

Herausforderungen an den Stoffwechsel der Milchkuh in der Transitphase

Metabolic challenges of the dairy cow during the transition period

Josef J. Gross^{1*} und Rupert M. Bruckmaier¹

Zusammenfassung

Die Laktation entwickelte sich als Kernaufgabe und Erfolgsmodell der mütterlichen Brutpflege bei Säugetieren. Die Milchdrüse bietet dem Neugeborenen eine ideal zusammengesetzte Nährstoffquelle. Darüber hinaus vermittelt Kolostrum nach der Geburt eine passive Immunisierung, und jeder Saugvorgang fördert den Aufbau und die Aufrechterhaltung einer engen Mutter-Kind-Bindung. Die Bedeutung der Laktation für das Überleben der Nachkommen spiegelt sich in der hohen metabolischen Priorität der Milchdrüse im Organismus des laktierenden Tieres wider. Die bevorzugte Stellung der Milchbildung im Stoffwechsel ist Grundlage für den ausserordentlichen Züchterfolg auf höhere Milchleistung, insbesondere zu Laktationsbeginn, wenn die Bevorzugung im Stoffwechsel besonders ausgeprägt ist. Moderne Züchtungsmethoden verbessern einerseits die Effizienz der genetischen Selektion und verkürzen andererseits das Generationsintervall, was enorme Leistungssteigerungen innerhalb weniger Jahre ermöglicht. Der vorliegende Übersichtsartikel behandelt die Herausforderungen an den Stoffwechsel von Milchkuhen, insbesondere mit Schwerpunkt Milchdrüse und Konsequenzen für die praktische Fütterung und Haltung. Hauptsächlich in der frühen Laktation werden die meisten verfügbaren Nährstoffe aus dem Futter und aus mobilisiertem Körpergewebe in die Milchdrüse geleitet. Daher kann die Milchbildung trotz negativer Energiebilanz auf hohem Niveau gehalten werden. Die hohe metabolische Belastung und Mobilisierung von Körpergewebe erfordert jedoch eine adäquate endokrine und metabolische Regulation, die bei einzelnen Tieren mehr oder weniger erfolgreich sein kann. In der Milchviehpopulation treten sowohl metabolisch robuste als auch anfällige Milchkuhe auf. Während sich robuste Tiere entsprechend anpassen, weisen anfällige Kühe häufig hohe Plasmakonzentrationen an nicht-veresterten Fettsäuren (NEFA) und β -Hydroxybutyrat (BHB) auf und neigen zu verschiedenen Produktionskrankheiten. Bei weide- oder grasbasierten Fütterungssystemen besteht die zusätzliche Herausforderung der begrenzten Verfügbarkeit von Nährstoffen für die Milchproduktion. Eine ausschliessliche Grasfütterung ohne Kraftfutterergänzung führt bei Kühen mit hohem Leistungspotenzial

Summary

Lactation developed as the key strategy of maternal care in mammalian species. The mammary gland provides an ideally composed nutrient source for the newborn. In addition, colostrum provides passive immunization after birth, and each suckling process supports the establishment and maintenance of a close mother-offspring bonding. The importance of lactation for the survival of the offspring is represented by a high metabolic priority of the mammary gland within the lactating animal. Therefore, animal breeding towards higher milk yield was quite successful in early lactation, and modern breeding methods enabled an enormous increase of performance within only few generations. The present article gives an overview on metabolic challenges in dairy cows with focus on the mammary gland and implications for feeding and management. Most of the available nutrients derived from feed and mobilized body tissues are directed to the mammary gland in early lactation. Therefore, milk production can be maintained at a high level despite the presence of a negative energy balance. However, the high metabolic load and mobilization of body tissue require adequate endocrine and metabolic regulations which can be more or less successful in individual animals. The dairy cow population consists of both metabolically robust and vulnerable dairy cows. While robust animals adapt adequately, vulnerable cows show often high plasma concentrations of non-esterified fatty acids (NEFA) and β -hydroxybutyrate (BHB), and are prone to various production diseases. In pasture or forage-based feeding systems the additional challenge is a limited availability of nutrients for milk production. Exclusive forage feeding without supplementary concentrate leads to metabolic and fertility disorders in high yielding cows but is tolerated in dairy cows with a moderate genetic performance level.

Keywords: lactation, evolution, metabolism, adaptation, dairy cow

¹ Universität Bern, Abt. Veterinär-Physiologie, Vetsuisse Fakultät, Bremgartenstrasse 109a, CH-3012 Bern

* Ansprechpartner: Dr. Josef J. Gross, email: josef.gross@vetsuisse.unibe.ch



zu Stoffwechsel- und Fruchtbarkeitsstörungen, wird jedoch bei Milchkühen mit einem moderaten genetisch bestimmten Leistungsniveau toleriert.

Schlagwörter: Laktation, Evolution, Stoffwechsel, Anpassung, Milchkuh

1. Einleitung

Der vorliegende Artikel stellt verschiedene Herausforderungen an den Stoffwechsel von Milchkühen, insbesondere im Hinblick auf die Veränderungen während der Transitperiode, und Konsequenzen für die praktische Fütterung und Haltung zusammen. Aufgrund der tierzüchterischen Erfolge in den Leistungssteigerungen stellten sich in den letzten Jahrzehnten verschiedene Herausforderungen sowohl für die Anpassung des Stoffwechsels der Milchkühe als auch für das praktische Management ein. Sowohl Kühe mit grasbasierter oder Weidefütterung als auch Kühe mit Total-Mischrationen (TMR) haben während der sogenannten Transitperiode (Übergang von der Spätgravidität zur Früh-laktation, i.d.R. Zeitraum 3–4 Wochen vor und nach der Abkalbung) und darüber hinaus viele ähnliche laktationsbedingte Herausforderungen an den Stoffwechsel. Die meisten wissenschaftlichen Untersuchungen in der internationalen Literatur sind an TMR-gefütterten Kühen in intensiven Produktionssystemen erhoben worden. In der vorliegenden Übersicht werden wir, soweit verfügbar, auch konkrete Ergebnisse zu gras- und weidebasierter Fütterung anbringen.

2. Die Bedeutung der Laktation bei Wiederkäuern und Auswirkungen für die Milchviehzucht

Die evolutive Rolle der Laktation manifestiert sich in einer intensiven mütterlichen Brutpflege für das Neugeborene, um sein Überleben zu gewährleisten (OFTEDAL 2012). Die Milchsekretion bietet eine artspezifische, massgeschneiderte Quelle für Nährstoffe, Energie, bioaktive Komponenten und Mineralstoffe. Darüber hinaus ermöglicht die Laktation über das Kolostrum eine passive Immunisierung des Neugeborenen und fördert die Mutter-Nachkommen-Bindung, alles wichtige Voraussetzungen für das Überleben des Neugeborenen (TYLER et al. 1999). Jeder Saugakt trägt durch die Freisetzung von Oxytocin, Prolaktin und anderer endokriner Faktoren sowohl im Blutkreislauf als auch im Zentralnervensystem zum Aufbau und zur Aufrechterhaltung einer engen Verbindung zwischen Mutter und Nachkommen bei (BRIDGES 2015). Bei Rindern mit ihren weit entwickelten Neugeborenen ist sofort nach der Geburt eine rasche Milchsekretion erforderlich. Bereits zu Laktationsbeginn werden grosse Mengen an Nährstoffen und Energie benötigt, um die Anforderungen an Wachstum und Entwicklung sowie die körperliche Aktivität des Kalbes zu decken. Daher hat die Ernährung des Kalbes gerade zum Laktationsstart die höchste Priorität im Stoffwechsel der Kuh, wenn das Kalb mit seinem pseudo-monogastrischen Verdauungssystem noch vollständig von der Milch abhängig ist (STOBO et al. 1966, HUBER 1969). Selbst in Zeiten unzureichender Nährstoff- und Energieversorgung für die Milchkuh wird

