dass sich bei einem Anstieg des Glucosemaximums um 1 mmol/l des Vatertiers die Zahl der erfolgreichen Erstbelegungen seiner Nachkommen geringgradig verringern könnte. Ein um 1 mmol/l höherer maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert hat einen geschätzten Effekt von - 0,8 Einheiten auf den Zuchtwert NonReturnRate der Kühe und von -0,6 auf den Zuchtwert NonReturnrate der Rinder (Tabelle 29).

**Tabelle 29: Schätzung der Effektstärke für die bei den Tieren auf Station 1 (290 Bullen) festgestellten signifikanten Beziehungen zwischen Glucosetoleranztest- Parametern und Zuchtwerten**

Zuchtwert	GTT-Parameter	b	s	t-Wert	F-Wert	DF	p
NRk	gA	-0,8	0,30	-2,576	6,638	288	0,019
NRk	gmax	-0,6	0,27	-1,995	3,979	288	0,044
NRr	$\Delta$ g	-0,6	0,28	2,322	5,392	288	0,028
NRr	gmax	-0,1	0,05	-2,71	7,346	288	0,006

NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen); gA = Glucoseflächenäquivalent; gmax = Glucosemaximum [mmol/l],  $\Delta$ g = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert [mmol/l]; b = Regressionskoeffizient, Maß für die Effektstärke, s = Standardabweichung; F-Wert = Ergebnis Signifikanzwert in Bezug zur Nullhypothese ( $h^0$ : erklärte Varianz = 0), DF Freiheitsgrade (degrees of freedom), p = Signifikanzwert

### Prüfung eines nichtlinearen Zusammenhangs

Die Linearitätsannahme wird bestätigt, ein nichtlinearer Zusammenhang wird durch graphische Auswertung der Residuen-Schätzwerte-Plots ausgeschlossen. Die Residuen sind normalverteilt (Abb. 15-31, Anhang B).

### **4.6.3. Retrospektive Untersuchung der Untergruppe Station 2**

#### **Schätzung von Korrelationen**

Die Beziehungen zwischen den klassisch erhobenen Nachkommenszuchtwerten und den korrigierten Tiereffekten werden in Tabelle 30 dargestellt. Im Gegensatz zu den an den Tieren auf Station 1 gemachten Beobachtungen werden negative Zusammenhänge zwischen den NonReturnRaten der Kühe und Rinder mit den Glucosetoleranztest-Parametern festgestellt.

Es werden geringe, positive Korrelationen zwischen dem Relativzuchtwert Nutzung und dem maximalen Glucoseanstieg bzw. maximal gemessenen Glucoselevel beobachtet. Zwischen den Zuchtwerten für Rastzeit und der bei den Vätern gemessenen Glucosehalbwegszeit besteht eine positive Korrelation in Höhe von 0,18. Der Zuchtwert Verzögerungszeit scheint geringe, negative Beziehungen zu den Parametern maximaler Glucoseanstieg und Glucosemaximum der Väter zu haben. Weiter werden geringgradige, positive Relationen zwischen den Parametern maximaler Glucoseanstieg und Glucosemaximum mit dem Zuchtwert Nutzungsdauer direkt und dem Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen festgestellt.



**Tabelle 30: Beziehungen zwischen den korrigierten Tiereffekten, die mit PEST berechnet wurden, und den Nachkommenszuchtwerten, basierend auf den Daten der Tiere auf Station 2 (251 Bullen)**

	TE g0		TE gA		TE ghwz		TE Δg		TE gmax	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Ekg</b>	0,09	0,15	0,02	0,72	-0,04	0,55	0,12	0,06	0,12	0,05
<b>E%</b>	0,02	0,70	0,08	0,23	0,00	0,96	0,04	0,56	0,05	0,47
<b>Fkg</b>	0,02	0,80	0,07	0,26	-0,05	0,44	0,12	0,06	0,12	0,05
<b>F%</b>	-0,05	0,43	0,07	0,26	-0,01	0,91	0,01	0,86	0,00	0,98
<b>Mkg</b>	0,06	0,32	-0,02	0,76	-0,04	0,58	0,08	0,19	0,10	0,12
<b>SCS</b>	-0,10	0,12	-0,01	0,90	-0,08	0,21	0,08	0,19	0,05	0,47
<b>RZG</b>	0,10	0,13	0,02	0,78	-0,01	0,91	0,08	0,20	0,11	0,10
<b>RZM</b>	0,09	0,15	0,05	0,48	-0,04	0,57	0,10	0,13	0,10	0,14
<b>Nddir</b>	0,09	0,16	0,05	0,47	-0,03	0,62	<b>0,14</b>	<b>0,02</b>	<b>0,16</b>	<b>0,01</b>
<b>ZWTage</b>	0,09	0,17	0,05	0,42	-0,02	0,69	<b>0,14</b>	<b>0,03</b>	<b>0,16</b>	<b>0,01</b>
<b>RZN</b>	0,09	0,15	0,04	0,48	-0,03	0,67	<b>0,13</b>	<b>0,04</b>	<b>0,16</b>	<b>0,01</b>
<b>RZk</b>	0,04	0,50	0,06	0,37	<b>0,18</b>	<b>0,0042</b>	-0,09	0,16	-0,11	0,09
<b>VZk</b>	<b>0,13</b>	<b>0,04</b>	0,09	0,16	0,05	0,4027	0,11	0,09	<b>0,15</b>	<b>0,02</b>
<b>VZr</b>	0,02	0,78	-0,07	0,28	0,02	0,75	-0,14	0,03	-0,14	0,03
<b>NRk</b>	-0,05	0,44	-0,01	0,82	-0,03	0,58	<b>0,12</b>	<b>0,02</b>	<b>0,14</b>	<b>0,002</b>
<b>NRr</b>	0,00	0,94	-0,07	0,24	-0,04	0,48	0,12	0,05	<b>0,14</b>	<b>0,004</b>
<b>SBm</b>	-0,01	0,92	-0,07	0,29	-0,07	0,24	-0,04	0,48	-0,05	0,47
<b>CEm</b>	-0,06	0,34	-0,12	0,06	-0,06	0,35	-0,06	0,34	-0,07	0,26

Ekg = Originalzuchtwert Eiweißmenge; E% = Originalzuchtwert Eiweißgehalt; Fkg = Originalzuchtwert Fettmenge; F% = Originalzuchtwert Fettgehalt; Mkg = Originalzuchtwert Milchmenge; SCS = Originalzuchtwert Zellgehalt; RZG = Gesamtzuchtwert; RZM = Relativzuchtwert Milch; NDdir= Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt; ZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen; RZN = Relativzuchtwert Nutzung; RZk= Zuchtwert für Rastzeit der Kühe; VZk = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Kühen; VZr = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Rindern (= Färsen); NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen); CEm = Zuchtwert Kalbverlauf; SBm = Zuchtwert Totgeburtenrisiko; TE g0 = korrigierter Tiereffekt Glucosebasalwert; TE gA = korrigierter Tiereffekt Glucoseflächenäquivalent; TE ghwz = korrigierter Tiereffekt Glucosehalbwertszeit; TE Δg = korrigierter Tiereffekt maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert; TE gmax = Glucosemaximum; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert

### Schätzung von Effekten (Regressionskoeffizient b)

Die Regressionskoeffizienten der beobachteten signifikanten Beziehungen zwischen Zuchtwerten und korrigierten Tiereffekten werden in Tabelle 31 wiedergegeben. Für einen Anstieg des Glucosemaximalwerts um 1 mmol/l wird ein um 7,85 Punkte höherer

Zuchtwert relatives Ausfallsrisiko ZWTage (das entspricht der 0,7 fachen Standardabweichung des Zuchtwerts) erwartet. Die geschätzten Effekte auf den Relativzuchtwert Nutzungsdauer liegen bei 0,5 Zuchtwertpunkten je mmol/l, um das der Glucosemaximalwert ansteigt. Der Zuchtwert Verzögerungszeit der Kühe erhöht sich um ein Zwölftel seiner Standardabweichung je Erhöhung der Parameter Glucosebasalwert und Glucosemaximum um 1mmol/l. Eine um zehn Minuten höhere Glucosehalbwertszeit hat einen geschätzten Effekt von 1 Punkt auf den Relativzuchtwert Rastzeit (das entspricht einem Zwölftel der Standardabweichung des Zuchtwerts). Im Gegensatz zu den bei den Tieren auf Station 1 berechneten Regressionskoeffizienten besteht für die Zuchtwerte NonReturnRate Kühe und Färsen eine positive Beziehung zu den Parametern maximaler Glucoseanstieg und Glucosemaximalwert.

**Tabelle 31: Schätzung der Effektstärke für die bei den Tieren auf Station 2 (251 Bullen) berechneten signifikanten Beziehungen zwischen Glucosetoleranztest- Parametern und Zuchtwerten**

Zuchtwert	GTT-Parameter	b	s	t-Wert	F-Wert	DF	p
Nddir	$\Delta g$	0,39	0,38	1,03	4,93	249	0,024
Nddir	gmax	0,53	0,38	1,42	6,61	249	0,010
ZWTage	$\Delta g$	5,83	5,60	1,04	4,91	249	0,027
ZWTage	gmax	7,85	5,51	1,43	6,54	249	0,011
RZN	$\Delta g$	0,36	0,38	2,12	4,49	249	0,035
RZN	gmax	0,51	0,38	2,49	6,19	249	0,013
VZk	g0	1,06	0,39	2,55	6,53	249	0,035
VZk	gmax	1,09	0,41	2,51	6,61	249	0,022
RZk	ghwz	0,10	0,04	2,91	8,46	249	0,004
NRk	$\Delta g$	1,09	0,41	2,60	6,67	249	0,019
NRk	gmax	1,07	0,41	2,60	6,77	249	0,002
NRr	gmax	0,93	0,37	2,50	6,26	249	0,004

Nddir = Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt; ZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen; RZN = Relativzuchtwert Nutzung; VZk = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Kühen; RZk = Zuchtwert für Rastzeit der Kühe; NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen);

g0 = Glucosebasalwert [mmol/l]; gA = Glucoseflächenäquivalent; gmax = Glucosemaximum [mmol/l],  $\Delta g$  = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert [mmol/l]; b = Regressionskoeffizient, Maß für die Effektstärke, s = Standardabweichung; F-Wert = Ergebnis Signifikanzwert in Bezug zur Nullhypothese ( $h^0$ : erklärte Varianz = 0),

DF Freiheitsgrade (degrees of freedom), p = Signifikanzwert

## Prüfung eines nichtlinearen Zusammenhangs

Die Linearitätsannahme wird bestätigt, ein nichtlinearer Zusammenhang wird durch graphische Auswertung der Residuen-Schätzwerte-Plots ausgeschlossen. Die Residuen sind normalverteilt (Abb. 15-31, Anhang B).

### 4.6.4. Mittelwertvergleich

#### Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Glucosehalbwertszeit und Nachkommenszuchtwerten anhand eines Mittelwertvergleichs

Im Mittelwertvergleich zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit sehr niedrigen, mittleren und hohen Glucosehalbwertszeiten hinsichtlich Alter und Gewichtsentwicklung. Die Wertebereiche der Entwicklungsparameter werden für die Tiere mit „niedrigen“, „mittleren“ und „hohen“ Glucosehalbwertszeiten in Tabelle 32 dargestellt. Die Tiere in der Gruppe mit niedrigen Glucosehalbwertszeiten waren im Mittel 24,5 Tage älter und 46 kg schwerer als die Tiere aus der Gruppe mit hohen Glucosehalbwertszeiten.

Die mittleren Werte von Alter und Gewicht der Tiere, deren Glucosehalbwertszeiten näher am arithmetischen Mittel der gesamten Tierzahl lagen, entsprachen nahezu identisch den für die gesamte Tierzahl festgestellten Mittelwerten der Parameter Alter (395,3 d) und Gewicht (437,8 kg).

**Tabelle 32: Zusammenhang zwischen Glucosehalbwertszeit und körperlicher Entwicklung der 541 Tiere**

Inghwz Parameter	niedrig			mittel			hoch			p
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	
<b>Alter</b>	412,8	33,9	48	394,2	40,6	443	388,3	56,3	50	<b>0,0066</b>
<b>Gewicht</b>	456,7	42	48	438,7	52,7	437	410,8	64,6	50	<b>&lt; 0,001</b>
<b>RFD</b>	11	2,9	33	10,7	2,4	299	10	1,5	34	<b>0,1933</b>

Inghwz = logarithmierte Glucosehalbwertszeit; Alter [d]; Gewicht [kg]; RFD = Rückenfettdicke [cm];  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihrer logarithmierten Glucosehalbwertszeit in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert

Darüber hinaus wurden hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) für den Zusammenhang zu den Glucosetoleranztest-Parametern Glucosebasalwert, maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert und Glucoseflächenäquivalent festgestellt. Die Wertebereiche der Entwicklungsparameter für die Tiere mit „niedrigen“, „mittleren“

und „hohen“ Glucosehalbwertszeiten werden in Tabelle 33 dargestellt. Es wurde ein positiver Zusammenhang der Höhe der Glucosehalbwertszeit und des Glucosebasallevels sowie des Glucoseflächenäquivalents beobachtet. Der maximale Glucoseanstieg war bei der Gruppe mit hohen Glucosehalbwertszeiten am geringsten, bei der Gruppe mit niedrigen Glucosehalbwertszeiten überdurchschnittlich hoch. Die Mittelwerte der Gruppe mit „mittleren“ Glucosehalbwertszeiten entsprachen den an der gesamten Tierzahl festgestellten Mittelwerten (Tab.14).

**Tabelle 33: Zusammenhang zwischen Glucosehalbwertszeit und den Glucosetoleranztest-Parametern**

Inghwz Parameter	niedrig			mittel			hoch			p
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	
<b>g0</b>	4,2	0,6	48	4,4	0,5	443	4,9	0,5	50	<b>&lt; 0,001</b>
<b>gA</b>	28,6	8,3	48	36,7	6,8	443	40,0	6,9	50	<b>&lt; 0,001</b>
<b>ghwz</b>	28,9	3,0	48	48,1	8,9	443	77,1	10,6	50	<b>&lt; 0,001</b>
<b><math>\Delta g</math></b>	9,1	1,8	48	8,9	1,4	443	8,1	1,3	50	<b>&lt; 0,001</b>
<b>gmax</b>	13,4	1,9	48	13,3	1,4	443	12,9	1,3	50	<b>0,1475</b>

Inghwz = logarithmierte Glucosehalbwertszeit; g0= Glucosebasalwert; gA= Glucoseflächenäquivalent, ghwz=Glucosehalbwertszeit,  $\Delta g$ = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihrer logarithmierten Glucosehalbwertszeit in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert

Es werden keine signifikanten Differenzen zwischen den Mittelwerten der Zuchtwerte bei den Gruppen mit hohen, niedrigen und mittleren Glucosehalbwertszeiten beobachtet (Tabelle 34).

## Ergebnisse

**Tabelle 34: Zusammenhang zwischen Glucosehalbwertszeit und den Nachkommenszuchtwerten für Nutzungsdauer, Milchleistung, Geburtsverlauf und Reproduktion**

Inghwz	niedrig			mittel			hoch			p
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	
<b>Nutzungsdauer</b>										
<b>kZWTage</b>	14,5	140,9	48	1,2	148,6	443	24,3	155,6	50	0,52
<b>RZN</b>	97,5	11,6	48	100,0	10,0	443	100,1	10,8	50	0,26
<b>NDdir</b>	97,5	11,5	48	100,0	10,0	443	100,1	10,7	50	0,25
<b>ZWTage</b>	-28,1	163,5	48	6,7	145,2	443	8,4	157,7	50	0,29
<b>Milchzuchtwerte</b>										
<b>EKG</b>	3,2	21,1	48	7,9	18,3	443	8,2	19,9	50	0,24
<b>E%</b>	0,0	0,1	48	0,0	0,1	443	0,0	0,1	50	0,42
<b>Fkg</b>	4,3	24,4	48	8,2	22,1	443	8,3	24,6	50	0,51
<b>F%</b>	0,0	0,3	48	0,0	0,3	443	0,0	0,3	50	0,88
<b>Mkg</b>	163,4	708,6	48	252,3	613,1	443	302,7	664,0	50	0,52
<b>SCS</b>	0,1	0,4	48	0,2	0,4	443	0,1	0,5	50	0,67
<b>RZM</b>	94,7	14,5	48	98,1	12,4	443	98,1	13,6	50	0,22
<b>Geburtsverlauf</b>										
<b>CEm</b>	100,1	4,5	48	100,5	4,6	443	100,6	4,4	50	0,81
<b>SBm</b>	96,6	7,8	48	97,8	8,0	443	97,9	7,8	50	0,61
<b>Reproduktion</b>										
<b>RZk</b>	101,1	7,7	48	101,6	8,2	443	102,9	7,6	50	0,50
<b>VZk</b>	100,5	7,5	48	99,6	9,7	443	98,5	9,8	50	0,58
<b>VZr</b>	100,3	7,1	48	99,4	8,8	443	98,3	8,4	50	0,51
<b>NRk</b>	99,8	8,5	48	99,1	10,5	443	96,3	9,0	50	0,09
<b>NRr</b>	101,2	8,6	48	100,0	9,6	443	97,6	7,8	50	0,13

Inghwz = logarithmierte Glucosehalbwertszeit; kZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen kombiniert mit den Hilfsmerkmalen; RZN = Relativzuchtwert Nutzung; Nddir = Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt; ZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen; Ekg = Originalzuchtwert Eiweißmenge; E% = Originalzuchtwert Eiweißgehalt; Fkg = Originalzuchtwert Fettmenge; F% = Originalzuchtwert Fettgehalt; Mkg = Originalzuchtwert Milchmenge; SCS = Originalzuchtwert Zellgehalt; RZM = Relativzuchtwert Milch; CEm = Zuchtwert Kalbverlauf; SBm = Zuchtwert Totgeburtenrisiko; RZk = Zuchtwert für Rastzeit der Kühe; VZk = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Kühen; VZr = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Rindern (= Färsen); NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen);  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihrer logarithmierten Glucosehalbwertszeit in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert

## Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Milchmengenzuchtwert und den Glucosetoleranztest-Parametern anhand eines Mittelwertvergleichs

Die Wertebereiche der Glucosetoleranztest-Parameter der Gruppen mit niedrigen, mittleren und hohen Milchmengenzuchtwerten werden in Tabelle 35 wiedergegeben. Es bestanden keine signifikanten Abweichungen der Mittelwerte zwischen den Tiergruppen mit unterschiedlichen Milchmengenzuchtwerten.

**Tabelle 35: Zusammenhang zwischen Milchmengenzuchtwert und Glucosetoleranztest-Parametern**

Mkg	niedrig			mittel			hoch			p
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	
<b>g0</b>	4,4	0,5	91	4,5	0,5	355	4,6	0,4	95	0,07
<b>gA</b>	37,2	7,0	91	36,0	7,3	355	36,4	7,9	95	0,33
<b>ghwz</b>	49,0	13,8	91	48,7	12,5	355	50,9	16,8	95	0,37
<b><math>\Delta g</math></b>	9,0	1,4	91	8,8	1,4	355	8,9	1,7	95	0,62
<b>gmax</b>	13,4	1,5	91	13,3	1,4	355	13,5	1,7	95	0,40

Mkg = Zuchtwert für Milchmenge; g0 = Glucosebasalwert; gA = Glucoseflächenäquivalent, ghwz = Glucosehalbwegszeit,  $\Delta g$  = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihres Zuchtwerts für Milchmenge in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert

Die Mittelwerte der Milchzuchtwerte verhielten sich gegenläufig zu den absoluten und relativen Milchinhaltstoffen und der Zellzahl. Der Gesamtzuchtwert Milch war bei den Tieren mit geringen Nachkommenszuchtwerten für die Milchmenge am geringsten und bei den Tieren mit hohen Nachkommenszuchtwerten für die Milchmenge am höchsten (Tabelle 41 in Anhang A).

