

## 2. LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Peripartale Stoffwechselstörungen

Beim Rind konnte die Milchleistung unter anderem durch züchterische Maßnahmen seit 1950 um etwa 50 % gesteigert werden (Grunert, 1993). Diese Leistungssteigerung ging allerdings mit einer Zunahme des Auftretens bestimmter Krankheiten einher (Grunert, 1993, Mahlkow-Nerge, 2003). Heutzutage stellen daher die Gebärparese, das Lipomobilisationssyndrom und die Ketose sowie die Weide- bzw. Laktationstetanie bei Hochleistungskühen die häufigsten Stoffwechselstörungen im geburtsnahen Zeitraum dar (Stöber, 1978 a, Grunert u. Andresen, 1996, Bender, 2003). Sie treten oft gleichzeitig auf und sind prädisponierend für weitere Gesundheits- und Produktionsstörungen (Staufenbiel, 1999 a, Illek u. Doubek, 2002).

So kommt es im Rahmen der hypokalzämischen Gebärparese eher zu Störungen eines normalen Geburtsverlaufs (Oetzel, 1988). Ein Kalziummangel aber auch eine subklinische Ketose erhöhen zudem das Risiko für die Entstehung einer linksseitigen Labmagenverlagerung (Correa et al., 1993, Massey, 1993, Staufenbiel, 2001, Mahlkow-Nerge, 2003).

Untersuchungsergebnisse aus dem Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt in Mecklenburg-Vorpommern aus dem Jahr 2000 belegen, dass sich die Ursachen des Festliegens nicht nur auf akute Entgleisungen des Kalzium- und Phosphorhaushaltes reduzieren lassen, sondern in Abhängigkeit vom Trächtigkeits- bzw. Laktationsstadium die Folge von mehr oder weniger komplexen Störungen des Mineral-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels sind. Darüber hinaus lassen sich aber auch Veränderungen des Leber- und Muskelstoffwechsels feststellen (Wolf, 2002).

Weiterhin ist in der Stoffwechseldiagnostik zu bedenken, dass in der ersten Woche post partum bereits einige Parameter außerhalb ihres Normbereiches liegen und dies entweder eine natürliche Reaktion auf den Kalbestress und den Laktationsbeginn ist oder aber bereits eine unphysiologische bzw. krankhafte Veränderung vorliegen kann (Gelfert, 2003).

### 2.2 Mineralstoffstörungen im peripartalen Zeitraum

#### 2.2.1 Hypokalzämische Gebärparese

Die Bezeichnungen hypokalzämische Gebärparese, Milchfieber, Kalbefieber, Gebärkoma, Paresis puerperalis, Parturient paresis und Parturient hypocalcemia stehen alle für die gleiche Störung des Kalziumstoffwechsels (Hofmann, 1992, Rossow u. Bolduan, 1994 b). Weitere Bezeichnungen sind hypokalzämische Gebärlähmung, puerperales Festliegen, milk fever, kalfziekte, melkziekte, fièvre vitulaire, paraplégie puerpérale und colasso puerperale (Stöber, 1978 a, Martig, 2002).

### 2.2.1.1 Ätiologie und klinisches Bild

Die hypokalzämische Gebärparese entsteht durch den Kalziumverlust über die Milch beim Einsetzen der Laktation und dem Unvermögen der Regulationsmechanismen, das benötigte Kalzium in ausreichender Menge vor allem aus dem Darm zu absorbieren und aus dem Knochen zu mobilisieren (Hallgren, 1965, Blum u. Fischer, 1974, Hove, 1986, Schäfer, 1993, Rossow u. Bolduan, 1994 b, Goff, 2000, Fettmann, 2001).

Mit 20 kg Kolostrum werden etwa 40 bis 46 g Kalzium ausgeschieden, was etwa 18-mal mehr Kalzium ist, als sich im Plasmapool (ca. 2,2 bis 2,6 g Kalzium) befindet (Rossow u. Bolduan, 1994 b, Radostits et al., 2000 a, Hunt u. Blackwelder, 2002).

Nach Goff (2000) enthält Kolostrum zwischen 1,7 bis 2,3 g Kalzium/Liter und mit der Milch werden zwischen 1,0 bis 1,1 g Kalzium/Liter ausgeschieden. Der gesamte Plasmapool einer 600 kg Kuh umfasst nach Goff (2000) ungefähr 3 g Kalzium, während sich extrazellulär insgesamt etwa 8 bis 9 g Kalzium befinden.

Der totale Kalziumverlust über die Milch ist folglich auch von der Milcheinsatzleistung des einzelnen Tieres abhängig (Mahlkow-Nerge, 2003).

Die Hypokalzämie ist also weniger die Folge einer negativen Kalziumbilanz als viel mehr das Ergebnis eines unzureichenden Ausgleichs des Kalziumverlustes über die Milch durch die Regulationsmechanismen. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der Kalziumverlust in den ersten Tagen nach der Geburt bei erkrankten Tieren nicht höher ist als bei Tieren, die nicht erkranken (Blum u. Fischer, 1974, Ramberg et al., 1984). Somit ist die Gebärparese ihrem Wesen nach eine Adaptationskrankheit (Hallgren, 1965). Sie tritt vor allem zwischen dem ersten und dritten Tag bzw. innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem Abkalben auf (Schröter u. Seidel, 1976, Stöber, 1978 a, Hofmann, 1992, Hunt u. Blackwelder, 2002). In etwa 20 % aller Gebärparesefälle kann das Festliegen noch bis zu acht Tagen nach dem Kalben auftreten. Der Krankheitsverlauf ist dann milder und spricht in der Regel gut auf die Behandlung mit einer Kalziuminfusion an (Radostits et al., 2000 a).

Etwa 24 bis 72 Stunden nach einer normalen Geburt und bei unkomplizierten Milchfieberfällen steigt der Plasmakalziumspiegel wieder in den normokalzämischen Bereich (Ramberg et al., 1984, Hove, 1986).

Hove (1986) findet in seinen Untersuchungen, dass bei älteren Kühen im ersten Monat nach dem Abkalben in einem Intervall von sieben bis 10 Tagen weitere hypokalzämische Zustände auftreten. Diese zyklisch auftretenden Hypokalzämien führt er auf Veränderungen der intestinalen Kalziumabsorption zurück, wie es auch von Radostits et al. (2000 a) beschrieben wird.

Auch bei klinisch gesunden Kühen tritt im geburtsnahen Zeitraum eine physiologische Hypokalzämie und Hypophosphatämie auf (Schröter u. Seidel, 1976, Stöber, 1978 a, Hofmann, 1992). Diese physiologische Hypokalzämie führt ihrerseits bereits zu einer Stase der Aktivität von Pansen und Darm, so dass intestinal weniger Kalzium absorbiert wird und sich somit die bereits bestehende Hypokalzämie verstärkt (Stöber, 1978 a, Allen u. Sansom, 1985, Radostits et al., 2000 a). Die reduzierte Pansenmotilität und die durch die Hypokalzämie bedingte reduzierte Trockenmasseaufnahme üben darüber hinaus einen Einfluss auf die Entstehung weiterer metabolischer Erkrankungen aus (Hove, 1986, Oetzel u. Goff, 1999)

Diese subklinische aber auch eine klinische Hypokalzämie bedingen des Weiteren eine primäre Wehenschwäche (Bostedt, 1993), so dass es beim Auftreten unter der Geburt zu Dystokien und anschließender Nachgeburtsverhaltung kommen kann (Grunert u. Andresen, 1996).

Die wichtigsten Regulatoren des Kalziumstoffwechsels sind das in den Nebenschilddrüsen gebildete Parathormon, das Kalzitinin aus den C-Zellen der Schilddrüse und das aus der Nahrung stammende Cholecalciferol bzw. das über Haut, Leber und Nieren daraus synthetisierte Steroidhormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Blum u. Fischer, 1974, Reinhardt et al., 1988, Fettmann, 2001, Martig, 2002).

Das Parathormon hebt über eine vermehrte Knochenresorption, eine vermehrte tubuläre renale Rückresorption und eine vermehrte Absorption von Kalzium aus dem Darm die Serumkalziumkonzentration an und stimuliert zudem die Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in den Nieren (Blum u. Fischer, 1974, Goff, 2000). Ein Abfall des Serumkalziumspiegels stimuliert die Sekretion des Parathormones (Allen u. Sansom, 1985).

Kalzitinin hemmt dagegen die Kalziumfreisetzung aus den Knochen (Schröter u. Seidel, 1976) und erhöht die renale Kalziumexkretion (Hofmann, 1992, Goff, 2000). Kalzitinin soll vor allem die Kalziumreserven im Körper bei ausreichender Kalziumversorgung auffüllen und einen zu hohen Serumkalziumspiegel verhindern (Allen u. Sansom, 1985).

1,25-Dihydroxycholecalciferol entfaltet seine Wirkung am Darm, am Knochen und an den Nieren (Fettmann, 2001). Es erhöht die intestinale Kalziumabsorption und die Kalziummobilisation aus den Knochen (Allen u. Sansom, 1985, Martig, 2002).

Warum einige Kühe nicht in der Lage sind, den über die Milch stattfindenden Kalziumverlust auszugleichen, ist nicht klar. Die meisten Kühe mit klinischer Gebärdparese haben sogar erhöhte Parathormon- und 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel, so dass von einer adäquaten Hormonantwort auf den Kalziummangel ausgegangen werden kann.

Möglicherweise sind die Zielorgane Darm, Knochen und Nieren nicht in der Lage, auf die hormonelle Steuerung ausreichend zu reagieren (Hunt u. Blackwelder, 2002, Martig, 2002).

Durch den hohen Kalziumgehalt des üblichen Futters wird die homöostatische Regulation der Serumkalziumkonzentration nämlich hauptsächlich über die Veränderung der intestinalen Kalziumabsorption gewährleistet (Blum u. Fischer, 1974, Ramberg et al., 1984). Das Kalzium wird vor allem im Dünndarm absorbiert, allerdings sinkt die Resorptionsrate mit zunehmendem Alter der Tiere auf 30 % des aufgenommenen Kalziums ab (Blum u. Fischer, 1974). Kalzium wird im Darm sowohl passiv (parazellulär) als auch aktiv (transzellulär) absorbiert (Fettmann, 2001). Somit wird die Entstehung einer Hypokalzämie auch durch alle Zustände gefördert, die mit einer reduzierten Futteraufnahme bzw. einer gestörten Magen-Darm-Motilität einhergehen (Blum u. Fischer, 1974, Ramberg et al., 1984, Hofmann, 1992).

Diese Mechanismen sind auch die Hauptursache für ein hypokalzämisches Festliegen in der Laktation (Laktationsparese) (Oetzel, 1988, Radostits et al., 2000 a).

Die Erkrankungshäufigkeit liegt nach verschiedenen Studien bei 5 bis 10 % der adulten Milchkühe (Rossow u. Bolduan, 1994 b, Oetzel, 1988, Houe et al., 2001, Hunt u. Blackwelder, 2002, Martig, 2002), wobei in einzelnen Herden bis zu 30 % der Tiere betroffen sein können (Houe et al., 2001). Besonders anfällig sind vor allem die Milchviehrassen Jersey und Guernseys (Grunert u. Andresen, 1996, Radostits, 2000 a, Houe et al., 2001, Hunt u. Blackwelder, 2002), daneben aber auch schwarz- und rotbunte Niederungsrinder (Stöber, 1978 a, Oetzel u. Goff, 1999).

Fleischrinder erkranken selten an einer Hypokalzämie, wahrscheinlich bedingt durch die geringere Milchproduktion bezogen auf ihr Körpergewicht (Oetzel u. Goff, 1999).