die Milchproduktion auf hohem Niveau gehalten, und die Kuh mobilisiert bei Bedarf Körpergewebe (vorwiegend Fett- und Muskelgewebe). Diese metabolische Priorität der Milchdrüse verringert sich in späteren Laktationsstadien gleichzeitig mit der Abnahme der Milchleistung und der Etablierung eines funktionierenden Vormagensystems beim Kalb (STOBO et al. 1966, HUBER 1969, GUILLOTEAU et al. 2009). Trotz des postpartalen Energie- und Nährstoffdefizits wird die Milchproduktion unmittelbar nach der Geburt des Kalbes aufrechterhalten und somit das Risiko für Stoffwechselstörungen sogar noch erhöht, während ernährungsphysiologische Defizite zu späteren Laktationsstadien einen sofortigen Rückgang in der Milchleistung zur Folge haben (SEJRSEN et al. 1982, GROSS et al. 2011a). In diesem späten Stadium kann das Kalb jedoch mit einer geringen Milchmenge oder sogar ohne Milch überleben. Die Bedeutung von Milch für die Kälberernährung nimmt demzufolge mit fortschreitender Laktation ab. Die metabolische Priorität der Milchdrüse in der Früh-laktation, die sich während der Evolution entwickelte, in Verbindung mit der kontinuierlichen Selektion auf höhere Milchleistungen hat allerdings die Stoffwechsellanforderungen der Milchdrüse über Jahrzehnte hinweg stetig erhöht und dauert heute noch an (OLTENACU und ALGERS 2005).

Die evolutiv verankerte hohe metabolische Priorität der Milchbildung in der frühen Laktation hat massgeblich zu den Züchtungserfolgen in den letzten 50 Jahren und den gegenwärtig hohen Milchleistungen beigetragen (CAPPER et al. 2009). Moderne Züchtungsmethoden wie künstliche Besamung und Embryotransfer haben die Effizienz erhöht und das Generationsintervall verkürzt. Am deutlichsten konnte die Milchproduktion in den frühen Laktationsstadien gesteigert werden, wenn die meisten verfügbaren Nährstoffe in Richtung Milchdrüse geleitet werden (BAUMAN und CURRIE 1980). Im Gegensatz zu anderen Körpergeweben in der Früh-laktation erfolgt die Nährstoffaufnahme durch das Euter meistens unabhängig von Insulin und somit unabhängig von der homöostatischen Regulation des Gesamtorganismus (GROSS et al. 2011b). Da die Futteraufnahme in der frühen Laktation den Bedarf an Energie und Nährstoffen nicht decken kann, mobilisiert die hochleistende Milchkuh beträchtliche Mengen an Fett- und Eiweissvorräten, während die Gluconeogenese in der Leber, die primär Glucose für die Laktosesynthese in der Milchdrüse bereitstellt, mit maximaler Kapazität läuft. Darüber hinaus zeichnet sich der Laktationsbeginn durch einen erhöhten Bedarf an Mineralstoffen wie Calcium aus (HORST et al. 1997, HERNANDEZ-CASTELLANO et al. 2016). Die erforderlichen Anpassungen im Stoffwechsel zur Deckung der Nährstoffbedürfnisse verschiedener Gewebe und Organe erfolgen nicht immer in ausreichendem Mass. Daher ist das Risiko für Stoffwechselstörungen und produktionsbedingte Erkrankungen während der frühen Laktation am höchsten.

3. Nährstoffverteilung und metabolische Herausforderungen bei Milchkühen

Die homöostatische Regulation hält im Körper ein metabolisches Gleichgewicht zwischen Speicherung und Mobilisierung von Energie- und Nährstoffreserven aufrecht. Aufgrund ihrer zentralen Rolle für das Überleben der Nach-

kommen hat die Milchsynthese während der Evolution eine hohe Priorität im Energie- und Nährstoffhaushalt erlangt. Jeder Nährstoffmangel soll zumindest für einen begrenzten Zeitraum durch die Mobilisierung von Körperreserven vollständig ausgeglichen werden können. Ein Stoffwechselgleichgewicht kann jedoch nicht garantiert werden, wenn die Energie- und Nährstoffressourcen begrenzt sind. Wenn also eine Diskrepanz zwischen Energie- und Nährstoffaufnahme und -bedarf für Erhaltung, Leistung und Fortpflanzung besteht, kann eine homöorhetische Regulation zu Stoffwechselstörungen bis hin zu schweren Stoffwechselkrankheiten führen (SORDILLO und RAPHAEL 2013, RABOISSON et al. 2014).

Die metabolische Priorität des Fötus oder der Milchdrüse ändert sich in allen Funktionsstadien der jeweiligen Gewebe. Wechselwirkungen treten auch zwischen der Laktation und der zyklischen Aktivität der Ovarien nach der Abkalbung auf. Das Überleben des Neugeborenen hat gegenüber der Etablierung einer neuen Gravidität Vorrang. Hormone wie Insulin, insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor-1 (IGF-1), Leptin, Adiponectin und Schilddrüsenhormone unterliegen in der Transitperiode beträchtlichen Veränderungen, um insbesondere bei hochleistenden Milchkühen die erforderlichen metabolischen Anpassungen zu vermitteln (HAMMON et al. 2009, GROSS et al. 2011b, SINGH et al. 2014). Diese Hormone sind jedoch auch an der Follikelentwicklung und damit der Wiederaufnahme der zyklischen Aktivität nach der Abkalbung beteiligt. Die charakteristischen endokrinen Veränderungen wirken sich negativ auf die Ovaraktivität aus (KAWASHIMA et al. 2012). Selbst die Energieversorgung während der Trockenperiode kann für die frühe Entwicklung des Ovarialzyklus nach der Abkalbung eine entscheidende Rolle spielen, da die Follikelentwicklung bereits gegen Ende der Gravidität einsetzt (CASTRO et al. 2012). Darüber hinaus ist während der Laktation die Clearance von Ovar-Steroiden durch einen vermehrten hepatischen Blutfluss in der Leber erhöht (SANGSRITAVONG et al. 2002). Die daraus resultierenden niedrigen Plasmakonzentrationen von Progesteron und Östrogenen können die Ursache für fehlende Östrussymptome und einen frühen embryonalen Tod sein.

Wenn laktierende Milchkuh mit einem sehr hohen Leistungsniveau trächtig sind, führt die enorme metabolische Belastung zu einem beeinträchtigten Wachstum des Fötus. Ferner konnte gezeigt werden, dass hochleistende Milchkuh eine schlechtere Embryonenqualität aufweisen und die Entwicklung der Plazenta und des Fötus im Vergleich zu nicht-laktierenden Tieren verringert ist (LEROY et al. 2005, KAMAL et al. 2014, VAN EETVELDE et al. 2014). Die metabolische Dominanz des Fötus steigt in den letzten Graviditätswochen an (WALLACE et al. 1996, SYMONDS et al. 2004), während die Milchsekretion während der Laktation zunehmend Bestandteil der homöostatischen Regulation wird (GROSS et al. 2011a, MATTMILLER et al. 2011). Die Konkurrenz um Energie und Nährstoffe zwischen Fötus und Milchdrüse am Ende der Gravidität ist jedoch als gering einzustufen, da der Energie- und Nährstoffbedarf für Erhaltung und Trächtigkeit nur um 20–25 % zunimmt (MOE und TYRRELL 1972). Eine Beeinträchtigung der Milchleistung ist eher unwahrscheinlich, zumal Kühe während dieser Zeit nicht sehr viel Milch produzieren oder bereits trocken gestellt werden. Darüber hinaus hat sich trotz Züchtung

auf höhere Milchleistung der energetische Bedarf des sich entwickelnden Fötus nicht wesentlich verändert.