**Tabelle 36: Zusammenhang von Milchmengenzuchtwert und Zuchtwerten für die Milchhaltsstoffe, Somatische Zellzahl und Gesamtzuchtwert Milch**

Mkg	niedrig			mittel			hoch			p
	Parameter	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	
<b>Ekg</b>	-17,1	12,1	91	7,5	12,7	355	31,5	10,5	95	< 0,001
<b>E%</b>	0,1	0,1	91	0,0	0,1	355	-0,1	0,1	95	< 0,001
<b>Fkg</b>	-8,4	22,9	91	8,0	20,7	355	22,7	17,6	95	< 0,001
<b>F%</b>	0,3	0,3	91	0,0	0,2	355	-0,3	0,2	95	< 0,001
<b>Mkg</b>	-694,0	267,3	91	245,5	327,8	355	1166,1	263,6	95	< 0,001
<b>SCS</b>	0,4	0,4	91	0,2	0,4	355	-0,1	0,4	95	< 0,001
<b>RZM</b>	82,0	9,5	91	97,8	9,2	355	112,8	7,7	95	< 0,001

Mkg = Zuchtwert für Milchmenge; Ekg = Originalzuchtwert Eiweißmenge; E% = Originalzuchtwert Eiweißgehalt; Fkg = Originalzuchtwert Fettmenge; F% = Originalzuchtwert Fettgehalt; SCS = Originalzuchtwert Zellgehalt, RZM = Relativzuchtwert Milch;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihres Zuchtwerts für Milchmenge in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert

Die Bullen mit hohen Milchmengenzuchtwerten haben im Mittel einen um 24,6 Punkte (dieser Wert entspricht der 2,2 fachen Standardabweichung) höheren Relativzuchtwert Nutzungsdauer als die Tiere mit niedrigen Milchmengenzuchtwerten. Das relative Ausfallsrisiko in Tagen ist bei den Tieren mit niedrigen Zuchtwerten für Milchmenge durchschnittlich um 354 Tage höher (Tabelle 37).

**Tabelle 37: Zusammenhang Milchmengenzuchtwert und den Zuchtwerten für Nutzungsdauer**

Mkg	niedrig			mittel			hoch			p
	Parameter	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	
<b>RZN</b>	87,7	7,4	91	99,6	7,2	355	112,3	7,2	95	< 0,001
<b>Nddir</b>	87,6	7,3	91	99,6	7,2	355	112,2	7,2	95	< 0,001
<b>kZWTage</b>	5,0	155,3	91	6,5	147,6	355	-3,1	146,5	95	0,86
<b>ZWTage</b>	-166,3	98,3	91	-1,9	104,7	355	187,9	114,3	95	< 0,001

Mkg = Zuchtwert für Milchmenge; RZN = Relativzuchtwert Nutzung; NDDir= Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt; kZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen kombiniert mit den Hilfsmerkmalen; ZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihres Zuchtwerts für Milchmenge in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert

## Ergebnisse

Die Zuchtwerte Rastzeit und Verzögerungszeit der pluriparen Tiere verhalten sich gegenläufig zu dem Milchmengenzuchtwert. Eine Ausnahme bildet der Zuchtwert Verzögerungszeit der Färsen. Dieser Zuchtwert ist im Mittel bei den Tieren mit mittleren Zuchtwerten für Milchmenge am geringsten (Tabelle 38).

**Tabelle 38: Zusammenhang zwischen Zuchtwert für Milchmenge und den Fruchtbarkeitszuchtwerten**

Mkg Parameter	niedrig			mittel			hoch			p
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	
<b>RZk</b>	105,8	6,8	91	101,6	7,9	355	98,2	8,0	95	< 0,001
<b>VZk</b>	103,7	8,8	91	99,4	9,5	355	96,4	9,1	95	< 0,001
<b>VZr</b>	101,4	7,6	91	98,8	8,6	355	99,3	9,1	95	0,03
<b>NRk</b>	100,6	9,6	91	98,4	10,1	355	99,3	11,5	95	0,18
<b>NRr</b>	100,9	7,9	91	99,6	9,4	355	100,2	10,3	95	0,46

Mkg = Zuchtwert für Milchmenge; RZk = Zuchtwert für Rastzeit der Kühe; VZk = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Kühen; VZr = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Rindern (= Färsen); NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen);  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihres Zuchtwerts für Milchmenge in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zuchtwert für maternales Totgeburtenrisiko mit den Milchmengenzuchtwerten wird beobachtet. Die Tiere mit mittleren Milchmengenzuchtwerten haben die höchsten Zuchtwerte für das maternale Totgeburtenrisiko (Tabelle 39).

**Tabelle 39: Zusammenhang zwischen dem Zuchtwert für Milchmenge den Zuchtwerten für Geburtsverlauf**

Mkg Parameter	niedrig			mittel			hoch			p-Level
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	
<b>SBm</b>	96,5	8,5	91	98,4	7,8	355	96,3	7,7	95	0,02
<b>Cem</b>	100,6	4,3	91	100,6	4,5	355	99,8	4,6	95	0,32

Mkg = Zuchtwert für Milchmenge; CEm = Zuchtwert Kalbverlauf; SBm = Zuchtwert Totgeburtenrisiko;  $\bar{x}$  = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; n = Zahl der anhand ihres Zuchtwerts für Milchmenge in die jeweilige Gruppe eingeteilten Tiere; p = Signifikanzwert



## 5. Diskussion

### 5.1. Methodik und Einfluss zootechnischer Parameter

Der gewählte Untersuchungsansatz ermöglicht es, in einer Probandengruppe retrospektiv Tiere zu identifizieren und zu gruppieren, die sich trotz ähnlicher Bedingungen hinsichtlich Management, Haltung und Fütterung deutlich in ihrer individuellen Stoffwechsellistung unterscheiden. Die so definierten Untersuchungsgruppen lassen sich im gesamten Spektrum ihrer Zuchtwerte vergleichen. Die Vorteile dieses Untersuchungsansatzes sind die über die Jahre weitgehend gleich bleibenden Bedingungen auf den Prüfstationen (Management, Haltung und Fütterung) sowie die Anzahl der in einheitlicher Methodik getesteten Bullen und die hohe Sicherheit von deren Nachkommenszuchtwerten. Darüber hinaus ermöglicht die retrospektive Untersuchung die Definition von Untersuchungsgruppen, die sich in Gruppierungsmerkmalen (Glucosehalbwertszeit, Zuchtwert Milchmenge) hoch signifikant unterscheiden.

Erwartungsgemäß werden die Parameter in dem durch Behn (2010) und Panicke (Panicke et al. 2003) empfohlenen Altersfenster nur sehr geringfügig durch das Lebensalter und die Körperentwicklung der Bullen beeinflusst. Es wird nur eine geringe altersabhängige Zunahme des Körpergewichts beobachtet. Das Alter der Tiere beeinflusst von den Glucosetoleranztest-Parametern erwartungsgemäß lediglich den Glucosebasalwert geringgradig negativ. Diese Beobachtung kann mit der physiologischen Verringerung der Insulinsensibilität zwischen dem dritten und 16. Lebensmonat erklärt werden (Kraft und Dürr 2005).

Der direkte Parametervergleich der Glucosetoleranztest-Ergebnisse gestaltet sich jedoch sehr schwierig, da auch bei Berücksichtigung der Effekte der Station, des Jahrgangs und des Probenahmezeitpunkts die Beeinflussung durch weitere Umweltfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann. Hier sind besonders die Unterschiede in Fütterung und Handling der Jungbullen auf den beiden Haltungsstationen und über die Jahrgänge hinweg zu nennen. So erhielten die Tiere auf Station 1 als Grundfutter Heu, die Tiere auf Station 2 energiereiche Silagen ad libitum. Bei den auf Station 2 gehaltenen Tieren wurde ein höheres durchschnittliches Gewicht und eine höhere Rückenfettdicke zum Probenahmezeitpunkt beobachtet, obwohl die stärker entwickelten Bullen auf Station 2 zum Prüfzeitpunkt durchschnittlich 20 Tage jünger waren als die leichteren Vergleichstiere auf Station 1. Es liegen keine Zahlen zum Gewicht der Tiere zum Zeitpunkt der Einstallung auf die Stationen vor. Daher wird vermutet, dass die Unterschiede der körperlichen Entwicklung der

Tiergruppen auf Station 1 und 2 auf die unterschiedlichen Grundfutter der jeweiligen Halteungsstation zurückzuführen sind. Es ist auffällig, dass auf Station 1 mehrere Tiere im obersten Altersbereich (> 450 d) eine Rückenfettdicke von unter 7 mm aufweisen. Diese Bullen stehen zum Testzeitpunkt noch nicht im Deckeinsatz und es sind keine Erkrankungen oder andere negative Einflüsse auf die Entwicklung der nicht miteinander verwandten Tiere bekannt. Sie werden nicht als Ausreißer angesehen. Dementsprechend führt die Einbeziehung dieser Tiere bei der statistischen Auswertung der altersabhängigen Gewichtsentwicklung auf Station 1 zu der Schlussfolgerung, dass sich der Körperfettanteil nicht linear zum Lebensalter der Tiere verhält. Die auf den einzelnen Stationen bei jeweils weitgehend konstanten Halteungs- und Fütterungsbedingungen zwischen gleichaltrigen Tieren beobachteten Unterschiede der Körpermasseentwicklung und der Bildung von Fettdepots sind physiologische Merkmale von genetisch determinierten Stoffwechselleistungen. Diese unterschiedliche Fütterungseffizienz ist ein herausragendes Merkmal unterschiedlicher Stoffwechseltypen (Andersen et al. 2004; Friggens et al. 2007). Es ist allerdings zu beachten, dass bei Gruppenhaltung auch die Rangordnungsposition zu unterschiedlicher Futteraufnahme und Energieverbrauch führen können. Zudem können nach Behn (2010) weitere Faktoren wie tierindividuelle Wachstumsschübe und aus diesen resultierende Körpermassenentwicklungen, späterer Zukauf und somit unterschiedliche Verweildauer unter den jeweiligen Aufzuchtbedingungen oder Erkrankungen im Jungtieralter sowie Stress zu unterschiedlicher physischer Entwicklung der Bullen führen. Die verhältnismäßig niedrige Rückenfettdicke einiger älterer Tiere auf Station 1 wurde über mehrere Prüfjahre hinweg festgestellt. Diese Beobachtung spricht gegen eine managementbedingte Ursache für die schwache Körperfettentwicklung einzelner Tiere.

Die Körpermasse und die Rückenfettdicke stehen in negativer Korrelation zur Glucosehalbwertszeit. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen wurde in verschiedenen Studien (Matsuzawa et al. 2004; Yagmur et al. 2006; Hageman et al. 2010; Yadav et al. 2013) eine Senkung der Insulinsensitivität, also Verlängerung der Glucosehalbwertszeit, bei Adipositas nachgewiesen. Möglicherweise kann die gegenläufige Entwicklung von Körpermasse und Glucosehalbwertszeit mit dem Wechsel der Fütterung von einer energiearmen Ration in den Herkunftsställen auf eine energiereiche Ration auf den Halteungsstationen erklärt werden. Görner (2009) hat einen signifikanten Einfluss der Energieversorgung auf die Glucosehalbwertszeit festgestellt. Der Autor beobachtete bei einem Wechsel der Ration von einer energiearmen Ration zu einer energiereichen Fütterung eine signifikante Verkürzung der Glucosehalbwertszeit und eine Erhöhung der Glucosebasalwerte nach einigen

Wochen unter dem neuen Fütterungsregime. Dieser Effekt wurde von einer gleichzeitigen sprunghaften Zunahme der Rückenfettdicke begleitet. Daher erscheint es nicht zweckmäßig, das Schätzmodell zur Berechnung der korrigierten Tiereffekte um die Faktoren Gewicht und Rückenfettdicke zu ergänzen. Da diese Parameter bei einer isoenergetischen Fütterung das Resultat von genetisch determinierten metabolischen Veranlagungen zum Umsatztyp oder Ansatzyp sind, würde ihre Berücksichtigung im Schätzmodell eine Überkorrektur bedeuten. Das positive Verhältnis vom Körperfettgehalt (Rückenfettdicke) zum maximal gemessenen Glucosespiegel könnte auf die Ermittlung der individuellen Infusionsmenge durch Wägung zurückzuführen sein. Der ab dem achten bis zum zehnten Lebensmonat zunehmende Körperfettgehalt (Staufenbiel et al. 1989), welcher mit einem aufgrund der Rumination und dem steigenden Vormagenvolumen geringeren relativen Blutvolumen einhergeht, wurde bei der Berechnung der Glucosedosis nicht berücksichtigt. Demnach könnten sehr gut konditionierte Tiere eine höhere relative Glucoseinjektionsmenge erhalten haben als gleich schwere Tiere mit geringerem Körperfettanteil. Da die renale Ausscheidung von Glucose oberhalb der Nierenschwelle proportional zur Blutglucosekonzentration ansteigt, ist jedoch besonders im Bereich von großen Glucosemaximalwerten mit einem höheren renalen Glucoseverlust zu rechnen (Fromm und Hierholzer 2005; Gäbel 2005).

## **5.2. Interaktionen zwischen den Parametern des intravenösen Glucosetoleranztests**

Die beobachteten Beziehungen zwischen den Parametern des intravenösen Glucosetoleranztests sind teils rechnerisch und teils funktionell bedingt (Tabelle 16). Der basale Glucosewert geht in den maximalen Glucoseanstieg und das Glucoseflächenäquivalent rechnerisch ein und beeinflusst diese negativ. In der Berechnungsformel für das Glucoseflächenäquivalent ( $gA = (g_7 + g_{14} + g_{21} + g_{28} + g_{35} + g_{42} + g_{49} + g_{56} + g_{63}) - 9 * g_0$ ) wird das Glucoseflächenäquivalent neunfach durch den Glucosebasalwert beeinflusst. Dementsprechend haben Einwirkungen auf den Glucosebasalwert immer auch eine entgegengesetzte Wirkung auf das Glucoseflächenäquivalent. Die Ergebnisse entsprechen den durch Görner (2009) beobachteten Zusammenhängen zwischen dem Glucoseflächenäquivalent und dem Glucosebasalwert.

Die positive Beziehung des basalen Glucosewerts zum Glucosemaximum ist ebenfalls nicht funktioneller, sondern vielmehr mathematischer Art. Die gleichgerichteten Zusammenhänge zwischen dem Glucosemaximalwert, dem relativen Glucoseanstieg und dem Glucoseflächenäquivalent werden durch die unterschiedlich starken Interaktionen in den Berechnungsalgorithmen erzeugt. Es wird kein Zusammenhang zwischen dem Glucosemaximum und der Glucosehalbwertszeit beobachtet. Im Gegensatz dazu wird eine schwache negative Korrelation zwischen dem maximalen Glucoseanstieg über das Basallevel zur Glucosehalbwertszeit festgestellt. Die Ursache für die Verkürzung der Zeit bis zur Rückkehr zum Glucosebasalwert kann in einer höheren Insulinausschüttung durch den höheren relativen Glucoseanstieg liegen (Behn 2010). Zudem verhält sich der renale Glucoseverlust proportional zur Blutglucosekonzentration oberhalb des Glucosebasalwerts. Um Differenzen, die aus unterschiedlich hohen maximalen Glucosespiegeln resultieren, zu minimieren, empfiehlt Behn (2010) die Berechnung eines Durchschnitts aus der Glucosehalbwertszeit mit einer konzentrationsabhängigen Glucoseumsatzrate. Diese konzentrationsabhängige Glucoseumsatzrate wird nach der Formel für die Glucosehalbwertszeit berechnet, allerdings ist ihr Ausgangswert die Minute post infusionem, in der die Serumglucosekonzentration erstmalig unter 10,5 mmol/l abfällt. Der Beginn der Halbwertszeitberechnung ab Erreichen dieser Glucosekonzentration lässt eine gleich hohe renale Glucoseelimination bei allen Tieren im folgenden Zeitraum erwarten.

### **5.3. Untersuchung der Heritabilität der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests**

Die ermittelten Heritabilitäten weisen auf eine genetische Determination der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests hin. Demnach ist eine züchterische Einflussnahme auf den Glucosestoffwechsel gut möglich. Für den Glucosebasalwert wird eine Heritabilität von  $h^2 = 0,05 - 0,38$  berechnet. Oikonomou (2008) ermittelte bei 497 uniparen Holsteinrindern eine genetische Determination des Glucosebasalwerts in Höhe von  $h^2 = 0,02 - 0,39$ . Dieses Ergebnis wird in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Für die Heritabilitäten der Parameter Glucosemaximum und maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert liegen die höchsten Fehlerwahrscheinlichkeiten in Relation zur berechneten Heritabilität vor.

Daher variieren die geschätzten Heritabilitätskoeffizienten von  $h^2 = 0,0 - 0,28$  (Glucosemaximum) bzw.  $h^2 = 0,0 - 0,24$  (maximaler Glucoseanstieg). Eine Ursache für dieses Ergebnis liegt in der geringen additiven genetischen Varianz und der hohen Varianz durch Umwelteinflüsse bei diesen beiden Parametern.

Der Standardfehler bei der Berechnung der Heritabilität kann durch eine Erhöhung des Stichprobenumfangs verringert werden. Bei zu geringem Stichprobenumfang, so etwa bei der Berechnung der Heritabilität der Glucosetoleranztest-Parameter anhand von Untergruppen (Stationen, Jahrgänge), konnte das Programm VCE keinen Standardfehler ausgeben und die Berechnung wurde abgebrochen. Die geschätzten Heritabilitätskoeffizienten für das Glucoseflächenäquivalent  $h^2 = 0,43 \pm 0,22$  und die Glucosehalbwertszeit  $h^2 = 0,4 \pm 0,2$  entsprechen in etwa denen der Zuchtwerte für Körpergröße, Milchleistung und Milchinhaltsstoffe (VIT 2011). Die berechneten Heritabilitäten für diese Parameter sind höher als in vergleichbaren Publikationen zur Vererbbarkeit des Glucosestoffwechsels. So gibt Panicke (2000) in einer Untersuchung an 411 Bullen der Rassen deutsche Holstein (Rotbunt und Schwarzbunt) und Angler im Alter von 129 Tagen bis sieben Jahre Heritabilitätskoeffizienten von  $h^2 = 0,2 \pm 0,08$  für die Glucosehalbwertszeit und  $h^2 = 0,16 \pm 0,10$  für das Glucoseflächenäquivalent an. Da das Alter der Bullen in Panickes Untersuchung mehrere Jahre auseinanderliegt, wurden Tiere in teils sehr unterschiedlichen Stoffwechselsituationen miteinander verglichen. So wurden Bullenkälber mit einer physiologisch geringeren Glucosetoleranz sowie Jungbullen im Alter von 12 bis 15 Monaten; bereits im Deckeinsatz stehende Prüfbullen und Wartebullen getestet. Dementsprechend müssen bei der Interpretation eine große Streuung der Parameter durch starke Alters- und Umwelteinflüsse auf den Glucosestoffwechsel sowie die begrenzten verwandtschaftlichen Beziehungen (verschiedene Rassen und Zuchtrichtungen) beachtet werden. Bei Berücksichtigung dieser Unterschiede im Tiermaterial sind die in der vorliegenden Arbeit festgestellten deutlich höheren Heritabilitäten bei Tieren mit geringen Altersunterschieden und guter Verwandtschaftsstruktur plausibel.

Die Priorisierung der Glucosebereitstellung für unterschiedliche Prozesse (Muskelarbeit, Laktogenese) ist eine grundsätzliche Anforderung zur Erbringung verschiedener körperlicher Leistungen. In mehreren Studien wird von signifikanten Unterschieden zwischen den Glucoseabbauraten zwischen Fleisch- und Milchrindern beziehungsweise zwischen den Stoffwechseltypen Umsatz- und Ansatztyp berichtet (Hammon et al. 2007; Chagas et al. 2009; Hammon et al. 2009; Hammon et al. 2010; Lahann et al. 2010). In einem Züchtungsversuch am Schaf konnte die Heritabilität der Glucoseabbaugeschwindigkeit auch praktisch nachgewiesen werden.

Francis (1996) hat in Untersuchungen an Schafen gezeigt, dass eine Selektion anhand der Glucosehalbwertszeit auf eine schnelle oder langsame Glucoseclearance möglich ist. Es wurden signifikante Unterschiede in der Geschwindigkeit des Glucoseabbaus im Glucosetoleranztest zwischen den Nachkommen von Vatertieren mit geringen oder hohen Glucosehalbwertszeiten festgestellt.

