

Energiebilanz – Reproduktion – Immunsystem bei Hochleistungskühen: Wo ist das Bindeglied?

*Negative energy balance - reproduction - immune system:
Which are the connecting links?*

Gerhard Breves^{1*}

Zusammenfassung

Die negative Energiebilanz stellt für die Hochleistungskühe eine Phase mit erhöhter Anfälligkeit gegenüber verschiedenen Erkrankungen dar. Diese Zusammenhänge konnten lange nur deskriptiv beschrieben werden. Umfangreiche Arbeiten der letzten Jahre haben dazu beigetragen, dass für die Entstehung von Reproduktionsstörungen pathophysiologische Konzepte entwickelt werden konnten. Sie beinhalten sowohl neuro-endokrine Mechanismen in der Steuerung der Ovarfunktion als auch Änderungen im Metabolismus von Sexualsteroiden. Ebenso können erste Konzepte entwickelt werden, um die Veränderungen des Immunsystems in den ersten Laktationswochen zu charakterisieren.

Schlagerwörter: Negative Energiebilanz, Konzeptionsrate, Östrusdauer, Zwillingsfruchtbarkeit, Lymphozytenstimulation

Summary

The negative energy balance at peak lactation represents a phase with highly increased susceptibility to various diseases. Disturbances of early reproductive performance after parturition are of high relevance and pathophysiological concepts including neuro-endocrine changes and metabolic alterations of steroid hormones have been developed. In contrast, the effects of negative energy balance on the immune system are still subject of experimental studies.

Keywords: Negative energy balance, Conception rate, Estrus duration, Twin pregnancy, Lymphocyte stimulation

Einleitung

Studien zur Beziehung zwischen Leistung und Krankheitsanfälligkeit bei landwirtschaftlichen Nutztieren haben sich in den letzten Jahren bei allen Nutztierspezies zu einem intensiv bearbeiteten Forschungsgebiet entwickelt. Dieser Forschungsrichtung liegen zahlreiche Beobachtungen zugrunde, die belegen, dass prinzipiell bei allen Nutztierspezies die Leistungszunahmen der letzten Jahrzehnte auch zu einer erhöhten Häufigkeit von unterschiedlichen Erkrankungen geführt haben. Besonders intensiv sind diese Zusammenhänge in den letzten Jahren an laktierenden Kühen untersucht worden. So ist nach einer Studie von FLEISCHER et al. (2001) die geschätzte Wahrscheinlichkeit des Auftretens (EPA, estimated probability of appearance) verschiedener Erkrankungen mit der Milchleistung positiv korreliert. Zu diesen Erkrankungen zählen Klauenkrankheiten, Milchfieber, Ovarialzysten, Retentio secundinarum, Metritis und Mastitis (Abbildung 1).

Während es über lange Zeit nur möglich war, diese Zusammenhänge als Korrelationen mit unterschiedlichen Koeffizienten – also deskriptiv – darzustellen, haben in den letzten Jahren insbesondere Arbeiten an hoch leistenden Milchkühen dazu geführt, dass pathophysiologische Zusammenhänge dargestellt und daraus Konzepte abgeleitet

werden konnten, mit denen ein substantieller Erkenntnisfortschritt im Verständnis von leistungsassoziierten Pathogeneseprozessen bei verschiedenen Erkrankungen erzielt