4. Futteraufnahme, endokrine und metabolische Anpassungen während der Transitphase

Die Futteraufnahme ist um die Geburt gering und steigt langsamer als der entsprechende Bedarf für die Milchproduktion. Obwohl die metabolische Belastung zusammen mit der negativen Energiebilanz (NEB) direkt nach der Abkalbung am höchsten ist, beginnt die homöorhetische Anpassung in Bezug auf die Laktation bereits vor dem Kalben: die Insulin- und IGF-1-Konzentrationen nehmen ab und die Freisetzung von Wachstumshormon und die Mobilisierung von Fettgewebe beginnen (RHOADS et al. 2004). Der Konzentrationsabfall der zirkulierenden Schilddrüsenhormone, Leptin, Adiponectin, Insulin und IGF-1 ermöglicht die Lipolyse (d.h. Mobilisierung von Fettgewebe) und hemmt gleichzeitig die Lipogenese (d.h. den Aufbau von Fettreserven; BELL 1995, BLOCK et al. 2001, KUHLA et al. 2016). Es wird angenommen, dass im Fettgewebe von Kühen der Anstieg der Phosphorylierung der hormonsensiblen Lipase (HSL) für die Hydrolyse von gespeicherten Triglyceriden unter Stimulierung von Katecholaminen verantwortlich ist (SUMNER und McNAMARA 2007, ELKINS und SPURLOCK 2009, LOCHER et al. 2011). Serotonin (5-HT) spielt als autokriner Regulator der Milchdrüse eine wichtige Rolle in der Lactogenese (HERNANDEZ et al. 2011, 2012). Gleichzeitig mit den kurz vor der Geburt stattfindenden metabolischen Anpassungen nimmt die Plasmakonzentration von Serotonin stetig bis zur Kalbung zu (LAPORTA et al. 2014) und beeinflusst neben der Calciumhomöostase auch den Glucosestoffwechsel von Milchkühen (LAPORTA et al. 2013, WEAVER et al. 2016).

Neben endokrinen Veränderungen zeigen auch die Blutkonzentrationen von Metaboliten deutliche Anpassungen. Mit Beginn der Laktation nimmt die Glucosekonzentration ab, während die Gehalte an β -Hydroxybutyrat (BHB) und nicht-veresterten Fettsäuren (NEFA) ansteigen. Die physiologischen Veränderungen repräsentieren in ihrer Gesamtheit die metabolische Belastung, die im wesentlichen als Folge der Milchbildung und -sekretion zu sehen ist (KNIGHT et al. 1999). Mit steigendem Leistungsniveau hat der plötzlich hohe Nährstoffbedarf für die einsetzende Milchproduktion nach der Abkalbung und die damit verbundene Stoffwechselbelastung die Anpassungsfähigkeit vieler Kühe zunehmend überschritten, was zu einer erhöhten Inzidenz von Gesundheitsproblemen geführt hat (FLEISCHER et al. 2001). Zu den Gesundheitsproblemen, die sich entwickeln können, gehören neben den Stoffwechselerkrankungen Ketose auch Nachgeburtverhalten, Mastitis, Labmagenverlagerung, Lahmheiten und Fruchtbarkeitsprobleme (GOFF und HORST 1997). Postpartale Störungen stehen häufig miteinander im Zusammenhang und können ein Tier für weitere Erkrankungen prädisponieren. CORREA et al. (1993) beobachteten, dass Ketose einen Risikofaktor für eine Labmagenverlagerung und Metritis darstellt. ERB und GROHN (1988) stellten fest, dass Milchfieber eine zentrale Rolle bei der Prädisponierung der Milchkuh für Erkrankungen wie Ketose, Nachgeburtverhalten, Labma-

genverlagerung und Metritis spielt. INGVARTSEN et al. (2003) schlussfolgerten, dass peripartiente Veränderungen in Hormonen und Metaboliten die Immunkompetenz beeinträchtigen und zu einer erhöhten Anfälligkeit für bakterielle Infektionen während dieser Zeit führen können. GOFF und HORST (1997) beobachteten, dass die meisten Stoffwechselerkrankungen bei Milchkuh in den ersten zwei Laktationswochen auftreten, wenn die metabolische Belastung am höchsten ist (GROSS et al. 2011a).

Ein wichtiger Nährstoff für die Milchsynthese ist Glucose. In der Hochlaktation werden über 80 % des Glucoseumsatzes von der Milchdrüse zur Lactosesynthese verwendet (BAUMAN und CURRIE 1980). Daher sind die Gluconeogenese in der Leber und die Glycogenolyse zu Beginn der Laktation auf ein Maximum erhöht. Als Energiequelle für die Milchdrüse und andere Gewebe steht nur eine relativ geringe Menge an Glucose zur Verfügung, die nicht für die Lactosebildung benötigt wird (LEMOUQUET et al. 2009). Lipide werden daher zur Hauptenergiequelle. Um den erhöhten Bedarf an Fettsäuren als Energiequelle und für die Milchfettsynthese abzudecken, werden Körperfettspeicher mobilisiert und zirkulieren als NEFA im Blut, während gleichzeitig die Lipogenese reduziert wird. Weitere Anpassungen sind die Mobilisierung von Aminosäuren und Peptiden aus Proteinreserven im Skelettmuskelgewebe (VON SOOSTEN et al. 2012) zur Verwendung bei der Proteinsynthese und im Energiestoffwechsel, die Mobilisierung von Calcium aus Knochen, und die erhöhte gastrointestinale Resorption (BAUMAN und CURRIE 1980).

Hormone sind für die Regulierung und Koordination der metabolischen Anpassungen unerlässlich. Ein Schlüsselmechanismus der Anpassung ist die Abnahme des Insulinspiegels im Plasma in Kombination mit Insulinresistenz und gleichzeitig relativ hoher Plasmakonzentration von Glucagon. Dies ist neben der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen einer der Hauptauslöser für die Aktivierung hormonempfindlicher Lipasen im Fettgewebe und damit für die Fettmobilisierung (LOCHER et al. 2011). Niedrige Konzentrationen an Insulin sind an der Entkopplung der somatotropen Achse in der Leber durch Herunterregulierung des hepatischen Wachstumshormon-Rezeptors beteiligt (KOBAYASHI et al. 1999, RHOADS et al. 2004). Folglich steigt die Plasmakonzentration von Wachstumshormon an, während die IGF-1-Konzentrationen im Plasma niedrig bleiben (GROSS et al. 2011b, KESSLER et al. 2013). Eine direkte Wirkung von Wachstumshormon ist die Stimulierung der Lipolyse aus Fettgewebe, und diese Wirkung wird durch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber β -adrenergen Wirkungen von Katecholaminen unterstützt. Während die Plasma-Insulinkonzentrationen niedrig sind, induzieren die hohen Wachstumshormon- und NEFA-Spiegel eine zusätzliche Insulinresistenz in den peripheren Geweben. NEFA kann als primäre Oxidationsquelle für die Energieversorgung der Leber und anderen Geweben verwendet werden. Darüber hinaus gibt die Leber die NEFA nach der Umwandlung in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) über das Blut ab; ein Überschuss an NEFA wird in der Leber zu Triglyceriden verestert, sammelt sich dort an und kann zu einem Fettleber-Syndrom führen (KESSLER et al. 2014, GROSS et al. 2015a).