Aufgrund des langen Generationenintervalls und der hohen Haltungskosten liegen neben den erwähnten Studien nur wenige weitere Untersuchungen zur Heritabilität des Glucosehomöostasevermögens beim Rind vor. Die Homogenität der Haltungsbedingungen und des Alters, die hohe Zahl an über die Elterntiere verwandten Tieren in den untersuchten Kohorten und die große Zahl der getesteten Tiere unterscheiden das der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Datenmaterial positiv von ähnlichen Untersuchungen. Die Parameter Glucoseflächenäquivalent und Glucosehalbwertszeit werden in den Arbeiten von Burkert (1998), Behn (2010), Görner (2009), Reinicke (1993) und Panicke (2000) als besonders geeignet zur Charakterisierung des individuellen Stoffwechselreaktionsvermögens angesehen. Daher ist der Beleg einer hohen genetischen Determination der Reaktion auf den Glucosestimulus ein wertvoller Hinweis zur Verwendbarkeit des intravenösen Glucosetoleranztests als zusätzlichem Informationsgewinn bei der Selektion und Einschätzung von Zuchttieren.

Es bleibt, weitere Faktoren, die den Glucosestoffwechsel beim Rind beeinflussen, zu erforschen, um diese nach Möglichkeit im intravenösen Glucosetoleranztest zu berücksichtigen. Besonders die Einflüsse einer Überkonditionierung der Mutter während der Trächtigkeit (Cripps et al. 2008) sowie die Effekte von Training und Adipositas im juvenilen Alter (Wagener et al. 2012; Wagener et al. 2013) sind hier als potentielle Weichenstellungen in der endokrinologischen Programmierung zu beachten.

### **5.4. Interpretation der Glucosetoleranztest-Parameter**

Von allen Glucosetoleranztest-Parametern ist der Glucosebasalwert am stärksten dem Alterseinfluss unterworfen. Die gemessenen Werte zwischen 2,6 und 6,4 mmol/l variieren zwischen den Referenzwerten für Jungtiere und adulte Tiere Görner (2009). Zudem wird der Einfluss des Alters auf den Glucosebasalwert von der altersabhängigen Körpermassezunahme der Tiere überlagert. Daher kann der Glucosebasalwert nicht zu einer Einschätzung der Glucosetoleranz genutzt werden.

Das Glucosemaximum und der maximale Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert lassen naturgemäß keine direkten Rückschlüsse auf die Geschwindigkeit der Glucoseelimination zu. Da die renale Ausscheidung von Glucose oberhalb der Nierenschwelle proportional zur Blutglucosekonzentration ansteigt, ist jedoch besonders im Bereich von großen Glucosemaximalwerten mit einem höheren renalen Glucoseverlust zu rechnen.

Das Glucoseflächenäquivalent erscheint zunächst zur Charakterisierung der individuellen Fähigkeit zur Wiederherstellung der Normoglykämie gut geeignet. Durch den Berechnungsalgorithmus gehen jedoch auch die auf die gemessenen Glucosetoleranztest-Parameter Glucosebasalwert und Glucosemaximum wirkenden Einflüsse summiert in das jeweilige Glucoseflächenäquivalent ein. Daher beeinflussen die das Glucosebasallevel bestimmenden Faktoren Alter, Körperkondition und Fütterungsregime ebenfalls das Glucoseflächenäquivalent. Ebenso wirken sich mögliche methodische Fehler bei der Berechnung der infundierten Glucosedosis anhand des Körpergewichts ohne Berücksichtigung des Körperfettanteils nicht nur direkt auf das Glucosemaximum, sondern auch auf das berechnete Glucoseflächenäquivalent aus. Somit ist die Beurteilung der Fähigkeit zur Glucosehomöostase anhand der Glucoseflächenäquivalente bei Tieren mit leicht unterschiedlichem Alter und Körperfettanteil nicht sinnvoll, da dieser Parameter durch eine Vielzahl von Faktoren verzerrt wird.

Die Glucosehalbwertszeit ist als Parameter für die Evaluation der Insulinsensitivität und des Vermögens zur Aufrechterhaltung zur Glucosehomöostase am besten geeignet.

Die Glucosehalbwertszeit hängt von der verabreichten Glucosemenge und dem daraus resultierenden maximalen Glucoseanstieg ab. Die Höhe des maximalen Glucoseanstiegs hat Auswirkungen auf die zur Wiederherstellung der Normoglykämie notwendige Insulinmenge und die Glucosemenge, die über die Niere ausgeschieden wird. Die in dieser Arbeit verwendete zeitabhängig berechnete Glucosehalbwertszeit zeigt nur eine geringe negative Korrelation ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,016$ ) mit dem maximalen Glucoseanstieg. Dieser Zusammenhang kann sowohl mit der verstärkten renalen Glucoseausscheidung während der stark hyperglykämischen Phase als auch einer stärkeren Stimulation zur Insulinausschüttung erklärt werden. Behn (2010) hat in einer zusätzlichen Berechnung einer konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit ab dem Unterschreiten der Serumglucosekonzentration  $< 10,5$  mmol/l eine sehr hohe Korrelation der zeitabhängig und konzentrationsabhängig berechneten Glucosehalbwertszeit festgestellt. Die konzentrationsabhängige Berechnung der Glucosehalbwertszeit wurde in diesem Fall gewählt, um die aus der serumglucoseabhängigen renalen Glucoseclearance resultierenden Differenzen zu

einer zeitabhängigen Glucosehalbwertszeit nach Reinicke (1993) zu evaluieren. Die hohe Korrelation der beiden Glucosehalbwertszeit-Parameter bestätigt die Vermutung, dass die sehr niedrige Nierenschwelle des Wiederkäuers bei allen Tieren eine etwa gleichgroße insulinunabhängige Glucoseausscheidung bewirkt. Bei Individuen mit besonders langsamem Glucoseabbau ist jedoch zu berücksichtigen, dass der renale Glucoseverlust zu einer gewissen Verfälschung der Glucosehalbwertszeit führt. In Relation zur Vergleichspopulation scheiden Tiere mit langsamem Glucoseabbau längere Zeit verstärkt Glucose über die Niere aus, da länger hohe Serumglucosekonzentrationen bestehen und diese mit einer erhöhten renalen Glucoseclearance einhergehen. Im Einzelfall könnte daher eine Differenzierung der Glucosehalbwertszeit durch die Bildung einer konzentrationsabhängigen Glucosehalbwertszeit nach Behn (2010) sinnvoll sein.

Kurze Glucosehalbwertszeiten sprechen für ein gutes Glucoseeliminationsvermögen, also eine hohe Glucosetoleranz. Grundsätzlich scheint aus physiologischer Sicht eine hohe Glucosetoleranz, also kurze Glucosehalbwertszeiten im Glucosetoleranztest, wünschenswert. Mit einer geringen Glucosetoleranz, also einer geringen Insulinsensitivität und niedrigen Insulinresponse sind mehrere Krankheitsbilder assoziiert (Kitchen und Roussel 1990; Duffield 2000; Takasu et al. 2007; (Duffield 2000; Asl et al. 2011)). Bei Milchkühen mit genetischer Veranlagung zu hohen Milchleistungen werden postpartal verminderte Insulinkonzentrationen durch eine herabgesetzte Stimulationsfähigkeit der pankreatischen  $\beta$ -Zellen durch Glucose sowie eine periphere Insulinresistenz durch eine geringere Insulinrezeptor-Empfindlichkeit festgestellt. Die Höhe des Laktationsmaximums scheint mit der Intensität dieser Stoffwechseleränderungen zu korrelieren (Wilm 1990; Reinicke 1993). Diese metabolischen Veränderungen bewirken eine Priorisierung der Glucosezufuhr in das nicht insulinabhängige Eutergewebe zuungunsten der Energieversorgung insulinabhängiger Gewebe (Stangassinger 2009). Eben diese mit einer erhöhten Milchleistung einhergehende Veranlagung zur Hypoinsulinämie und Entwicklung einer Insulinresistenz sind Risikofaktoren für die Tiergesundheit.

So zeigen Glucosetoleranztests an Nachkommen aus einem Kreuzungsexperiment mit Tieren der Rassen Charolais (als Modell für den Ansatztyp) und deutsche Holstein (Umsatztyp) signifikante Unterschiede zwischen den Glucoseabbauraten der unterschiedlich veranlagten Tiere (Hammon et al. 2007; Hammon et al. 2009; Lahann et al. 2010). Es wird festgestellt, dass die dem Umsatztyp zuzurechnenden Tiere mit hohen Milchleistungen höhere Glucosehalbwertszeiten zeigten als die dem Ansatztyp entsprechenden Tiere mit hohen Tagesgewichtszunahmen. Die Autoren führen die niedrigere Glucoseabbaugeschwindigkeit auf die geringere Insulinausschüttung auf



Glucosereiz bei im Umsatztyp stehenden Tieren zurück. Bei Tieren, die wie die Rasse Charolais dem Ansatztyp entsprechen, wird eine signifikante Beziehung zwischen einer hohen Insulinantwort und einer hohen durchschnittlichen Massezunahme bei geringem Energieverbrauch hergestellt.

In der vorliegenden Arbeit werden keine Unterschiede der Glucosehalbwertszeit zwischen Tieren mit hohen und niedrigen Zuchtwerten für die Milchleistung festgestellt. Es ist möglich, dass eine verbesserte Glucosetoleranz durch die verringerte Bereitstellung der Glucose zur Laktogenese in einem gewissen Maß einen Rückgang der Milchleistung bewirken würde. Durch die beschränkte Futterraufnahmekapazität und die Schädigung einer wenig wiederkäuergerechten, kohlenhydratreichen Rationszusammenstellung sind allerdings in der Tierhaltung klare Grenzen zur Kompensation des aus der Priorisierung der Laktogenese resultierenden Glucosedefizits gegeben. Eine Vereinbarkeit von Milchleistung und Tierschutz kann nicht nur durch das Management bewältigt werden. Ziel der Tierzucht sollte eine „Harmonisierung von Genetik und Haltungsrealität“ (Lorz und Metzger 2007) sein. Daher wird anhand des vorliegenden Datenmaterials aus leistungsphysiologischen und ethischen Erwägungen die Empfehlung gegeben, vorerst eine mittlere Glucosetoleranz als physiologisch vorteilhaft anzusehen. Es bedarf weiterer Untersuchungen zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Glucosehalbwertszeit mit Erkrankungsinzidenzen, um die Frage nach einer aus züchterischer Sicht wünschenswerten Glucoseabbaugeschwindigkeit abschließend zu beantworten.

## **5.5. Beziehungen der Glucosetoleranztest-Parameter zu den Zuchtwerten**

Es werden keine signifikanten Beziehungen zwischen den korrigierten Einzeltiereffekten aus den Glucosetoleranztest-Parametern zu den Zuchtwerten der Bullen festgestellt, ebenso werden keine Korrelationen zwischen den unkorrigierten Glucosetoleranztest-Parametern und den Zuchtwerten gefunden. Im Mittelwertvergleich der Parameter Glucosehalbwertszeit und Milchmengenleistung können Randeffekte, die nur bei Tieren mit sehr hohem oder niedrigem Glucoseregulationsvermögen auftreten, ausgeschlossen werden.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den von Panicke (2000) beobachteten hohen Korrelationen zwischen den Parametern Glucosehalbwertszeit und

Glucoseflächenäquivalent mit den Zuchtwerten für Milchmenge, Fettmenge und Eiweißmenge (Tabelle 40).

**Tabelle 40: Korrelation der Glucosetoleranztest-Parameter mit den Nachkommenszuchtwerten nach Panicke (2000) an n = 28 Tieren**

Parameter	Mkg		Fkg		Ekg		RZM		PZE		PZM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
gmax	0,14	n.s.	0,08	n.s.	0,11	n.s.	0,11	n.s.	0,18	n.s.	0,2	n.s.
gA	<b>-0,42</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>-0,4</b>	<b>&lt;0,05</b>	-0,28	n.s.	<b>-0,33</b>	<b>&lt;0,05</b>	-0,03	n.s.	-0,22	n.s.
ghwz	<b>-0,61</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>-0,5</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>-0,52</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>-0,57</b>	<b>&lt;0,05</b>	-0,12	n.s.	-0,16	n.s.

Mkg = Milchmenge; Fkg = Fettmenge; Ekg = Eiweißmenge; PZE = Pedigreezuchtwert

Eiweißmenge; PZM = Pedigreezuchtwert Milchmenge; gmax = Glucosemaximum;

gA = Glucoseflächenäquivalent; ghwz = Glucosehalbwertszeit; r = Korrelationskoeffizient;

p = Signifikanzwert

Da die an 28 Jungbullen festgestellten Beziehungen zwischen deren Zuchtwerten und den Glucosetestergebnissen sich an der größeren Tierzahl nicht reproduzieren lassen, ist anzunehmen, dass die beobachteten Korrelationen auf zufälligen Effekten beruhen. Diese zufälligen Effekte werden auch in der vorliegenden Arbeit bei der Untersuchung von Beziehungen zwischen den Glucosetoleranztest-Parametern und den Zuchtwerten der Tiere getrennt nach ihren Haltungsorten festgestellt. So wird auf Station 1 eine negative und auf Station 2 eine positive Korrelation zwischen dem Glucosemaximum und der NonReturn-Rate der Rinder und Kühe beobachtet. Sowohl die geringe Heritabilität beider Parameter als auch die entgegengesetzten Vorzeichen der gleichermaßen geringen Beziehungen führen zu dem Schluss, dass diese Beziehungen auf zufälligen statistischen Anomalien beruhen.

Eine mögliche Beziehung zwischen den Glucosetoleranztest-Parametern zu der Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Nachkommen ist allerdings anhand der vorliegenden Untersuchung nicht generell zu verneinen. Das Hauptproblem bei dem Versuch eines Vergleichs zwischen den Glucosetoleranztestergebnissen der Bullen mit der Gesundheit und Produktivität ihrer Nachkommen besteht in der ungenügenden Datenlage zu deren Erkrankungsinzidenzen sowie der hohen Einflüsse des Managements im jeweiligen Haltungsort auf die Summe der phänotypischen Merkmale der Nachkommen. Die Milchleistungszuchtwerte werden relativ wenig durch die Haltungsrealität beeinflusst und können durch ihre hohe Heritabilität gut züchterisch beeinflusst werden. Daher sind sie von allen Zuchtwerten zur Überprüfung eines Zusammenhangs mit dem Glucosestoffwechsel am besten geeignet. Es werden weder

lineare Korrelationen zwischen Glucosetoleranztest-Parametern noch Hinweise auf nichtlineare Beziehungen oder signifikante Differenzen im Mittelwertvergleich festgestellt. In der Literatur sind teils widersprüchliche Ergebnisse zu der Fragestellung nach dem Einfluss des Glucosestoffwechsels auf die Milchleistung zu finden.

Eine These zur Beziehung des Glucosestoffwechsels zur Produktivität lautet, dass ein niedriger basaler Glucosespiegel positiv für eine hohe Milchleistung ist, da mehr Glucose bereitgestellt werden kann. So stellte Buckley (2000) eine negative Korrelation zwischen Milchleistung und Glucosebasalwert fest. Bossaert (2008) zieht aus intravenösen Glucosetoleranztests an laktierenden Holstein-Friesian-Kühen mit unterschiedlichen Milchzuchtwerten ebenfalls den Schluss, dass eine geminderte Insulinantwort auf Glucosestimulation post partum typisch für Kühe mit hoher Milchleistung ist. Seine Ergebnisse sprechen für einen Zusammenhang zwischen hoher Milchleistung und einer geringen Glucosetoleranz. Ebenso werden in einer vergleichenden Untersuchung laktierender Rinder der Rassen Estnisches Rind (durchschnittlich 4.939 Milchkg, 4,41% Milchfett, 3,39% Milcheiweiß) und Estnische Holstein (durchschnittlich 7.974 Milchkg, 3,97% Milchfett, 3,35% Milcheiweiß) unter ansonsten gleichen Bedingungen signifikant geringere Insulinmaximalwerte und höhere maximale Glucosewerte bei den Tieren der Rasse Estnische Holstein beobachtet (Samarutel et al. 2008; Jaakson et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit wird im Gegensatz zu den beiden vorgenannten Studien eine homogene Tiergruppe der Rasse Deutsche Holstein untersucht.

Barnes (1985) beobachtete hingegen keine Beziehungen zwischen dem genetischen Milchleistungspotential und dem Glucosebasalwert. Auch Leimann (2001) stellte keine negative Beziehung zwischen dem Glucosebasalwert und einem hohen Pedigreezuchtwert für Milchleistung adulter Bullen fest. Nach einer neuntägigen Hungerphase zeigten Bullen mit hohen Milchzuchtwerten höhere Glucose- und Harnstoffwerte als Tiere mit niedriger genetisch determinierter Milchleistung. Durch die lange Nahrungskarenz sollte eine der Frühaktation ähnelnde, katabole Stoffwechselsituation bei den Bullen erzeugt werden.

Der Vergleich mit anderen Töchterleistungen gestaltet sich aufgrund der Art der Datenerhebung schwierig. So sind die Angaben zur Gesundheit der Nachkommen sehr ungenau, da nur generell über das Ausscheiden durch Merzung Daten erhoben werden. Es wird nicht differenziert, welche Krankheiten oder Minderleistungen zum Ausscheiden der jeweiligen Nachkommen aus dem Betrieb führen. Die Verzerrung im Vergleich der Glucosetoleranztest-Parameter mit der funktionellen Nutzungsdauer ist daher zwangsläufig hinderlich bei einer Beurteilung der tatsächlichen Stoffwechselgesundheit der Nachkommen. Ebenso sind die Reproduktions- und

Kalbeeigenschaften durch den hohen Einfluss der Haltungsbedingungen und des Managements als Parameter auf Zuchtwertebene zu ungenau dokumentiert. Gerade die Brunstbeobachtung spielt hier eine wichtige Rolle und schwankt in der Praxis qualitativ deutlich. Mansfeld (1996) zufolge weisen Kühe mit Fruchtbarkeitsstörungen höhere Serumglucosekonzentrationen auf als Vergleichstiere ohne Reproduktionsstörungen. Anknüpfende Studien könnten durch die Verwendung eines einheitlichen Diagnoseschlüssels, etwa des Zentralen Tiergesundheitsschlüssel Rind, mit objektiven Kriterien zur Quantifizierung der Befunde erleichtert werden. Der Zentrale Tiergesundheitsschlüssel Rind ist in Deutschland als nationaler Standard anerkannt und wurde in seiner englischen Übersetzung "Central Key for Health Data Recording" in die ICAR-Richtlinien für Gesundheitsmerkmale, "ICAR guidelines for recording, analysis and genetic improvement of health traits" (ICAR 2012) aufgenommen.

## **5.6. Einordnung in den Kontext**

Das lange Generationsintervall, die breite Schwankung der Ergebnisse durch Umweltfaktoren und die hohen Haltungskosten erschweren die Untersuchung der Heritabilität von Stoffwechsellleistungen bei der Spezies Rind. Innerhalb eines Jahrgangs lassen die Stallkapazitäten in der Regel nur die Haltung und Prüfung einer beschränkten Zahl von Rindern zu. Daher werden die Ergebnisse durch die Notwendigkeit wiederholter Versuchsreihen in aufeinander folgenden Jahren unter Umständen durch Umwelteinflüsse (z.B. durch Schwankungen bei den Futterinhaltsstoffen durch unterschiedliche Ernten) verzerrt.

Dies begründet, warum bislang nur wenige Untersuchungen mit Ergebnissen zur Heritabilität von Stoffwechselfparametern veröffentlicht wurden. Andere Tiermodelle sind besonders hinsichtlich der Herstellung von Zusammenhängen der gemessenen Parameter mit Stoffwechsellleistungen wie der genetisch fixiert hohen Milchsynthese, die für das Rind charakteristisch ist, ungeeignet. In der vorliegenden Arbeit werden die Glucosetoleranztest-Parameter deutlich beeinflusst von haltungsbedingten Unterschieden beeinflusst. Besonders zu nennen sind hier die Unterschiede in der Fütterung und die Rückenfettdicke der Tiere. Diese Umwelteinflüsse überlagern den genetischen Anteil an der phänotypischen Ausprägung der individuellen Glucosehomöostasekapazität. Hier könnte die Bildung eines Insulin-Glucose-Quotienten zusätzliche Informationen über die Insulinsensitivität liefern.