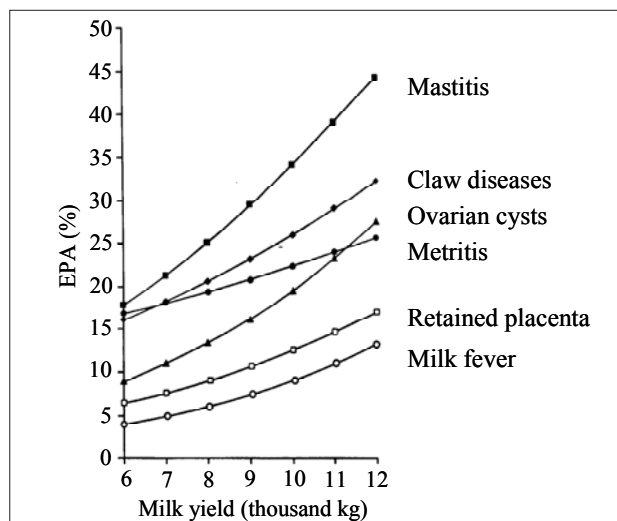


Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit des Auftretens (EPA in %) verschiedener Gesundheitsstörungen in Relation zur Milchleistung (FLEISCHER et al. 2001)

¹ Tierärztliche Hochschule Hannover, Physiologisches Institut, Bischofshofer Damm 15/102, D-30173 Hannover

* Ansprechpartner: Prof. Dr. Gerhard Breves, email: gerhard.breves@tiho-hannover.de

werden konnte. Physiologisch von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass in der Gesamtpopulation von Hochleistungskühen ein nicht unerheblicher Anteil an Tieren hohe Leistungen offenbar problemlos erbringen kann und damit pathophysiologisch unauffällig bleibt. Mit den folgenden Ausführungen soll der gegenwärtige Kenntnisstand zur Bedeutung des Leistungsniveaus und vor allem der Energiebilanz laktierender Kühe für reproduktionsbiologische und immunologische Parameter dargestellt werden.

Leistung, Energiebilanz und Reproduktion

Die Steigerung der Laktationsleistungen hat in der Phase der Hochlaktation zu Tagesleistungen geführt, die deutlich über 50 kg/Tag liegen können. In dieser Phase ist die Entwicklung einer negativen Energiebilanz unvermeidlich. Hintergrund ist, dass angesichts der limitierten Verzehrsleistung die zur Deckung des NEL-Bedarfs erforderlichen Energiekonzentrationen in der Gesamtration nicht erreicht werden können, da über einen ausreichend hohen Anteil von Grundfutter auch die Strukturwirksamkeit der Ration und damit die Wiederkäuergerechtigkeit sichergestellt sein muss (BREVES und RODEHUTSCORD 1999). Auch wenn in den letzten Jahren viele Fütterungsvarianten im Hinblick auf ihre Eignung zur Verbesserung der Energieversorgung geprüft worden sind, kann gegenwärtig nicht von einer grundlegenden Lösung dieser Problematik ausgegangen werden. Von den verschiedenen Fütterungsansätzen soll hier kurz auf den Einsatz von Fetten und von pansenstabiler Stärke eingegangen werden. Aus der Literatur liegen zum Einsatz von Fetten teils widersprüchliche Ergebnisse vor. Ein grundsätzliches Problem besteht jedoch darin, dass Fette zu einer weiteren Steigerung der Milchleistung und daher zu einer weiteren Zunahme des NEL-Bedarfs führen. Daher kann auf diese Weise das Problem der negativen Energiebilanz nicht gelöst werden. Ferner liegen aus verschiedenen Arbeiten Hinweise vor, dass Fette zu Veränderungen von stoffwechselphysiologischen Parametern führen können, die im Sinne einer prä-ketotischen Stoffwechsellage als nicht günstig zu beurteilen sind (BREVES et al. 1990).

Mit dem Konzept der pansenstabilen Stärke wird das Ziel verfolgt, durch Reduktion des mikrobiellen Stärkeabbaus in den Vormägen die Passage von Stärke in den Dünndarm und damit die enzymatische Stärkeverdauung mit anschlie-

ßender Absorption der Monosaccharide zu erhöhen. Mit der Zunahme der in den Dünndarm fließenden Stärkemenge nimmt allerdings deren scheinbare Verdaulichkeit im Dünndarm ab (*Abbildung 2*) (BREVES und LEBZIEN 2009).