Aufgrund der Pansenfermentation wird nach dem Stärkeabbau Glucose kaum direkt aus dem Futter aufgenommen,

außer bei einigen langsam im Pansen abbaubaren Futtermitteln wie Mais. Glucose stammt vorwiegend aus der Gluconeogenese in der Leber. Die hepatische Gluconeogenese hängt von der Gesamtaktivität des Citrat-Zyklus ab, insbesondere von der Verfügbarkeit des Oxaloacetats und von Substraten wie Propionat, Lactat, Aminosäuren und Glycerin. Die gesteigerte Gluconeogenese zu Laktationsbeginn benötigt Oxaloacetat-Reserven und reduziert daher die Verfügbarkeit von Oxaloacetat in den Mitochondrien von Hepatozyten. Folglich ist die Oxidation von Fettsäuren über den Citrat-Zyklus begrenzt und ein alternativer Stoffwechselweg wird durch verstärkte Synthese von Ketonkörpern aus Acetyl-CoA in der Leber aktiviert.

Während die meisten Gewebe unter der Kontrolle von Insulin, Glucagon und anderen Hormonen stehen, ist die Glucoseaufnahme der Milchdrüse während der frühen Laktation unabhängig von Insulin und erfolgt stattdessen durch aktiven Transport, der durch hormonunabhängige Glucosetransporter vermittelt wird (GLUT1, GLUT3). Somit wird die Aufnahme von Glucose durch die Milchdrüse aus dem Blutkreislauf nicht gehemmt, während die anderen Körpergewebe Stoffwechselreserven freisetzen. Später in der Laktation wird der Glucosetransport in die Milchdrüse zunehmend Bestandteil der homöostatischen Regulation, was durch eine höhere Expression des insulinempfindlichen Glucosetransporters GLUT4 angezeigt wird (MATTMILLER et al. 2011, GROSS et al. 2015b).

Ketosen, die bei Milchkuh in der frühen Laktation auftreten, werden durch übermäßige BHB-Bildung verursacht, wenn die Kapazität der Leber zur Oxidation der mobilisierten NEFA überschritten wird. ZARRIN et al. (2013, 2014a, b) untersuchten die Auswirkungen erhöhter Ketonkörperkonzentrationen mittels BHB-Infusion auf den Stoffwechsel und auf die Immunreaktion in der Milchdrüse während einer Mastitis. Die induzierte Hyperketonämie führte sofort zu einer Abnahme der Glucagon- und Glucosekonzentrationen (ZARRIN et al. 2013). Darüber hinaus verursachten die erhöhten BHB-Konzentrationen einen verminderten Anstieg des somatischen Zellzahlgehalts in der Milch sowie einen verringerten Anstieg des Glucagons als Reaktion auf die Entzündungsreaktion (ZARRIN et al. 2014a). Die metabolischen Anpassungen auf eine BHB-Infusion waren unabhängig vom Laktationsstadium, wie kürzlich bei trocken gestellten und frühlaktierenden Milchkuh bestätigt wurde (ZARRIN et al. 2017).

5. Individuelle Unterschiede in der metabolischen Anpassung und Risiko von Produktionskrankheiten

Die erforderlichen metabolischen Anpassungen können erfolgreich sein, können aber auch zu Stoffwechselstörungen führen (HACHENBERG et al. 2007, KESSEL et al. 2008). Kühe unterscheiden sich hinsichtlich der metabolischen Anpassung, selbst wenn Haltung, Fütterung und Leistungsniveau identisch sind. Die Mobilisierung von Fettreserven geht häufig über den tatsächlichen Bedarf hinaus, was zu erhöhten Konzentrationen an NEFA und BHB führt (KESSEL et al. 2008, VAN DORLAND et al. 2009), während einige Kühe keine erheblichen Veränderungen der Plasmametaboliten zeigen. So sind viele Kühe in der

Lage, den Zeitraum des postpartalen Energiedefizits zu überwinden, ohne Stoffwechselstörungen zu entwickeln, während andere Kühe unter identischen Haltungs- und Fütterungsbedingungen Probleme aufweisen (KESSEL et al. 2008). Die Variation in der Population ist erheblich (JORRITSMA et al. 2000, HACHENBERG et al. 2007, KESSEL et al. 2008, VAN DORLAND et al. 2009). Es ist nicht möglich, die metabolische Belastung als solche zu vermeiden, da der energetische Bedarf für die Milchproduktion zu Beginn der Laktation zu hoch ist (ca. 3–4 faches Niveau des Erhaltungsbedarfs), um diesen allein durch die Futteraufnahme zu decken.

Die Variation zwischen Kühen, sich erfolgreich an Stoffwechselbelastungen anzupassen, ist unter anderem genetisch bedingt. Innerhalb einer Laktation beobachteten wir, dass Milchkuhe, die bereits in der Früh-laktation umfangreichere metabolische Veränderungen zeigten, wiederholt verstärkt auf einen induzierten Energiemangel in der späteren Laktation reagierten (GROSS und BRUCKMAIER 2015). Daher scheint die Anpassungsfähigkeit nicht nur eine kurzfristige Interaktion zwischen Kuh und Umwelt zu sein. Kühe mit einer optimalen Anpassungsfähigkeit, bei denen keine Gesundheitsstörungen auftreten, sind am besten für Zuchtprogramme geeignet, die auf die Stoffwechselstabilität von Milchkuhen abzielen. Robustheit bei Milchkuhen kann als die Fähigkeit der Kuh bezeichnet werden, in verschiedenen Umwelten gut zu funktionieren, bzw. die Homöostase aufrechtzuerhalten (TEN NAPEL et al. 2009).

Mehrere Forschungsgruppen versuchten, Parameter zu identifizieren, die als Indikatoren für die Robustheit der Kuh oder das metabolische Ungleichgewicht bei postpartalen Erkrankungen dienen (z.B. REIST et al. 2003, HACHENBERG et al. 2007, GRABER et al. 2012). In einer Reihe von Studien wurden Indikatoren für ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Stoffwechselstörungen und assoziierte Erkrankungen identifiziert (URIBE et al. 1995, JAMROZIK et al. 2016, VUKASINOVIC et al. 2017). CAMERON et al. (1998) identifizierten das Vorhandensein einer negativen Energiebilanz vor der Abkalbung sowie einen hohen Body-Condition-Score als wichtige Risikofaktoren für spätere Labmagenverlagerungen. In einer anderen Studie waren hohe Konzentrationen von NEFA und BHB infolge der peripartalen NEB mit einem erhöhten Risiko für eine Labmagenverlagerung verbunden (LEBLANC et al. 2005). Darüber hinaus wurden hohe Plasmakonzentrationen von NEFA und Harnstoff sowie gleichzeitig niedrige Blutzuckerkonzentrationen in den ersten zwei Laktationswochen als hauptsächliche Risikofaktoren für eine Leberverfettung identifiziert (JORRITSMA et al. 2001). HAMMON et al. (2009) fanden einen Zusammenhang zwischen hohem Leberfettgehalt und gestörtem Glucosestoffwechsel in der Leber. Niedrige Plasmaglukosekonzentrationen in der ersten Woche nach der Geburt deuteten auf ein erhöhtes Ketoserisiko in den darauffolgenden Wochen hin (REIST et al. 2003). Andererseits haben wir kürzlich berichtet, dass selbst extreme Veränderungen der Metaboliten (BHB, NEFA) in der frühen Laktation, die in einer einzigen Laktation eines jeden Tieres untersucht wurden, überhaupt nicht mit einer verringerten Langlebigkeit zusammenhängen (GROSS et al. 2016). Es ist daher noch unklar, wie wichtig die genetische Komponente für die metabolische Anpassung in Bezug auf

kurzfristige Umwelteinflüsse ist, die den metabolischen Phänotyp einer einzelnen Kuh beeinflussen.

