

„Metabolische Programmierung“ und die Konsequenzen für die Kälberaufzucht

Apl.-Prof. Dr. Martin Kaske, Schweizer Kälbergesundheitsdienst. *Zahlreiche Studien aus den vergangenen Jahren zeigen, dass die intensive Fütterung von Kälbern mit Milch während der Tränkeperiode nicht nur kurzfristig vorteilhaft ist im Hinblick auf den Gesundheitsstatus und Konstitution des Kalbes, sondern zudem auch langfristig die spätere Produktivität als Milchkuh bzw. Masttier verbessert.*

Die langfristigen Effekte der Fütterung des Kalbes auf die spätere Performance des adulten Tieres lassen sich durch die sogenannte metabolische Programmierung („metabolic programming“) erklären. Dieses Phänomen entspricht einer lebenslangen Beeinflussung des metabolisch-endokrinen Status eines Organismus durch einen kurzfristigen nutritiven Stimulus während der Gravidität bzw. der ersten Lebenswochen. Die heute vorliegenden Erkenntnisse haben zu einem Umdenken bei der Kälberaufzucht geführt, das wesentliche Konsequenzen auch für den Bestandstierarzt hat.

Der Hintergrund

Die Idee einer epigenetischen perinatalen Programmierung von Regulationssystemen im Säugetier wurde bereits vor etwa 40 Jahren von Günter Dörner an der Humboldt-Universität in Berlin entwickelt. Viele der ersten Ergebnisse wurden zunächst von Epidemiologen erarbeitet. Eine herausragende Rolle spielte dabei David J. Barker von der Universität in Southampton, der sich mit dem Zusammenhang zwischen Einflüssen der Energieversorgung während der intrauterinen Entwicklung und der frühen postnatalen Ernährung und der Prävalenz von Stoffwechselkrankheiten und Herzerkrankungen im Erwachsenenalter beschäftigte. Er konnte zeigen, dass das Risiko einer Insulinresistenz im Erwachsenenalter bei Individuen drastisch erhöht ist, die mit einem unterdurchschnittlichen Geburtsgewicht geboren werden. Die „thrifty phenotype hypothesis“ postulierte, dass es bereits intrauterin zu einer Justierung des Stoffwechsels des Fötus kommt, die sich aus der Ernährungssituation des Muttertieres ergibt. Eine fetale Mangelversorgung, die letztlich zu einem verminderten Geburtsgewicht führt, induziert somit eine Programmierung des Stoffwechsels auf eine spätere Umwelt mit knappen Nahrungsressourcen. In einer entsprechenden Umwelt erweist sich die Programmierung als wichtiger Vorteil für die Nachkommen. Sind jedoch nach der Geburt hochwertige Nährstoffe frei verfügbar, so wird die Programmierung zum Nachteil. Gemäß der „predictive adaptive response hypothesis“ ist das Ausmaß des Missverhältnisses zwischen pränataler und postnataler Umgebung ausschlaggebend für das Risiko des Individuums, später an chronischen Erkrankungen und Stoffwechselstörungen zu leiden.

Inzwischen haben zudem viele Studien gezeigt, dass auch die ersten Lebenswochen als sensibles Zeitfenster zu betrachten sind, innerhalb dessen langfristige regulatorischer Systeme des Organismus induziert werden können. Wichtige Umwelteinflüsse sind dabei Pharmaka, Wetter, Stress, chemische Noxen (z. B. Nikotin) und die Ernährung. Erhalten z. B. Rattenwelpen zwischen dem 4. und 24. Lebenstag per Magensonde ausschließlich einen Milchersatz mit erhöhtem Kohlenhydratanteil, so entwickelt sich bereits innerhalb von 24 h eine drastische Hyperinsulinämie verglichen mit isoenergetisch, aber fettreich ernährten Welpen. Trotz einheitlicher Fütterung ab dem 25. Lebenstag blieb die Hyperinsulinämie und eine verminderte Glucosetoleranz bei den Ratten mit hohem Kohlenhydratanteil im Milchersatz auch nach 270 Tagen noch nachweisbar; diese Tiere verfetteten zudem schneller und erwiesen sich als signifikant insulinresistenter als die mit dem fettreichen Milchersatz ernährten Ratten. Es liegen darüber hinaus klare Hinweise vor, dass perinatale Ernährungsstimuli die Aktivität von Schlüsselenzymen verschiedener Stoffwechselwege, die Regulation der Glucose-Homöostase und hypothalamische Zentren zur Steuerung der Futtermittelaufnahme lebenslang beeinflussen.