Daraus ist abzuleiten, dass die Stärkeverdaulichkeit im Dünndarm limitiert ist. Dies kann sowohl enzymatisch als auch auf Ebene der intestinalen Transportsysteme erfolgen. Die Bedeutung beider möglichen Faktoren ist bislang nicht hinreichend geklärt, so dass zur Kapazität der Glucosebereitstellung aus dem Dünndarm noch keine abschließende quantitative Bewertung erfolgen kann. Es ist ferner nicht eindeutig geklärt, in welcher Weise die aus dem Darm stammende Glucose die hepatische Gluconeogenese beeinflusst. Falls eine gesteigerte Passage von Glucose in die Leber im Sinne einer negativen Rückkopplung die Gluconeogeneserate reduziert, würde der Einsatz von pansenstabiler Stärke nur noch sehr begrenzt Sinn machen.

Die negative Energiebilanz bei Hochleistungstieren kann bis zu 12 Wochen andauern (BUTLER et al. 2004, BULANG et al. 2006). Sie kann durch Mobilisierung vor allem von Rückenfett zum Verlust von bis zu 40 % der körpereigenen Fettreserven führen. Sie resultiert in charakteristischen Veränderungen von hormonellen und metabolischen Messgrößen. Dazu zählen u. a. die Abnahme der Plasmakonzentrationen von Insulin, IGF-I, Leptin und Glucose und die Zunahme der Plasmakonzentrationen von nicht veresterten Fettsäuren, β -Hydroxy-Butyrat und des Wachstumshormons. Diese Veränderungen sind durch unterschiedliche Studien der vergangenen Jahre als relevante pathophysiologische Faktoren im Zusammenhang mit leistungsassoziierten Störungen der Reproduktion identifiziert und diskutiert worden.

Auf der Grundlage einer umfangreichen Auswertung der neueren Literatur identifizieren WILTBANK et al. (2006) die folgenden besonders relevanten reproduktionsbiologischen Merkmale, die durch hohe Milchleistungen negativ beeinflusst werden können:

Dauer bis zur 1. Ovulation p. p.

Durch die rasche Abnahme der Östradiol-Konzentrationen nach der Geburt kommt es in der 1. Woche p. p. zu einer Zunahme der FSH-Spiegel mit nachfolgender Follikelreifung, die häufig bereits zwischen dem 4. und 12. Tag p. p. nachzuweisen ist. Nur bei einer geringen Anzahl von Tieren folgt dieser ersten Follikelentwicklung bereits eine Ovulation, nach Studien in den USA tritt bei hoch leistenden Holstein-Kühen die erste Ovulation im Mittel erst 33 Tage p. p. auf. Diese zeitliche Verzögerung ist eng mit der negativen Energiebilanz in der frühen Postpartalperiode assoziiert und nach heutigem Verständnis durch eine Reduktion der pulsativen LH-Sekretion verursacht.

Konzeptionsrate

Nach amerikanischen Studien hat die Zunahme der Laktationsleistung von 5.000 auf über 10.000 kg in der Zeit zwischen 1951 und 2001 zu einer Reduktion der Konzeptionsrate von etwa 70 % auf etwa 30 % geführt (*Abbildung 3*) (BUTLER 2003). Dieser Beziehung liegt möglicherweise jedoch kein monokausaler Zusammenhang zugrunde, sondern ist das Ergebnis sehr komplexer Zusammenhän-

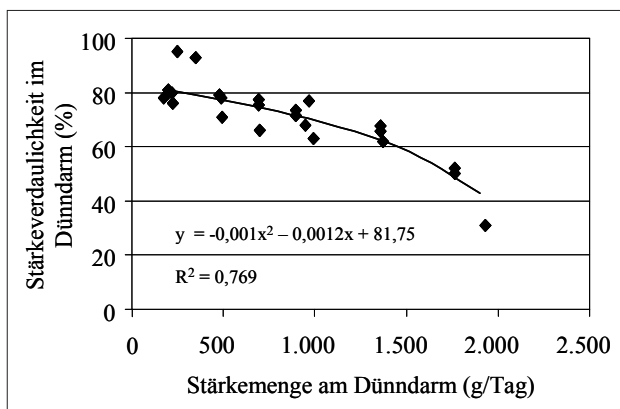


Abbildung 2: Einfluss der Stärkemenge am Dünndarm auf die Stärkeverdaulichkeit (nach BREVES und LEBZIEN 2009)