6. Besondere Herausforderungen bei weide- und grasbasierten Fütterungssystemen

In einer Reihe von Ländern, einschließlich der Schweiz, ermöglicht ein günstiges Klima die Milchproduktion auf Weidebasis und fördert landwirtschaftliche Systeme mit niedrigem Input. Zusätzlich ist in alpinen Ländern aufgrund ihrer topographischen Voraussetzungen die Grünlandnutzung vorherrschend. Milchviehrationen beinhalten überwiegend Gras und dessen Konserven sowie einen nur geringen Anteil an Ergänzungsfuttermitteln und Kraftfutter. Ein hoher Grasanteil in der Ration erlaubt bei Milchkuhen nur die Deckung eines begrenzten Leistungsniveaus (KOLVER und MULLER 1998). Zusammen mit der begrenzten physischen Kapazität des Vormagensystems reicht eine alleinige gras- oder weidebasierte Ration oft nicht aus, um den Energie- und Nährstoffbedarf bei hohen Leistungen in der Früh-laktation zu decken.

Wenn genetisch hochleistungsfähige Milchkuhe ihren Nährstoff- und Energiebedarf nicht decken können, bleibt das Produktionsniveau unterhalb des genetischen Potenzials. Trotz enormer metabolischer Anpassungsreaktionen, um die begrenzte Versorgung der Milchdrüse so weit wie möglich aufrechtzuerhalten, beschränken diese Tiere in der Regel ihre Milchproduktion und sind daher anfälliger für Gesundheitsstörungen. Dies kann sich wiederum negativ auf das Wohlergehen auswirken. Die steigenden Milchleistungen pro Kuh in den vergangenen Jahren haben auch zu einer vermehrten Stoffwechselbelastung beigetragen, was sie anfälliger für die Entwicklung von Stoffwechselstörungen und verwandten Erkrankungen macht. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass eine hohe Milchproduktion nicht notwendigerweise zu Stoffwechselkrankheiten führt (GRÖHN et al. 1995, INGVARTSEN et al. 2003), d.h. eine erfolgreiche metabolische Anpassung ist trotz der unvermeidlichen NEB in der frühen Laktation möglich.

Die Fütterung von Milchkuhen entsprechend ihrem Nährstoffbedarf und der Aufrechterhaltung der normalen Pansenfunktion ist der Schlüsselfaktor für eine nachhaltige Milchproduktion. Obwohl eine gut bewirtschaftete Weide einen hohen Nährwert hat, ist die Bereitstellung von Energie limitierend (KOLVER und MULLER 1998, BRUINENBERG et al. 2002). Bei Weidehaltung muss der zusätzliche energetische Bedarf für die Thermoregulation und Bewegungsaktivität berücksichtigt werden (KAUFMANN et al. 2011, DOHME-MEIER et al. 2014). Darüber hinaus kann die wechselnde Qualität der Weide im Jahresverlauf den Stoffwechsel der Milchkuh beeinflussen (KAUFMANN et al. 2012). Im Frühjahr und Herbst kann der Gehalt an löslichen Kohlenhydraten bei jungem Aufwuchs im Einzelfall zu einer Pansenazidose führen (MÜNGER et al. 2014), sowie die Entwicklung von Lahmheiten begünstigen.

Bei ausschliesslicher Grasfütterung oder Weidehaltung kann der Rohproteingehalt der Ration über den Bedarfsempfehlungen liegen. Wenn das aufgenommene Rohprotein nicht von den Pansenmikroben verwertet werden kann, wird der

überschüssige Stickstoff in Form von Ammoniak aus dem Pansen absorbiert, das in der Leber entgiftet und über den Energie-aufwändigen Harnstoffzyklus in Harnstoff umgewandelt wird. Ein Teil des Harnstoffs wird über die Milch ausgeschieden, der überwiegende Teil davon jedoch mit dem Harn, was bei Weidekühen zu den emissionsrelevanten Umweltproblemen beiträgt (PACHECO et al. 2010).

Die raufutterbasierte Milchviehhaltung mit niedrigem Kraftfuttereinsatz, wie sie in der Schweiz, Österreich, Irland und in Neuseeland üblich ist, eignet sich hervorragend für die ökologische Landwirtschaft. THANNER et al. (2014a) beobachteten, dass Kühe in der Mitte der Laktation mit einem geringeren genetischen Potenzial die verringerte Energie- und Nährstoffverfügbarkeit in einem Weidesystem ohne Kraftfutterergänzung besser geeignet erschienen als Kühe mit einem höheren genetischen Potenzial. Bei fortgeschrittener Laktation traten jedoch keine Unterschiede mehr auf (THANNER et al. 2014b). KOLVER und MULLER (1998) stellten fest, dass hohe Milchleistungen auf der Weide mit deutlichen Einbußen in der Körperkondition verbunden waren. Milchkühe mit höherer Leistung, d.h. Kühe mit einer Laktationsleistung von über 7.500 kg, die in der frühen Laktation nur Gras erhalten hatten, neigten am ehesten zu dramatisch erhöhten Plasmakonzentrationen von NEFA und BHB bis zur achten Laktationswoche im Vergleich zu Tieren mit ähnlicher Leistung, die jedoch mit zusätzlichem Kraftfutter gefüttert wurden (ZBINDEN et al. 2017). Tiere mit geringerer Milchleistung konnten jedoch in der frühen Laktationsphase ohne zusätzliche Energieergänzung eine gute Leistung erzielen (ZBINDEN et al. 2017). Eine vorübergehende NEB unmittelbar nach der Geburt ist bei Hochleistungskühen unvermeidlich. Es scheint, dass das Risiko von Stoffwechselstörungen und verwandten Erkrankungen ansteigt, wenn die NEB über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wird.