Die biologischen Mechanismen der metabolischen Programmierung werden bislang nur teilweise verstanden. Entsprechend induzieren epigenetische Faktoren die Anlagerung von Methylgruppen an die DNA, so dass bestimmte DNA-Bereiche und damit Gene aktiviert oder supprimiert werden. Zusätzlich spielt die Modifikation von Histonen eine Rolle: Seitenketten dieser Proteine im Zellkern mit inniger Verbindung zur DNA werden chemisch modifiziert (u. a. Methylierung, Acetylierung, Phosphorylierung), so dass wiederum Gene für die Transkription und Translation zugänglich oder aber inaktiviert werden. Wesentlich dabei ist, dass die DNA-Sequenz durch die epigenetischen Faktoren nicht verändert wird, sich aber dennoch Konsequenzen für den Phänotyp ergeben („genetic proposes, epigenetic disposes“) und die Effekte sogar auf die folgende Generation über sogenannte transgenerationale Effekte weitergegeben werden.

Es gilt hervorzuheben, dass nicht nur der Stoffwechsel durch kurzfristige Umwelteinflüsse langfristig beeinflusst werden kann, sondern auch andere Organsysteme durch epigenetische Fak-



© Bild vom Autor

toren programmiert werden. Besondere Bedeutung hat dabei für den Tierarzt das Immunsystem. Dieses wird nicht nur durch die Fütterung und den pränatalen Stress des Muttertieres geprägt, sondern insbesondere durch die Verabreichung von Kolostrum – mit lebenslangen Konsequenzen. So ist schon lange bekannt, dass das Kolostrum nicht nur über die Immunglobuline eine transiente passive Immunität vermittelt, sondern aufgrund der zahlreichen Leukozyten, der kolostralen Cytokine und weiterer Immunmodulatoren die langfristigen zellulären und humoralen Immunmechanismen des Kalbes entscheidend beeinflusst. Interessant erscheint zudem, dass sogar psychischer Stress als exogener Trigger die langfristige morphologische Entwicklung des Gehirns (z. B. Hippocampus und Corpus callosum) und die Sekretion von Neurotransmittern massgeblich beeinflusst. Dies mag Ergebnisse von Studien erklären, gemäss derer Erwachsene, die als Kinder missbraucht wurden, Jahrzehnte später drastisch mehr antidepressive Pharmaka benötigen als Kontrollpersonen, die eine ungetrübte Kindheit verlebten.

Zusammenfassend gilt, dass es sich bei der metabolischen Programmierung um nur eine Facette der epigenetischen Prägung von Organsystemen handelt, die bei allen Säugetierarten nachgewiesen werden kann. Die Forschungsaktivitäten konzentrieren sich dabei auf die Humanmedizin, bei der das Interesse am metabolischen Syndrom und der immer stärkeren Ausbreitung von Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und essentieller Hypertonie im Mittelpunkt steht. Gleichzeitig wurde aber auch

schon früh das erhebliche Potential erkannt, über die metabolische Programmierung die Tiergesundheit unserer Nutztiere und deren Produktivität zu beeinflussen. Es ergaben sich dadurch nicht nur zahlreiche Ansatzpunkte in der Geflügel- und Schweineproduktion, sondern auch ein Umdenken in der Kälberaufzucht, die im Folgenden zusammengefasst werden.

Bisherige Empfehlungen zur Kälberaufzucht

Über mehrere Jahrzehnte stand die Kälberaufzucht nicht im Fokus von Milchviehhaltern. Eine ausreichende Anzahl von Kälber für die Bestandergänzung galt als notwendig, doch der Aufwand für die Kälberaufzucht wurde möglichst gering gehalten. Als zentrales Paradigma der Kälberaufzucht galt, dass Milch bzw. Milchaustauscher als teure, hygienisch problematische und arbeitsaufwändige Futtermittel in möglichst geringer Menge eingesetzt werden sollten. Für Kälber in den ersten Lebenswochen wurde eine Milchmenge entsprechend 10 % des Körpergewichts (d. h. 4 l Milch pro Tag bei einem Körpergewicht von 40 kg) als ausreichend angesehen. Ziel war es, bei minimalem Einsatz von Milch eine möglichst frühe und hohe Aufnahme an Beifutter für die Entwicklung des Kalbes zu nutzen. Zudem wurde der restriktive Einsatz von Milch als sinnvolle Massnahme betrachtet, um das Risiko von Durchfallerkrankungen zu vermindern. Kälber nehmen jedoch in den ersten drei Lebenswochen unabhängig von der Höhe des Milchangebots keine signifikanten Mengen an festem Beifutter auf. Entsprechend kann es kaum überraschen, dass das Wachstum von Kälbern unter derartigen Bedingungen marginal ist (maximal 300 g/Tag) und sich insbesondere in der kalten Jahreszeit aufgrund der knappen Energieversorgung ein hohes Erkrankungsrisiko ergab. An dieser Stelle ist es wichtig hervorzuheben, dass die körpereigenen zellulären Abwehrmechanismen mit einem erheblichen Energieverbrauch einhergehen.

