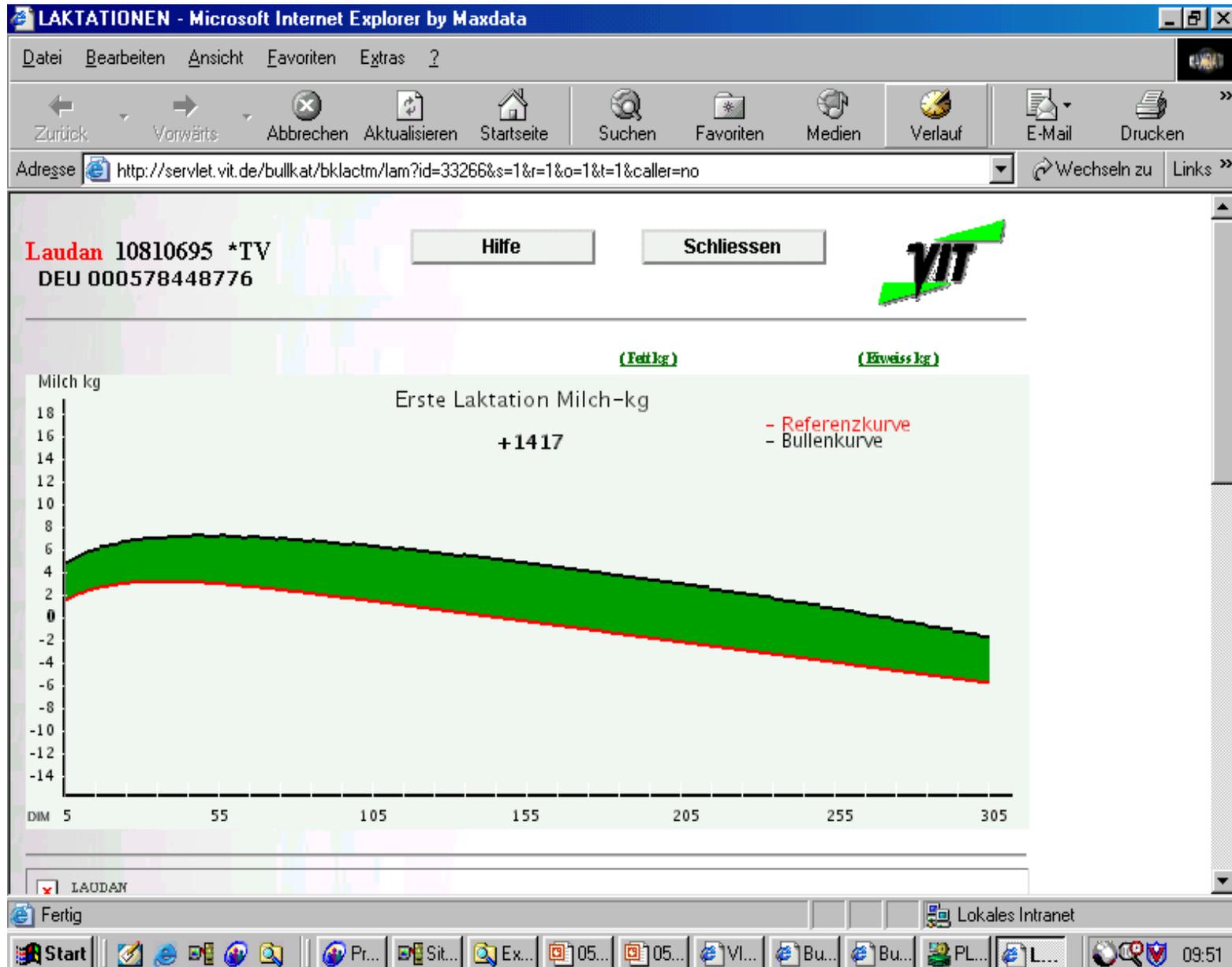


Netzwerk Nutztiere, Zollikofen, 13. Mai 2025
Laktationskurve der Zukunft: Was passt auf welchen Betrieb?

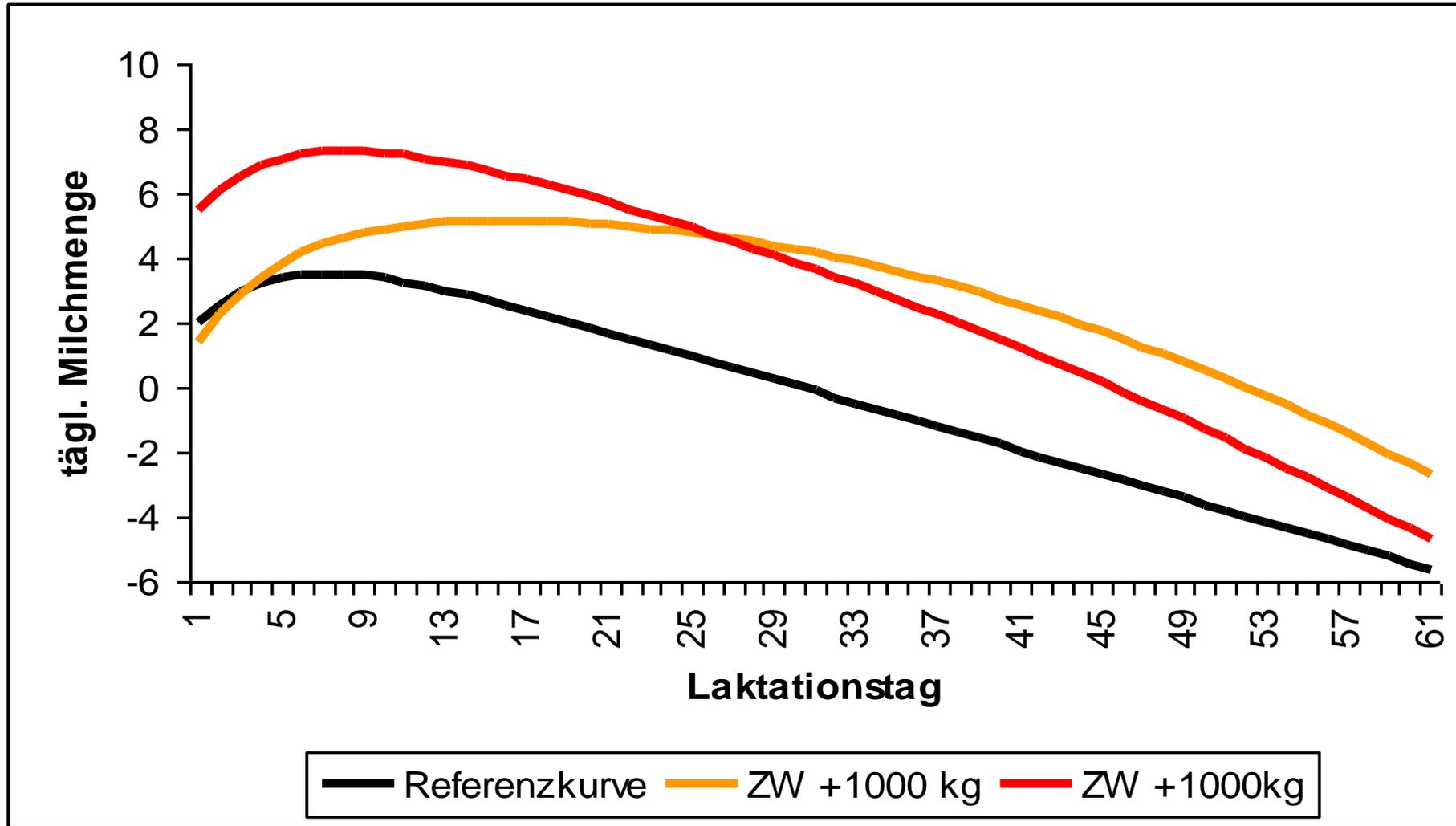
Persistenz: Genetische Hintergründe, diesbezügliche Selektionsinstrumente und methodische Weiterentwicklungen zur Findung robuster Milchkühe

Sven König
Institut für Tierzucht und Haustiergenetik
Justus Liebig Universität, Gießen

So habe ich lange als praktischer Landwirt persistente Bullen selektiert.....

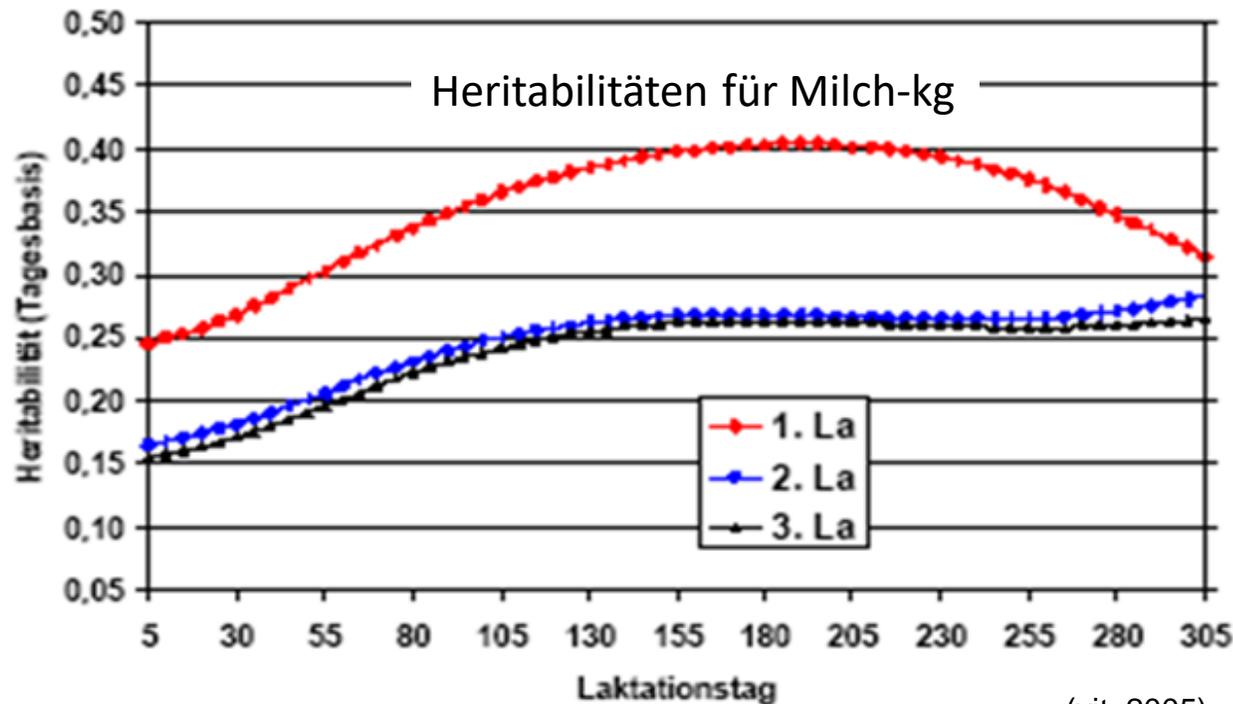


Welcher der beiden Bullen sollte ausgewählt werden?



Zuchtwerte als Kurve: Hintergründe

- Möglich seit Einführung des **Random Regression Testtagsmodells** in der Zuchtwertschätzung (in Deutschland seit 1999)
- Auf Basis der Testtagsergebnisse der monatlichen Milchkontrolle können für **jeden Laktationstag Zuchtwerte** geschätzt werden
- Zuchtwerte im gleichen Merkmal ändern sich im Laktationsverlauf, da sich auch die **genetischen Parameter ändern**



(vit, 2005)

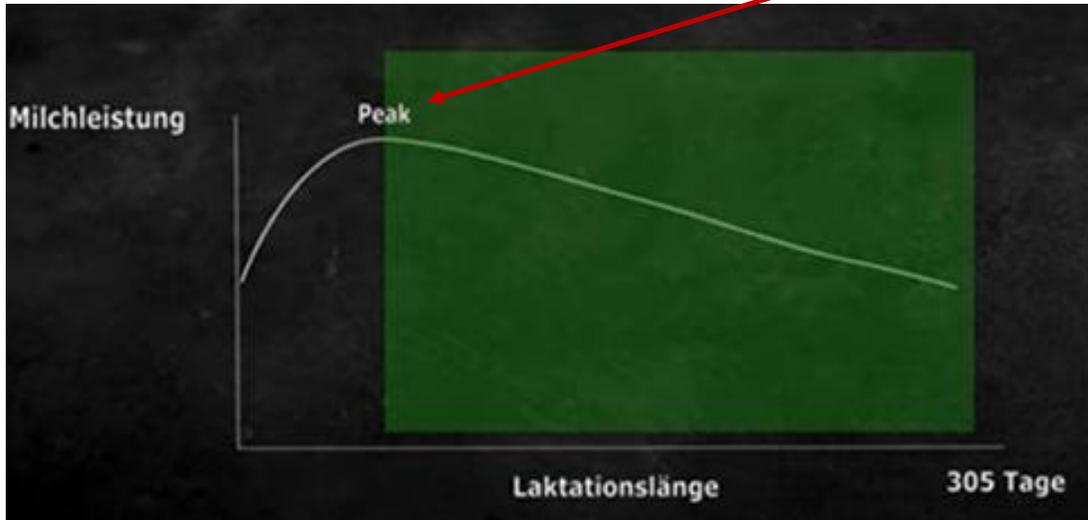
Genetischer Hintergrund:
L. Schaeffer: „Different genes are switched on or are switched off“

Offizielle Zuchtwertschätzung für Persistenz bei HF in Deutschland

- eingeführt zum ZWS-Termin 04/2023 (der sog. **RZPersistenz**)
- **Ziel ist, auf mehr Milchleistung in verlängerten Laktationen zu selektieren**

Aufrechterhaltung der Milchleistung nach dem **Peak**

...die Aufrechterhaltung soll **über 305 Tage** hinausgehen!