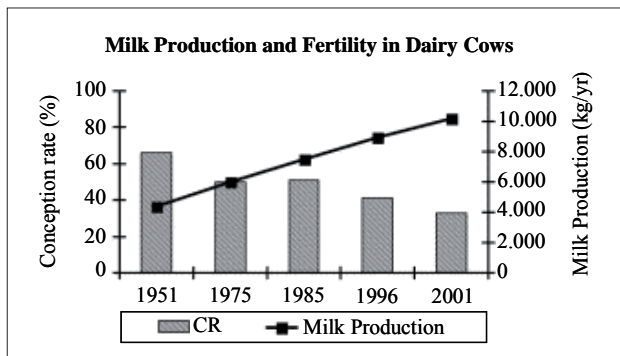


Abbildung 3: Negative Korrelation zwischen der Konzeptionsrate (%) und der jährlichen Milchproduktion bei Kühen (BUTLER 2003)

ge. Zu den Einflussfaktoren können neben der negativen Energiebilanz u. a. hohe Umgebungstemperaturen, uterine Infektionen, die Fertilität des Bullen, die Genauigkeit der Östrusbestimmung oder die Besamungstechnik zählen (WILT BANK et al. 2006).

Östrusdauer

Exakte Östrusbestimmungen sind Voraussetzung für eine hohe Reproduktionseffektivität. So konnten LOPEZ et al. (2004) mittels telemetrischer Verfahren an insgesamt 267 Kühen die Beziehung zwischen Leistung und Östrusdauer dokumentieren. Für diese Prüfung wurde die Milchleistung ca. 10 Tage vor der Ovulation zugrunde gelegt, wobei die erste Ovulation p. p. unberücksichtigt blieb. Wenn alle Tiere zwei Gruppen mit Leistungen über bzw. unter 39,5 kg/Tag zugeordnet wurden, ergab sich für die höher leistenden Tiere eine signifikante Reduktion der mittleren Östrusdauer auf 6,2 Stunden gegenüber 10,9 Stunden in der niedriger leistenden Gruppe. Mit im Mittel 2,8 Stunden wurde bei täglichen Milchleistungen zwischen 50 und 55 kg die kürzeste Östrusdauer bestimmt (Abbildung 4). Begleitende Messungen zur Follikelgröße und den Serumkonzentrationen von Östradiol am Tag des Östrus zeigten, dass die höher leistenden Tiere höhere Follikelgrößen bei niedrigeren Östradiolkonzentrationen aufwiesen. Aus diesen Befunden leiteten sie ab, dass die verminderten Östradiolkonzentra-

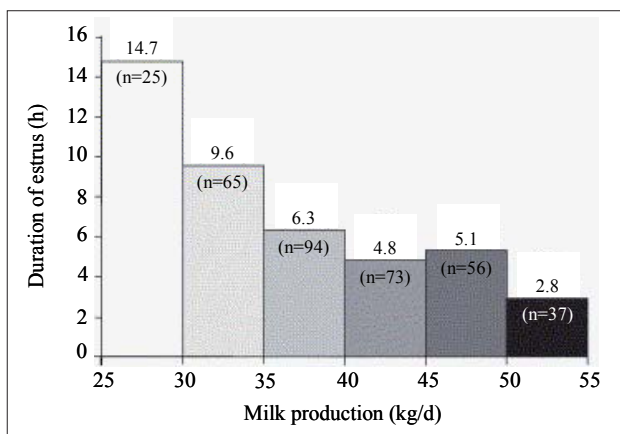


Abbildung 4: Beziehung zwischen Milchleistung und Östrusdauer (WILT BANK et al. 2006)

tionen das Follikelwachstum durch die Verlängerung des Östradiol-induzierten Östrus steigerten.

