

Aus der  
**Tierklinik für Fortpflanzung**  
**Arbeitsgruppe Bestandsbetreuung und Qualitätsmanagement**  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin  
[www.tiergyn.de](http://www.tiergyn.de)

**Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Konzentration von  
Insulin-like growth factor 1 im Puerperium  
und der Fruchtbarkeit und Milchleistung beim Milchrind**

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

vorgelegt von  
**JULIA HAERTEL**  
Tierärztin aus Bergisch Gladbach  
Berlin 2008

Journal Nr.: 3232

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. L. Brunnberg  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. W. Heuwieser  
Zweiter Gutachter: Univ. Prof. Dr. Hartman  
Dritter Gutachter: Habil. Dr. T. Wittek

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

Insulin-like growth factor 1, Transition, Leberstoffwechsel, Milchleistung, Endometritis

Tag der Promotion: 25.06.2008

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: 978-3-86664-611-7

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2008**

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.

Coverbild © Rena Marijn - Fotolia.com

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© **mensch und buch** verlag 2009

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

**Für meine Eltern**



## Verzeichnis der relevanten Abkürzungen

ap	ante partum
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
BHB	Betahydroxybutyrat
BP	Bindungsproteine
CK	Creatinkinase
CPS	counts per second
d	Day, (Tag)
dpp	Day post partum
EB	Energiebilanz
EBE	Erstbesamungserfolg
FWZ	Freiwillige Wartezeit
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GH	Growth Hormon
GHR-1A	Growth releasing Hormon Rezeptor 1A
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GRH	Growth releasing Hormone
GZ	Gützeit
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IGF-BP	IGF-Bindungsprotein
IGFR	IGF-Rezeptoren
KB	Künstliche Besamung
KR	Konzeptionsrate
MDH	Malatdehydrogenase
NEFA	nicht veresterte freie Fettsäuren / Freie Fettsäuren
p.i	post inseminationem
pp	post partum
RP	rektale Palpation
TAG	Triacylglyceride
TU	Trächtigkeitsuntersuchung
VU	Vaginale Untersuchung
ZTZ	Zwischentragezeit

---

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2 Literaturübersicht</b>	<b>8</b>
2.1 Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)	8
2.1.1 Synthese von IGF-1.....	8
2.1.2 Stoffwechsel und Wirkungsweg von IGF-1.....	10
2.1.3 Stoffwechselsituation im peripartalen Zeitraum beim Milchrind.....	11
2.1.4 Katabole Stoffwechselslage post partum.....	12
2.2 Energiebilanz und Fruchtbarkeit	14
2.2.1 Wirkungen von systemisch gebildetem IGF-1 zum Zeitpunkt der Kalbung ....	14
2.2.2 Wirkungsweise von lokal gebildetem IGF-1 im Follikel.....	17
2.2.3 IGF-1 und Zyklus und Gravidität.....	17
2.3 Endometritiden	19
2.3.1 Einteilungen der postpartalen Uteruserkrankungen.....	19
2.3.2 Prävalenzen klinischer Endometritiden.....	20
2.4 Fruchtbarkeitskennzahlen	22
2.5 Veränderungen der Körperkondition bei Milchkühen nach der Kalbung	23
<b>3 Material und Methode</b>	<b>25</b>
3.1 Zielstellungen der Untersuchung	25
3.2 Versuchsbetrieb	25
3.2.1 Haltungsmanagement.....	25
3.2.2 Fütterungsmanagement.....	26
3.2.3 Melkmanagement.....	26
3.2.4 Milchleistungsdaten.....	27
3.2.5 Zuchtmanagement.....	27
3.2.6 Fruchtbarkeitsdaten.....	29
3.2.7 Gesundheitsmanagement.....	29
3.2.8 Dokumentationssysteme.....	31
3.3 Versuchstiere	31
3.4 Gestaltung der Untersuchung	31
3.4.1 Zeitraum der Untersuchung.....	31
3.4.2 Probenentnahmen und Erfassung von Einzeltierdaten.....	31

---

3.4.3 Blutprobenentnahme .....	32
3.4.4 Laborparameter .....	32
3.5 Dokumentation der Untersuchungsergebnisse	36
3.6 Statistische Auswertung	36
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>38</b>
4.1 Konzentrationen von IGF-1 bei allen Kühen der Studie	38
4.1.1 Höchste Konzentration von IGF-1 (Peak-IGF-1) .....	39
4.2 IGF-1 und Fruchtbarkeit	40
4.2.1 Abhängigkeit des Reproduktionsergebnisses von der Konzentration von IGF-1 im Untersuchungszeitraum.....	40
4.2.2 Berechnung der „kumulativen“ Konzentration von IGF-1 (AUC-IGF-1).....	41
4.3 IGF-1 und Endometritis	47
4.4 IGF-1 und Milchleistung	49
4.4.1 IGF-1 und mittlere 10-Tagesleistung im Zeitraum der Analyse von IGF-1 .....	49
4.4.2 Konzentration von IGF-1 im Puerperium und Milchleistung im Zusammenhang während der gesamten Laktation .....	51
4.5 IGF-1 und Stoffwechsel	55
4.5.1 Serumparameter der Studientiere.....	55
4.5.2 Rückenfettdicke (RFD) .....	66
<b>5 Diskussion</b>	<b>67</b>
5.1 Zusammenhang zwischen der Konzentration von IGF-1 und der Laktations-nummer sowie die Entwicklung innerhalb der ersten 40 Tage post partum	67
5.2 IGF-1 und Fruchtbarkeit	69
5.3 IGF-1 und Endometritis	72
5.4 IGF-1 und Milchleistung	73
5.4.1 Korrelation von IGF-1 und Milchleistung .....	73
5.4.2 Zusammenhang zwischen der Konzentration von IGF-1 und der tierindividuellen Laktationsspitzenleistung .....	74
5.5 IGF-1 und Stoffwechsel	75
5.6 IGF-1 und Rückenfettdicke	77
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>7 Summary</b>	<b>81</b>

<b>8 Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>9 Danksagung</b>	<b>100</b>



## 1 Einleitung

Eine gute Fruchtbarkeitsleistung spielt eine übergeordnete Rolle in der Rentabilität von kommerziell wirtschaftenden Milcherzeugerbetrieben (Fetrow, McClary et al., 1990). Störungen während des Puerperiums und der frühen Laktationsphase haben einen negativen Einfluss auf die weitere Entwicklung der Laktationsleistung und auf die Fruchtbarkeit einer Kuh. Daher sind die Früherkennung von Erkrankungen und die Durchführung geeigneter Maßnahmen zur Gesundheitsüberwachung für den Bestand essenziell. Dazu zählen neben klinischen Methoden am Tier unter anderen gezielte Blutuntersuchungen ausgewählter Parameter des Stoffwechsels und der Fruchtbarkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Zahlreiche Stoffwechsellparameter wurden hinsichtlich ihres Aussagewertes für die spätere Fruchtbarkeit untersucht. Allerdings waren die prädiktiven Werte in der Regel gering.

In jüngeren Arbeiten wurde als vielversprechender Serumparameter der Wachstumsfaktor Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) für die Ermittlung der zu erwartenden Fruchtbarkeitsleistung einer Kuh beschrieben. Kühe mit einer geringeren Konzentration von IGF-1 im Blutserum wurden nur mit höherem Besamungsaufwand oder gar nicht wieder tragend (Taylor, Cheng et al., 2004). So führen eine herabgesetzte Fruchtbarkeitsleistung und eine Erhöhung der Abgangsrate zu wirtschaftlichen Einbußen. Anfallende Behandlungskosten und der daraus resultierende Milchverlust erhöhen die finanziellen Belastungen für einen Betrieb zusätzlich. Das frühzeitige Erkennen von Krankheitsprädispositionen und deren präventive Behandlungsmöglichkeiten führen in der Milchwirtschaft und dem Fruchtbarkeitsmanagement zu einem besseren Gewinn-Verlust-Verhältnis als eine rein klinische Behandlung im Bedarfsfall.

Aus diesem Grund befasst sich die vorliegende Untersuchung mit der Ermittlung der Beziehung zwischen der Konzentration von IGF-1 im Blutserum und der Fruchtbarkeitsleistung. Des Weiteren soll geprüft werden, ob aus den resultierenden Daten ein Vorhersagezeitpunkt für die Fruchtbarkeitsleistung im Zusammenhang mit der Stoffwechselsituation in den ersten 40 Tagen post partum (pp) abzuleiten ist.

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)**

In den Zwanzigerjahren des Zwanzigsten Jahrhunderts konnte bei Ratten erstmals eindeutig einer basischen Substanz aus der Hypophyse eine wachstumsfördernde Wirkung zugeordnet werden (Etherton, 2004). Die gleiche Substanz, das Growth Hormon (GH), konnte 1945 dann erstmals auch bei Rindern isoliert werden. Eine Wachstumsanregung auf Gewebe konnte bei hypophysenektomierten Tieren nicht nur durch GH erzielt werden, sondern auch durch Serum von normal entwickelten und durch Serum von hypophysenektomierten Tieren. Den hypophysenektomierten Tieren war zuvor GH appliziert worden. Aufgrund der Stimulation des somatischen Zellwachstums durch Einbau von Sulfaten in die knorpelige Wachstumszone des Knochens wurden diese Substanzen zuerst „sulfation factor“ genannt (Salmon and Daughaday, 1957). Nach weitergehenden Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen einer Verabreichung von GH und den dadurch erhöhten Konzentrationen des „sulfation factors“ wurde der Substanz der Name „Somatomedin C“ gegeben (Daughaday, Hall et al., 1972). Inzwischen ist die wissenschaftliche Bezeichnung „Insulin-like growth factor“ (IGF). Sie entstand durch Untersuchungen zu Wirkungsweisen des Insulins im gleichen Zeitraum. Die Ergebnisse ergaben, dass nicht alle Aktivitätssteigerungen und Wachstumsprozesse, die man dem Insulin zusprach, durch die Applikation von Anti-Insulin-Sera unterdrückt werden konnten. Diese Substanzen nannte man daraufhin zuerst „nonsuppressible insulin-like activities“ (Froesch, Buergi et al., 1963). Rinderknecht et al. (Rinderknecht and Humbel, 1978; Rinderknecht and Humbel, 1978) isolierten zwei unterschiedliche Formen und bestimmten die Aminosäuresequenzen. Sie gaben den beiden Peptiden die Namen Insulin-like growth factor 1 und 2. Durch die Sequenzierung des Somatomedins wurde klar, dass es sich bei IGF-1 und dem Somatomedin um ein und dieselbe Substanz handelte (Klapper, Svoboda et al., 1983).

#### **2.1.1 Synthese von IGF-1**

Die Peptide Insulin-like growth factor 1 und 2 werden unter der stimulierenden Einwirkung des in der Hypophyse gebildeten GH in der Leber und vielen anderen Geweben synthetisiert (Scharf, Ramadori et al., 1996). In der Leber wird der Hauptanteil des im Serum messbaren IGF-1 synthetisiert (Le Roith, Bondy et al., 2001). Die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Leber-Achse beruht auf negativen Feedbackmechanismen. Übergeordnet steht der Hypothalamus, dessen Ausschüttung des Growth releasing Hormons (GRH) durch das

limbische System über den Schlaf-Wach-Rhythmus gesteuert wird. GRH bewirkt im positiven Feedback die Ausschüttung von GH aus der Hypophyse. In der Leber befinden sich die meisten GH-empfindlichen Rezeptoren des gesamten Körpers (Lucy, 2000). In Folge kommt es durch die Wirkungsmechanismen von GH zu einem negativen Feedback an der Hypophyse. Dieses negative Feedback wird zum einen durch GH und zum anderen durch das in der Leber durch GH induziert gebildete IGF-1 vermittelt (Le Roith, Bondy et al., 2001).

Die Vorstufen von IGF-1 und IGF-2 bestehen aus Polypeptidketten von 130 bzw. 180 Aminosäuren. Durch proteolytische Abspaltung entstehen die beiden einkettigen Polypeptide IGF-1 mit 70 und IGF-2 mit 67 Aminosäuren (Rinderknecht and Humbel, 1978; Rinderknecht and Humbel, 1978). Intramolekular ergibt sich ein struktureller Zusammenhang durch drei Disulfidbrücken. IGF-1 und IGF-2 weisen untereinander eine 70%ige Homologie der Aminosäuresequenzen auf (Rinderknecht and Humbel, 1978; Rinderknecht and Humbel, 1978).

Beide Peptide haben ein teilweise überschneidendes Wirkungsspektrum zum Insulin und sind zu etwa 50 % in der Aminosäuresequenz homolog zum Insulin. Dabei ist die Vorstufe des Insulins, das Proinsulin, in ganzen Sequenzstrecken und auch in Teilen der Tertiärstruktur mit IGF-1 identisch (Rinderknecht and Humbel, 1978).

Abbildung 1 zeigt, dass die Peptide IGF-1 und IGF-2 sowie Insulin auch nach abgeschlossener Synthese in Teilen mit den Aminosäuresequenzen identisch sind.

IGF-I	GPET	<b>LCG</b>	AE	<b>LV</b>	DA	<b>L</b>	QF	<b>VCG</b>	D	<b>RGF</b>	YFNKPT				
IGF II	AYRPSET	<b>LCG</b>	GF	<b>LV</b>	DT	<b>L</b>	QF	<b>VCG</b>	D	<b>RGF</b>	YFSRPA				
Insulin	FVNQH	<b>LCG</b>	SH	<b>LV</b>	LV	<b>L</b>	YL	<b>VCG</b>	E	<b>RGF</b>	FYTDRT				
<b>B-CHAIN</b>															
IGF-I	GYGSS	<b>SRR</b>	AP	QT											
IGF II	GRV	<b>SRR</b>	S												
<b>C-DOMAIN</b>															
IGF-I	<b>GIV</b>	DE	<b>CC</b>	FRS	<b>C</b>	D	<b>L</b>	RR	<b>LE</b>	M	<b>YC</b>	A	PLK	<b>PAKS</b>	A
IGF II	<b>GIV</b>	EE	<b>CC</b>	FRS	<b>C</b>	D	<b>L</b>	AL	<b>LE</b>	T	<b>YC</b>	A	T	<b>PAKS</b>	E
Insulin	<b>GIV</b>	EQ	<b>CC</b>	TSI	<b>C</b>	S	<b>L</b>	YQ	<b>LE</b>	N	<b>YC</b>	N			
<b>A-CHAIN</b>												<b>D-DOMAIN</b>			

Abbildung 1: Vergleichende Darstellung der Aminosäuresequenzen der Polypeptidketten von IGF-1, IGF-2 und Insulin. (Brzozowski, Dodson et al., 2002)

Nach der Synthese wird IGF-1 in das Blut abgegeben. Um die Halbwertszeit von IGF-1 zu erhöhen bzw. den Abbau durch Proteolyse zu verhindern, wird IGF-1 an hochmolekulare

Trägerproteine, die IGF-Bindungsproteine (IGF-BP), gebunden. Im Körper befindet sich daher nur ein geringer Teil der Konzentration von IGF-1 frei im Blut. Der Hauptteil an IGF-1 liegt in gebundener Form vor (Jones and Clemmons, 1995). Von diesen Trägerproteinen sind bisher 7 Subtypen bekannt, die als IGF-BP 1-7 bezeichnet werden (Nuttinck, Charpigny et al., 2004). Sie stehen ebenfalls unter dem regulativen Einfluss von GH und werden in der Leber und vielen anderen Zielgeweben von IGF-1 synthetisiert. Über 95 % von IGF-1 und IGF-2 werden im Serum gebunden transportiert (Etherton, 2004). Die Bindungsproteine dienen nicht nur dem Transport, sondern reduzieren die unmittelbare insulinähnliche Wirkung des freien IGF-1. Durch das hohe Bindungsvermögen der Bindungsproteine können sie als kompetitive Gegenspieler zu den IGF-Bindungsrezeptoren gesehen werden, da sie die Wirksamkeit von IGF-1 herabsetzen (Clemmons, 1997). Zur Neutralisation dieser Bindung dienen Proteasen, die die Bindungsproteine spalten und das IGF-1 aus der Verbindung freisetzen (Fowlkes, 1997). Freies IGF-1 hat eine kurze Halbwertszeit von 10–12 Minuten. In gebundenem Zustand verlängert sich diese auf 12–15 Stunden. Durch die verlängerte Halbwertszeit im gebundenen Zustand gibt es nur geringe tageszeitliche und auch postprandiale Veränderungen der Konzentration von IGF-1 im Blut (Ronge and Blum, 1989). Freies IGF-1 wird nicht im Gewebe gespeichert (Gluckman, Breier et al., 1987), vielmehr stellen zirkulierende Komplexe die Speicherform dar. Auch begrenzen die Bindungsproteine aufgrund ihrer Größe die Permeabilität durch die Gefäßkapillaren (Daughaday, Mariz et al., 1980) und regeln auf diese Weise den Zugang zu den Membranrezeptoren an den Zielzellen. Die IGF-BP binden IGF-1 mit einer höheren Affinität als die IGF-1-Rezeptoren (IGFR) (Rechler and Clemmons, 1998). Durch die Regulation der Anzahl der Bindungsproteine wird zusätzlich die Bioverfügbarkeit von IGF-1 und IGF-2 beeinflusst (Pushpakumara, Robinson et al., 2002). So kann in unterschiedlichen Zielgeweben durch einen lokalen Anstieg spezifischer IGF-BP, die mit IGF-1 beladen sind, wiederum eine Anreicherung von aktivem freiem IGF-1 durch Proteasen erreicht werden (Nuttinck, Charpigny et al., 2004).

Neben der endokrinen Ausschüttung wird IGF-1 im Uterus (Robinson, Mann et al., 2000), den Eileitern (Pushpakumara, Robinson et al., 2002), den Ovarien und anderen Geweben (Spicer and Chamberlain, 2000) auch lokal synthetisiert und durch parakrine sowie autokrine Signalvermittlung wirksam (Jones and Clemmons, 1995).

### **2.1.2 Stoffwechsel und Wirkungsweg von IGF-1**

In den Zielgeweben von IGF-1 sind zwei Typen von IGF-Rezeptoren bekannt. Sie werden als IGFR-1 und IGFR-2 bezeichnet. IGFR-1 ist ein Tetramer-Rezeptor, der sich in der Zellmemb-

ran befindet. Er besteht aus zwei transmembranär gelegenen  $\alpha$ -Untereinheiten und zwei intrazellulär gelegenen  $\beta$ -Untereinheiten. Die meisten Wirkungen von IGF-1 werden über den IGFR-1 vermittelt (Jones and Clemmons, 1995). IGFR-1 ist zu über 60 % in der Struktur homolog zum Insulin-Rezeptor. Es existieren Hybride dieser beiden Rezeptoren. Solche Rezeptoren lassen die Bindung von IGF-1 und Insulin zu. Sie machen beispielsweise 40 % der Rezeptoren für Insulin in der Skelettmuskulatur aus. Nach Bindung eines affinen Liganden sind sie in der Lage, metabolische und mitogene Signale in der Zelle auszulösen.

Die Signalvermittlung ins Zellinnere basiert auf einer Konformationsänderung des Rezeptors und einer darauf folgenden Enzymaktivierung, z.B. der Tyrosinkinase. Intrazellulär bewirkt IGF-1 so über Second-Messenger den Einbau von spezifischen Aminosäuren, wie Thymidin, in die DNA (Löffler, 2007). Der IGFR-2 ist ein von Kationen unabhängiger Rezeptor der ebenfalls membrangebunden an der Zelloberfläche IGF-1 und IGF-2 bindet. Da der IGFR-2 IGF-1 jedoch mit einer 500-fach geringeren Bindungsaffinität als IGF-2 bindet, ist er für die Wirkungsvermittlung von IGF-1 unbedeutend.

### **2.1.3 Stoffwechselsituation im peripartalen Zeitraum beim Milchrind**

Der Zeitraum um die Kalbung stellt eine erhebliche Stresssituation für die Kuh dar. Die sogenannte Transitionsphase der Milchkuh wird von Grummer et al. (1995) definiert als Zeitraum von drei Wochen ante partum (ap) bis drei Wochen post partum. Durch die Fütterung von energiereichem Futter in der Trockenstehperiode werden die während der späten Laktation aufgebauten Körperreserven trotz reduzierter Massenaufnahme noch weiter erhöht. Die Fütterung ist darauf abgestimmt, mit hohen Energiemengen bei geringerer Massenaufnahme dem Erhaltungsbedarf und dem Leistungsbedarf der Milchkuh und des in den letzten Wochen schnell wachsenden Embryos zu entsprechen (Pushpakumara, Gardner et al., 2003). Die reduzierte Aufnahme von Trockenmasse in der späten Trockenstehperiode (Grummer, 1995) und die Anpassung an die Verwertung von hochenergetischem Futter beeinflussen den nutritiven Stoffwechsel erheblich (Pushpakumara, Gardner et al., 2003). Die Trockenmasseaufnahme beginnt etwa drei Wochen ante partum zu sinken und ist eine Woche vor der Kalbung am niedrigsten. Durchschnittlich reduziert sich die Trockenmassenaufnahme um rund 30 % (Grummer, 1995).

In den ersten Wochen nach der Kalbung sind die Tiere wiederum nicht in der Lage, eine ausreichende Menge Trockenmasse aufzunehmen, die sie für die Deckung des Eigenbedarfs sowie für den einsetzenden Leistungsbedarf für die Milchproduktion benötigen (Pushpakumara, Gardner et al., 2003). Als Maß für diese Energiedifferenzen wird auch der Begriff der Ener-

giebilanz (EB) verwendet. Die Energiebilanz wird von Beam und Butler (1999) als Differenz zwischen Futtermittelaufnahme und dem Verbrauch für Erhaltung und Milchleistung definiert. In früheren Untersuchungen wurde bereits deutlich, dass laktierende Kühe während der Laktationsspitze mit dem Problem einer negativen Energiebilanz konfrontiert sind (Coppock, Noller et al., 1974). Über 90 % aller hochlaktierenden Kühe zeigen negative Energiebilanzen von unterschiedlicher Ausprägung und Dauer. Beginnend mit dem Einsetzen der Abkalbung steigt der Bedarf der Milchdrüse an Energie und Nährstoffen für die Milchsynthese. Insbesondere werden höhere Konzentrationen von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren für die Milchsynthese benötigt (Bauman and Currie, 1980). Der Zeitpunkt der maximalen negativen Energiebilanz liegt in den ersten vier Wochen post partum (Butler and Smith, 1989). In dieser Zeit muss das Energiedefizit aus Körperreserven ausgeglichen werden. Die nicht veresterten freien Fettsäuren (NEFA), die während eines Energiedefizits im Reservefettgewebe freigesetzt werden, werden durch die Leber aufgenommen. Sie können im Plasma oder Serum bestimmt werden und geben die Intensität der Lipomobilisation wieder (Duffield, 2000; LeBlanc, Leslie et al., 2005). In der Leber werden sie oxidiert und in Anwesenheit von Oxalacetat vollständig zu Adenosintriphosphat umgesetzt (Bauman and Currie, 1980; Grummer, 1995). Diese Stoffwechselfvorgänge sind jedoch nur bei ausreichend vorhandenen Energiereserven bzw. einer positiven Energiebilanz möglich.

#### **2.1.4 Katabole Stoffwechsellage post partum**

Bereits in der späten Trächtigkeit kommt es zu endokrin gesteuerten Veränderungen der Glukoneogenese und Fettmobilisation. Radcliff et al. (2003) beobachteten eine hohe Konzentration von Insulin und Glukose kurz vor der Kalbung. Die Konzentration von Insulin sank zur Kalbung hin ab und blieb über fünf Tage hinweg deutlich vermindert. Die Konzentration von Glukose im Serum stieg jedoch zum Zeitpunkt der Kalbung massiv an. Als Ursache konnte im Zeitraum um die Kalbung herum eine Insulinresistenz an den Fett- und Muskelzellen festgestellt werden (Bell, 1995). Die frei verfügbare Glukose wird in der Milchdrüse verstoffwechselt und verbraucht sich sehr schnell. Dies erklärt die sinkende Konzentration von Glukose kurz nach der Kalbung. Gleichzeitig steigt die Sensitivität insbesondere von Fettzellen gegenüber hormonell gesteuerten lipolytischen Einflüssen (Bell, 1995). Dem Growth Hormon kommt zu diesem Zeitpunkt eine besondere Bedeutung in der Stimulation der Lipolyse zu. Während der Kalbung wurde eine Entkopplung des Signalwegs innerhalb der GH-GHR-IGF-1-Achse nachgewiesen. Die genauen regulativen Mechanismen für diese Entkopplung sind noch weitgehend unbekannt (Rhoads, Kim et al., 2004; Taylor, Beever et al., 2004; Jiang,

Lucy et al., 2005; Radcliff, McCormack et al., 2006). Es wurde nachgewiesen, dass die Anzahl der GHR-1A an den Leberzellen deutlich vermindert ist (Radcliff, McCormack et al., 2003). Die Syntheseinduktion für IGF-1 ist damit stark minimiert und die Konzentration von IGF-1 im Serum nimmt ab. Der negative Feedbackmechanismus ist somit unterbrochen und die Hypophyse gibt vermehrt GH ins Serum ab. Durch die fehlenden hormonellen Einflüsse von Insulin wird durch das vermehrt vorhandene GH die Lipolyse an den Fettzellen aktiviert (Lucy, 2000; Etherton, 2004). Die Konzentration der NEFA steigt kurz vor der Kalbung an und erreicht etwa zwei bis drei Wochen post partum ein Maximum (Drackley, Richard et al., 1992; Jorritsma, Wensing et al., 2003). Dabei werden aus den langkettigen Fettsäuren (Palmitinsäure, Stearinsäure) C2-Körper gebildet und in den Zitronensäurezyklus der Zellen eingeschleust, wo sie in der Verbindung mit Oxalacetat zur Bildung von Adenosintriphosphat beitragen. Die gesteigerte Anflutung von C2-Körpern bei gleichzeitigem Mangel an Oxalacetat führt zur Bildung von Ketonkörpern ( $\beta$ -Hydroxybuttersäure (BHB), Acetoacetat und Aceton) (Grummer, 1995), welche über Milch, Atemluft und Harn ausgeschieden werden. Der Mangel an Oxalacetat lässt sich teilweise durch die mangelhafte Versorgung mit den Vorstufen Propionat, Lactat und Aminosäuren erklären. BHB ist der stabilste und somit dominant im Serum vorherrschende Ketonkörper und stellt einen Indikator für die Oxidationskapazität der Leber dar (Wathes, Fenwick et al., 2007). Werden die nicht veresterten freien Fettsäuren nicht gänzlich oxidiert, sind sie für den Körper in hohen Konzentrationen schädlich (Schmitz-Moormann and Boger, 1981). Es kommt durch ansteigende Veresterungsraten zu Triacylglyceriden. Die gebildeten Triacylglyceride können an Lipoproteine gebunden und aus dem Cytosol ausgeschleust werden. Da die Syntheserate der Lipoproteine in der Hochlaktation vermindert ist, akkumulieren die Triacylglyceride in den Leberzellen und können zum Krankheitsbild der Fettleber führen (Grummer, Mashek et al., 2004).

Sind die oben beschriebenen Abläufe intakt und hält sich das für Hochleistungskühe physiologische Energiedefizit in Grenzen, können hohe Leistungen von mehr als 35 kg Milch pro Tag erbracht werden, ohne dass klinisch metabolische Erkrankungen auftreten müssen. Kommt es aber zu Verschiebungen in der Homöostase, treten Störungen wie Ketose oder das Fettlebersyndrom auf. Diese führen nicht nur zu Leistungseinbußen, sondern auch zu lebensbedrohenden Erkrankungen. Bei 50 % der Milchleistungskühe ist eine temporäre subklinische Ketose innerhalb des ersten Monats post partum nachweisbar (Wathes, Cheng et al., 2006).

## 2.2 Energiebilanz und Fruchtbarkeit

### 2.2.1 Wirkungen von systemisch gebildetem IGF-1 zum Zeitpunkt der Kalbung

Die notwendige Adaptation des Stoffwechsels an die Belastungssituation einer bevorstehenden Abkalbung sowie an die der beginnenden Laktationsleistung wird durch eine Umstellung und Veränderung der Sensitivität von spezifischen Geweben auf hormonelle Signale gewährleistet (Rhoads, Kim et al., 2004). Eine rasche Überwindung der post partum entstandenen negativen Energiebilanz hin zu einer ausgeglichenen Energiebilanz steht im Zusammenhang mit einem höheren Erstbesamungserfolg (EBE) und einer geringeren Gützeit (Reist, Erdin et al., 2003). Ausprägungsgrad und Zeitspanne der negativen Energiebilanz sind ausschlaggebend für die limitierende Wirkung auf die Fruchtbarkeit bei der Milchkuh. Eine vermehrte Energiegewinnung aus Körperreserven steht im Zusammenhang mit einem verzögerten Beginn der Ovaraktivität und verschlechtert so die Fruchtbarkeit (Staples, Thatcher et al., 1990). Reist et al. (2000) konnten eine hohe Korrelation zwischen maximalen Ketonkörperkonzentrationen und dem Zyklusbeginn nachweisen. Eine weniger starke bis keine Korrelation ergab sich für Mittel- und Minimumwerte derselben Kühe. Allerdings konnten Reist et al. (2003) keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Verlauf des Erstbesamungserfolgs post partum und dem schnelleren Eintreten der Zyklusaktivität post partum nachweisen.

Mehrere Autoren publizierten, dass die Konzentration von IGF-1 im Follikel von der Konzentration von IGF-1 im Serum mit beeinflusst wurde (Spicer, Alpizar et al., 1993; Wathes, Fenwick et al., 2007). IGF-1 stimulierte am Ovar die Einflüsse der Gonadotropine sowie die Follikelzellproliferation und die Steroidhormonsynthese (Wathes, Abayasekara et al., 2007). Zu Beginn der Laktation wurde von zahlreichen Autoren ein Absinken der Konzentration von IGF-1 beobachtet (Spicer, Tucker et al., 1990; Lucy, 2000; Jiang, Lucy et al., 2005). Das Absinken der Konzentration von IGF-1 betrug bis zu 69 %, von durchschnittlich 95 ng/ml 35 Tage ante partum auf 29 ng/ml 3 Tage post partum (Wook Kim, Rhoads et al., 2004). Die niedrigste Konzentration von IGF-1 konnte etwa eine Woche post partum gemessen werden (Pushpakumara, Gardner et al., 2003; Taylor, Cheng et al., 2004). Für das Verständnis der Zusammenhänge zwischen der Konzentration von IGF-1 und der Entwicklung der Fruchtbarkeit bei der Milchkuh ist es wichtig, die genauen Mechanismen der Syntheseregulation von IGF-1 zu den zyklusrelevanten Zeitpunkten zu kennen. Die Basis der systemischen Konzentration von IGF-1 ist die hormonell gesteuerte Regulation zwischen Hypophyse und der Leber für die Synthese von IGF-1.



