

# MeGA-M: Die Milchkuh im Gesundheitscheck

## Metabolomische und genomische Analysen der Milch für gesunde Milchkühe

Mit der Steigerung der Milchleistung in den letzten Jahrzehnten geht eine Zunahme von Gesundheits- und Fruchtbarkeitsproblemen von Milchkühen einher. Diese Probleme führen dazu, dass alarmierend viele Kühe vorzeitig aus dem Produktionsprozess ausscheiden. Im Durchschnitt überlebt eine Kuh in Deutschland nur noch 2,5 Laktationen. Es wird allgemein angenommen, dass die negative Energiebilanz in der frühen Laktation und der daraus resultierende Stoffwechselstress einen entscheidenden Einfluss auf die Nutzungsdauer einer Milchkuh haben. In dem Projekt MeGA-M sollen die Grundlagen der Stoffwechselprobleme von Hochleistungsmilchkühen durch die Kombination umfassender funktionaler Phänotypisierung und genomweiter DNA-Untersuchung geklärt werden. Der Forschungsansatz ist in hohem Maße relevant für die Milchproduktion, da auf die zentrale Frage eingegangen wird, wie sich eine hohe Milchleistung auf die Gesundheit und das Wohlbefinden von Kühen auswirkt und wie stoffwechselstabile Tiere auf phänotypischer und genomischer Ebene identifiziert werden können.

Christine Wurmser, Ruedi Fries, Lehrstuhl für Tierzucht, Technische Universität München

### Der metabolische Stress der frühen Laktation führt zu Produktionskrankheiten

Die Kuh befindet sich zu Beginn der Laktation in einem metabolischen Ausnahmezustand. Durch die hohe Milchleistung entsteht ein Energiedefizit, das durch die Futtermittelzunahme zunächst nicht ausgeglichen werden kann. Infolgedessen wird die benötigte Energie durch den Abbau von körpereigenem Gewebe bereitgestellt. Milchkühe die besonders viel Körperfett mobilisieren sind beträchtlichen Stoffwechselbelastungen ausgesetzt, die direkt

oder indirekt zur Entstehung von Erkrankungen beitragen und häufig zum verfrühten Ausscheiden aus dem Produktionsprozess führen. So kann eine Anflutung freier Fettsäuren die Gefahr einer subklinischen oder klinischen Ketose erhöhen und die Bildung einer Fettleber verursachen. In Folge der Stoffwechselbelastung wird das Immunsystem geschwächt, was eine verschlechterte Pathogenabwehr und erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen nach sich zieht. Der metabolische Stress, dem die Kühe ausgesetzt sind, schlägt sich zudem in einer verringerten Fruchtbarkeit nieder.



Abb. 1: Die in der Versuchsstation Karkendamm untergebrachten Kühe der Rasse Holstein Friesian sind wichtiger Bestandteil des MeGA-M Projekts. Im Rahmen der Bullenmutterprüfung werden regelmäßig Daten zur Milchleistung erhoben. Durch die Berechnung von Energiebilanzen aus der Milchmenge, der täglichen Futtermittelzunahme und dem Gewicht der Kühe können die Tiere metabolisch charakterisiert werden. (Foto: H.D. Habbe)

## Arbeitsmaterial

## Modul 2 Lebenssystem Nutztier

Diese Reaktion stellt einen Kontrollmechanismus dar, der sicherstellen soll, dass die Investition der Kuh in die Geburt und Ernährung des aktuellen Kalbes nicht durch eine erneute Trächtigkeit gefährdet wird, solange der Energiehaushalt nicht ausgeglichen ist. Die Hauptabgangsursachen bei Milchkühen sind folglich Fruchtbarkeitsprobleme, Mastitis (Euterentzündung), Klauenerkrankungen und Stoffwechselstörungen.

Das Ausmaß der Stoffwechselbelastung hängt von verschiedenen Faktoren ab. Einen wesentlichen Einfluss hat sicherlich das Fütterungsmanagement. Doch auch innerhalb von Betrieben gibt es bei gleicher Fütterung eine breite Variation zwischen Kühen mit vergleichbarer Milchleistung hinsichtlich der Toleranz gegenüber Stoffwechselstress. Es gibt durchaus Kühe mit hoher Milchleistung, die den Stoffwechselstress problemlos bewältigen und deshalb für Produktionskrankheiten wenig empfänglich sind. Die individuellen Unterschiede, wie die Tiere mit den metabolischen Herausforderungen in der frühen Phase der Laktation umgehen, weisen daraufhin, dass hier auch eine genetische Komponente zum Tragen kommt.

### In der Milch lesen

Die kontinuierliche Sekretion und problemlose Entnahme macht Milch zu einem idealen Substrat für metabolische Analysen. Neben Metabolitenprofilen der Milch werden Hormon- sowie Transkriptprofile, aus in die Milch abgeschiedenen Epithelzellen, erstellt.