Mehrfachovulationen

In der Phase der höchsten täglichen Milchleistungen wird ihre Bedeutung für das Auftreten von Zweifach-Ovulationen auf über 50 % geschätzt. LOPEZ et al. (2005) konnten an einer Stichprobe von insgesamt 463 Milchkühen zeigen, dass bei Tieren mit täglichen Milchleistungen unter 40 kg nur mit sehr geringer Rate Zweifach-Ovulationen auftraten, während bei Tieren mit höheren Tagesleistungen diese Rate drastisch anstieg und bei täglichen Leistungen über 50 kg mehr als 50 % betrug (Abbildung 5). Die physiologischen Hintergründe dieser Befunde sind nicht geklärt.

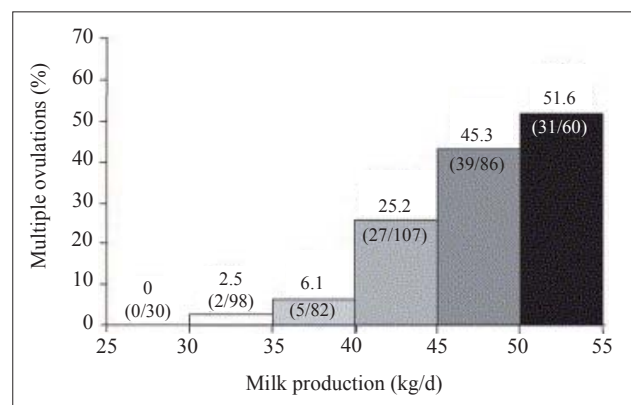


Abbildung 5: Beziehung zwischen Milchleistung und Mehrfachovulationen (WILT BANK et al. 2006)

Pathophysiologie leistungsassoziierter Reproduktionsstörungen

Aus zahlreichen Studien an verschiedenen Spezies liegen aus den letzten Jahren viele Befunde vor, die es zulassen, pathophysiologische Konzepte zur Bedeutung der negativen Energiebilanz für Reproduktionsstörungen zu entwickeln. So werden gegenwärtig für den laktierenden Wiederkäuer vor allem zwei Konzepte diskutiert, die im Folgenden kurz dargestellt werden sollen.

WADE und JONES (2004) haben erstmals ein pathophysiologisches Konzept abgeleitet, auf dessen Grundlage die Beziehung zwischen Energiebilanz und neuro-endokriner Östrussteuerung erklärt werden kann. Nach diesem Konzept existieren im Kleinhirn sog. „fuel detector“, die eine Reaktionskaskade neuro-endokriner Prozesse auslösen können. Nach diesem Konzept werden Abnahmen in der Verfügbarkeit oxidierbarer Substrate im Kleinhirn registriert, über Neurotransmitter wie Neuropeptid Y und Katecholamine ins Vorderhirn projiziert, von wo aus sowohl direkt als auch indirekt über Corticotropin-releasing Hormon (CRH) die Sekretion von GnRH reduziert wird. Dies führt zu einer Einschränkung der pulsartigen LH Sekretion. Dadurch und infolge der gleichzeitig verminderten LH-Sensitivität des Ovars (BUTLER 2003) wird die Entwicklung dominanter Follikel reduziert und so das Zeitintervall zwischen Geburt und 1. Ovulation verlängert. Durch Projektionen der CRH-Neurone in verschiedene Vorderhirnregionen werden

zudem wesentliche Merkmale des Östrus-Verhaltens eingeschränkt. Während dieses Konzept speziesübergreifend mittlerweile akzeptiert ist, um den Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und Reproduktion zu definieren, ist gegenwärtig noch nicht eindeutig geklärt, über welche Substrate des Energiestoffwechsels die „fuel detector“ stimuliert werden können. Es ist jedoch zu vermuten, dass reduzierte Plasmaglukosekonzentrationen und/oder erhöhte Konzentrationen an langkettigen Fettsäuren primär von Bedeutung sind.