Behn (2010) gibt eine Korrelation von  $r = 0,46$  zwischen der logarithmierten basalen Insulinkonzentration zum Glucosebasalwert an. Der Autor schlussfolgert, dass die basale Insulinkonzentration nicht alleiniges Stellglied für den Glucosebasalwert sein könne. Hier sind wiederum Umwelteinflüsse wie eine energiereiche Fütterung zu nennen, die die Stellgröße verändern können. Es ist allerdings möglich, dass eine Verschiebung im Verhältnis von Insulinaufwand zu Glucose gerade Ausdruck einer individuell abweichenden Insulinsensitivität ist.

Durch die Relation des Glucosebasalwerts zur Insulinkonzentration, die zur Erzeugung dieses Glucosespiegels benötigt wird, könnte eine Aussage über eine erhöhte Insulinresistenz getroffen werden. Wird eine, gemessen an der Vergleichspopulation, signifikant höhere Insulinkonzentration zur Erzielung einer Glucosekonzentration benötigt, kann dies als Zeichen für eine beginnende, aber noch kompensierte Insulinresistenz gewertet werden (abnorme Nüchtern-glucose). Voraussetzung für diese Bewertung wäre eine der Vergleichspopulation in Zeitdauer und Qualität entsprechenden Fähigkeit zur Glucoseelimination nach dem Belastungstest. Ist nach der Glucosebelastung die Glucosekonzentration signifikant erhöht, kann das Ergebnis als Manifestation einer klinisch bedeutsamen Insulinresistenz bzw. pathologisch erniedrigten Glucosetoleranz interpretiert werden.

Zur Interpretation der Glucosehalbwertszeit hinsichtlich seiner Aussagekraft als Zuchtwert für Stoffwechselfgesundheit hochleistender Milchrinder bedarf es weiterer Untersuchungen. Anknüpfend an die Resultate könnte eine standardisierte Durchführung des intravenösen Glucosetoleranztests an Jungbullen vor dem Testeinsatz in einem Alter von 12 bis 15 Monaten erfolgen. Empfehlenswert ist eine einheitliche Haltung und Fütterung der Tiere mindestens drei Wochen vor dem Testzeitpunkt sowie eine der Beprobung vorangehende zwölfstündige Nüchternzeit. Zur Vereinfachung der Auswertung kann auf die Berechnung des Glucoseflächenäquivalents verzichtet werden. Das Hauptaugenmerk sollte auf den Parameter Glucosehalbwertszeit gelegt werden. Die Ergebnisse dieser Versuche sollten mit einer großen Zahl an Krankheitsinformationen der Nachkommen abgeglichen werden. Zur Vergleichbarkeit der Parameter ist die Verwendung eines normierten Diagnoseschlüssels unerlässlich. Es bietet sich die Verwendung des Zentralen Tiergesundheitschlüssels Rind nach Staufenberg (ICAR 2012) an.

## 5.7. Schlussfolgerungen

1. Die ermittelten Heritabilitäten sind für Stoffwechselparameter hoch. Die Parameter Glucosehalbwertszeit und Glucoseflächenäquivalent sind aufgrund ihrer hohen Erbllichkeit sehr gut geeignet, Leistungsparameter der Nachkommen auf eine Korrelation mit der Stoffwechselveranlagung zu überprüfen.
2. Die Glucosehalbwertszeit im intravenösen Glucosetoleranztest ist am besten als Selektionskriterium in der Zuchtwertschätzung geeignet. Die Umwelteffekte auf dieses Merkmal sind gering. Die Summe der zum individuellen Glucosereduktionsvermögen beitragenden Stoffwechselforgänge wird durch diesen Parameter gut repräsentiert und ermöglicht einen direkten Vergleich.
3. Die Insulinsensitivität und Glucoseaufnahmekapazität sowie der basale Glucosespiegel werden in ihrer phänotypischen Merkmalsausprägung, wie sie im Glucosetoleranztest gemessen werden kann, durch die Rationsgestaltung beeinflusst. Zur Vergleichbarkeit des intravenösen Glucosetoleranztests ist es daher notwendig, standardisierte Aufzuchtbedingungen mit standardisierten Rationen festzulegen und einzuhalten.
4. Eine Überkonditionierung in Form einer höheren Rückenfettdicke bei geringerem Gewicht im Vergleich zu den Altersgenossen scheint nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztests zu haben. Die Gewichtsentwicklung stellt ein Resultat der genetischen Stoffwechselveranlagung und des Fütterungsmanagements dar.
5. Das von Burkert (1998) und Panicke (2003) empfohlene Zeitfenster zwischen  $\geq 12$  und  $< 15$  Monaten zur Vermeidung altersbedingter Effekte auf die Ergebnisse wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt.
6. Eine negative Beziehung zwischen der im intravenösen Glucosetoleranztest erhobenen Glucosehalbwertszeit und dem Zuchtwert für Milchmenge kann aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit nicht ausgeschlossen, aber auch nicht mit Sicherheit bestätigt werden.

7. Die Untersuchung der Beziehung zwischen intravenösen Glucosetoleranztest-Parametern und den Nachkommenszuchtwerten für funktionelle Nutzungsdauer und Reproduktion gibt aufgrund der hohen Beeinflussung durch Umwelteffekte auf beiden Seiten des Algorithmus keine Auskunft über den Anteil der genetisch determinierten Stoffwechselkapazität an Gesundheit und Fruchtbarkeit der Nachkommen.
  
8. Eine Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem genetischen Anteil am metabolischen Potential und der Tiergesundheit könnte mithilfe des intravenösen Glucosetoleranztests erfolgen. Durch die Erhebung von Krankheitsinzidenzen nach einem normierten Diagnoseschlüssel können direkte Zahlen zum Auftreten einzelner metabolischer Störungen gewonnen und mit den Parametern des intravenösen Glucosetoleranztests verglichen werden.

## 6. Zusammenfassung

### *Untersuchungen zur Heritabilität der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests bei Jungbullen*

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des intravenösen Glucosetoleranztests bei Jungbullen als zusätzliches Selektionskriterium in der Zuchtwertschätzung. Es wurde die Reaktion auf einen Glucosestimulus an 541 Bullen der Rasse Deutsche Holstein im Alter von 200 bis 520 Tagen mittels intravenösem Glucosetoleranztest untersucht. Auf Basis der gemessenen Serumglucosespiegel wurden individuelle Glucoseverlaufskurven erstellt. Die Parameter Glucosebasalwert, Glucosemaximum, maximaler Glucoseanstieg, Glucoseflächenäquivalent und Glucosehalbwertszeit erfüllten nach logarithmischer Transformation die Kriterien der Normalverteilung. Zunächst wurden mithilfe des Programms VCE (Groeneveld et al. 2010) die fixen Effekte für jeden Parameter bestimmt. Anschließend wurden mit dem Programm PEST (Groeneveld und Kovac 1990) die Heritabilitätskoeffizienten der Glucosetoleranztest-Parameter, korrigiert um den Herden-Jahres-Saison-Effekt, berechnet. Zudem wurden Korrelationen zwischen den Nachkommenszuchtwerten und den korrigierten Glucosetoleranztest-Parametern berechnet.

Die Insulinsensitivität und die Glucoseaufnahmekapazität sowie der basale Glucosespiegel werden in ihrer phänotypischen Merkmalsausprägung durch Umweltfaktoren wie die Haltung und die Rationsgestaltung beeinflusst. Zur Vergleichbarkeit des intravenösen Glucosetoleranztests sind die Festlegung und Einhaltung standardisierter Aufzuchtbedingungen mit standardisierten Rationen nötig. Die Beziehung zwischen den intravenösen Glucosetoleranztest-Parametern und den Nachkommenszuchtwerten für funktionelle Nutzungsdauer und Reproduktion wird durch die starken Umwelteffekte auf beiden Seiten des Algorithmus beeinflusst. Es werden keine signifikanten Beziehungen zwischen den Nachkommenszuchtwerten und den Glucosetoleranztestergebnissen festgestellt. Daher kann anhand der Nachkommenszuchtwerte keine Auskunft über den Anteil der genetisch determinierten Stoffwechselkapazität an Gesundheit und Fruchtbarkeit der Nachkommen erfolgen. Die getesteten Tiere wurden anhand ihrer Glucosehalbwertszeiten in Bullen mit hoher, niedriger und mittlerer Glucosehalbwertszeit eingeteilt. Die Nachkommenszuchtwerte wurden anschließend zwischen den Glucosehalbwertszeitgruppen verglichen. Auch hier wurden keine signifikanten Beziehungen beobachtet.



Die geringsten Heritabilitäten werden für die Parameter Glucosebasalwert ( $h^2 = 0,19$ ), Glucosemaximalwert ( $h^2 = 0,14$ ) und maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert ( $h^2 = 0,12$ ) berechnet. Daher sind diese Parameter als zusätzliche Zuchtwertinformationen ungeeignet.

Die Heritabilität der Parameter Glucoseflächenäquivalent ( $h^2 = 0,43$ ) und Glucosehalbwertszeit ( $h^2 = 0,4$ ) ist deutlich höher. Die ermittelten Heritabilitäten weisen auf einen mittleren genetischen Einfluss auf die Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests hin. Die Glucosehalbwertszeit ist der aussagekräftigste Glucosetoleranztest-Parameter über das individuelle Glucosehomöostasevermögen. Im Gegensatz zum etwas höher heritablen Glucoseflächenäquivalent unterliegt die Glucosehalbwertszeit nur geringen methodischen und rechnerischen Einflüssen. Somit ist die Glucosehalbwertszeit zur Charakterisierung der genetisch determinierten Reaktion auf einen Glucosestimulus im Glucosetoleranztest am besten geeignet.

Es konnte somit gezeigt werden, dass der Glucosetoleranztest bei Jungbullen als zusätzliches Selektionskriterium aufgrund der genetischen Determination in der Zuchtwertschätzung geeignet ist.

Zur Klärung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Glucosetoleranz und Tiergesundheit bedarf es weiterer Untersuchungen. Durch die Erhebung klinischer Befunde nach einem festgelegten Schlüssel an einer großen Töchterzahl könnte eine Aussage über die Beziehung der Glucoseabbaugeschwindigkeit der Vatertiere zu bei den Nachkommen auftretenden metabolischen Störungen sowie der Reproduktions- und Milchleistung der Töchter gemacht werden.

## 7. Summary

### *Investigating the heritability of glucose tolerance test parameters in young dairy bulls*

Objective of the study was the investigation of the intravenous glucose tolerance test in young dairy bulls as an additional selection criterion in breeding value estimation.

Response on glucose challenge in 541 bulls of the breed Deutsche Holstein within a defined period of 200 to 520 days of age on the basis of the intravenous glucose tolerance test is targeted on within this study. The time response course after glucose challenge was the basis for the creation of individual glucose curves. All parameters glucose basal value; maximum glucose levels, maximum glucose increase; glucose area under the curve and glucose half-life fulfilled the criteria of normal distribution after logarithmic transformation. The fixed effects of each parameter were determined with the software program VCE (Groeneveld et al. 2010). Subsequently the heritability coefficients of glucose tolerance test parameters were calculated with the program PEST (Groeneveld und Kovac 1990), adjusted by the effects of herd, year and season. Additionally the correlations between the progeny breeding values and the adjusted glucose tolerance test parameters were calculated. Insulin sensitivity and glucose absorption capacity, as well as basal glucose levels, are, in terms of phenotypic peculiarities with regard to intravenous glucose tolerance test parameters, influenced by feed rations. In order to make intravenous glucose tolerance test comparisons it is necessary to determine and maintain standardized breeding conditions with standardized rations. The relationship between intravenous glucose tolerance test parameters and the offspring breeding values for functional useful life, reproduction and calving ease, is subjected to a high influence of environmental effects on both sides of the algorithm. There are no significant correlations between the progeny breeding values and the results of glucose tolerance tests.

Thus it is not possible to establish a statement on the proportion of the genetically determined metabolic capacity in the health and reproductiveness of progeny on the basis of progeny breeding values. The tested animals were divided in groups of bulls with high, low and medium mean glucose half-life. The progeny breeding values were compared between those groups. Here as well were no significant relations observed.

The least heritabilities were calculated for the parameters glucose basal value ( $h^2 = 0,19$ ), maximum glucose level ( $h^2 = 0,14$ ) and maximum glucose increase ( $h^2 = 0,12$ ). Thus those parameters are not qualified as a additional breeding value information. The heritability of the parameters glucose are under the curve ( $h^2 = 0,43$ )

and glucose half-life ( $h^2 = 0,4$ ) is significantly higher. The determined heritabilities indicate a medium genetic influence on the parameters of the intravenous glucose tolerance tests. The glucose half-life is the most meaningful glucose tolerance test parameter about the individual glucose homeostasis capacity. In contrast to the slightly higher heritable glucose area under the curve there are only minor methodical and mathematical influences on the glucose half-life. Therefore the glucose half-life is the best suited parameter for the characterization of the genetically determined reaction on a glucose stimulus in the glucose tolerance test. So it could be shown that the glucose tolerance test in young bulls is suited as an additional selection criterion in breeding value estimation because of its genetically determination.

To clarify the question about a relation between glucose tolerance and animal welfare further investigations are necessary. By the collection of clinical data in a large daughter count according to a rule a statement could be made on the relation of the glucose elimination rate of the sires to metabolic disruptions of the progeny as well as reproductive and milk performance of the daughters.

## Literaturverzeichnis

ADLER, B.; AUMANN, J.; BONGARTZ, B.; BREVES, G.; BÜSCHER, W.; CRAMER, H.; FEDDERSEN, E.; HOEDEMAKER, M.; KÖNIG, S.; MARTENS, H.; MARQUARDT, O.-W.; REINSCH, N.; STUBBEMANN, J.; SÜDEKUM, K.-H.; SWALVE, H. H.; RÖHRMOSER, G.; RÖMER, A.; WEIDEL, A.; WITKOWSKI, G. (2013):

"Die Tierzucht im Spannungsfeld von Leistung und Tiergesundheit – interdisziplinäre Betrachtungen am Beispiel der Rinderzucht."

Stellungnahme der DGfZ-Projektgruppe „Ökonomie und Tiergesundheit“

ADR (2013):

Rinderproduktion in Deutschland 2012.

Arbeitsgemeinschaft Deutsche Rinderzüchter e.V.

AEBERHARD, K.; BRUCKMAIER, R. M.; BLUM, J. W. (2001):

Metabolic, enzymatic and endocrine status in high-yielding dairy cows-Part 2.

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 48(2): 111-127.

AL-TRAD, B.; WITTEK, T.; GABEL, G.; FURLL, M.; REISBERG, K.; ASCHENBACH, J. R. (2010):

Activity of hepatic but not skeletal muscle carnitine palmitoyltransferase enzyme is depressed by intravenous glucose infusions in lactating dairy cows.

J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 94(6): 685-695.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. (1998):

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.

Diabet Med. 15(7): 539-553.

ALMON, R. R.; DUBOIS, D. C.; JIN, J. Y.; JUSKO, W. J. (2005):

Temporal profiling of the transcriptional basis for the development of corticosteroid-induced insulin resistance in rat muscle.

J Endocrinol. 184(1): 219-232.

ANDERSEN, J. B.; FRIGGENS, N. C.; LARSEN, T.; VESTERGAARD, M.; INGVARTSEN, K. L. (2004):

Effect of energy density in the diet and milking frequency on plasma metabolites and hormones in early lactation dairy cows.

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 51(2): 52-57.

ANDERSEN, J. B.; MASHEK, D. G.; LARSEN, T.; NIELSEN, M. O.; INGVARTSEN, K. L. (2002):

Effects of hyperinsulinaemia under euglycaemic condition on liver fat metabolism in dairy cows in early and mid-lactation.

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 49(2): 65-71.

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

Determination of serum insulin concentration during intravenous glucose tolerance testing of healthy bulls.

Am J Vet Res. 61(1): 61-63.

ANDREWS, R. C.; WALKER, B. R. (1999):

Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets.

Clin Sci (Lond). 96(5): 513-523.

ASCHENBACH, J. R.; KRISTENSEN, N. B.; DONKIN, S. S.; HAMMON, H. M.; PENNER, G. B. (2010):

Gluconeogenesis in dairy cows: the secret of making sweet milk from sour dough. *IUBMB Life*. 62(12): 869-877.

ASL, A. N.; NAZIFI, S.; GHASRODASHTI, A. R.; OLYAEE, A. (2011):

Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis.

*Prev Vet Med*. 100(1): 38-43.

BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMORGANT, S.; LAIGNEAU, J. P.; BORTOLUZZI, M. N.; MOIZO, L.; LEHY, T.; GUERRE-MILLO, M.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; LEWIN, M. J. (1998):

The stomach is a source of leptin.

*Nature*. 394(6695): 790-793.

BAHR, M. J.; OCKENGA, J.; BOKER, K. H.; MANNS, M. P.; TIETGE, U. J. (2006):

Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance.

*Am J Physiol Endocrinol Metab*. 291(2): E199-206.

BAKIRTI, K.; BELFORT, G.; LOPEZ-COVIELLA, I.; KURUPPU, D.; CAO, L.; ABEL, E. D.; BROWNELL, A. L.; KANDROR, K. V. (2009):

Cerebellar neurons possess a vesicular compartment structurally and functionally similar to Glut4-storage vesicles from peripheral insulin-sensitive tissues.

*J Neurosci*. 29(16): 5193-5201.

BARTHEL, A.; SCHERBAUM, W. A.; BORNSTEIN, S. R. (2003):

Neue Aspekte zur insulin- und steroidvermittelten Regulation der hepatischen Glucoseproduktion und zu Mechanismen des Steroiddiabetes.

*Medizinische Klinik*. 98(5): 283-286.

BASTARD, J. P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M. J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. (2006):

Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance.

*Eur Cytokine Netw*. 17(1): 4-12.

BEAM, S. W.; BUTLER, W. R. (1997):

Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat.

*Biol Reprod*. 56(1): 133-142.

BEHN, H. (2010):

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

Dissertation, Klinik für Klauentiere des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, 2010.

BELL, A. W.; BAUMAN, D. E. (1997):

Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation.

*J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2(3): 265-278.

- BERGSTEN, P.; LIN, J.; WESTERLUND, J. (1998):  
Pulsatile insulin release: role of cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> oscillations.  
Diabetes Metab. 24(1): 41-45.
- BERNING, R. (2004):  
Auswirkungen der alimentären Supplementation n6- und n3- ungesättigter Lipide auf die pankreatische und periphere Insulinresponse bei Rindern: Untersuchungen mit der hyperglykämischen und der euglykämisch-hyperinsulinämischen Clap- Technik.  
Dissertation, Klinik für Rinder und Institut für Physiologie Chemie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 2004.
- BERTICS, S. J.; GRUMMER, R. R.; CADORNIGA-VALINO, C.; STODDARD, E. E. (1992):  
Effect of prepartum dry matter intake on liver triglyceride concentration and early lactation.  
J Dairy Sci. 75(7): 1914-1922.
- 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 tests in Jersey cows.  
J Dairy Sci. 79(12): 2182-2188.
- BILBY, T. R.; SOZZI, A.; LOPEZ, M. M.; SILVESTRE, F. T.; EALY, A. D.; STAPLES, C. R.; THATCHER, W. W. (2006):  
Pregnancy, bovine somatotropin, and dietary n-3 fatty acids in lactating dairy cows: I. Ovarian, conceptus, and growth hormone-insulin-like growth factor system responses.  
J Dairy Sci. 89(9): 3360-3374.
- BLOCK, S. S.; BUTLER, W. R.; EHRHARDT, R. A.; BELL, A. W.; VAN AMBURGH, M. E.; BOISCLAIR, Y. R. (2001):  
Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance.  
J Endocrinol. 171(2): 339-348.
- BLOOM, S. R.; POLAK, J. M. (1987):  
Somatostatin.  
Br Med J (Clin Res Ed). 295(6593): 288-290.
- BLUM, J. W.; BRUCKMAIER, R. M.; VACHER, P. Y. (1999):  
Insulin-dependent whole-body glucose utilization and insulin-responses to glucose in week 9 and week 19 of lactation in dairy cows fed rumen-protected crystalline fat or free fatty acids.  
Domest Anim Endocrinol. 16(2): 123-134.
- BOSSAERT, P.; LEROY, J. L.; DE VliegHER, S.; OPSOMER, G. (2008):  
Interrelations between glucose-induced insulin response, metabolic indicators, and time of first ovulation in high-yielding dairy cows.  
J Dairy Sci. 91(9): 3363-3371.
- BREMMER, D. R.; TROWER, S. L.; BERTICS, S. J.; BESONG, S. A.; BERNABUCCI, U.; GRUMMER, R. R. (2000):  
Etiology of fatty liver in dairy cattle: effects of nutritional and hormonal status on hepatic microsomal triglyceride transfer protein.  
J Dairy Sci. 83(10): 2239-2251.