Die Frequenz der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu, wobei Kühe zwischen der vierten und achten Abkalbung am ehesten erkranken, während bei erst- und zweitgebärenden Kühen kaum eine Hypokalzämie auftritt (Dishington, 1974, Oetzel u. Goff, 1999, Houe et al., 2001). Als Hauptursache für die mit dem Alter zunehmende Erkrankungsrate wird die altersbedingte Verringerung des leicht verfügbaren Kalziums im Knochen sowie die

Abnahme der Kalziumverdaulichkeit angesehen (Blum u. Fischer, 1974, Schröter u. Seidel, 1976, Stöber, 1978 a, Hofmann, 1992, Rossow u. Bolduan, 1994 b, Bender, 2003). Daneben ist auch die Anzahl der Rezeptoren für das Parathormon in den Zielorganen im Alter reduziert (Goff, 2000, Radostits et al., 2000 a, Martig, 2002). Allerdings wird laut Grunert (1993) die Gebärparese infolge der immer höheren Leistungssteigerung in letzter Zeit auch schon bei Erstkalbinnen beobachtet.

Tiere, die in einer vorhergehenden Laktation bereits festlagen, haben ein erhöhtes Risiko, erneut an Gebärparese zu erkranken (Stöber, 1978 a, Oetzel, 1988, Hofmann, 1992, Hunt u. Blackwelder, 2002). Dies betrifft etwa ein Drittel der betroffenen Tiere (Hofmann, 1992).

Während der Trockenstehperiode ist der Kalziumbedarf relativ gering, so dass eine intestinale Absorption und eine ossäre Mobilisation von Kalzium kaum stattfinden (Hunt u. Blackwelder, 2002). Eine reichliche Kalziumzufuhr vor der Geburt führt daher zu einer Zunahme der Gebärpareseinzidenz (Blum u. Fischer, 1974, Rossow u. Bolduan, 1994 b), denn durch das hohe Kalziumangebot wird der Bedarf fast ausschließlich über die passive intestinale Absorption gedeckt. Die aktiven Resorptionsvorgänge im Darm und am Knochen werden dagegen durch die Inaktivierung der Regulationsmechanismen unterdrückt (Hunt u. Blackwelder, 2002, Martig, 2002).

Die Erkrankung beginnt mit häufigerem Liegen, erschwertem Aufstehen, Bewegungsunlust und einem unsicheren, steifen Gang (Stöber, 1978 a, Allen u. Sansom, 1985, Hofmann, 1992, Schäfer, 1993). Während dieser ersten Phase können die Tiere auch leicht erregbar und hypersensitiv sein, was oft mit Schwäche und Tetanie einhergeht. Die Tiere sind in der Regel tachykard und haben unter Umständen eine leicht erhöhte Körpertemperatur auf Grund der zunächst erhöhten Muskeltätigkeit (Oetzel u. Goff, 1999, Radostits et al., 2000 a). Spontanheilungen sind in dieser Phase noch möglich (Hofmann, 1992).

Die akute Hypokalzämie führt dann zum Festliegen auf Grund einer schlaffen Lähmung der quergestreiften Muskulatur (Oetzel, 1988, Radostits et al., 2000 a). Die in Brustlage festliegenden Tiere zeigen dabei oft eine autauskultatorische Stellung (Stöber, 1978 a, Hofmann, 1992, Schäfer, 1993, Grunert u. Andresen, 1996, Hunt u. Blackwelder, 2002). In dieser zweiten Phase ist das Bewusstsein der Tiere getrübt (Hofmann, 1992, Oetzel u. Goff, 1999, Radostits et al., 2000 a). Die rektal gemessene Körpertemperatur liegt häufig im hypothermen Bereich (Stöber, 1978 a, Oetzel, 1988, Hofmann, 1992, Schäfer, 1993, Oetzel u. Goff, 1999, Radostits et al., 2000 a) und durch die schlechte periphere Blutperfusion fühlen sich die Extremitäten kalt an (Stöber, 1978 a, Oetzel u. Goff, 1999, Hunt u. Blackwelder, 2002). Meistens ist auch der Rumpf kühl (Martig, 2002). Ebenso ist die Funktion der glatten Muskulatur beeinträchtigt und infolgedessen kommt es zur gastrointestinalen Atonie, milder Tympanie und Verstopfung (Stöber, 1978 a, Oetzel, 1988, Hofmann, 1992, Oetzel u. Goff, 1999, Radostits et al., 2000 a, Hunt u. Blackwelder, 2002). Das Herz schlägt durch die herabgesetzte Kontraktilität nur noch schwach, aber mit erhöhter Frequenz (Oetzel u. Goff, 1999, Radostits et al., 2000 a, Hunt u. Blackwelder, 2002). Diese Phase kann bis zu 12 Stunden anhalten (Oetzel u. Goff, 1999).

Mit zunehmender Hypokalzämie wird das Sensorium immer stärker getrübt, und die Tiere liegen schließlich in Seitenlage fest (Oetzel, 1988, Hofmann, 1992, Rossow u. Bolduan, 1994 b, Zepperitz, 1999 b). Der Kopf ist mitunter opisthotonisch zurückgeschlagen und die Gliedmaßen sind gestreckt aber passiv beweglich (Stöber, 1978 a). In der letzten Phase tritt dann in Seitenlage, häufig mit begleitender Tympanie, das Koma ein. Die Funktion des Herzens wird immer stärker beeinträchtigt, und die Tiere überleben ohne Behandlung nur wenige Stunden (Stöber, 1978 a, Grunert u. Andresen, 1996, Oetzel u. Goff, 1999, Hunt u.

Blackwelder, 2002). Entsprechend finden Yamagishi et al. (1999) bei ihren Untersuchungen an hypokalzämischen Kühen regelmäßig Veränderungen am Myokard.

Auf Grund dieses Krankheitsverlaufes kann die Gebärparese in drei Stadien unterteilt werden. Dies ist in der englischsprachigen Literatur bereits üblich und wird in Tabelle 1 dargestellt (Staufenbiel, 2002 b, Staufenbiel et al., 2002 b).

Tab. 1: Einteilung der Gebärparese in drei Stadien

Stadium 1	Stehvermögen erhalten, ataktischer Gang, Muskelzittern	Kalzium ↓ Phosphor ↓
Stadium 2	Brustlage, Sensorium ungestört bzw. Seitenlage, Sensorium gestört	Kalzium ↓↓ Phosphor ↓↓  Kalzium ↓↓↓ Phosphor ↓↓
Stadium 3	Gebärkoma	Kalzium ↓↓↓↓

Bereits Ødegaard und Øverby (1973) stellen in ihrer Untersuchung den Zusammenhang zwischen verschiedenen Plasmakalziumspiegeln und der Ausprägung bestimmter Symptome fest. Der klinische Befund der kälter werdenden Oberflächentemperatur der Haut spiegelt nach Zepperitz (1990 b) deutlich den Schweregrad der Hypokalzämie wider, während Fenwick (1988) in seiner Untersuchung dagegen keinen Zusammenhang zwischen einer Bewusstseinsstörung bzw. der Körperhaltung der Kühe und dem Grad der Hypokalzämie herstellen kann.

Die Ausprägung der Symptome einer Hypokalzämie beruht auf der Bedeutung des Kalziums für die Funktion der Nervenzellen, der Kontraktion der quergestreiften Muskulatur und der Funktion der glatten Muskulatur (Kolb, 1981, Oetzel, 1988, Fettmann, 2001, Martig, 2002). Kalzium stabilisiert die Membranen peripherer Nerven und ist des Weiteren nötig für die Freisetzung von Acetylcholin an den neuromuskulären Synapsen. Auch für die Kontraktion der Muskulatur ist Kalzium essentiell (Hunt u. Blackwelder, 2002).

Die um die Geburt auftretende Hypokalzämie wird in der Regel von einer Hypophosphatämie und Hypermagnesämie begleitet (Sjollema, 1929, Stöber, 1978 a, Dirksen, 1980 a, Allen u. Sansom, 1985, Hove, 1986, Schäfer, 1993, Radostits et al., 2000 a, Staufenbiel, 2002 b). Diese Hypophosphatämie und Hypermagnesämie tragen ebenfalls zur Ausbildung der klinischen Symptome der hypokalzämischen Gebärparese bei (Stöber, 1978 a, Oetzel, 1988, Radostits et al., 2000 a).

Wie Tabelle 2 zeigt, kann somit eine weitere Einteilung der Gebärparese anhand der vorliegenden Elektrolytstörungen vorgenommen werden (Hofmann u. El Amrousi, 1970, Bostedt et al., 1979, Hospes, 2003).

Tab. 2: Einteilung der Gebärparesetypen auf Basis der festzustellenden Elektrolytimbalancen

Typ	Elektrolytkonzentration im Blutserum
I	erniedrigter Kalzium- und Phosphatspiegel
II	erniedrigter Kalzium- und normaler Phosphatspiegel
III	normaler Kalzium- und erniedrigter Phosphatspiegel
IV	erniedrigter Magnesiumspiegel, mit oder ohne Erniedrigung des Kalzium- und Phosphatspiegels
V	Elektrolytwerte im physiologischen Bereich

Oft tritt auch eine Hyperglykämie auf (Allen u. Sansom, 1985). Diese soll durch eine stressinduzierte erhöhte Glukokortikoidausschüttung und eine gesteigerte Glukoneogenese bedingt sein (Hunt u. Blackwelder, 2002). Daneben hemmt die Hypokalzämie die Insulinausschüttung, und es besteht durch die Hyperkortisolämie eine Insulinresistenz (Martig, 2002).

Gelegentlich kann bereits präpartal ein paretischer Zustand beim Rind festgestellt werden. Dieser beruht dann entweder auf den gleichen Mechanismen wie bei der postpartalen Gebärpause, oder es liegt eine chronische Entmineralisierung des ossären Gewebes im Sinne einer Osteomalazie vor, welche therapeutisch schlecht zu beeinflussen ist (Bostedt, 1993).

#### 2.2.1.2 Diagnose

Die Diagnosestellung im Rahmen des peripartalen Festliegens wird umso schwieriger, wenn das Grundleiden durch andere metabolische Erkrankungen kompliziert wird (Stöber, 1978 a, Allen u. Davies, 1981). Bis zum Vorliegen biochemischer Analysen muss sie sich vor allem am klinischen Erscheinungsbild und dem Therapieerfolg nach Infusionen mit Kalzium, Magnesium und/oder Phosphor orientieren (Allen u. Davies, 1981, Martig, 2002).

Auch der zeitliche Zusammenhang mit der Geburt bzw. dem Einschießen der Milch ist für die hypokalzämische Gebärpause charakteristisch (Stöber, 1978 a, Hofmann, 1992). Allerdings kann allein durch das klinische Bild nicht immer exakt auf die zu Grunde liegende Mineralstoffstörung geschlossen werden (Schröter u. Seidel, 1966, Bostedt, 1973 a).

##### 2.2.1.2.1 Klinisch-chemische Untersuchung

Biochemische Blutuntersuchungen sind ein geeignetes Hilfsmittel, um die durch die klinische Untersuchung gestellte Diagnose und die möglichen Differentialdiagnosen abzuklären und den Behandlungserfolg zu kontrollieren (Bostedt, 1973 b, Baumgartner u. Schlerka, 1983, Gelfert u. Staufenberg, 1998). Man muss bei der Interpretation der Befunde allerdings bedenken, dass einzelne Parameter Einflüssen wie der Rasse (Stämpfli u. Ittig, 1982), der Fütterung bzw. Jahreszeit (El Amrousi u. Hofmann, 1970, Kalchreuter, 1985, Eicher et al., 1999, Larsen et al., 2001), der Tageszeit (Stämpfli et al., 1980), dem Trächtigkeitsstadium (El Amrousi u. Hofmann, 1970), der Laktationsnummer (Larsen et al., 2001) oder dem Betriebseinfluss (Dautzenberg et al., 2003) unterliegen. Darüber hinaus müssen auch die individuellen Schwankungen beachtet werden (Bostedt, 1974 b).

Besonders die Plasmakonzentration der Mineralstoffe wird durch hormonelle Regulationsmechanismen auch bei eindeutiger Unter- oder Überversorgung weitgehend konstant gehalten, so dass in der Regel nur akute Veränderungen nachgewiesen werden können (Gründer, 1992, Martens, 1995). Daneben kann es zu Schwierigkeiten in der Befunderhebung kommen, wenn sich einzelne Abweichungen von Parametern überlagern oder gegenseitig beeinflussen (Gründer, 1992).