Der direkte negative Feedback-Mechanismus auf die Hypophyse war direkt post partum unterbrochen. Die Ursache lag in einer Reduktion der GH-sensiblen Rezeptoren vom Typ 1A an den Leberzellen (Jiang, Lucy et al., 2005). Die Anzahl der Rezeptoren für GH vom Typ GHR-1A, welche normalerweise 50 % der Rezeptoren für GH an der Leber ausmachten, waren post partum reduziert (Lucy, Bilby et al., 1999; Wook Kim, Rhoads et al., 2004; Jiang, Lucy et al., 2005). Die Hypophyse gab aufgrund des fehlenden Feedbacks von IGF-1 vermehrt GH in den Blutkreislauf ab (Kirby, Armstrong et al., 1993). Die erhöhte Konzentration von GH führte daher nicht zur Synthese von IGF-1 in der Leber, sondern wurde lipolytisch am Reservefettgewebe wirksam (Etherton and Bauman, 1998). Die genauen regulativen Mechanismen für das Absinken der GHR-1A konnten jedoch in aktuellen Studien noch nicht eindeutig geklärt werden (Rhoads, Kim et al., 2004; Taylor, Beever et al., 2004; Jiang, Lucy et al., 2005; Radcliff, McCormack et al., 2006). Vermutlich handelte es sich um das Absinken von Promotern für die Synthese von GHR-1A mRNA (Jiang, Lucy et al., 2005). Die massive Reduktion von GHR-1A in der Leber konnte nur bei Milchkühen, nicht aber bei Fleischrassen nachgewiesen werden (Jiang, Lucy et al., 2005). Zudem konnten Wook Kim et al. (2004) zeigen, dass diese Veränderungen der Konzentration von GHR-1A nur in der Leber stattfinden, nicht jedoch in der Skelettmuskulatur.

Ein weiterer regulativer Mechanismus, der Einfluss auf die Konzentration von IGF-1 im post partalen Zeitraum hat, ist die Konzentration von Insulin (Wathes, Fenwick et al., 2007). Butler et al. (2003) konnten durch die Verabreichung einer Insulinlösung mittels Dauertropfinfusion mit einer induzierten Hyperinsulinämie die Anzahl der GHR-1A wieder anheben. Das im Serum frei vorliegenden GH konnte durch die angestiegene Anzahl der GHR-1A an den Hepatozyten die Signalkaskade zur IGF-1-Synthese wieder vermehrt anregen. Folglich stieg die Konzentration von IGF-1 im Serum an. Insulin wirkte ebenfalls positiv auf die Zellproliferation am Follikel, jedoch in wesentlich niedrigerer Potenz als IGF-1 (Wathes, Taylor et al., 2003). Durch die beschriebenen Zusammenhänge wird deutlich, dass die postpartal vorliegende negative Energiebilanz Ursache für die reduzierte systemische Konzentration von IGF-1 ist, indem sie eine Reduktion der Konzentration von Insulin und die Entkoppelung der GH-sensiblen Rezeptoren an der Leber für die Synthese von IGF-1 verursacht.

In Tabelle 1 ist eine Übersicht aktueller Arbeiten zur Konzentration von IGF-1 wiedergegeben.

*Tabelle 1: Übersicht aktueller Veröffentlichungen zur Konzentration von IGF-1 mittels Radioimmunoassay im peripartalen Zeitraum beim Milchrind*

Autor / Jahr	Anzahl Kühe	Zeitpunkt der Analyse	Mittelwert	ITAK & INAK*
Taylor et al. (2004)	177	Tag 7 pp	66 ng/ml	11,2 % / 6,7 %
Rhoads et al. (2004)	9	Tag 21 ap Tag 1 pp Tag 14 pp	130 µg/l 100 µg/l 60 µg/l	<8 % / <9 %
Wook Kim et al. (2004)	ka	Tag 35 ap Tag 3 pp Tag 56 pp	95 ng/ml 29 ng/ml 36 ng/ml	<8 % / <9 %
Pushpakumara et al. (2003)	10	Woche 1-7 pp Woche 8-15 pp	65,2 ng/ml 73,4 ng/ml	13,5 % / 7,6 %
Radcliff et al. (2003)	65	Tag 12 ap Tag 1 pp Tag 5 pp Tag 15 pp	145 ng/ml 80 ng/ml 19 ng/ml 60 ng/ml	4,6 % / 5,8 %

\*ITAK= Interassaykoeffizient ; INAK =Intraassaykoeffizient der IGF-1-Analysemethoden, ka= keine Angaben

### 2.2.2 Wirkungsweise von lokal gebildetem IGF-1 im Follikel

Grundsätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentration von IGF-1 an der Follikelreifung im Ovar beteiligt ist. In der Literatur fanden sich jedoch unterschiedliche Angaben darüber, welche Gewebe die Konzentration von IGF-1 synthetisieren, die am Ovar wirksam werden. Die Konzentration von IGF-1 im Follikel von Kühen wurde von der peripheren Konzentration von IGF-1 beeinflusst (Leeuwenberg, Hudson et al., 1996). Aber auch in den Zellen der Follikel, Granulosa- und Thekazellen, konnte die Synthese von IGF-1 und die Expression von IGF-1mRNA nachgewiesen werden (Spicer, Alpizar et al., 1993). Die hormonelle Beeinflussbarkeit der IGF-1-Produktion von Thekazellen war gering. Die Produktionsleistung von Thekazellen betrug nur etwa 7 % bis 20 % von der der Granulosazellen und fällt daher wesentlich weniger ins Gewicht. Die Syntheseleistung des Follikels für IGF-1 steigt mit dessen zunehmender Größe (Spicer and Chamberlain, 2000). Spicer et al. fanden heraus, dass Hungerphasen bei Färsen keinen Einfluss auf die Konzentration von IGF-1 im Follikel hatten, obwohl die Konzentration im Plasma sich verringerte (Spicer and Chamberlain, 2000).

Die Signalvermittlung von IGF-1 erfolgt teilweise sogar an denselben Zellen, in denen auch eine Synthese nachgewiesen werden kann. Beispiel hierfür sind Granulosa- und Thekazellen, in denen neben der IGF-1-Synthese die Expression von IGF-1A-Rezeptoren nachweisbar war (LeRoith and Roberts, 1991; Le Roith, Bondy et al., 2001). IGF-1 bewirkte an den Granulosazellen eine Steigerung der Progesteronproduktion und stimulierte die Mitoseaktivitäten der Zellen (Spicer, Alpizar et al., 1993). Dieser Effekt wurde wahrscheinlich durch autokrine Sekretion von IGF-1 der Follikelzellen und durch die im Blutplasma verfügbare Konzentration von IGF-1 gemeinsam ausgelöst. Robinson et al. (2000) zeigten in einer Studie, dass auch im Uterus der Kuh eine Expression von IGF-1mRNA vermehrt im Oestrus stattfand.

### 2.2.3 IGF-1 und Zyklus und Gravidität

Für die Milchkuh fanden sich mehrere Hinweise, dass IGF-1 mit der Fruchtbarkeitsleistung im Zusammenhang steht. Kühe mit einer höheren Konzentration von IGF-1 im Serum eine Woche post partum und zum Zeitpunkt der ersten Besamung hatten einen besseren Erstbesamungserfolg und eine höhere Trächtigkeitsrate als Kühe mit einer niedrigeren Konzentration von IGF-1 im Serum (Pushpakumara, Gardner et al., 2003; Taylor, Cheng et al., 2004). In einer Studie von Taylor et al. (2004) konnte gezeigt werden, dass Kühe mit einer Konzentration von über 25 ng/ml IGF-1, gemessen eine Woche post partum, 11-mal häufiger bei der ersten Besamung tragend wurden. Vorangegangene Studien zeigten, dass Kühe mit niedrigen

Konzentrationen von IGF-1 post partum eine längere Zeitspanne bis zum Wiedereintritt in den ovariellen Zyklus hatten (Roberts, Nugent et al., 1997; Beam and Butler, 1999). Neben IGF-1 selbst hatten insbesondere die IGF-Bindungsproteine eine Bedeutung bei der Befruchtung und der frühen Keimentwicklung (Nuttinck, Charpigny et al., 2004). Der Hauptanteil der im Follikel synthetisierten BP waren IGFBP 2 und 4. Zum Ende der Follikelreifung nahm die Konzentration der BP 2 und 4 in der Follikelflüssigkeit stark ab. Beide Bindungsproteine wurden in Follikelzellen synthetisiert und regulierten durch die Bindung von IGF-1 die Verfügbarkeit von biologisch aktivem IGF-1. Sie stellten einen Schutz vor zu schnellem proteolytischen Abbau dar und bei mangelnder IGF-1-Synthese einen Reservepool. Somit konnte das gebundene IGF-1, durch die Spaltung mittels Proteasen, frei werden und sich an den Rezeptor vom Typ IGFR-1A binden. Die verminderte Anzahl an verfügbaren Bindungsproteinen beeinflusste unterschiedliche Signalvermittlungen von IGF-1 an den Zellen in ihrer Geschwindigkeit und variierte durch die veränderte Membranpermeabilität den Wirkungsort. Die Reduzierung der Konzentration kam durch unterschiedliche physiologische Vorgänge zustande. Das Bindungsprotein 2 sank durch eine rückläufige Expression seiner mRNA. Bindungsprotein 4 sank durch eine proteolytische Inaktivierung induziert durch Enzyme (Nuttinck, Charpigny et al., 2004).

Von IGF-1 vermittelt wurde die Meiose bei der Reifung des Cumulus-Oocyten-Komplexes mit induziert (Nuttinck, Charpigny et al., 2004). Der IGFR-1A konnte in Cumuluszellen und Keimzellen nachgewiesen werden. IGF-1 jedoch wurde nur in den somatischen Zellen des Cumulus-Oozyten-Komplexes synthetisiert. Das bedeutete, dass IGF-1 einen sowohl parakrinen als auch autokrinen Signalweg hatte. Als regulativer Mechanismus sank die Konzentration des IGFBP-2 mit voranschreitender Reifung des Keimlings. Für die Erhöhung der Verfügbarkeit von biologisch aktivem IGF-1 war der regulative Einfluss der IGFBP von großer Bedeutung (Nuttinck, Charpigny et al., 2004).

Im Uterus konnte die Synthese von IGF-1 hauptsächlich im subepithelialen Stroma nachgewiesen werden. Die Syntheseleistung der frühen Karunkelanlagen war wichtig für die Zusammensetzung der Uterusnährflüssigkeit (Histiotrophe). Mit Beginn der Lutealphase ging die Expressionsleistung wieder zurück. Der nach erfolgreicher Befruchtung in den Uterus gelangte Embryo wurde von der Histiotrophe im Uterus ernährt. Die IGF-Bindungsproteine, welche in dieser Flüssigkeit vorkamen, nahmen immer mehr ab und gaben IGF-1 frei. Das frei gewordene biologisch aktive IGF-1 konnte sich dann direkt an den IGFR-1A des Keimlings binden. Um den zwölften Tag nach der Befruchtung setzte die Elongation des Keimlings

ein. Es zeigte sich, dass IGF-1 eine stimulierende Funktion auf die Elongation der Fruchthüllen einnahm (Robinson, Mann et al., 2000).

## **2.3 Endometritiden**

Die schnelle und komplikationslose Rückbildung des Uterusgewebes nach der Kalbung ist eine zentrale Voraussetzung für ein gutes Ergebnis in der Fruchtbarkeitsleistung der Milchkuh (Roche, 2006). Die Funktionalität des Uterus wird durch persistierende pathogene Keime, welche während oder kurz nach der Kalbung eingeschleppt werden, nachhaltig negativ beeinflusst (Sheldon and Dobson, 2004). Post partum ist der Uterus von Kühen meist mit einem breiten Spektrum an Bakterien kontaminiert. Daraus können Infektionen der Uterusschleimhaut resultieren, die abhängig sind vom Status der individuell möglichen Immunantwort des Einzeltiers sowie von dem Stamm und der Pathogenität der eingeschleppten Bakterien (Sheldon and Dobson, 2004). Zu einer Infektion des Uterus mit klinischen Krankheitsfolgen kommt es nur, wenn die eingeschleppten pathogenen Bakterien in der Lage sind, am Endometrium anzuhaften. Zu einer strukturellen Uterusschädigung kann es kommen, wenn die Bakterien sich dort vermehren und das Schleimhautepithel penetrieren oder bakterielle Toxine synthetisieren und freisetzen (Sheldon, Lewis et al., 2006). Als häufige Folge von Uterusgewebeschädigungen post partum konnte eine Verlängerung des Intervalls bis zur erneuten Konzeption sowie eine insgesamt geringere Konzeptionsrate der Herde nachgewiesen werden (Roche, 2006).

### **2.3.1 Einteilungen der postpartalen Uteruserkrankungen**

Aufgrund klinischer Untersuchungsbefunde und des Zeitpunkts des Auftretens einer Endometritis post partum werden diese in verschiedene Formen und Schweregrade unterteilt. Die Definitionen der unterschiedlichen bakteriell bedingten Uteruserkrankungen post partum sind vielfältig. In der Literatur wurden daher über einen langen Zeitraum hinweg für gleiche Symptomkomplexe unterschiedliche Krankheitsdefinitionen gewählt. Die nachfolgende Einteilung orientiert sich an der von Sheldon et al. (2006) veröffentlichten Publikation zur Einteilung und Definition von Uteruserkrankungen post partum.

Eine puerperale Metritis wird definiert durch die Qualität des in der Vagina zu findenden Ausflusses. Ist dieser rot-braun, übelriechend und liegt die Kalbung maximal 21 Tage zurück, wird das Krankheitsbild als puerperale Metritis bezeichnet (Sheldon, Lewis et al., 2006). Der Allgemeinzustand der Kühe wird von gering bis hochgradig gestört eingestuft. Die Kühe ha-

ben häufig eine erhöhte Körpertemperatur. Bei rektaler Untersuchung weist der Uterus im Allgemeinen einen geringen Muskeltonus auf und ist vergrößert (Smith, Donovan et al., 1998; Drillich, Tenhagen et al., 2000; Drillich, Beetz et al., 2001). Liegt eine Infektion des Uterus unter hauptsächlichlicher Beteiligung des Endometriums vor, wird sie als klinische Endometritis bezeichnet. Die erkrankten Kühe zeigen ein ungestörtes Allgemeinbefinden und einen graugelben purulenten Vaginalausfluss (LeBlanc, Duffield et al., 2002). Sheldon und Noakes (1998) definieren eine klinische Endometritis als Entzündung der Uterusschleimhaut in Verbindung mit mehr als 50 % purulentem oder mukopurulentem Vaginalausfluss, der bis zum 21. Tage post partum oder später auftritt.

Bei der klinischen Endometritis handelt es sich um einen lokalen Entzündungsprozess, der mit einer Störung der Schleimhautfunktion einhergeht. Die Funktionsstörung reduziert die Befruchtungschancen und gefährdet die embryonale Entwicklung. Die gynäkologische Kontrolle des Reproduktionstraktes beim Milchrind post partum ist ein wichtiger Bestandteil der tierärztlichen Bestandsbetreuung (Mansfeld, 1992; Drillich, Bergmann et al., 2002).

In der tierärztlichen Routinepraxis basiert die Diagnosestellung der klinischen Endometritis auf dem Vorhandensein von Vaginalschleim mit purulenten Beimengungen (Sheldon and Noakes, 1998; LeBlanc, Duffield et al., 2002). Der adspektorisch festgestellte Vaginalausfluss und die Palpation des Uterus vom Rektum her stellen übliche Methoden dar (Gilbert, 1992). Ein mangelhaft zurückgebildeter Uterus, fluktuierender Inhalt, Induration der Uteruswand sowie abnormaler vaginaler Ausfluss sollten schon als Symptome einer Endometritis gewertet werden (LeBlanc, Duffield et al., 2002). Eine sichere Diagnose ist im Prinzip nur mittels Schleimhautbiopsie zu erbringen. Zusätzliche Untersuchungsmethoden wie die Zytologie, Bakteriologie und Histologie können in der Praxis aus Aufwand- und Kostengründen allerdings nur eingeschränkt angewendet werden (De Kruif, 1999). Auch die Hysteroskopie und die Ultraschalluntersuchung der Reproduktionsorgane wurden beschrieben (Kasimanickam, Duffield et al., 2004). Besonders die ultrasonographische Diagnose von klinischen Endometritiden hat in den letzten fünf Jahren an Bedeutung gewonnen (Kasimanickam, Duffield et al., 2004).

### **2.3.2 Prävalenzen klinischer Endometritiden**

In der Literatur reichten die Angaben über Prävalenzen klinischer Endometritiden von 14,4 % (Knutti, Kupfer et al., 2000) bis 53,4 % (Tenhagen, Drillich et al., 2000). Der Untersuchungszeitpunkt und die jeweilige diagnostische Methode stellten neben den herdenspezifischen Faktoren vermutlich die bedeutendsten Einflussfaktoren auf die Endometritis-Prävalenz dar

(LeBlanc, Duffield et al., 2002). Auch die Sensitivität der Untersuchungstechnik nimmt Einfluss auf die Anzahl festgestellter Endometritiden. In Tabelle 2 ist das Auftreten von Endometritiden in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten post partum, unter Einbeziehung des Umfangs der Studie und der verwendete Untersuchungsmethode aufgeführt.

*Tabelle 2: Übersicht zur Prävalenz von Endometritiden in verschiedenen Studien der letzten Jahre*

Autor und Jahr	Zeitraum der Diagnose	Anzahl der Betriebe (Kalbungen)	Prävalenz	Diagnostische Methode
Tenhagen und Heuwieser (1999)	15.–21. dpp	1 (504)	37,5 %	RP
Heuwieser, Tenhagen et al. (2000)	22.–28. dpp	1 (542)	34,0 %	RP und VU
Knutti, Kupfer et al. (2000)	≥ 21. dpp	85 (6598)	14,4 %	RP und VU
Tenhagen, Drillich et al. (2000)	14.–20. dpp	1 (528)	53,4 %	RP
Drillich, Bergmann et al. (2002)	20.–26. dpp	1 (601)	33,3 %	Adspektion und RP
Drillich, Raab et al. (2005)	21.–27. dpp	1 (1115)	37,5 %	Adspektion und RP
Williams, Fischer et al. (2005)	21. dpp	1 (164)	31,0 %	RP und MVP
	28. dpp		17,0 %	
Sheldon, Lewis et al. (2006)	21.–26. dpp	(1865)	16,9 %	VU

K.A.= Keine Angaben, dpp= Tag post partum, MVP= Manuelle vaginale Palpation, RP= Rektale Palpation, VU= Vaginoskopische Untersuchung

## 2.4 Fruchtbarkeitskennzahlen

Fruchtbarkeitskennzahlen dienen der Erfassung von reproduktionsbiologischen Ereignissen und Zeiträumen in einer Herde. Fruchtbarkeitsparameter werden dazu genutzt, die Parameter für die Beeinflussung der Fruchtbarkeit durch Umweltfaktoren zu bestimmen. Damit lassen sich Tendenzen in der Fruchtbarkeitsleistung einer Herde über einen längeren Zeitraum sowie auf bestimmte Zeiträume bezogen verfolgen (Mansfeld, 1992). Durch die Berechnung von Fruchtbarkeitskennzahlen sind eine quantitative Beschreibung und eine Beurteilung des aktuellen Herdenstatus möglich. Dennoch sollte unter Berücksichtigung aller Risikofaktoren die Ruhephase bis zur erneuten Besamung so gewählt werden, dass eine optimale wirtschaftliche Effizienz erzielt werden kann.

Wichtige Fruchtbarkeitskennzahlen sind die Gützeit und die Konzeptionsrate (Bonnett, 1993; Heuwieser, 1997; LeBlanc, Duffield et al., 2002), die Brunsterkennungsrate (Barr, 1975; Heuwieser, 1997), der Erstbesamungserfolg (Bonnett, 1993) und die Freiwillige Wartezeit (FWZ) (Heuwieser, 1997). Weiterhin sind der Anteil tragender Tiere zu einem bestimmten Laktationstag (Tenhagen and Heuwieser, 1999; Drillich, Beetz et al., 2001) und die Remontierungsrate zu nennen.

Die Freiwillige Wartezeit ist der Zeitraum nach dem Abkalben, in dem die Tiere nicht wieder belegt werden sollen (Heuwieser, 1997). Sie wird nach Ermessen des Betriebs festgelegt. Als allgemein gültige Empfehlung werden 50 bis 60 Tage genannt (Heuwieser, 1997). Besamungen vor dem 60. Tag post partum führen häufig zu herabgesetzten Trächtigkeitsergebnissen (Mansfeld, 1999). Sie können außerdem die Wirtschaftlichkeit hochleistender Herden beeinträchtigen, da die Laktationen dadurch auf weniger als 280 Tage verkürzt werden (Wiltbank, 1998). Die Brunsterkennungsrate gibt den Anteil der Tiere an, welche innerhalb von 21 Tagen nach Ablauf der Freiwilligen Wartezeit in Brunst gesehen werden (Heuwieser, 1997). Die BER lässt nicht erkennen, wie viele Brunsten tatsächlich stattgefunden haben (Metzner, 1992) und wie die Qualität der Brunstbeobachtung ist (Fetrow, McClary et al., 1990; Radostits, 1994). Nach Heuwieser (1997) soll eine Brunsterkennungsrate von 70 % erreichbar sein.

Die Rastzeit ist der Zeitraum von der Abkalbung bis zur ersten Belegung eines Tieres (Mansfeld, 1992). Ein Durchschnitt von weniger als 85 Tagen ist erstrebenswert (Mansfeld, 1999). Esslemont (1992) empfahl eine durchschnittliche Rastzeit von 65 Tagen. Die Festlegung der angestrebten durchschnittlichen Rastzeit des Betriebes und der für das einzelne Tier



sollte unter Berücksichtigung der Betriebsverhältnisse (Fütterung, Haltung, Abkalbezeitraum) und individueller Bedingungen (Verlauf des Puerperiums, Milchleistung) erfolgen.

Die Gützeit, auch Zwischentragezeit genannt, ist definiert als das Zeitintervall zwischen der Abkalbung und dem ersten Tag der erneuten Trächtigkeit (Mansfeld, 1999). Sie erfasst nur Tiere, die erfolgreich wiederbelegt wurden und beschreibt daher nicht die Fruchtbarkeit der gesamten Herde. Tiere, welche die Herde güt verlassen, werden nicht erfasst (Radostits, 1994). Bei einem Ziel, ein Kalb pro Jahr zu produzieren, dürfte die Gützeit nicht länger als 85 Tage betragen. Tatsächlich spricht man von einer guten Herdenfruchtbarkeit, wenn 80 % der Tiere eine Gützeit von weniger als 115 Tagen aufweisen (Radostits, 1994; Mansfeld, 1999).

Unter Erstbesamungserfolg versteht man den prozentualen Anteil der Tiere, die nach der ersten Besamung tragend geworden sind. Er sollte mindestens 55 % betragen (Mansfeld, 1999). Der Besamungserfolg aus der zweiten und dritten Besamung ist meistens größer (Drillich, 1999; Tenhagen and Heuwieser, 1999), was mit der Entwicklung der Energiebilanz post partum zusammenhängen kann (Fonseca, Britt et al., 1983). Er ist im Zusammenhang mit der Rastzeit ein aussagekräftiger Parameter zur Einschätzung der Fruchtbarkeitslage der Kühe und der Besamertätigkeit.

Die Konzeptionsrate wird berechnet aus der Anzahl tragender Tiere dividiert durch die Anzahl insgesamt durchgeführter Besamungen (Drillich, 1999) und ist damit der reziproke Wert des Besamungsindex. Wildbank (1998) nennt vier Faktoren, die die Konzeptionsrate beeinflussen: die Fertilität der Kuh, die Fertilität des Bullen, die Qualität der Brunstbeobachtung und die Effizienz der künstlichen Besamung.

## **2.5 Veränderungen der Körperkondition bei Milchkühen nach der Kalbung**

Zur Beurteilung der Körperkondition stehen in der Bestandsbetreuung im Wesentlichen zwei Methoden zur Verfügung (Sheldon, Lewis et al.). Eine Methode ist der Body Condition Score (BCS), welcher subjektiv anhand von visuell zu beurteilenden Körpermerkmalen erfasst werden kann. Für die Beurteilung des BCS wird der sogenannte „BCS-schlüssel nach Edmonson“ mit Konditionsnoten von 1 (extrem mager) bis 5 (extrem verfettet) verwendet. Dieser sieht eine Unterteilung in Schritten von 0,25 Einheiten vor (Edmonson, Lean et al., 1989). Vorteil dieser Methode ist, dass sie schnell erlernbar und mit entsprechender Erfahrung wenig zeitintensiv ist.

Die zweite Methode ist die Ermittlung der Rückenfettdicke (RFD) mittels ultrasonografischer Untersuchung. Als Rückenfettdicke wird die Stärke der subkutanen Fettauflage bezeichnet, die von der Haut und der direkt dem M. gluteus medius bzw. M. longissimus dorsi aufliegenden Fascia trunci profunda begrenzt wird (Staufenbiel, 1997). Zum Einsatz kommen B-Bild-Geräte mit Linearscanner (5,0 bis 7,5 MHz) bei direkter Ankopplung des Schallkopfes an die Hautoberfläche unter Verwendung von verdünntem Alkohol. Dabei werden die ausgesandten Schallwellen an Grenzflächen, in diesem Falle zwischen dem Fettgewebe, den Fasziën und der Muskulatur, reflektiert (Houghton and Turlington, 1992). Die hierzu benutzte Ultraschallmethode zeichnet sich ebenfalls dadurch aus, dass sie mit einem geringen Zeitaufwand für das Einzeltier verbunden, nicht invasiv und schnell erlernbar ist.

Der Unterschied zwischen der Beurteilung des BCS und der RFD ist die Objektivität der Beurteilung der RFD durch die Darstellung eines Ultraschallbildes und die messbare RFD anhand dieses Bildes. Die Erfassung erfolgt in Millimetern (mm), wobei 1 mm RFD 5 Kilogramm (kg) Körperfett entspricht. Die Präzision der Messmethode beträgt 1 mm (Staufenbiel, Arndt et al., 2004).

Wie bereits beschrieben erhöht sich durch das sich entwickelnde Kalb der Nährstoffbedarf der Kuh innerhalb der letzten Trächtigkeitswochen bei gleichzeitiger Verdrängung des Pansens durch den graviden Uterus. Das Futteraufnahmevermögen ist daher physiologisch vermindert und als fütterungstechnische Maßnahme werden oft hoch energetische Futtermittelmischungen bei gleichzeitig geringeren Anteilen an Rohfasern in der späten Trockenstehperiode verfüttert. Diese Fütterung hat einen hohen Einfluss auf die Entwicklung der Körperkondition der Kuh bis zum Zeitpunkt der Abkalbung. Kühe, die in der Transitionsphase durch das Futtermanagement eine große Menge an Futtermitteln mit einem ungünstigen Energie- vs. Rohfasergehalt gefüttert wurden, eine ungünstige Körperkondition zum Zeitpunkt der Kalbung aufwiesen.

### **3 Material und Methode**

#### **3.1 Zielstellungen der Untersuchung**

Zielstellung der vorliegenden Untersuchung ist es, den Aussagenwert der Konzentration von IGF-1 im Serum zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Kalbung, für die Fruchtbarkeitsleistung eines Milchleistungsbetriebes zu bewerten.

#### **3.2 Versuchsbetrieb**

Der Standort der Studientiere war ein Milchviehbetrieb im brandenburgischen Landkreis Ostprignitz-Ruppin mit etwa 1300 laktierenden Kühen der Rasse Deutsches Schwarz-Buntes Milchrind (Braunvieheinkreuzung von ca. 1,5 %). Es handelte sich um einen kommerziellen Milcherzeugerbetrieb mit eigener Jungtiernachzucht. Die weiblichen Kälber wurden in einen betriebszugehörigen Aufzuchtstandort verbracht und kehrten als hochtragende Färsen in den Versuchsbetrieb (Hauptstandort) zurück. Männliche Kälber wurden in einem Alter von mindestens 14 Tagen an einen Mastbetrieb verkauft.

Die landwirtschaftliche Fläche des Betriebes betrug 4135 ha, davon wurden 3125 ha bewirtschaftet. Die bewirtschaftete Fläche bestand zu etwa  $\frac{3}{4}$  aus Ackerland und zu  $\frac{1}{4}$  aus Grünland und wurde vorwiegend zur Herstellung betriebseigenen Futters genutzt.

##### **3.2.1 Haltungsmanagement**

Die Tiere wurden je nach Laktationsstatus in unterschiedliche Haltungsformen des Stallsystems aufgestellt. Im Folgenden sind diese tabellarisch aufgelistet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht des Haltungsmanagements im Untersuchungsbetrieb

Laktationsstadium	Haltungssystem
Trockenstehende / Tragende Färsen	Gruppen von ca. 100 Tieren im Offen-Laufstall auf Stroh mit Liegeboxen
Abkalbende	Gruppen von 40 bis 60 Tieren im Offen-Laufstall auf Stroh
Frühlaktierende in der Kolostralphase (Tag 1-6 pp)	Gruppe von 30 bis 40 Tieren im Offen-Laufstall auf Stroh
Laktierende (Tag 6 pp bis Ende der Laktation)	Gruppen von ca. 90 Tieren; aufgeteilt nach Laktationsstadium; Haltung im Laufstall auf Spaltenboden und mit Gummimatten ausgestattete Liegeboxen
Spätlaktierende (ca. 5 -7 Tage vor dem Trockenstellen)	Gruppen von 20 bis 30 Tieren; Haltung im Offen-Laufstall auf Spaltenboden und mit Gummimatten ausgestattete Liegeboxen
Kranke Tiere (gemischt aus allen Gruppen)	Gruppe von 30 bis 40 Tieren im Offen-Laufstall auf Stroh, mit räumlicher Trennung zum gesunden Bestand

### 3.2.2 Fütterungsmanagement

Das Grundfutter entstammte dem betriebseigenen Anbau. Die Fütterung erfolgte im Bereich der in der kolostralen Phase befindlichen Tiere zwei- bis dreimal täglich per Futterwagen. Laktierende Tiere wurden nach Ende der Kolostralphase über Förderbänder bis zu zwölf Mal am Tag gefüttert. Die Tiere erhielten eine Totale Mischration (TMR) aus Maissilage, Lieschkolbenschrot, Grassilage, Raps, Soja, Zuckerrübenschnitzel. Zur Erhöhung des Rohfaseranteils wurde Heu und Stroh zugefügt. Als Ergänzungsfuttermittel wurde Propylenglycol, Viehsalz, Saure Salze und Fett-Carotin zugesetzt. Es wurden bezüglich der Energiedichte verschiedene Rationen gefüttert, die den Erfordernissen der Tiere in den verschiedenen Laktationsstadien entsprechen sollten.