7. Abschliessende Bemerkungen und Ausblick

Neuere Ansätze im Rahmen des Precision Livestock Farmings stellen Instrumente bereit, um das Wohlergehen des einzelnen Tieres sicherzustellen. Eine kontinuierliche Überwachung einschließlich von Stoffwechselaspekten ist möglich. Störungen der Tiergesundheit werden bislang erst diagnostiziert, wenn bereits erkennbare klinische Anzeichen durch invasive Blutprobenentnahme und entsprechende Analysen bestätigt werden. MOYES et al. (2013) wiesen auf den Bedarf hin, automatisierte Echtzeit-Überwachungssysteme auf der Grundlage von Biomarkern für die frühzeitige Erkennung von gefährdeten Tieren im Betrieb zu entwickeln. Häufige und routinemäßige Blutproben sind möglicherweise nicht die optimale Methode, um das Risiko einer klinischen Erkrankung bei laktierenden Milchkühen vorherzusagen. Daher ist es von großem Interesse, alternative und zusätzliche Biomarker (und ihre Kombination) zu identifizieren und frühzeitig spezifische subklinische Erkrankungen zu erfassen, die das Wohlbefinden von Milchkühen beeinträchtigen. Die Probenahme von Substraten zur Diagnose muss während wiederkehrender Routinearbeiten (z.B. tägliches Melken) nicht-invasiv und auf individueller Kuhebene durchgeführt werden. In dieser Hinsicht können die automatisierte Aufzeichnung (nicht-invasiv) des Wie-

derkauens, des Fortbewegungsverhaltens sowie der pH-Wert des Pansens zusammen mit Daten möglicher Biomarker in der Milch Werkzeuge zur frühzeitigen Krankheitsdiagnose sein. Die Einführung von technischen Geräten in Milchviehbetrieben zur direkten und nicht-invasiven Messung von Änderungen in der Milchezusammensetzung (z.B. somatische Zellzahl zum Nachweis von Mastitis, Progesteron für zyklische Aktivität, MIR-Spektren) wird immer häufiger und kann die Entwicklung von Stoffwechselstörungen möglicherweise in einem frühen Stadium erkennen.

8. Literatur

- BAUMAN, D.E. und W.B. CURRIE, 1980: Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J. Dairy Sci.* 63, 1514-1529.
- BELL, A.W., 1995: Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J. Anim. Sci.* 73, 2804-2819.
- BLOCK, S.S., W.R. BUTLER, R.A. EHRHARDT, A.W. BELL, M.E. VAN AMBURGH und Y.R. BOISCLAIR, 2001: Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J. Endocrinol.* 171, 339-348.
- BRIDGES, R.S., 2015: Neuroendocrine regulation of maternal behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 36, 178-196.
- BRUINENBERG, M.H., Y. VAN DER HONING, R.E. AGNEW, T. YAN, A.M. VAN VUUREN und H. VALK, 2002: Energy metabolism of dairy cows fed on grass. *Livest. Prod. Sci.* 75, 117-128.
- CAMERON, R.E.B., P.B. DYK, T.H. HERDT, J.B. KANEENE, R. MILLER, H.F. BUCHOLTZ, J.S. LIESMAN, M.J. VANDEHAAR und R.S. EMERY, 1998: Dry cow diet, management, and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds. *J. Dairy Sci.* 81, 132-139.
- CAPPER, J.L., R.A. CADY und D.E. BAUMAN, 2009: The environmental impact of dairy production: 1944 compared with 2007. *J. Anim. Sci.* 87, 2160-2167.
- CASTRO, N., C. KAWASHIMA, H.A. VAN DORLAND, I. MOREL, A. MIYAMOTO und R.M. BRUCKMAIER, 2012: Metabolic and energy status during the dry period is crucial for the resumption of ovarian activity *postpartum* in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 95, 5804-5812.
- CORREA, M.T., H. ERB und J. SCARLETT, 1993: Path analysis for seven *postpartum* disorders of Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 76, 1305-1312.
- DOHME-MEIER, F., L.D. KAUFMANN, S. GÖRS, P. JUNGHANS, C.C. METGES, H.A. VAN DORLAND, R.M. BRUCKMAIER und A. MÜNGER, 2014: Comparison of energy expenditure, eating pattern and physical activity of grazing and zero-grazing dairy cows at different time points during lactation. *Livest. Sci.* 162, 86-96.
- ELKINS, D.A. und D.M. SPURLOCK, 2009: Phosphorylation of perilipin is associated with indicators of lipolysis in Holstein cows. *Horm. Metab. Res.* 41, 736-740.
- ERB, H.N. und Y.T. GROHN, 1988: Epidemiology of metabolic disorders in the periparturient dairy cow. *J. Dairy Sci.* 71, 2557-2571.
- 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.
- GOFF, J.P. und R.L. HORST, 1997: Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.* 80, 1260-1268.