Diese bis vor etwa fünf Jahren durchaus akzeptierten Fütterungsempfehlungen für Aufzuchtälber widersprechen ganz offenkundig dem artgemässen Verhalten und dem Energie- und Proteinbedarf neugeborener Kälber. Betrachtet man das Saugverhalten von Kälbern der Fleischrassen, die an Mutterkühen aufgezogen werden, so fällt das frequente Saugen (6-10 mal täglich) von jeweils relativ geringen Milchmengen (< 1 l) auf. Obwohl die Milch nur langsam getrunken wird (> 5 min/l), ist die Gesamtmenge der Milch pro Tag mit 8-12 l drastisch höher als die der restriktiv getränkten Aufzuchtälber. Entsprechend sind knapp getränkte Kälber stets mehr oder weniger hungrig, blöken häufiger, spielen seltener und zeigen Ethopathien, wie gegenseitiges Besaugen, häufiger verglichen mit intensiv getränkten Kälbern. Inzwischen wird die knappe Aufzucht von Kälbern mit jeweils 2 l Milch zweimal täglich vom Farm Animal Welfare Committee in Großbritannien als Mangelernährung und damit als tierschutzrelevant eingeschätzt.

Effekte einer intensiven Milchfütterung

Während der letzten 15 Jahre wurde eine Vielzahl von Studien publiziert, die positive Effekte einer intensiven Milchfütterung innerhalb der ersten Lebenswochen belegten. So erreichen



Kälber bei ad libitum Fütterung tägliche Zunahmen von 700 bis 1000 g bereits innerhalb der ersten vier Lebenswochen. Von einigen Autoren wird über eine etwas dünnere Kotkonsistenz intensiv getränkter Kälber berichtet, ohne dass Durchfall auftrat. Es lässt sich auf Grundlage vieler Studien und praktischer Erfahrungen festhalten, dass die Verfütterung grösserer Milchmengen nicht per se zu Durchfall führt – andererseits aber gilt für diese Faktorenerkrankung, dass natürlich auch bei intensiver Fütterung Durchfall auftreten kann. Einhergehend mit der besseren Konstitution der Kälber ist die Durchfallepisode jedoch meist kürzer als auf Vergleichsbetrieben.

Neben den positiven kurzfristigen Effekten einer intensiven Fütterung auf Konstitution und Wohlbefinden der Kälber gibt es inzwischen zahlreiche Bestätigungen für langfristig positive Auswirkungen im Hinblick auf Fertilität und Leistungspotential:

- So stimuliert eine intensive Fütterung zwischen der zweiten und achten Lebenswoche die Entwicklung des Parenchyms der Milchdrüse, während eine unterschiedliche Fütterungsintensität zwischen der neunten und 14. Lebenswoche nicht zu signifikanten Unterschieden führt. Das Zeitfenster für eine epigenetische Beeinflussung der Milchdrüse ist gemäss experimenteller Studien nach der Tränkeperiode geschlossen.
- Die Unterschiede in der Entwicklung der Milchdrüse mögen eine Erklärung für die wiederholt nachgewiesene höhere Milchleistung in der ersten Laktation von intensiv getränkten Kälbern sein, die auch in einer Meta-Analyse der Literatur nachgewiesen wurde. Soberon und van Amburgh (2013) schlussfolgerten, dass 22 % der Variation der Milchleistung in der ersten Laktation durch das Wachstum der Kälber während der Tränkeperiode determiniert wird. Es gibt zwar auch Studi-

en, die keinen Effekt der Tränkeaufnahme zeigen konnten – dies dürfte jedoch auf ungenügenden statistischen Belegen beruhen.