Serumproben ermöglichen eine sichere diagnostische Aussage, da die meisten Parameter auch nach unterschiedlicher Lagerung noch sichere und reproduzierbare Ergebnisse liefern (Blincoe u. Marble, 1985, Jones, 1985, Gelfert u. Staufenbiel, 1998).

In seltenen Fällen ergibt das labordiagnostische Routineprogramm keinerlei Hinweise auf die Ursache des Festliegens (Martig, 2002, Wolf, 2002). Auch bei der Sektion solcher Tiere ist die Ursache des Festliegens in den meisten Fällen dann nicht feststellbar (Martig, 2002).

Zur Bestimmung der Kalziumkonzentration wird in der Regel das Gesamtkalzium gemessen, da es gut mit dem ionisierten Kalzium korreliert (Blum et al., 1972, Larsen et al., 2001, Radostits et al., 2000 a, Martig, 2002). Der Anteil des ionisierten Kalziums ist vom pH-Wert des Blutes abhängig und steigt bei sinkendem pH-Wert.

Der Spiegel des Gesamtkalziumgehaltes sinkt allerdings bei Azidosen, da die Kalziumhomöostase über das ionisierte Kalzium geregelt wird (Kraft, 1995 b). Auch der Proteingehalt des Serums hat einen Einfluss auf den Gehalt an ionisiertem Kalzium (Martig, 2002).

Die Erfassung der Kalziumkonzentration im Rahmen der Gebärparese hat einen hohen diagnostischen Wert, lässt aber wegen der Kalziumhomöostase keine Frühdiagnostik zu (Liebetrau et al., 1975, Seidel u. Schröter, 1977). Zu bedenken ist zudem, dass eine physiologische Hypokalzämie zum Zeitpunkt des Kalbens auftritt (Carlstöm, 1961 a, Blum et al., 1972, Stöber u. Gründer, 1990 c).

Bei der physiologischen Hypokalzämie unterschreitet die im Serum gemessene Konzentration des Kalziums einen Wert von etwa 1,8 mmol/l in der Regel nicht. Bei an Gebärparese erkrankten Kühen sinkt dieser Wert dagegen deutlich unter 1,5 mmol/l ab und kann sogar auf bis zu 0,5 bis 0,6 mmol/l abfallen (Dirksen, 1980 a, Hofmann, 1992, Radostits et al., 2000 a, Martig, 2002).

Unterer Grenzwert zur Hypokalzämie :      2,00 mmol/l      (Staufenbiel, 1999 a)

### 2.2.1.3 Therapie

Einleitend soll bereits festgestellt werden, dass die typische hypokalzämische Gebärparese durch eine Kalziumsubstitution gut behandelt werden kann, die atypische Form mit ungestörtem Sensorium jedoch nur schlecht therapeutisch beeinflussbar ist (Fürll et al., 2003). Die scheinbare Verschlechterung des Behandlungserfolges, vor allem bei der klassischen Gebärparese, beruht vor allem auf einer falschen Diagnosestellung. Dabei werden die Differentialdiagnosen anderer oder zeitgleich auftretender Puerperalerkrankungen, die mit Festliegen einhergehen, außer Acht gelassen (Stöber, 1978 a, Staufenbiel et al., 2002 b).

Dies ist auch für die Therapie von Bedeutung, da z. B. eine die Hypokalzämie komplizierende Ketose oder weitere Störungen des Mineralstoffwechsels zeitgleich mitbehandelt werden müssen (Grunert u. Andresen, 1996).

Wichtig ist auch die Zeitspanne, die vergeht, bis die erste Behandlung durchgeführt wird und wann der Therapieerfolg einsetzt. Je mehr Zeit zwischen Erkrankung, Behandlung und

Heilungserfolg vergeht, umso wahrscheinlicher wird es, dass es auf Grund von Druckschäden oder Durchblutungsstörungen der Muskulatur und Nerven zu einem sekundären Festliegen kommt (Staufenbiel, 1999 a).

Der Therapieerfolg hängt auch maßgeblich von den unterstützenden und pflegerischen Maßnahmen wie z. B. einer weichen Liegefläche, ausreichendem Platz für Aufstehversuche, einem rutschfesten Boden, dem mehrmaligen Wälzen und dem unvollständigen Ausmelken nach dem Aufstehen ab (Stöber, 1978 a, Dirksen, 1980 a, Staufenbiel, 1999 b).

#### 2.2.1.3.1 Kalziumsubstitution

Nach Äußerung der Verdachtsdiagnose des Vorliegens einer hypokalzämischen Gebärparese ist ein therapeutisches Eingreifen sofort erforderlich, ohne dass die klinischen Symptome der Gebärparese immer einen sicheren Rückschluss auf die zu Grunde liegende Mineralstoffstörung oder Erkrankung zulassen. Eine blutchemische Untersuchung vor der Erstbehandlung ist in der Praxis nicht ohne weiteres möglich, sollte aber im Anschluss durchgeführt werden, um bei Bedarf und durch eine gesicherte Diagnose gezielter vorgehen zu können (Saalfeld, 1974, Zepperitz, 1990 b, Oetzel u. Goff, 1999, Staufenbiel, 1999 b).

Die Therapie akuter hypokalzämischer Zustände besteht in der intravenösen Zufuhr von Kalziumsalzen, wobei zunächst das Kalziumchlorid eingesetzt wurde (Sjollem, 1929). Heutzutage kommt statt des Kalziumchlorids überwiegend das Kalziumglukonat zur Anwendung (Goff, 1999 b, Ungemach, 2002). Dem Glukonat wird meistens Borsäure zugesetzt (Kalziumboroglukonat), um die Löslichkeit des Kalziums und die Stabilität der Lösung zu erhöhen (Goff, 1999 b, Ungemach, 2002).

Kalziumchlorid erhöht das ionisierte und damit biologisch aktive Kalzium im Blut nachhaltiger als Kalziumboroglukonat, während beim Gesamtkalzium keine Unterschiede festzustellen sind (Hapke u. Prigge, 1972, Kwart et al., 1982, Zepperitz et al., 1989, Goff, 1999 b). Daraus resultieren auch die stärkeren Nebenwirkungen des Kalziumchlorids (Hapke et al., 1971, Hapke u. Prigge, 1972, Ungemach, 2002), da die Kalziumionen eine direkte kardiotoxische Wirkung entfalten (Frey, 2002 a). Die Chloridionen aus dem Kalziumchlorid induzieren zusätzlich eine metabolische Azidose (Goff u. Horst, 1993, Goff u. Horst, 1994, Ungemach, 2002).

Das Kalziumboroglukonat ist zwar besser verträglich, allerdings kommt es hier zu einer verzögerten Dissoziation, so dass auch nach der Unterbrechung der Infusion weiterhin ionisiertes Kalzium freigesetzt wird (Daerr et al., 1971).

Die Standarddosierung beträgt in den meisten Ländern 8 bis 10 g Kalzium/500 kg Körpergewicht als intravenöse Gabe (Curtis et al., 1978, Gründer, 1985, Kwart u. Larsson, 1987, Goff u. Horst, 1993, Abele, 1999), wie es bereits von Götze 1934 empfohlen wurde (Daerr et al., 1971). Dem entsprechen noch immer die aktuellen Empfehlungen zur Dosierung des Kalziums in einer Menge von 20 bis 25 mg (0,50 bis 0,62 mmol)  $\text{Ca}^{2+}$ /kg Körpergewicht (Frey u. Löscher, 2002 a, Staufenbiel et al., 2002 b).

Als bewährte Faustzahl wird einer festliegenden Kuh eine 500-ml-Flasche einer 24%igen Kalziumglukonatlösung intravenös infundiert, das entspricht einer Gesamtmenge von 10,8 g Kalzium (Staufenbiel et al., 2002 a).

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte etwa 1 g Kalzium pro Minute betragen (Kwart et al., 1982, Goff, 1999 b), da die zu schnelle intravenöse Verabreichung von Kalzium zum Abfall des Blutdrucks und zu Herzarrhythmien bis hin zum Herzstillstand führt (Plumb, 2002).



Weitere Symptome einer Hyperkalzämie sind Muskelzittern, Unruhe und Kollaps (Ungemach, 2002).

Die therapiebedingte Hyperkalzämie wirkt sich aber auch negativ auf die Kalziumhomöostase aus, da die Parathormonsekretion zunächst gehemmt wird (Goff, 1999 b) bzw. die Ausschüttung von Kalzitinin der entstandenen Hyperkalzämie entgegenwirken soll. Dies äußert sich vor allem in einem Abfall des Kalziumspiegels im Plasma nach erfolgreicher Behandlung, ohne dass dabei Rezidive auftreten müssen (Daerr et al., 1971).

Durch die unbekanntes Kalziumkonzentration im Plasma vor der Behandlung kann mit der Kalziuminfusion eine lebensbedrohliche Hyperkalzämie erzeugt werden (Kvart et al., 1982). Kvart und Larsson (1987) passen die Therapie daher den klinischen Symptomen mit Hilfe des ARD-Tests (Appetite, Rumen activity, Defaecation) und dem daraus vermuteten Grad der Hypokalzämie an (Larsson et al., 1983). Abhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Appetit, Pansenmotorik und Kotabsatz werden 2, 4 oder 6 g Kalzium intravenös verabreicht, um die Gefahr einer nachfolgenden Hyperkalzämie zu reduzieren.

Die gleichzeitige Applikation von Kalzium sowohl intravenös als auch subkutan und oral sollte deshalb vermieden werden, um nicht möglicherweise eine fatale Hyperkalzämie zu induzieren. Zwei verschiedene Applikationswege sind jedoch gleichzeitig möglich. Unabhängig von der Applikationsart wird der Kalziumspiegel im Plasma nur für etwa fünf bis sieben Stunden angehoben (Hapke et al., 1971, Goff, 1999 b), so dass es sinnvoller ist, die Behandlung bei Bedarf zu wiederholen.

Es ist aber auch zu bedenken, dass es weitere, verzögert auftretende Effekte nach einer Kalziuminfusion gibt, die nicht mehr mit einer Hyperkalzämie einhergehen. Dabei handelt es sich offensichtlich um extrakardiale Wirkungen des Kalziums. Sie treten etwa sechs bis 96 Stunden nach der Behandlung auf und äußern sich in einer Erhöhung der Kreatinkinase, was für eine kalziumbedingte Myopathie spricht (Hapke et al., 1971, Hapke et al., 1994). Daneben wird auch eine Erhöhung der Aktivität der AST festgestellt, was auf eine Störung der Leber oder anderer Gewebe schließen lässt (Saalfeld, 1974, Hapke et al., 1994).

Die zum Teil anhaltenden Störungen des Allgemeinbefindens sind also nicht immer das Ergebnis einer erfolglosen Therapie der ursächlichen Hypokalzämie. Es darf demnach nicht kritiklos zu einer Nachbehandlung der Kühe mit Kalzium kommen (Hapke et al., 1994).

Auch Alanko et al. (1975) sahen vermehrt Todesfälle bei Kühen, deren Kalziumgehalt im Plasma zu Therapiebeginn nicht im hypokalzämischen Bereich lag, woraus auch geschlossen wird, dass nicht-hypokalzämische Paresen eine schlechtere Prognose haben und eine gute Diagnosestellung dem Therapiebeginn vorausgehen sollte.

Aus eben diesen Gründen sollten mindestens sechs Stunden zwischen den ersten beiden Infusionen liegen und weitere Nachbehandlungen erst nach 24 Stunden vorgenommen werden (Daerr et al., 1971, Hapke et al., 1994, Ungemach, 2002).