### 3.2.3 Melkmanagement

Im Jahresmittel befanden sich durchschnittlich 1300 Tiere in der Laktation. Die Tiere wurden drei Mal täglich in einem Side-by-Side-Melkstand (insgesamt 64 Melkplätze, Fa. Alfa De Laval) gemolken. Die Milchmenge jedes Melkvorganges jeder Kuh wurde erfasst. Die Melkzeugzwischeninfektion erfolgte per Sprühverfahren mit Wofasteril® (0,25 %; Firma KESLA Pharma Wolfen GmbH).

### 3.2.4 Milchleistungsdaten

*Tabelle 4: Milchleistung im Untersuchungsbetrieb im Jahr 2004/2005*

Durchschnittliche Milchleistungsparameter	Kontrolljahr 2004
Durchschnittliche Milchleistung / Laktation	10.305 kg
Durchschnittlicher Fettgehalt / Laktation	3,97 %
Durchschnittlicher Proteingehalt / Laktation	3,37 %

#### 3.2.4.1 Laktationsnummer

Es wurden nur Kühe ab der zweiten Laktation in der Studie berücksichtigt. Über 60 % der aufgenommenen Kühe waren in der 2. oder 3. Laktation (Tabelle 5).

*Tabelle 5: Verteilung der Laktationsnummer aller in die Studie aufgenommenen Tiere*

Laktationsnummer	Anzahl	%
2	180	43,2
3	112	26,9
4	86	20,6
≥5	39	8,3
Σ	417	100

#### 3.2.5 Zuchtmanagement

Die Brunstbeobachtung wurde durch Besamungstechniker mithilfe direkter Inaugenscheinnahme der Tiere und computergestützter Auswertung der Bewegungsaktivität per Aktivitätsmessung (Transponder am Halsband, De Laval) durchgeführt. Die freiwillige Wartezeit betrug 50 Tage. Die Trächtigkeitsuntersuchung wurde durch den bestandsbetreuenden Tierarzt ca. 40 Tage post inseminationem (pi). durchgeführt. Am Tag 20 (± 2) post partum erfolgte eine turnusmäßige Puerperalkontrolle als rektale Untersuchung des Uterus, durchgeführt durch Mitarbeiter der Tierklinik für Fortpflanzung der FU-Berlin, AG Bestandsbetreuung und Qualitätsmanagement. Nach auffälligem Befund (Fluktuation, verändertes Sekret) wurde eine Behandlung mit Prostaglandin F2α (Preloban® Firma Intervet, 2 ml intramuskulär) durchge-

führt. Am Tag 34 post partum wurden behandelte Tiere einer Nachuntersuchung unterzogen und gegebenenfalls erneut mit Preloban<sup>®</sup> therapiert. Sterilitätsuntersuchungen erfolgten ab dem Tag 90 post partum durch den Bestandstierarzt.

### 3.2.6 Fruchtbarkeitsdaten

Um eine Vergleichbarkeit der Fruchtbarkeitsleistung der einzelnen Tiere zu erreichen, wurden folgende Fruchtbarkeitskennzahlen verwendet:

*Tabelle 6: Fruchtbarkeitskennzahlen und ihre Definition*

Kennzahl	Definition
Freiwillige Wartezeit (FWZ)	Zeitraum zwischen Abkalbung und frühester erneuter Belegung
Brunsterkennungsrate (BER)	Anzahl Tiere, welche innerhalb von 21 Tagen nach Ablauf der FWZ in Brunst gesehen werden
Rastzeit (RZ)	Zeitintervall (d) zwischen Abkalbung und 1. KB
Güstzeit (GZ)	Zeitintervall (d) zwischen Abkalbung und 1. erfolgreicher KB
Zwischenkalbeintervall	Zeitintervall zwischen einer Abkalbung und der nächsten
Erstbesamungserfolg (EBE)	$\frac{\text{Anzahl tragender Tiere aus Erstbesamungen} \times 100}{\text{Anzahl der Erstbesamungen}}$
Konzeptionsrate (KR)	$\frac{\text{Anzahl tragender Tiere} \times 100}{\text{Anzahl der Besamungen insgesamt}}$
Anzahl der besamten Tiere	Summe aller Tiere mit KB
Anzahl der tragenden Tiere	Summe aller Tiere mit positivem TU-Ergebnis

### 3.2.7 Gesundheitsmanagement

Die Überwachung der Tiergesundheit erfolgte durch die Beobachtung der Tiere. Auffälligkeiten im Gesundheitszustand wurden durch das Betriebspersonal insbesondere während des Zutriebes zum Melkstand (allgemeines Erscheinungsbild) und Melkvorganges (Milchmenge) festgestellt. Auffällige Tiere wurden nach dem Melken selektiert und zur Untersuchung vorgestellt. Eine Behandlung wurde nach standardisierten Verfahrensweisen durchgeführt. Erkrankte Tiere wurden in eine Krankengruppe verbracht, die gesondert gemolken und örtlich von den gesunden Tieren getrennt auf Stroh gehalten wurde.

Die Standardbehandlungen für die häufigsten Erkrankungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Standardbehandlungen im Untersuchungsbetrieb

Erkrankung	Behandlung / Medikation	Hersteller	Wirkstoff	Dosierung	Appl.-art	Appl.-Intervall	Appl.-Dauer
Retentio Sec.	Manuelle Abnahme						
	Amoxi Uterusstäbe®	Wdt eG	Amoxicillin	1600 mg	i. u.	alle 48 bis 72 h	5 d
	Ursocyclin®-Schaumstäbe	Serum-Werk-Bernburg	Oxytetracyclin	2400 mg	i. u.	alle 48 h	bis zu 6 d
	Bei Fieber:						
Akute Endometritis	Procain-Penicillin®	aniMedica	Benzylpenicillin	20 000 I.E./kg	i. m.	alle 24 h	3 d
	Dexamethason®	Vetoquinol	Dexamethason	26,2 mg	i. m.	einmalig	
	Procain-Penicillin®	aniMedica	Benzylpenicillin	20 000 I.E./kg	i. m.	alle 24 h	3 d
	Dexamethason®	Vetoquinol	Dexamethason	26,2 mg	i. u.	einmalig	
Eutererkrankungen	Preloban®	Intervet	Prostaglandin F2α	150µg	i. m.	einmalig	
	Cobactan® LC	Intervet	Cefquinom	75,0 mg/Viertel	i. mm.	alle 24 h	3 d
	Mastipent®	Merial	Ampicillin, Cloxacillin	je 500mg/Viertel	i. mm.	alle 24 h	3 d
	Bei KT > 39,5°C:						
Entzündungen des Bewegungsgapparates	Baytril® 10 %	Bayer	Enrofloxacin	2,5 mg/kg	i. v.	alle 24 h	3 – 5 d
	Cobactan® 2,5 %	Intervet	Cefquinom	1,0 mg/kg	i. m.	alle 24 h	3 – 5 d
	Romefen® PR 10 %	Merial	Ketoprofen	3,0 mg/kg	i. v.	alle 24 h	bis zu 3 d
	Dexamethason®	Vetoquinol	Dexamethason	26,2 mg	i. m.	einmalig	
Entzündungen des Bewegungsgapparates	Prednisolon® ad us. vet	aniMedica	Prednisolon	0,2-0,5 mg/kg	i. m.	einmalig	
	Procain-Penicillin®	aniMedica	Benzylpenicillin	20 000 I.E./kg	i. m.	alle 24 h	3 – 5 d
	Ursocyclin®	Serum-Werk-Bernburg	Oxytetracyclin	4,0 ml/50 kg	s. c.	alle 24 h	3 – 5 d



### **3.2.8 Dokumentationssysteme**

Zur Verwaltung der Tierdaten im Versuchsbetrieb wurde das innerbetriebliche elektronische Datenerfassungsprogramm „Herde“ (Firma dsp-Agrosoft GmbH, Version 5.01) genutzt.

### **3.3 Versuchstiere**

Die Versuchstiergruppe setzte sich aus 417 Tieren im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 200 nach der Abkalbung zusammen. Die untersuchten Tiere waren pluripar. In der vorangegangenen Laktation hatten die Tiere eine Milchleistung von mindestens 7500 kg fettkorrigierter Milch. Tiere mit gestörter Abkalbung (Mehrlingskalbungen, Kaiserschnitt, Fetotomie), drei Wochen ante partum erkrankte Tiere (Mastitis, hochgradige Lahmheit) sowie Tiere, die nicht erstmalig innerhalb von zwölf Stunden post partum untersucht werden konnten, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

### **3.4 Gestaltung der Untersuchung**

#### **3.4.1 Zeitraum der Untersuchung**

Die Untersuchungen fanden im Zeitraum zwischen April 2005 und Juni 2006 statt. Die Blutprobenentnahme war Studienprotokoll bedingt auf den Zeitraum von 06. April 2005 bis 15. Oktober 2005 begrenzt.

#### **3.4.2 Probenentnahmen und Erfassung von Einzeltierdaten**

Waren die Tiere bei der ersten Untersuchung klinisch gesund, wurde die erste Blutprobe entnommen. Die weiteren Blutproben wurden am Tag 4, Tag 10, Tag 20 und Tag 40 post partum, jeweils im Zeitraum zwischen 08.00 Uhr und 11.00 Uhr, entnommen. Über 305 Tage post partum wurden die täglichen Milchleistungen der drei Tagesgemelke der Versuchstiere durch die betrieblichen Aufzeichnungen dokumentiert. Im Zeitraum von der Kalbung bis 200 Tage post partum wurden zusätzlich alle auftretenden Krankheiten, die im Zusammenhang mit Fruchtbarkeitsstörungen und/oder Stoffwechselstörungen standen, dokumentiert.

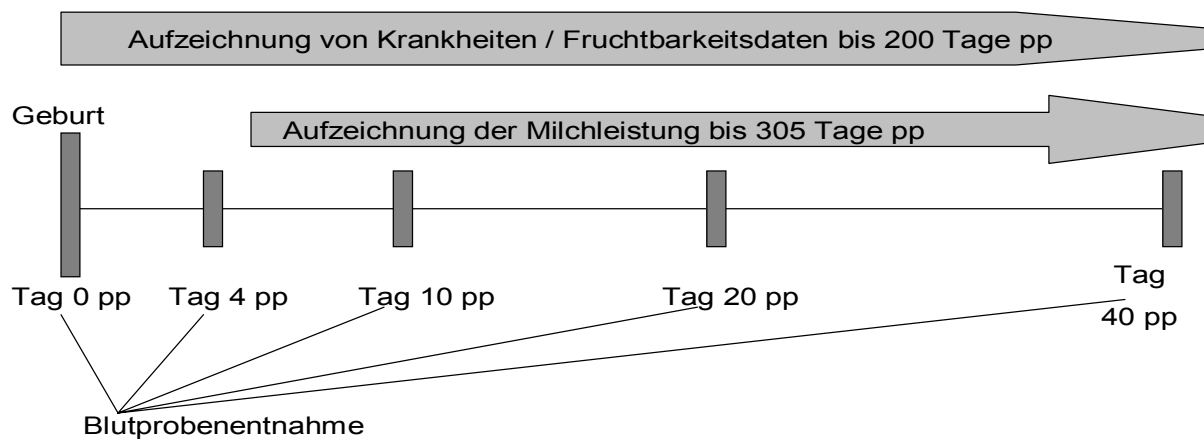


Abbildung 2: zeitlicher Ablauf der Blutprobenentnahme sowie Aufzeichnungszeiträume von weiteren tierindividuellen Parametern

### 3.4.3 Blutprobenentnahme

Die Blutproben wurden aus der Vena coccygea („Schwanzvene“) entnommen. Mit einem Vakuum-Blutentnahmesystem (VenoJect, Fa. Terumo<sup>®</sup>, Leuven, Belgien) wurde eine Blutmenge von etwa 10 ml in einem unbeschichteten Serumröhrchen aufgefangen.

Die Serumröhrchen wurden bis zur vollständigen Gerinnung bei Raumtemperatur belassen. Nach vollständiger Gerinnung wurden diese in eine Zentrifuge (Cryofuge 3500, Fa. Häraeus Hettich) verbracht und bei 3500g für 10 Minuten zentrifugiert. Während des Zentrifugierens wurden die Proben in der Zentrifuge auf 4 °C abgekühlt. Nach der Zentrifugation wurde mittels einer Eppendorfpipette das Serum vom Blutkuchen getrennt zu je 1,8 ml aliquotiert. Die Aliquots wurden bei -27 °C tiefgefroren.

### 3.4.4 Laborparameter

Bestimmt wurden die Parameter Glukose, Harnstoff, Bilirubin, Cholesterin, nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA), Triacylglyceride (TAG), Betahydroxybutyrat (BHB), Gesamtketonkörper, Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP) und Creatinkinase (CK).

Die Analyse des Serums erfolgte in einem veterinärmedizinisch-diagnostischen Labor.

### 3.4.4.1 IGF-1 Analysemethode

Der IMMULITE 2000 IGF-I-Assay<sup>®</sup> dient der quantitativen Bestimmung von Insulin-like Growth Factor I im Serum und ist ein immunometrischer Chemilumineszenz-Immunoassay (CHILA).

Die sogenannte IGF-I-Kugel wurde in Küvette dispensiert. Die Kugel ist mit einem monoklonalen IGF-I-Antikörper beschichtet. Dann erfolgte die Dispensierung von Probe und Reagenz. Dazu wurden Probe und Reagenz in die Küvette pipettiert. Das Reagenz enthält einen polyklonalen IGF-I-Antikörper, der mit alkalischer Phosphatase konjugiert ist. Nächster Arbeitsschritt war eine 60-min-Inkubation bei 37 °C. Während der Inkubation wurde das IGF-I aus der Serumprobe an die Kugel-Matrix gebunden. Das mit alkalischer Phosphatase markierte Anti-IGF-I aus dem Reagenz band dabei am IGF-I-Molekül (Sandwich-Assay). Je mehr IGF-I sich in der Patientenprobe befand, umso mehr Immunkomplexe entstanden. In den nachfolgenden Waschschritten wurde das ungebundene Material aus der Küvette entfernt. Danach erfolgte die Zugabe von luminogenem Substrat. Das Substrat (200 µl) wurde von der an der Kugel gebundenen alkalischen Phosphatase in ein instabiles Zwischenprodukt umgesetzt, das beim Zerfall Photonen aussandte. Der nächste Schritt war die Messung des Lumineszenzsignals, dort wurde das erzeugte Licht mithilfe eines Photoverstärkers gemessen. IMMULITE<sup>®</sup> verwendete als Substrat ein Adamantylidioxetanphosphat, das ein anhaltendes Lichtsignal hervorruft.

Die ausgesendete Lichtmenge ist direkt proportional zur Menge der gebundenen alkalischen Phosphatase und zur Konzentration von IGF-I in der Blutprobe (immunometrischer Assay). Das Lumineszenzsignal wurde in counts per second (CPS) gemessen. Es wurde mithilfe einer Eichkurve in die korrespondierende Konzentration von IGF-I umgewandelt und ausgegeben.

### 3.4.4.2 Enzyme (ASAT, GLDH)

#### ASAT

Bei der Bestimmung der Aktivität der Aspartat-Amino-Transferase (ASAT, alt: GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) kam der kinetisch-photometrische Test Konelab™ ASAT/GOT® (Fa. Thermo Elektron Corporation) zum Einsatz.

ASAT katalysierte die Reaktion der Substrate L-Aspartat und 2-Oxoglutarat zu L-Glutamat und Oxalacetat. Durch die Anwesenheit des Enzyms Malatdehydrogenase (MDH) entstanden aus Oxalacetat und NADH im weiteren Verlauf der Reaktion L-Malat und NAD. Durch die Hilfsreaktion, die zur Reduktion von NADH zu NAD führte, konnte die proportionale Abnahme der Extinktion bei einer Wellenlänge von 340 nm bestimmt werden. Die Enzymaktivität wurde durch die direkt proportionale Extinktionsänderung abgelesen.

#### GLDH

Die Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) im Serum wurde nach der Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (DGKC) mithilfe des optimierten photometrischen Tests LT-SYS® (Fa. Labor Technik, Eberhard Lehmann, Berlin) bestimmt.

GLDH katalysierte die Reaktion von  $\alpha$ -Ketoglutarat und NADH in Anwesenheit von  $H^+$  zu Glutamat und  $NAD^+ + H_2O$ . Die  $H^+$ -Kationen wurden durch die Zugabe von  $NH_4^+$ -haltigen Reagenz ermöglicht. Die entsprechende Extinktionsabnahme der Probe durch die Reduktion von NADH zu  $NAD^+$  wurde bei einer Wellenlänge von 340 nm gemessen.

### 3.4.4.3 Freie Fettsäuren

#### Nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA)

Verwendet wurde der NEFA C® Test ACS-ACOD-MEHA-Methode (Fa. Wako Chemicals GmbH, D-Neuss). Bei diesem Test handelte es sich um einen enzymatischen Farbttest zur quantitativen Bestimmung von nicht veresterten freien Fettsäuren in Serum oder Plasma.

In Gegenwart des Enzyms Acyl-Coenzym A-Synthetase wurden freie Fettsäuren durch Adenosin-5'-triphosphat und Coenzym A zu Acyl-Coenzym A umgesetzt. Dabei entstand Adenosin-5'-monophosphat und Pyrophosphat. Durch Zufuhr von Sauerstoff reagierte Acyl-Coenzym A in Anwesenheit von Acyl-Coenzym A-Oxidase zu 2,3-trans-Enoyl-Coenzym A und Wasserstoffperoxid. Das entstandene Wasserstoffperoxid reagierte mit 4-Aminophenazon und 3-Methyl-N-Ethyl-N-( $\beta$ -hydroxyethyl)-anilin in Gegenwart von Peroxidase zu dem roten Chinonimin-Farbstoff und Wasser. In einer Küvette mit einer Schichtdicke von 1 cm wurde

die Extinktion des Chinonimin-Farbstoffs bei einer Wellenlänge von 550 nm gemessen. Die Messtemperatur lag bei 37 °C.

#### **3.4.4.4 Bilirubin, Harnstoff, Ketonkörper, BHB**

##### Bilirubin

Zur Bestimmung des Gesamt-Bilirubins wurde ein quantitativer Farbttest (Bilirubin, Gesamt NBD<sup>®</sup>) der Fa. Thermo Elektron Corporation verwendet.

Die Freisetzung des indirekten Bilirubins erfolgte durch eine Mischung der Probe mit den Lösungsmitteln Dimethylsulfoxid und Ethylenglykol. Das freigewordene Bilirubin wurde durch die Bindung an diazotierter Sulfanilsäure zu einem entsprechenden intensiv gefärbten Azfarbstoff umgewandelt. Die Farbintensität des Farbstoffs in Lösung ist proportional zur in der Probe enthaltenen Gesamt-Bilirubin-Menge.

##### Harnstoff

Die Bestimmung des Harnstoffgehaltes im Serum der untersuchten Kühe wurde mithilfe eines quantitativen In-vitro-Tests (Fa. Thermo Clinical Labsystem, FIN-Vantaa) durchgeführt. Durch das Enzym Urease wurde der Harnstoff in Gegenwart von Wasser zu Ammoniak (NH<sub>3</sub>) und Kohlendioxid hydrolysiert. Durch die Anwesenheit der Glutamat-Dehydrogenase und Nicotinamidadenindinucleotid (reduzierte Form, NADH) band sich Ammoniak an alpha-Ketoglutarat, wobei L-Glutamat und Nicotinamidadenindinucleotid (oxidierte Form, NAD<sup>+</sup>) entstanden. Die pro Zeiteinheit gemessene Extinktionsabnahme war proportional der Harnstoffkonzentration in der Probe. Die Messung der Extinktionsabnahme erfolgte bei 340 nm.

##### Ketonkörper, BHB

Die Bestimmung des Gesamt-Ketonkörper-Gehaltes in der Probe wurde mittels einer zyklisch-enzymatischen-Methode analysiert. Als Testkit wurde der „Autokit Total Ketone Bodies“ der Fa. Wako (Wako Chemicals GmbH, D-Neuss) benutzt.

In Gegenwart des Enzyms 3-Hydroxybutyratdehydrogenase wird die vorhandene Acetessigsäure in 3-Hydroxybutyrat umgesetzt. Es kommt zu einer zyklischen Reaktion von 3-Hydroxybutyrat wieder in Acetessigsäure, ebenfalls durch die 3-Hydroxybutyratdehydrogenase. Diese zyklische Reaktion erfolgt unter Verbrauch von NADH. So kann eine photometrische Messung des Gesamt-Ketonkörper-Gehaltes in der Probe anhand der Verbrauchsgeschwindigkeit von NADH durchgeführt werden.

Für die Bestimmung für BHB steht das gleiche Testverfahren wie für den Gesamt-Ketonkörper-Gehalt zur Verfügung. Um die alleinige Konzentration von BHB zu ermitteln, wird in der Probe vorhandene Acetessigsäure durch das Enzym Acetoacetatdecarboxylase zu Aceton und CO<sub>2</sub> reduziert. Durch diesen vorgeschalteten Schritt wird in der anschließenden zyklischen Reaktion nur noch das in der Probe vorhandene BHB umgesetzt.

### **3.5 Dokumentation der Untersuchungsergebnisse**

Die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse erfolgte unter Zuhilfenahme des Datenbankprogramms Microsoft Access<sup>®</sup> (Version 2003, Fa. Microsoft). Alle Analyseergebnisse des Labors sowie die betrieblichen Daten zur Fruchtbarkeitskontrolle wurden für jedes Tier über 200 Tage post partum aufgezeichnet. Über einen Zeitraum von 305 Tagen post partum wurden auch die durchschnittliche tägliche Milchleistung sowie die Ergebnisse der Milchleistungskontrollen aller Versuchstiere dokumentiert. Ebenfalls wurden alle auftretenden Erkrankungen und die verwendeten Medikationen für jedes Einzeltier in der Datenbank hinterlegt.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Alle zur Auswertung relevanten Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel<sup>®</sup> (Version 2003, Fa. Microsoft) und dem Statistikprogramm SPSS<sup>®</sup> (Version 12.0, SPSS Inc. 2003, München) bearbeitet.

Zur Beurteilung des Einflusses der Konzentration von IGF-1 im Serum auf verschiedene Fruchtbarkeitsparameter wurden die Studientiere in zwei Klassen aufgeteilt. Als Grundlage für die Klassenbildung wurde die kumulative Konzentration (Fläche unter der Kurve – AUC) von IGF-1 ermittelt (AUC-IGF-1). Hierzu wurde für jedes Studientier die Fläche unter den gemessenen Konzentrationspunkt von IGF-1 bis zur vorangegangenen Konzentration von IGF-1, in Abhängigkeit der unterschiedlichen zeitlichen Intervalle der Blutprobenentnahme, ermittelt. Die Berechnung erfolgte in Anlehnung an die Trapezregel (Formel 1). Die einzelnen Ergebnisse wurden zu einer individuellen Gesamtkonzentration von IGF-1 für jedes Tier addiert und als „AUC-IGF-1“ bezeichnet. Die AUC-IGF-1 aller 417 Studientiere bildet die Grundlage für die Bildung eines Medianes (2395,3). Tiere mit einer geringeren Konzentration von IGF-1 als der Medianwert wurden der Klasse „TIEF-AUC“ (AUC-IGF-1 < 2395,3) und die mit einem höheren Wert der Klasse „HOCH-AUC“ (AUC-IGF-1 >2395,3) zugeordnet. Die Klasseneinteilung hinsichtlich der Konzentration von IGF-1 im Serum am Tag 4 und 40 erfolgte dem Schema entsprechend.

*Formel 1:*

$$A = b/2 * (y_0 + 2y_1 + 2y_2 + \dots + y_n)$$

Über 305 Tage post partum wurden die Milchmengen der drei Tagesgemelke der Versuchstiere durch die betrieblichen Aufzeichnung dokumentiert. Aus den Einzelgemelken errechneten wir ab Tag 5 post partum die durchschnittliche 10-Tages-Milchleistung für jedes Tier. Um den Zusammenhang zwischen der Milchleistung und verschiedenen Serumparametern zu beschreiben, ermittelten wir zunächst die höchste 10-Tages-Milchleistung innerhalb der Laktation (305 d). Die Studientiere wurden unter Berücksichtigung der Quartile der höchsten 10-Tages-Milchleistung vier Klassen zugeordnet.

Zum Vergleich der prozentualen Häufigkeit in den verschiedenen Klassen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die Ergebnisse sind im explorativen Sinne zu interpretieren und nicht verallgemeinerbar. Für die Auswertung der Rast- und Gützeiten wurde der Medianwert herangezogen. Signifikanzen wurden mittels U-Test nach Mann-Whitney verglichen. Zur Ermittlung von signifikanten Zusammenhängen zwischen verschiedenen Serum- und Milchleistungsparametern wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder Spearman errechnet.

Um den Zusammenhang zwischen der höchsten 10-Tages-Milchleistung und der Konzentration von IGF- 1 darzustellen, führten wir eine univariate Varianzanalyse mit dem Zeitpunkt der Probennahme (dpp) als fixer Faktor durch. Um die Unterschiede zwischen den einzelnen Klassen (höchste 10-Tages-Milchleistung) zu definieren, wurde die Scheffe Prozedur angewendet.

In Anlehnung an Kraft und Dürr (Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 6 Auflage, Schattauer GmbH 2005) wurden für die Serumparameter kritische Referenzwerte definiert.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt wird der Zusammenhang der Konzentration von IGF-1 und dem Fruchtbarkeitserfolg, der Milchleistung und dem Leberstoffwechsel dargestellt.

### 4.1 Konzentrationen von IGF-1 bei allen Kühen der Studie

Im Durchschnitt stieg die Konzentration von IGF-1 im Versuchszeitraum an (Tabelle 8). Die Mittelwerte der Konzentration von IGF-1 im Serum lagen zwischen  $57,0 \pm 18,9$  ng/ml innerhalb der ersten zwölf Stunden post partum (0 dpp) und  $74,8 \pm 19,9$  ng/ml am Tag 40 post partum. Am Tag 4 post partum wurde eine geringfügig höhere Konzentration von IGF-1 als am Tag 0 und 10, von 62,1 ng/ml ermittelt. Dieser geringfügigen Erhöhung ging die im Durchschnitt niedrigste Konzentration von IGF-1 am Tag 10 post partum mit 53,5 ng/ml voraus. Zu den Analysezeitpunkten am Tag 20 und 40 post partum wurde jeweils eine deutlich höhere Konzentration von IGF-1 als an den Tagen 0 und 10 post partum bestimmt (57 ng/ml und 53,5 ng/ml vs. 64,1 ng/ml und 74,8 ng/ml).

*Tabelle 8: Verlauf der Konzentration von IGF-1 zu den fünf Messzeitpunkten*

Parameter	Tag post partum				
	0	4	10	20	40
Mittelwert ng/ml	57,0	62,1	53,5	64,1	74,8
Standardabweichung	18,9	26,4	19,7	21,3	19,9
Median	55	57	52,7	63	73
Minimum	24,0	24,0	23,7	24,0	24,0
Maximum	153,0	174,0	139,0	143,0	157,0
$\Sigma$ (n)	417	414	411	407	389



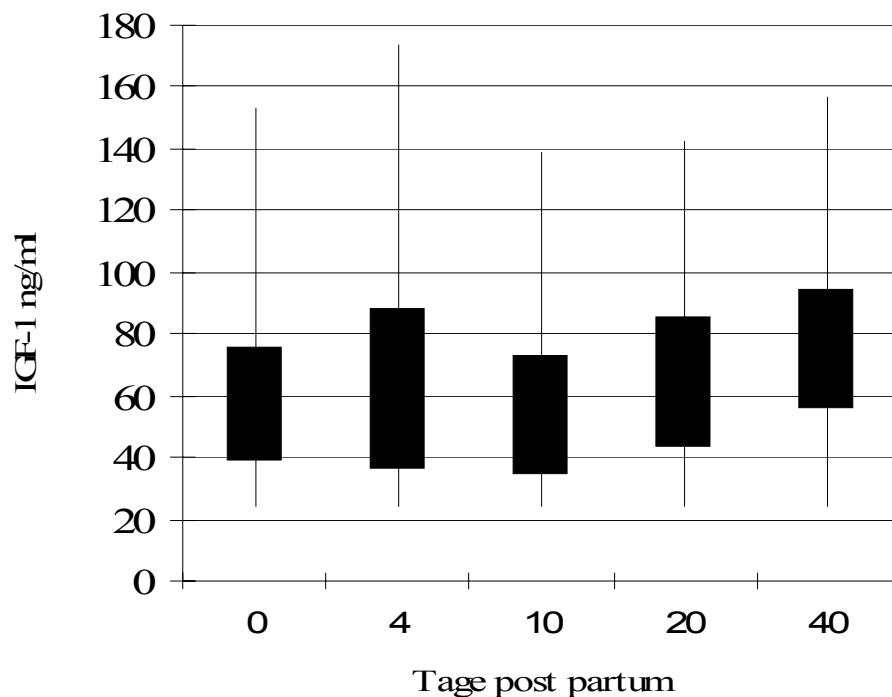


Abbildung 3: Entwicklung der mittleren Konzentration incl. Standardabweichung von IGF-1 aller Studientiere, sowie Minimal- und Maximalwert zu den fünf Messzeitpunkten

#### 4.1.1 Höchste Konzentration von IGF-1 (Peak-IGF-1)

Für jedes Tier wurde aus den fünf Analysezeitpunkten der Tag mit der höchsten gemessenen Konzentration von IGF-1 bestimmt und als Peak-IGF-1 bezeichnet.