- BURKERT, O. (1998):  
Untersuchungen zum intravenösen und modifizierten Glukosetoleranztest bei Zuchtbullen.  
Dissertation, Klinik für Klauentiere des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, 1998.
- BUTLER, S. T.; MARR, A. L.; PELTON, S. H.; RADCLIFF, R. P.; LUCY, M. C.; BUTLER, W. R. (2003):  
Insulin restores GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A.  
J Endocrinol. 176(2): 205-217.
- BUTLER, S. T.; PELTON, S. H.; BUTLER, W. R. (2004):  
Insulin increases 17 beta-estradiol production by the dominant follicle of the first postpartum follicle wave in dairy cows.  
Reproduction. 127(5): 537-545.
- CANFIELD, R. W.; BUTLER, W. R. (1991):  
Energy balance, first ovulation and the effects of naloxone on LH secretion in early postpartum dairy cows.  
J Anim Sci. 69(2): 740-746.
- CARTER, S.; CARON, A.; RICHARD, D.; PICARD, F. (2013):  
Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients.  
Clin Interv Aging. 8: 829-844.
- CEBRA, C. K.; TORNQUIST, S. J.; VAN SAUN, R. J.; SMITH, B. B. (2001):  
Glucose tolerance testing in llamas and alpacas.  
Am J Vet Res. 62(5): 682-686.
- CHAGAS, L. M.; LUCY, M. C.; BACK, P. J.; BLACHE, D.; LEE, J. M.; GORE, P. J.; SHEAHAN, A. J.; ROCHE, J. R. (2009):  
Insulin resistance in divergent strains of Holstein-Friesian dairy cows offered fresh pasture and increasing amounts of concentrate in early lactation.  
J Dairy Sci. 92(1): 216-222.
- CHELIKANI, P. K.; AMBROSE, D. J.; KEISLER, D. H.; KENNELLY, J. J. (2009):  
Effects of dietary energy and protein density on plasma concentrations of leptin and metabolic hormones in dairy heifers.  
J Dairy Sci. 92(4): 1430-1441.
- CHUA, S. C., JR.; CHUNG, W. K.; WU-PENG, X. S.; ZHANG, Y.; LIU, S. M.; TARTAGLIA, L.; LEIBEL, R. L. (1996):  
Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor.  
Science. 271(5251): 994-996.
- CORL, B. A.; BUTLER, S. T.; BUTLER, W. R.; BAUMAN, D. E. (2006):  
Short communication: Regulation of milk fat yield and fatty acid composition by insulin.  
J Dairy Sci. 89(11): 4172-4175.
- CRIPPS, R. L.; GREEN, L. R.; THOMPSON, J.; MARTIN-GRONERT, M. S.; MONK, M.; SHELDON, I. M.; HANSON, M. A.; HALES, C. N.; OZANNE, S. E. (2008):  
The effect of maternal body condition score before and during pregnancy on the glucose tolerance of adult sheep offspring.

Reprod Sci. 15(5): 448-456.

DE BOER, G.; ROBINSON, P. H.; KENNELLY, J. J. (1991):  
Hormonal responses to bovine somatotropin and dietary protein in early lactation dairy cows.  
J Dairy Sci. 74(8): 2623-2632.

DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. (1979):  
Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.  
Am J Physiol. 237(3): 214-223.

DEINHOFER, M.; WEISSENBOCK, H. (1998):  
Diagnosis of diabetes mellitus in a bull by means of butyrate infusion.  
Zentralbl Veterinarmed A. 45(5): 287-292.

DENBOW, C. J.; PERERA, K. S.; GWAZDAUSKAS, F. C.; AKERS, R. M.; PEARSON, R. E.; MCGILLIARD, M. L. (1986):  
Effect of season and stage of lactation on plasma insulin and glucose following glucose injection in Holstein cattle.  
J Dairy Sci. 69(1): 211-216.

DIRKSEN, G. (2006):  
Krankheiten der Verdauungsorgane und der Bauchwand.  
In: Dirksen, G., Gründer, H.-D. und Stöber, M. (Hrsg.): Innere Medizin und Chirurgie des Rindes;  
Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co, Stuttgart, 2006.

DOCKRAY, G. J. (2012):  
Cholecystokinin.  
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 19(1): 8-12.

DOLL, K.; SICKINGER, M.; SEEGER, T. (2009):  
New aspects in the pathogenesis of abomasal displacement.  
Vet J. 181(2): 90-96.

DOMBROWSKI, L.; MARETTE, A. (1995):  
Marked depletion of GLUT4 glucose transporters in transverse tubules of skeletal muscle from streptozotocin-induced diabetic rats.  
FEBS Lett. 374(1): 43-47.

DUELLI, R.; KUSCHINSKY, W. (2001):  
Brain glucose transporters: relationship to local energy demand.  
News Physiol Sci. 16: 71-6.

DUFFIELD, T. (2000):  
Subclinical ketosis in lactating dairy cattle.  
Vet Clin North Am Food Anim Pract. 16(2): 231-253.

DUFFIELD, T. F.; LISSEMORE, K. D.; MCBRIDE, B. W.; LESLIE, K. E. (2009):  
Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production.  
J Dairy Sci. 92(2): 571-580.

EISENHOFER, G.; KOPIN, I. J.; GOLDSTEIN, D. S. (2004):  
Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine.



Pharmacol Rev. 56(3): 331-349.

ELMAHDI, B.; SALLMANN, H. P.; FUHRMANN, H.; VON ENGELHARDT, W.; KASKE, M. (1997):

Comparative aspects of glucose tolerance in camels, sheep, and ponies. *Comp Biochem Physiol A Physiol.* 118(1): 147-151.

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

Metabolic overload tests in dairy cattle in evaluating performance ability. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 95(7): 268-271.

FASSHAUER, M.; PASCHKE, R. (2003):

Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia.* 46(12): 1594-1603.

FERLAY, A.; MARTIN, B.; PRADEL, P.; COULON, J. B.; CHILLIARD, Y. (2006):

Influence of grass-based diets on milk fatty acid composition and milk lipolytic system in Tarentaise and Montbeliarde cow breeds. *J Dairy Sci.* 89(10): 4026-4041.

FLORANT, G. L.; HEALY, J. E. (2012):

The regulation of food intake in mammalian hibernators: a review. *J Comp Physiol B.* 182(4): 451-467.

FRANCIS, S. M.; BICKERSTAFFE, R. (1996):

The insulin status of sheep with genetic differences in glucose clearance. *Domest Anim Endocrinol.* 13(2): 171-184.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. (1998):

Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 395(6704): 763-770.

FRIGGENS, N. C.; BERG, P.; THEILGAARD, P.; KORSGAARD, I. R.; INGVARTSEN, K. L.; LOVENDAHL, P.; JENSEN, J. (2007):

Breed and parity effects on energy balance profiles through lactation: evidence of genetically driven body energy change. *J Dairy Sci.* 90(11): 5291-5305.

FUHRMANN, H.; EULITZ-MEDER, C.; GELDERMANN, H.; SALLMANN, H. P. (1989):

The evaluation of hormone and metabolite profiles after the infusion of glucose, propionate and butyrate in cattle. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 102(6): 188-193.

GARRETT, R. H.; GRISHAM, C. M. (2010):

Biochemistry. Brooks/Cole Publishing Company. Independence.

GEISHAUSER, T. (1995):

Abomasal displacement in the bovine--a review on character, occurrence, aetiology and pathogenesis. *Zentralbl Veterinarmed A.* 42(4): 229-251.

GERBER, M.; BOETTNER, A.; SEIDEL, B.; LAMMERT, A.; BAR, J.; SCHUSTER, E.; THIERY, J.; KIESS, W.; KRATZSCH, J. (2005):

Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance.

J Clin Endocrinol Metab. 90(8): 4503-4509.

GONZALEZ, F. D.; MUINO, R.; PEREIRA, V.; CAMPOS, R.; BENEDITO, J. L. (2011):  
Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function  
during early lactation in high-yielding dairy cows.  
J Vet Sci. 12(3): 251-5.

GÖRNER, S. (2009):  
Experimentelle Untersuchungen zu fütterungsabhängigen Einflussfaktoren auf die  
Ergebnisse des Glukosetoleranztests bei Jungbullen, Ochsen und Färsen.  
Dissertation, Klinik für Klautiere des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie  
Universität Berlin, 2009.

GROENEVELD, E.; KOVAC, M. (1990):  
A Generalized Computing Procedure for setting Up and Solving Mixed Linear  
Models.  
J Dairy Sci. (73): 513-531.

GROENEVELD, E.; KOVAC, M.; GARCIA-CORTEZ, A. (2010):  
VCE-6.0.

GRONEMEYER, H. (1992):  
Control of transcription activation by steroid hormone receptors.  
FASEB J. 6(8): 2524-2529.

GULAY, M. S.; HAYEN, M. J.; TEIXEIRA, L. C.; WILCOX, C. J.; HEAD, H. H. (2003):  
Responses of Holstein cows to a low dose of somatotropin (bST) prepartum and  
postpartum.  
J Dairy Sci. 86(10): 3195-3205.

HAGEMAN, R. S.; WAGENER, A.; HANTSCH, C.; SVENSON, K. L.; CHURCHILL, G. A.;  
BROCKMANN, G. A. (2010):  
High-fat diet leads to tissue-specific changes reflecting risk factors for diseases in  
DBA/2J mice.  
Physiol Genomics. 42(1): 55-66.

HAMMON, H. M.; BELLMANN, O.; VOIGT, J.; SCHNEIDER, F.; KUHN, C. (2007):  
Glucose-dependent insulin response and milk production in heifers within a  
segregating resource family population.  
J Dairy Sci. 90(7): 3247-54.

HAMMON, H. M.; METGES, C. C.; SCHULZ, A.; JUNGHANS, P.; STEINHOFF, J.;  
SCHNEIDER, F.; PFUHL, R.; BRUCKMAIER, R. M.; WEIKARD, R.; KUHN, C. (2010):  
Differences in milk production, glucose metabolism, and carcass composition of 2  
Charolais x Holstein F2 families derived from reciprocal paternal and maternal  
grandsire crosses.  
J Dairy Sci. 93(7): 3007-3018.

HAMMON, H. M.; STURMER, G.; SCHNEIDER, F.; TUCHSCHERER, A.; BLUM, H.;  
ENGELHARD, T.; GENZEL, A.; STAUFENBIEL, R.; KANITZ, W. (2009):  
Performance and metabolic and endocrine changes with emphasis on glucose  
metabolism in high-yielding dairy cows with high and low fat content in liver after  
calving.  
J Dairy Sci. 92(4): 1554-1566.

HASEGAWA, S.; SAKO, T.; KOYAMA, H.; MOTOYOSHI, S. (1992):  
Glucose utilization in cats, dogs and cows measured by euglycemic insulin clamp technique.  
J Vet Med Sci. 54(3): 583-584.

HELLMAN, B. (2009):  
Pulsatility of insulin release--a clinically important phenomenon.  
Ups J Med Sci. 114(4): 193-205.

HERDT, T. H. (2000):  
Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver.  
Vet Clin North Am Food Anim Pract. 16(2): 215-230.

HERZOG, K. (2001):  
Versuche zur pankreatischen Insulin- Response von trockenstehenden und laktierenden Kühen sowie Kühen mit Leberverfettung mittels intravenösem Glucosetoleranztest und hyperglykämischer Clamp- Technik.  
Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2001.

HIGDON, H. L., 3RD; PARNELL, P. G.; HILL, J. E.; SPITZER, J. C. (2001):  
Streptozocin-induced pancreatic islet destruction in beef cows.  
Vet Pathol. 38(6): 715-720.

HIVERT, M. F.; SULLIVAN, L. M.; FOX, C. S.; NATHAN, D. M.; D'AGOSTINO, R. B., SR.; WILSON, P. W.; MEIGS, J. B. (2008):  
Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance.  
J Clin Endocrinol Metab. 93(8): 3165-3172.

HOLST, J. J. (1997):  
Enteroglucagon.  
Annu Rev Physiol. 59: 257-271.

HOLST, J. J.; GROMADA, J. (2004):  
Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 287(2): 199-206.

HOLTENIUS, P.; TRAVEN, M. (1990):  
Impaired glucose tolerance and heterogeneity of insulin responses in cows with abomasal displacement.  
Zentralbl Veterinarmed A. 37(6): 445-451.

HOSTETTLER-ALLEN, R.; TAPPY, L.; BLUM, J. W. (1993):  
Enhanced insulin-dependent glucose utilization in iron-deficient veal calves.  
J Nutr. 123(10): 1656-1667.

HOSTETTLER-ALLEN, R. L.; TAPPY, L.; BLUM, J. W. (1994):  
Insulin resistance, hyperglycemia, and glucosuria in intensively milk-fed calves.  
J Anim Sci. 72(1): 160-173.

HUGI, D.; BRUCKMAIER, R. M.; BLUM, J. W. (1997):  
Insulin resistance, hyperglycemia, glucosuria, and galactosuria in intensively milk-fed calves: dependency on age and effects of high lactose intake.  
J Anim Sci. 75(2): 469-482.

ICAR (2012):

"ICAR guidelines for Recording, Evaluation and Genetic Improvement of Health Traits."

Version 1.4., Abgerufen am: 11.04.2014, von <http://www.icar.org/Documents/Rules%20and%20regulations/Amendments%20012/Recording,%20Evaluation%20and%20Genetic%20Improvement%20of%20health%20traits.pdf>.

IWASAKI, Y.; YADA, T. (2012):

Vagal afferents sense meal-associated gastrointestinal and pancreatic hormones: mechanism and physiological role.

Neuropeptides. 46(6): 291-297.

JAAKSON, H.; LING, K.; SAMARUTEL, J.; ILVES, A.; KAART, T.; KART, O. (2010):

Field trial on glucose-induced insulin and metabolite responses in Estonian Holstein and Estonian Red dairy cows in two herds.

Acta Vet Scand. 52: 4.

JAIN, R. N.; SAMUELSON, L. C. (2006):

Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 291(5): 762-765.

JOOST, H. G.; BELL, G. I.; BEST, J. D.; BIRNBAUM, M. J.; CHARRON, M. J.; CHEN, Y. T.; DOEGE, H.; JAMES, D. E.; LODISH, H. F.; MOLEY, K. H.; MOLEY, J. F.; MUECKLER, M.; ROGERS, S.; SCHURMANN, A.; SEINO, S.; THORENS, B. (2002):

Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators.

Am J Physiol Endocrinol Metab. 282(4): 974-976.

JOOST, H. G.; THORENS, B. (2001):

The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review).

Mol Membr Biol. 18(4): 247-256.

KAHN, C. R. (1978):

Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction.

Metabolism. 27(12 Suppl 2): 1893-1902.

KALSBECK, A.; FLIERS, E. (2013):

Daily regulation of hormone profiles.

Handb Exp Pharmacol(217): 185-226.

KANDROR, K. V.; CODERRE, L.; PUSHKIN, A. V.; PILCH, P. F. (1995):

Comparison of glucose-transporter-containing vesicles from rat fat and muscle tissues: evidence for a unique endosomal compartment.

Biochem J. 307 ( Pt 2): 383-390.

KASKE, M.; ELMAHDI, B.; VON ENGELHARDT, W.; SALLMANN, H. P. (2001):

Insulin responsiveness of sheep, ponies, miniature pigs and camels: results of hyperinsulinemic clamps using porcine insulin.

J Comp Physiol B. 171(7): 549-556.

KEYS, J. R.; KOCH, W. J. (2004):

The adrenergic pathway and heart failure.

Recent Prog Horm Res. 59: 13-30.

KIM, J. Y.; VAN DE WALL, E.; LAPLANTE, M.; AZZARA, A.; TRUJILLO, M. E.; HOFMANN, S. M.; SCHRAW, T.; DURAND, J. L.; LI, H.; LI, G.; JELICKS, L. A.; MEHLER, M. F.; HUI, D. Y.; DESHAIES, Y.; SHULMAN, G. I.; SCHWARTZ, G. J.; SCHERER, P. E. (2007): Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue.

J Clin Invest. 117(9): 2621-2637.

KITCHEN, D. L.; ROUSSEL, A. (1990):

Type-I diabetes mellitus in a bull.

J Am Vet Med Assoc. 197(6): 761-763.

KNOWLTON, K. F.; DAWSON, T. E.; GLENN, B. P.; HUNTINGTON, G. B.; ERDMAN, R. A. (1998):

Glucose metabolism and milk yield of cows infused abomasally or ruminally with starch.

J Dairy Sci. 81(12): 3248-3258.

KOMATSU, T.; ITOH, F.; KUSHIBIKI, S.; HODATE, K. (2005):

Changes in gene expression of glucose transporters in lactating and nonlactating cows.

J Anim Sci. 83(3): 557-564.

KRAFT, W.; DÜRR (2005):

Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.

Schattauer. Stuttgart.

KREMER, J. (2009):

Einfluss der Dauer der Nüchternzeit auf das Ergebnis im intravenösen Glukosetoleranztest beim weiblichen Jungrind.

Dissertation, Klinik für Klauentiere des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, 2009.

KWON, H.; PESSIN, J. E. (2013):

Adipokines mediate inflammation and insulin resistance.

Front Endocrinol (Lausanne). 4: 71.

LAHANN, P.; VOIGT, J.; KUHN, C.; PFUHL, R.; METGES, C. C.; JUNGHANS, P.; SCHONHUSEN, U.; HAMMON, H. M. (2010):

Energy expenditure, urea kinetics, and body weight gain within a segregating resource family population.

J Dairy Sci. 93(11): 5118-5128.

LEIMANN, E. (2001):

Untersuchungen zu Stoffwechselreaktionen beim hungerbelasteten Milchrindbull.

Dissertation, Klinik für Klauentiere des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, 2001.

LEMOUQUET, S.; RIGOUT, S.; BACH, A.; RULQUIN, H.; BLUM, J. W. (2004):

Glucose metabolism in lactating cows in response to isoenergetic infusions of propionic acid or duodenal glucose.

J Dairy Sci. 87(6): 1767-1777.

LEON-CABRERA, S.; SOLIS-LOZANO, L.; SUAREZ-ALVAREZ, K.; GONZALEZ-CHAVEZ, A.; BEJAR, Y. L.; ROBLES-DIAZ, G.; ESCOBEDO, G. (2013):

Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings.  
Front Integr Neurosci. 7: 62.

LÖFFLER, G.; PETRIDES, P. E. (2002):  
Biochemie und Pathobiochemie.  
Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York.

LOHRENZ, A. K.; DUSKE, K.; SCHNEIDER, F.; NURNBERG, K.; LOSAND, B.; SEYFERT, H. M.; METGES, C. C.; HAMMON, H. M. (2010):  
Milk performance and glucose metabolism in dairy cows fed rumen-protected fat during mid lactation.  
J Dairy Sci. 93(12): 5867-5876.

LOPES, A. S.; BUTLER, S. T.; GILBERT, R. O.; BUTLER, W. R. (2007):  
Relationship of pre-ovulatory follicle size, estradiol concentrations and season to pregnancy outcome in dairy cows.  
Anim Reprod Sci. 99(1-2): 34-43.

LOPEZ, H.; SATTER, L. D.; WILTBANK, M. C. (2004):  
Relationship between level of milk production and estrous behavior of lactating dairy cows.  
Anim Reprod Sci. 81(3-4): 209-223.

LORZ, A.; METZGER, E. (2007):  
Tierschutzgesetz: Tierschutzgesetz mit allgemeiner Verwaltungsvorschrift, Rechtsverordnungen und Europäischen Übereinkommen sowie Erläuterungen des Art. 20a GG; Kommentar.  
Beck C. H. München.

LUO, W.; GUMEN, A.; HAUGHIAN, J. M.; WILTBANK, M. C. (2011):  
The role of luteinizing hormone in regulating gene expression during selection of a dominant follicle in cattle.  
Biol Reprod. 84(2): 369-378.

LUPOLI, B.; JOHANSSON, B.; UVNAS-MOBERG, K.; SVENNERSTEN-SJAUNJA, K. (2001):  
Effect of suckling on the release of oxytocin, prolactin, cortisol, gastrin, cholecystokinin, somatostatin and insulin in dairy cows and their calves.  
J Dairy Res. 68(2): 175-187.