Die Behandlung soll vor allem auch die Zeitspanne überbrücken, welche die Kuh benötigt, bis die Regulationsmechanismen wieder in der Lage sind, die Kalziumhomöostase aufrecht zu erhalten (Bostedt et al., 1979, Oetzel, 1988), da keine wirkliche Substitution des Kalziums stattfindet (Bostedt, 1973 a, Allen u. Sansom, 1985). Die therapeutisch zugeführten 8 bis 10 g Kalzium entsprechen nur dem sofort zur Verfügung stehenden Kalziumpool und sind nur ein Bruchteil dessen, was innerhalb von 24 Stunden über die Milch ausgeschieden wird (Allen und Sansom, 1985).

Die Regulationsmechanismen der Kalziumhomöostase erreichen nach einer Adaptationszeit von 24 (Vitamin D) bis 48 (Parathormon) Stunden ihre volle Leistungsfähigkeit (Rossow u. Bolduan, 1994 b, Hunt u. Blackwelder, 2002). Nach zwei bis drei Tagen ist die normale Kalziumhomöostase dann wieder hergestellt (Oetzel u. Goff, 1999).

Hypokalzämische Kühe zeigen unmittelbar während oder nach der Therapie typische Symptome als Ausdruck des steigenden Plasmakalziumspiegels. Die Muskeln der Flanke beginnen zu zittern, die Herzfunktion verbessert sich, und sowohl der Ruktus als auch der Kotabsatz setzen wieder ein. Etwa 60 % der behandelten Tiere stehen kurz nach der Kalziuminfusion auf, weitere 15 % innerhalb der ersten zwei Stunden (Stöber, 1978 a, Radostits et al., 2000 a, Hunt u. Blackwelder, 2002, Martig, 2002). Nach Stöber (1978 a) ist bei rechtzeitiger Behandlung bei 80 % der Patienten eine Heilung zu erzielen, während sich die tödlichen Verluste auf 5 bis 15 % belaufen (Radostits et al., 2000 a, Martig, 2002).

Waage (1984 a) konnte in seiner Untersuchung zeigen, dass der Erstbehandlungserfolg von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Dazu gehörten der Ausgangswert des Plasmakalziumspiegels vor der ersten Behandlung, ob die Tiere zum wiederholten Mal festlagen, das Alter der Tiere, die Aufstallungs- und Haltungsform und der Abstand zwischen dem Auftreten der Erkrankung und dem Einleiten der Therapie.

Die Rezidivrate innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach dem ersten Behandlungserfolg liegt bei 25 bis 30 % (Radostits et al., 2000 a, Hunt u. Blackwelder, 2002, Martig, 2002).

Das an sich gewebsreizende Kalzium kann bei subkutaner oder paravenöser Injektion zu lokalen Nekrosen führen (Goff, 1999 b, Plumb, 2002), jedoch ist Kalziumborogluconat so gut gewebeverträglich, dass die Infusionslösung auch subkutan appliziert werden kann (Daerr et al., 1971, Frey u. Löscher, 2002 a). So konnten Curtis et al. (1978) eine Reduktion der Rezidivrate feststellen, wenn Kalzium sowohl intravenös als auch subkutan verabreicht wurde. Die begleitende subkutane Kalziumgabe empfiehlt auch Oetzel (1988) zur Rezidivprophylaxe.

Allerdings ist die alleinige subkutane Applikation von Kalzium in der Regel nicht in der Lage, den Plasmakalziumspiegel ausreichend anzuheben (Fenwick, 1994). Ein subkutanes Kalziumdepot zusätzlich zur intravenösen Kalziumgabe hat vor allem bei einem ausgeprägten klinischen Erscheinungsbild, bei schweren Kühen und bei Tieren mit hoher Milchleistung einen positiven Effekt (Staufenbiel et al., 2002 a).

Die orale Substitution von Kalzium als Kalziumchlorid in einer Gelformulierung unterstützt die intravenöse Kalziumtherapie vor allem dann, wenn die Applikation innerhalb von einer bis 15 Stunden nach der Geburt stattfindet (Jongård et al., 1971, Queen et al., 1993). Goff und Horst (1993) sehen in der oralen Kalziumverabreichung eine gute Rezidivprophylaxe ebenso wie Abele (1999). Für Wirkung, Nebenwirkungen und Dosierung gelten die gleichen Aussagen wie beim prophylaktischen Einsatz von oralem Kalzium (siehe 2.2.1.4.4).

Andresen et al. (1999) schlagen bei Infusionen den Einsatz einer Kalzium-Magnesium-Aspartat-Lösung vor, um einerseits die als toxisch geltende Borsäure (Verbraucherschutz) zu eliminieren und andererseits bei gleichzeitig geringerer kardio- und hepatotoxischer Wirkung der Infusionslösung eine länger anhaltende Steigerung der Kalziumkonzentration im Plasma zu erreichen. Die geringere Kardiotoxizität erklärt sich durch das gleichzeitige Vorhandensein von Magnesiumionen, welche die Kalziumwirkung am Herzen reduzieren (Stöber, 1978 a, Frey u. Löscher, 2002 a).

Mullen (1977) konnte keine Verbesserung der Erstbehandlungserfolge feststellen, wenn die Infusionslösungen zusätzlich Magnesium oder Phosphor enthielten, und hält deshalb die alleinige Infusion von Kalzium für ausreichend.

Da die hypokalzämische Gebärparese in der Regel mit einer Hypermagnesämie einhergeht, kann schon daher auf Magnesium in der Behandlung der Gebärparese verzichtet werden (Staufenbiel, 2002 b).

#### 2.2.1.3.2 Begleittherapie

Die Euterinsufflation mit Luft führt zu einem langsamen und anhaltenden Anstieg des Plasmakalziumspiegels durch eine Kalziumrückresorption. Sie birgt aber die Gefahr, dass sich im Anschluss an diese Behandlung Mastitiden entwickeln (Stöber, 1978 a, Dirksen, 1980 a, Oetzel, 1988, Hunt u. Blackwelder, 2002). Bei Kühen mit Rezidiven und bei solchen Tieren, bei denen eine Infusion wegen der kardialen Nebenwirkungen zu riskant erscheint, ist die Euterinsufflation jedoch nach wie vor empfehlenswert (Martig, 2002).

Die zeitgleiche Gabe von Glukose soll vor allem der Energiezufuhr bei anorektischen Tieren dienen (Staufenbiel, 1999 b). Allerdings wird bei einer Hyperglykämie überschüssige Glukose mit dem Harn ausgeschieden und damit gleichzeitig die renale Ausscheidung von Phosphor erhöht (Oetzel u. Goff, 1999).

Die zusätzliche Gabe von Vitamin D (300.000 bis 500.000 I. E. i.m. oder i.v.) soll den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (Stöber, 1978 a, Grunert u. Andresen, 1996), während der Einsatz von Glukokortikoiden nach Winkler und Füll (2003) eine Verbesserung des Erstbehandlungserfolges bringen soll, indem sie stabilisierend auf den Mineralstoffwechsel und den Energiehaushalt sowie auf die Muskel- und Kreislauffunktion wirken.

Eine Übersicht über eine homöopathische Begleittherapie zur Kalziuminfusion, um Rückfälle und Parenchymschäden zu verhindern, gibt Tiefenthaler (1992).

Die unterstützende Behandlung der hypokalzämischen Gebärpause bzw. des „Downer-cow-Syndroms“ ist des Weiteren durch eine Reflexzonentherapie möglich. Empfohlen wird die Injektion konventioneller Medikamente in die dazugehörigen Reflexzonen (Rogers, 1985).

#### 2.2.1.4 Prophylaxe

Die durch eine klinisch manifeste Hypokalzämie/Hypophosphatämie entstehenden Schäden sind offensichtlich, dagegen bedeutender sind die ökonomischen Verluste auf Grund subklinischer Hypokalzämien/Hypophosphatämien und der daraus resultierenden Folgeerkrankungen - wie Puerperalstörungen, Ketosen, Mastitiden, Endometritiden, Nachgeburtsverhaltungen und Labmagenverlagerungen.

Deshalb ist die Gebärpauseprophylaxe für den Gesundheitszustand einer Herde besonders wichtig (Oetzel, 1996, Staufenbiel, 1999 c, Radostits et al., 2000 a, Houe et al., 2001, Staufenbiel, 2002 a), denn gerade die subklinischen Fälle sind nicht oder nur schwer erkennbar (Mahlkow-Nerge, 2003).

##### 2.2.1.4.1 Vitamin D und Metaboliten

Auf Grund der großen Bedeutung des Vitamin D für den Kalziumstoffwechsel wurde dieser Wirkstoff wie auch seine verschiedenen Metaboliten von mehreren Forschern als Gebärpauseprophylaktikum überprüft. Nachdem die Umwandlungsprozesse zur aktiven hormonalen Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25[OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]) über Enzymsysteme in der Haut, der Leber und den Nieren besser bekannt waren, eröffnete sich die Möglichkeit, auch andere Vitamin-D-Metaboliten in der Gebärpauseprophylaxe einzusetzen.

Beim Rind wirkt das  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$  hauptsächlich im Dünndarm über die Produktion eines Kalzium bindenden Proteins, wodurch die intestinale Kalziumresorption erhöht wird (Sachs et al., 1982).

Gürtler et al. (1977) konnten durch die intramuskuläre Applikation von 10 Mio. IE Vitamin D zwei bis acht Tage vor der Geburt die Häufigkeit der Gebärpareseinzidenz um 91 % senken, wobei die Injektion nach sieben Tagen zu wiederholen ist, wenn die Kühe nicht innerhalb einer Woche nach der Erstbehandlung abgekalbt haben. Einige Tiere zeigten in dieser Versuchsanordnung allerdings auch nach der Vitamin-D-Verabreichung um die Geburt hypokalzämische/hypophosphatämische Zustände. Bei diesen Tieren wurde über Leberbiopate eine Leberverfettung festgestellt, von der vermutet wird, dass sie die Hydroxylierung der Vorstufe zum aktiven  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$  negativ beeinflusst hat (Gürtler et al., 1977, Zepperitz u. Kiupel, 1990).

Gürtler et al. (1977) erwähnen die Möglichkeit einer oralen Verabreichung von 20 bis 30 Mio. IE Vitamin D in Form von bestrahlter Hefe über drei bis sieben Tage vor der Geburt. Die Injektion von 10 Mio. IE Cholecalciferol führt ebenfalls zu einem markanten präpartalen Anstieg von  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$ , der trotz um die Geburt abfallender  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$ -Werte eine hypokalzämische Gebärparese verhindern konnte. Dieser Reduktion des zirkulierenden  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$  als Folge der Behandlung mit verschiedenen Vitamin-D-Metaboliten wird ein Kalzium sparender Effekt durch eine geringere Ausscheidung von Kalzium über das Kolostrum zugeschrieben (Reinhardt u. Conrad, 1980).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Goff et al. (1988) nach Injektion eines synthetischen Vitamin-D-Analogons, dem 24-F-1,25-Dihydroxycholecalciferol  $\text{D}_3$ .

Da durch das  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$  nur die intestinale Kalziumresorption erhöht wird, vermuten sie bei den behandelten Kühen postpartal einen gesteigerten Kalziumbedarf im Futter.

Durch die kombinierte Applikation von  $1\alpha$ -Hydroxycholecalciferol  $\text{D}_3$  und 25-Hydroxycholecalciferol  $\text{D}_3$  wurde neben dem Anstieg des  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$  im Plasma auch ein Anstieg der Konzentrationen von Kalzium und Phosphor gemessen. Die besten Resultate zur Minimierung der Gebärpareseinzidenz wurden dabei bei gleichzeitiger Fütterung einer kalziumreichen Diät erzielt (Hodnett et al., 1991). Kalzium steht dann nicht nur für den  $1,25[\text{OH}_2\text{D}_3]$ -abhängigen transzellulären Transport bereit, sondern diffundiert zusätzlich auch passiv entlang eines Konzentrationsgradienten aus dem Darmlumen in die extrazelluläre Flüssigkeit (Goff u. Horst, 1993). Dabei konnten Zepperitz et al. (1994) nachweisen, dass die Wirkung von  $1\alpha$ -Hydroxycholecalciferol allein oder in Kombination mit 25-Hydroxycholecalciferol dosisabhängig ist. Dieser dosisabhängige Anstieg der Kalziumkonzentration im Blut mit einem Maximum etwa drei bis vier Tage nach einer intramuskulären Applikation von  $1\alpha$ -Hydroxycholecalciferol wird auch von Sachs et al. (1982) beschrieben. Eine Wiederholung der Injektion nach 48 oder 72 Stunden verlängerte den Kalzium steigernden Effekt um drei bzw. vier Tage, ohne das dadurch eine toxische Hyperkalzämie induziert wurde.