- GRABER, M., S. KOHLER, A. MÜLLER, K. BURGERMEISTER, T. KAUFMANN, R.M. BRUCKMAIER und H.A. VAN DORLAND, 2012: Identification of plasma and hepatic parameters related to metabolic robustness in dairy cows. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.* 96, 75-84.
- GRÖHN, Y.T., S.W. EICKER und J.A. HERTL, 1995: The Association between previous 305-day milk yield and disease in New York State dairy cows. *J. Dairy Sci.* 78, 1693-1702.
- GROSS, J., H.A. VAN DORLAND, R.M. BRUCKMAIER und F.J. SCHWARZ, 2011a: Performance and metabolic profile of dairy cows during a lactational and deliberately induced negative energy balance by feed restriction with subsequent realimentation. *J. Dairy Sci.* 94, 1820-1830.
- GROSS, J., H.A. VAN DORLAND, F.J. SCHWARZ und R.M. BRUCKMAIER, 2011b: Endocrine changes and liver mRNA abundance of somatotrophic axis and insulin system constituents during negative energy balance at different stages of lactation in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 94, 3484-3494.
- GROSS, J.J. und R.M. BRUCKMAIER, 2015: Repeatability of metabolic responses to a nutrient deficiency in early and mid lactation and implications for robustness of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 98, 8634-8643.
- GROSS, J.J., E.C. KESSLER, C. ALBRECHT und R.M. BRUCKMAIER, 2015a: Response of the cholesterol metabolism to a negative energy balance in dairy cows depends on the lactational stage. *PLoS One*. 10, e0121956.
- GROSS, J.J., H.A. VAN DORLAND, O. WELLNITZ und R.M. BRUCKMAIER, 2015b: Glucose transport and milk secretion during manipulated plasma insulin and glucose concentrations and during LPS-induced mastitis in dairy cows. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.* 99, 747-756.
- GROSS, J.J., L. GROSSEN-RÖSTI L, F. SCHMITZ-HSU und R.M. BRUCKMAIER, 2016: Metabolic adaptation recorded during one lactation does not allow predicting longevity in dairy cows. *Schweiz. Arch. Tierheilkde* 158, 565-571.
- GUILLOTEAU, P., R. ZABIELSKI, und J.W. BLUM, 2009: Gastrointestinal tract and digestion in the young ruminant: ontogenesis, adaptations, consequences and manipulations. *J. Physiol. Pharmacol.* 60, 37-46.
- HACHENBERG, S., C. WEINKAUF, S. HISS und H. SAUERWEIN, 2007: Evaluation of classification modes potentially suitable to identify metabolic stress in healthy dairy cows during the periparturient period. *J. Anim. Sci.* 85, 1923-1932.
- HAMMON, H.M., G. STÜRMER, F. SCHNEIDER, A. TUCHSCHERER, H. BLUM, T. ENGELHARD, A. GENZEL, R. STAUFENBIEL und W. KANITZ, 2009: Performance and metabolic and endocrine changes with emphasis on glucose metabolism in high-yielding dairy cows with high and low fat content in liver after calving. *J. Dairy Sci.* 92, 1554-1566.
- HERNÁNDEZ-CASTELLANO, L.E., L.L. HERNANDEZ, S. WEAVER und R.M. BRUCKMAIER, 2016: Increased serum serotonin improves parturient calcium homeostasis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 100, 1580-1587.
- HERNANDEZ, L.L., J.L. COLLIER, A.J. VOMACHKA, R.J. COLLIER und N.D. HORSEMAN, 2011: Suppression of lactation and acceleration of involution in the bovine mammary gland by a selective serotonin reuptake inhibitor. *J. Endocrinol.* 209, 45-54.
- HERNANDEZ, L.L., K.A. GREGERSON und N.D. HORSEMAN, 2012: Mammary gland serotonin regulates parathyroid hormone-related protein and other bone-related signals. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 302, E1009-E1015.
- HORST, R.L., J.P. GOFF und T.A. REINHARDT, 1997: Calcium and vitamin D metabolism during lactation. *J. Mamm. Gland Biol. a. Neopl.* 2, 253-263.
- HUBER, J.T., 1969: Development of the digestive and metabolic apparatus of the calf. *J. Dairy Sci.* 52, 1303-1315.
- INGVARTSEN, K.L., R.J. DEWHURST und N.C. FRIGGENS, 2003: On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. *Livest. Prod. Sci.* 83, 277-308.
- JAMROZIK, J., A. KOECK, G.J. KISTEMAKER und F. MIGLIOR, 2016: Multiple-trait estimates of genetic parameters for metabolic disease traits, fertility disorders, and their predictors in Canadian Holsteins. *J. Dairy Sci.* 99, 1990-1998.
- JORRITSMA, R., H. JORRITSMA, Y.H. SCHUKKEN und G.H. WENTINK, 2000: Relationship between fatty liver and fertility and some periparturient diseases in commercial Dutch dairy herds. *Theriogenology* 54, 1065-1074.
- JORRITSMA, R., H. JORRITSMA, Y.H. SCHUKKEN, P.C. BARTLETT, T.H. WENSING und G.H. WENTINK, 2001: Prevalence and indicators of *post partum* fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in the Netherlands. *Livest. Prod. Sci.* 68, 53-60.
- KAMAL, M.M., M. VAN EETVELDE, E. DEPREESTER, M. HOSTENS, L. VANDAELE und G. OPSOMER, 2014: Age at calving in heifers and level of milk production during gestation in cows are associated with the birth size of Holstein calves. *J. Dairy Sci.* 97, 5448-5458.
- KAUFMANN, L.D., A. MÜNGER, M. RÉRAT, P. JUNGHANS, S. GÖRS, C.C. METGES und F. DOHME-MEIER, 2011: Energy expenditure of grazing cows and cows fed grass indoors as determined by the ¹³C bicarbonate dilution technique using an automatic blood sampling system. *J. Dairy Sci.* 94, 1989-2000.
- KAUFMANN, L.D., F. DOHME-MEIER, A. MÜNGER, R.M. BRUCKMAIER und H.A. VAN DORLAND, 2012: Metabolism of grazed versus zero-grazed dairy cows throughout the vegetation period: hepatic and blood plasma parameters. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.* 96, 228-236.
- KAWASHIMA, C., M. MATSUI, T. SHIMIZU, K. KIDA und A. MIYAMOTO, 2012: Nutritional factors that regulate ovulation of the dominant follicle during the first follicular wave *postpartum* in high-producing dairy cows. *J. Reprod. Develop.* 58, 10-16.
- KESSEL, S., M. STROEHL, H.H.D. MEYER, S. HISS, H. SAUERWEIN, F.J. SCHWARZ und R.M. BRUCKMAIER, 2008: Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions. *J. Anim. Sci.* 86, 2903-2912.
- KESSLER, E.C., J.J. GROSS und R.M. BRUCKMAIER, 2013: Different adaptation of IGF-I and its IGF-BPs in dairy cows during a negative energy balance in early lactation and a negative energy balance induced by feed restriction in mid-lactation. *Veterinarni Medicina* 58, 459-467.
- KESSLER, E.C., J.J. GROSS, R.M. BRUCKMAIER und C. ALBRECHT, 2014: Cholesterol metabolism, transport, and hepatic regulation in dairy cows during transition and early lactation. *J. Dairy Sci.* 97, 5481-5490.
- KNIGHT, C.H., D.E. BEEVER und A. SORENSEN, 1999: Metabolic loads to be expected from different genotypes under different systems. Metabolic stress in dairy cows. *Br. Soc. Anim. Sci. Occas. Publ. No.* 24, 27-36.
- KOBAYASHI, Y., C.K. BOYD, C.J. BRACKEN, W.R. LAMBERSON, D.H. KEISLER und M.C. LUCY, 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, 3947-3954.
- KOLVER, E.S. und L.D. MULLER, 1998: Performance and nutrient intake of high producing Holstein cows consuming pasture or a total mixed ration. *J. Dairy Sci.* 81, 1403-1411.
- KUHLA, B., C.C. METGES und H.M. HAMMON, 2016: Endogenous and dietary lipids influencing feed intake and energy metabolism of periparturient dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.* 56, Suppl: S2-S10.
- LAPORTA, J., T.L. PETERS, K.E. MERRIMAN, C.M. VEZINA und L.L. HERNANDEZ, 2013: Serotonin (5-HT) affects expression of liver metabolic enzymes and mammary gland glucose transporters during the transition from pregnancy to lactation. *PLoS ONE* 8, e57847.
- LAPORTA, J., J.J. GROSS, T.D. CRENSHAW, R.M. BRUCKMAIER und L.L. HERNANDEZ, 2014: Short communication: Timing of first milking affects serotonin (5-HT) concentrations. *J. Dairy Sci.* 97, 2944-2948.
- LEBLANC, S.J., K.E. LESLIE und T.F. DUFFIELD, 2005: Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 88, 159-170.
- LEMOUQUET, S., E. DELAMAIRE, H. LAPIERRE, J.W. BLUM und J.L. PEYRAUD, 2009: Effects of glucose, propionic acid, and nonessential amino acids on glucose metabolism and milk yield in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92, 3244-3257.
- LEROY, J.L., G. OPSOMER, S. DE VLIEGHER, T. VANHOLDER, L. GOOSSENS, A. GELDHOF, P.E. BOLS, A. DE KRUIF und A. VAN SOOM, 2005: Comparison of embryo quality in high-yielding dairy cows, in dairy heifers and in beef cows. *Theriogenology* 64, 2022-2036.
- LOCHER, L.F., N. MEYER, E.M. WEBER, J. REHAGE, U. MEYER, S. DÄNICKE und K. HUBER, 2011: Hormone-sensitive lipase protein expression and extent of phosphorylation in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in the periparturient dairy cow. *J. Dairy Sci.* 94, 4514-4523.
- MATTMILLER, S.A., C.M. CORL, J.C. GANDY, J.J. LOOR und L.M. SORDILLO, 2011: Glucose transporter and hypoxia-associated gene expression in the mammary gland of transition dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 94, 2912-2922.
- MOE, P.W. und H.F. TYRRELL, 1972: Metabolizable energy requirements of pregnant dairy cows. *J. Dairy Sci.* 55, 480-483.
- MOYES, K.M., E. BENDIXEN, M.C. CODREA und K.L. INGVAERTSEN, 2013: Identification of hepatic biomarkers for physiological imbalance of dairy cows in early and mid lactation using proteomic technology. *J. Dairy Sci.* 96, 3599-3610.
- MÜNGER, A., S. INEICHEN, J.O. ZEITZ, O. WELLNITZ und F. DOHME-MEIER, 2014: Effect of different levels of soluble carbohydrates in hay on ruminal fermentation, microbial profile and plasma acute phase protein concentration in dairy cows. *Proc. Soc. Nutr. Physiol.* 23, 31.
- OFTEDAL, O.T., 2012: The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Animal* 6, 355-368.
- OLTENACU, P.A. und B. ALGERS, 2005: Selection for increased production and the welfare of dairy cows: are new breeding goals needed? *Ambio* 34, 4-5.
- PACHECO, D., K. LOWE, M.J. HICKEY, J. L. BURKE und G.P. COSGROVE, 2010: Seasonal and dietary effects on the concentration of urinary N from grazing dairy cows. *Proc. 4th Australasian Sci. Sympos.*, 68-73.
- RABOISSON, D., M. MOUNIÉ und E. MAIGNÉ, 2014: Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: a meta-analysis and review. *J. Dairy Sci.* 97, 7547-7563.
- REIST, M., D. ERDIN, D. VON EUW, K. TSCHUEMPERLIN, H. LEUENBERGER, C. DELAVAUD, Y. CHILLIARD, H.M. HAMMON, N. KUENZI und J.W. BLUM, 2003: Concentrate feeding strategy in lactating dairy cows: metabolic and endocrine changes with emphasis on leptin. *J. Dairy Sci.* 86, 1690-1706.
- RHOADS, R.P., J.W. KIM, B.J. LEURY, L.H. BAUMGARD, N. SEGOALLE, S.J. FRANK, D.E. BAUMAN und Y.R. BOISCLAIR, 2004: Insulin increases the abundance of the growth hormone receptor in liver and adipose tissue of periparturient dairy cows. *J. Nutr.* 134, 1020-1027.
- SANGSRITAVONG, S., D.K. COMBS, R. SARTORI, L.E. ARMENTANO und M.C. WILTBANK, 2002: High feed intake increases liver blood flow and metabolism of progesterone and estradiol-17 β in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85, 2831-2842.
- SEJRSEN, K., J.T. HUBER, H.A. TUCKER und R.M. AKERS, 1982: Influence of nutrition of mammary development in pre- and postpubertal heifers. *J. Dairy Sci.* 65, 793-800.
- SINGH, S.P., S. HÄUSSLER, J.J. GROSS, F.J. SCHWARZ, R.M. BRUCKMAIER und H. SAUERWEIN, 2014: Short communication: circulating and milk adiponectin change differently during energy deficiency at different stages of lactation in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97, 1535-1542.
- SORDILLO, L.M. und W. RAPHAEL, 2013: Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 29, 267-278.
- STOBO, I.J., J.H. ROY und H.J. GASTON, 1966: Rumen development in the calf. 1. The effect of diets containing different proportions of concentrates to hay on rumen development. *Br. J. Nutr.* 20, 171-188.
- SUMNER, J.M. und J.P. McNAMARA, 2007: Expression of lipolytic genes in the adipose tissue of pregnant and lactating Holstein dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 90, 5237-5246.
- SYMONDS, M.E., S. PEARCE, J. BISPHAM, D.S. GARDNER und T. STEPHENSON, 2004: Timing of nutrient restriction and programming of fetal adipose tissue development. *Proc. Nutr. Soc.* 63, 397-403.
- TEN NAPEL, J., M.P.L. CALUS, H.A. MULDER und R.F. VEERKAMP, 2009: Genetic concepts to improve robustness of dairy cows. In: *Breeding for robustness in cattle* (eds. M. Klopčič, R. Reents, J. Philipsson, A. Kuipers), EAAP publication No. 126, Wageningen Academic Publishers, the Netherlands, 35-44.
- THANNER, S., F. SCHORI, R.M. BRUCKMAIER und F. DOHME-MEIER, 2014a: Grazing behaviour, physical activity and metabolic profile of two Holstein strains in an organic grazing system. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.* 98, 1143-1153.
- THANNER, S., F. DOHME-MEIER, S. GÖRS, C.C. METGES, R.M. BRUCKMAIER und F. SCHORI, 2014b: The energy expenditure of two Holstein cow strains in an organic grazing system. *J. Dairy Sci.* 97, 2789-2799.
- TYLER, J.W., B.J. STEEVENS, D.E. HOSTETLER, J.M. HOLLE und J.L. DENBIGH JR, 1999: Colostral immunoglobulin concentrations in Holstein and Guernsey cows. *Am. J. Vet. Res.* 60, 1136-1139.
- URIBE, H.A., B.W. KENNEDY, S.W. MARTIN und D.F. KELTON, 1995: Genetic parameters for common health disorders of Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 78, 421-430.
- VAN DORLAND, H.A., S. RICHTER, I. MOREL, M.G. DOHERR, N. CASTRO und R.M. BRUCKMAIER, 2009: Variation in hepatic