Zusätzlich bietet sich die Möglichkeit das etablierte Datenerfassungssystem der routinemäßig erhobenen Milchleistungsprüfung der Landeskontrollverbände (LKV) zu nutzen. In der monatlich stattfindenden Milchleistungsprüfung werden Milchparameter wie Fett, Protein, Laktose, Harnstoff und somatische Zellzahl für jede Kuh individuell erhoben. Anhand der bereitgestellten Daten können Tiere identifiziert werden die sich in Stoffwechselparametern, z.B. dem Fett-Eiweiß-Verhältnis der Milch stark unterscheiden. Über die Milchprobenlogistik der LKV werden Milchproben ausgewählter Kühe für weitere Analysen zur Verfügung gestellt. Selbst für die genomische Analyse bildet Milch die Grundlage. So wird mit einer speziellen Aufreinigungsmethode aus in der Milch enthaltenen somatischen Zellen die DNA der Kuh extrahiert.

### Identifizierung von Stoffwechseltypen

Der unterschiedliche Umgang von Tieren mit der bestehenden Stoffwechselbelastung in der frühen Laktation stellt ein überaus komplexes Merkmal dar. Daher werden in umfangreichen metabolischen und physiologischen Ansätzen die zu Grunde liegenden Parameter analysiert. Ein Ziel von *MeGA-M* ist die Identifikation von Faktoren, die eine frühzeitige Erkennung von Tieren ermöglichen, die mit den metabolischen Belastungen nicht adäquat umgehen können und deshalb für Produktionskrankheiten besonders anfällig sind.

Der Fett-Protein-Quotient (FP) in der Milch der frühen Laktation hat sich als Hilfsparameter für den Stoffwechselstatus bewährt. Ein hoher FP deutet auf eine verstärkte Körperfett-Mobilisation aufgrund einer ausgeprägten negativen Energiebilanz hin. Die Analyse von Milchleistungsprüfdaten hat eine signifikante Korrelation zwischen dem FP und der Nutzungsdauer gezeigt. Ausgehend

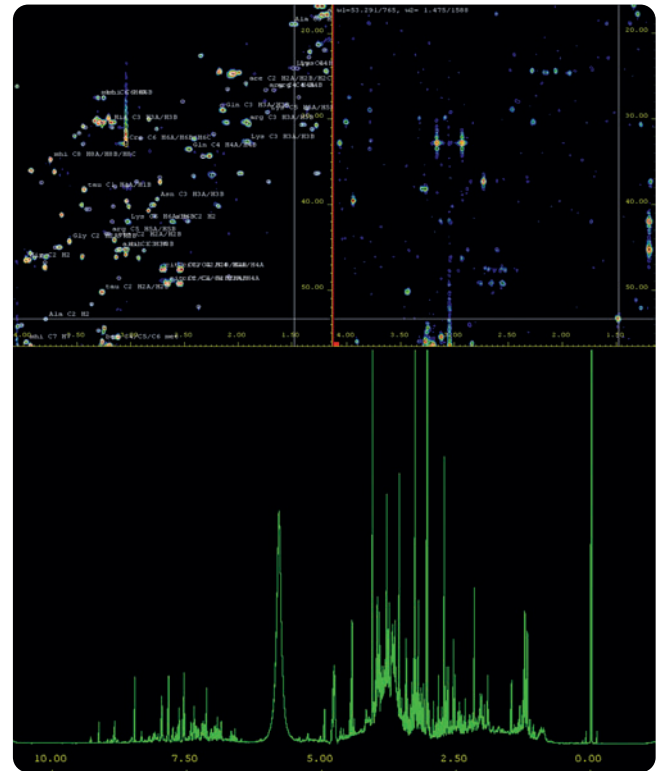


Abb. 2: Zur Identifikation und Quantifizierung der Metaboliten in Milch, Urin und Blut wird in *MeGA-M* hochauflösende Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) eingesetzt. In  $^1\text{H}$  1D (unten) und  $^{13}\text{C}$  2D NMR-Spektren (oben) können einige hundert Substanzen zuverlässig detektiert werden. Die Signalstärke gibt hierbei Auskunft über die Quantität der entsprechenden Metabolite. Durch die Erzeugung von Stoffwechselprofilen soll so der Zustand eines Tieres umfassend beschrieben werden. (Bild: W. Gronwald)

von den Parametern FP und unter Berücksichtigung der Abnahme der Rückenspeckdicke, als Maß für die Fettmobilisation, können Tiere mit unterschiedlichen Stoffwechseltypen identifiziert werden. Diese Kühe werden eingehenden physiologischen Untersuchungen unterzogen, um Erkenntnisse hinsichtlich Anpassungsvorgängen im Vormagenepithel und Kohlenstoff-, Protein- und Elektrolytaufnahmemechanismen im Verdauungstrakt zu gewinnen. Zur Beschreibung von Stoffwechselphänotypen (Metabotypen) werden Milchproben mittels hochauflösender 1D- und 2D-Kernspinresonanzspektroskopie und Gaschromatografie-Massenspektrometrie umfassend analysiert. Die entsprechende Methodik wurde im Rahmen von *MeGA-M* für die Untersuchung von Milchproben erfolgreich etabliert, sodass Metaboliten in der Milch nun umfassend und zuverlässig identifiziert und quantifiziert werden können.