LUTZ, T. A.; WOODS, S. C. (2012):  
Overview of animal models of obesity.  
Curr Protoc Pharmacol. Chapter 5: 61.

MACRAE, A. I.; WHITAKER, D. A.; BURROUGH, E.; DOWELL, A.; KELLY, J. M. (2006):  
Use of metabolic profiles for the assessment of dietary adequacy in UK dairy herds.  
Vet Rec. 159(20): 655-661.

MAEDA, N.; SHIMOMURA, I.; KISHIDA, K.; NISHIZAWA, H.; MATSUDA, M.; NAGARETANI, H.; FURUYAMA, N.; KONDO, H.; TAKAHASHI, M.; ARITA, Y.; KOMURO, R.; OUCHI, N.; KIHARA, S.; TOCHINO, Y.; OKUTOMI, K.; HORIE, M.; TAKEDA, S.; AOYAMA, T.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. (2002):  
Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30.  
Nat Med. 8(7): 731-737.

MALO, E.; UKKOLA, O.; JOKELA, M.; MOILANEN, L.; KAHONEN, M.; NIEMINEN, M. S.; SALOMAA, V.; JULA, A.; KESANIEMI, Y. A. (2011):  
Resistin is an indicator of the metabolic syndrome according to five different definitions in the Finnish Health 2000 survey.  
Metab Syndr Relat Disord. 9(3): 203-210.

MANSFELD, R.; GRÜNEBERG, W.; THIEMANN, E.; E., G. (1996):  
Statistische Auswertungen zur Nutzung von Stoffwechselprofilen in der Herdendiagnostik in Milcherzeugerbetrieben.  
Züchtungskunde. 68 (5): 325-345.

MARGER, M. D.; SAIER, M. H., JR. (1993):  
A major superfamily of transmembrane facilitators that catalyse uniport, symport and antiport.  
Trends Biochem Sci. 18(1): 13-20.

MASHEK, D. G.; INGVARSEN, K. L.; ANDERSEN, J. B.; VESTERGAARD, M.; LARSEN, T. (2001):  
Effects of a four-day hyperinsulinemic-euglycemic clamp in early and mid-lactation dairy cows on plasma concentrations of metabolites, hormones, and binding proteins.  
Domest Anim Endocrinol. 21(3): 169-185.

MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. (2013):  
Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases.  
Rev Endocr Metab Disord.

MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; KIHARA, S.; SHIMOMURA, I. (2004):  
Adiponectin and metabolic syndrome.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 24(1): 29-33.

MATTHE, A.; LEBZIEN, P.; HRIC, I.; FLACHOWSKY, G.; SOMMER, A. (2001):  
Effect of starch application into the proximal duodenum of ruminants on starch digestibility in the small and total intestine.  
Arch Tierernahr. 55(4): 351-369.

MATTMILLER, S. A.; CORL, C. M.; GANDY, J. C.; LOOR, J. J.; SORDILLO, L. M. (2011):  
Glucose transporter and hypoxia-associated gene expression in the mammary gland of transition dairy cattle.  
J Dairy Sci. 94(6): 2912-2922.

MCART, J. A.; NYDAM, D. V.; OETZEL, G. R. (2012):  
Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle.  
J Dairy Sci. 95(9): 5056-5066.

MEIER, S.; KOLVER, E. S.; VERKERK, G. A.; ROCHE, J. R. (2010):  
Effects of divergent Holstein-Friesian strain and diet on diurnal patterns of plasma metabolites and hormones.  
J Dairy Res. 77(4): 432-437.

MIKULA, R.; NOWAK, W.; JASKOWSKI, J. M.; MACKOWIAK, P.; OSZMALEK, E. P. (2011):  
Effects of different starch sources on metabolic profile, production and fertility parameters in dairy cows.  
Pol J Vet Sci. 14(1): 55-64.

- MILLER, P. J.; FINUCANE, K. A.; HUGHES, M.; ZHAO, F. Q. (2005):  
Cloning and expression of bovine glucose transporter GLUT12.  
Mamm Genome. 16(11): 873-883.
- MIR, P. S.; MIR, Z.; KUBERT, P. S.; GASKINS, C. T.; MARTIN, E. L.; DODSON, M. V.;  
CALLES, J. A.; JOHNSON, K. A.; BUSBOOM, J. R.; WOOD, A. J.; PITTENGER, G. J.;  
REEVES, J. J. (2002):  
Growth, carcass characteristics, muscle conjugated linoleic acid (CLA) content,  
and response to intravenous glucose challenge in high percentage Wagyu,  
Wagyu x Limousin, and Limousin steers fed sunflower oil-containing diet.  
J Anim Sci. 80(11): 2996-3004.
- MUECKLER, M. (1994):  
Facilitative glucose transporters.  
Eur J Biochem. 219(3): 713-725.
- MUECKLER, M.; THORENS, B. (2013):  
The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters.  
Mol Aspects Med. 34(2-3): 121-138.
- MURONDOTI, A.; JORRITSMA, R.; BEYNEN, A. C.; WENSING, T.; GEELEN, M. J.  
(2004a):  
Activities of the enzymes of hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows  
with induced fatty liver.  
J Dairy Res. 71(2): 129-134.
- MURONDOTI, A.; JORRITSMA, R.; BEYNEN, A. C.; WENSING, T.; GEELEN, M. J.  
(2004b):  
Unrestricted feed intake during the dry period impairs the postpartum oxidation  
and synthesis of fatty acids in the liver of dairy cows.  
J Dairy Sci. 87(3): 672-679.
- MURONDOTI, A.; VAN DER KOLK, J. H.; VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S. (1999):  
Type 1 diabetes mellitus in a pregnant heifer persistently infected with bovine viral  
diarrhoea virus.  
Vet Rec. 144(10): 268-269.
- NAFIKOV, R. A.; AMETAJ, B. N.; BOBE, G.; KOEHLER, K. J.; YOUNG, J. W.; BEITZ, D.  
C. (2006):  
Prevention of fatty liver in transition dairy cows by subcutaneous injections of  
glucagon.  
J Dairy Sci. 89(5): 1533-1545.
- NDIBUALONJI, B. B.; DEHARENG, D.; BECKERS, F.; VAN EENAEME, C.; GODEAU, J. M.  
(1997):  
Continuous profiles and within-day variations of metabolites and hormones in  
cows fed diets varying in alimentary supplies before short-term feed deprivation.  
J Anim Sci. 75(12): 3262-3277.
- NEBEL, R. L.; MCGILLIARD, M. L. (1993):  
Interactions of high milk yield and reproductive performance in dairy cows.  
J Dairy Sci. 76(10): 3257-3268.
- NORDQUIST, L.; JOHANSSON, M. (2008):  
Proinsulin C-peptide: friend or foe in the development of diabetes-associated  
complications?



Vasc Health Risk Manag. 4(6): 1283-1288.

O'BRIEN, M. D.; RHOADS, R. P.; SANDERS, S. R.; DUFF, G. C.; BAUMGARD, L. H. (2010):

Metabolic adaptations to heat stress in growing cattle.  
Domest Anim Endocrinol. 38(2): 86-94.

O'DONNELL, J.; ZEPPEFELD, D.; MCCONNELL, E.; PENA, S.; NEDERGAARD, M. (2012):

Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance.  
Neurochem Res. 37(11): 2496-2512.

OIKONOMOU, G.; VALERGAKIS, G. E.; ARSENOS, G.; ROUBIES, N.; BANOS, G. (2008):  
Genetic profile of body energy and blood metabolic traits across lactation in primiparous Holstein cows.

J Dairy Sci. 91(7): 2814-22.

OPINTO, G.; NATALICCHIO, A.; MARCHETTI, P. (2013):

Physiology of incretins and loss of incretin effect in type 2 diabetes and obesity.  
Arch Physiol Biochem. 119(4): 170-178.

OPSOMER, G.; WENSING, T.; LAESENS, H.; CORYN, M.; DE KRUIF, A. (1999):

Insulin resistance: the link between metabolic disorders and cystic ovarian disease in high yielding dairy cows?  
Anim Reprod Sci. 56(3-4): 211-222.

OSMAN, M. A.; ALLEN, P. S.; BOBE, G.; COETZEE, J. F.; ABUZAID, A.; KOEHLER, K.; BEITZ, D. C. (2010):

Chronic metabolic responses of postpartal dairy cows to subcutaneous glucagon injections, oral glycerol, or both.  
J Dairy Sci. 93(8): 3505-3512.

OWENS, F. N.; SAPIENZA, D. A.; HASSEN, A. T. (2010):

Effect of nutrient composition of feeds on digestibility of organic matter by cattle: a review.  
J Anim Sci. 88(13 Suppl): 151-169.

PANICKE, L.; FISCHER, E.; FISCHER, B.; STAUFENBIEL, R. (2003):

Schätzung des Prüfniveaus metabolischer Merkmale beim Glucose-Toleranz-Test (GTT) bei Jungbullen.  
Arch. Tierz. Dummerstorf. 46 (2): 167-176.

PANICKE, L. S., R.; BURKERT, O.; FISCHER, E.; REINHARDT, F. (2000):

Zusammenhang zwischen Parametern des Glukosetoleranztestes bei Jungbullen und deren Nachkommenschaftswert.  
Arch Tierz. 43 (3): 231-239.

PELLERIN, L. (2010):

Food for thought: the importance of glucose and other energy substrates for sustaining brain function under varying levels of activity.  
Diabetes Metab. 36 Suppl 3: 59-63.

PERFIELD, J. W., 2ND; ORTINAU, L. C.; PICKERING, R. T.; RUEBEL, M. L.; MEERS, G. M.; RECTOR, R. S. (2013):

Altered hepatic lipid metabolism contributes to nonalcoholic fatty liver disease in leptin-deficient Ob/Ob mice.  
J Obes. 2013: 296-301.

PIYA, M. K.; MCTERNAN, P. G.; KUMAR, S. (2013):  
Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin.  
J Endocrinol. 216(1): T1-T15.

POORE, K. R.; CLEAL, J. K.; NEWMAN, J. P.; BOULLIN, J. P.; NOAKES, D. E.; HANSON, M. A.; GREEN, L. R. (2007):  
Nutritional challenges during development induce sex-specific changes in glucose homeostasis in the adult sheep.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 292(1): E32-9.

QIAO, F.; TROUT, D. R.; XIAO, C.; CANT, J. P. (2005):  
Kinetics of glucose transport and sequestration in lactating bovine mammary glands measured in vivo with a paired indicator/nutrient dilution technique.  
J Appl Physiol. 99(3): 799-806.

REINAUER, H. (1987):  
Limits of the extensive use of glucose as infusion carbohydrate in parenteral nutrition.  
Infusionsther Klin Ernahr. 14(3): 116-122.

REINICKE, U. (1993):  
Der intravenöse und modifizierte Glukosetoleranztest beim Milchrind - Einflußfaktoren und Beziehungen zur Milchleistung.  
Dissertation, Klinik für Klautiere des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, 1993.

RIGOUT, S.; LEMOSQUET, S.; VAN EYS, J. E.; BLUM, J. W.; RULQUIN, H. (2002):  
Duodenal glucose increases glucose fluxes and lactose synthesis in grass silage-fed dairy cows.  
J Dairy Sci. 85(3): 595-606.

ROCHE, J. R.; SHEAHAN, A. J.; CHAGAS, L. M.; BOSTON, R. C. (2008):  
Short communication: change in plasma ghrelin in dairy cows following an intravenous glucose challenge.  
J Dairy Sci. 91(3): 1005-1010.

RÖMER, A. (2011):  
Untersuchungen zur Nutzungsdauer bei Deutschen Holstein Kühen.  
Züchtungskunde. 83: 8-20.

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. 79(10): 1734-1745.

ROSE, M. T.; WEEKES, T. E.; ROWLINSON, P. (2005):  
Correlation of blood and milk components with the milk yield response to bovine somatotropin in dairy cows.  
Domest Anim Endocrinol. 28(3): 296-307.

- ROSSOW, N. (2003):  
Das Glucosebeschaffungsproblem der Hochleistungskuh.  
Abgerufen am: 16.11.2011,  
von <http://www.portal-rind.de/index.php?name=News&file=article&sid=51>.
- SAAD, M. J.; FOLLI, F.; KAHN, J. A.; KAHN, C. R. (1993):  
Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats.  
J Clin Invest. 92(4): 2065-2072.
- SAKAMOTO, K.; KOMATSU, T.; KOBAYASHI, T.; ROSE, M. T.; ASO, H.; HAGINO, A.; OBARA, Y. (2005):  
Growth hormone acts on the synthesis and secretion of alpha-casein in bovine mammary epithelial cells.  
J Dairy Res. 72(3): 264-270.
- SALLMANN, H. P.; FUHRMANN, H. (2000):  
Physiologische Aspekte der Leberfunktion.  
In: von Engelhardt, W. und Breves, G. (Hrsg.): Physiologie der Haustiere;  
Enke im Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 2000: 422-434.
- 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. 69(3): 1122-7.
- SANO, H.; NARAHARA, S.; KONDO, T.; TAKAHASHI, A.; TERASHIMA, Y. (1993):  
Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin during lactation in dairy cows.  
Domest Anim Endocrinol. 10(3): 191-7.
- SCHRÖDER, U. J. (2000):  
Untersuchungen zur Konditionsbeurteilung mittels ultrasonografischer Messung der Rückenfettdicke als Grundlage zur Anwendung in der Bestandsbetreuung von Milchviehherden.  
Dissertation, Klinik für Klautiere und Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, 2000.
- SCHUBERT, M. L.; MAKHLOUF, G. M. (1992):  
Neural, hormonal, and paracrine regulation of gastrin and acid secretion.  
Yale J Biol Med. 65(6): 553-60; discussion 621-3.
- SEKAR, R.; CHOW, B. K. (2013):  
Metabolic effects of secretin.  
Gen Comp Endocrinol. 181: 18-24.
- SHORE, S. A. (2007):  
Obesity and asthma: lessons from animal models.  
J Appl Physiol (1985). 102(2): 516-528.
- SILVESTRE, F. T.; CARVALHO, T. S.; FRANCISCO, N.; SANTOS, J. E.; STAPLES, C. R.; JENKINS, T. C.; THATCHER, W. W. (2011):  
Effects of differential supplementation of fatty acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: I. Uterine and metabolic responses, reproduction, and lactation.

J Dairy Sci. 94(1): 189-204.

SIMPSON, I. A.; DWYER, D.; MALIDE, D.; MOLEY, K. H.; TRAVIS, A.; VANNUCCI, S. J. (2008):

The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 295(2): 242-253.

SORIA, B.; QUESADA, I.; ROPERO, A. B.; PERTUSA, J. A.; MARTIN, F.; NADAL, A. (2004):

Novel players in pancreatic islet signaling: from membrane receptors to nuclear channels.  
Diabetes. 53 Suppl 1: 86-91.

SPRAGUE, J. E.; ARBELAEZ, A. M. (2011):

Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia.  
Pediatr Endocrinol Rev. 9(1): 463-473.

ST-PIERRE, D. H.; BROGLIO, F. (2010):

Secretin: Should we revisit its metabolic outcomes?  
J Endocrinol Invest. 33(4): 266-275.

STANGASSINGER, W. (2009):

Regulation der Glucosehomöostase bei Monogastriern und Wiederkäuern.  
In: von Engelhardt, W., Aurich, C. und Breves, G. (Hrsg.): Physiologie der Haustiere;  
Enke, 2009.

STAUFENBIEL, R. (2001):

Sind unsere Hochleistungskühe noch gesund? Eine kritische Betrachtung am Beispiel der Ketose. .  
Milchpraxis Heft 2: 46-49.

STAUFENBIEL, R.; ARNDT, G.; SCHRODER, U.; GELFERT, C. C. (2004):

Body condition and metabolic stability as the basis for high milk yield and undisturbed fertility in dairy cows--a contribution for deduction of reference values.  
Dtsch Tierarztl Wochenschr. 111(5): 214-220.

STAUFENBIEL, R.; LANGHANS, J.; ROSSOW, N.; LEUTHOLD, G. (1989):

Behavior of back fat thickness, the activity of NADP-dependent dehydrogenases from adipose tissue and adipose tissue constituents fat and protein and their evidence for energy metabolism in dairy cows.  
Arch Exp Veterinarmed. 43(6): 885-895.

STAUFENBIEL, R.; RISCHK, U.; SCHUMACHER, B.; BECKER, W. (1992):

Estimation of insulin and glucose regulation in the dairy cow using daily profiles, simple and modified glucose tolerance test.  
Dtsch Tierarztl Wochenschr. 99(2): 69-75.

STEFAN, N.; STUMVOLL, M. (2002):

Adiponectin-its role in metabolism and beyond.  
Horm Metab Res. 34(9): 469-474.

STERNBAUER, K.; LUTHMANN, J. (2002):

Insulin sensitivity of heifers on different diets.  
Acta Veterinaria Scand. 43(2): 107- 114

- STÖBER, M. (2006):  
Fütterungs- und Stoffwechselbedingte Erkrankungen der Leber.  
In: Dirksen, G., Gründer, H.-D. und Stöber, M. (Hrsg.): Innere Medizin und Chirurgie des Rindes;  
Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co, Stuttgart, 2006: 651.
- SU, H.; LAU, W. B.; MA, X. L. (2011):  
Hypoadiponectinaemia in diabetes mellitus type 2: molecular mechanisms and clinical significance.  
Clin Exp Pharmacol Physiol. 38(12): 897-904.
- SUTHAR, V. S.; CANELAS-RAPOSO, J.; DENIZ, A.; HEUWIESER, W. (2013):  
Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows.  
J Dairy Sci. 96(5): 2925-2938.
- TAKASU, M.; OHBA, Y.; IGUCHI, T.; NISHII, N.; MAEDA, S.; KITAGAWA, H. (2007):  
Propionate tolerance test for determination of insulin secretion in a hyperglycemic Japanese Black steer.  
J Vet Med Sci. 69(9): 985-987.
- TANAKA, Y.; NAKADA, K.; MORIYOSHI, M.; SAWAMUKAI, Y. (2001):  
Appearance and number of follicles and change in the concentration of serum FSH in female bovine fetuses.  
Reproduction. 121(5): 777-782.
- TANIYAMA, H.; USHIKI, T.; TAJIMA, M.; KUROSAWA, T.; KITAMURA, N.; TAKAHASHI, K.; MATSUKAWA, K.; ITAKURA, C. (1995):  
Spontaneous diabetes mellitus associated with persistent bovine viral diarrhoea (BVD) virus infection in young cattle.  
Vet Pathol. 32(3): 221-229.
- TANSY, M. F.; KENDALL, F. M. (1988):  
Gastrointestinal hormones and the quantitation of spontaneous duodenal motor activity.  
Toxicol Pathol. 16(2): 118-122.
- THORENS, B.; MUECKLER, M. (2010):  
Glucose transporters in the 21st Century.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 298(2): 141-145.
- THORN, S. R.; EHRHARDT, R. A.; BUTLER, W. R.; QUIRK, S. M.; BOISCLAIR, Y. R. (2008):  
Insulin regulates hepatic leptin receptor expression in early lactating dairy cows.  
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 295(5): 1455-1462.
- TREFZ, F. M.; LORCH, A.; FEIST, M.; SAUTER-LOUIS, C.; LORENZ, I. (2012):  
Metabolic acidosis in neonatal calf diarrhoea-clinical findings and theoretical assessment of a simple treatment protocol.  
J Vet Intern Med. 26(1): 162-170.
- TRIPLITT, C. L. (2012):  
Examining the mechanisms of glucose regulation.  
Am J Manag Care. 18(1 Suppl): 4-10.

UKKOLA, O. (2002):  
Resistin - a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander?  
Eur J Endocrinol. 147(5): 571-574.

VAN SOEST, P. J. (1996):  
Nutritional Ecology of the Ruminant. Second Edition.  
Cornell Univ. Press. Ithaca.

VASCONCELOS, J. T.; SAWYER, J. E.; TEDESCHI, L. O.; MCCOLLUM, F. T.; GREENE, L. W. (2009):  
Effects of different growing diets on performance, carcass characteristics, insulin sensitivity, and accretion of intramuscular and subcutaneous adipose tissue of feedlot cattle.  
J Anim Sci. 87(4): 1540-1547.