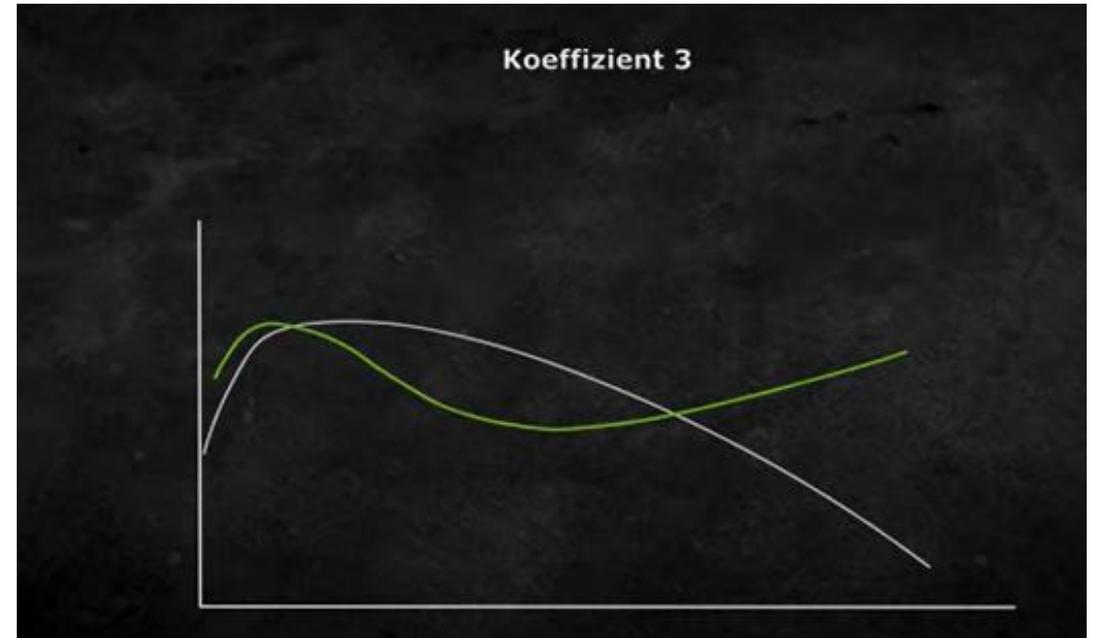
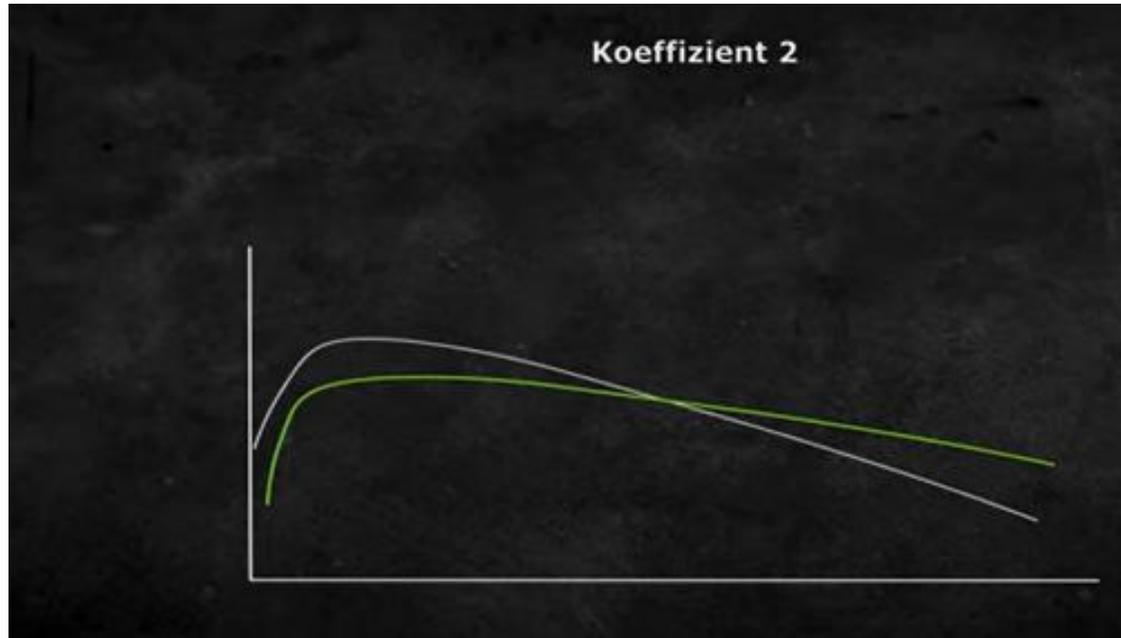


Genetische Laktationskurven für Produktionsmerkmale in der offiziellen Zuchtwertschätzung berücksichtigen nur eine Laktationslänge bis zum Tag 305.

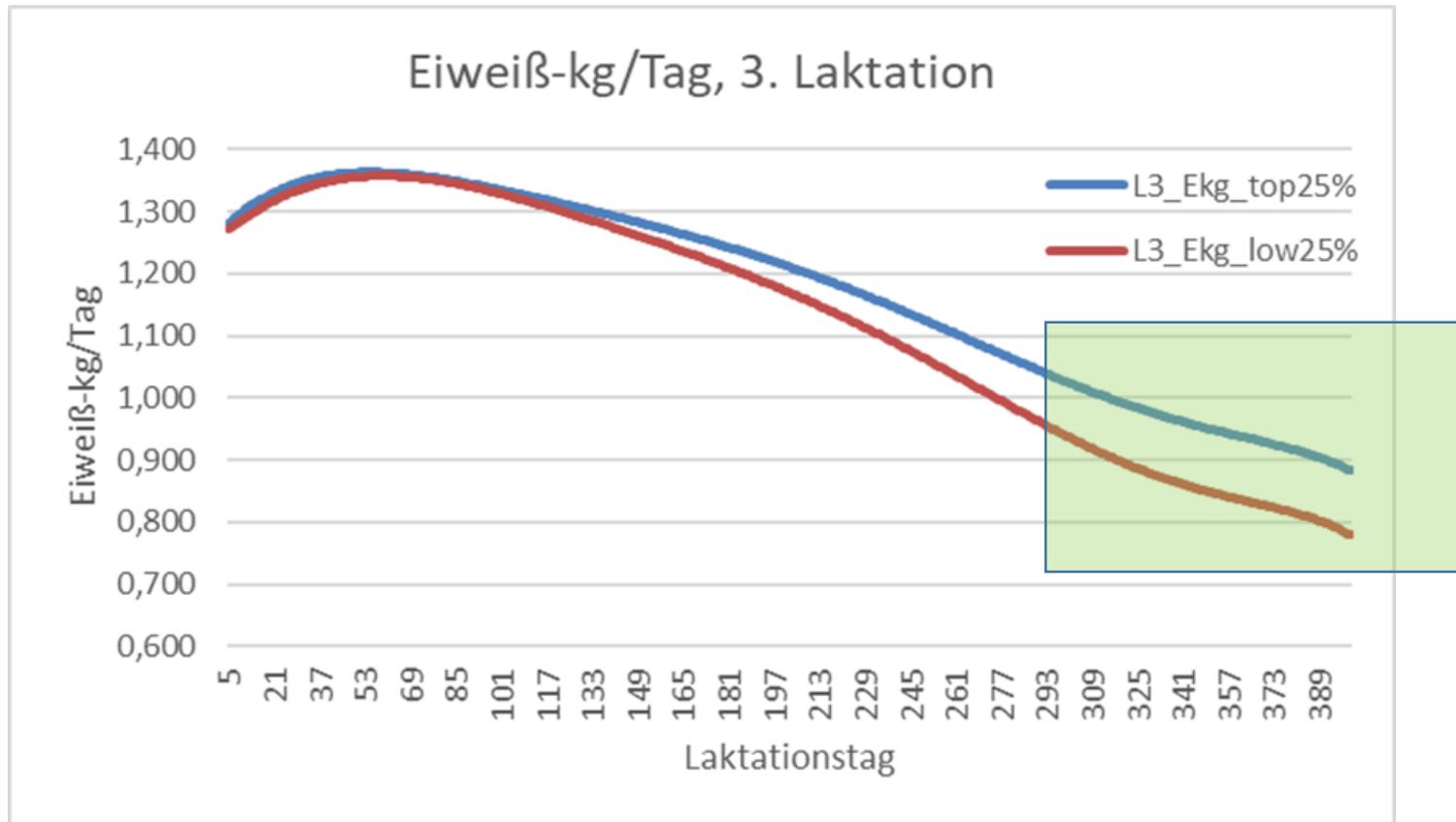
Wie findet man nun die genetische Leistungsüberlegenheit darüber hinaus?

Deshalb: Genaue Analysen der genetischen Laktationskurven

- 2 Koeffizienten wurden gefunden, die die gewünschte Form der Laktationskurve bestimmen (also eine Steigerung der Milchleistung zwischen Tag 150 und Tag 305)
- Diese beiden Koeffizienten wurden in der Zuchtwertschätzung für Persistenz berücksichtigt (mittels Selektionsindex aus den 3 Merkmalen Milch, Fett und Eiweiß aus den ersten 3 Laktationen)



Praxisvalidierung: Wie passen RZPersistenz und Töchterleistungen zusammen?



Überlegenheit der Töchter der top25%: 230 kg bis 600 kg Milch nach dem 305 Laktationstag

Abbildung 1: Mittlere phänotypische Laktationskurven bis Tag 400 für Eiweiß-kg in der 3. Laktation der Töchter von Schwarzbunten KB-Bullen mit Geburtsjahren 2013 bis 2016. Eingeteilt nach den besten (**top25%**) und schlechtesten (**low25%**) im **RZPersistenz**

Genomische Analysen für Persistenzmaße

- Inhalte der Masterarbeit von M. Göderz (2021), basierend auf den Daten des „Kuh-L“ Projekts
- 4 Persistenzparameter
- Schätzung von genetischen Korrelationen zwischen Persistenzparametern, Leistung und Tiergesundheit



Projekt Kuh-L (Kuh-Lernstichproben)



Förderverein
Bioökonomieforschung e.V.



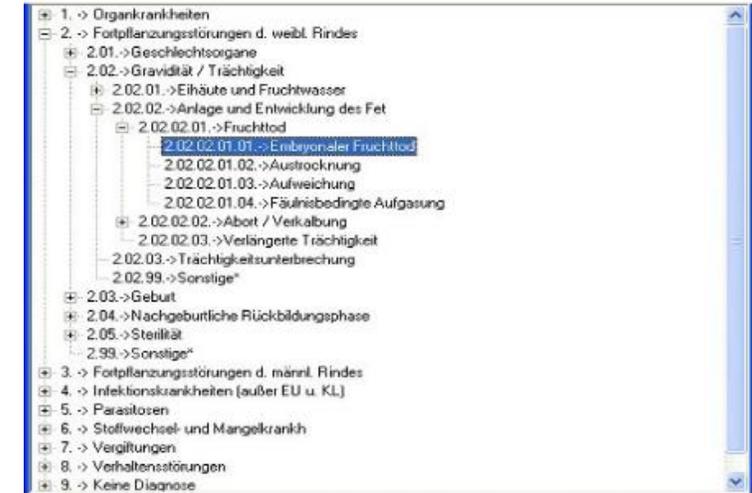
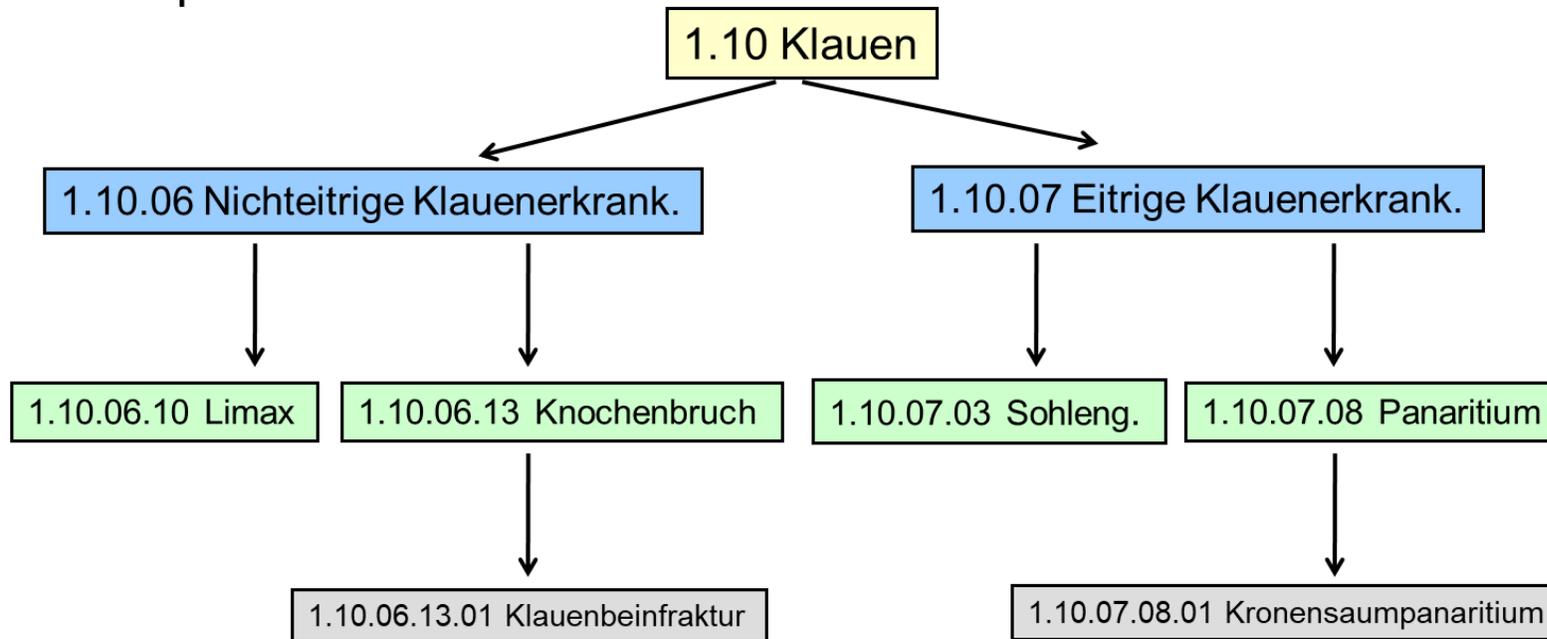
Verden (vit, F. Reinhardt & Team)
Gießen (JLU, S. König & Team)
Halle (MLU, H.H. Swalve & Team)



Kuh-L Projekt: Fokus auf Gesundheitsmerkmale

Datenerfassungssystem

- ❖ Diagnoseschlüssel nach Feucker und Staufenbiel (hierarchisches System zum Eintrag der Diagnosen)
Beispiel:



Die Persistenzmaße

Jamrozik et al. (1998):

$$P1 = M_{276} - M_{56}$$

Cole & VanRaden (2006):

$$P2 = \sum_{t=5}^{300} (D_t - D_0)(\mu_t - \mu_0)$$

CDN (2004):

$$P3 = \frac{Mkg_{280 \pm 10}}{Mkg_{60 \pm 10}}$$

} aus Laktationskurven

} Testtagsergebnisse
direkt

- SNP-basierte Heritabilitäten für Persistenzmaße (REML-Verfahren)
- genetische Korrelationen (Hasemann-Elston-Regression) zu Leistungen am ersten Testtag, Leistungen der ersten Laktation, Laminitis, Sohlengeschwüren und Ketose
- genomweite Assoziationsstudien (gemischt lineare Modelle) und Kandidatengensuche (Datenbank Ensembl Version 94, Zerbino et al., 2018)

SNP basierte genetische Parameter für die Persistenzmaße

Erblichkeiten

- P1: **0,15** (0,02) P2: **0,17** (0,01) P3: **0,13** (0,03) P3z: **0,15** (0,03)

Genetische Korrelationen zwischen den Persistenzmaßen

	PERS1	PERS2	PERS3
	r_g (SE)	r_g (SE)	r_g (SE)
PERS2	0,97 (0,01)		
PERS3	0,98 (0,06)	0,99 (0,06)	
PERS3z	0,96 (0,06)	0,96 (0,07)	0,99 (0,03)

Genetische Korrelationen zwischen Persistenzmaßen und Leistung und Gesundheit

	PERS1	PERS2	PERS3	PERS3z
Milch-kg TT 1	-0,10	-0,11	-0,13	-0,14
Milch-kg 305	0,40	0,48	0,64	0,68
Mastitis Tag 1-60	-0,11	-0,13	-0,26	-0,36
Mastitis Tag 61-305	-0,20	-0,18	-0,19	-0,20
Sohleng. Tag 1-60	-0,30	-0,19	-0,19	-0,13
Sohleng. Tag 61-305	-0,30	-0,20	-0,31	-0,21
Ketose Tag 1-60	-0,21	-0,20	-0,17	-0,18

Genomweite Assoziationsstudien für Persistenzmaße

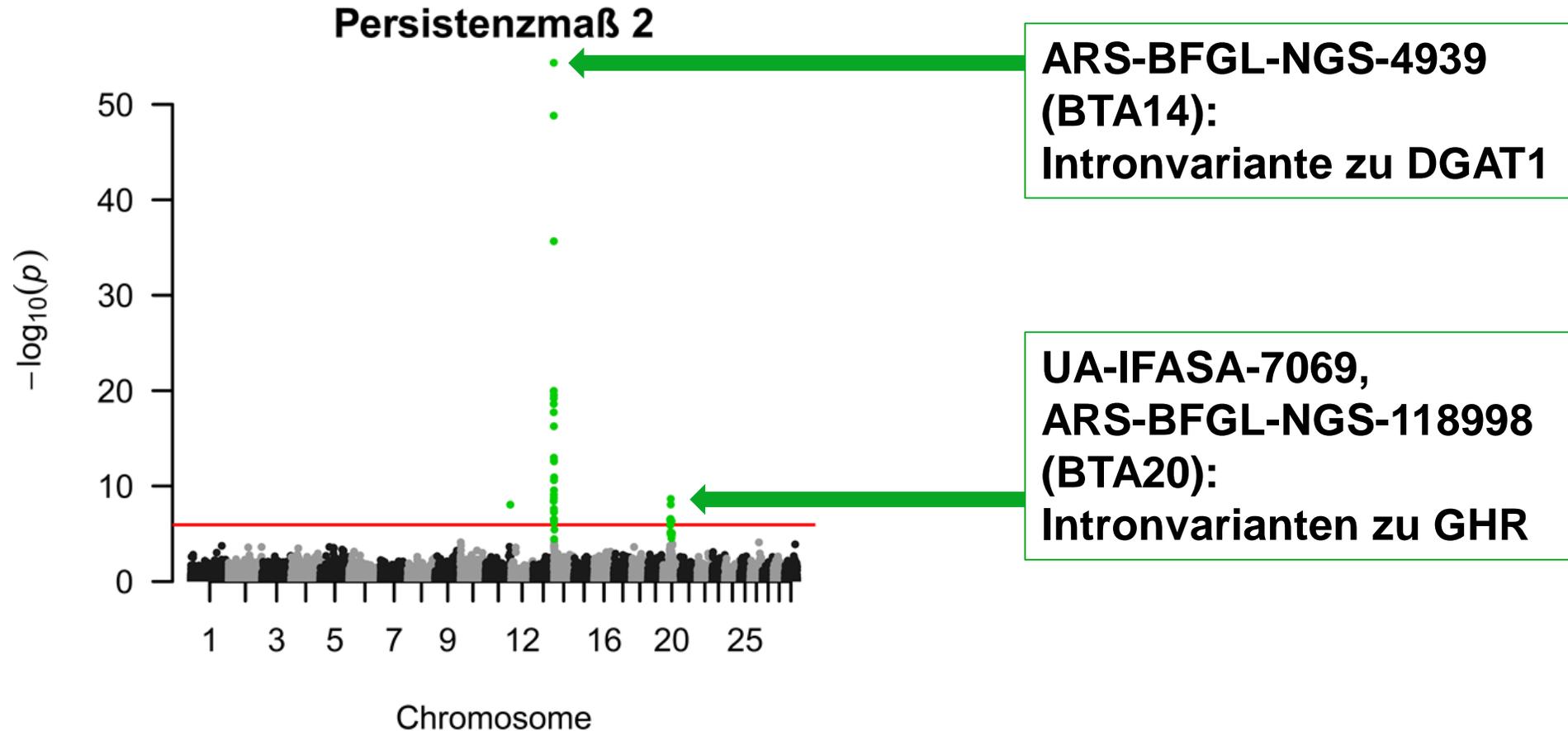


Abbildung 1: Manhattan-Plot und QQ-Plot der GWAS zu P2. Manhattan-Plot: Grüne Punkte: Signifikant assoziierte SNP nach False-Discovery-Rate; rote Linie: Signifikanzschwelle nach Bonferroni-Korrektur.

GreenDairy: Ein reales Selektionsexperiment

Fragestellung: Zucht auf **hohe Einsatzleistung**: Wie reagieren auf hohe Milchmenge selektierte HF-Kühe bzgl. ihrer Leistungen und funktionalen Merkmale bei **verschiedenen Fütterungsbedingungen**?



Gladbacherhof der Uni Gießen

Neuer Versuchsstall mit 2 Sub-Herden ab März 2022;

Herde A: 60 HF-Kühe „high Input“

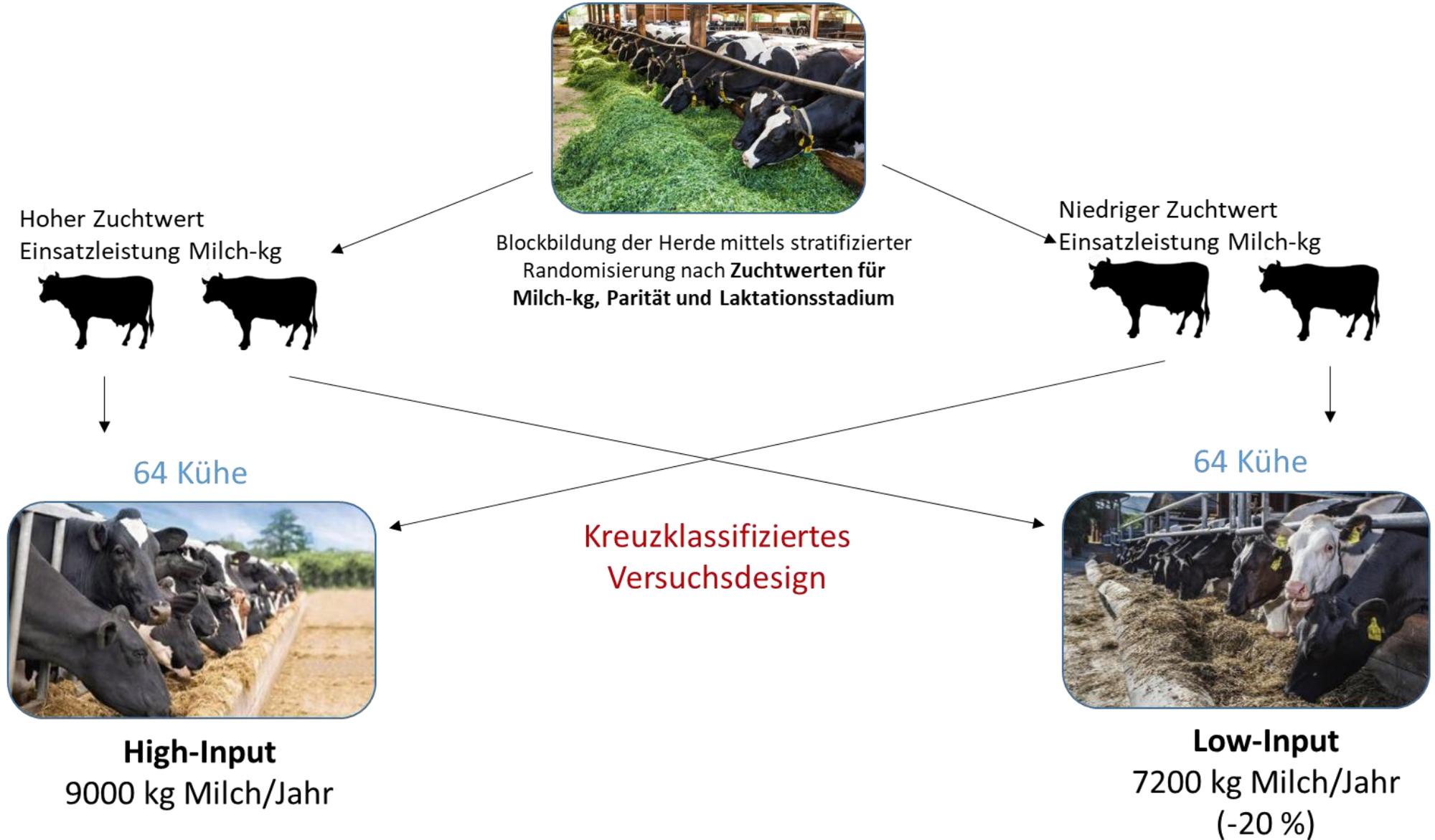
Herde B: 60 HF-Kühe „low input“

Ausgestattet mit innovativer Messtechnik (Melkrobotern, Sniffer-Methan, Futteraufnahme, Gewichte, **Klimaregulation, Metabolomdaten, Genomsequenzen**)

Der Gladbacherhof



Gruppierung der Kühe für das Kernexperiment



Einige Ergebnisse während der „stressigen Umstellungsphase“ (= Jahr 1 der Gruppeneinteilung)

Hier: Leistungsniveau

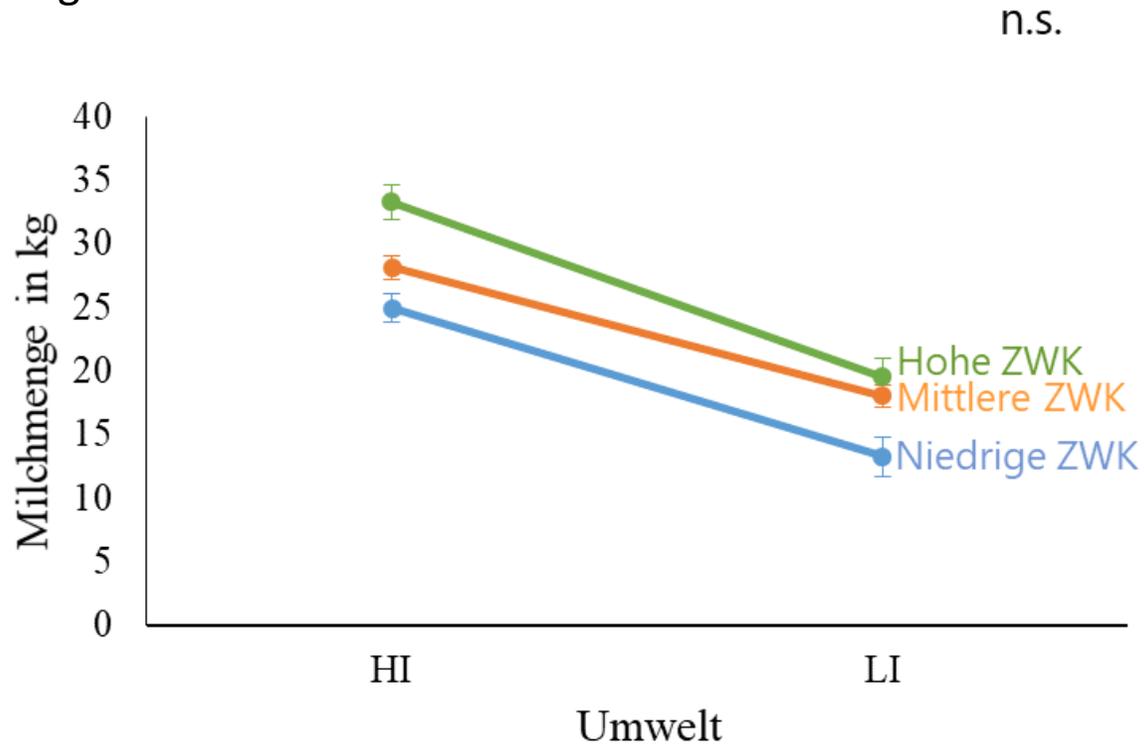


Abb.: Tägliche Milchmenge in der high-Input (HI) und low-input (LI) Gruppe innerhalb von Zuchtwertklassen (ZWK) für Einsatzleistung

Einige Ergebnisse während der „stressigen Umstellungsphase“ (= Jahr 1 der Gruppeneinteilung)