### Suche nach den richtigen Genen

Zusätzlich zu den metabolischen und physiologischen Analysen werden in *MeGA-M* auch die genomischen Grundlagen des metabolischen Status frühlaktierender Kühe untersucht, um damit die Voraussetzungen für eine nachhaltige züchterische Verbesserung der Gesundheit von Milchkühen zu schaffen. Zur Durchführung genomischer Untersuchungen wird aus ausgewählten

## Arbeitsmaterial

## Modul 2 Lebenssystem Nutztier

Milchproben DNA isoliert. Damit Genomregionen und Gene identifiziert werden können, die den verschiedenen Stoffwechselphänotypen zu Grunde liegen, werden die Allelfrequenzen von mehreren Zehntausenden DNA-Polymorphismen (SNPs = single nucleotide polymorphisms) bei metabolisch unterschiedlichen Tiergruppen verglichen. In einer genomweiten Assoziationsstudie sollen wichtige Kandidatengene und QTLs (quantitative trait loci) identifiziert werden. Positionale und funktionale Kandidatengene werden resequenziert um weitere SNPs zu detektieren und Assoziationen zwischen Metabotypen und Genotypen festzustellen.

### Ein Beitrag zu einer nachhaltigen Milchproduktion

Ziel von *MeGA-M* ist es Biomarker zu identifizieren, die eine zuverlässige Feststellung des Stoffwechselzustandes von Kühen ermöglichen. Gleichzeitig sollen auch die Grundlagen für genomische Strategien zur systematischen Zucht von stoffwechselstabileren Hochleistungskühen gelegt werden. Das multidisziplinäre For-

schungsvorhaben soll zu einer Verbesserung der Gesundheit und des Wohlbefindens von Kühen beitragen und eine nachhaltige Milchproduktion unterstützen. *MeGA-M* kann zudem als pro-aktive Maßnahme zur Erhaltung der günstigen Meinung der Konsumenten zur Milchviehhaltung aufgefasst werden. Mit einer Verlängerung der Nutzungsdauer von Milchkühen wäre eine kostengünstigere Milchproduktion gewährleistet. Die erwarteten Erkenntnisse können somit zu einer Verbesserung der internationalen Wettbewerbskraft der deutschen Rinderzucht und Milchproduktion beitragen.

## Das MeGA-M Konsortium

### Koordination

- Technische Universität München (Prof. Dr. R. Fries)

### Weitere Forschungsinstitutionen

- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Prof. Dr. G. Thaller)
- Forschungsinstitut für die Biologie Landwirtschaftlicher Nutztiere (PD Dr. C. Kühn)
- Freie Universität Berlin (Prof. Dr. H. Martens)
- Helmholtz Zentrum München (Prof. Dr. T. Meitinger)
- Technische Universität München (Prof. Dr. H.H.D. Meyer)
- Tierärztliche Hochschule Hannover (Prof. Dr. G. Breves)
- Universität Regensburg (Prof. Dr. P. Oefner)

### Wirtschaftspartner

- Förderverein Biotechnologieforschung e.V. Bonn (Dr. B. Lind)
- Landeskontrollverband Brandenburg e.V. (Dr. M. Hammel)
- Landeskontrollverband für Leistungs- und Qualitätsprüfung Mecklenburg-Vorpommern e.V. (Dr. S. Hartwig)
- Landeskontrollverband Schleswig-Holstein e.V. (G. Schulz)
- Landeskuratorium der Erzeugerringe für tierische Veredelung in Bayern e.V. (Dr. E. Zierer)
- Milchprüfung Bayern e.V. (Dr. C. Baumgartner)
- Thüringer Verband für Leistungs- und Qualitätsprüfungen in der Tierzucht e.V. (B. Heerbach)



### Kontakt

Prof. Dr. Ruedi Fries

Lehrstuhl für Tierzucht

Technische Universität München

E-Mail: [ruedi.fries@tierzucht.tum.de](mailto:ruedi.fries@tierzucht.tum.de)

Foto: Eric Isselée – Fotolia.com

## Arbeitsaufträge

1. Erarbeiten Sie in der Gruppe ein Mind-Map oder wählen Sie eine andere Form der graphischen Darstellung, um das Thema: „Die Milchkuh – nur ein Thema für Milchbauern?“ möglichst umfassend darzustellen.
2. Erklären Sie die folgenden Begriffe: metabolische und genomische Analyse, Laktation, Ketose. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang die Schritte zur Isolierung der DNA aus Körperzellen und wesentliche Schritte des Stoff- und Energiewechsels bei tierischen Lebewesen.
3. Gliedern Sie den Text des vorliegenden Artikels möglichst übersichtlich nach Zielen, Problemen und Methoden der Forschungsarbeit.
4. Diskutieren Sie, ob die Aussage: „Erbe und Umwelt wirken zusammen“ auch in diesem konkreten Beispiel zutrifft.