Zum Zeitpunkt der Kalbung (0 dpp) hatten 14,4 % der Kühe ihre maximale Konzentration von IGF-1 im Serum. Mit 3,1 % hatten am Tag 10 post partum die wenigsten Studientiere ihre höchste Konzentration von IGF-1 im Serum. Am Tag 20 war bei 15,3 % der Studientiere die höchste Konzentration von IGF-1 nachweisbar. Am Tag 40 post partum wurde der höchste prozentuale Anteil an Kühen mit einem Peak-IGF-1 (46,5 %) ermittelt. Bei 20,4 % aller Studientiere war der Peak-IGF-1 bereits am Tag 4 post partum erreicht und bei ihnen erhöhte sich die Konzentration von IGF-1 bis zum Tag 40 post partum nicht mehr.

## **4.2 IGF-1 und Fruchtbarkeit**

Für die Beschreibung der Fruchtbarkeitsleistung der Studientiere unter Berücksichtigung der Konzentration von IGF-1 wurden zunächst folgende Auswertungen gemacht:

1. Ermittlung der Mittelwerte für IGF-1 in der Puerperalphase in Abhängigkeit vom Reproduktionsergebnis nach 200 Tagen post partum
2. Berechnung der Fruchtbarkeitsparameter in Abhängigkeit von
  - a. der kumulativen Konzentration von IGF-1 ermittelt als Fläche unter der Kurve (Area under the curve–AUC) zu allen fünf Untersuchungszeitpunkten
  - b. der Peak-IGF-1 am Tag 4 und 40 post partum

### **4.2.1 Abhängigkeit des Reproduktionsergebnisses von der Konzentration von IGF-1 im Untersuchungszeitraum**

Das Reproduktionsergebnis der einzelnen Kühe wurde über einen Zeitraum von der Kalbung bis zum Tag 200 post partum dokumentiert. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der gemessenen Konzentrationen von IGF-1 im Untersuchungszeitraum von 289 Studientieren, die zum Stichtag (200 Tage post partum) erfolgreich neu Belegt waren und 76 Studientieren, die güst blieben. Das Ereignis „tragende“ und „nicht tragende“ Studientiere wird nicht signifikant durch die mittlere Konzentration von IGF-1 zu den fünf Analysezeitpunkten beeinflusst. Am Tag 10 und 40 post partum ergaben sich höhere Mittelwerte für die tragenden Kühe. Die höchste Differenz zwischen der Konzentration von IGF-1 von „tragenden“ und „nicht tragenden“ Kühen wurde am Tag 10 post partum (54,5 vs. 52,9,  $p > 0,05$ ) gemessen.

Kühe, die durch die erste Besamung tragend waren, wiesen in ihrer mittleren Konzentration von IGF-1 keine signifikanten Unterschiede auf zu Kühen, die mindestens zwei oder mehr Besamungen benötigten. Zu allen fünf Analysezeitpunkten waren bei 132 Kühen mit einem Erstbesamungserfolg die mittleren Konzentrationen von IGF-1 höher als bei Kühen ohne Erstbesamungserfolg ( $n = 235$ , Tabelle 10).

*Tabelle 9: Mittlere Konzentration von IGF-1 bei „tragenden“ und „nicht tragenden“ Kühen (n=417)*

Tag post partum	IGF-1 ng/ml	
	„nicht tragend“	„tragend“
0	58,0 ± 15,9	57,4 ± 19,9
4	63,6 ± 22,3	62,7 ± 26,2
10	52,9 ± 20,9	54,5 ± 18,8
20	65,5 ± 21,6	65,3 ± 21,0
40	74,4 ± 20,9	75,9 ± 19,8
∑ (n)	76	289

*Tabelle 10: Mittlere Konzentration von IGF-1 bei Kühen mit einem Erstbesamungserfolg und Kühen, die mehrere Besamungen benötigten (n=367)*

Tag post partum	IGF-1 ng/ml	
	„nicht tragend“ aus EB	„tragend“ aus EB
0	56,6 ± 18,9	59,0 ± 19,5
4	62,3 ± 25,4	64,0 ± 25,5
10	52,9 ± 20,1	56,5 ± 17,4
20	64,0 ± 21,0	67,8 ± 21,1
40	73,8 ± 18,6	78,8 ± 20,1
∑ (n)	235	132

#### 4.2.2 Berechnung der „kumulativen“ Konzentration von IGF-1 (AUC-IGF-1)

Um die Entwicklung der Konzentration von IGF-1 in der Puerperalphase unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Zeitintervalle zwischen den einzelnen Serumprobenentnahmen zu beschreiben, wurde eine Gesamtkonzentration von IGF-1 berechnet. Diese be-

zeichneten wir als die „kumulative“ Konzentration von IGF-1 (AUC-IGF-1), welche durch die Berechnung der Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) aller fünf Analysezeitpunkte ermittelt wurde. Für jedes Einzeltier konnten wir so eine individuelle AUC-IGF-1 ermitteln. Der Median der AUC aller Studientiere war 2395,3.

#### **4.2.2.1 AUC-IGF-1-Klassen und Fruchtbarkeit**

Für die weiteren Auswertungen zum Vergleich des Parameters „tragend“ oder „nicht tragend“ wurde als Grundlage die berechnete AUC-IGF-1 verwendet. Anhand des ermittelten Medians der AUC-IGF-1 aller Studientiere (n= 417) wurden zwei Klassen gebildet. Der Median lag bei 2395,3. Die Klassen wurden als HOCH-AUC und TIEF-AUC bezeichnet. Der Anteil tragender Kühe lag mit 79,6 % innerhalb von HOCH-AUC über dem TIEF-AUC mit 78,9 % (Tabelle 11).

Bei der Auswertung der Fruchtbarkeitskennzahlen unter Berücksichtigung der AUC-IGF-1-Klassen konnte gezeigt werden, dass Kühe mit einer AUC-IGF-1 von größer >2395,3 einen signifikant geringeren Besamungsaufwand hatten und schneller tragend wurden als Kühe mit einer geringeren AUC-IGF-1. Kühe in der HOCH-AUC hatten eine statistisch signifikant geringere Gützeit ( $104,8 \pm 45,3$  Tage vs.  $118,4 \pm 50,7$  Tage,  $p \leq 0,05$ ) und einen höheren Erstbesamungserfolg (41,3 % vs. 29,5 %) als Kühe der TIEF-AUC (Tabelle 11). Die Konzeptionsrate von IGF-1 und die Gesamtträchtigkeitsrate lagen in der HOCH-AUC leicht über den Prozentsätzen der TIEF-AUC. Es bestand jedoch kein statistisch gesicherter Zusammenhang ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 11: Fruchtbarkeitskennzahlen unter Berücksichtigung zweier AUC-IGF-1-Klassen

Parameter	AUC	
	TIEF	HOCH
Rastzeit (d)	76,6±20,1	75,0±18,2
Güstzeit (d)	118,4 <sup>a</sup> ±50,7	104,8 <sup>b</sup> ±45,3
Erstbesamungserfolg (%)	29,5 <sup>a</sup>	41,3 <sup>b</sup>
Konzeptionsrate (%)	31,6	37,8
Prozent tragender Kühe/ besamter Kühe (%)	78,9	79,6
$\Sigma$ (n)	208	209

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Zeile unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

Die Überlebenskurve für den Parameter Trächtigkeit zeigte in ihrem Verlauf einen prozentualen Vorsprung der hohen AUC-IGF-1-Klasse. Tiere in der HOCH-AUC wurden früher tragend (Abbildung 7).

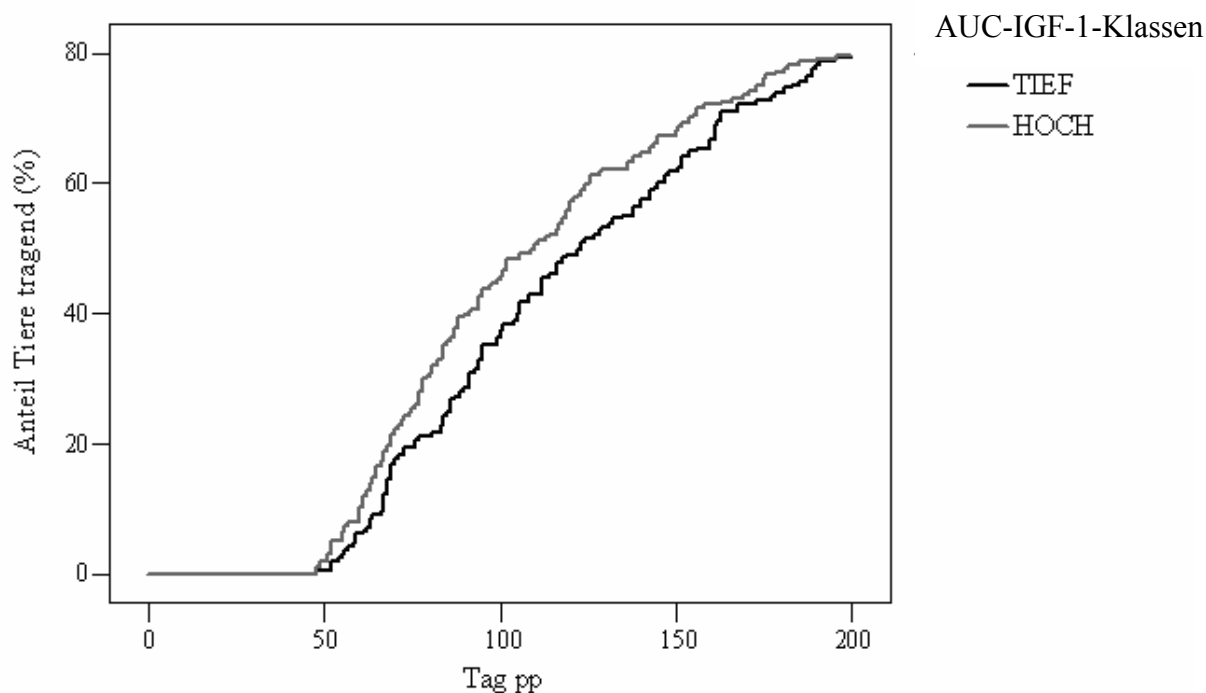


Abbildung 4: Entwicklung des Anteils tragender Tiere in den beiden AUC-IGF-1-Klassen

#### 4.2.2.2 Höchste Konzentration von IGF-1 (Peak-IGF-1) und Fruchtbarkeit

##### Peak-IGF-1 Tag 4 post partum

Der Peak-IGF-1 wurde bei 20,4 % der Kühe am Tag 4 post partum im Analysezeitraum ermittelt. Der Median der Konzentration von IGF-1 am Tag 4 post partum lag bei 58 ng/ml. Alle Tiere wurden in eine Klasse oberhalb und unterhalb des Medians für Peak-IGF-1 am Tag 4 post partum eingeteilt. Die Klassen wurden mit HOCH 4 (>58 ng/ml) und TIEF 4 (<58 ng/ml) bezeichnet. Kühe mit einer Konzentration von über 58 ng/ml am Tag 4 post partum wurden schneller tragend ( $p < 0,05$ ). Die Rastzeit in der Klasse HOCH 4 (73,5 Tage) war um 4,5 Tage kürzer als in der Klasse TIEF 4 (78,0 Tage). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,04$ , Tabelle 12). Für den Parameter Günstzeit wurde bei den Kühen der Klasse HOCH 4 gegenüber denen der Klasse TIEF 4 ein kürzeres Zeitintervall ermittelt (104,2 vs. 114,8 Tage,  $p < 0,04$ , Tabelle 12). Die Prozentsätze des Erstbesamungserfolges und der Konzeptionsrate lagen in der Klasse HOCH 4 unwesentlich über denen der Klasse TIEF 4. Es wurden jedoch keine statistisch gesicherten Zusammenhänge gefunden ( $p > 0,05$ , Tabelle 12).

*Tabelle 12: Fruchtbarkeitskennzahlen von allen Tieren mit hohen und niedrigen Konzentrationen von IGF-1-Klasse am Tag 4 post partum (n=414)*

Parameter	Peak-IGF-1	
	TIEF 4	HOCH 4
Rastzeit (d)	78,0 <sup>a</sup> ± 20,3	73,5 <sup>b</sup> ± 17,5
Günstzeit (d)	114,8 <sup>a</sup> ± 44,8	104,2 <sup>b</sup> ± 42,4
Erstbesamungserfolg (%)	34,1	37,2
Konzeptionsrate (%)	34,2	35,0
Prozent tragender Kühe/ besamter Kühe (%)	80,0	78,3
$\Sigma$ (n)	217	197

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Zeile unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

Die Überlebenskurve für die Parameter Peak-IGF-1-Klassen am Tag 4 post partum zeigte in ihrem Verlauf einen prozentualen Vorsprung der Klasse HOCH 4. Kühe der HOCH-4-Klasse wurden schneller tragend als Kühe der Klasse TIEF 4 (Abbildung 5).

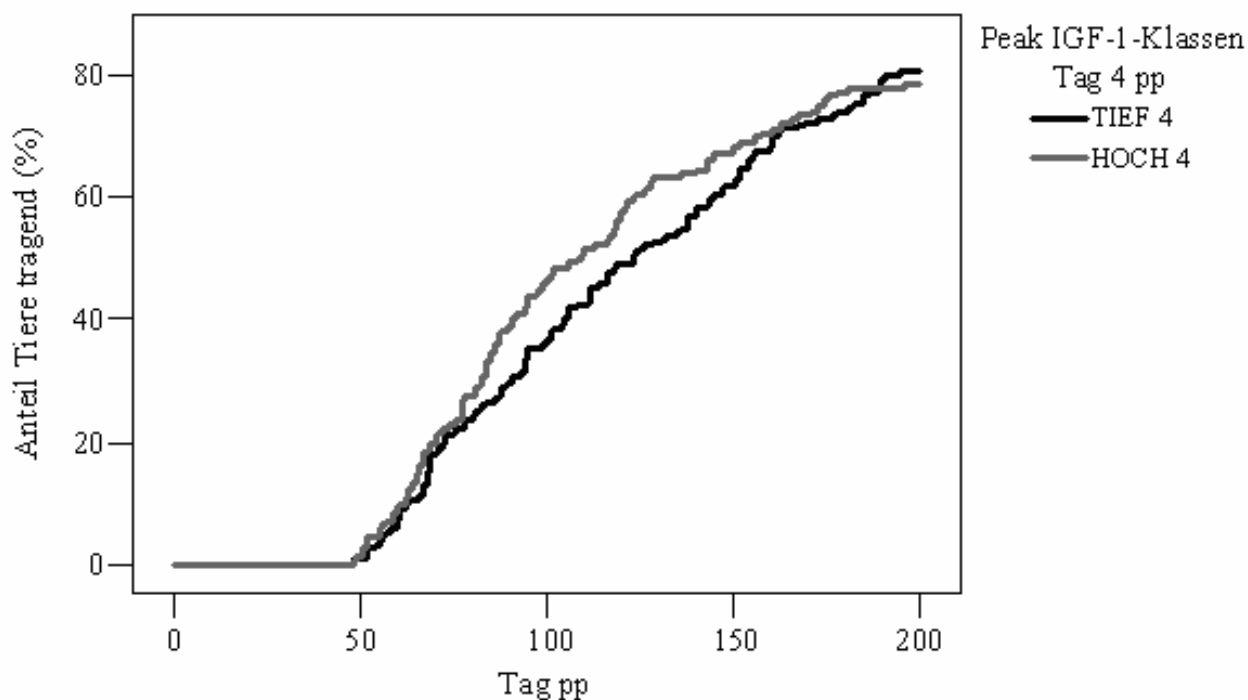


Abbildung 5: Entwicklung des Anteils tragender Tiere in den beiden Peak-IGF-1-Klassen am Tag 4 post partum

### Peak-IGF-1 Tag 40 post partum

Der größte Teil der Studientiere (46,5 %) erreichte am Tag 40 post partum die höchste gemessene Konzentration von IGF-1, den sogenannten Peak-IGF-1. Alle Studientiere wurden durch Ermittlung des Medians der Konzentration von IGF-1 am Tag 40 post partum in eine Klasse TIEF 40 (<74,4 ng/ml) und eine Klasse HOCH 40 (>74,4 ng/ml) eingeteilt. Kühe mit einer hohen Konzentration von IGF-1 (HOCH 40) hatten einen statistisch signifikant besseren Erstbesamungserfolg als Kühe mit niedrigeren Konzentrationen von IGF-1 (TIEF 40) (39,6 % vs. 31,7 %,  $p < 0,05$ , Tabelle 13). Bei den Kühen mit einer hohen Konzentration von IGF-1 am Tag 40 post partum lag die Konzeptionsrate von IGF-1 mit 36,6 % über der der Rinder mit einer niedrigeren Konzentration von IGF-1 mit 32,7 % ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 13: Fruchtbarkeitskennzahlen von allen Tieren mit hohen und niedrigen Konzentrationen von IGF-1-Klasse am Tag 40 post partum (n=389)

Parameter	Peak-IGF-1	
	TIEF 40	HOCH 40
Rastzeit (d)	75,7±19,1	75,9±19,2
Gützeit (d)	112,6±44,4	106,7±43,4
Erstbesamungserfolg (%)	31,7 <sup>a</sup>	39,6 <sup>b</sup>
Konzeptionsrate (%)	32,7 <sup>a</sup>	36,6 <sup>b</sup>
Prozent tragender Kühe/ aller besamten Kühe (%)	79,1	79,2
$\Sigma$ (n)	201	188

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Zeile unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

Die Entwicklung des Anteils tragender Tiere in den ersten 200 Tagen post partum der Laktation ist in den Klassen HOCH 40 und TIEF 40 vergleichbar (Abbildung 6).

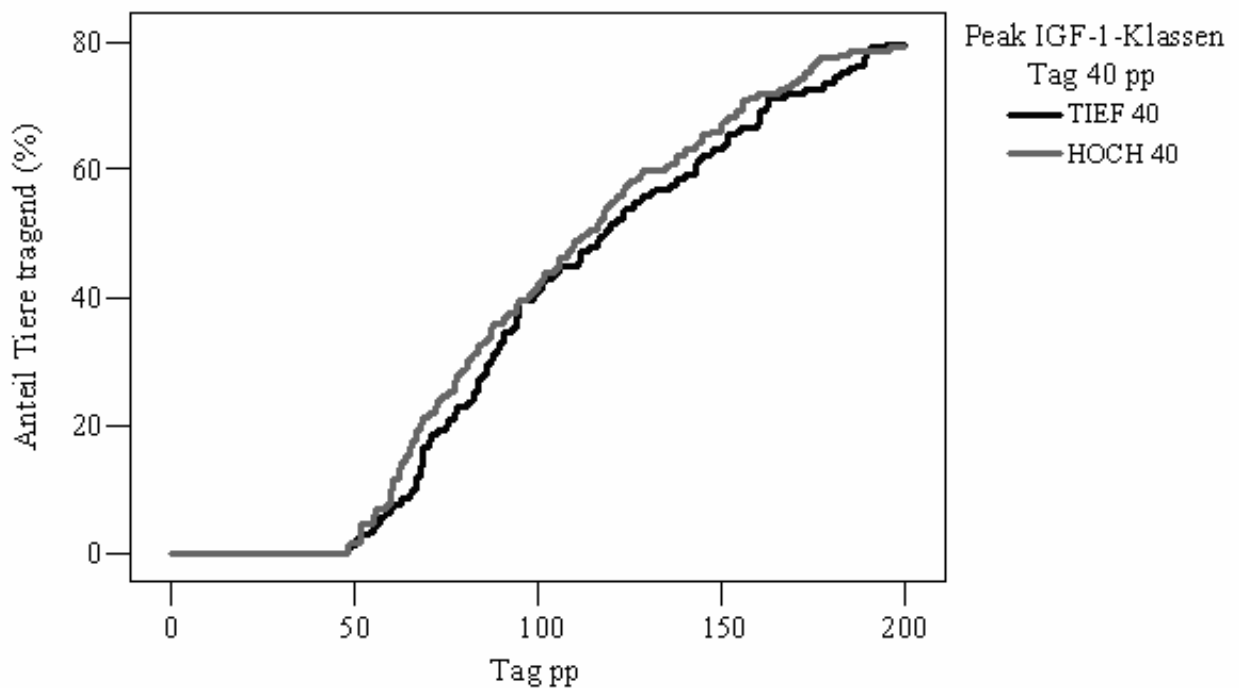


Abbildung 6: Entwicklung des Anteils tragender Tiere in den beiden Peak-IGF-1-Klassen am Tag 40 post partum



### 4.3 IGF-1 und Endometritis

Zur Klärung eines Zusammenhangs zwischen Endometritiden und der Konzentration von IGF-1 wurden an einem Tag zwischen den Tagen 18 bis 22 post partum eine rektale Palpation und eine Adspektion der äußeren Scham durchgeführt. Die Beurteilung der Endometritiden erfolgte in Anlehnung an Sheldon et al. (2006). Die Endometritiden waren mit einer Inzidenz<sup>1</sup> von 25,4 % (106 Tiere) die häufigste Erkrankung innerhalb der ersten 50 Tage post partum.

In den Klassen „HOCH-AUC“ und „TIEF-AUC“, sowie innerhalb der gebildeten Peak-IGF-1-Klassen für die Tage 4 und 40 post partum wurde die prozentuale Häufigkeit von Endometritiden ermittelt (Abbildung 7). Die Studientiere mit einer höheren „kumulativen“ Konzentration von IGF-1 (HOCH-AUC) erkrankten seltener an einer Endometritis als die Studientiere, die eine niedrigere „kumulative“ Konzentration von IGF-1 (TIEF-AUC) hatten (22,5 % vs. 26,9 %,  $p=0,309$ ).

Am Tag 4 post partum konnte für die Peak-IGF-1-Klasse HOCH 4 ein statistisch gesicherter niedrigerer Anteil an Kühen mit einer Endometritis puerperalis nachgewiesen werden (16,7 % vs. 33,5 %,  $p=0,05$  Tabelle 15). Am Tag 40 post partum konnte kein Zusammenhang zwischen den gebildeten Peak-IGF-1-Klassen und dem Auftreten einer Endometritis puerperalis nachgewiesen werden (Tabelle 14).

*Tabelle 14: Häufigkeiten von Endometritiden in den Klassen von AUC und Peak-IGF-1*

Klassen	TIEF	HOCH
AUC	26,9	22,5
Peak-IGF-1 Tag 4 pp	33,5 <sup>a</sup>	16,7 <sup>b</sup>
Peak-IGF-1 Tag 40 pp	25,1	25,3

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Zeile unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

<sup>1</sup> Inzidenz: Anzahl neuer Krankheitsfälle in einer Population in einem festgelegten Zeitraum

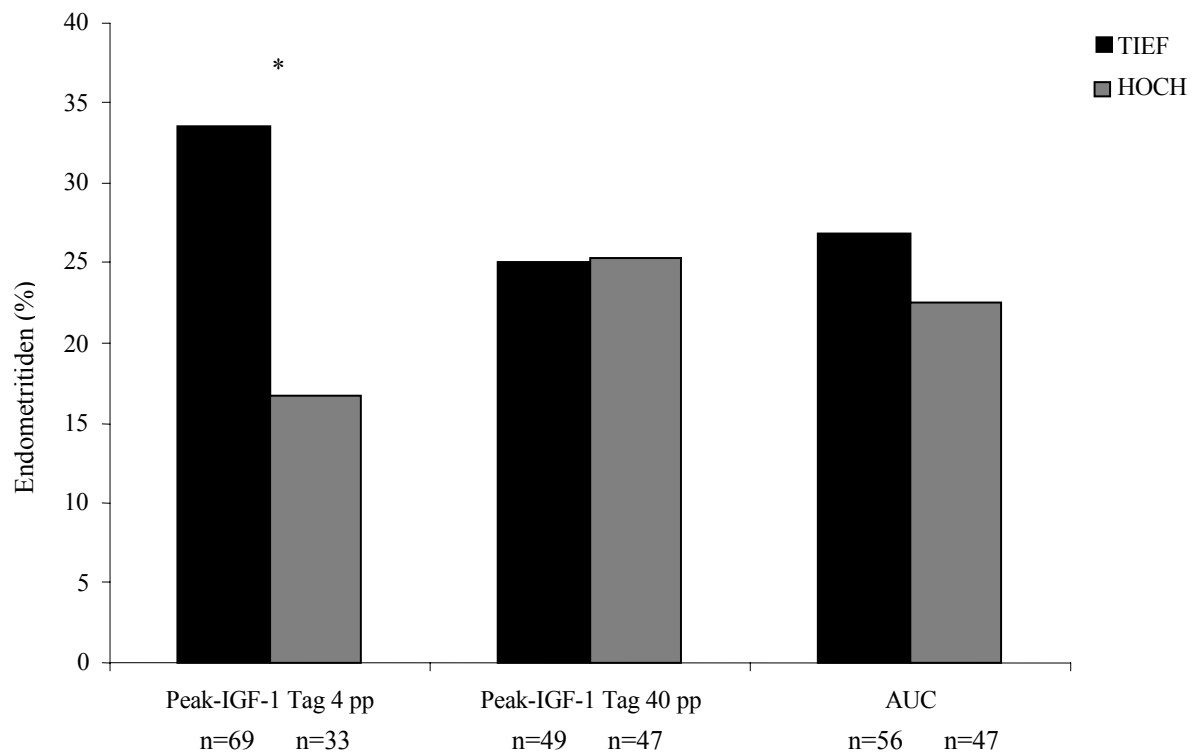


Abbildung 7: Häufigkeit von Kühen mit Endometritis unter Berücksichtigung unterschiedlicher Konzentrationsklassen von IGF-1 (\*  $p \leq 0,05$ )

## 4.4 IGF-1 und Milchleistung

### 4.4.1 IGF-1 und mittlere 10-Tagesleistung im Zeitraum der Analyse von IGF-1

Über die im Betrieb aufgezeichnete durchschnittliche Tagesmilchmenge (Mittel der drei Tagesgemelke) wurde ein 10-Tages-Milchleistungsmittel in Kilogramm (kg) errechnet. Eine Übersicht über die durchschnittlichen Mittel der 10-Tages-Milchleistung im Analysezeitraum von IGF-1 gibt Tabelle 15.

*Tabelle 15: Deskriptive, statistische Kennzahlen der 10-Tages-Milchleistung (kg) bis Tag 44 post partum aller Studentiere*

10-Tages-Milchleistung (kg)	Tage pp			
	5 – 14	15 – 24	25 – 34	35 – 44
Mittelwert	31,6	39,9	43,0	44,0
Median	32,0	40,1	43,2	43,9
Standardabweichung	4,8	5,5	5,5	5,4
$\Sigma$ (n)	412	405	394	389

Die Betrachtung der Milchleistung erfolgte unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Konzentration von IGF-1 zum jeweiligen Analysezeitpunkt. Anhand der Mediane der Konzentration von IGF-1 wurden die Kühe zu den fünf Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen. Dabei haben wir gesehen, dass alle Kühe mit einer Konzentration von IGF-1 über dem Median zu jedem Analysezeitpunkt eine niedrigere Milchleistungen erbracht hatten (Abbildung 8) als Kühe mit einer Konzentration unter dem jeweilig ermittelten Median.

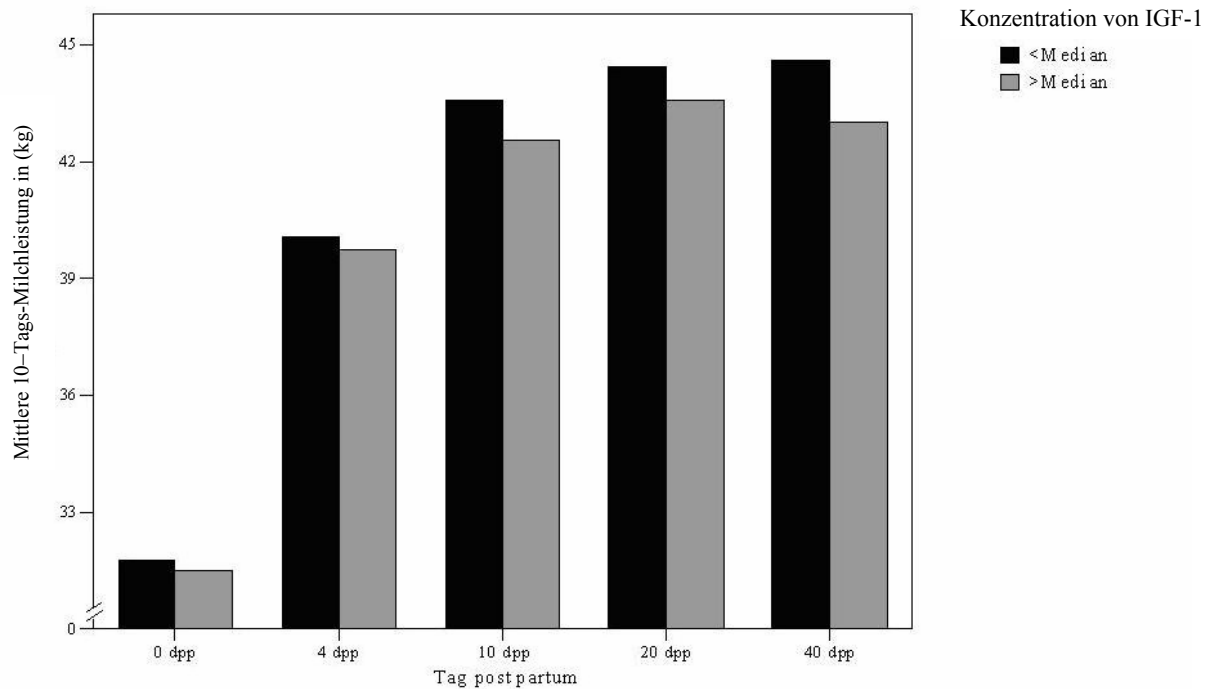


Abbildung 8: Durchschnittliche 10-Tages-Milchleistung in Abhängigkeit von der Konzentration von IGF-1 im Serum zum Analysezeitpunkt

Die Abhängigkeiten zwischen den durchschnittlichen 10-Tages-Milchleistungen und der Konzentration von IGF-1 im Serum zu jedem der fünf Analysezeitpunkte wurde auf statistische Signifikanzen überprüft. Es konnte durch einen Korrelationstest nach Spearman eine signifikante Abhängigkeit ( $p < 0,01$ ) an den Tagen 10, 20 und 40 post partum nachgewiesen werden. Kühe, die am Tag 10 post partum niedrigere Konzentrationen von IGF-1 hatten, gaben signifikant mehr Milch zwischen dem 5. –14. Laktationstag. Diese negative Korrelation konnte auch nachgewiesen werden für die Konzentration von IGF-1 am Tag 20 post partum und die Milchmenge zwischen dem 25. –34. Tag sowie der Milchmenge zwischen dem 35. –44. Tag post partum ( $p < 0,01$ , Tabelle 16).