VIEIRA, F. V.; LOPES, C. N.; CAPPELLOZZA, B. I.; SCARPA, A. B.; COOKE, R. F.; VASCONCELOS, J. L. (2010):  
Effects of intravenous glucose infusion and nutritional balance on serum concentrations of nonesterified fatty acids, glucose, insulin, and progesterone in nonlactating dairy cows.  
J Dairy Sci. 93(7): 3047-3055.

VILLAR-PALASI, C.; GUINOVART, J. J. (1997):  
The role of glucose 6-phosphate in the control of glycogen synthase.  
FASEB J. 11(7): 544-558.

VIT (2011):  
Beschreibung der Zuchtwertschätzung für Milchleistungsmerkmale, Zellzahl, Exterieurmerkmale, Nutzungsdauer und Zuchtleistungsmerkmale.  
Vereinigte Informationssysteme Tierzucht w.V. (VIT),  
Abgerufen am: 07.08.2011, von [www.vit.de](http://www.vit.de).

VIT (2012):  
Jahresbericht 2011.  
Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung w.V. (VIT),  
Abgerufen am: 05.09.2012,  
von [www.vit.de/fileadmin/user\\_upload/wirsindvit/jahresberichte/jahresbericht-2011/vit-JB2011-GESAMT-ANSICHT.pdf](http://www.vit.de/fileadmin/user_upload/wirsindvit/jahresberichte/jahresbericht-2011/vit-JB2011-GESAMT-ANSICHT.pdf).

WAGENER, A.; MULLER, U.; BROCKMANN, G. A. (2013):  
The age of attaining highest body weight correlates with lifespan in a genetically obese mouse model.  
Nutr Diabetes. 3: 62.

WAGENER, A.; SCHMITT, A. O.; BROCKMANN, G. A. (2012):  
Early and late onset of voluntary exercise have differential effects on the metabolic syndrome in an obese mouse model.  
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 120(10): 591-597.

WALSH, R. B.; WALTON, J. S.; KELTON, D. F.; LEBLANC, S. J.; LESLIE, K. E.; DUFFIELD, T. F. (2007):  
The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows.  
J Dairy Sci. 90(6): 2788-2796.

- WATSON, R. T.; PESSIN, J. E. (2001):  
Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation.  
Recent Prog Horm Res. 56: 175-193.
- WEBER, J. (2006):  
Untersuchungen zu methodischen und tierabhängigen Einflussfaktoren auf die  
Ergebnisse des intravenösen Glukosetoleranztestes bei Aufzuchtbulln.  
Dissertation, Klinik für Klauentiere des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie  
Universität Berlin, 2006.
- WILM, Y. F. (1990):  
Hormone, Metaboliten und experimentelle Stoffwechselbelastung bei jungen und  
bei laktierenden Schwarzbunten Rindern und ihre Beziehung zur Milchleistung.  
Dissertation, Ludwig- Maximilian- Universität München, 1990.
- WRIGHT, E. M.; LOO, D. D.; PANAYOTOVA-HEIERMANN, M.; LOSTAO, M. P.;  
HIRAYAMA, B. H.; MACKENZIE, B.; BOORER, K.; ZAMPIGHI, G. (1994):  
'Active' sugar transport in eukaryotes.  
J Exp Biol. 196: 197-212.
- YABE, D.; SEINO, Y. (2011):  
Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin  
secretion and beta cell preservation.  
Prog Biophys Mol Biol. 107(2): 248-256.
- YADAV, A.; KATARIA, M. A.; SAINI, V. (2013):  
Role of leptin and adiponectin in insulin resistance.  
Clin Chim Acta. 417: 80-84.
- YAGMUR, E.; TRAUTWEIN, C.; GRESSNER, A. M.; TACKE, F. (2006):  
Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity,  
clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases.  
Am J Gastroenterol. 101(6): 1244-1252.
- YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; MINOKOSHI, Y.; ITO, Y.; WAKI, H.; UCHIDA, S.; YAMASHITA,  
S.; NODA, M.; KITA, S.; UEKI, K.; ETO, K.; AKANUMA, Y.; FROGUEL, P.; FOUFELLE, F.;  
FERRE, P.; CARLING, D.; KIMURA, S.; NAGAI, R.; KAHN, B. B.; KADOWAKI, T. (2002):  
Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating  
AMP-activated protein kinase.  
Nat Med. 8(11): 1288-1295.
- YAN, N. (2013):  
Structural advances for the major facilitator superfamily (MFS) transporters.  
Trends Biochem Sci. 38(3): 151-159.
- ZENNARO, M. C. (1998):  
Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance.  
Eur J Endocrinol. 139(2): 127-138.
- ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J. M.  
(1994):  
Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.  
Nature. 372(6505): 425-432.

ZHAO, F. Q.; KEATING, A. F. (2007a):

Expression and regulation of glucose transporters in the bovine mammary gland.  
J Dairy Sci. 90 Suppl 1: 76-86.

ZHAO, F. Q.; KEATING, A. F. (2007b):

Functional properties and genomics of glucose transporters.  
Curr Genomics. 8(2): 113-128.

ZHAO, F. Q.; OKINE, E. K.; CHEESEMAN, C. I.; SHIRAZI-BEECHEY, S. P.; KENNELLY, J. J. (1998):

Glucose transporter gene expression in lactating bovine gastrointestinal tract.  
J Anim Sci. 76(11): 2921-2929.

ZINN, R. A.; BARRERAS, A.; CORONA, L.; OWENS, F. N.; WARE, R. A. (2007):

Starch digestion by feedlot cattle: predictions from analysis of feed and fecal starch and nitrogen.

J Anim Sci. 85(7): 1727-1230.

ZULU, V. C.; SAWAMUKAI, Y.; NAKADA, K.; KIDA, K.; MORIYOSHI, M. (2002):

Relationship among insulin-like growth factor-I, blood metabolites and postpartum ovarian function in dairy cows.

J Vet Med Sci. 64(10): 879-885.



## Anhang A: Beziehungen zwischen den Glucosetoleranztest-Parametern, den Entwicklungsparametern und den Zuchtwerten

Tabelle 41: Beziehungen zwischen den Glucosetoleranztest-Parametern untereinander und zu den Entwicklungsparametern im Vergleich der Haltungsorte

		g0		gA		ghwz		Δg		gmax		Alter		Gewicht		RFD	
		S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
g0	r	-0,14	-0,17	<b>0,31</b>	<b>0,36</b>	-0,09	-0,09	<b>0,31</b>	0,19	0,00	-0,2	-0,04	<b>-0,22</b>	0,21	-0,07		
	p	**	**	***	***			***	**		**		***	**			
gA	r			<b>0,57</b>	<b>0,35</b>	<b>0,48</b>	<b>0,36</b>	0,41	<b>0,31</b>	-0,05	0,01	0,00	0,09	-0,06	0,09		
	p			***	***	***	***	***	***								
ghwz	r					-0,09	<b>-0,25</b>	0,04	-0,14	-0,01	-0,18	<b>-0,20</b>	<b>-0,26</b>	-0,11	-0,21		
	p						***		*		**	***	***		**		
Δg	r							<b>0,92</b>	<b>0,96</b>	0,03	0,07	0,16	0,16	0,14	0,23		
	p							***	***			**	**	*	**		
gmax	r									0,03	0,01	0,14	0,10	<b>0,22</b>	0,21		
	p											*		***	**		
Alter	r											<b>0,45</b>	<b>0,82</b>	-0,22	0,04		
	p											***	***	**			
Gewicht	r													0,13	0,19		
	p														*		
RFD																	

g0 = Glucosebasalwert; gA = Glucoseflächenäquivalent; ghwz = Glucosehalbwertszeit; Δg = maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert; gmax = Glucosemaximum; RFD = Rückenfettdicke; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert; S1 = Station 1; S2 = Station 2

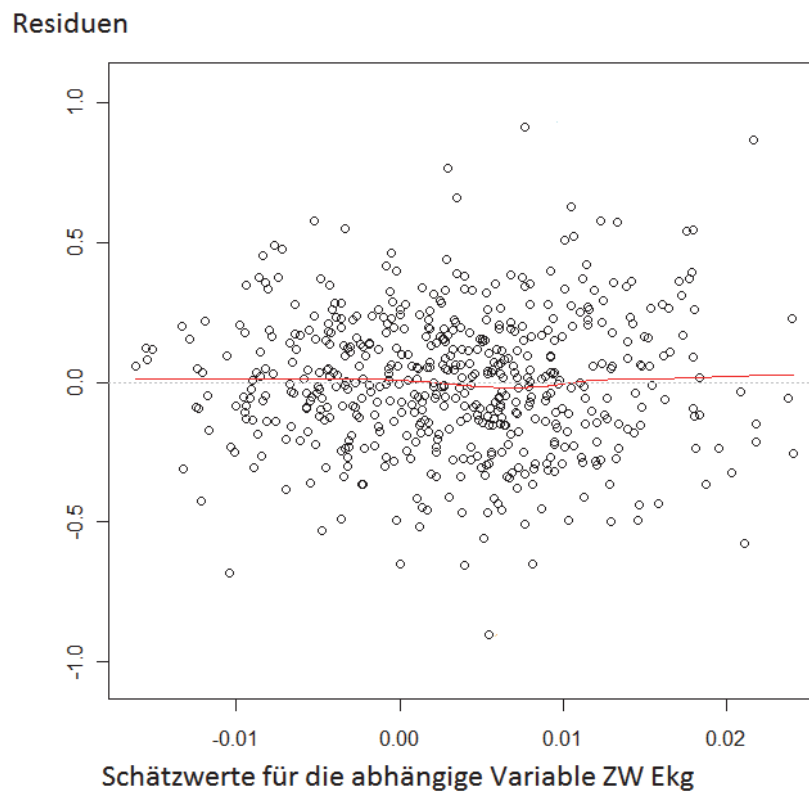
**Tabelle 42: Beziehungen zwischen den korrigierten Tiereffekten, die mit PEST berechnet wurden, und den Nachkommenszuchtwerten basierend auf den Daten der gesamten getesteten Tiere (541 Bullen)**

Zuchtwert	TE g0		TE gA		TE ghwz		TE Δg		TE gmax	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Ekg</b>	-0,05	0,29	0,02	0,58	-0,04	0,35	-0,02	0,70	-0,03	0,45
<b>E%</b>	0,05	0,28	0,05	0,29	0,03	0,49	0,02	0,66	0,04	0,39
<b>Fkg</b>	0,01	0,83	0,03	0,54	-0,04	0,40	0,01	0,86	0,01	0,77
<b>F%</b>	0,07	0,09	0,02	0,56	0,02	0,70	0,04	0,41	0,06	0,14
<b>Mkg</b>	-0,06	0,16	0,00	0,97	-0,05	0,24	-0,02	0,63	-0,04	0,31
<b>SCS</b>	-0,05	0,25	0,05	0,29	0,01	0,91	0,07	0,12	0,04	0,41
<b>RZM</b>	-0,03	0,44	0,03	0,51	-0,04	0,37	-0,01	0,76	-0,02	0,58
<b>RZG</b>	-0,03	0,52	0,06	0,18	-0,01	0,73	0,01	0,90	-0,01	0,87
<b>Cem</b>	-0,03	0,49	-0,05	0,19	0,01	0,79	0,05	0,24	0,03	0,48
<b>SBm</b>	-0,05	0,21	0,07	0,13	-0,02	0,58	0,05	0,25	0,02	0,67
<b>RZk</b>	0,05	0,29	0,05	0,24	0,07	0,08	0,01	0,79	0,03	0,50
<b>VZk</b>	-0,03	0,43	0,05	0,27	0,03	0,49	-0,01	0,79	-0,02	0,57
<b>VZr</b>	0,00	0,92	-0,01	0,79	0,02	0,59	-0,01	0,82	-0,01	0,86
<b>NRk</b>	-0,03	0,51	-0,03	0,48	-0,04	0,31	0,00	0,92	-0,02	0,71
<b>NRr</b>	0,00	0,92	-0,06	0,19	-0,02	0,66	-0,04	0,42	-0,03	0,43
<b>NDdir</b>	0,04	0,32	0,05	0,21	0,04	0,32	0,06	0,20	0,06	0,14
<b>ZWTage</b>	0,04	0,31	0,06	0,19	0,04	0,30	0,06	0,19	0,06	0,13
<b>RZN</b>	0,04	0,31	0,05	0,23	0,04	0,32	0,05	0,23	0,06	0,16

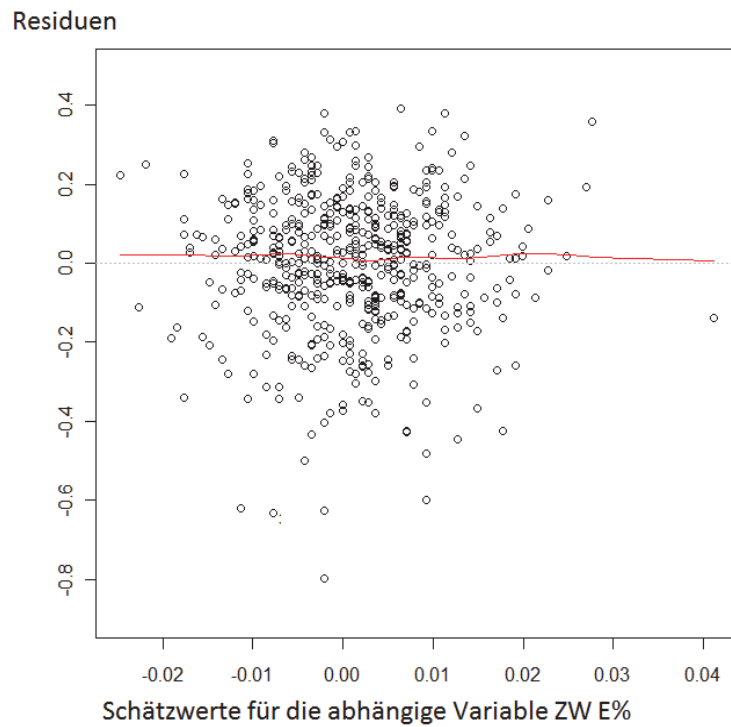
Ekg = Originalzuchtwert Eiweißmenge; E% = Originalzuchtwert Eiweißgehalt; Fkg = Originalzuchtwert Fettmenge; F% = Originalzuchtwert Fettgehalt; Mkg = Originalzuchtwert Milchmenge; SCS = Originalzuchtwert Zellgehalt; RZM = Relativzuchtwert Milch; RZG = Gesamtzuchtwert; CEm = Zuchtwert Kalbverlauf; SBm = Zuchtwert Totgeburtenrisiko; RZk = Zuchtwert für Rastzeit der Kühe; VZk = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Kühen; VZr = Zuchtwert für Verzögerungszeit bei Rindern (= Färsen); NRk = Zuchtwert für NonReturnRate bei Kühen; NRr = Zuchtwert für NonReturnRate bei Rindern (= Färsen); Nddir = Relativzuchtwert Nutzungsdauer direkt; ZWTage = Zuchtwert für das relative Ausfallsrisiko in Tagen, RZN = Relativzuchtwert Nutzung; TE g0 = korrigierter Tiereffekt Glucosebasalwert; TE gA = korrigierter Tiereffekt Glucoseflächenäquivalent; TE ghwz = korrigierter Tiereffekt Glucosehalbwegszeit; TE Δg = korrigierter Tiereffekt maximaler Glucoseanstieg über den Glucosebasalwert; TE gmax = Glucosemaximum; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzwert

## Anhang B: Residuen-Schätzwerte Plots

Aus Platzgründen werden nur die Residuen Schätzwerte- Plots mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ aus der Berechnung mit PEST wiedergegeben. Bei der abhängigen Variablen handelt es sich um den jeweiligen Zuchtwert, der ohne Einheit angegeben wird, wie in der Zuchtwertschätzung üblich.



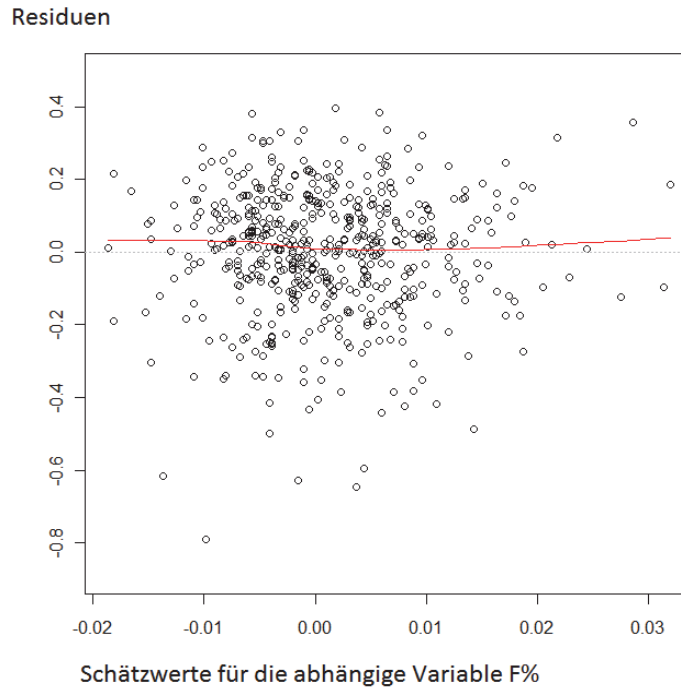
**Abbildung 14 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert Eiweißmenge (ZW Ekg)**



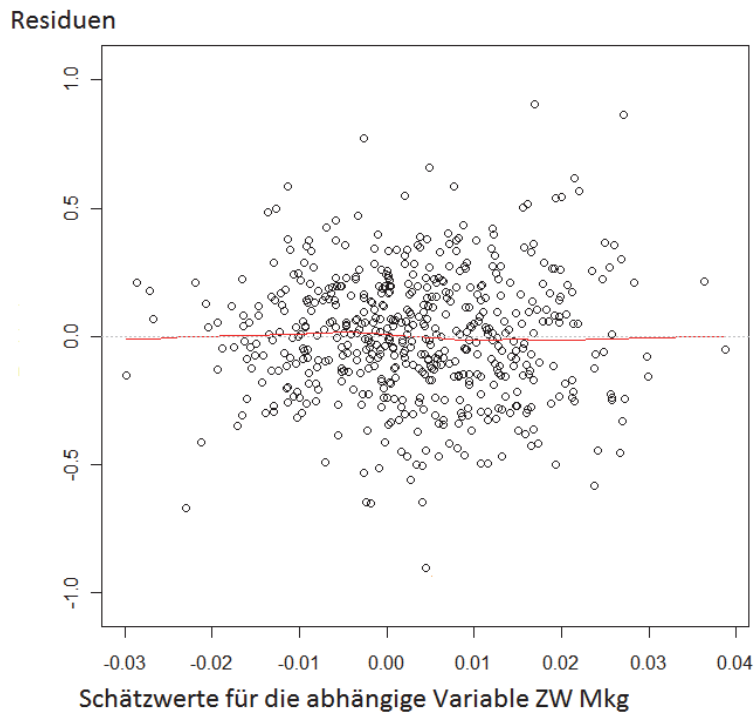
**Abbildung 15 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tierereffekt logarithmierte Glucosehalbzeitzeit“ für den Zuchtwert Eiweißgehalt**



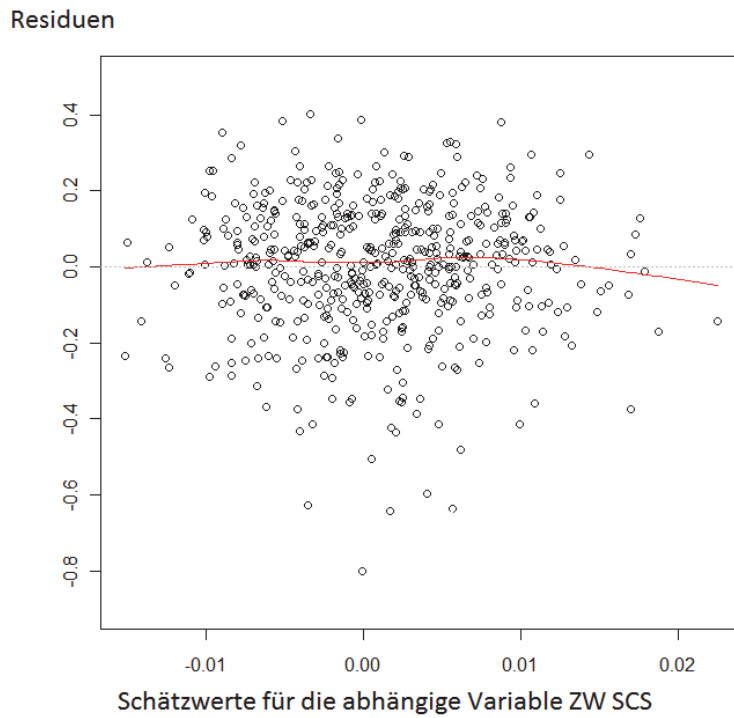
**Abbildung 16 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tierereffekt logarithmierte Glucosehalbzeitzeit“ für den Zuchtwert Fettmenge**