Da das Vitamin D nicht zielgerichtet, sondern auf den Gesamtorganismus wirkt, kann es allerdings nach wiederholter Applikation zu einer Verkalkung von Weichteilgeweben kommen (Goff, 2000, Staufenbiel, 2002 a).

#### 2.2.1.4.2 Kalziumarme Diät

Im Zusammenhang mit der hypokalzämischen Gebärparese wird dem Kalziumgehalt und dem Kalzium/Phosphor-Verhältnis im Futter trockenstehender Kühe schon länger eine Bedeutung

beigemessen, da dadurch auf lange Sicht die Aktivität der Hormone, welche die Kalziumhomöostase regulieren, beeinflusst werden kann (Jönsson, 1979). Das Verfüttern einer kalziumarmen Diät über mindestens 10 bis 14 Tage vor der Geburt, führt nach einer anfänglichen Reduktion des Plasmakalziumspiegels zu dessen Anstieg durch eine gesteigerte intestinale Kalziumresorption und durch die vermehrte Mobilisation aus dem Knochen. Dies basiert auf einer durch die vorübergehende, fütterungsbedingte Hypokalzämie induzierten Aktivitätssteigerung des Parathormons (Goings et al., 1974, Wiggers, et al., 1975, Goff, 2000).

Gegen Ende der Trächtigkeit benötigt eine Kuh pro Tag 30 g Kalzium und 25 g Phosphor. Zu hohe Kalziumgehalte im Futter wirken sich negativ auf die intestinale Kalziumresorption aus, gleichzeitig hemmen hohe Phosphatgehalte die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in den Nieren (Jorgensen, 1974, Kolb, 1979, Kolb, 1983, Goff, 2000, Radostits et al., 2000 a). Dem Kalzium-Phosphor-Verhältnis ist dabei nach Goff (2000) und Pfeffer (2002) keine gesonderte Bedeutung beizumessen.

Jönsson (1979) begrenzt die tägliche Kalziumzufuhr auf 15 bis 25 g pro Tier, wobei die Reduktion des Kalziums auf unter 20 g/Tag mit dem Futter über mindestens 14 Tage zu einer sicheren Aktivierung der Regulationsmechanismen des Kalziumhaushaltes führt (Thilsing-Hansen et al., 2002).

Da dieses Ziel einer kalziumarmen Diät mit den heute zur Verfügung stehenden Futtermitteln nicht immer leicht umgesetzt werden kann, werden zur Zeit Verfahren erprobt, bei denen den Kühen Kalzium bindende Stoffe, wie das Zeolith A (Natriumaluminiumsilikat) in der Trockenstehphase verfüttert werden, um das Kalzium der Resorption unzugänglich zu machen (Thilsing-Hansen u. Jørgensen, 2001).

#### 2.2.1.4.3 Saure Salze

Der Säure-Basen-Haushalt beeinflusst den Kalzium- und Phosphorstoffwechsel auf mehreren Wegen. Ein Überschuss an Alkalielementen (Kalium, Natrium) im Futter vermindert den Ionisierungsgrad des Kalziums und damit seine intestinale Resorption. Eine Alkalose führt zu einer verstärkten Bindung von Kalzium an Albumin, wodurch das ionisierte Kalzium im Blut abnimmt (Hunt u. Blackwelder, 2002). Ein Überschuss an sauren Elementen (Chlorid, Phosphat) bewirkt das Gegenteil und verursacht eine azidotische Stoffwechsellage, welche die Mobilisierung des Kalziums aus dem Knochen fördert und zu einer Kalziurese führt (Goff, 2000, Fettmann, 2001). Bei chronischen subklinischen Azidosen fungiert der Knochen als Reserve für Carbonat-Ionen, die als Puffer den pH-Wert regulieren. Bei ihrer Freisetzung kommt es zur Mobilisierung von Kalzium (und Phosphor) aus dem Knochen, und gleichzeitig wird die intestinale Kalziumabsorption verstärkt (Cashmann, 2002 b).

Bei einem Blut-pH-Wert von etwa 7,35 ist zudem die Bindung von Parathormon an seine Rezeptoren in den Zielorganen am größten und nimmt dagegen mit steigendem pH-Wert ab (Goff, 2000).

Die Ausbildung einer azidotischen Stoffwechsellage kann zum einen durch das Verfüttern von 100 g Ammoniumchlorid pro Tier und Tag über einen Zeitraum drei Wochen vor bis drei Tage nach der Geburt erreicht werden und ist in der Lage die Gebärpareseinzidenz um etwa 80 % zu senken (Greupner et al., 1977).

Das wieder aktuell gewordene DCAB-Konzept (Dietary-Cation-Anion-Balance) beruht ebenfalls auf der Induzierung einer leichten metabolischen Azidose durch die Zufütterung so genannter saurer Salze (Martens, 2000). Diese Verbindungen bestehen aus starken Anionen

(Chlor, Schwefel) und erhöhen den Anteil saurer Ionen in der Futtermischung. Dadurch soll die DCAB des Futters in einen negativen Bereich um -100 bis -150 meq/kg Trockensubstanz (TS) abgesenkt werden (Oetzel u. Goff, 1999, Gelfert et al., 2002 b, Bender, 2003). Die DCAB einer Ration muss dafür zunächst nach folgender Formel errechnet werden:

$$\text{DCAB (meq/kg TS)} = (\text{K}^+ + \text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{S}^{2-})$$

(Goff, 2000, Martens, 2000, Oetzel, 2002, Staufenbiel, 2002 a). Diese Formel ist allerdings nur eine Annäherung, denn auch Kalzium, Magnesium und Phosphor haben einen Einfluss auf den pH-Wert des Blutes (Goff, 2000).

Da vor allem das Kalium zu einer Erhöhung der DCAB führt, wäre es sinnvoll, seinen Eintrag möglichst zu reduzieren, was jedoch durch die heute übliche Düngung kaum mehr erreicht werden kann (Hunt u. Blackwelder, 2002, Oetzel, 2002, Mahlkow-Nerge, 2003). Deshalb werden dem Futter Chlor- und Schwefelverbindungen zugesetzt, um die DCAB der Ration zu senken. Dies geschieht meistens in Form von Magnesiumsalzen ( $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$ ), um gleichzeitig den negativen Auswirkungen einer Hypomagnesämie vorzubeugen (Oetzel, 2002).

Saure Salze haben einen entscheidenden Nachteil: Sie schmecken nicht. Daher ist es wichtig, der Selektion durch die Kühe durch ein sorgfältiges Einmischen in die Futtermischung entgegenzuwirken (Gelfert u. Staufenbiel, 2002 c). Neuerdings werden deshalb Produkte angeboten, bei denen Kalziumchlorid mit einer Fettkapsel ummantelt ist, um die Akzeptanz zu erhöhen (Mahlkow-Nerge, 2003).

Um erfolgreich zu sein, sollten die ursprüngliche Ration eine DCAB von nicht mehr als 250 meq/kg TS besitzen und die sauren Salze über einen Zeitraum von mindestens zehn Tagen vor der Geburt gefüttert werden (Thilting-Hansen et al., 2002). Länger als drei Wochen vor der Abkalbung sollen die sauren Salze nicht verabreicht werden, zudem ist das Kalziumangebot in der Futtermischung zu erhöhen, um dem gesteigerten Kalziumumsatz gerecht zu werden (Bender, 2003, Mahlkow-Nerge, 2003).

Vorübergehende azidotische Zustände werden von erwachsenen Rindern in der Regel komplikationslos kompensiert (Gasteiner et al., 2003). Extreme Abweichungen der DCAB sowohl in alkalotische als auch azidotische Bereiche haben dagegen negative Auswirkungen auf die Tiere. Daher kommt der Kontrolle des Einsatzes von sauren Salzen eine besondere Bedeutung zu. Da die Bestimmung der DCAB teuer und nicht sehr zuverlässig ist, spielt sie nur für die Ersterfassung der Alkalität eines Futtermittels eine Rolle. Um die Wirkung der sauren Salze am Tier direkt zu erfassen, haben sich verschiedene Harnuntersuchungen bewährt (Gelfert u. Staufenbiel, 2002 c). Der pH-Wert des Urins wird erst bei negativen DCAB-Werten des Futters beeinflusst, die aber trotz des Zusatzes von sauren Salzen kaum erreicht werden. Sensibler reagiert dagegen die Bestimmung der Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung (NSBA) als Parameter des Säure-Basen-Haushaltes (Gelfert u. Staufenbiel 2002 a, Gasteiner et al., 2003). Ein Anstieg der Kalziumkonzentration im Urin ist ebenfalls geeignet, um die Stärke der Stoffwechseleffekte beim Einsatz saurer Salze wiederzugeben (Frömer et al., 2003).

Hörügel und Füll (1998) nutzen den Status des Säure-Basen-Haushaltes zur Früherkennung und zur Abschätzung des Gebärpareresisikos.

#### 2.2.1.4.4 Orale Kalziumgaben

Die orale Applikation von leicht löslichen Kalziumsalzen ist eine weitere wichtige und sichere Methode zur Prophylaxe der hypokalzämischen Gebärpause (Jonsson u. Pehrson, 1970, Simesen u. Hyldgaard-Jensen, 1971). Früher kam dabei das Kalziumchlorid ( $\text{CaCl}_2$ ) zum Einsatz (Ringarp et al., 1967). Das Kalziumchlorid wirkt zum einen durch die vollständige und schnelle Resorption des Kalziums, zum anderen durch eine Senkung des Blut-pH-Wertes (Ringarp et al., 1967, Schültken u. Moll, 1998). Die orale Applikation von  $\text{CaCl}_2$  führt vor allem zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration des biologisch aktiven ionisierten Kalziums (Pernthaler et al., 1996).

Die Empfehlungen zur Dosierung sind sehr unterschiedlich und reichen von einer zwei- bis siebenmaligen Anwendung von 90 bis 150 g  $\text{CaCl}_2$  in 12- bis 24-stündigen Abständen (Pernthaler et al., 1996). Bewährt hat sich die viermalige Applikation von je 150 g  $\text{CaCl}_2$  (entspricht 54 g Kalzium) nach dem folgendem Protokoll (Oetzel, 1996, Thilsing-Hansen et al., 2002):

- |                 |                               |
|-----------------|-------------------------------|
| 1. Applikation: | 12 Stunden ante partum        |
| 2. Applikation: | unmittelbar bei der Abkalbung |
| 3. Applikation: | 12 Stunden post partum        |
| 4. Applikation: | 24 Stunden post partum.       |

Da die zunächst eingesetzten wässrigen  $\text{CaCl}_2$ -Lösungen stark reizend sind, werden heute vor allem Gele, Öl-Emulsionen oder Boli eingesetzt, wobei die Öl-Emulsionen am besten toleriert werden (Oetzel et al., 1999).

Wentink u. Ingh (1992) wiesen eine starke Schleimhaut schädigende Wirkung eines  $\text{CaCl}_2$ -Gels vor allem im Bereich der Vormägen nach. Neben der Gewebsreizung durch den hohen osmotischen Druck haben die handelsüblichen  $\text{CaCl}_2$ -Gele auch noch den Nachteil ihres schlechten Geschmacks. Durch eine falsche Eingabetechnik oder die Zwangapplikation, vor allem bei wehrhaften oder komatösen Tieren, besteht die Gefahr, dass eine Aspirationspneumonie verursacht wird (Hallgren, 1965, Ringarp et al., 1967, Stöber, 1978 a, Kümper 1992). Weniger gefährlich ist die Eingabe von mit einer Wachshülle umgebenen Boli, die zudem zwei verschiedene Kalziumsalze mit unterschiedlicher Lösungsgeschwindigkeit enthalten (Eiblmeier, 2001).