WILTBANK et al. (2006) haben auf der Grundlage ihrer Studien ein Konzept entwickelt, das bei hoch leistenden Tieren von signifikanten Änderungen im Metabolismus der Sexualsteroiden ausgeht. So postulieren sie, dass bei hohen Trockensubstanzaufnahmen sowohl der Gastrointestinaltrakt als auch die Leber durch ausgeprägte Erhöhungen des Blutflusses gekennzeichnet sind. Dies kann Ursache des erhöhten Metabolismus der Sexualsteroiden in der Leber sein und daher zur Verminderung der Konzentrationen an zirkulierenden Sexualsteroiden führen. Dies kann Grundlage der dokumentierten Reproduktionsstörungen bei hohen Milchleistungen sein.

Leistung, Energiebilanz und Immunsystem

Im Gegensatz zu den leistungsassoziierten Störungen in der Reproduktion liegen gegenwärtig nur wenige Daten vor, welche die Bedeutung der negativen Energiebilanz für immunologische Parameter charakterisieren. So ist nach FLEISCHER et al. (2001) bei Zunahmen der Milchleistung für die Mastitis die höchste Zunahme der geschätzten Wahrscheinlichkeit des Auftretens (EPA) dokumentiert. Sie kann bei Steigerung der Laktationsleistung von 6.000 auf 12.000 kg von unter 20 % auf etwa 45 % zunehmen. Aus diesem Zusammenhang wurde abgeleitet, dass bei Hochleistungstieren die erhöhte Mastitisanfälligkeit über eine verminderte Immunantwort vermittelt werden kann. Auch hier ergeben sich Zusammenhänge mit den intermediären Veränderungen bei einer negativen Energiebilanz. Zunahmen der Plasmakonzentrationen an nicht-veresterten Fettsäuren und an β -Hydroxy-Butyrat sind mit einer höheren Mastitisrate korreliert (WEHREND 2005). Die dieser Korrelation zugrunde liegende Kausalität ist bislang nicht eindeutig geklärt. Mit dem positiven Nachweis von Leptinrezeptoren an den Zellen des Immunsystems wird jedoch diskutiert, dass Leptin an der Modulation der Immunantwort beteiligt ist. So könnte die bei negativer Energiebilanz verminderte Leptinkonzentration im Blut zu einer Reduktion der Immunantwort und daher zu erhöhter Infektanfälligkeit führen. In dieses Konzept passt auch ein Modell zur Regulation der Aktivität von T-Lymphozyten durch Faktoren des Energiestoffwechsels, das vor einigen Jahren von FOX et al. (2005) publiziert wurde. Auch wenn diese zellulären Regulationsprozesse noch nicht für die hochleistende Milchkuh identifiziert werden konnten, liefern sie im Sinne hypothesengeleiteter Versuchsprotokolle zahlreiche Ansätze zur Klärung pathophysiologischer Mechanismen.

In einer kürzlich von HERR (2009) publizierten Arbeit sind systematische Untersuchungen zum Verlauf der peripartalen IgG- und IgM-Konzentrationen dargestellt worden. In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die

IgG-Konzentrationen bereits ca. 2 Monate a. p. abnehmen und zur Geburt um ca. 60 % reduziert waren. Sie erreichten erst etwa zur 4. Woche p. p. das Ausgangsniveau der 8. Woche a. p. (Abbildung 6). Auch die IgM-Konzentrationen erreichten zur Geburt ein Minimum, der Abfall zur Geburt setzte aber erst ab der 4. Woche a. p. ein. Bislang liegen zum Verlauf der Immunglobulinkonzentrationen als Funktion der Energiebilanz in der Phase der Hochlaktation keine Daten vor.