Hier: Merkmale der Körperkondition

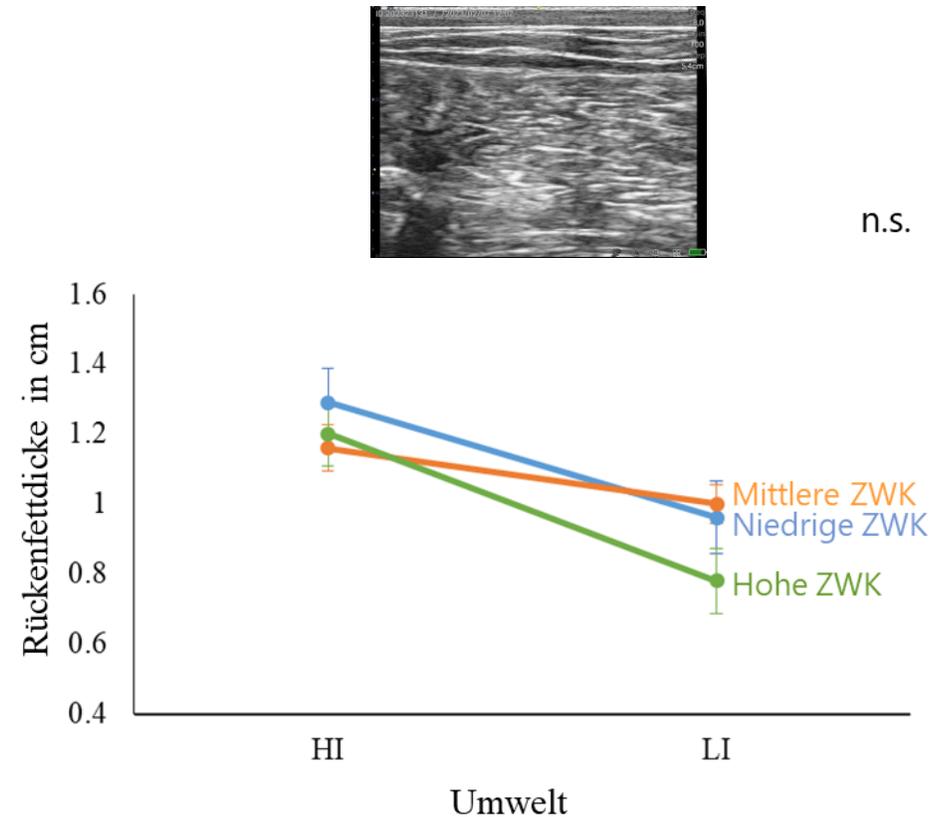
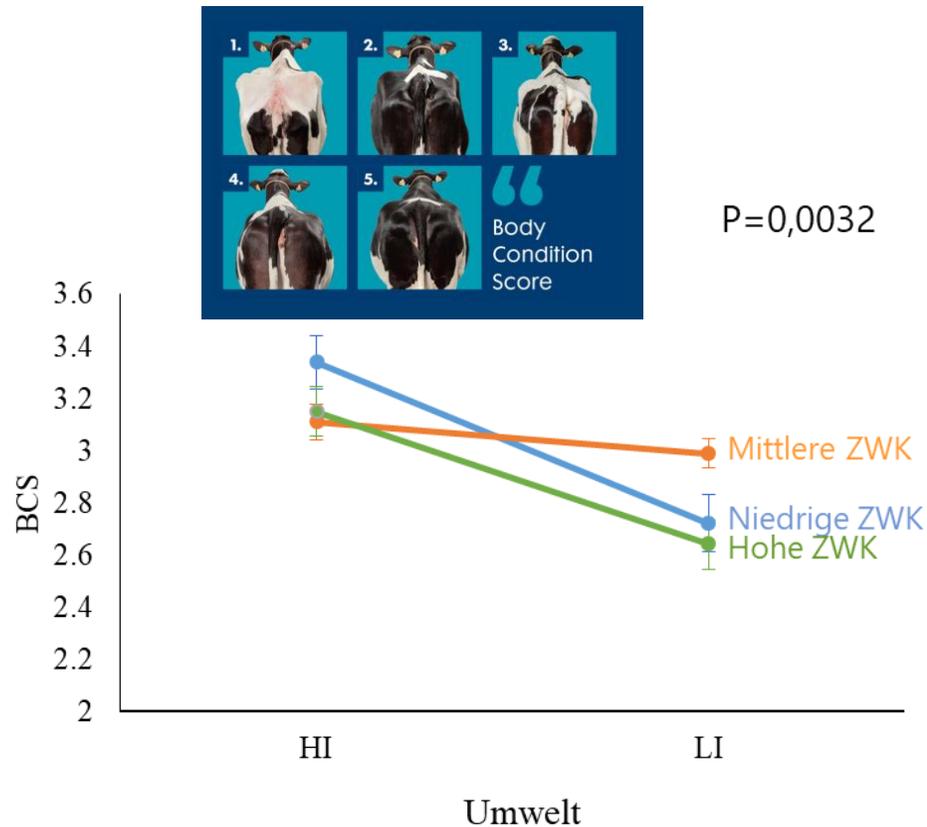


Abb.: BCS und Rückenfetticke in der high-Input (HI) und low-input (LI) Gruppe innerhalb von Zuchtwertklassen (ZWK) für Einsatzleistung

Einige Ergebnisse während der „stressigen Umstellungsphase“ (= Jahr 1 der Gruppeneinteilung)

Hier: Gesundheitsindikatoren

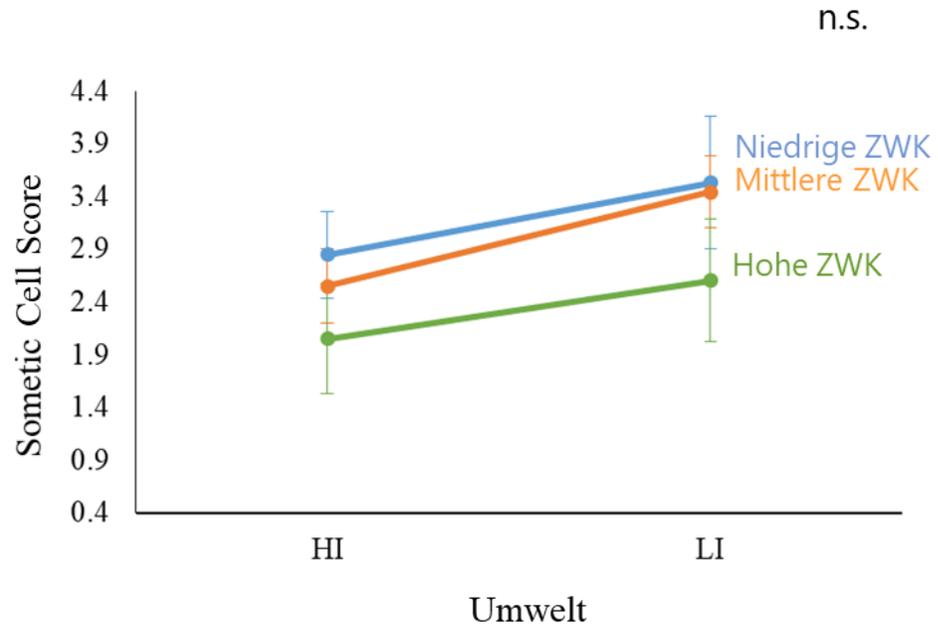


Abb.: Zellzahl in der high-Input (HI) und low-input (LI) Gruppe innerhalb von Zuchtwertklassen (ZWK) für Einsatzleistung

Einige Ergebnisse während der „stressigen Umstellungsphase“ (= Jahr 1 der Gruppeneinteilung)

Hier: Gesundheitsindikatoren

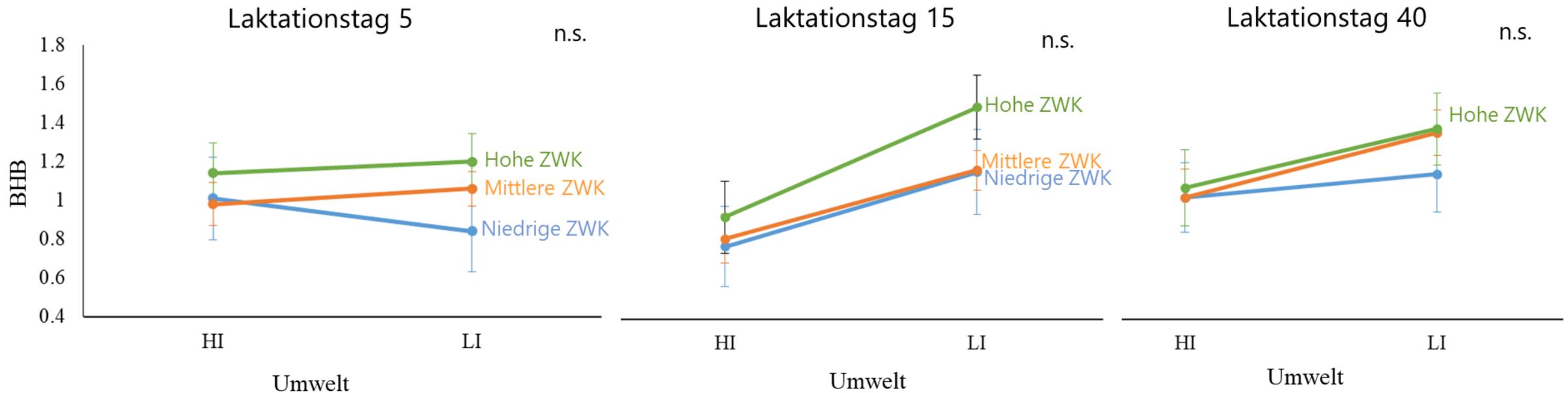


Abb.: Beta-Hydroxybuttersäure (BHB) in der high-Input (HI) und low-input (LI) Gruppe innerhalb von Zuchtwertklassen (ZWK) für Einsatzleistung

Einige Ergebnisse während der „stressigen Umstellungsphase“ (= Jahr 1 der Gruppeneinteilung)

Hier: Fruchtbarkeit

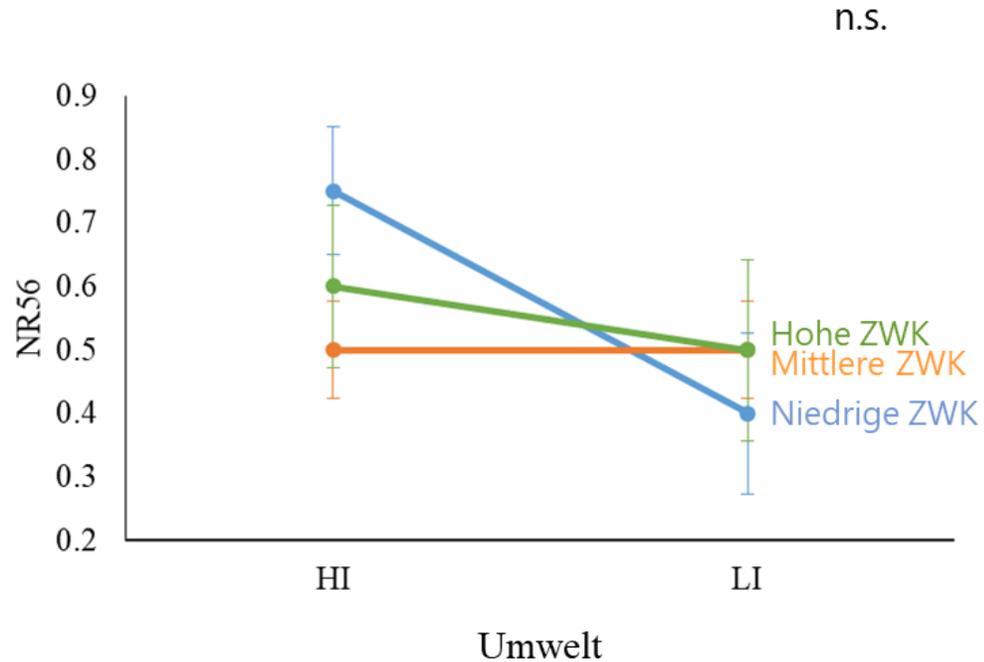


Abb.: Non-Return-Rate nach 56 Tagen in der high-Input (HI) und low-input (LI) Gruppe innerhalb von Zuchtwertklassen (ZWK) für Einsatzleistung