Weitere bekannte Nebenwirkungen der wiederholten oralen Applikation von  $\text{CaCl}_2$  sind ein vorübergehender Durchfall und Inappetenz (Kümper, 1992, Pernthaler et al., 1996).

Eine Alternative zum  $\text{CaCl}_2$  stellt das Kalziumpropionat dar. Goff et al. (1996) konnten damit die Gebärpauseinzidenz ebenfalls senken, vor allem in Problemherden. Dies wird von Pehrson et al. (1998) bestätigt. Beide Gruppen vermuten, dass neben dem Kalzium das Propionat als Energielieferant einen positiven Einfluss ausübt. Durch Kalziumchlorid kommt es zwar zu einem schnelleren Anstieg der Kalziumkonzentration im Blut, durch Kalziumpropionat wird dagegen aber ein länger anhaltender Effekt erreicht (Goff u. Horst, 1994). Higgins et al. (1996) empfehlen die Kombination von Kalziumpropionat mit Propylenglykol, um neben der Gebärpause auch einer Ketose vorzubeugen.

Neuerdings gibt es auch Präparate, in denen das Kalzium in organisch gebundener Form (Calciumformiat, Calciumacetat) vorliegt (Abele, 1999) und die zudem glukoplastisch

wirksame Energie zuführen, was wiederum dem Leberschutz und der Appetenzsteigerung dienen soll (ohne Verfasser, 2000).

Die orale Gabe von Kalziumsalzen wird darüber hinaus auch zur Verhütung von Gebärpareserezidiven in Kombination mit therapeutischen Kalziuminfusionen empfohlen (Gründer, 1985, Chieze u. Baudet, 1992).

#### 2.2.1.4.5 Weitere prophylaktische Maßnahmen

Neben der oralen Zufuhr von Kalzium stellt die subkutane Applikation eine weitere Möglichkeit der Kalziumsubstitution dar. Bostedt und Bless (1993) gelang es, durch eine einmalige Gabe von Kalziumglukonat unmittelbar post partum, die postpartale Hypokalzämie/Hypophosphatämie so lange zu überbrücken, bis die körpereigenen Regulationsmechanismen in Gang gesetzt waren.

Über den Einfluss des Ausmelkens auf die Entwicklung einer Hypokalzämie gibt es widersprüchliche Aussagen. Zepperitz (1990 a) konnte jedoch zeigen, dass ein restriktiver Milchentzug an den ersten zwei Tagen nach der Geburt der Entwicklung einer Hypokalzämie entgegenwirkt.

Ein präpartales Melken soll die Regulationsmechanismen der Kalziumhomöostase bereits vorm Kalben langsam aktivieren. Allerdings setzt dies bereits eine gewisse Milchbildung (über 8 kg/Tag) voraus und hat den Nachteil, dass später nicht genug Kolostrum für das Kalb zur Verfügung steht (Goff, 2000).

Als eine weitere prophylaktische Maßnahme wird die Injektion eines Kortikoids (Asistar®) vier Tage vor dem errechneten Kalbetermin empfohlen, ohne dass es dabei vermehrt zu Nebenwirkungen wie Geburtseinleitung oder Nachgeburtsverhaltung kommen soll (Salomon, 1973, Signorini, 1974, Dirksen, 1980 a, Hofmann, 1992, Grunert u. Andresen, 1996). Vom Menschen ist bekannt, dass Glukokortikoide die Kalziumabsorption aus dem Darm hemmen, den Knochenumbau verlangsamen und die renale Kalziumausscheidung vermehren, was zu einer negativen Kalziumbilanz führt (Blum u. Fischer, 1974).

Parathormon könnte ebenfalls das Auftreten der hypokalzämischen Gebärpause verhindern, da es anders als das Vitamin D gleichzeitig die Kalziummobilisation aus dem Knochen als auch dessen Resorption aus dem Darm fördert. Dies konnte mit einer Dauertropfinfusion eines synthetischen bovinen Parathormons ab 60 Stunden vor der Geburt erzielt werden. Allerdings beginnt die Freisetzung aus dem Knochen erst nach einer Latenzzeit von ca. 72 Stunden (Goff et al., 1986). Aus praktischen Gründen wurde auch die intramuskuläre Applikation von Parathormon über einen mehrtägigen peripartalen Zeitraum überprüft und die eben genannten Ergebnisse bestätigt. Ein Implantat, das in niedrigen Dosen Parathormon über einen längeren Zeitraum freisetzt, könnte sich hinsichtlich der Kosten und unerwünschter Nebenwirkungen in der Praxis zur Gebärpauseprophylaxe durchsetzen (Goff et al., 1989).

Versuche zur Prophylaxe mit einer einmaligen Injektion von bovinem Somatotropin eine Woche ante partum erbrachten nicht den erwarteten Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel. Es kam dagegen zu einem Anstieg der Phosphorkonzentration im Plasma sowie zu einer geringeren Ausscheidung von Kalzium und Magnesium über das Kolostrum (Law et al., 1994).

Auch auf eine Prophylaxe mit homöopathischen Mitteln soll hingewiesen werden. Zwick u. Greiff (1975) erzielten beim Einsatz des Präparates Vitavetsan®, einer elementaren Phosphorverarbeitung, gute Erfolge in der Prophylaxe der Gebärpause.



Schließlich sind auch züchterische Maßnahmen zu berücksichtigen, da nach Jönsson (1979) eine eindeutige, erblich bedingte Prädisposition für das Auftreten der Gebärparese besteht. Bereits Blum u. Fischer (1974) erwähnen eine hohe Heritabilität für Gebärparese und Hypokalzämie bei Schwedischen Rotbunten Kühen.

## 2.2.2 Hypophosphatämie

### 2.2.2.1 Ätiologie und klinisches Bild

Die Hypophosphatämie wird auch als atypische Gebärparese bezeichnet, da durch eine übliche Kalziumtherapie kein Erfolg erzielt werden kann (Kraft u. Hofmann, 1967, Stöber, 1978 a). Die Hypophosphatämie kann allein, begleitend oder als Komplikation zum Kalziummangel auftreten. Da sich eine Hypophosphatämie aber auch bei über 50 % klinisch gesunder Kühe findet, dagegen aber auch andere Erkrankungen wie die Labmagenverlagerung oder die Leberverfettung begleitet, messen Staufenbiel et al. (2002 b) der Hypophosphatämie keine ätiologische Bedeutung bei der Entstehung der Gebärparese zu und lehnen in diesem Zusammenhang die Bezeichnung atypische Gebärparese ab. Auch Radostits et al. (2000 a) können die klinischen Befunde und die dabei gemessenen Serumphosphorkonzentration nur schwer zueinander in Beziehung setzen, da einige Tiere trotz extrem niedriger Phosphorspiegel über einen längeren Zeitraum nicht zum Festliegen kamen. Eine kausale Bedeutung von Hypophosphatämien bei festliegenden Kühen scheint nach Metzner u. Klee (2003) insgesamt nicht gegeben zu sein. Nach Malz u. Meyer (1992) wiederum führen abfallende Phosphorspiegel zu einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Fenwick (1990) vermutet dagegen, dass die Reduktion des Phosphorspiegels eine Begleiterscheinung der Hypokalzämie ohne biologische Bedeutung ist, da die Phosphorkonzentration auch infolge einer experimentell induzierten Hypokalzämie abfällt.

Ein niedriger Kalziumspiegel führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Parathormon, wodurch die renale Phosphorelimination steigt und die Speicheldrüsen vermehrt Phosphor sezernieren. Im Rahmen des endogenen Phosphorkreislaufes beim Wiederkäuer enthält der Speichel mit 70 bis 80 % enorme Mengen des gesamten endogenen Phosphors (Reinhardt et al., 1988). Da gleichzeitig die Darmmotilität herabgesetzt ist, kann der aus dem Speichel stammende Phosphor nur schlecht reabsorbiert werden (Rossow u. Bolduan, 1994 b, Cheng et al., 1998, Goff, 2000, Hunt u. Blackwelder, 2002). Generell führt eine verminderte intestinale Absorption oder die gesteigerte Ausscheidung von Phosphor über die Nieren zu einer Hypophosphatämie (Forrester u. Moreland, 1989). Erniedrigt ist dabei vor allem der anorganische Phosphor (Carlström, 1961 b).

Die Phosphorversorgung der Tiere über das Futter ist heutzutage in der Milcherzeugung in der Regel mehr als ausreichend, so dass mit einem alimentären Phosphormangel in der Praxis nicht zu rechnen ist (Jongbloed u. Valk, 1999, Pfeffer, 2002). Gerloff u. Swenson (1996) berichten dagegen über das Auftreten des hypophosphatämischen Festliegens in einer Milchviehherde auf Grund einer falschen, phosphorarmen Fütterung.

Ein Vitamin-D-Mangel bedingt neben einer Hypokalzämie auch eine Hypophosphatämie (Forrester u. Moreland, 1989, Goff, 1999 a, Fleming, 2002).

In den Erhebungen von Hofmann u. El Amrousi (1970) sowie von Hospes (2003) liegt ein nicht unwesentlicher Teil der Tiere auf Grund einer initialen Erniedrigung der Phosphorkonzentration unter dem klinischen Bild der Gebärparese fest. Auch Stolla et al. (2000) stellen in ihrer Untersuchung bei 28,7 % der Tiere nur einen Mangel an

anorganischem Phosphat fest. Bei Kraft u. Hofmann (1967) war auffallend häufig die Fleckviehrasse von einer Hypophosphatämie betroffen.

Phosphor liegt im Körper zu über 80 % im Knochen als Hydroxyapatit gebunden vor. In der Muskulatur und im Weichteilgewebe liegt der intrazelluläre Phosphor in organischer Form vor, während in der extrazellulären Flüssigkeit vor allem anorganisches Phosphat vorkommt (Forrester u. Moreland, 1989). Das Plasma einer 500-kg-Kuh enthält 1 bis 2 g anorganischen Phosphor, und insgesamt 4 bis 7 g befinden sich extrazellulär (Goff, 2000). Die Phosphorhomöostase wird durch den Dünndarm, die Nieren und das Skelett aufrechterhalten. Als Hauptort der intestinalen Phosphorabsorption wird das Jejunum angesehen (Breves, 2002).

Bei erwachsenen Wiederkäuern wird Phosphor hauptsächlich für das Puffersystem im Speichel, für die Milchproduktion und die Entwicklung des fetalen Skeletts benötigt (Goff, 1999 a). Gerade das fetale Wachstum und die Produktion von Kolostrum und anschließend von Milch entziehen dem extrazellulären Pool große Mengen an Phosphor (Goff, 1999 a, b). Darüber hinaus übt Phosphor weitere, vielfältige metabolische Funktionen im Körper aus (Jongbloed u. Valk, 1999).

Da Phosphor eine weitere Rolle als Energielieferant über ATP oder Kreatinphosphat in der Muskulatur spielt, wird angenommen, dass eine unzureichende intrazelluläre Phosphorkonzentration die Funktion der Muskulatur beeinträchtigt (Lachmann, 1980, Forrester u. Moreland, 1989, Goff, 1999 b).

Im Gegensatz zur Hypokalzämie zeigen die festliegenden Tiere keine Störung des Sensoriums und eine ungestörte Futteraufnahme (Hofmann u. El Amrousi, 1970, Lachmann, 1980, Goff 1999 a). Sie liegen in der Regel nur in der Brustlage fest (Rossow u. Bolduan, 1994 b) und die Lähmungserscheinungen beginnen meistens in der Hinterhand und schreiten dann nach vorne fort (Kraft u. Hofmann, 1967, Lachmann, 1980). Dadurch sind die Tiere oft noch in der Lage sich in eine sitzende Stellung zu erheben (Stöber, 1978 a) oder sich zumindest mit Hilfe der Vordergliedmaßen kriechend fortzubewegen (creeper cows) (Stöber, 1978 a, Cox, 1988).