*Tabelle 16: Korrelation der Konzentration von IGF-1 und dem 10-Tages-Milchleistungsmittel unter Berücksichtigung des Entnahmezeitpunktes*

Tag	10 Tages-Milchleistungsmittel		
	5–14	25–34	35–44
0	-0,095		
4	-0,074		
10	-0,106*		
20		-0,189**	
40			-0,165**

\*signifikant auf dem Niveau von  $p \leq 0,05$ ; \*\* signifikant auf dem Niveau von  $p \leq 0,01$

#### **4.4.2 Konzentration von IGF-1 im Puerperium und Milchleistung im Zusammenhang während der gesamten Laktation**

Die Entwicklung der Milchleistung, unter Berücksichtigung der Einteilung der Tiere in die AUC-IGF-1-Klassen, ist in Abbildung 9 dargestellt. Kühe mit einer niedrigeren „kumulativen“ Konzentration von IGF-1 (TIEF-AUC) hatten innerhalb der gesamten Laktation eine höhere durchschnittliche Milchleistung als Kühe mit einer höheren „kumulativen“ Konzentration von IGF-1 (HOCH-AUC). Im Durchschnitt des 10-Tages-Milchleistungsmittels konnte ab dem vierten 10-Tages-Intervall bis einschließlich dem 26. 10-Tages-Intervall ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Milchleistung und den AUC-IGF-1-Klassen nachgewiesen werden ( $p \leq 0,05$ , Abbildung 9).

Mithilfe der ermittelten durchschnittlichen 10-Tages-Milchleistung über einen Lakationszeitraum von 305 Tagen wurden die Studientiere in Milch-Leistungsgruppen eingeteilt. Für jede Kuh wurde die höchste durchschnittliche 10-Tages-Milchleistung ermittelt und als Peak-Milchleistung bezeichnet. Die Einteilung der Milchleistungsgruppen fand in Anlehnung an die errechneten Quartile der Milchleistung statt (Tabelle 17). Es konnte bei der Betrachtung der ermittelten Peak-Milchleistung und der AUC-IGF-1 im Puerperium ein signifikant negativer Zusammenhang gezeigt werden ( $p < 0,01$ ).

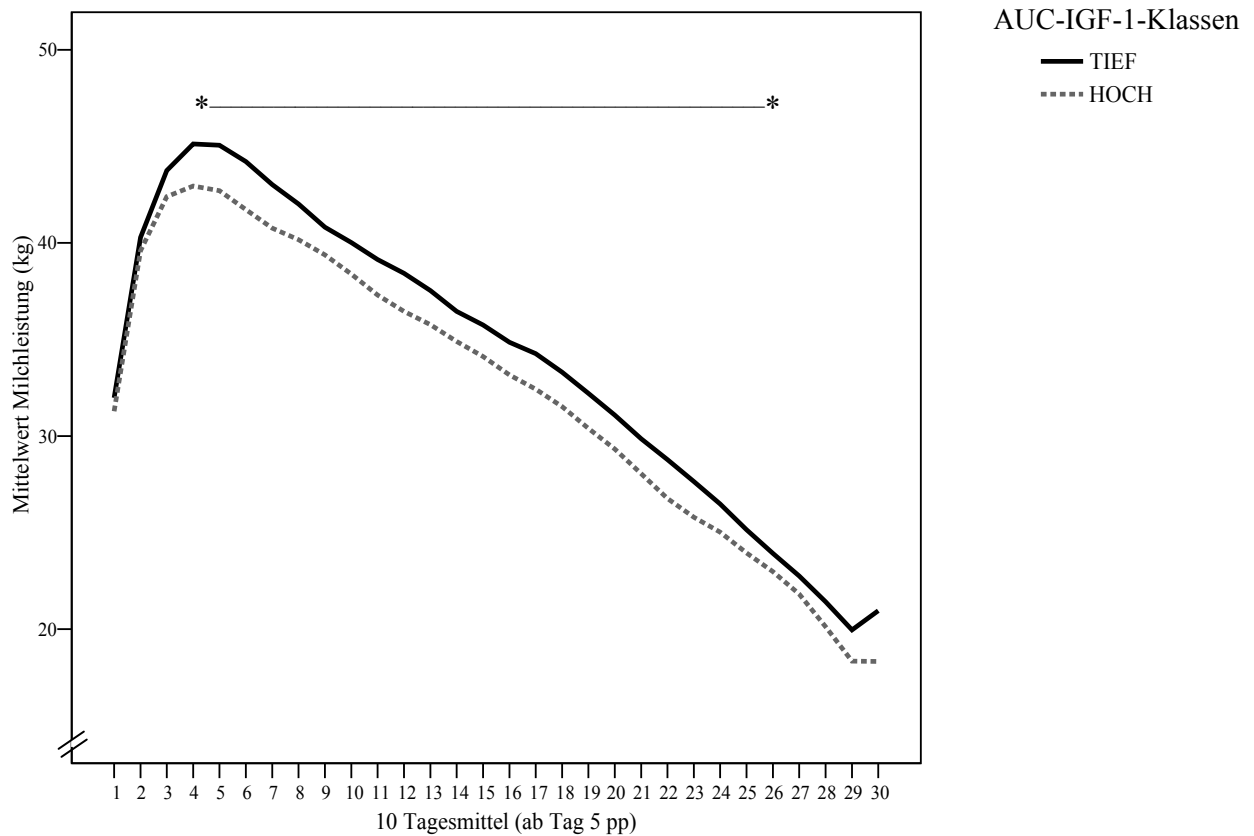


Abbildung 9: Verlauf des durchschnittlichen 10-Tages-Milchleistung unter Berücksichtigung der AUC-IGF-1-Klassen (\* $p < 0,05$ )

Kühe, welche die höchste Milchleistungsgruppe ( $> 48,8$  kg/d) innerhalb der Laktation erreichten, hatten signifikant niedrigere Konzentrationen von IGF-1 zu jedem der fünf Analysezeitpunkte. Umgekehrt hatten die Kühe, die innerhalb der Laktation in die geringste Milchleistungsgruppe ( $< 41,7$  kg/d) eingestuft worden waren, zu jedem Analysezeitpunkt im Puerperium die höchsten Konzentrationen von IGF-1 (Tabelle 17, Abbildung 10). An den Tagen 4 und 20 post partum konnten Abhängigkeiten zwischen der Milchleistungsgruppe und der durchschnittlichen Konzentration von IGF-1 im Serum ( $p=0,006$ ) nachgewiesen werden. Die niedrigste Milchleistungsgruppe wies gegenüber allen anderen Milchleistungsgruppen eine höhere Konzentration von IGF-1 zum betreffenden Analysezeitpunkt auf (Tabelle 18).

Tabelle 17: Mittelwerte der Konzentrationen von IGF-1 innerhalb der 10-Tages-Milchleistungsgruppen für die fünf Analysezeitpunkte

Milchleistung kg/d	Parameter	Konzentration von IGF-1 Tag post partum				
		0	4	10	20	40
< 41,7	MW± Stabw.	61,3 <sup>b</sup> ±23,3	69,9 <sup>b</sup> ±33,5	57,9 <sup>b</sup> ±23,7	72,3 <sup>b</sup> ±27,0	83,3 <sup>b</sup> ±22,4
	N	105	103	100	96	80
41,8 – 45,1	MW± Stabw.	56,7±15,8	60,3±23,2	53,7±19,0	63,6±18,0	74,1±16,6
	N	106	106	106	106	105
45,2 – 48,7	MW± Stabw.	57,1 <sup>a</sup> ±17,7	59,7±23,0	52,5±18,7	62,8±18,0	72,9 <sup>a</sup> ±19,5
	N	99	99	99	99	98
>48,8	MW± Stabw.	52,8 <sup>a</sup> ±16,8	57,6 <sup>a</sup> ±22,8	49,4 <sup>a</sup> ±16,2	57,5 <sup>a</sup> ±19,1	70,8 <sup>a</sup> ±19,9
	N	98	97	97	97	97

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Spalte unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

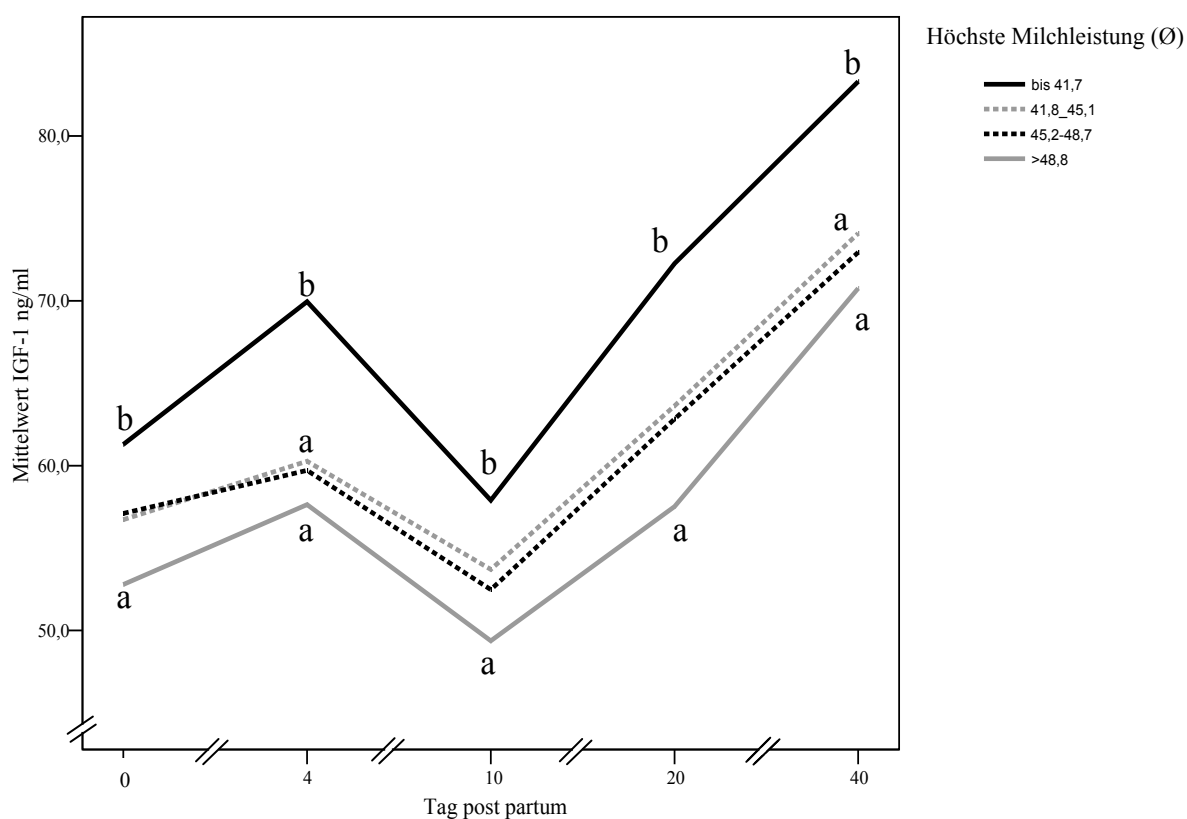


Abbildung 10: Verlauf der Konzentrationen von IGF-1 innerhalb der Milchleistungsgruppen über fünf Analysezeitpunkte (<sup>a, b</sup>  $p \leq 0,05$ )

*Tabelle 18: Abhängigkeiten zwischen der Milchleistungs-kategorie und der Konzentration von IGF-1 im Serum zum jeweiligen Analysezeitpunkt (p-Werte, Unianova, Scheffe)*

Tag pp		bis 41,7	41,8 – 45,1	45,2 – 48,7	>48,8
0	bis 41,7		0,072	0,092	0,001
	41,8 – 45,1	0,072		1,000	0,503
	45,2 – 48,7	0,092	1,000		0,475
	>48,8	0,001	0,503	0,475	
4	bis 41,7		0,006	0,005	0,001
	41,8 – 45,1	0,006		0,999	0,904
	45,2 – 48,7	0,005	0,999		0,949
	>48,8	0,001	0,904	0,949	
10	bis 41,7		0,069	0,024	0,001
	41,8 – 45,1	0,069		0,973	0,450
	45,2 – 48,7	0,024	0,973		0,735
	>48,8	0,001	0,450	0,735	
20	bis 41,7		0,001	0,000	0,000
	41,8 – 45,1	0,001		0,994	0,200
	45,2 – 48,7	0,000	0,994		0,340
	>48,8	0,000	0,200		0,340
40	bis 41,7		0,019	0,007	0,001
	41,8 – 45,1	0,019		0,981	0,689
	45,2 – 48,7	0,007	0,981		0,894
	>48,8	0,001	0,689	0,894	



## **4.5 IGF-1 und Stoffwechsel**

In den folgenden Abschnitten werden Zusammenhänge zwischen der Konzentration von IGF-1 im Serum und wichtigen Serumparametern beschrieben.

### **4.5.1 Serumparameter der Studientiere**

Die labordiagnostischen Parameter Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA), Gesamt-Bilirubin (BILI) und  $\beta$ -Hydroxybutyrat (BHB) wurden zu jedem der fünf Analysezeitpunkte im Serum bestimmt (Tabelle 19).

*Tabelle 19: Mittlere Aktivität / Konzentrationen von ASAT, GLDH, BHB, NEFA und BILI aller Studientiere zu den fünf Analysezeitpunkten*

Tag pp	Parameter	ASAT μkat/l	GLDH nkat/l	BHB μmol/l	NEFA mmol/l	BILI mmol/l
0	Mittelwert ± Stabw.	1,33±0,36	201±203	532±173	0,64±0,45	8,19±4,23
	Median	1,28	160	503	0,56	7,1
	Anzahl	417	417	417	417	417
4	Mittelwert ± Stabw.	1,58±0,48	177±203	697±334	0,61±0,32	7,49±3,11
	Median	1,49	130,00	629,50	0,55	6,7
	Anzahl	414	414	414	414	414
10	Mittelwert ± Stabw.	1,71±0,56	316±326	827±541	0,58±0,37	6,65±3,35
	Median	1,58	220	687	0,48	5,8
	Anzahl	411	411	411	411	411
20	Mittelwert ± Stabw.	1,61±0,48	527±491	853±608	0,58±0,35	6,50±2,77
	Median	1,51	350	698	0,50	5,6
	Anzahl	407	407	407	407	407
40	Mittelwert ± Stabw.	1,39±0,36	547±482	624±259	0,36±0,23	5,56±1,87
	Median	1,32	390,00	569,00	0,29	5,1
	Anzahl	389	389	389	389	389

Es wurden Korrelationskoeffizienten zwischen der Konzentration von IGF-1 und den Konzentrationen der Serumparameter zu den fünf Analysezeitpunkten berechnet (Tabelle 20). Für die Konzentration von IGF-1 wurden negative Korrelationen zu allen fünf Analysezeitpunkten für die Serumparameter NEFA und Bilirubin ermittelt. Es bestand eine signifikante Abhängigkeit ( $p=0,01$ ). Bei den Parametern BHB und ASAT wurde ebenfalls eine negative Korrelation zwischen der Konzentration von IGF-1 zu jedem der Analysezeitpunkte ermittelt. Für BHB wurde an den Tagen 4, 10, 20 und 40 post partum eine signifikant negative Abhängigkeit zur Konzentration von IGF-1 nachgewiesen. Die Aktivität der ASAT war nur an den Tagen 10 und 20 post partum negativ mit der Konzentration von IGF-1 korreliert. Die Aktivität der GLDH stand zu keinem der fünf Analysezeitpunkte in signifikantem Zusammenhang mit der Konzentration von IGF-1.

*Tabelle 20: Korrelationskoeffizienten zwischen der Konzentration von IGF-1 und den Serumparametern zu den fünf Analysezeitpunkten*

Tag pp	Mittelwert				
	ASAT	GLDH	BHB	NEFA	BILI
0	-0,015	0,040	-0,050	-0,214*	-0,211*
4	-0,095	0,010	-0,252*	-0,208*	-0,203*
10	-0,277*	0,048	-0,224*	-0,205*	-0,265*
20	-0,156*	0,049	-0,220*	-0,222*	-0,253*
40	-0,030	-0,027	-0,145*	-0,227*	-0,191*

\*statistisch auf dem Niveau  $p \leq 0,01$

Die statistische Abhängigkeit zwischen den ermittelten AUC-IGF-1-Klassen und den Konzentrationen der ausgewählten Serumparameter zu den fünf Analysezeitpunkten gibt Tabelle 21 wieder. Es bestanden keinerlei signifikante Beziehungen zwischen der kumulativen Konzentration von IGF-1 (AUC-IGF-1) und der Aktivität der GLDH im Serum.

*Tabelle 21: Unterschiede zwischen den AUC-IGF-1-Klassen und den Serumparametern zu den fünf Analysezeitpunkten (p-Werte, Unianova)*

Tag pp	Mittelwert				
	ASAT	GLDH	BHB	NEFA	BILI
0	0,051	0,833	0,734	0,033	0,002
4	0,022	0,639	0,057	0,182	0,005
10	0,000	0,359	0,031	0,055	0,003
20	0,042	0,575	0,024	0,007	0,002
40	0,085	0,136	0,345	0,000	0,003

### **Aspartat-Amino-Transferase**

Für die Betrachtung von Beziehungen zwischen der Konzentration von IGF-1 im Puerperium und der Aktivität des Enzyms ASAT wurde die Einteilung der AUC-IGF-1-Klassen für IGF-1 verwendet. Bei Studientieren mit einer niedrigen kumulativen Konzentration von IGF-1 (TIEF-AUC) lagen die mittleren Konzentrationen des Enzyms ASAT zu jedem Analysezeitpunkt über dem der Tiere mit einer höheren kumulativen Konzentration von IGF-1 (HOCH-AUC) (Tabelle 22). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Konzentration von IGF-1 und der Aktivität der ASAT im Serum konnte für die Analysezeitpunkte am Tag 4, 10 und 20 post partum nachgewiesen werden ( $p \leq 0,05$ ). Am Tag 10 post partum war die Differenz der mittleren Konzentration der ASAT zwischen den beiden AUC-IGF-1-Klassen am größten ( $1,83 \pm 0,63$  vs.  $1,58 \pm 0,44$ ; Tabelle 22). Darüber hinaus überschritten prozentual am Tag 10 post partum mehr Tiere der tiefen AUC-IGF-1-Klasse den kritischen Referenzwert für die Aktivität der ASAT im Serum als in der hohen AUC-IGF-1-Klasse. Dieser Zusammenhang war signifikant ( $p=0,01$ , Abbildung 11).

Tabelle 22: Mittlere Konzentration der Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) in  $\mu\text{kat/l}$  innerhalb der beiden AUC-IGF-1-Klassen zu den fünf Analysezeitpunkten

AUC-IGF-1-Klasse	Parameter	Tag post partum				
		0	4	10	20	40
TIEF	Mittelwert $\pm$ Stabw.	1,36 $\pm$ 0,41	1,64 <sup>a</sup> $\pm$ 0,55	1,83 <sup>a</sup> $\pm$ 0,63	1,66 <sup>a</sup> $\pm$ 0,55	1,43 $\pm$ 0,39
	Anzahl	208	205	202	198	181
HOCH	Mittelwert $\pm$ Stabw.	1,30 $\pm$ 0,31	1,53 <sup>b</sup> $\pm$ 0,39	1,58 <sup>b</sup> $\pm$ 0,44	1,57 <sup>b</sup> $\pm$ 0,39	1,36 $\pm$ 0,32
	Anzahl	209	209	209	209	208

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Spalte unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

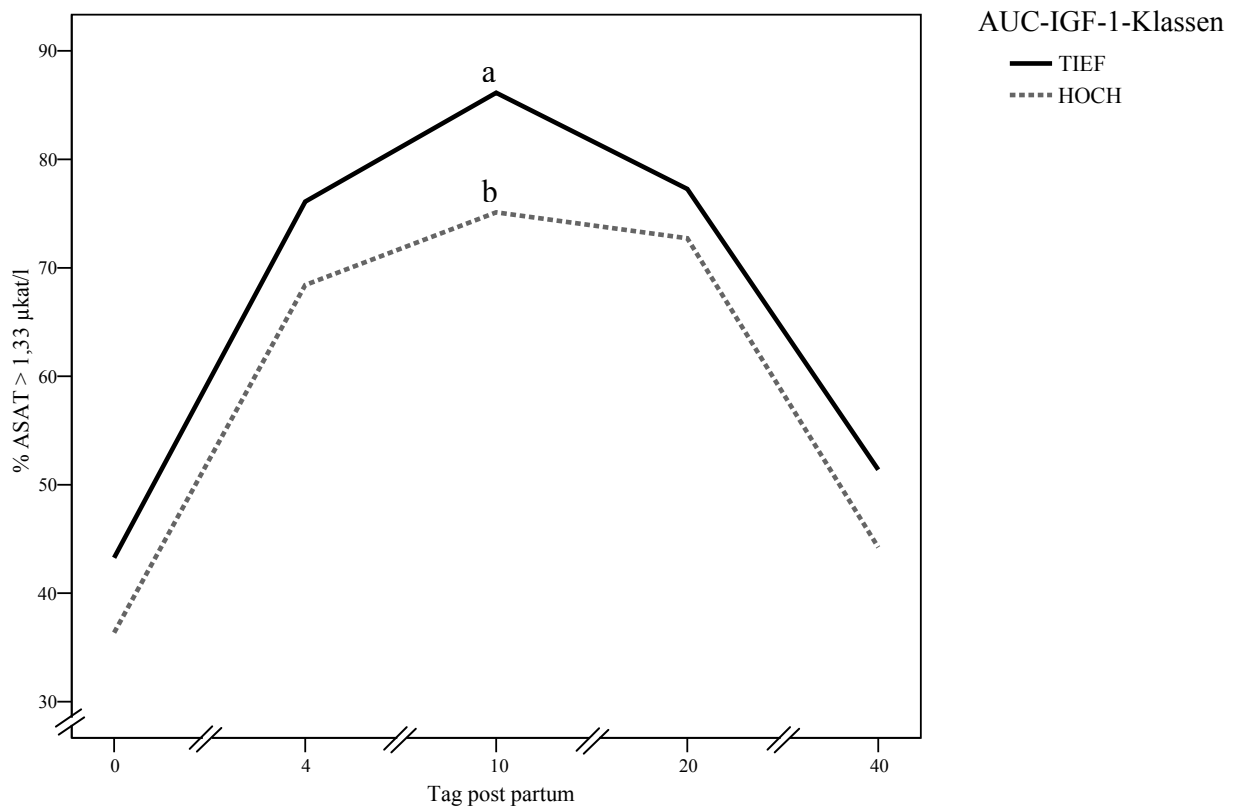


Abbildung 11: Anteil der Studientiere innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen, die eine Aktivität für ASAT über dem Referenzwert ( $>1,33\mu\text{kat/l}$ ) aufweisen (<sup>a, b</sup>  $p \leq 0,05$ )

### Glutamat-Dehydrogenase

Bei Kühen der tiefen AUC-IGF-1-Klasse lagen die mittleren Konzentrationen des Enzyms GLDH zu jedem Analysezeitpunkt über denen der hohen AUC-IGF-1-Klasse.

Die Aktivität der GLDH stieg im Verlauf der fünf Messungen innerhalb beider AUC-IGF-1-Klassen an (Tabelle 22). Kühe mit hohen kumulativen Konzentrationen von IGF-1 überschritten prozentual weniger den Referenzwert von 520 nkat/l GLDH im Serum als Kühe mit niedrigen kumulativen Konzentrationen von IGF-1 (Abbildung 12). Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der kumulativen Konzentration von IGF-1 und der Aktivität der GLDH im Serum gefunden werden.

*Tabelle 23: Mittlere Konzentration der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) in nkat/l innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen zu den fünf Analysezeitpunkten*

AUC-IGF-1-Klasse	Parameter	Tag post partum				
		0	4	10	20	40
TIEF	Mittelwert ± Stabw.	204±226	182±250	332±332	541±513	586±538
	Anzahl	208	205	202	198	181
HOCH	Mittelwert ± Stabw.	199±178	172±144	302±321	514±472	513±427
	Anzahl	209	209	209	209	208

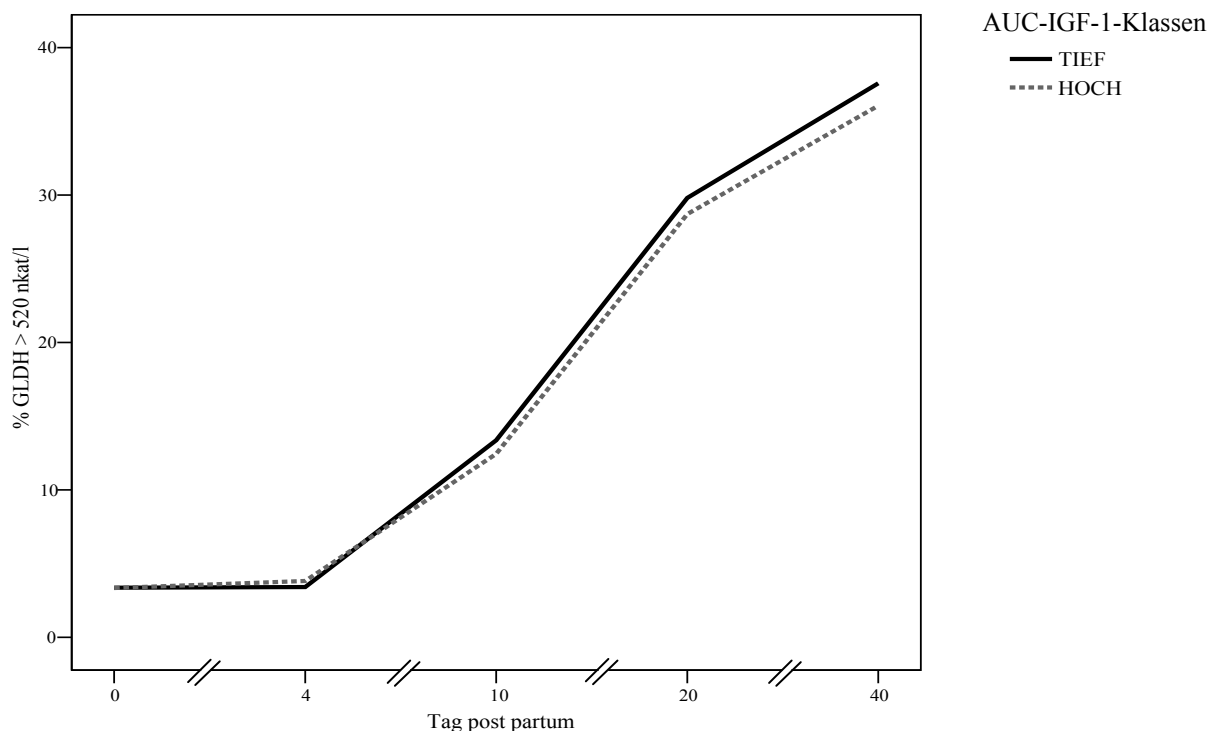


Abbildung 12: Anteil der Studientiere innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen, die eine Aktivität für GLDH über dem Referenzwert (>520 nkat/l) aufweisen

### Gesamt-Bilirubin

Eine Übersicht zu den Analyseergebnissen der Konzentration von Gesamt-Bilirubin innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen gibt Tabelle 24. Bei beiden AUC-IGF-1-Klassen sank die Konzentration des gemessenen Gesamt-Bilirubins über den Verlauf der fünf Analysezeitpunkte. In der tiefen AUC-IGF-1-Klasse wurde zu allen fünf Analysezeitpunkten eine höhere Konzentration an BILI im Serum gemessen als in der hohen AUC-IGF-1-Klasse ( $p \leq 0,05$ ). Zum Zeitpunkt der Kalbung (Tag 0) lag die durchschnittliche Konzentration von BILI in der hohen AUC-IGF-1-Klasse unter dem kritischen Referenzwert von 8,5 mmol/l. Im Gegensatz zur hohen AUC-IGF-1-Klasse überschritt die durchschnittliche Konzentration von BILI den kritischen Referenzbereich in der tiefen AUC-IGF-1-Klasse (8,82 mmol/l vs. 7,56 mmol/l, Tabelle 24). An den vier folgenden Analysezeitpunkten (Tag 4, 10, 20 und 40 pp) lag die mittlere Konzentration von Gesamt-Bilirubin beider AUC-IGF-1-Klassen unter dem kritischen Referenzwert (Tabelle 24). Bei der Betrachtung der prozentualen Verlaufskurve der Studientiere, die zu den fünf Analysezeitpunkten einen Messwert oberhalb des kritischen Referenzwertes aufwiesen, verlief diese bei den Rindern der hohen AUC-IGF-1-Klasse am Tag der Kalbung, Tag 4, 10 und 20 post partum signifikant niedriger (Abbildung 13).