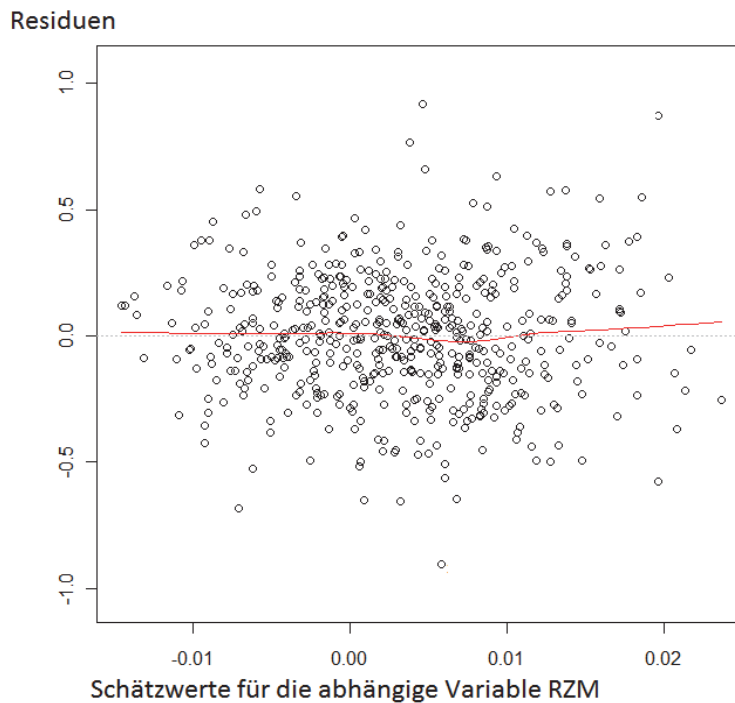
**Abbildung 17 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für Zuchtwert Fettgehalt**



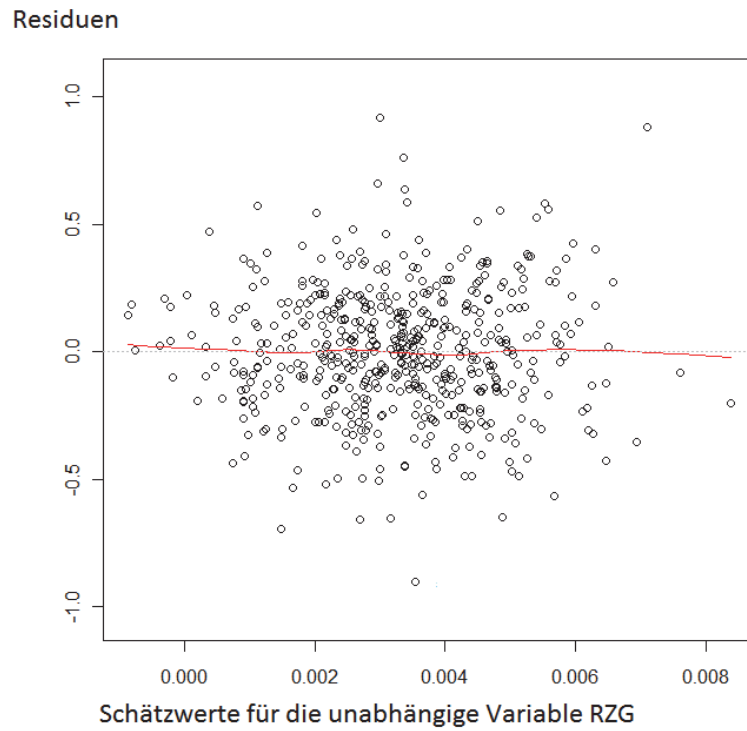
**Abbildung 18 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert Milchmenge**



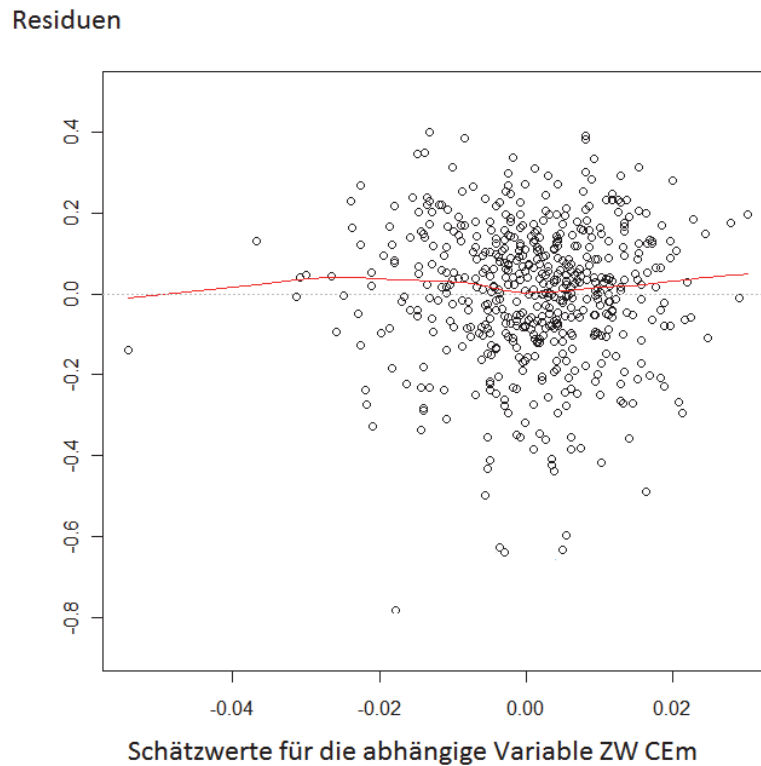
**Abbildung 19 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert somatische Zellzahl**



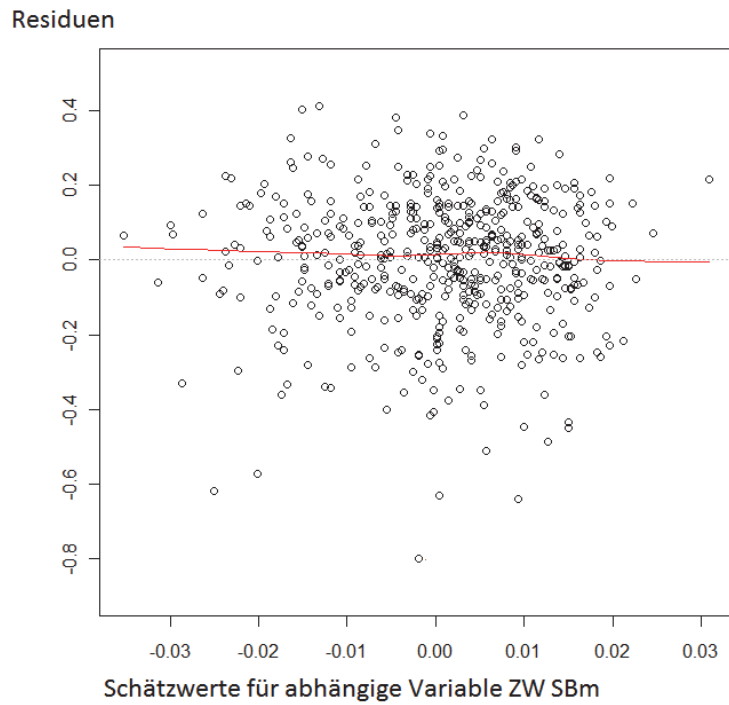
**Abbildung 20 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Relativzuchtwert Milch**



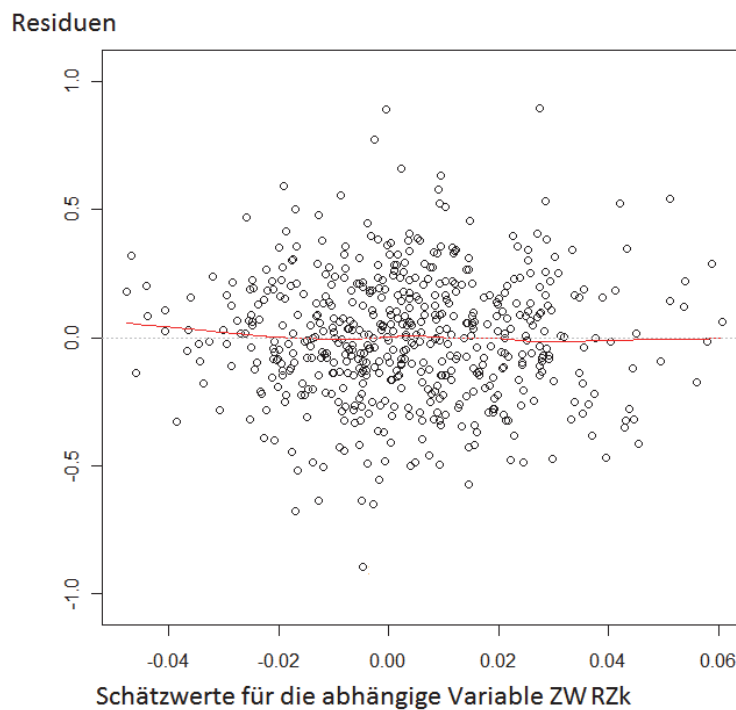
**Abbildung 21 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Gesamtzuchtwert**



**Abbildung 22 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert Kalbeverlauf**

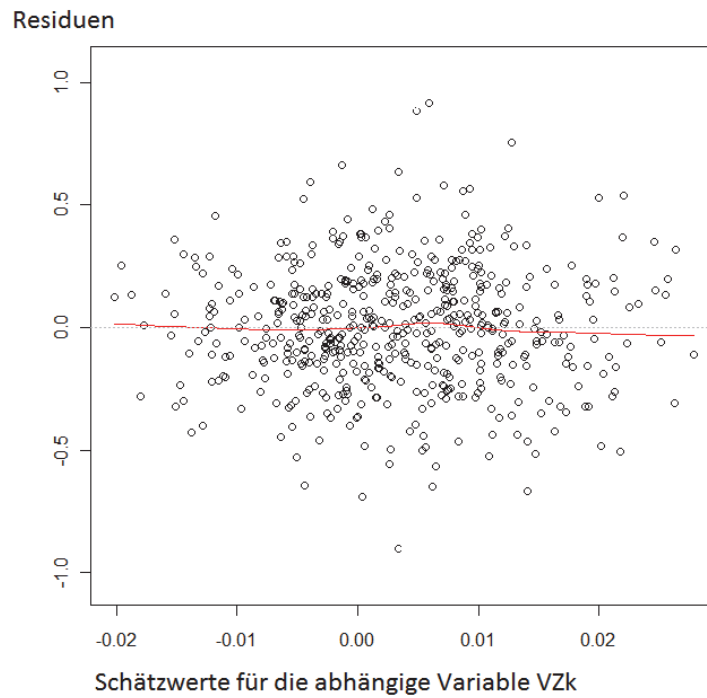


**Abbildung 23 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert Totgeburtenrisiko**



**Abbildung 24 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert Rastzeit der Kühe**

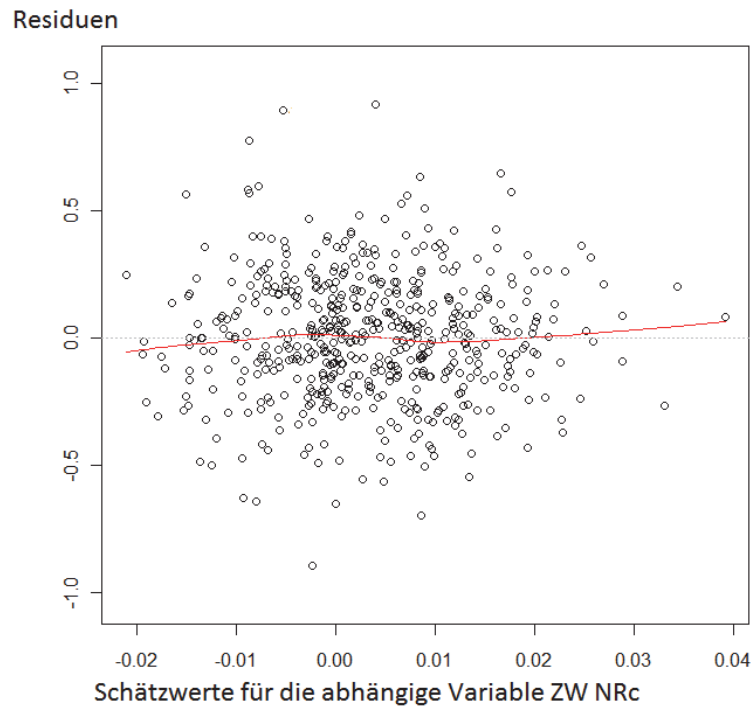




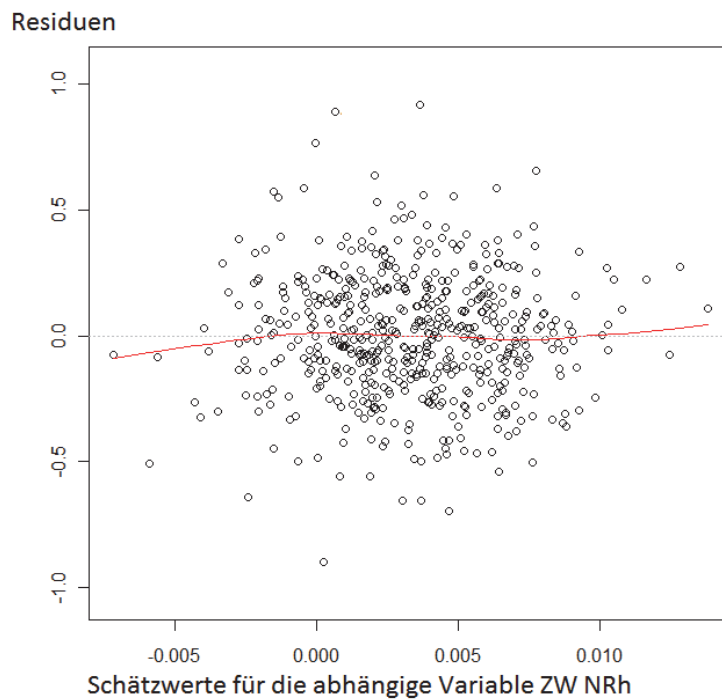
**Abbildung 25 Residuen-Schätzwerte Plot für mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ den Zuchtwert Verzögerungszeit der Kühe**



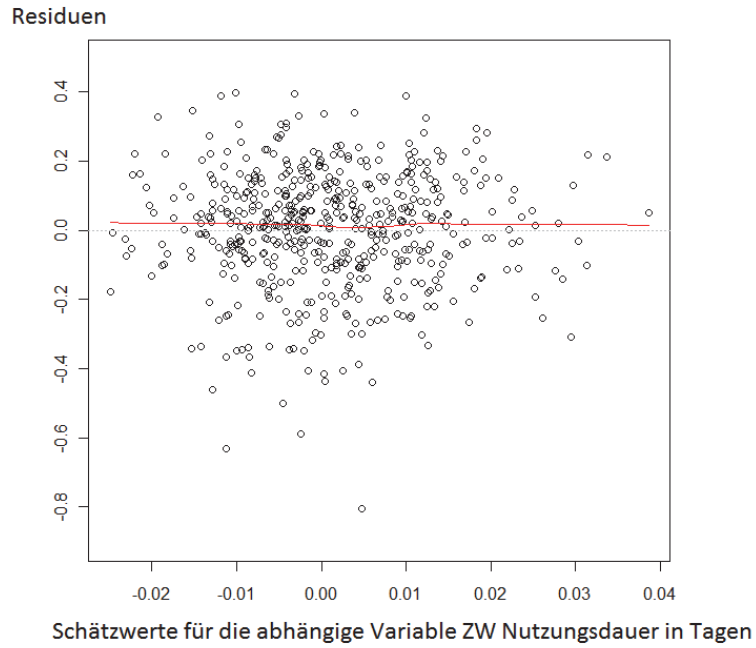
**Abbildung 26 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert Verzögerungszeit der Rinder**



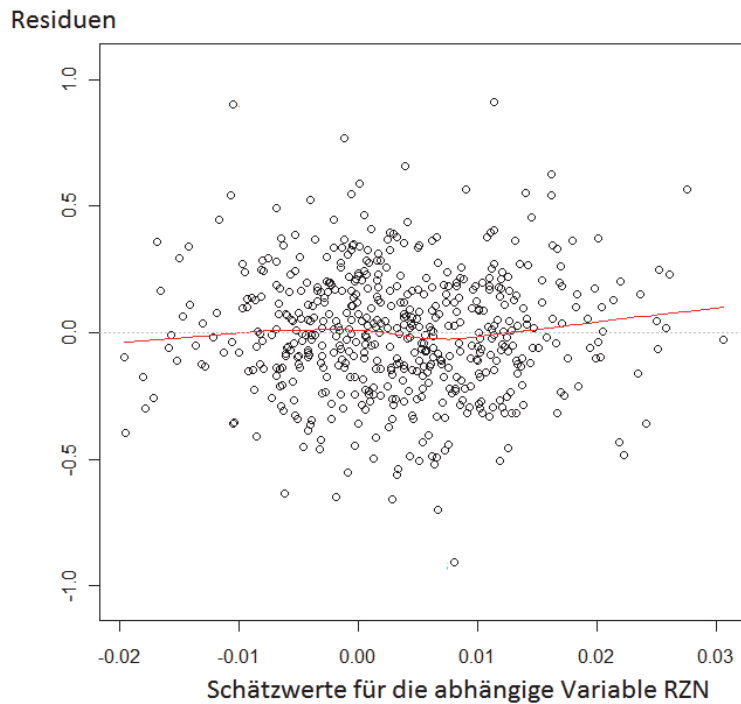
**Abbildung 27 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert NonReturnRate der Kühe**



**Abbildung 28 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert NonReturnRate der Rinder**



**Abbildung 29 Residuen-Schätzwerte Plot mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ für den Zuchtwert Nutzungsdauer in Tagen**



**Abbildung 30 Residuen-Schätzwerte Plot für mit der unabhängigen Variablen „Tiereffekt logarithmierte Glucosehalbwertszeit“ den Relativzuchtwert Nutzungsdauer**

## Danksagung

Allen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben, bin ich von Herzen dankbar.

Herrn Professor Staufenbiel gilt mein großer Dank für die Überlassung des Themas und das in mich und meine Fähigkeiten gesetzte Vertrauen sowie die freundliche und sachkundige Unterstützung in jeder Phase dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt Frau Professor Brockmann und Dr. Uwe Müller für die nette und stets gern gewährte Hilfe, die konstruktive Kritik und die freundliche Aufnahme in der Landwirtschaftlich-Gärtnerischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin.

Herr Professor Panicke († 25.01.2012) verbleibt mir in dankbarer Erinnerung. Seine Anregungen haben mir sehr geholfen.

Meinem Onkel Wim danke ich für die großzügige finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Erstellung der Dissertation sowie für sein großes Interesse an meiner Arbeit.

Dem Team von der Tierklinik Domäne Ammerhof, allen voran meiner Kollegin Eva Wenmakers, bin ich sehr dankbar, dass sie mir in der langen Zeit der Doppelbelastung von Promotion und Klinikalltag immer wieder den Rücken frei gehalten haben.

Meinem Bruder Lukas und meinen Freunden Felix und Johannes möchte ich danken, dass sie so spontan immer für mich da sind – als Gastgeber in Berlin und generell im Leben.

Ich bin meiner Mutter Constanze unendlich dankbar für ihren klugen Rat in akademischen Angelegenheiten, die akribische Korrektur der Form- und Tippfehler, die Geduld, das Verständnis und die moralische Unterstützung. Danke.

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen Anspruch genommen habe.

Tübingen, den 18.05.2014

Jana Christ