#### 2.2.2.2 Klinisch-chemische Diagnostik

Die Erfassung der Phosphorkonzentration hat ebenfalls einen hohen diagnostischen Wert (Seidel u. Schröter, 1977), wobei zur Diagnostik das anorganische Phosphat gemessen wird (Kraft, 1995 b). Allerdings tritt ebenfalls eine physiologische Hypophosphatämie zum Zeitpunkt des Kalbens auf (Stöber und Gründer, 1990).

Des Weiteren wird der Plasmaspiegel des anorganischen Phosphors durch die Fütterung, das Alter (Lotthammer, 1981), die Milchleistung, die Trächtigkeit, die Jahreszeit und die Rasse beeinflusst (Forar et al., 1982).

Forar et al. (1982) können auch eine eindeutige tageszeitliche Schwankung des Phosphorspiegels im Plasma in Abhängigkeit von der Fütterung und den Ruhephasen der Kühe feststellen.

Größere Phosphormengen befinden sich in den Erythrozyten und können bei unsachgemäßer Blutgewinnung und –aufarbeitung ins Serum übertreten und somit fälschlich erhöhte Werte liefern (Kraft, 1995 b).

Tiere, die auf Grund einer Hypophosphatämie festliegen, haben oftmals Phosphorspiegel im Serum, die unter 0,3 mmol/l liegen (Goff 1999 a, b).

Unterer Grenzwert zur Hypophosphatämie: 1,26 mmol/l

(Staufenbiel, 1999 a)

### 2.2.2.3 Therapie

Tritt die Hypophosphatämie im Zusammenhang mit einer Hypokalzämie auf, dann reicht es in der Regel aus, wenn der Kalziummangel behoben wird. Dadurch wird die Sekretion des Parathormones herabgesetzt und die des Kalzitons stimuliert, wodurch die Phosphorausscheidung über den Harn und den Speichel reduziert wird. Gleichzeitig wird die Motilität des Gastrointestinaltraktes gesteigert, was die Absorption von Phosphor aus dem Futter bzw. dem Speichel im Rahmen des endogenen Phosphorkreislaufes erhöht (Zepperitz et al., 1989, Goff, 1999 a, b). Dies gilt jedoch nur beim Einsatz organischer Kalziumverbindungen (Kalziumborogluconat). Anorganische Lösungen (Kalziumchlorid) können endokrin vermittelt zu einer gesteigerten Phosphorausscheidung im Harn führen (Staufenbiel, 1999 b).

Bei einigen Tieren versagt dieser Therapieansatz allerdings (Cheng et al., 1998, Goff, 1999 b). Dies ist vor allem bei solchen Kühen der Fall, bei denen auch die Kalziuminfusion keinen Erfolg bringt (Fenwick, 1990). Barlet u. Davicco (1992) können dies in ihrer Untersuchung ebenfalls feststellen. Durch die Injektion von  $1\alpha$ -Hydroxycholecalciferol in der Dosierung von  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht je zur Hälfte intravenös und intramuskulär konnten sie die Phosphorkonzentration im Plasma deutlich steigern und kamen so zu einem Therapieerfolg.

Zur intravenösen Therapie werden in der Regel Hypophosphit oder anorganische Phosphorsalze (Natrium-, Kaliumphosphat) eingesetzt (Forrester u. Moreland, 1989, Cheng et al., 1998, Goff, 1999 b, Fleming, 2002). Dabei sollte den Kühen 15 bis 20 mg Phosphor/kg Körpergewicht bzw. 7,5 bis 10 g Phosphor/500 kg Kuh verabreicht werden (Staufenbiel, 1999 b). Allerdings ist es fraglich, ob das Phosphit im Körper in die aktive Form eines Phosphorsalzes umgewandelt werden kann, da bisher kein entsprechender Stoffwechselweg bekannt ist. Somit sind die Phosphite für die Therapie eher ungeeignet (Cheng et al., 1998, Goff, 1999 b, Fleming, 2002). Dies bestätigt auch eine Untersuchung von Staufenbiel et al. (2002 a).

Die Phosphorsalze können allerdings anders als das Phosphit nicht mit kalzium- oder magnesiumhaltigen Lösungen gemischt werden, da sich sonst unlösliche Salze bilden (Forrester u. Moreland, 1989, Cheng et al., 1998, Goff, 1999 b). Deshalb sollte man nach einer Kalziuminfusion mindestens zwei Stunden warten, bevor man eine Phosphorinfusion durchführt und umgekehrt genauso. Die gleichzeitige orale Gabe von Phosphorsalzen zu einer Kalziuminfusion ist dagegen unbedenklich (Cheng et al., 1998).

Da der Effekt der intravenösen Phosphorgabe nur von kurzer Dauer ist, hat es sich bewährt, Phosphor auch alleinig oder zusätzlich oral zuzuführen. In der Regel werden 50 g Phosphor als Natriumsalz eingegeben (Cheng et al., 1998, Goff, 1999 b).

Hofmann u. Amrousi (1971) konnten durch die alleinige Gabe des Präparates Tonophosphan® (organische Phosphorverbindung [Toldimfos]) einen günstigen Effekt auf die Kalzium- und Phosphorblutspiegel sowie die Krankheitssymptome bei der atypischen Gebärdparese feststellen. Hospes et al. (2002) berichten, dass sie durch die orale Gabe einer Kalzium-Phosphor-Lösung die Rate initialer Therapiemisserfolge und das Auftreten von Rezidiven senken konnten. Staufenbiel (2002 b) und Gelfert et al. (2003 a) konnten dagegen durch eine zusätzliche orale Phosphorthherapie keinen Einfluss auf den Therapieerfolg feststellen.

### 2.2.3 Hypomagnesämie

#### 2.2.3.1 Ätiologie und klinisches Bild

Die als Gras- oder Stalltetanie bezeichnete Erkrankung der Milchkühe tritt vor allem im Frühjahr und Herbst auf und ist durch eine Hypomagnesämie (Serum-Mg-Spiegel < 0,7 bis 1,2 mmol/l) gekennzeichnet. Der Magnesiummangel ist in der Regel ernährungsbedingt als Folge der Verfütterung magnesiumarmer Gräser oder Grassilagen bzw. einer gestörten Resorption des Magnesiums bei hohen Rohprotein- und Kaliumgehalten im Futter. Anders als die hypokalzämische Gebärparese ist die Grastetanie nicht eng an den Kalbetermin gebunden, sie zeigt aber nach einer initialen Phase der Erregung ein der Gebärparese ähnliches Festliegen (Allen u. Davies, 1981, Stöber u. Scholz, 2002 b).

Im Zusammenhang mit dem peripartalen Festliegen kommt dagegen eher der subklinischen Hypomagnesämie eine besondere Bedeutung zu. Es konnte festgestellt werden, dass einer Hypomagnesämie meist ein Abfall der Kalziumkonzentration im Serum folgt (Sansom et al., 1983, Allen u. Sansom, 1985, Stöber u. Scholz, 2002 b). Durch den Magnesiummangel werden keine ausreichenden Mengen an Parathormon sezerniert und die Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol ist gestört bzw. deren Wirkung an den Zielorganen ist herabgesetzt (Jorgensen, 1974, Waage, 1984, Reinhardt et al., 1988, Guard, 1995, Goff, 2002). Dadurch wird die Mobilisationsrate von Kalzium herabgesetzt und einem hypokalzämischen Zustand kann nicht ausreichend begegnet werden. Das Vorhandensein einer subklinischen Hypomagnesämie kann somit an das Auftreten einer hypokalzämischen Gebärparese gekoppelt sein (Reid u. Roberts, 1982, Sansom et al., 1983). Dadurch wird die Unterscheidung primär hypokalzämischer oder hypomagnesämischer Zustände erschwert (Ungemach, 2002).

Niedrige Magnesiumkonzentrationen im Blut werden auch bei einer gesteigerten Lipolyse gefunden, wenn die Konzentration an freien Fettsäuren im Blut ansteigt (Reid u. Roberts, 1982, Sansom et al., 1983, Reinhardt et al., 1988).

#### 2.2.3.2 Klinisch-chemische Diagnostik

Zur Erkennung der latenten oder manifesten Tetanie (Hypomagnesämie) bietet sich die Serummagnesiumbestimmung an (Gründer, 1992).

Die Hypomagnesämie als Ausdruck für einen Magnesiummangel kann zudem durch den Nachweis einer reduzierten renalen Magnesiumausscheidung bei normaler Nierenfunktion bestätigt werden (Gründer, 1992, Martens, 1995).

Auch Hypermagnesämien werden im Serum erfasst (Kraft, 1995 b).

Unterer Grenzwert zur Hypomagnesämie: 0,70 mmol/l (Staufenbiel, 1999 a)

#### 2.2.3.3 Therapie

Die Therapie der Hypomagnesämie besteht in der intravenösen Infusion, der subkutanen Injektion oder rektalen Applikation von Magnesiumsalzen (z.B. Mg-Sulfat, Mg-Chlorid) in einer Dosis von 4 bis 6 mg Mg<sup>2+</sup>/kg Körpergewicht/Tag. Teilweise erfolgt die Behandlung in

Kombination mit Kalzium, um die oftmals gleichzeitig bestehende Hypokalzämie ebenfalls auszugleichen (Frey u. Löscher, 2002 a, Stöber u. Scholz, 2002 b). Zudem verringert das Kalzium durch seine antagonistische Wirkung an erregbaren Membranen die Gefahr von Nebenwirkungen bei einer Überdosierung des Magnesiums. Vor allem am Herzen wirkt Magnesium negativ inotrop, Kalzium dagegen positiv inotrop (Ungemach, 2002).

#### 2.2.3.4 Prophylaxe

Vor allem beim Weidegang im Frühjahr und im Herbst besteht die Gefahr, dass die Tiere nicht genug Magnesium aufnehmen oder dessen Resorption durch andere Futterbestandteile gestört ist (Allen u. Davies, 1981, Allen u. Sansom, 1985, Stöber u. Scholz, 2002 b).

Vor allem der vorbeugenden Steigerung der Magnesiumzufuhr kommt eine besondere Bedeutung zu. Hierfür werden täglich 50 bis 75 g Magnesiumoxid oder kalziniertes Magnesit dem Futter zugesetzt. Eine weitere Möglichkeit besteht im Aufbringen von magnesiumhaltigen Kunstdüngern auf die Weideflächen sowie der Saat magnesiumreicher Kräuter und Leguminosen. Auch das Zufüttern von rohfaserreicherem Futter fördert die Magnesiumresorption (Allen u. Davies, 1981, Stöber u. Scholz, 2002 b).