Tabelle 24: Mittlere Konzentration von Gesamt-Bilirubin (BILI) in mmol/l innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen zu den fünf Analysezeitpunkten

AUC-IGF-1-Klasse	Parameter	Tag post partum				
		0	4	10	20	40
TIEF	Mittelwert $\pm$ Stabw.	8,82 <sup>a</sup> $\pm$ 4,79	7,92 <sup>a</sup> $\pm$ 3,25	7,15 <sup>a</sup> $\pm$ 3,87	6,94 <sup>a</sup> $\pm$ 3,00	5,86 <sup>a</sup> $\pm$ 2,05
	Anzahl	208	205	202	198	181
HOCH	Mittelwert $\pm$ Stabw.	7,56 <sup>b</sup> $\pm$ 3,48	7,07 <sup>b</sup> $\pm$ 2,92	6,17 <sup>b</sup> $\pm$ 2,67	6,09 <sup>b</sup> $\pm$ 2,46	5,29 <sup>b</sup> $\pm$ 1,65
	Anzahl	209	209	209	209	208

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Spalte unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

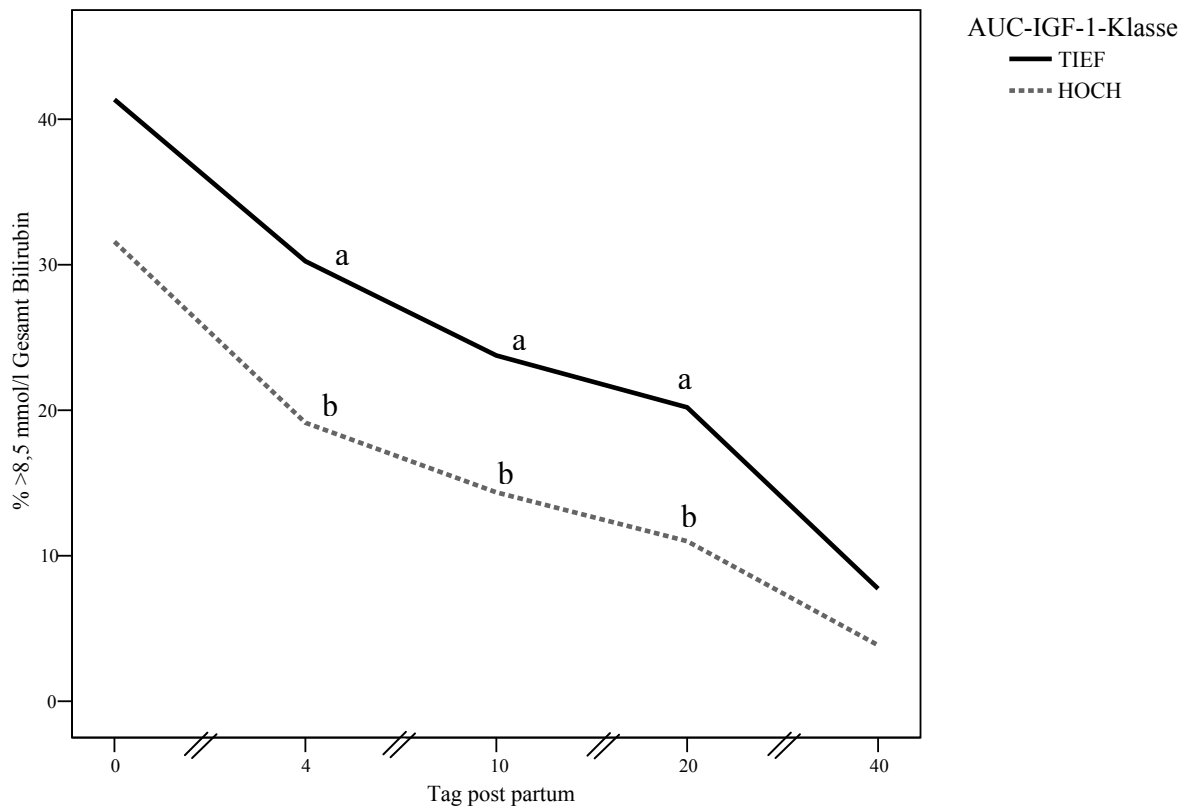


Abbildung 13: Anteil der Studientiere innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen, die eine Konzentration von Gesamt-Bilirubin (BILI) über dem Referenzwert (>8,5 mmol/l) aufweisen (<sup>a, b</sup>  $p \leq 0,05$ )



### Nicht veresterte frei Fettsäuren

Zum Zeitpunkt der Kalbung wurden in beiden AUC-IGF-1-Klassen die höchsten Konzentrationen von NEFA gemessen. Bei der ersten Messung innerhalb von 12 Stunden post partum (Tag 0 pp) bis einschließlich Tag 20 post partum lagen in beiden AUC-IGF-1-Klassen die Mittelwerte der Konzentrationen der nicht veresterten freien Fettsäuren im Serum über der oberen Grenze des Normalbereichs von 0,5 mmol/l (Tabelle 25). Die Konzentration begann zwischen dem Tag 4 und 20 post partum zu sinken. Bis Tag 40 post partum hatte die Konzentration der NEFA innerhalb beider AUC-IGF-1-Klassen wieder den Normalbereich von unter 0,5 mmol/l erreicht. Für die Tage 0, 20 und 40 wurde eine signifikant negative Korrelation zwischen der Konzentration der NEFA und der kumulativen Konzentration von IGF-1 ermittelt ( $p \leq 0,05$ ).

Bei der Betrachtung der prozentualen Verteilung der Studientiere innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen, welche einen Wert für NEFA über dem Referenzbereich (0,62 mmol/l) aufwiesen, lag die Anzahl der Kühe in der hohen AUC-IGF-1-Klasse zu allen Analysezeitpunkten unter denen der tiefen AUC-IGF-1-Klasse (Abbildung 14). Es konnte für den Tag 20 und 40 statistisch gesichert nachgewiesen werden, dass Kühe mit einer niedrigeren Konzentration von IGF-1 innerhalb des Untersuchungszeitraums auch prozentual häufiger Konzentrationen von NEFA oberhalb der Grenze des Referenzbereichs zeigten.

*Tabelle 25: Mittlere Konzentration von NEFA in mmol/l innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen zu den fünf Analysezeitpunkten*

AUC-IGF-1-Klasse	Parameter	Tag post partum				
		0	4	10	20	40
TIEF	Mittelwert ± Stabw.	0,69 <sup>a</sup> ±0,47	0,63±0,32	0,61±0,40	0,63 <sup>a</sup> ±0,39	0,41 <sup>a</sup> ±0,24
	Anzahl	208	205	202	198	181
HOCH	Mittelwert ± Stabw.	0,59 <sup>b</sup> ±0,41	0,59±0,33	0,54±0,34	0,54 <sup>b</sup> ±0,31	0,32 <sup>b</sup> ±0,21
	Anzahl	209	209	209	209	208

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Spalte unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

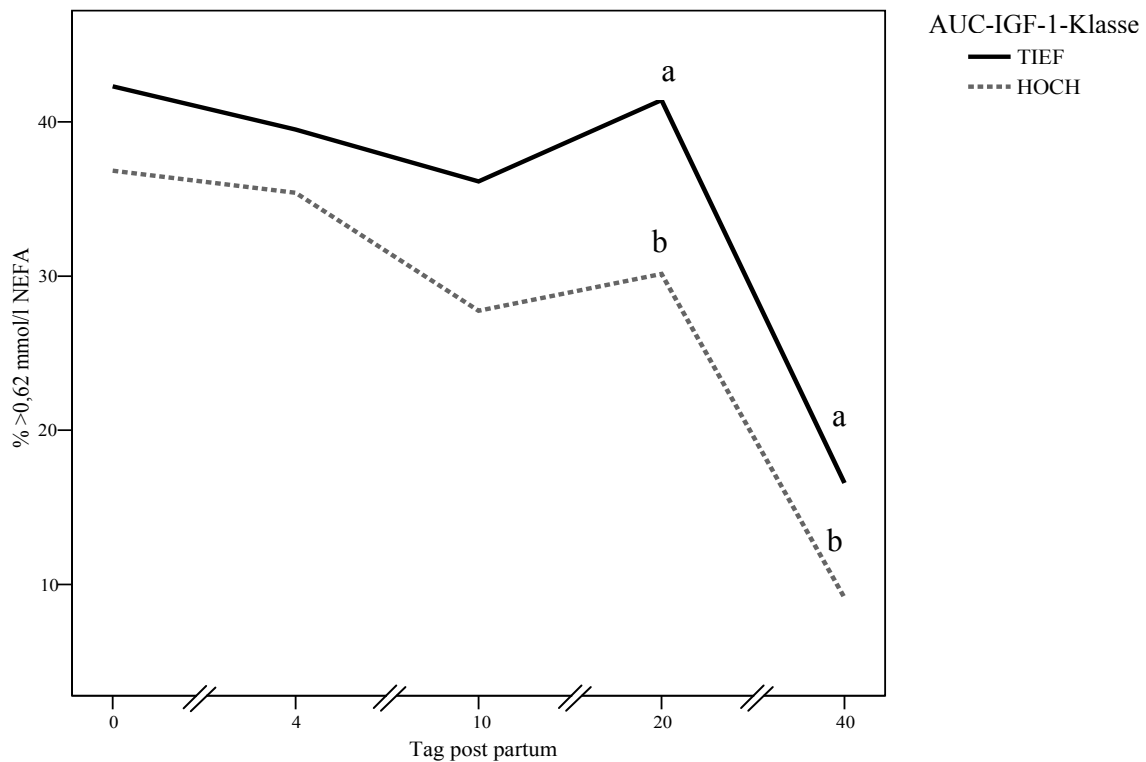


Abbildung 14: Anteil der Studentiere innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen, die eine Konzentration von NEFA über dem Referenzwert ( $\geq 0,62$  mmol/l) aufweisen (<sup>a, b</sup>  $p \leq 0,05$ )

### Beta-Hydroxybutyrat

Die Konzentration des Ketonkörpers BHB stieg im Verlauf der ersten vier Analysezeitpunkte an. Am Tag 20 post partum wurde innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen im Mittel in der tiefen AUC-IGF-1-Klasse eine maximale Konzentration von  $923 \pm 747 \mu\text{mol/l}$  erreicht und  $787 \pm 431 \mu\text{mol/l}$  in der hohen AUC-IGF-1-Klasse. Zu allen fünf Analysezeitpunkten wurden innerhalb der hohen AUC-IGF-1-Klasse niedrigere Konzentrationen von BHB gemessen als in der tiefen AUC-IGF-1-Klasse (Tabelle 26). An den Tagen 10 und 20 post partum hatten Kühe mit hohen kumulativen Konzentrationen von IGF-1 signifikant niedrigere Konzentrationen von BHB im Serum als Kühe mit niedrigen kumulativen Konzentrationen von IGF-1 ( $p < 0,05$ ).

Im Gegensatz zu der hohen AUC-IGF-1-Klasse lag in der tiefen AUC-IGF-1-Klasse zu den Analysezeitpunkten am Tag 10, 20 und 40 post partum ein prozentual höherer Anteil der Studentiere oberhalb der kritischen Konzentration von  $1400 \mu\text{mol/l}$  BHB im Serum (Abbildung 15).

Tabelle 26: Mittlere Konzentration von BHB in  $\mu\text{mol/l}$ , innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen zu den fünf Analysezeitpunkten

AUC-IGF-1-Klasse	Parameter	Tag post partum				
		0	4	10	20	40
TIEF	Mittelwert $\pm$ Stabw.	535 $\pm$ 174	729 $\pm$ 403	887 <sup>a</sup> $\pm$ 605	923 <sup>b</sup> $\pm$ 747	637 $\pm$ 299
	N	208	205	202	198	181
HOCH	Mittelwert $\pm$ Stabw.	529 $\pm$ 173	666 $\pm$ 247	771 <sup>a</sup> $\pm$ 468	787 <sup>b</sup> $\pm$ 431	613 $\pm$ 219
	N	209	209	209	209	208

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Spalte unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

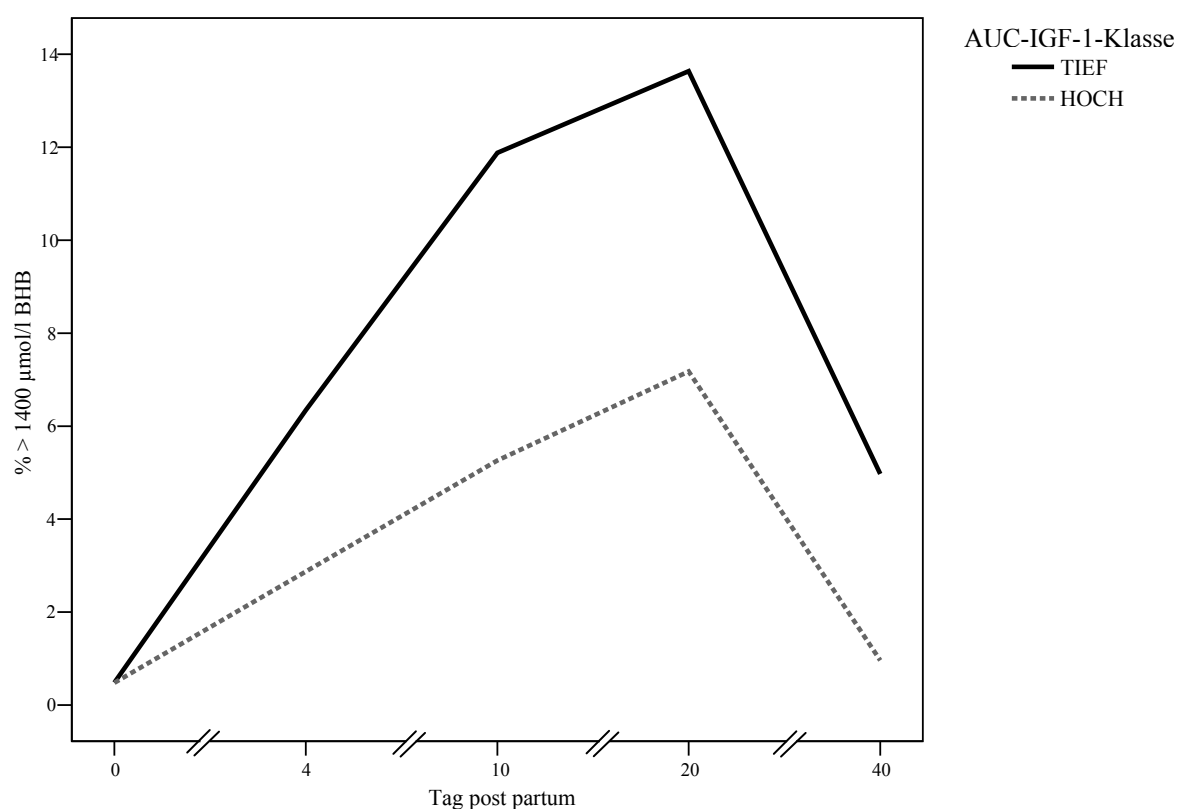


Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Studentiere innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen, die eine Konzentration von BHB über dem kritischen Referenzwert ( $>1400 \mu\text{mol/l}$ ) aufweisen

#### 4.5.2 Rückenfettdicke (RFD)

Eine Übersicht über die gemessene Rückenfettdicke innerhalb der AUC-IGF-1-Klassen gibt Tabelle 28.

Die Rückenfettdicke nahm im Verlauf der insgesamt 4 Untersuchungszeitpunkte innerhalb des Puerperiums (0 bis 40 pp) ab. Es wurde eine Abnahme von durchschnittlich 17,8 mm auf 13,8 mm in der hohen AUC-IGF-1-Klasse und von durchschnittlich 16,9 mm auf 11,5 mm in der tiefen AUC-IGF-1-Klasse gemessen. Eine signifikante Abhängigkeit zwischen der kumulativen Konzentration von IGF-1 und der RFD bestand ab dem Tag 20 bis zum Ende der Erfassung der RFD am Tag 130 post partum ( $p=0,001$ , Tabelle 27).

Tabelle 27: Statistische Kennzahlen der gemessenen Rückenfettdicken

AUC-IGF-1-Klasse	Parameter	Tag post partum						
		0	10	20	40	70	100	130
TIEF	Mittelwert ± Stabw.	16,9±5,4	16,8±5,4	14,3 <sup>a</sup> ±4,4	11,5 <sup>a</sup> ±3,8	9,1 <sup>a</sup> ±3,2	8,9 <sup>a</sup> ±3,1	9,3 <sup>a</sup> ±3,2
	N	208	202	197	181	173	169	160
HOCH	Mittelwert ± Stabw.	17,8±5,9	17,6±5,7	16,2 <sup>b</sup> ±5,4	13,8 <sup>b</sup> ±4,9	11,2 <sup>b</sup> ±4,0	11,1 <sup>b</sup> ±4,5	12,0 <sup>b</sup> ±4,7
	N	209	209	209	208	205	198	188

<sup>a, b</sup> Werte mit unterschiedlichen Indices innerhalb derselben Zeile unterschieden sich  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenhang zwischen der Konzentration von IGF-1 und der Laktationsnummer sowie die Entwicklung innerhalb der ersten 40 Tage post partum

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass erhebliche Unterschiede in der Konzentration von IGF-1 im Serum bzw. Plasma zwischen Färsen und Kühen bestanden (Kerr, 1991; Taylor, Cheng et al., 2004; Wathes, Cheng et al., 2006). In früheren Studien wurde daher zwischen Färsen und multiparen Milchkühen unterschieden und eine separate statistische Auswertung ausgeführt (Taylor, Cheng et al., 2004; Wathes, Cheng et al., 2006). Aufgrund der von mir getroffenen Vorauswahl war ein entsprechendes Vorgehen in der vorliegenden Studie nicht notwendig. Es wurden nur Kühe ab der zweiten Laktation in die Untersuchungen aufgenommen. In einer Veröffentlichung von Taylor et al. (2004) wurden vergleichbar zu den vorliegenden Untersuchungen Kühe in der 2. – 8. Laktation berücksichtigt. Im Durchschnitt waren die Kühe in der 3. Laktation. Frühere Studien beschäftigten sich ebenfalls mit dem Verlauf der Konzentration von IGF-1 in Abhängigkeit vom Alter und dem Laktationsstadium bei Kühen (Aribat, Lapierre et al., 1990; Kerr, 1991). Aribat et al. (1990) publizierten, dass Kühe in der Trockenstehzeit eine signifikant höhere Konzentration von IGF-1 hatten als Frischkalbinnen innerhalb der ersten 24 Stunden post partum (113 ng/ml vs. 44,7 ng/ml). Zwischen den Vergleichsmessungen an vier weiteren über die Laktation verteilten Zeitpunkten (Tag 54, 88, 187 und 275) wurden hingegen keine wesentlichen Veränderungen in der Konzentration von IGF-1 bei laktierenden Kühen ermittelt (Aribat, Lapierre et al., 1990).

Die Konzentration von IGF-1 stieg in der Untersuchung im Durchschnitt vom Tag 1 zum Tag 40 post partum an. Die Ergebnisse zeigen, dass die durchschnittliche Konzentration von IGF-1 am Tag 10 post partum geringer war als zum Zeitpunkt der Abkalbung (57,4 ng/ml vs. 53,7 ng/ml;  $p > 0,05$ ). Die unmittelbar nach der Kalbung sinkende Konzentration von IGF-1 entsprach den Ergebnissen anderer Studien an multiparen Kühen (Beam and Butler, 1998; Pushpakumara, Gardner et al., 2003; Radcliff, McCormack et al., 2003; Radcliff, McCormack et al., 2003; Taylor, Cheng et al., 2004). In diesen Veröffentlichungen sank die Konzentration von IGF-1 innerhalb der ersten Woche post partum im Durchschnitt auf 35 bis 24 ng/ml. Beam und Butler (1999) fanden bei einer Gruppe von 21 Kühen, die im ersten Zyklus post partum keinen ovulationsreifen Follikel bildeten, sogar Konzentrationen unter 22,5 ng/ml. Die niedrigste Konzentration von IGF-1 im Serum wurde in vielen Studien innerhalb der ersten

Woche nach der Kalbung beschrieben (Radcliff, McCormack et al., 2003; Taylor, Cheng et al., 2004). Dagegen wurde in der vorliegenden Untersuchung die durchschnittlich niedrigste Konzentration von IGF-1 (53,5 ng/ml) am Tag 10 post partum ermittelt.

Ursache für die differierenden Zeitpunkte der ermittelten niedrigsten Konzentration von IGF-1 können die unterschiedlich gewählten Analysezeitpunkte für IGF-1 sein. In vielen Veröffentlichungen wurde eine wöchentliche Bestimmung für die Konzentration von IGF-1 gewählt (Zulu, Sawamukai et al., 2002; Pushpakumara, Gardner et al., 2003; Taylor, Cheng et al., 2004). Nur selten sind tägliche Werte für die Konzentration von IGF-1 ermittelt worden (Radcliff, McCormack et al., 2003; Radcliff, McCormack et al., 2006).

Die Betrachtung der Messwerte zeigte unterschiedliche Verläufe für die Konzentration von IGF-1 beim Einzeltier. Die Ergebnisse der Einzeltiere zeigen Verläufe für die Konzentration von IGF-1 wie sie auch von Radcliff et al. (2003) beschrieben wurden. Radcliff et al. (2003) publizierte bereits ein Muster von Absinken und Ansteigen der Konzentration von IGF-1 direkt post partum. Hier zeigte sich, gegenüber der Konzentration von IGF-1 zum Zeitpunkt der Kalbung ein Anstieg der Konzentration von IGF-1 zwischen dem 5. und 8. Tag post partum und ein darauf folgendes Absinken zum Tag 10 post partum. Bei einer täglichen Bestimmung der Konzentration von IGF-1 an 65 Milchkühen konnte gezeigt werden, dass am Tag 5 post partum die im Durchschnitt niedrigste Konzentration von IGF-1 ermittelbar war (Radcliff, McCormack et al., 2003). Als Ursache für das Absinken der Konzentration von IGF-1 zum Zeitpunkt der Kalbung wird bei Milchkühen die Reduzierung der Growth Hormone-Rezeptoren vom Typ 1A diskutiert (Kobayashi, Boyd et al., 1999; Jiang, Lucy et al., 2005). Eine Reduzierung der Anzahl an GH-Rezeptoren konnte nur bei Milchkühen, nicht jedoch bei einer Mastrasse, festgestellt werden (Jiang, Lucy et al., 2005). Die Ursache für eine sinkende Konzentration von IGF-1 post partum ist daher nicht alleine auf den physiologischen Prozess einer Trächtigkeit und Kalbung zurückzuführen, sondern wird durch komplexe Stoffwechselfvorgänge und genetische Unterschiede beeinflusst. In diesem Zusammenhang wird die Beteiligung einer negativen Energiebilanz (NEB) diskutiert (Wang, Eleswarapu et al., 2003). Zur Bestätigung dieser Hypothesen sind weitere Untersuchungen notwendig.

Die tierindividuell höchste Konzentration von IGF-1 innerhalb des Versuchszeitraums, bezeichnet als „Peak IGF-1“, wurde bei 46,5 % der Kühe am Tag 40 post partum und bei 20,4 % am Tag 4 post partum ermittelt. So zeigten 46,5 % der 417 Kühe in den vorliegenden Untersuchungen den in der Literatur beschriebenen Anstieg der durchschnittlichen Konzentration von IGF-1 nach dem Konzentrationsminimum kurz nach der Kalbung. Der in den vorlie-

genden Untersuchungen beschriebene Anteil von Kühen, die am Tag 4 post partum ihre individuell höchste Konzentration von IGF-1 im Serum aufwiesen, erreichte nach dem Tag 4 bis zum Ende der Untersuchungen keine höhere Konzentration von IGF-1 im Serum mehr. Damit blieben 20,4 % der Kühe unter dem im gesamten Durchschnitt höchsten Mittelwert für die Konzentration von IGF-1 am Tag 40 post partum mit 74,8 ng/ml. Die Betrachtungen der Konzentrationsverläufe einzelner Tiere im puerperalen Zeitraum ergaben, dass die Konzentration von IGF-1 bei der Milchkuh keinem typischen sondern einem tierindividuellen Verlauf folgt. Es konnten Kurven mit einem kontinuierlichen Anstieg, einem stetigen Absinken sowie ein diskontinuierlicher Verlauf der Konzentration von IGF-1 im Serum im Untersuchungszeitraum beobachtet werden. Diese unterschiedlichen Verläufe wurden bei Kühen mit Erstbesamungserfolg, später tragenden Kühen als auch bei erfolglos besamten Kühen festgestellt. Somit erscheint eine Auswertung von Konzentrationsverläufen für IGF-1 beim Einzeltier als fraglich in der Aussagekraft und wurde nicht weiter in die Auswertungen einbezogen.

## 5.2 IGF-1 und Fruchtbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von IGF-1 in den Fortpflanzungsgeweben wird im Zielgewebe durch deren Anzahl der IGF-1-Bindungsproteine mit reguliert (Nuttinck, Charpigny et al., 2004). Die physiologische Follikelanbildung am Ovar wird durch die Konzentration von IGF-1 beeinflusst (Armstrong, McEvoy et al., 2001). Kühe, die im ersten Zyklus post partum keinen ovulationsreifen dominanten Follikel bildeten, hatten signifikant ( $p < 0,03$ ) geringere Konzentrationen von IGF-1 im Serum als Kühe mit einem ovulierten dominanten Follikel (Beam and Butler, 1998). Die Betrachtung mehrerer tierindividueller Konzentrationsverläufe von IGF-1 im Serum am Tag 1, 4, 10, 20 und 40 in Abhängigkeit zum Ereignis einer erfolgreichen Besamung der Kühe zeigte in den Untersuchungen mehrere mögliche Verlaufskurven.

Es wurde jedoch kein Unterschied im Verlaufprofil der durchschnittlichen Konzentration von IGF-1 zwischen trächtigen und nicht trächtigen Kühen ermittelt. Ebenfalls wurde kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Konzentration von IGF-1 zwischen Kühen mit Erstbesamungserfolg und solchen, die mehrere Besamungen benötigten, gefunden. Damit unterscheiden sich die vorliegenden Ergebnisse von denen der Arbeitsgruppe Taylor et al. (2004). Diese fand unter insgesamt 176 Kühen bei 158 tragenden Kühen signifikant höhere Konzentrationen von IGF-1 als bei 18 erfolglos besamten Kühen. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse liefern die über den jeweiligen Versuchszeitraum ermittelten durchschnittlichen Konzentrationen von IGF-1. Sie lagen bei Taylor et al. (2004) im Durchschnitt am Tag 14 post partum deutlich unter den von mir am Tag 10 ermittelten Kon-

zentrationen (20 ng/ml vs. 54,5 ng/ml). Beam und Butler (1998) verglichen die Verlaufsprofile von Kühen mit Ovulation (n=21) und ohne Ovulation (n=9) innerhalb der ersten Follikelanbildung im ersten Zyklus nach der Kalbung zwischen dem Tag 1 und 21 post partum. In beiden Gruppen sank die Konzentration von der Abkalbung bis zum Tag 7 post partum. Ab dem Tag 8 post partum stieg die Konzentration bis zum Tag 21 an (Beam and Butler, 1998). Zwischen den beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,03$ ) in der durchschnittlichen Konzentration von IGF-1 nachgewiesen werden. So belief sich die Konzentration von IGF-1 bei Kühen, die einen reifen dominanten Follikel aufwiesen, auf 35 ng/ml bis 65 ng/ml und bei Kühen, die keinen ovulationsreifen Follikel aufwiesen, auf 20 ng/ml bis 47 ng/ml (Beam and Butler, 1998). Kawashima et al. (2006) beschrieben die Entwicklung der Konzentration von IGF-1 innerhalb eines Zyklus bei der Milchkuh. Hier wurde die höchste Konzentration an IGF-1 bei Kühen mit normaler Zyklusaktivität eine halbe Woche nach dem Absinken der Konzentration von Progesteron auf unter  $< 1$  ng/ml beschrieben. Da lediglich zwei Tiere in die Untersuchung von Kawashima et al. (2006) einbezogen waren, sind die Ergebnisse nicht aussagefähig. Die Zusammenhänge liefern jedoch Indizien dafür, dass hormonelle Konzentrationsschwankungen, bis hin zu systemischen Erkrankungen von Milchkühen, für eine niedrige Konzentration von IGF-1 verantwortlich sein können. Kühe mit einer pathologisch erhöhten Konzentration von Progesteron, wie es bei persistierenden Gelbkörpern auftritt, haben möglicherweise aus diesem Grund eine niedrigere Konzentration von IGF-1 im Serum. Zulu et al. (2002) publizierten bei 8 Kühen mit persistierenden Gelbkörpern niedrigere Konzentrationen von IGF-1 innerhalb der ersten zwei Tage post partum als bei 10 Kühen mit normaler Zyklusaktivität. Die beschriebenen Unterschiede waren jedoch nicht signifikant und die Studie ist aufgrund der untersuchten Tierzahlen nicht aussagefähig.

Die ermittelten Konzentrationen von IGF-1 post partum waren gegenüber den meisten publizierten Studien höher. Es kann vermutet werden, dass die höheren Konzentrationen von IGF-1 in den vorliegenden Untersuchungen ein Resultat der guten Gesundheitssituation im untersuchten Bestand ist und somit erklären, dass keine signifikanten Unterschiede im Konzentrationsverlauf von IGF-1 bei tragenden und erfolglos besamten Tieren gefunden wurden. Zur Bestätigung dieser Hypothese sind weitere vergleichende Untersuchungen zwischen gesunden und erkrankten Kühen notwendig. Es könnte untersucht werden, inwieweit negative Energiebilanzen in unterschiedlichen Beständen die Konzentration von IGF-1 beeinflussen. Oder welchen Zusammenhang es zwischen der Konzentration von IGF-1 im Serum und der durchschnittlichen Konzentration von Insulin bzw. der IGF-1-Bindungsproteine im Serum gibt. Für



die Betrachtungen könnten Kühe aus einem sowie unterschiedlichen Betrieben mit einbezogen werden.