- Eine höhere Tränkemenge im Vergleich zu den bisherigen Empfehlungen geht einher mit einer transienten Erhöhung metabolischer Schlüsselparameter (Glucose, Insulin), ohne die Konzentration von nichtveresterten Fettsäuren und Beta-Hydroxybutyrat zu beeinflussen. Langfristig ließ sich eine höhere pankreatische Insulin-Response nachweisen mit einer erhöhten Anzahl an Langerhans-Inseln in der Bauchspeicheldrüse.
- Mehrere Studien belegen zudem eine Beeinflussung der somatotropen Achse durch die Fütterungsintensität in der Milchtränkephase. Bei restriktiv getränkten Kälbern ließ sich eine Entkopplung der somatotropen Achse nachweisen, die sich durch hohe Konzentrationen von GH bei gleichzeitig unphysiologisch niedrigen IGF-1-Konzentrationen manifestiert. Dasselbe Phänomen wurde auch bei unterentwickelten Ferkeln und unterernährten Kindern in der Dritten Welt beobachtet. Es lässt sich somit konstatieren, dass die sehr knappe Fütterung von Kälbern ein Tiermodell für Mangelernährung von Kindern darstellt. Darüber hinaus gilt es zu prüfen, ob die bei Hochleistungskühen in der Früh-laktation nicht untypische Entkopplung der somatotropen Achse mit einer Mangelernährung des Kalbes in Verbindung stehen könnte.
- Experimentelle Studien liefern zudem Hinweise, dass die Fütterungsintensität der Kälber Einfluss auf das Immunsystem der Kälber hat. Empirische Erfahrungen zeigen, dass die bessere Fütterung von Kälbern auf den Geburtsbetrieben mit einer stabileren Konstitution der Kälber bei Aufstallung auf dem Mastbetrieb einhergeht und so zu einer Reduzierung des Einsatzes von Antibiotika führt.
- Schließlich werden auch Fruchtbarkeitskennzahlen im späteren Leben durch die Fütterungsintensität der Kälber beeinflusst, wie z. B. der Zeitpunkt des Eintritts der Pubertät und das Erstkalbealter.

Interessanterweise sind die langfristigen Effekte der metabolischen Programmierung nicht zwingend im späteren Leben nachweisbar. Bei Kälbern ließ sich nachweisen, dass massive Erkrankungen wie z. B. eine Bronchopneumonie die Effekte der Programmierung auslöschen können. Dies mag erklären, dass es durchaus auch Studien gibt, in denen ein signifikanter Effekt der Fütterungsintensität auf die spätere Laktationsleistung nicht nachweisbar war. Gleichzeitig unterstreichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit, auch in der späteren Aufzucht auf eine gute Tiergesundheit zu achten.

Die kurz- und langfristigen Effekte der Fütterung auf die Kälber wurden inzwischen vergleichsweise gut untersucht. Die praktische Umsetzung einer intensiven Fütterung auf dem Betrieb erfordert die Berücksichtigung etlicher Details, deren Darstellung den Umfang dieser Arbeit sprengen würde. Eine Zusam-



menstellung für Landwirte lässt sich von der Internetplattform des Schweizer Kälbergesundheitsdienstes (www.kgd-ssv.ch/publikationen) downloaden.

Die spätere Performance von Kälbern wird jedoch neben der Fütterungsintensität in der Milchtränkeperiode und dem Gesundheitsstatus auch wesentlich durch weitere Trigger beeinflusst. Sicher ist hier das Geburtsgewicht zu nennen, die Parität des Muttertieres und dessen metabolische Situation während der frühen und späten Gravidität, die Jahreszeit der Kalbung und indirekte Effekte des Aufstallungssystems. Zahlreiche Arbeitsgruppen bemühen sich, die quantitative Bedeutung dieser Einflussfaktoren näher zu charakterisieren – interessante Ergebnisse dazu sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

Fazit

Die Einwirkung von Umweltfaktoren (wie z. B. Ernährung) während der intrauterinen und postnatalen Entwicklung führt zu einer lebenslang nachweisbaren Beeinflussung der metabolisch-endokrinologischen Konstellation des Organismus. Diese sogenannte metabolische Programmierung hat auch Bedeutung für unsere Nutztiere. So werden die etablierten Empfehlungen eines sehr restriktiven Einsatzes von Milch in der Kälberaufzucht revidiert, da eine intensive Fütterung wesentliche kurz- und langfristige Vorteile für die Entwicklung des Tieres hat. ■

Über den Autor: Nach Studium und Dissertation arbeitete Martin Kaske zunächst in einer Rinderpraxis in Schleswig-Holstein, bevor er am Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover habilitierte. 1998 wechselte er an die Klinik für Rinder. Sein wissenschaftlicher Fokus war dabei die Stoffwechselphysiologie von Milchkühen und Jungtieren sowie Kälber-

krankheiten. Seit 2013 ist er im Departement für Nutztiere der Vetsuisse-Fakultät Zürich tätig. Gegenwärtig ist Martin Kaske Geschäftsführer des 2017 neu gegründeten Kälbergesundheitsdienstes der Schweiz.

Apl.-Prof. Dr. Martin Kaske
Schweizer Kälbergesundheitsdienst
Vetsuisse-Fakultät, Department für Nutztiere
Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich, Schweiz
mkaske@vetclinics.uzh.ch

Vollständige Literaturliste beim Verfasser erhältlich.