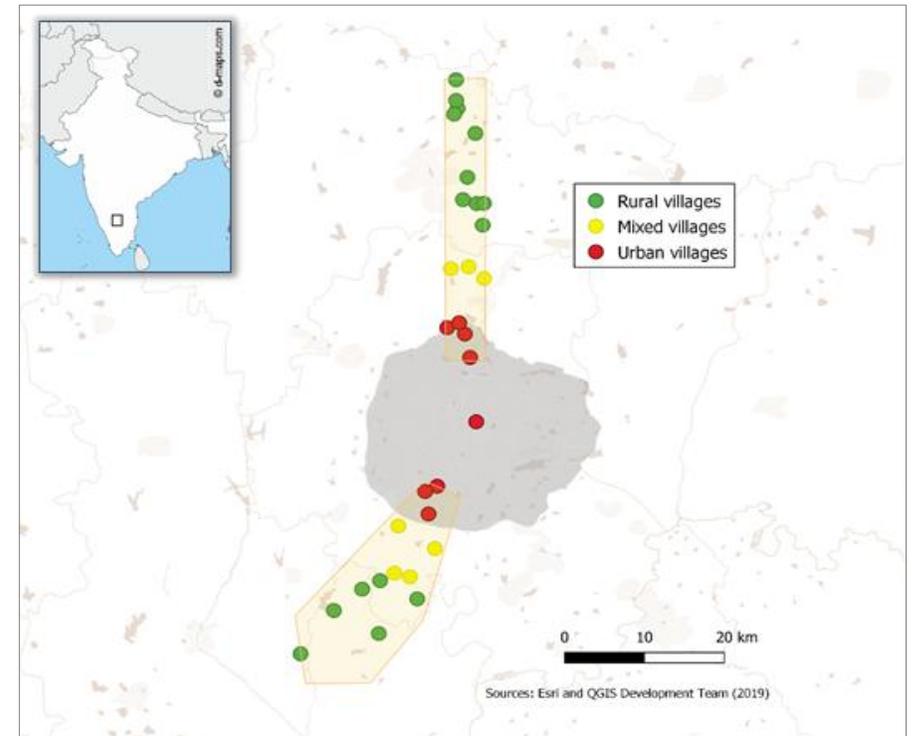
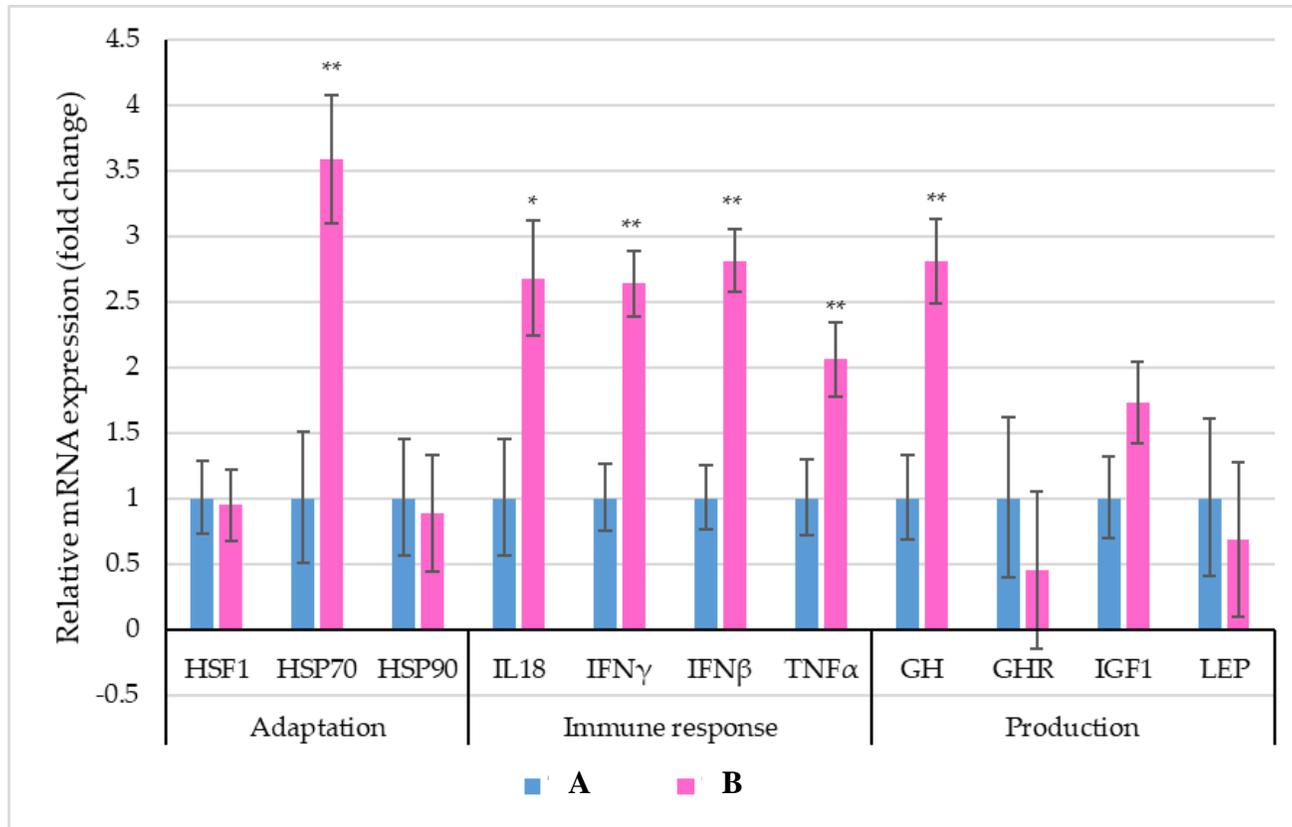
4 x Stress: Einsatzleistung, Hitze, Stadt, Schwermetalle im Futter

Focus on a really **heat stress challenging environment**:

The **megacity Bangalore** in Southern India

DFG-research unit FOR 2432/1/2/3: "Social-ecological systems"

Clusterbildung: Cluster **A** = „kein Stress“ / Cluster **B** = Stress

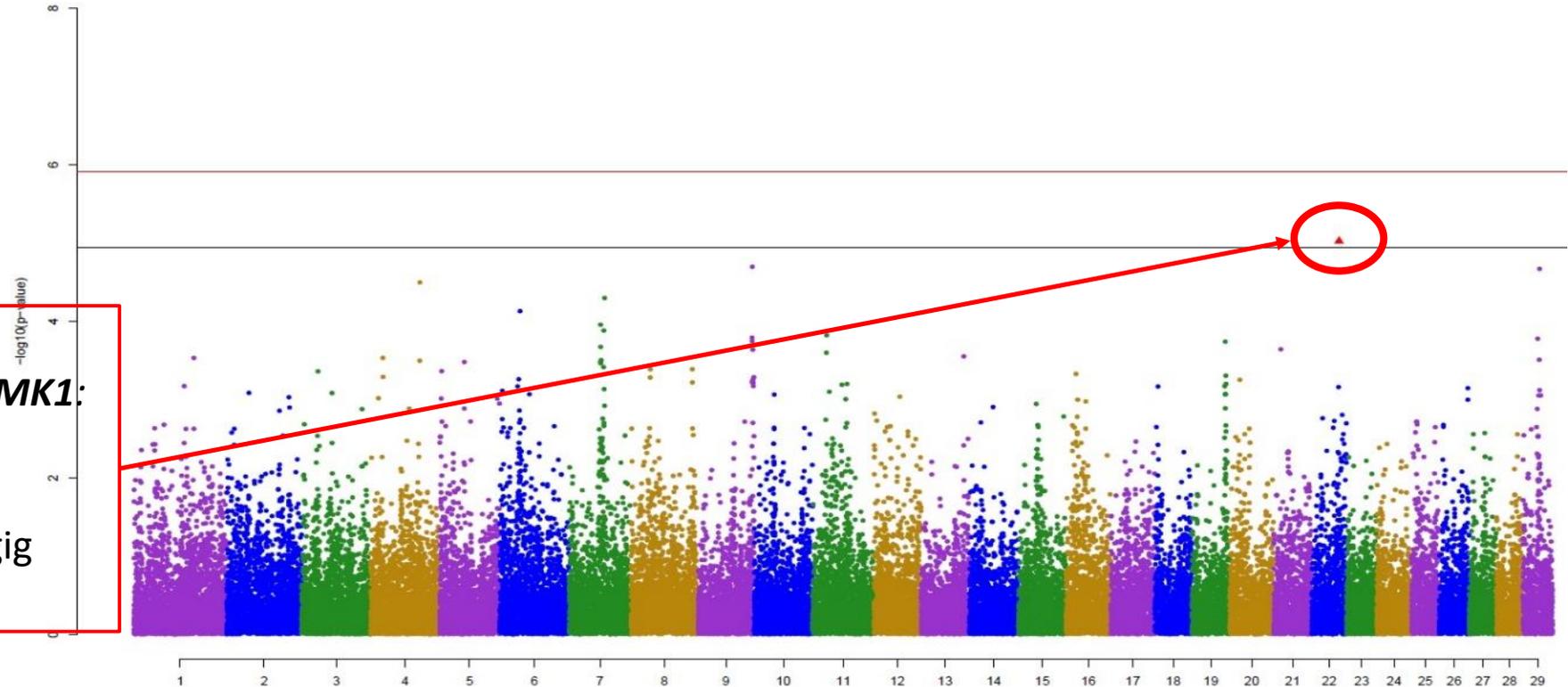


Genomweite Assoziationsstudien mit „Stressinteraktionen“

Ziel: Identifizierung von SNP, die nur in Cluster B (= unter Stress) signifikant sind

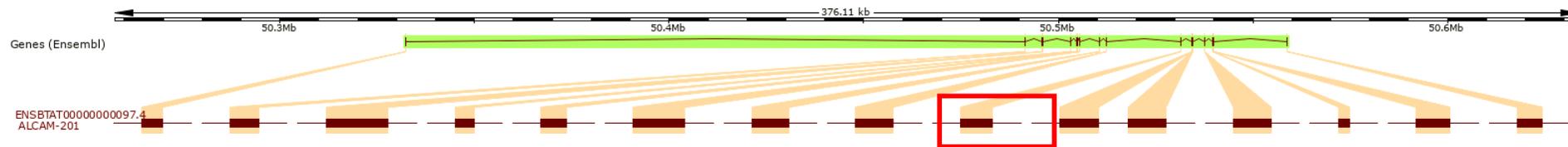
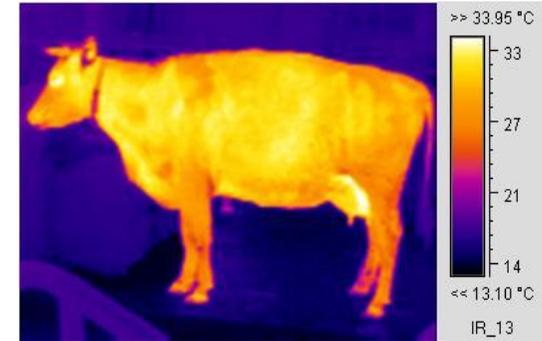
Programmpaket *GWASInter.R* (Yin und König, 2022)

SNP ARS-BFGL-NGS-16330
auf **Chromosom 22** im Gen **HEMK1**:
Ratten, Mäuse, Mensch:
Wesentliche Rolle
im Immunsystem, aber abhängig
von den **Umweltbedingungen**



Sequenzierung von stresstoleranten Kühen für das *HEMK1* Gen

Auswahl von extremen Kühen für ein “**selective sequencing**” basierend auf **extremen Phänotypen** für physiologische Merkmale (Wärmebilder, Respirationsrate, Körpertemperatur, Blutmetaboliten)



Sequencing of all 15 exons for a sample of 32 extreme heat resistant cows

SNP rs209844998 located in exon 9 displays an interesting genotype distribution:

- 28 cows with **genotype AA**
- only **4 heterozygous** cows
- **no** genotype TT

HEMK1 Gen: Allelfrequenzen des SNP rs209844998
beim *Deutschen Schwarzbunten Niederungsrind* (DSN)

1965



DSN-Kuh „Paula“
Vater „Troll“

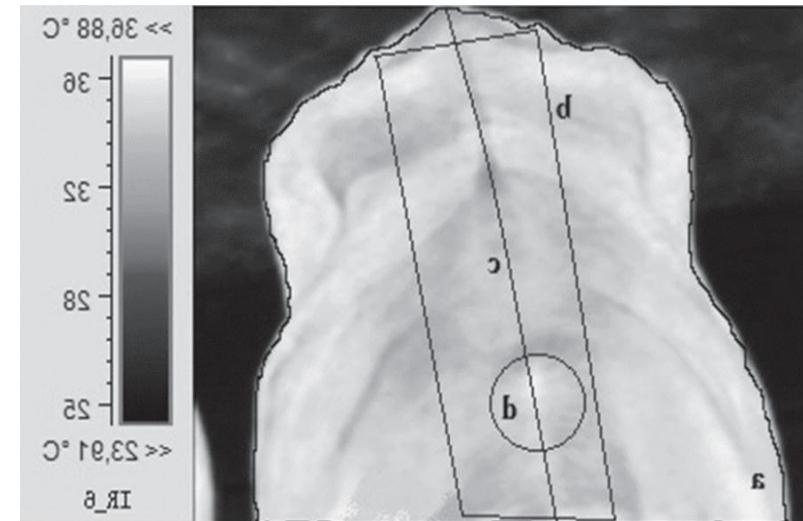
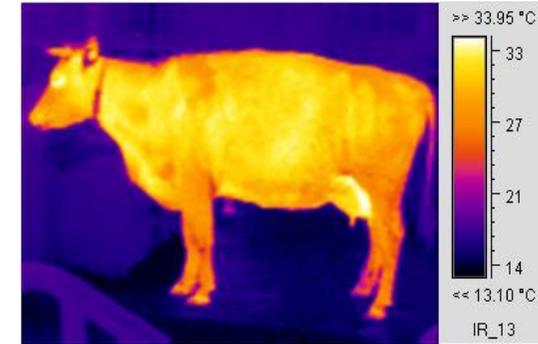
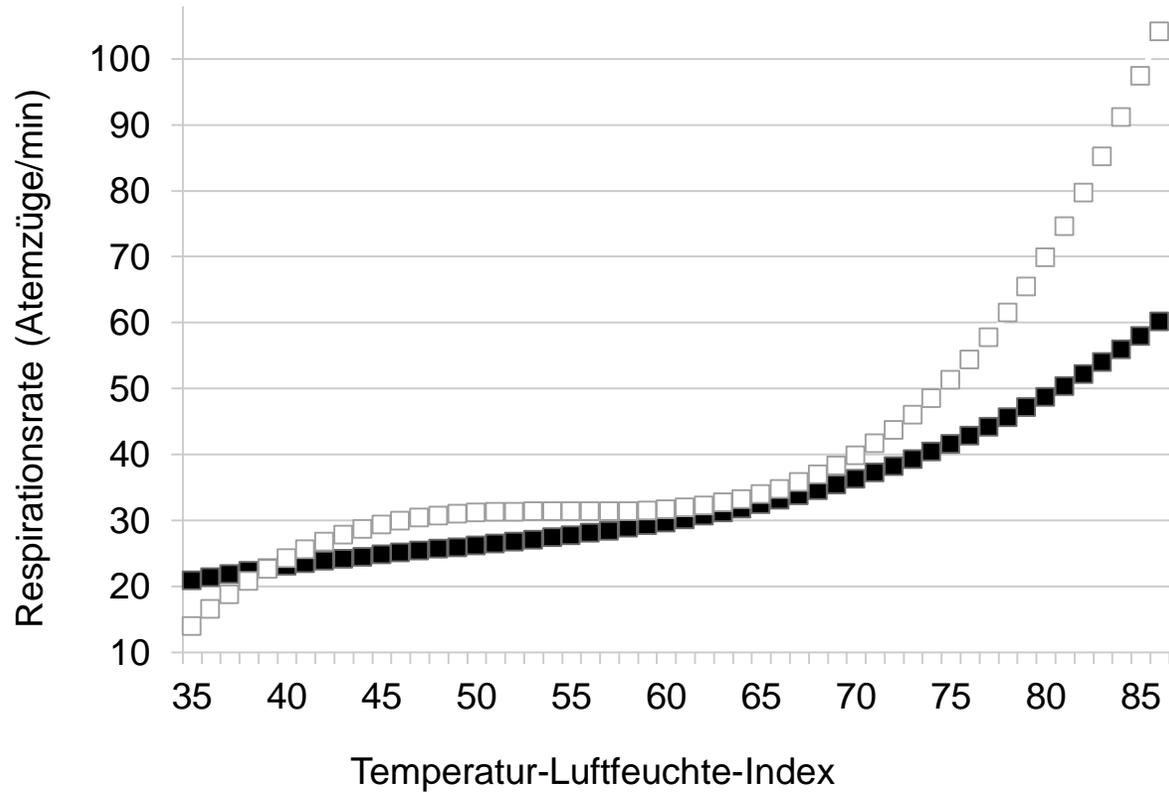
1995