Die Konzentration von IGF-1 kann durch die Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) als kumulative Konzentration des gesamten Untersuchungszeitraums ausgedrückt werden. Es besteht somit die Möglichkeit, die Entwicklung der Konzentration von IGF-1 im Untersuchungszeitraum mit den Fruchtbarkeitsleistungen der folgenden Laktation in Beziehung zu setzen. Grundlage für die Einstufung in Klassen war der Median AUC-IGF-1, welcher mit 2325 ng/ml ermittelt wurde. Kühe mit einer höheren durchschnittlichen kumulativen Konzentration von IGF-1 (HOCH-AUC) im Versuchszeitraum hatten eine kürzere Günstzeit (104,8 Tage vs. 118,4 Tage) und einen höheren Erstbesamungserfolg (41,3 % vs. 29,5 %;  $p \leq 0,05$ ) als Kühe mit einer im Durchschnitt geringeren kumulativen Konzentration von IGF-1 (TIEF-AUC). Die Ergebnisse stimmen mit denen von Taylor et al. (2004) darin überein, dass Kühe mit einer geringen Konzentration von IGF-1 im Puerperium längere Intervalle bis zur erneuten Konzeption aufweisen. Bei Kühen, die bei der ersten Besamung tragend wurden, konnten durchschnittlich 75 Tage bis zu einer erneuten Trächtigkeit ermittelt werden. Bei Kühen, die mehrere Besamungen benötigten, waren es 134 Tage. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der benötigte personelle und materielle Aufwand einer erfolgreichen Besamung bei hohen Konzentrationen von IGF-1 geringer ist. Dies bedingt einen wirtschaftlichen Vorteil aufgrund einer Kostenreduzierung und ermöglicht eine effizientere Ausnutzung der Laktationsleistung des Einzeltieres.

Die Betrachtung der Fruchtbarkeitsleistung unter Berücksichtigung der Konzentration von IGF-1 zu lediglich einem der fünf Analysezeitpunkte zeigte eine signifikante Beeinflussung von einzelnen Fruchtbarkeitskennzahlen. Kühe mit einer Konzentration von IGF-1 höher als der Median ( $>58$  ng/ml) am Tag 4 post partum wiesen eine schnelle Wiederaufnahme einer normalen Zyklusaktivität auf. Sie hatten eine kürzere Günstzeit und eine kürzere Rastzeit ( $p < 0,05$ ) als Kühe mit niedrigeren Konzentrationen von IGF-1. Tiere, die am Tag 40 post partum eine Konzentration von IGF-1 höher als der Median ( $>74,4$  ng/ml) aufwiesen, hatten signifikant höhere Erstbesamungserfolge als Kühe mit niedrigeren Konzentrationen. Die Konzeptionsrate war ebenfalls signifikant höher bei Kühen mit einer hohen Konzentration von IGF-1. Die Konzentration von IGF-1 im Serum bzw. Plasma in der Transitionsphase wurde bereits als möglicher prädiktiver Parameter für die Einschätzung der zu erwartenden Fruchtbarkeitsleistung beschrieben (Pushpakumara, Gardner et al., 2003; Taylor, Cheng et al., 2004; Patton, Kenny et al., 2006; Wathes, Cheng et al., 2006). Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Konzentration von IGF-1 und der Fruchtbarkeitsleistung decken sich die

vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Autoren (Taylor, Cheng et al., 2004). Taylor et al. (2004) beschrieben signifikant höhere Konzentrationen von IGF-1 zum Zeitpunkt der ersten Besamung im Zusammenhang mit höheren Erstbesamungserfolgen. Sie publizierten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,01$ ) zwischen dem Besamungserfolg und der minimalen Konzentration von IGF-1. Bei Kühen, die nicht tragend wurden, stellten Taylor et al. (2004) eine Woche post partum Konzentrationen von IGF-1 unter 25 ng/ml fest. Ursache kann eine verminderte Konzentration von IGF-1 bei Kühen mit gestörter Zyklusaktivität, wie persistierender Gelbkörper oder Anöstrus, sein. In einer Übersichtsarbeit von Zulu et al. (2002) wurde beschrieben, dass Kühe mit inaktiven Ovarien oder persistierenden Gelbkörpern niedrigere Konzentrationen an IGF-1 innerhalb der ersten 30 Tage post partum aufwiesen.

### **5.3 IGF-1 und Endometritis**

In der untersuchten Population von 417 Kühen wurde eine klinische Endometritis puerperalis mit einer Prävalenz<sup>2</sup> von 25,4 % (106 Tiere) beobachtet. Die Endometritis wurde durch eine turnusmäßige Puerperalkontrolle mittels rektaler Palpation des Uterus am Tag 20 post partum diagnostiziert. Die Ergebnisse zeigten, dass Kühe mit einer höheren Konzentration von IGF-1 am Tag 4 post partum zum Zeitpunkt der turnusmäßigen Puerperalkontrolle seltener an einer Endometritis puerperalis erkrankt waren als Kühe mit einer niedrigen Konzentration von IGF-1 (16,7 % vs. 33,5 %,  $p < 0,05$ ). Die in der vorliegenden Studie ermittelte Prävalenz einer Endometritis von 25,4 % ist im Vergleich zu früheren Studien von Drillich et al. (2005) mit 37,5 % niedriger. Es werden jedoch aufgrund der verschiedenen diagnostischen Methoden und der unterschiedlich betrachteten Zeiträume bzw. Zeitpunkte für eine Puerperalkontrolle relativ breite Prävalenzspannen publiziert.

Zur Klärung, ob eine schlechtere Gesamtkonstitution bei gleichzeitig niedrigerer Konzentration von IGF-1 ante partum bei Kühen einen Einfluss auf die Prävalenz einer Endometritis hat, sollten weitere Studien folgen.

---

<sup>2</sup> Prävalenz: Relative Häufigkeit einer definierten Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Population ohne Unterscheidung von neuen oder alten Fällen, bezogen auf die empfängliche Anzahl an Individuen in der Population.

## 5.4 IGF-1 und Milchleistung

### 5.4.1 Korrelation von IGF-1 und Milchleistung

Die Ergebnisse zeigen eine negative Korrelation zwischen der 10-Tages-Milchleistung und der Konzentration von IGF-1 am Tag 10, 20, und 40 post partum. Kühe mit hohen Konzentrationen von IGF-1 am Tag 10 post partum hatten zwischen dem Tag 5–14 post partum eine signifikant niedrigere Milchleistung ( $p < 0,05$ ). Innerhalb der beiden folgenden 10 Tages-Milchleistungsintervalle, zwischen dem 15.–24. und 25.–34. Tag post partum, war die Milchleistung sogar hochsignifikant niedriger bei Tieren mit hohen Konzentrationen von IGF-1 am Tag 20 bzw. 40 als bei Tieren mit niedrigeren Konzentrationen ( $p < 0,01$ ). Auch konnten negative Korrelationen zwischen der durchschnittlichen, kumulativen Konzentration von IGF-1 (AUC IGF-1) und der Milchleistung der gesamten 305-Tages-Laktationsleistung nachgewiesen werden. Kühe die im Untersuchungszeitraum eine hohe kumulative Konzentration von IGF-1 aufwiesen, hatten ab dem Tag 24 bis zum Tag 305 der erfassten Laktation niedrigere durchschnittliche Milchleistungen. Diese waren zwischen dem 44. bis 260. Tag post partum signifikant ( $p < 0,05$ ). Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Autoren in verschiedenen Untersuchungen (Spicer, Tucker et al., 1990; Rose, Weekes et al., 2004; Taylor, Cheng et al., 2004; Wathes, Cheng et al., 2006). In der Untersuchung von Taylor et al. (2004) wurden bei Färsen und Kühen negative Korrelationen zwischen der Milchleistung und der Konzentration von IGF-1 nachgewiesen. Wathes et al. (2006) beschrieb abweichend von den vorliegenden Ergebnissen einen negativen Zusammenhang zwischen Milchleistung und der Konzentration von IGF-1 zu Beginn der Laktation, welcher sich im Verlauf der Laktation jedoch in einen positiven Zusammenhang wandelte. Bei 312 multiparen Kühen wurde in der 4. Woche post partum ein negativer Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zwischen der Konzentration von IGF-1 und der durchschnittlichen Milchleistung beobachtet. Dieser Zusammenhang kehrte sich in der 7. Woche post partum zu einer positiven Korrelation ( $p < 0,05$ ) um. Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung liegt in unterschiedlichen Versuchsprotokollen. So führten Wathes et al. (2006) ihre Untersuchungen in unterschiedlichen Betrieben zu unterschiedlichen Zeitpunkten und bei Kühen mit verschiedenen betrieblichen Laktationsleistungen durch. Bei meiner Studie hingegen wurden alle 417 Tiere innerhalb einer Laktation unter gleichen Bedingungen untersucht.

#### **5.4.2 Zusammenhang zwischen der Konzentration von IGF-1 und der tierindividuellen Laktationsspitzenleistung**

Die Ergebnisse zeigen, dass Kühe mit einer hohen Konzentration von IGF-1 die geringsten Spitzenleistungen im Verlauf der Laktation erreichen. Kühe mit Laktationsspitzenleistungen innerhalb der gesamten Laktation über 48,8 kg/Tag hatten gegenüber Kühen mit einer maximalen Milchleistung von 41,7 kg/Tag signifikant niedrigere Konzentrationen von IGF-1 (Tag 0: 52,8 ng/ml vs. 61,3 ng/ml; Tag 40: 70,8 ng/ml vs. 83,3 ng/ml). Die Ergebnisse entsprechen denen von Taylor et al. (2004). Es wurden dort für verschiedene Milchleistungsgruppen die minimalen Konzentrationen von IGF-1 im gesamten Versuchszeitraum und die Konzentration von IGF-1 zum Zeitpunkt der ersten Besamung verglichen. Bei 42 Kühen mit einer hohen Milchleistung (zw. 53 und 66 kg/Tag) wurden die niedrigsten Konzentrationen von IGF-1 mit 23 ng/ml gemessen. Bei 41 Kühen mit einer maximalen Milchleistung von 26 kg/Tag und 39 kg/Tag wurde, im Vergleich zur höheren Milchleistungsgruppe mit 39 ng/ml, eine höhere Konzentration von IGF-1 ermittelt ( $p < 0,01$ ). Dieser Unterschied war nur zwischen der höchsten und der niedrigsten Milchleistungsgruppe signifikant. In den vorliegenden Untersuchungen konnte ein signifikant Abhängigkeit ( $p < 0,05$ ) bereits zwischen der Konzentration von IGF-1 für die zweithöchste Milchleistungsgruppe (45,2–48,7 kg/Tag) und die niedrigsten Milchleistungsgruppe am Tag 0 und am Tag 40 post partum ermittelt werden. Einige Autoren diskutieren als Ursache für die negative Beziehung zwischen der Milchleistung und der Konzentration von IGF-1 die individuelle Stoffwechsellage der Kuh (Taylor, Cheng et al., 2004; Fenwick, Fitzpatrick et al., 2006; Wathes, Cheng et al., 2006). Wathes et al. (2006) fanden zwischen der Milchleistung und Konzentration von IGF-1 eine Umkehr der negativen Korrelation in der 4. Woche post partum zur positiven in der 7. Woche post partum. Als Ursache diskutieren sie den direkten Zusammenhang zur negativen Energiebilanz. Sie führen die Umkehrung in der 7. Woche post partum auf die vollständige Wiederherstellung der Ansprechbarkeit der GH-empfindlichen Rezeptoren an den Hepatozyten zurück. Die Beteiligung der negativen Energiebilanz als Ursache für die in der Anzahl stark verminderten GH-Rezeptoren vom Typ 1A an der Leber spielt vermutlich eine zentrale Rolle.

Eine hohe Milchproduktion verursacht, dass die negative Energiebilanz post partum verstärkt wird. Grund sind die Stoffwechselprozesse zur Bereitstellung der Milchinhaltsstoffe, insbesondere vermehrte notwendige Energie sowie Stoffwechselzwischenprodukte, die für die Milchsynthese aus körpereigenen Reserven bereitgestellt werden müssen (Grummer, 1995). Kühe im Puerperium haben oft eine verminderte Futterraufnahme und es lässt sich ein vermindertes Insulinspiegel nachweisen. Als Folge einer negativen Energiebilanz wird eine vermin-

derte Konzentration von Insulin im Serum im Zusammenhang mit einer verminderten Ansprechbarkeit der GH-Rezeptoren vom Typ 1A auf GH an der Leber diskutiert (Jiang, Lucy et al., 2005). Die reduzierte Syntheseinduktion über die GH-Rezeptoren führt zu einer verminderten Synthese von IGF-1 im Lebergewebe. Es wurden daher bei Kühen mit hoher Milchleistung verminderte Konzentrationen von IGF-1 diagnostiziert (Taylor, Cheng et al., 2004).

## 5.5 IGF-1 und Stoffwechsel

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Konzentration von IGF-1 und den Metaboliten des Fettstoffwechsels (BHB, NEFA und BILI), sowie den Enzymaktivitäten der Aspartat-Amino-Transferase (ASAT). Zu allen fünf Untersuchungszeitpunkten bestand eine negative Korrelation zwischen der Konzentration von IGF-1 und den Konzentrationen von nicht veresterten freien Fettsäuren (NEFA) und Bilirubin (BILI). Die Konzentration von Betahydroxybuttersäure (BHB) wies erst ab dem Tag 4 post partum eine signifikant negative Korrelation zur Konzentration von IGF-1 auf.

Es wurde die Entwicklung der Stoffwechselfparameter im Serum nach der Einteilung der untersuchten Population in Kühe mit einer hohen kumulativen Konzentration von IGF-1 (IGF-1 > als der Median AUC-IGF-1) und Kühen mit einer niedrigen kumulativen Konzentration von IGF-1 (IGF-1 < als der Median AUC-IGF-1) verglichen. Kühe mit einer niedrigen Konzentration von IGF-1 wiesen zum Zeitpunkt der Kalbung und am Tag 20 und 40 post partum statistisch signifikant höhere Konzentrationen von NEFA auf als Kühe mit hohen Konzentrationen von IGF-1. In den Untersuchungen deckte sich die ermittelte Konzentration von NEFA auf durchschnittlich 0,64 mmol/l am Tag 1 post partum mit der nach der Kalbung beschriebenen Erhöhung der Konzentration von NEFA aus den Ergebnissen anderer Studien (Duffield, 2000; Zulu, Nakao et al., 2002; Wathes, Cheng et al., 2006). In einer früheren Studie wurden Konzentrationen von NEFA post partum mit einem maximalen Referenzbereich von <0,7 mmol/l innerhalb der ersten 7 – 20 Tage und danach von max. 0,3 mmol/l angegeben (Drackley, 1999). Eine neuere Studie gab für den Zeitraum bis zum Tag 7 post partum sogar noch höhere mögliche Konzentrationen von 1 mmol/l für NEFA an (LeBlanc, Leslie et al., 2005). Die erhöhten Konzentrationen von NEFA im Serum reflektierten eine gesteigerte Lipolyse. Diese Mobilisierung von körpereigenen Reserven ließ auf das Vorliegen einer negativen Energiebilanz schließen (Drackley, 1999). Diese stark ausgeprägte negative Energiebilanz kann ursächlich durch eine unzureichende Trockensubstanz bzw. Energieaufnahme und eine hohe Milchleistung bedingt sein (Comin, Gerin et al., 2002; Kobayashi, Boyd et al., 2002; Reist, Erdin et al., 2003). Als weiteres Resultat einer bestehenden negativen Energiebilanz

wurde innerhalb der ersten 20 Tage post partum ein Anstieg der durchschnittlichen Konzentration von BHB im Serum nachgewiesen. Die Konzentration stieg in der Untersuchung von 532 mmol/l am Tag 1 post partum auf 853 mmol/l am Tag 20 post partum. Am Tag 10 und 20 post partum konnten bei Kühen mit niedrigen kumulativen Konzentrationen von IGF-1 höhere Konzentrationen von BHB im Serum nachgewiesen werden als bei Kühen mit hohen Konzentrationen. Die BHB zählt neben Acetacetat und Aceton zu den Ketonkörpern. Bei Energiemangelzuständen werden sie vermehrt in der Leber synthetisiert. Die BHB ist der stabilste der drei Ketonkörperformen (LeBlanc, Leslie et al., 2005) und somit für die Bestimmung als Laborparameter am besten geeignet. Es kommt nach der Bildung in der Leber zur Abgabe ins Blut und zu einem Anstieg der Konzentration von BHB im Blut. In Energiemangelsituationen können Ketonkörper von Geweben wie der Muskulatur als Energiequelle genutzt werden. Sind jedoch die Kapazitäten der Verstoffwechslung innerhalb der Gewebe erreicht, kann es zu einer Ketonämie des Blutes mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bis hin zu zentralnervösen Ausfallserscheinungen bei den Tieren kommen. Die im Blut frei vorliegenden Ketonkörper führen zum Krankheitsbild einer Ketose (Drackley, 1999) welche meist ein tierärztliches Eingreifen erforderlich macht, um die Stoffwechsellistung wieder zu normalisieren. Hauptsubstrat für die in der Leber stattfindende Ketogenese sind aus dem Fettgewebe mobilisierte freie Fettsäuren (Grummer, Mashek et al., 2004).

Die Ergebnisse zeigen eine signifikant negative Korrelation zwischen der Konzentration von Bilirubin und der Konzentration von IGF-1 zu allen fünf Analysezeitpunkten. Kühe, welche über den Tag 10 post partum hinaus noch Konzentrationen über 8,5 mmol/l Bilirubin aufwiesen, waren signifikant häufiger in der niedrigen AUC-IGF-1-Klasse.

In der Literatur wurden bereits vielfach Abhängigkeiten zwischen der Konzentration von IGF-1 und den Stoffwechselfvorgängen rund um die Kalbung beschrieben. Insbesondere die Veränderungen der Energiebilanz bei Einsetzen der Laktation und die daraus resultierenden Einflüsse auf den Leberstoffwechsel stehen in Beziehung zu einer nach der Kalbung sinkenden Konzentration von IGF-1 bei der Milchkuh (Butler, Marr et al., 2003; Fenwick, Fitzpatrick et al., 2006; Wathes, Cheng et al., 2006). Fenwick et al. (2006) konnten zeigen, dass die Konzentration von IGF-1 ab der 2. Woche post partum deutlich von der negativen Energiebilanz beeinflusst wurde. Anhand der Konzentrationen von BHB, Glukose, Harnstoff und NEFA sowie Insulin ermittelten sie in zwei unterschiedlich gefütterten Gruppen ab dem Tag 7 post partum eine signifikant niedrigere Konzentration von IGF-1 ( $p < 0,05$ ). Andere Autoren wiesen einen Einfluss der Konzentration von Insulin bei der Regulation der Konzentration von IGF-1, über die Ansprechbarkeit der GH-Rezeptoren vom Typ 1A an den Hepatozyten,

im peripartalen Zeitraum nach (Butler, Marr et al., 2003). Durch die Vielfalt der regulativen Mechanismen des Stoffwechsels zum Zeitpunkt der Kalbung sind weitere Untersuchungen notwendig, um die genauen Prozesse im Zusammenhang mit der Konzentration von IGF-1 beim Vorliegen einer negativen Energiebilanz post partum zu klären.

Die Aktivität des Enzyms ASAT war am Tag 10 und 20 post partum signifikant ( $p < 0,05$ ) negativ mit der Konzentration von IGF-1 korreliert. Eine mögliche Ursache kann der Zusammenhang der gesteigerten Enzymaktivität der ASAT bei Störungen des Stoffwechsels der Muskulatur sein. Andere Autoren haben nachweisen können, dass die Aktivität der ASAT post partum mit einer Geburtsstörung und häufig auch mit daraus resultierenden vermehrt auftretenden Endometritiden in Verbindung gebracht werden kann (Grummer, 1995; Sattler and Furl, 2004). Dies steht im Einklang mit beschriebenen Veränderungen der Enzymaktivität im Serum bei Kühen mit Schweregeburten (Kleiser, 1998; Sattler and Furl, 2004). Ursache ist der Abbau von Muskelzellen im Rahmen der Uterusinvolution während der Rückbildungsprozesse am Endometrium, sowie die geburtsbedingt erhöhte Muskelbelastung, welche zu einem Anstieg der Aktivität im Serum führen (Wemheuer, 1987). In unseren Untersuchungen konnten bei Kühen mit einer geringen Konzentration von IGF-1 am Tag 4, 10 und 20 post partum signifikant höhere Aktivitäten der ASAT im Serum nachgewiesen werden. Ob die Uterusinvolution in dieser Zeitspanne einen Einfluss auf die Konzentration von IGF-1 hat und somit die signifikante Abhängigkeit zwischen der Konzentration von IGF-1 und der Aktivität der ASAT erklärt werden kann, muss das Ergebnis weiterer Untersuchungen zeigen. Die Aktivität des Enzyms GLDH im Serum blieb von der Konzentration von IGF-1 über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg unabhängig.

## 5.6 IGF-1 und Rückenfettdicke

Die Ausprägung und Dauer einer negativen Energiebilanz bestimmt im Verlauf der Laktation die Geschwindigkeit und den Zeitraum, in dem die Kuh auf körpereigene Reserven zurückgreifen muss. Je intensiver die körpereigenen Reserven aufgebraucht und benötigt werden, desto mehr Körpermasse verlieren viele Tiere innerhalb der ersten 100 Laktationstage. Da zur Beurteilung der Körperkondition bei Kühen selten das konkrete Gewicht mittels Waage erhoben werden kann, wurden in der Praxis die Ermittlung des Body-Condition-Score (BCS) bzw. die Bestimmung der Rückenfettdicke (RFD) mittels Ultraschall als Methoden zur Körperkonditionsbeurteilung etabliert. In den Untersuchungen bestand vom Tag 20 bis zum Tag 130 post partum eine signifikant negative Korrelation zwischen der RFD und der kumulativen Konzentration von IGF-1. Tiere mit einer höheren kumulativen Konzentration von IGF-1

zeigten einen geringeren Verlust an RFD. Staufenbiel (1997) publizierte eine RFD von 25 mm (20–30 mm) als konditionellen Optimalbereich zum Zeitpunkt der Kalbung. In der vorliegenden Studie erreichten diesen Optimalbereich sowohl Kühe mit hohen als auch Kühe mit niedrigen IGF-1-Konzentrationen nicht (17,8 mm vs. 6,9 mm). Die RFD am Tag 100 post partum lag für Tiere mit einer hohen Konzentration von IGF-1 mit 11,1 mm näher an dem von Staufenbiel (1997) ermittelten Optimalbereich (10–15 mm) als für Kühe mit einer niedrigen Konzentration von IGF-1 (8,9 mm). In den Untersuchungen fand im Zeitraum zwischen dem 100. und 130. Tag post partum bei allen Kühen ein Anstieg der RFD statt. Dieses Ergebnis entspricht dem von Schröder und Staufenbiel (2003). Es wurde ein Tiefpunkt als Herdenmittel von 13 mm RFD publiziert (Schröder, 2003). Eine mögliche Erklärung für die in der vorliegenden Studie niedrigeren Tiefpunktwerte für RFD kann der Ausschluss von Färsen oder die Aufnahme von Kühen mit einem BCS von 2,5 in der Konditionsbeurteilung gewesen sein.



## 6 Zusammenfassung

### **Untersuchungen zum Zusammenhang der Konzentration von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) im Puerperium für die Fruchtbarkeit und Milchleistung beim HSF-Milchrind**

In einem milcherzeugenden Betrieb in Brandenburg wurde bei 417 multiparen Kühen die Konzentration von IGF-1 innerhalb der ersten 40 Tage post partum (pp) ermittelt und auf ihren Zusammenhang zur Fruchtbarkeitsleistung sowie Milchleistung hin untersucht. Die erste Blutentnahme erfolgte innerhalb der ersten 12 Stunden pp (Tag 1) und wurden am Tag 4, 10, 20 ( $\pm 2$ ) und 40 ( $\pm 4$ ) pp wiederholt. Zusätzlich wurden die Stoffwechselfparameter Betahydroxybuttersäure (BHB), nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA), Bilirubin (BILI) und die Enzymaktivitäten der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) sowie Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) ermittelt. Es erfolgte eine tägliche Dokumentation der tierindividuellen Milchleistungsdaten und eine Erfassung der Rückenfettdicke (RFD) mittels Ultraschall am Tag 1, 4, 20, 40, 70, 100 und 130 der Laktation.

Die Korrelation zwischen der Konzentration von IGF-1 und den Stoffwechselfparametern sowie der RFD wurden durch Pearson Koeffizienten beschrieben. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Konzentration von IGF-1 bewegte sich zwischen  $57 \pm 18,9$  ng/ml am Tag 1 pp und  $74 \pm 19,9$  ng/ml am Tag 40 pp. Die Ergebnisse zeigten eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Konzentration von IGF-1 und BHB ( $-0,188$ ,  $p < 0,01$ ), NEFA ( $-0,259$ ,  $p < 0,01$ ), Bilirubin ( $-0,256$ ,  $p < 0,01$ ), RFD ( $0,59$ ,  $p = 0,018$ ).

Für die Interpretation des Zusammenhangs zwischen der Konzentration von IGF-1 und der Fruchtbarkeitsleistung sowie der Milchleistung wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) der fünf Messzeitpunkte im Puerperium ermittelt. Die Kühe wurden somit anhand des Medians in Klassen mit hohen bzw. niedrigen Konzentrationen von IGF-1 im Untersuchungszeitraum eingeteilt. Kühe mit einer hohen Konzentration von IGF-1 hatten signifikant bessere Erstbesamungserfolge (41,3 % vs. 29,5 %) und geringere Gützeiten ( $104,8 \pm 45,3$  vs.  $118,4 \pm 50,5$ ). Kühe mit überdurchschnittlich hohen Konzentrationen von IGF-1 am Tag 1 und 4 erkrankten seltener an einer Endometritis.

Die 10-Tages-Milchleistung ist zwischen dem 4. und 260. Tag pp signifikant höher bei Kühen mit einer niedrigeren Konzentration von IGF-1.

### Schlussfolgerungen:

Die Konzentration von IGF-1 steht in engem Zusammenhang zur Fruchtbarkeitsleistung sowie Milchleistung bei hochleistenden Milchkühen.

1. Bei den Fruchtbarkeitskennzahlen erzielten die Kühe bessere Ergebnisse, die höhere kumulative Konzentrationen von IGF-1 im Versuchszeitraum hatten.
2. Die Milchleistung hingegen war durchschnittlich bei den Kühen höher, die im Versuchszeitraum eine niedrigere Konzentration von IGF-1 im Serum aufwiesen.
3. Die RFD nahm innerhalb des Untersuchungszeitraums stärker bei den Kühen ab, die niedrigere kumulative Konzentrationen von IGF-1 hatten was, auf einen ausgeprägten katabolen Stoffwechsel pp im Zusammenhang mit hohen Milchleistungen schließen lässt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Konzentration von IGF-1 im Puerperium in Abhängigkeit zur Milchleistung sowie Fruchtbarkeitsleistung steht. Hohe Konzentrationen von IGF-1 im Serum haben einen positiven Effekt und die Fruchtbarkeitskennzahlen. Es empfiehlt sich jedoch eine regelmäßige Bestimmung, um ggf. die Aussagekraft der bestehenden Abhängigkeiten über die Bestimmung der kumulativen Konzentration (AUC) zu erhöhen.

## 7 Summary

### **Investigation of the influence of the concentration of insulin like growth factor 1 (IGF-1) in serum of dairy cows in the puerperal phase on reproductive performance and milk yield**

A total of 417 multiparous Holstein-Frisian cows without clinical signs of systemic illnesses in the first 12 hours after calving were enrolled. The investigation refers on serum samples for the determination of Insulin-like growth factor 1,  $\beta$ -hydroxybuturate (BHBA), non-esterified fatty acids (NEFA), glutamatdehydrogenase (GLDH), aspartataminotransferase (ASAT) and bilirubin (BILI) that were collected within 12 hours after calving and in the morning on days 4, 10( $\pm$ 2), 20( $\pm$ 4) and 40( $\pm$ 4) post partum (pp). For the measurement of the concentration of IGF-1 in serum an immunometric chemiluminescence immunoassay was used (IMMULITE 2000 IGF-I-Assay®, Bad Nauheim, Germany). The Back Fat Thickness (BFT) was determined with ultrasound at the same times and on days 70( $\pm$ 14), 100( $\pm$ 14) and 130( $\pm$ 14) pp. In addition to that we documented the mean daily milk yield of each enrolled cow.

The correlation between the concentrations of IGF-1 in serum and the metabolic parameters and the BFT was described with Pearson coefficients. The effect of the five successive samples for each animal was analyzed with the UNIANOVA procedure with repeated measurements of SPSS® (Version 12.0, SPSS® Inc. Munich, Germany). The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

The mean concentration of a single measurement of IGF-1 ranged between  $57 \pm 18,9$  ng/ml within the first 12 hours up to  $74 \pm 19,9$  ng/ml on day 40 pp. The results of our studies indicate a negative correlation between the AUC-IGF-1 concentration in serum of dairy cows with BHBA ( $-0.188$ ,  $p < 0.01$ ), NEFA ( $-0.259$ ,  $p < 0.01$ ), bilirubin ( $-0.256$ ,  $p < 0.01$ ) and a positive correlation with BFT ( $0.59$ ,  $p = 0.018$ ). Cows with an above-average concentration of single IGF-1 measured on day 1 and on day 4 were less taken sick of endometritis.

Cows with a high concentration of IGF-1 in the first 40 days post partum had a significantly lower milk yield in the lactation period between the 40th and 260th day of lactation but less loss of back fat thickness

Conclusion:

1. Cows with higher AUC-IGF-1 concentration in serum had significantly higher first service conception rates and fewer days open than cows with low IGF-1 concentration in a multiple.

2. Cows with higher IGF-1 concentration in serum had significantly lower daily milk yield than cows with lower IGF-1 concentration.
3. Cows with a high loss of BFT in the first 130 days of lactation had higher concentration of AUC-IGF-1 in serum than cows with an adequate decrease in BFT.

The results indicate that the multiple measurements of IGF-1 concentration and the calculation of AUCs of the IGF-1 concentration in the post partum period has beneficial effects to predict the days open another important parameter of reproductive performance and the milk yield.

## 8 Literaturverzeichnis

Abribat, T.; Lapiere, H.; Dubreuil, P.; Pelletier, G., et al. (1990):  
Insulin-like growth factor-I concentration in Holstein female cattle: variations with age, stage of lactation and growth hormone-releasing factor administration.  
Domest Anim Endocrinol 7(1). S. 93-102.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2107053](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2107053).

Armstrong, D. G.; McEvoy, T. G.; Baxter, G.; Robinson, J. J., et al. (2001):  
Effect of dietary energy and protein on bovine follicular dynamics and embryo production in vitro: associations with the ovarian insulin-like growth factor system.  
Biol Reprod 64(6). S. 1624-32.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11369588](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11369588).

Barr, H. L. (1975):  
Influence of estrus detection on days open in dairy herds.  
J Dairy Sci 58(2). S. 246-7.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1112942](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1112942).