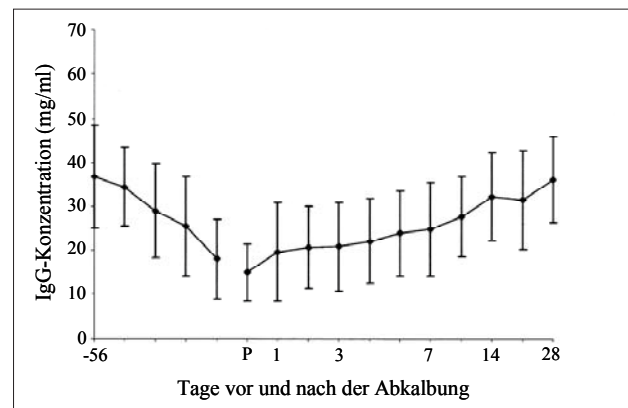


Abbildung 6: Verlauf der intravasalen IgG-Konzentrationen bei Milchrindern mit Eutokie und ungestörter postpartaler Periode (n=18) von der achten Woche a. p. bis zur vierten Woche p. p. (HERR 2009)

Literatur

- BREVES, G., F.P. ENGLING, H.P. SALLMANN, K. ROHR und H. FUHRMANN, 1990: Ca-verseifte Fettsäuren bei der Fütterung von Milchkuhen: Auswirkungen auf stoffwechselphysiologische Parameter. Symposium Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkuh, Humboldt-Universität Berlin, 496-499.
- BREVES, G. und M. RODEHUTSCORD, 1999: Gibt es Grenzen in der Zucht auf Leistung? – Aus der Sicht der Physiologie. Züchtungskunde 71, 420-427.
- BREVES, G. und P. LEBZIEN, 2009: Grundlegende Aspekte des ruminalen Kohlenhydrat-, Protein- und Vitaminstoffwechsels bei Milchkuhen. Züchtungskunde 81, 421-428.
- BULANG, M., H. KLUTH, T. ENGELHART, J. SPILKE und M. RODEHUTSCORD, 2006: Zum Einsatz von Luzernesilage bei Kühen mit hoher Milchleistung. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 90, 89-102.
- BUTLER, W.R., 2003: Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. Livestock Production Science 83, 211-218.
- BUTLER, S.T., S.H. PELTON und W.R. BUTLER, 2004: Insulin increases 17β -estradiol production by the dominant follicle of the first postpartum follicle wave in dairy cows. Reproduction 127, 537-545.
- FLEISCHER, P., M. METZNER, M. BEYERBACH, M. HOEDEMAKER und W. KLEE, 2001: The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. J. Dairy Sci. 84, 2025-2035.
- FOX, C.J., P.S. HAMMERMANN und C.B. THOMPSON, 2005: Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. Nature Reviews, Immunology 5, 844-852.
- HERR, M., 2009: Humorale Immunglobulin G- und M-Bestimmungen mittels kompetitiven ELISA im letzten Trimester der Gravidität sowie im peripartalen Zeitraum bei Milchrindern unter besonderer

Berücksichtigung intra- und postpartaler Komplikationen. Inaugural-Dissertation Justus Liebig Universität Gießen

LOPEZ, H., L.D. SATTER und M.C. WILTBANK, 2004: Relation between level of milk production and estrous behaviour of lactating dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 81, 209-223.

LOPEZ, H., D.Z. CARAVIELLO, L.D. SATTER, P.M. FRICKE und M.C. WILTBANK, 2005: Relationship between level of milk production and multiple ovulations in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 88, 2783-2793.

WADE, G.N. und J.E. JONES, 2004: Neuroendocrinology of nutritional infertility. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 287, R1277-R1296.

WEHREND, A., 2005: Mastitis des Rindes - Teil 1: Mastitis als Faktorenkrankheit. *Veterinärspiegel* 43, 26-28.

WILTBANK, M., H. LOPEZ, R. SARTORI, S. SANGSRITAVONG und A. GÜMEN, 2006: Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid metabolism. *Theriogenology* 65, 17-29.