HF-Kuh „Pritti“
Vater „Dale“

Rasse- bzw. Linienvergleiche

- 683 HF und 455 DSN Kühe
- Datenerfassung in 10 Herden in DEU, NLD, Polen (Kreuzklassifizierung = nur Herden mit beiden Rassen)



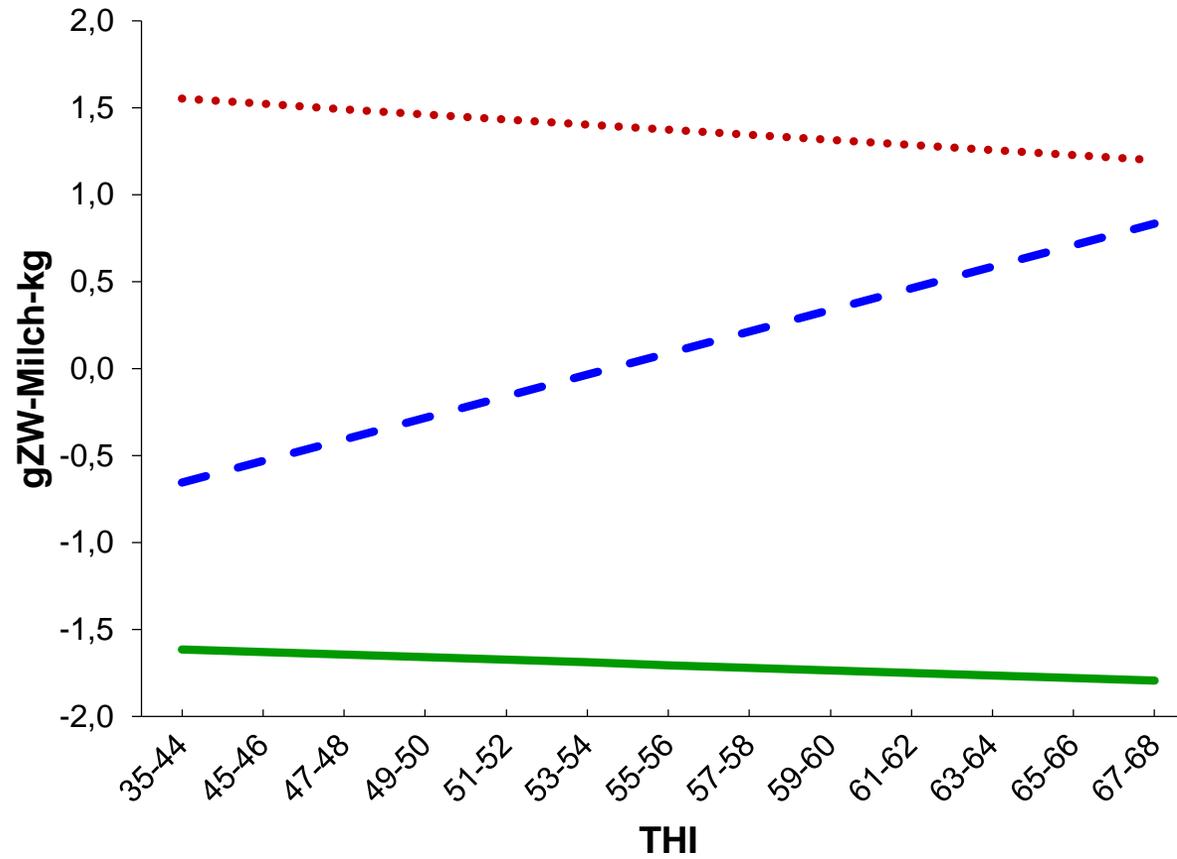
Findung resilienter und robuster Bullen und Kühe

- Der Zuchtwertschätzansatz für **Persistenz** funktioniert auch für Merkmalsreaktionen entlang von **Umwelt- oder Stressgradienten**
- Das heißt im Kontext von Hitzestress: Anstatt von Zuchtwerten in Abhängigkeit vom **Laktationsstadium** studieren wir nun **Zuchtwerte** in Abhängigkeit der Temperatur oder **Temperatur-Luftfeuchte-Gradienten**
 - Berücksichtigung von 21 “Kuh-L” Herden mit automatischen Melksystem (AMS) (Lely Astronaut Roboter)
 - Installation von Klimadatenlogger seit Juni / Juli 2023
 - Stündliche automatische Erfassung von Stalltemperatur und Luftfeuchte in
 - Merkmal: Tägliche Milchmenge, Eiweißmenge, Fettmenge, Zellzahl je Besuch und Milchtemperatur
 - Berechnung des durchschnittlichen THI 1 bis 3 Tage vor dem Testtag
 - Aktueller Datensatz: 1,6 Mio. Beobachtungen (Melktage) von 4500 Kühen



Welcher von diesen 3 Bullen ist robust?

Hier: Bullenzuchtwerte für tägliche Milchmengen entlang des THI-Gradienten



Wie sind die genetischen Beziehung zwischen Leistung und Hitzetoleranz?



Prof. Ignacy Misztal
University of Georgia, Athens, GA
Studien zu ZWS-Hitzetoleranz seit 1999

Genetic Component of Heat Stress in Dairy Cattle, Parameter Estimation

O. Ravagnolo , I. Misztal¹

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75095-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75095-8)

[Get rights and content](#)

(*J. Dairy Sci.* (2000): 83, 2126-2130)

- Genau das Modell, das die AG Misztal vor 25 Jahren vorgeschlagen hat
- Merkmale wie gehabt, aber eine zusätzliche lineare Regression auf Hitzestress ab einer Hitzestressschwelle
- Ausschließlich Pedigree-Verwandtschaften

Genetischer Effekt Milch.-kg

Genetischer Hitzetoleranzeffekt

$$y_{ijklmn} = Lac_i + RTD_j + Daytime_k + DIM_l + a_m + f(i) \times v_m + p_m + f(i) \times q_m + e_{ijklmno}$$

Genetische Korrelationen zwischen Produktionsmerkmalen und Hitzetoleranz

genetische
Korrelationen
zwischen allg.
Zuchtwert und
Hitzetoleranz-
zuchtwert

THI 1-3	Milk temp
σ_a^2	0.047
σ_{av}	-0.004
σ_v^2	0.002
σ_p^2	0.041
σ_{pq}	-0.002
σ_q^2	0.001
σ_e^2	0.185
r_g	-0.36

Milk kg	Fat kg	Protein kg
18.565	0.0374	0.0212
-0.324	-0.0002	-0.0006
0.033	0.0002	0.0001
26.226	0.0428	0.0270
-0.878	-0.0018	-0.0010
0.553	0.0009	0.0006
41.139	0.0782	0.0517
-0.41	-0.53	-0.42

Hitzetoleranzzuchtwerte für Bullen

Modellvariante B

→ mind. 20 Töchter in insg. 5 Betrieben

Vater	n Tö.	n Betr.	Milchtemperatur		Milch kg		Eiweiß kg		Fett kg	
			ZW*	ZW HT**	ZW*	ZW HT**	ZW*	ZW HT**	ZW*	ZW HT**
1	49	7	-0.146	0.069	5.42	-0.21	0.1746	-0.0080	0.0515	-0.0039
2	31	7	0.089	0.075	4.72	-0.16	0.1608	-0.0058	0.2056	-0.0036
3	66	5	0.015	0.063	3.44	-0.06	0.1600	-0.0032	-0.0847	-0.0004
4	52	6	0.201	0.100	4.08	-0.16	0.1358	-0.0054	0.0924	-0.0046
5	26	5	-0.290	0.073	6.29	-0.12	0.1943	-0.0059	0.0856	-0.0016
6	25	5	-0.053	0.070	-0.32	0.08	-0.0829	0.0033	-0.0963	0.0027
7	21	5	-0.036	0.076	9.99	-0.15	0.3275	-0.0078	0.4012	-0.0026
8	32	6	0.017	0.052	4.97	-0.17	0.1849	-0.0074	0.2269	-0.0037
9	56	5	0.029	0.051	11.32	-0.10	0.3315	-0.0070	0.3521	-0.0021

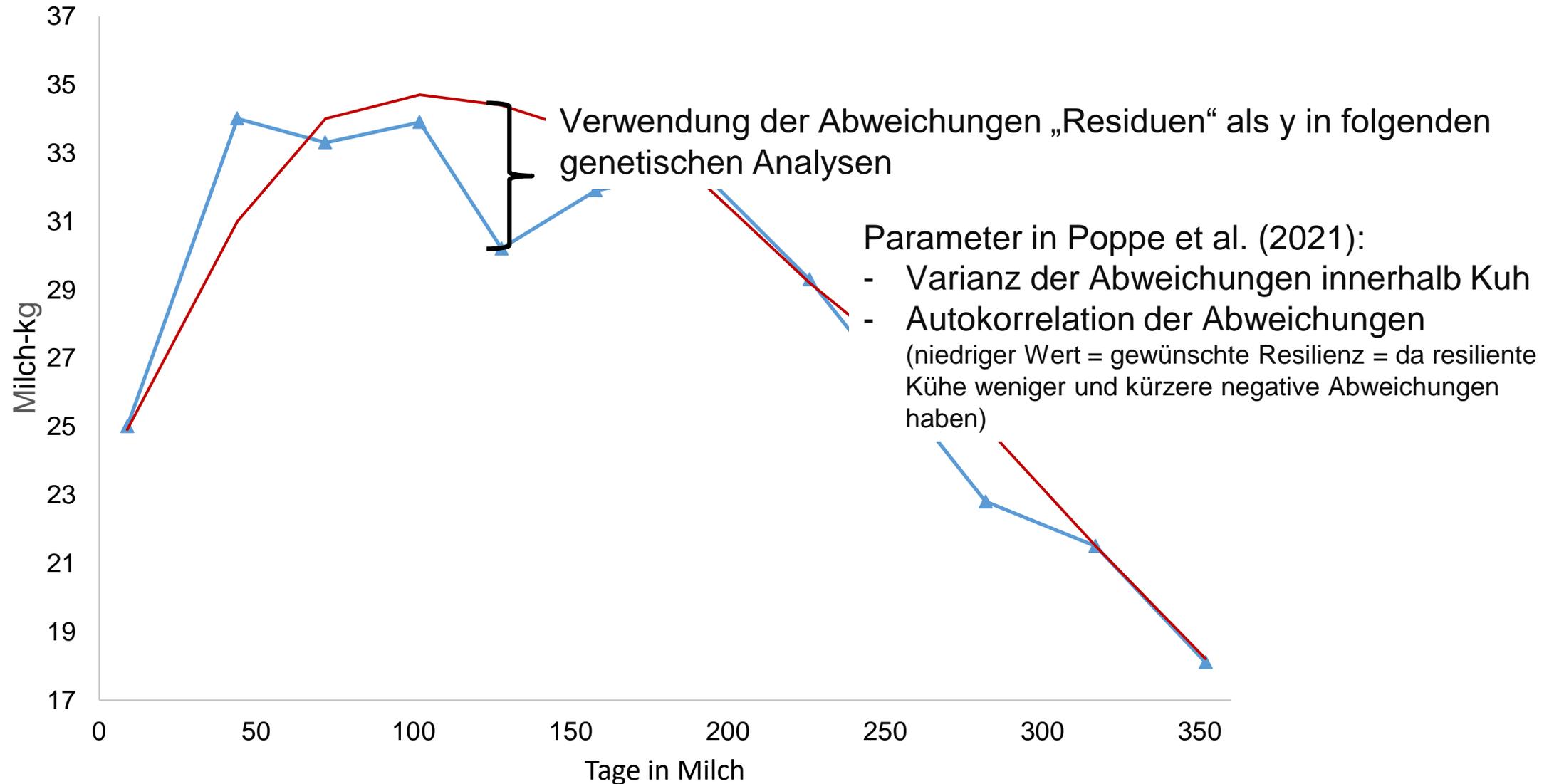
* ZW = Zuchtwert ohne Hitzestress

** ZW HT = Steigung des Zuchtwerts über THI 65 bis 77

Vater 1 würde im Vergleich zum Populationsdurchschnitt 5,42 kg mehr Milch vererben, wenn der THI ≤ 65 ist, aber wenn der THI auf 66 steigt, vererbt Vater 1 nur noch $5,42 - 0,21 = 5,21$ kg mehr Milch; wenn der THI = 75 ist, würde der ZW Milch-kg für den Vater $5,42 - 0,21 \cdot 10 = 3,32$ kg betragen.