Bauman, D. E.; Currie, W. B. (1980):  
Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis.  
J Dairy Sci 63(9). S. 1514-29.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7000867](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7000867).

Beam, S. W.; Butler, W. R. (1998):  
Energy balance, metabolic hormones, and early postpartum follicular development in dairy cows fed prilled lipid.  
J Dairy Sci 81(1). S. 121-31.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9493087](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9493087).

Beam, S. W.; Butler, W. R. (1999):  
Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows.  
J Reprod Fertil Suppl 54. S. 411-24.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10692872](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10692872).

Bell, A. (1995):

Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation.

J Anim Sci 73. S. 2804-2819.

Bonnett, B. N., Martin, S.W., Meek, A.H. (1993):

Associations of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows.

Prev. Vet. Med. 15. S. 205-220.

Brzozowski, A. M.; Dodson, E. J.; Dodson, G. G.; Murshudov, G. N., et al. (2002):

Structural origins of the functional divergence of human insulin-like growth factor-I and insulin.

Biochemistry 41(30). S. 9389-97.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12135360](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12135360).

Butler, S. T.; Marr, A. L.; Pelton, S. H.; Radcliff, R. P., et al. (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). S. 205-17.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12553869](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12553869).

Butler, W. R.; Smith, R. D. (1989):

Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle.

J Dairy Sci 72(3). S. 767-83.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2654227](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2654227).

Clemmons, D. R. (1997):

Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions.

Cytokine Growth Factor Rev 8(1). S. 45-62.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9174662](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9174662).

Comin, A.; Gerin, D.; Cappa, A.; Marchi, V., et al. (2002):

The effect of an acute energy deficit on the hormone profile of dominant follicles in dairy cows.

Theriogenology 58(5). S. 899-910.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12212890](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12212890).

- Coppock, C. E.; Noller, C. H.; Wolfe, S. A. (1974):  
Effect of forage-concentrate ratio in complete feeds fed ad libitum on energy intake in relation to requirements by dairy cows.  
J Dairy Sci 57(11). S. 1371-80.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=4430765](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4430765).
- Daughaday, W. H.; Hall, K.; Raben, M. S.; Salmon, W. D., Jr., et al. (1972):  
Somatomedin: proposed designation for sulphation factor.  
Nature 235(5333). S. 107.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=4550398](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4550398).
- Daughaday, W. H.; Mariz, I. K.; Blethen, S. L. (1980):  
Inhibition of access of bound somatomedin to membrane receptor and immunobinding sites: a comparison of radioreceptor and radioimmunoassay of somatomedin in native and acid-ethanol-extracted serum.  
J Clin Endocrinol Metab 51(4). S. 781-8.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6998997](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6998997).
- De Kruif, A. (1999):  
Uteruserkrankungen.  
In: Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. / (Hrsg.). Grunert, E., und de Kruif, A. - S. 191-207.
- Drackley, J. K. (1999):  
ADSA Foundation Scholar Award. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier?  
J Dairy Sci 82(11). S. 2259-73.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10575597](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10575597).
- Drackley, J. K.; Richard, M. J.; Beitz, D. C.; Young, J. W. (1992):  
Metabolic changes in dairy cows with ketonemia in response to feed restriction and dietary 1,3-butanediol.  
J Dairy Sci 75(6). S. 1622-34.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1500562](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1500562).
- Drillich, M. (1999). Vergleich des strategischen Einsatzes von Prostaglandin F2 alpha mit konventionellen Methoden des Fruchtbarkeitsmanagements in zwei Milchviehbetrieben. Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin. Berlin.

Drillich, M.; Beetz, O.; Pfutzner, A.; Sabin, M., et al. (2001):  
Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows.  
J Dairy Sci 84(9). S. 2010-7.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11573780](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11573780).

Drillich, M.; Bergmann, J.; Falkenberg, U.; Kurth, A., et al. (2002):  
[Effects of the intensity of a post partum examination on the fertility performance of high yielding dairy cows].  
Dtsch Tierarztl Wochenschr 109(9). S. 386-90.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12395577](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12395577).

Drillich, M.; Raab, D.; Wittke, M.; Heuwieser, W. (2005):  
Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes. A field trial.  
Theriogenology 63(7). S. 1811-23.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15823340](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15823340).

Drillich, M.; Tenhagen, B. A.; Heuwieser, W. (2000):  
Effect of one spontaneous estrus cycle (after synchronization with PGF2alpha) on reproductive performance in dairy cows.  
Theriogenology 54(9). S. 1389-94.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11191863](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11191863).

Duffield, T. (2000):  
Subclinical ketosis in lactating dairy cattle.  
Vet Clin North Am Food Anim Pract 16(2). S. 231-53, v.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11022338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11022338).

Edmonson, A. J.; Lean, I. J.; Weaver, L. D.; Farver, T., et al. (1989):  
A Body Condition Scoring Chart for Holstein Dairy Cows.  
J. Dairy Sci. 72(1). S. 68-78.  
URL: <http://jds.fass.org/cgi/content/abstract/72/1/68>.

Esslemont, R. J. (1992):  
Measuring dairy herd fertility.  
Vet Rec 131(10). S. 209-12.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1441105](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1441105).



- Etherton, T. D. (2004):  
Somatotropic function: the somatomedin hypothesis revisited.  
J Anim Sci 82 E-Suppl. S. E239-244.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15471803](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15471803).
- Etherton, T. D.; Bauman, D. E. (1998):  
Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals.  
Physiol Rev 78(3). S. 745-61.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9674693](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9674693).
- Fenwick, M. A.; Fitzpatrick, R.; Kenny, D. A.; Diskin, M. G., et al. (2006):  
Interrelationships between negative energy balance (NEB) and IGF regulation in liver of lactating dairy cows.  
Domest Anim Endocrinol.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17137745](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17137745).
- Fetrow, J.; McClary, D.; Harman, R.; Butcher, K., et al. (1990):  
Calculating Selected Reproductive Indices: Recommendations of the American Association of Bovine Practitioners.  
J Dairy Sci. 73(1). S. 78-90.  
URL: <http://jds.fass.org/cgi/content/abstract/73/1/78>.
- Fonseca, F. A.; Britt, J. H.; McDaniel, B. T.; Wilk, J. C., et al. (1983):  
Reproductive traits of Holsteins and Jerseys. Effects of age, milk yield, and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus, ovulation, estrous cycles, detection of estrus, conception rate, and days open.  
J Dairy Sci 66(5). S. 1128-47.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6683729](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6683729).
- Fowlkes, J. L. (1997):  
Insulinlike Growth Factor-Binding Protein Proteolysis: An Emerging Paradigm in Insulinlike Growth Factor Physiology.  
Trends in Endocrinology and Metabolism 8(8). S. 299-306.  
URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T3K-3RFR547-2/2/7db94087e2dc93ef0c19862c8b631eb9>.
- Froesch, E. R.; Buergi, H.; Ramseier, E. B.; Bally, P., et al. (1963):  
Antibody-Suppressible and Nonsuppressible Insulin-Like Activities in Human Serum and Their Physiologic Significance. An Insulin Assay with Adipose Tissue of Increased Precision and Specificity.  
J Clin Invest 42. S. 1816-34.  
URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14083170](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14083170).

Gilbert, R. O. (1992):  
Bovine endometritis: the burden of proof.  
Cornell Vet 82(1). S. 11-4.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1740056](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1740056).

Gluckman, P. D.; Breier, B. H.; Davis, S. R. (1987):  
Physiology of the somatotropic axis with particular reference to the ruminant.  
J Dairy Sci 70(2). S. 442-66.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3553258](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3553258).

Grummer, R. R. (1995):  
Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow.  
J Anim Sci 73(9). S. 2820-33.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8582873](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8582873).

Grummer, R. R.; Mashek, D. G.; Hayirli, A. (2004):  
Dry matter intake and energy balance in the transition period.  
Vet Clin North Am Food Anim Pract 20(3). S. 447-70.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15471620](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15471620).

Heuwieser, W. (1997):  
Strategische Anwendung von Prostaglandin F<sub>2a</sub>-Grundlagen und Ziele von Prostaglandinprogrammen.  
Prakt. Tierarzt 78. S. 141-149.

Heuwieser, W.; Tenhagen, B. A.; Tischer, M.; Luhr, J., et al. (2000):  
Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd.  
Vet Rec 146(12). S. 338-41.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10777040](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10777040).

Houghton, P. L.; Turlington, L. M. (1992):  
Application of ultrasound for feeding and finishing animals: a review.  
J Anim Sci 70(3). S. 930-41.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1564012](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1564012).

- Jiang, H.; Lucy, M. C.; Crooker, B. A.; Beal, W. E. (2005):  
Expression of growth hormone receptor 1A mRNA is decreased in dairy cows but not in beef cows at parturition.  
J Dairy Sci 88(4). S. 1370-7.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15778305](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15778305).
- Jones, J. I.; Clemmons, D. R. (1995):  
Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions.  
Endocr Rev 16(1). S. 3-34.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7758431](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7758431).
- Jorritsma, R.; Wensing, T.; Kruip, T. A.; Vos, P. L., et al. (2003):  
Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows.  
Vet Res 34(1). S. 11-26.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12588681](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12588681).
- Kasimanickam, R.; Duffield, T. F.; Foster, R. A.; Gartley, C. J., et al. (2004):  
Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows.  
Theriogenology 62(1-2). S. 9-23.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15159097](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15159097).
- Kawashima, C.; Kida, K.; Hayashi, K. G.; Amaya Montoya, C., et al. (2006):  
Changes in Plasma Metabolic Hormone Concentrations during the Ovarian Cycles of Japanese Black and Holstein Cattle.  
J Reprod Dev.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17132912](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17132912).
- Kerr, D. E., Laarveld, B., Fehr, M.I., & Manns, J. G. (1991):  
Profiles of serum IGF-1 concentrations in calves from birth to eighteen month of age and in cows throughout the lactation cycle.  
Canadian Journal of Animal Science 71. S. 695-705.
- Kirby, C. J.; Armstrong, J. D.; Huff, B. G.; Stanko, R. L., et al. (1993):  
Changes in serum somatotropin, somatotropin mRNA, and serum and follicular insulin-like growth factor-I in response to feed restriction in cows actively immunized against growth hormone-releasing factor.  
J Anim Sci 71(11). S. 3033-42.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8270525](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8270525).

Klapper, D. G.; Svoboda, M. E.; Van Wyk, J. J. (1983):  
Sequence analysis of somatomedin-C: confirmation of identity with insulin-like growth factor I.

Endocrinology 112(6). S. 2215-7.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6343062](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6343062).

Kleiser, L. M. F. (1998):

Screening zur Früherkennung einer Disposition für die Dislocatio abomasi bei Kühen.

In: Internationaler Workshop Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Prognose, Therapie und Prophylaxe der Dislocatio abomasi.

Leipzig. S. 275 – 286.

Knutti, B.; Kupfer, U.; Busato, A. (2000):

Reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglandin injections, or no treatment.

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 47(10). S. 609-15.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11199209](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11199209).

Kobayashi, Y.; Boyd, C. K.; Bracken, C. J.; Lamberson, W. R., et al. (1999):

Reduced growth hormone receptor (GHR) messenger ribonucleic acid in liver of periparturient cattle is caused by a specific down-regulation of GHR 1A that is associated with decreased insulin-like growth factor I.

Endocrinology 140(9). S. 3947-54.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10465263](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10465263).

Kobayashi, Y.; Boyd, C. K.; McCormack, B. L.; Lucy, M. C. (2002):

Reduced insulin-like growth factor-I after acute feed restriction in lactating dairy cows is independent of changes in growth hormone receptor 1A mRNA.

J Dairy Sci 85(4). S. 748-54.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12018419](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12018419).

Le Roith, D.; Bondy, C.; Yakar, S.; Liu, J. L., et al. (2001):

The somatomedin hypothesis: 2001.

Endocr Rev 22(1). S. 53-74.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11159816](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11159816).

- LeBlanc, S. J.; Duffield, T. F.; Leslie, K. E.; Bateman, K. G., et al. (2002):  
Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows.  
J Dairy Sci 85(9). S. 2223-36.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12362455](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12362455).
- LeBlanc, S. J.; Duffield, T. F.; Leslie, K. E.; Bateman, K. G., et al. (2002):  
The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows.  
J Dairy Sci 85(9). S. 2237-49.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12362456](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12362456).
- LeBlanc, S. J.; Leslie, K. E.; Duffield, T. F. (2005):  
Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle.  
J Dairy Sci 88(1). S. 159-70.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15591379](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15591379).
- Leeuwenberg, B. R.; Hudson, N. L.; Moore, L. G.; Hurst, P. R., et al. (1996):  
Peripheral and ovarian IGF-I concentrations during the ovine oestrous cycle.  
J Endocrinol 148(2). S. 281-9.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8699142](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8699142).
- LeRoith, D.; Roberts, C. T., Jr. (1991):  
Insulin-like growth factor I (IGF-I): a molecular basis for endocrine versus local action?  
Mol Cell Endocrinol 77(1-3). S. C57-61.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1815991](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1815991).
- Löffler, G. H., P.C.; Petrides, P.E.; Graeve, L.; Müller, M. (2007):  
Die Wachstumshormon-IGF-Achse.  
In: Biochemie und Pathobiochemie. / (Hrsg.). - S. 885-890.
- Lucy, M. C. (2000):  
Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle.  
J Dairy Sci 83(7). S. 1635-47.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10908067](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10908067).

- Lucy, M. C.; Bilby, C. R.; Kirby, C. J.; Yuan, W., et al. (1999):  
Role of growth hormone in development and maintenance of follicles and corpora lutea.  
J Reprod Fertil Suppl 54. S. 49-59.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10692844](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10692844).
- Mansfeld, R., de Kruif, A., Hoedemaker, M., Heuwieser, W. (1999):  
Fruchtbarkeitsüberwachung auf Herdenbasis; In: Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind,  
Grunert, E., de Kruif, A. (Hrsgb.).  
3.Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin, S. S. 337-350.
- Mansfeld, R., und Metzner, M. (1992):  
Tierärztliche Betreuung von Milcherzeugerbetrieben. Teil 1: Strategie der Bestandsbetreuung.  
Prakt. Tierarzt 73. S. 396 - 406.
- Metzner, M., Mansfeld, R. (1992):  
Tierärztliche Betreuung von Milcherzeugerbetrieben, Teil 2: Die Beurteilung von Fruchtbarkeitsparametern. Möglichkeiten und Grenzen.  
Prakt. Tierarzt 9. S. 800-814.
- Nuttinck, F.; Charpigny, G.; Mermillod, P.; Loosfelt, H., et al. (2004):  
Expression of components of the insulin-like growth factor system and gonadotropin receptors in bovine cumulus-oocyte complexes during oocyte maturation.  
Domest Anim Endocrinol 27(2). S. 179-95.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15219936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15219936).
- Patton, J.; Kenny, D. A.; Mee, J. F.; O'Mara, F. P., et al. (2006):  
Effect of milking frequency and diet on milk production, energy balance, and reproduction in dairy cows.  
J Dairy Sci 89(5). S. 1478-87.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16606718](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16606718).
- Pushpakumara, P. G.; Robinson, R. S.; Demmers, K. J.; Mann, G. E., et al. (2002):  
Expression of the insulin-like growth factor (IGF) system in the bovine oviduct at oestrus and during early pregnancy.  
Reproduction 123(6). S. 859-68.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12052240](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12052240).

- Pushpakumara, P. G.; Gardner, N. H.; Reynolds, C. K.; Beever, D. E., et al. (2003):  
Relationships between transition period diet, metabolic parameters and fertility in lactating dairy cows.  
Theriogenology 60(6). S. 1165-85.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12935855](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12935855).
- Radcliff, R. P.; McCormack, B. L.; Crooker, B. A.; Lucy, M. C. (2003):  
Growth hormone (GH) binding and expression of GH receptor 1A mRNA in hepatic tissue of periparturient dairy cows.  
J Dairy Sci 86(12). S. 3933-40.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14740829](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14740829).
- Radcliff, R. P.; McCormack, B. L.; Crooker, B. A.; Lucy, M. C. (2003):  
Plasma hormones and expression of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I mRNA in hepatic tissue of periparturient dairy cows.  
J Dairy Sci 86(12). S. 3920-6.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14740827](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14740827).
- Radcliff, R. P.; McCormack, B. L.; Keisler, D. H.; Crooker, B. A., et al. (2006):  
Partial feed restriction decreases growth hormone receptor 1A mRNA expression in postpartum dairy cows.  
J Dairy Sci 89(2). S. 611-9.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16428630](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16428630).
- Radostits, O. M., Leslie, K.E., Fetrow, J. (1994):  
Maintaining reproductive efficiency in dairy cattle.  
Philadelphia, S.: J. (Hrsg.), 2. Auflage, W.B. Saunders Company,.
- Rechler, M. M.; Clemmons, D. R. (1998):  
Regulatory Actions of Insulin-like Growth Factor-binding Proteins.  
Trends in Endocrinology and Metabolism 9(5). S. 176-183.  
URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T3K-3TNYXCV-2/2/e1e74f42eb95467b4e7d32e7b077dece>.
- Reist, M.; Erdin, D. K.; von Euw, D.; Tschumperlin, K. M., et al. (2003):  
Postpartum reproductive function: association with energy, metabolic and endocrine status in high yielding dairy cows.  
Theriogenology 59(8). S. 1707-23.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12566146](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12566146).

- Reist, M.; Koller, A.; Busato, A.; Kupfer, U., et al. (2000):  
First ovulation and ketone body status in the early postpartum period of dairy cows.  
Theriogenology 54(5). S. 685-701.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11101031](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11101031).
- Rhoads, R. P.; Kim, J. W.; Leury, B. J.; Baumgard, L. H., et al. (2004):  
Insulin increases the abundance of the growth hormone receptor in liver and adipose tissue of periparturient dairy cows.  
J Nutr 134(5). S. 1020-7.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15113939](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15113939).
- Rinderknecht, E.; Humbel, R. E. (1978):  
The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin.  
J Biol Chem 253(8). S. 2769-76.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=632300](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=632300).
- Rinderknecht, E.; Humbel, R. E. (1978):  
Primary structure of human insulin-like growth factor II.  
FEBS Lett 89(2). S. 283-6.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=658418](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=658418).
- Roberts, A. J.; Nugent, R. A., 3rd; Klindt, J.; Jenkins, T. G. (1997):  
Circulating insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, growth hormone, and resumption of estrus in postpartum cows subjected to dietary energy restriction.  
J Anim Sci 75(7). S. 1909-17.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9222849](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9222849).
- Robinson, R. S.; Mann, G. E.; Gadd, T. S.; Lamming, G. E., et al. (2000):  
The expression of the IGF system in the bovine uterus throughout the oestrous cycle and early pregnancy.  
J Endocrinol 165(2). S. 231-43.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10810287](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10810287).



- Roche, J. F. (2006):  
The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency.  
Anim Reprod Sci.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16996705](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16996705).
- Ronge, H.; Blum, J. W. (1989):  
Insulin-like growth factor I binding proteins in dairy cows, calves and bulls.  
Acta Endocrinol (Copenh) 121(1). S. 153-60.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2472725](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2472725).
- Rose, M. T.; Weekes, T. E.; Rowlinson, P. (2004):  
Individual variation in the milk yield response to bovine somatotropin in dairy cows.  
J Dairy Sci 87(7). S. 2024-31.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15328214](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15328214).
- Salmon, W. D., Jr.; Daughaday, W. H. (1957):  
A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro.  
J Lab Clin Med 49(6). S. 825-36.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=13429201](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13429201).
- Sattler, T.; Furll, M. (2004):  
Creatine Kinase and Aspartate Aminotransferase in Cows as Indicators for Endometritis  
doi:10.1111/j.1439-0442.2004.00612.x.  
Journal of Veterinary Medicine Series A 51(3). S. 132-137.  
URL: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0442.2004.00612.x>.
- Scharf, J.; Ramadori, G.; Braulke, T.; Hartmann, H. (1996):  
Synthesis of insulinlike growth factor binding proteins and of the acid-labile subunit in primary cultures of rat hepatocytes, of Kupffer cells, and in cocultures: regulation by insulin, insulinlike growth factor, and growth hormone.  
Hepatology 23(4). S. 818-27.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8666337](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8666337).
- Schmitz-Moormann, P.; Boger, A. (1981):  
Tissue damage by fatty acids released by lipolysis. Contribution to the pathogenesis of acute pancreatitis.  
Pathol Res Pract 171(3-4). S. 303-13.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7279782](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7279782).

Schröder, R. S. (2003):

Ultrasonographic assessment of body condition in dairy herd management. Part 3: Evaluation of reference values. Tierärztl Prax 31 (G). S. 300-5.

URL: [www.schattauer.de](http://www.schattauer.de).

Sheldon, I. M.; Dobson, H. (2004):

Postpartum uterine health in cattle.

Animal Reproduction Science

Research and Practice III. 15th International Congress on Animal Reproduction 82-83. S. 295-306.

URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T43-4CNJ9Y4-1/2/8d51527c6fca92b61744a32fb37dfb4a>.

Sheldon, I. M.; Lewis, G. S.; LeBlanc, S.; Gilbert, R. O. (2006):

Defining postpartum uterine disease in cattle.

Theriogenology 65(8). S. 1516-30.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16226305](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16226305).

Sheldon, I. M.; Noakes, D. E. (1998):

Comparison of three treatments for bovine endometritis.

Vet Rec 142(21). S. 575-9.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9634707](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9634707).

Smith, B. I.; Donovan, G. A.; Risco, C.; Littell, R., et al. (1998):

Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. J Dairy Sci 81(6). S. 1555-62.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9684161](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9684161).

Spicer, L. J.; Alpizar, E.; Echterkamp, S. E. (1993):

Effects of insulin, insulin-like growth factor I, and gonadotropins on bovine granulosa cell proliferation, progesterone production, estradiol production, and(or) insulin-like growth factor I production in vitro.

J Anim Sci 71(5). S. 1232-41.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8505257](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8505257).

Spicer, L. J.; Chamberlain, C. S. (2000):

Production of insulin-like growth factor-I by granulosa cells but not thecal cells is hormonally responsive in cattle.

J Anim Sci 78(11). S. 2919-26.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11063317](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11063317).

- Spicer, L. J.; Tucker, W. B.; Adams, G. D. (1990):  
Insulin-Like Growth Factor-I in Dairy Cows: Relationships Among Energy Balance, Body Condition, Ovarian Activity, and Estrous Behavior.  
J. Dairy Sci. 73(4). S. 929-937.  
URL: <http://jds.fass.org/cgi/content/abstract/73/4/929>.
- Staples, C. R.; Thatcher, W. W.; Clark, J. H. (1990):  
Relationship Between Ovarian Activity and Energy Status During the Early Postpartum Period of High Producing Dairy Cows.  
J. Dairy Sci. 73(4). S. 938-947.  
URL: <http://jds.fass.org/cgi/content/abstract/73/4/938>.
- Staufenbiel, R. (1997):  
Konditionsbeurteilung von Milchkühen mit Hilfe der sonographischen Rückenfettdickenmessung.  
Prakt Tierarzt Coll Vet 27. S. 87-92.
- 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). S. 214-20.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15233343](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15233343).
- Taylor, V. J.; Beever, D. E.; Bryant, M. J.; Wathes, D. C. (2004):  
First lactation ovarian function in dairy heifers in relation to prepubertal metabolic profiles.  
J Endocrinol 180(1). S. 63-75.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14709145](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14709145).
- Taylor, V. J.; Cheng, Z.; Pushpakumara, P. G.; Beever, D. E., et al. (2004):  
Relationships between the plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in dairy cows and their fertility and milk yield.  
Vet Rec 155(19). S. 583-8.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15573950](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15573950).
- Tenhagen, B. A.; Drillich, M.; Heuwieser, W. (2000):  
Synchronization of lactating dairy cows with prostaglandin F2 alpha: insemination on observed oestrus versus timed artificial insemination.  
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 47(10). S. 577-84.  
URL:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11199205](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11199205).

Tenhagen, B. A.; Heuwieser, W. (1999):

Comparison of a conventional reproductive management programme based on rectal palpation and uterine treatment of endometritis with a strategic prostaglandin F2 alpha programme. Zentralbl Veterinarmed A 46(3). S. 167-76.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10337232](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10337232).

Wang, Y.; Eleswarapu, S.; Beal, W. E.; Swecker, W. S., Jr., et al. (2003):

Reduced serum insulin-like growth factor (IGF) I is associated with reduced liver IGF-I mRNA and liver growth hormone receptor mRNA in food-deprived cattle.

J Nutr 133(8). S. 2555-60.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12888636](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12888636).

Wathes, D. C.; Abayasekara, D. R.; Aitken, R. J. (2007):

Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction.

Biol Reprod 77(2). S. 190-201.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17442851](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17442851).

Wathes, D. C.; Cheng, Z.; Bourne, N.; Taylor, V. J., et al. (2006):

Differences between primiparous and multiparous dairy cows in the inter-relationships between metabolic traits, milk yield and body condition score in the periparturient period.

Domest Anim Endocrinol.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16806790](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16806790).

Wathes, D. C.; Fenwick, M.; Cheng, Z.; Bourne, N., et al. (2007):

Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow.

Theriogenology 68 Suppl 1. S. S232-41.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17475319](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17475319).

Wathes, D. C.; Taylor, V. J.; Cheng, Z.; Mann, G. E. (2003):

Follicle growth, corpus luteum function and their effects on embryo development in postpartum dairy cows.

Reprod Suppl 61. S. 219-37.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14635938](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14635938).

Wemheuer, W. (1987):

[Evaluation of blood parameters from dairy cow stock with fertility disorders].

Tierarztl Prax 15(4). S. 353-60.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3441912](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3441912).

Williams, E. J.; Fischer, D. P.; Pfeiffer, D. U.; England, G. C., et al. (2005):

Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle.

Theriogenology 63(1). S. 102-17.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15589277](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15589277).

Wiltbank, M. C. (1998):

Improving reproductive efficiency in high producing dairy cattle.

Proc. 20th World Buiatrics Congress, Sydney, Australia. S. 571-583.

Wook Kim, J.; Rhoads, R. P.; Block, S. S.; Overton, T. R., et al. (2004):

Dairy cows experience selective reduction of the hepatic growth hormone receptor during the periparturient period.

J Endocrinol 181(2). S. 281-90.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15128276](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15128276).

Zulu, V. C.; Nakao, T.; Sawamukai, Y. (2002):

Insulin-like growth factor-I as a possible hormonal mediator of nutritional regulation of reproduction in cattle.

J Vet Med Sci 64(8). S. 657-65.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12237508](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12237508).

Zulu, V. C.; Sawamukai, Y.; Nakada, K.; Kida, K., et al. (2002):

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

J Vet Med Sci 64(10). S. 879-85.

URL:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12419863](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12419863).

## 9 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Heuwieser für die Überlassung dieses spannenden und vielfältigen Themas, für die gute Betreuung, für das zügige Korrekturlesen und die konstruktiven Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit und nicht zuletzt für seine unermüdliche Ausdauer in manchmal schwierigen Situationen. Danke für die Impulse, die Sie mir für mein weiteres Leben mitgegeben haben.

Zu außerordentlichem Dank verpflichtet bin ich der besten Betreuerin Dr. Ulrike Falkenberg für viele statistische Ratschläge, für anregende Kommentare sowie für geduldiges Ertragen aller Fragen und für unermüdliches Korrekturlesen. Besonderer Dank gilt ihr, weil sie immer aufmunternde Worte bereithielten, hier in Deutschland und in Kanada. Danke für diese wertvolle Unterstützung!!!

Desweiteren danke ich den beiden Projektmitarbeitern Dr. Kathrin Jäschke und Herrn Michael Iwersen für die gemeinsame Zeit und gegenseitige Unterstützung im Versuchsbetrieb während der Probenbearbeitung und Dokumentation. Herrn Iwersen möchte ich besonders für sein herausragendes Engagement bezüglich der Datenverarbeitung danken, wodurch die Auswertung der Daten ein Effektivitätsmaximum erreichen konnte. Frau Dr. Kathrin Jäschke danke ich für ihre Freundschaft als Zimmergenossin in der Zeit der praktischen Durchführung. Danke für die großartige Zeit und die spannenden literarischen Erlebnisse, die sie mir beschert hat!

Allen anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Bestandsbetreuung und Qualitätsmanagement danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit. Ein besonderer Dank geht an Herrn Rainer Voigtsberger für die Bereitstellung und immer zuverlässige Beschaffung aller notwendigen Arbeitsmaterialien. Was hätten wir nur ohne ihn gemacht.

Frau Dr. Gisela Arndt, Frau Karen Hornemann und Frau Rose Schmitz sei für die freundliche Beratung der statistischen Datenaufbereitung gedankt, mit der wir uns wohl alle ein wenig auf „Neuland“ gewagt haben.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern des Studienbetriebs in Fehrbellin für die sehr gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima.

Ein sehr wichtiger Dank geht an das gesamte Mitarbeiterteam des VMDIs in der Sonnenburgerstr. 70 in Berlin, für die zuverlässige und qualitativ gute Analyse der gesamten Blutproben. Insbesondere an Herrn Dr. Gremmels und Frau Susanne Holke, die mich immer wieder ermuntert haben und ohne deren Unterstützung ich mein großes Interesse für die Laboranalytik nicht entdeckt hätte.

Ein besonders großer Dank gilt meinen Freundinnen Bronja Berenfeld, Dr. Jeanette Tanck und allen anderen Freundinnen und Freunden für die moralische Unterstützung und für die phantasievolle und effektive Betreuung in den notwendigen Erholungsphasen. Auch möchte ich mich herzlichst bei Markus Altekrüger bedanken, der mir gezeigt hat, wie wichtig es sein kann, auch mal etwas anderes als die Dissertation im Kopf und vor Augen zu haben. Zuletzt möchte ich mich besonders herzlich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Unterstützung ich den wunderschönen Beruf nie hätte erlernen können und diese Arbeit nie zustande gekommen wäre. Ich danke Euch für die vielen ermutigenden Worte und die nie versiegende Kraftquelle, die Ihr für mich in dieser Zeit wart. Vielen, vielen Dank!!!

### **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, Julia Haertel, geb. am 03.Juli 1980 in Bergisch Gladbach, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschliesslich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 28.4.2008

Julia Haertel