- regulation of metabolism during the dry period and in early lactation in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92, 1924-1940.
- VAN EETVELDE, M., M.M. KAMAL, M. HOSTENS, L. VANDAELE, L.O. FIEMS und G. OPSOMER, 2016: Evidence for placental compensation in cattle. *Animal* 10, 1342-1350.
- VON SOOSTEN, D., U. MEYER, M. PIECHOTTA, G. FLACHOWSKY und S. DÄNICKE, 2012: Effect of conjugated linoleic acid supplementation on body composition, body fat mobilization, protein accretion, and energy utilization in early lactation dairy cows. *J. Dairy Sci.* 95, 1222-1239.
- VUKASINOVIC, N., N. BACCIU, C.A. PRZYBYLA, P. BODDHIREDDY und S.K. DENISE, 2017: Development of genetic and genomic evaluation for wellness traits in US Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 100, 428-438.
- WALLACE, J.M., R.P. AITKEN und M.A. CHEYNE, 1996: Nutrient partitioning and fetal growth in rapidly growing adolescent ewes. *J. Reprod. Fert.* 107, 183-190.
- WEAVER, S.R., A.P. PRICHARD, E.L. ENDRES, S.A. NEWHOUSE, T.L. PETERS, P.M. CRUMP, M.S. AKINS, T.D. CRENSHAW, R.M. BRUCKMAIER und L.L. HERNANDEZ, 2016: Elevation of circulating serotonin improves calcium dynamics in the peripartum dairy cow. *J. Endocrinol.* 230, 105-123.
- ZARRIN, M., L. DE MATTEIS, M.C.M.B. VERNAY, O. WELLNITZ, H.A. VAN DORLAND und R.M. BRUCKMAIER, 2013: Long-term elevation of β -hydroxybutyrate in dairy cows through infusion: effects on feed intake, milk production, and metabolism. *J. Dairy Sci.* 96, 2960-2972.
- ZARRIN, M., L. GROSSEN-RÖSTI, R.M. BRUCKMAIER und J.J. GROSS, 2017: Elevation of blood β -hydroxybutyrate concentration affects glucose metabolism in dairy cows before and after parturition. *J. Dairy Sci.* 100, 2323-2333.
- ZARRIN, M., O. WELLNITZ, H.A. VAN DORLAND und R.M. BRUCKMAIER, 2014a: Induced hyperketonemia affects the mammary immune response during lipopolysaccharide challenge in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97, 330-339.
- ZARRIN, M., O. WELLNITZ, H.A. VAN DORLAND, J.J. GROSS und R.M. BRUCKMAIER, 2014b: Hyperketonemia during LPS induced mastitis affects systemic and local intramammary metabolism in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97, 3531-3541.
- ZBINDEN, R.S., M. FALK, A. MÜNGER, F. DOHME-MEIER, H.A. VAN DORLAND, R.M. BRUCKMAIER und J.J. GROSS, 2017: Metabolic load in dairy cows kept in herbage-based feeding systems and suitability of potential markers for compromised well-being. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.* 101, 767-778.