Findung resilienter Bullen und Kühe (nach Poppe et al., 2020)

Weiterentwicklung: Simultane Berücksichtigung von **Persistenz** und **Hitzestress**



Berechnung von Residuen unter simultaner Berücksichtigung 2-er Stressoren:

Tage in Milch und Hitzestress (THI)

- Merkmal y = tägliche Milchmenge im AMS
- Gleich in Schritt 1 mit **DIM** und **THI** die „phänotypischen Kurven“ generieren
$$y = \mu + lp1_dim + lp2_dim + lp3_dim + lp4_dim + lp1_thi + lp2_thi + e$$
- Verwendung der Residuen = **Res_Milk_DIM_THI** zur Berechnung der Intra-Kuh-Varianz **LnVar**
- Schätzung der **genetischen Parameter** für **LnVAR** BLUPF90+ mit den fixen Effekten Roboter-Jahr-Saison, La-Nr, La-Länge (9 Klassen bis La-Tag 360)

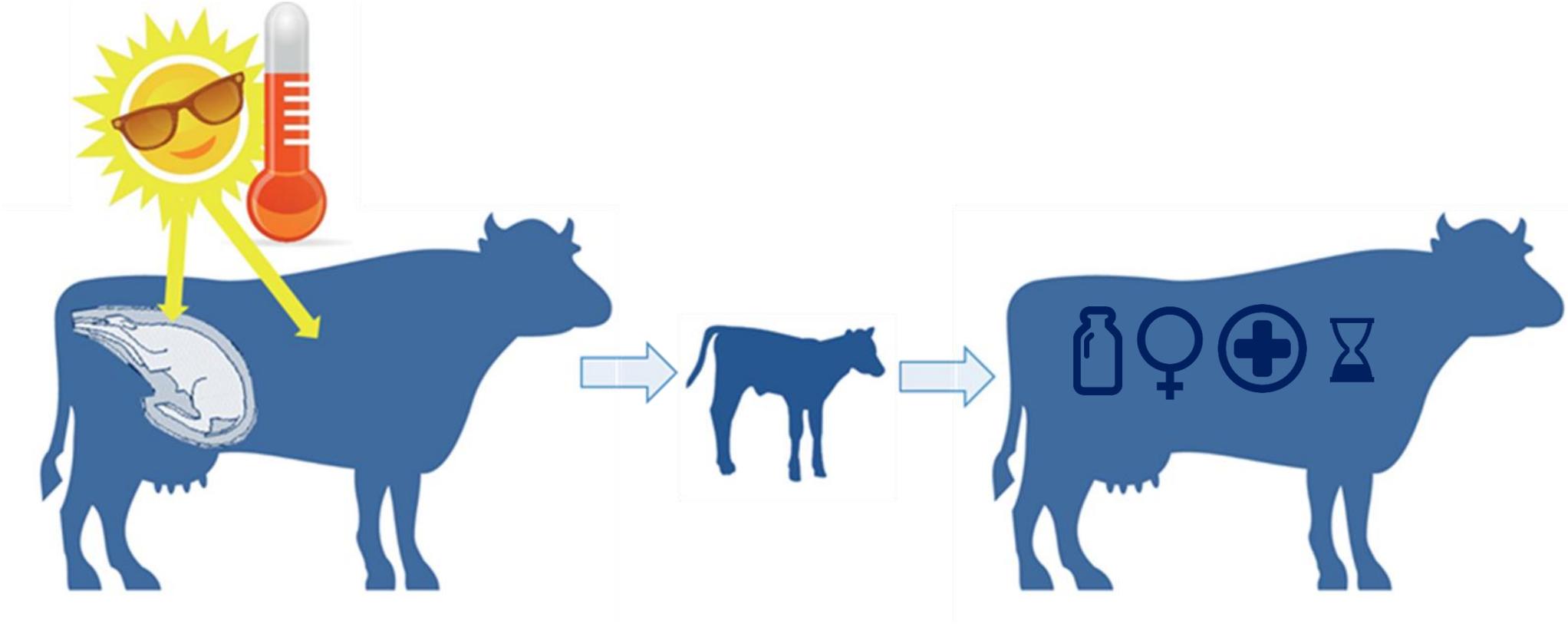
Interpretation der Zuchtwerte

- Berechnung der Summe der Zuchtwerte für Res_Milk_DIM ab THI 60
- Kühe mit $ZW_{\text{Res_Milk_DIM}} > 2$ → quadrierte Residuen = 4,18
- Kühe mit $ZW_{\text{Res_Milk_DIM}}$ von -0,0005 bis +0,0005 → quadrierte Residuen = 2,98
- Kühe mit $ZW_{\text{Res_Milk_DIM}} < -3$ → quadrierte Residuen = 17,23
- Kühe mit positiven Zuchtwert haben eine höhere Milchleistung unter Hitzestress (THI > 60) und höhere Laktationsleistungen
- Kühe mit Zuchtwerten nahe bei Null zeigen stabile Milchleistungen, unabhängig vom THI
- Kühe mit negativen Zuchtwert reagieren mit deutlicher Reduktion in der Milchleistung unter Hitzestress (THI > 60)

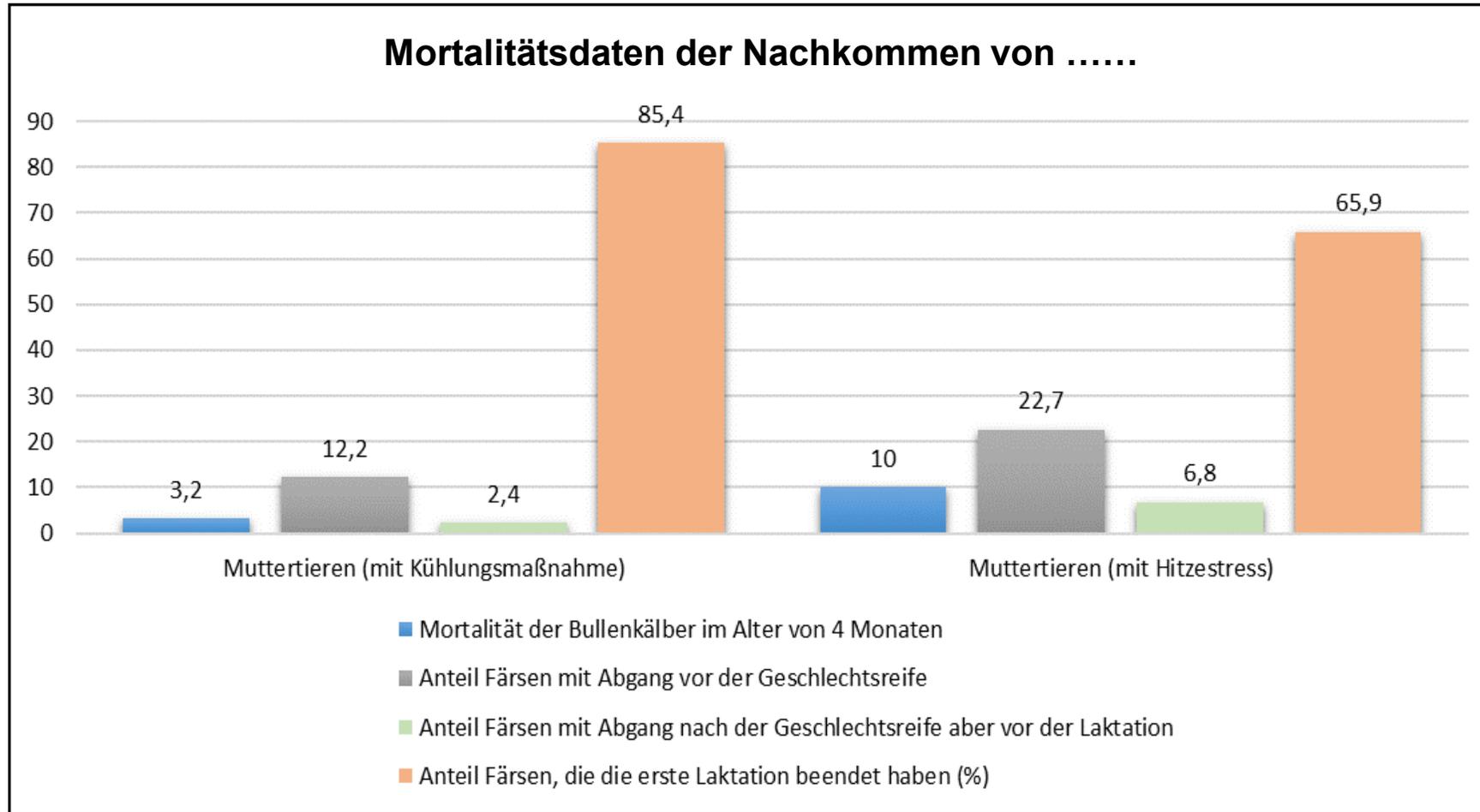
Genetische Parameter der Resilienzmerkmale

Merkmal	Matrix	Va	SE(Va)	Ve	SE(Ve)	Vp	h²	
LnVar	A	0,0578	0,0079	1,5254	0,0107	1,5832	0,0365	} $r_g = 0,14$
LnVar	H	0,0617	0,0073	1,5308	0,0103	1,5925	0,0387	
r _{auto}	A	0,0013	0,0004	0,0596	0,0021	0,0609	0,0213	} $r_g = 0,09$
r _{auto}	H	0,0015	0,0004	0,0517	0,0023	0,0532	0,0282	

Noch komplexer: Effekte von Stressoren bei hochleistender HF-Genetik über Generationen hinweg



Nutzungsdauer der Nachkommen in Abhängigkeit des THI von der späten Trächtigkeit



Modifiziert nach:

Monteiro et al. (2016): In utero heat stress decreases calf survival and performance through the first lactation. Journal of Dairy Science 99, S. 1 – 8.

Gibt es Langzeiteffekte verursacht durch Hitzestress in der Spätträchtigkeit?

- **Tierdaten:**

- 170.000 Holsteinkühe
- MLP-Daten aller hessischen Betriebe
- Kalbejahrgänge 2002 bis 2013

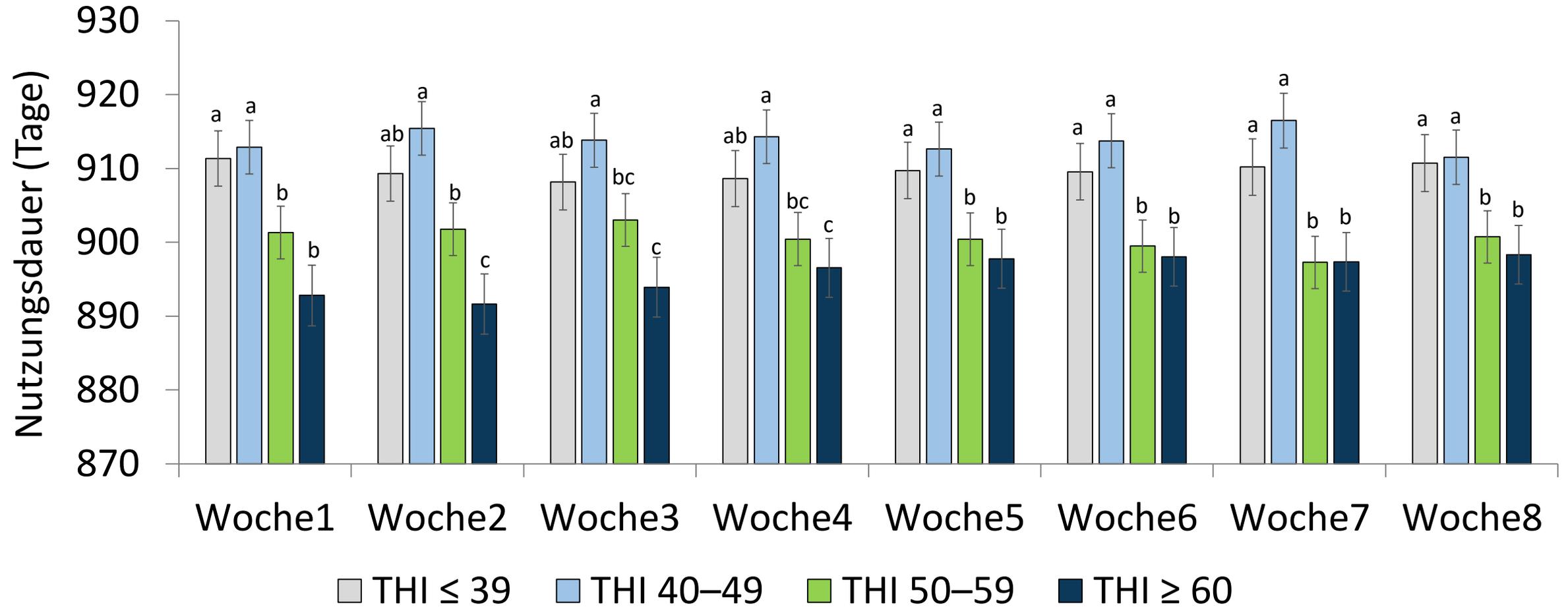
- **Klimadaten:**

- von nahegelegenen öffentlichen Wetterstationen
- durchschnittlicher THI während der letzten acht Trächtigkeitswochen
→ betrachtet in acht einzelnen Wochenintervallen



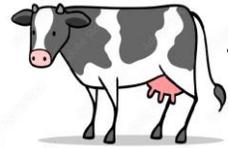
ØTHI	ØTHI	ØTHI	ØTHI	ØTHI	ØTHI	ØTHI	ØTHI
Tag 0-7 a.p.	Tag 8-14 a.p.	Tag 15-21 a.p.	Tag 22-28 a.p.	Tag 29-35 a.p.	Tag 36-42 a.p.	Tag 43-49 a.p.	Tag 50-56 a.p.

Nutzungsdauer der Nachkommen in Abhängigkeit des THI von der späten Trächtigkeit (Darstellung von LSMeans)

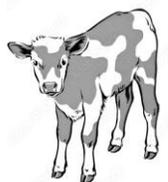
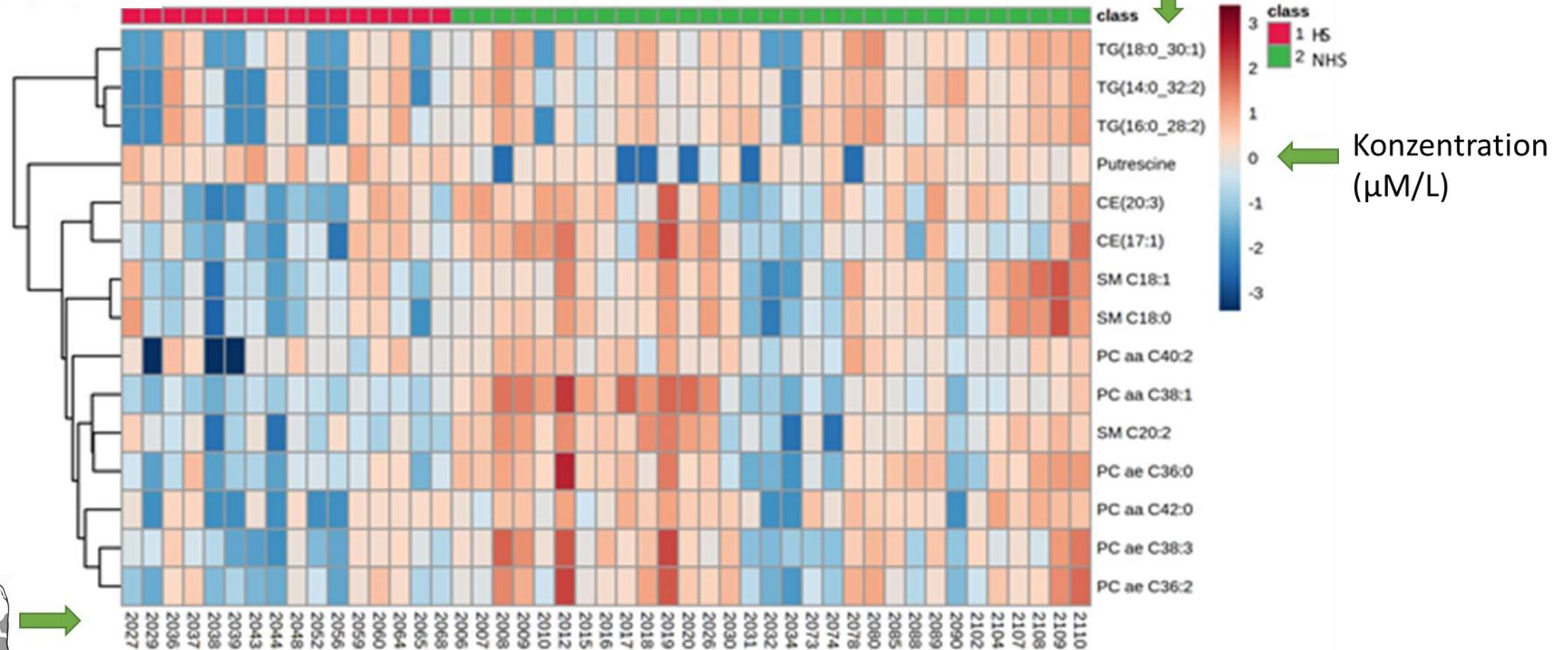


Zeitversetzter Hitzestress: Heatmap für Metabolitenkonzentrationen der Enkelinnen

Großmütter mit hohen ZW für
Einsatzleistung als Trockensteher

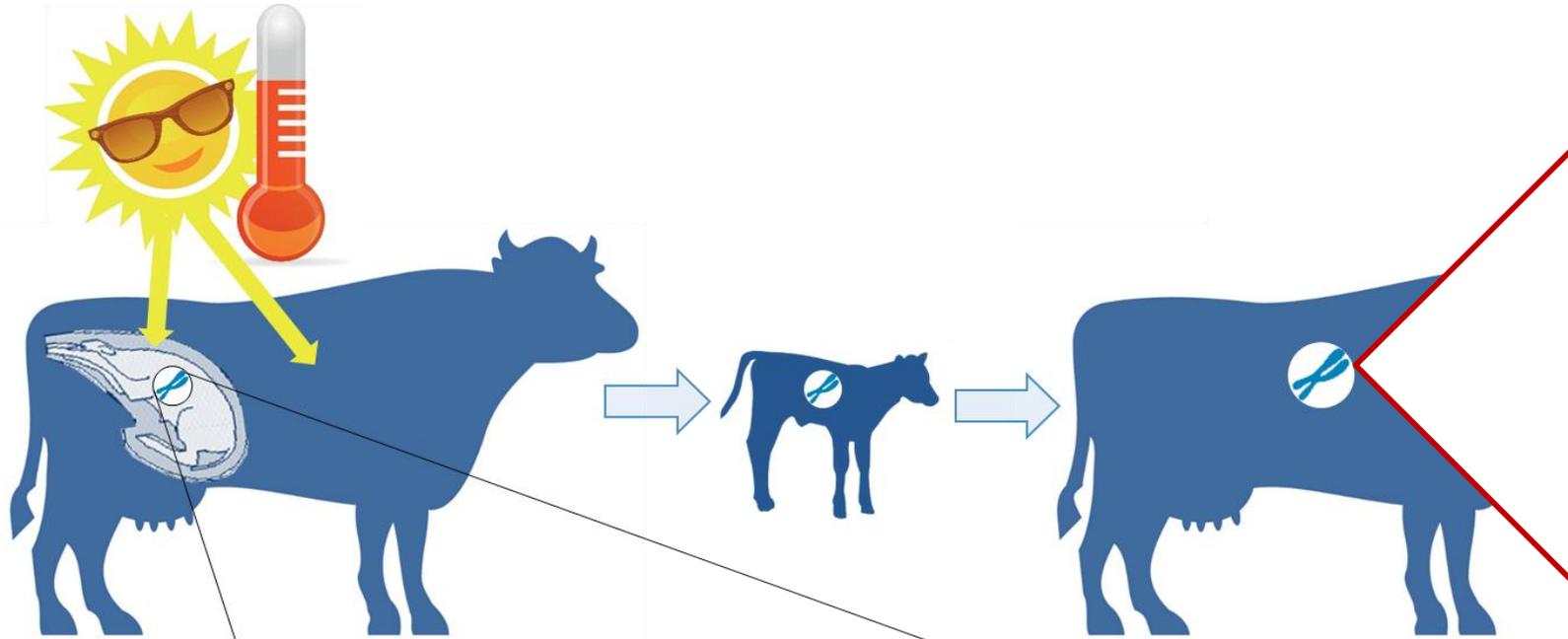


Blutmetaboliten



F2: Messung der Metaboliten bei den Enkelinnen

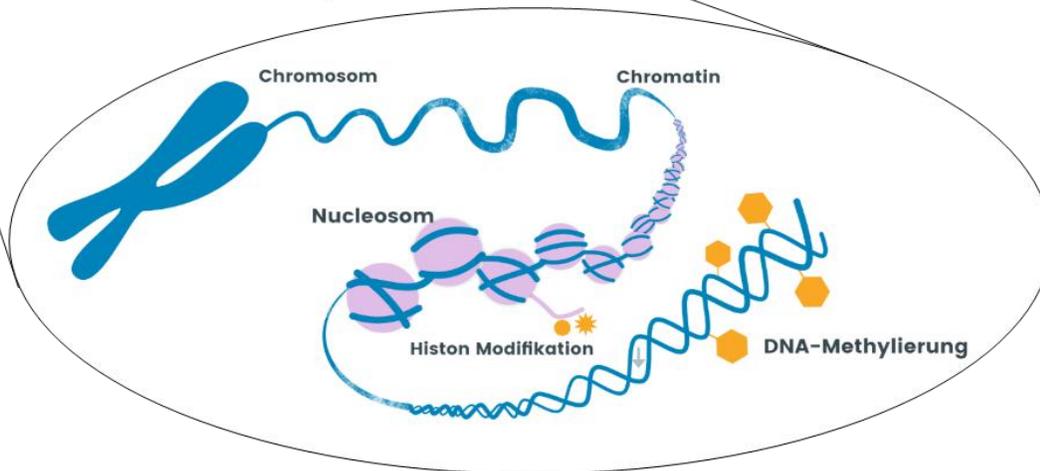
Ursache für zeitversetzte Hitzestresseffekte – Epigenetik?!



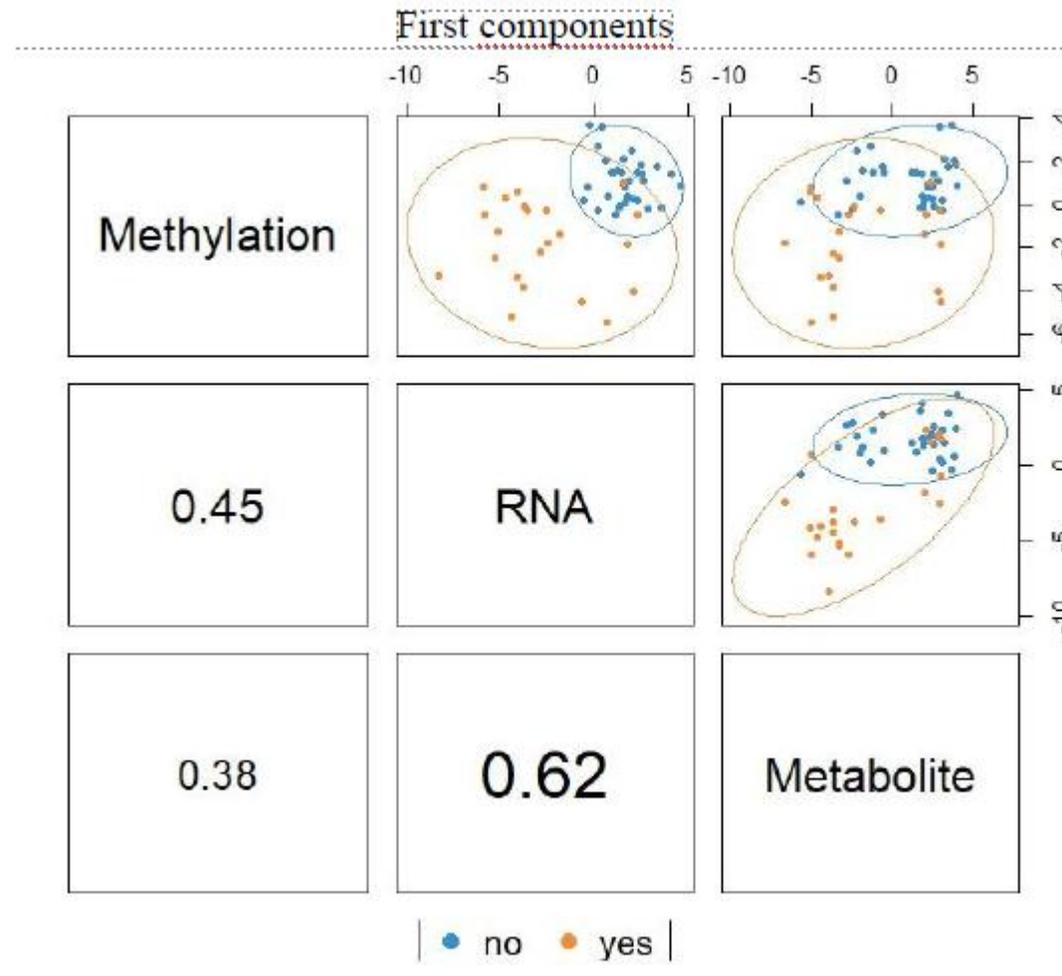
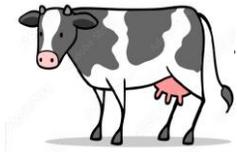
Werden die Histon-Modifikationen/
DNA Methylierungen auch an die
nächste Generation weitergeben?

Welche Chromosomensegmente sind
diesbzgl. am stärksten betroffen?

Das ist Gegenstand im aktuellen
DFG-Projekt „Multi-Omics-Analyse
der Auswirkungen von intra-uterinem
Hitzestress während der
Spätträchtigkeit bei Milchkühen auf
Leistungs- und Gesundheits-
parameter unter besonderer
Berücksichtigung des Metaboloms
und Epigenoms“

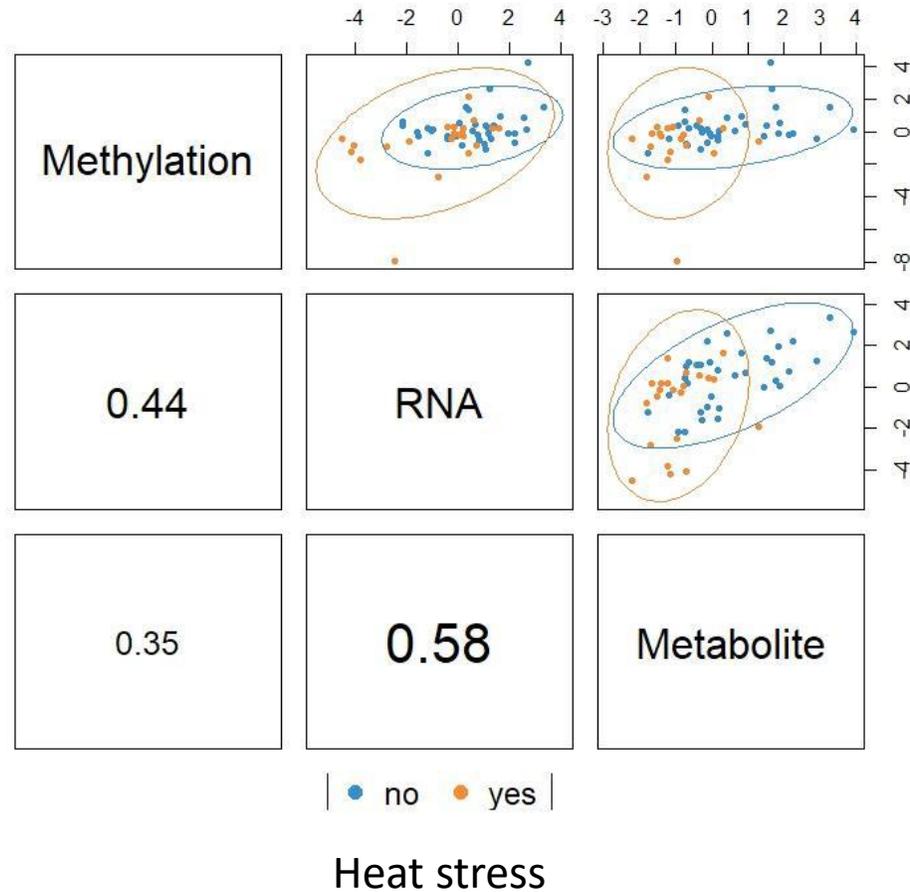
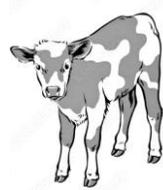


Direkter Hitzestress: Auswirkungen auf Kühe mit hohen Zuchtwerten für Einsatzleistung in Bezug zu Methylierungen, Genexpressionen und Metabolitprofilen



Heat stress

Zeitversetzer Hitzestress: Auswirkungen auf Nachkommen von Kühen mit hohen Zuchtwerten für Einsatzleistung in Bezug zu Methylierungen, Genexpressionen und Metabolitprofilen



Schlussfolgerungen

1. Zuchtwerte für Produktionsmerkmale im Laktationsverlauf sind variabel. Diese Information dient der Findung persistenter Bullen und Kühe
2. Darauf basierend: Weiterentwicklung zur Findung persistenter Bullen in Deutschland über 400 Laktationstage hinaus
3. Persistenz ist unerwünscht korreliert mit Einsatzleistungen, aber positiv mit Laktationsleistungen und Tiergesundheit
4. Selektionsexperiment auf Basis hoher Zuchtwerte für Einsatzleistung in Bezug zu Fütterung: Die „Milchgenetik“ hat Probleme mit Indikatoren der Stoffwechselstabilität (Ketose, BCS, Rückenfettdicke), aber eine noch extremere low-input Fütterung scheint die Situation nicht zu verschlimmern
5. Simultane Berücksichtigung mehrerer Stressoren: Interessante Einblicke in physiologische, metabolische molekulargenetische und epigenetischer Muster, auch über Generationen hinweg
6. ZWS-Persistenz: ==> der grundlegende Rechenansatz wird nun für die Findung hitzeloleranter und resilienter Genetik weiterentwickelt