### 2.3 Metabolische Störungen im peripartalen Zeitraum

#### 2.3.1 Fettmobilisationssyndrom und Ketose

##### 2.3.1.1 Ätiologie und klinisches Bild

Das früher als puerperales Leberkoma bezeichnete Krankheitsbild, das sich durch ein apathisches Verhalten, vermehrtes Liegen, erschwertes Aufstehen, einen unsicheren Gang sowie Inappetenz äußert (Stöber, 1978 b), wird heute einer Leberverfettung im Rahmen des Fettmobilisationssyndroms zugeschrieben. Es hat bei einem schweren klinischen Verlauf Ähnlichkeit mit der hypokalzämischen Gebärparese (Hallgren, 1965, Stöber, 1978 b, Schäfer, 1993, Staufenbiel, 1999 a). Prädisponiert für dieses Syndrom sind Kühe, die vor allem während der Spätlaktation und der Trockenstehphase übermäßige Fettreserven ausbilden. Die bei jeder Kuh in unterschiedlichem Ausmaß auftretende negative Energiebilanz nach dem Kalben, wenn die im Futter enthaltene Energie den Energiebedarf vor allem für die Milchbildung nicht mehr decken kann, führt zu einer Mobilisierung der körpereigenen Fettreserven (Baird, 1982, Reid u. Roberts, 1982, Schäfer, 1993, Rossow u. Bolduan, 1994 a, Koller et al., 2003). Aus den Fettdepots des Körpers werden ungesättigte Fettsäuren freigesetzt und zur Leber transportiert, wo diese zu Triglyzeriden verstoffwechselt werden. Diese Triglyzeride können die Leber jedoch nur in Form von Lipoproteinen wieder verlassen. Bei einer gesteigerten Lipolyse fallen jedoch soviel Triglyzeride an, dass die Leber nicht mehr in der Lage ist, ausreichend Lipoproteine zu synthetisieren. Es kommt zu einer Speicherung der Triglyzeride in der Leber (Herdt, 1988, Schäfer 1993). Dieser Vorgang der Leberverfettung wird aber auch bei gesunden Kühen gefunden. Somit ist der Grad der Leberverfettung ausschlaggebend für das Auftreten klinischer Erscheinungen.

Das Ausmaß der Lipolyse ist direkt abhängig von der Körperkondition der Kühe beim Kalben. Ein starkes Verfetten der Tiere reduziert die Trockensubstanzaufnahme und verstärkt somit das Energiedefizit, was zu einer umfangreichen Lipolyse führt (Reid u. Roberts, 1982,

Herdt, 1988, Schäfer, 1993, Drackley, 2002). Über die Rückenfettdickenmessung kann eine Aussage zur postpartalen Lipolyse gemacht werden (Staufenbiel et al., 1991, Fürll, 1999), ebenso durch die wiederholte Konditionsbestimmung der Tiere mit Hilfe des „Body Condition Scoring“ (BCS) (Rossow u. Bolduan, 1994 a, Stöber u. Gründer, 2002 a).

Ein ähnlicher Pathomechanismus wie der Leberverfettung liegt auch der primären Ketose zu Grunde. Die wiederum bei der Lipolyse freiwerdenden ungesättigten Fettsäuren können bei einem gleichzeitigen Mangel an Glukose und folglich Propionat bzw. Oxalacetat nicht zur Glukoneogenese genutzt werden, sondern werden der Ketogenese zugeführt (Baird, 1982, Guard, 1995, Radostits et al., 2002 c). Eine Übersicht über die genauen Zusammenhänge des Energiestoffwechsels beim Rind findet sich bei Stöber u. Gründer (2002 a).

Weitere Faktoren, die beim Rind vor allem zu einer sekundären Ketose führen, sind bei Bostedt (1993) und Radostits et al. (2002 c) aufgeführt.

Auch wenn der subklinischen Ketose eine größere Bedeutung zukommt, so äußert sich die nervale Form der Ketose durch ein häufigeres Liegen und Somnolenzerscheinungen (Baird, 1982, Bostedt, 1993, Schäfer, 1993, Radostits et al., 2002 c). Das frühzeitige Erkennen von Hepatosen im peripartalen Zeitraum ist somit wichtig, da Anzeichen und Verlauf des durch sie verursachten Krankheitsbildes dem auf einen Mineralstoffmangel beruhenden Festliegen ähnlich sein können (Bostedt, 1973 a).

Es gibt unterschiedliche Ansichten darüber, inwieweit Beziehungen zwischen diesen Stoffwechselstörungen der Leber und dem Auftreten der hypokalzämischen Gebärbause bestehen (Sansom et al., 1983, Zepperitz u. Kiupel, 1990). Blum u. Fischer (1974) erwägen die Möglichkeit, dass ein die Hypokalzämie begleitender relativer Insulinmangel und eine eventuelle erhöhte Freisetzung von (Nor-)Adrenalin bei der Geburt zu einer gesteigerten Lipolyse mit nachfolgender Leberverfettung führen. Die Lipolyse ihrerseits verringert den Kalziumspiegel, da es zu einer Verseifung des Kalziums mit den Fettsäuren kommt und diese Fettsäure-Kalzium-Seifen extravaskulär abgelagert werden (Cashman, 2002 a).

### 2.3.1.2 Diagnose

Die Diagnose der Leberverfettung kann eindeutig nur über eine Leberbiopsie und deren histologische Untersuchung gestellt werden (Herdt, 1988, Staufenbiel et al., 1991, Schäfer, 1993). Allerdings bedingt ein hoher Leberfettgehalt nicht zwangsläufig auch eine Parenchymschädigung. Der Nachweis von Leberzellschädigungen sollte über die Erhöhung leberspezifischer Enzyme erfolgen. Die Glutamatdehydrogenase (GLDH) als mitochondriales Enzym ist dafür geeignet (Staufenbiel, et al., 1991).

Die Diagnose der Ketose lässt sich einfach über die Erfassung der Ketonkörper in der Milch oder im Harn mittels kommerzieller Teststreifen stellen, die mit einem Farbumschlag reagieren (Guard, 1995, Radostits et al., 2002 c, Stöber u. Gründer, 2002 a).

#### 2.3.1.2.1 Klinisch-chemische Untersuchung

Da nur bei schweren Leberveränderungen ein Ikterus auftritt und auch erst dann die Leberperkussion schmerzhaft wird, ist man bei Kühen auch beim Nachweis von Leberschäden auf die Labordiagnostik angewiesen (Grunert u. Andresen, 1999).

Sofern nicht organspezifische Enzyme eine eindeutige Aussage über das betroffene Gewebe zulassen, muss man das betroffene Organsystem mit Hilfe von Enzymprofilen näher eingrenzen (Stöber u. Gründer, 1990 c).

#### 2.3.1.2.1.1 Gesamtbilirubin

Der Bestimmung des Gesamtbilirubinspiegels im Serum kommt eine besondere Bedeutung bei der Feststellung von Leberfunktionsstörungen zu, da diese beim Rind überwiegend anikterisch verlaufen (Gründer, 1992). Das Bilirubin reagiert sehr empfindlich und zeigt schnell akute Leberbelastungen infolge Energiemangels an. Es wird allerdings auch schnell wieder ausgeschieden. Die Bestimmung des Bilirubins ist besonders bei Hochleistungskühen in den ersten drei Wochen post partum sehr informativ und lässt schnell subklinische Azetonämien erkennen (Lotthammer, 1981).

Auch für die Prognose ist der Wert des Gesamtbilirubins von Bedeutung (Bostedt, 1974 a, Frerking et al., 1984). Der beim Rind physiologisch eher niedrige Serumbilirubinspiegel steigt im Hungerzustand sowie in den Wochen um den Kalbetermin leicht an (Dirksen, 1990).

#### 2.3.1.2.1.2 Glutamatdehydrogenase (GLDH)

Die GLDH ist ein organspezifisches Leberenzym in den Mitochondrien der Hepatozyten (Keller, 1971). Allerdings reagiert die GLDH nicht immer mit eindeutigen Aktivitätssteigerungen bei Leberschäden (Bostedt, 1973 b).

Geringgradige kurzfristige Aktivitätserhöhungen sind ohne klinische Relevanz, stärkere Erhöhungen stehen dagegen für schwere primäre oder sekundäre Hepatopathien mit Zelluntergang (Kraft u. Dürr, 1995 a).

In mittelschweren Fällen akuter Leberzellschäden ist die GLDH brauchbar für Verlaufskontrollen (Dirksen, 1990).

Nach Lotthammer (1981) sprechen erhöhte Aktivitäten der GLDH im Blutserum eher für chronische Leberstörungen, die auf frühere, leberschädigende Einflüsse zurückgehen.

#### 2.3.1.2.1.3 $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ -HBS)

Die  $\beta$ -HBS ist ein Ketonkörper und somit ein Maß für die durch ein Energiedefizit verursachte Lipolyse. Die  $\beta$ -HBS dient daher der Überwachung der Energieversorgung bzw. des Energiestoffwechsels (Eicher et al., 1999, Fürll, 1999).

Die Ketonkörper entstehen aus der bei der Lipolyse freiwerdenden freien Fettsäuren (FFS), die normalerweise in der Leber entweder zur Energiegewinnung oder zur Triglyzeridsynthese genutzt werden. Bei einem Überangebot an FFS werden jedoch zunehmend Ketonkörper gebildet (Dirksen, 1990).

Bereits physiologischerweise steigt der FFS-Spiegel im Blut etwa acht Tage ante partum bis in die erste bis dritte Woche post partum an (Dirksen, 1990).

#### 2.3.1.2.1.4 Cholesterin

Nach den Erfahrungen von Bostedt (1974 a) ist die Cholesterinbestimmung bei gebärbaresekranken Kühen ohne größeren diagnostischen und prognostischen Wert, es sei denn, bei der klinischen Untersuchung wurden Anzeichen für eine Hepatose gefunden.

Das Cholesterin dient somit der Erkennung von Hepatosen (Bostedt, 1974 a) und ist bei Leberschädigungen erhöht (freies Cholesterin) (Baumgartner, 1999) bzw. vermindert (verestertes Cholesterin) durch die schlechtere Syntheseleistung der Leber (Dirksen, 1990, Kraft, 1995 a, Fürll, 1999).

Allerdings unterliegt die Serumkonzentration des Cholesterins einer großen physiologischen Streubreite, die wiederum von verschiedenen inneren und äußeren Faktoren beeinflusst wird, wodurch das Cholesterin in der Leberdiagnostik beim Rind nur einen geringen Aussagewert hat (Dirksen, 1990).

Cholesterin ist daneben aber auch ein Indikator für die Fütterung. Fettreiches Futter und die Verabreichung von Propylenglykol erhöhen den Cholesterinspiegel, der auch zur Überprüfung der Rohfaserversorgung herangezogen werden kann (Eicher et al., 1999).

#### 2.3.1.2.1.5 Harnstoff

Harnstoff ist in der Regel ein Parameter zur Erfassung von Niereninsuffizienzen, in deren Folge es zu einer Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut kommt (Kraft u. Dürr, 1995 b).

Durch prärenale Störungen, wie bei Dehydratation, Eiweißübersorgung und kataboler Stoffwechsellage, erhöht sich ebenfalls der Harnstoffspiegel (Lotthammer, 1981, Stöber u. Gründer, 1990 c).

Im Zuge von Hepatopathien kommt es dagegen zu einer Erniedrigung des Harnstoffspiegels (Baumgartner, 1999).

#### 2.3.1.3 Therapie

Der Prophylaxe des Fettmobilisationssyndroms wird eine größere Bedeutung beigemessen als seiner Behandlung, da die bereits stattgefundene Verfettung der Leber nur schwer zu beeinflussen ist. Es können jedoch die gleichen Maßnahmen wie bei der Ketosebehandlung ergriffen werden.

Das Hauptaugenmerk in der Ketosebehandlung liegt auf dem Bereitstellen leicht verwertbarer Energie und einer Steigerung der Glukoneogenese. Dazu wird den Kühen entweder Glukose intravenös verabreicht (500 ml Glukose 40%) oder es werden glukoplastische Substanzen oral gegeben. Vor allem Propylenglykol (200 ml 2 x täglich) und Natriumpropionat (100 g 2 x täglich) finden dabei Anwendung. Die Gabe von Glukokortikoiden (z. B. 10 bis 20 mg Dexamethason i.m.) fördert die Glukoneogenese. Der Einsatz von Nikotinsäure (Niacin), einem B-Vitamin, hemmt dagegen die Lipolyse und führt zu einem Anstieg von Glukose und Insulin im Blut (Baird, 1982, Radostits et al., 2002 c, Bishop, 2001 a).

Neben diesen therapeutischen Maßnahmen, die der Bildung von Ketonkörpern direkt entgegenwirken, gibt es noch die Möglichkeit einer unterstützenden Leberschutztherapie mit verschiedenen Aminosäuren (v. a. Methionin) und Vitaminen des B-Komplexes, um die Funktionsstörungen der Leber zu kompensieren und deren Regeneration zu fördern (Grötzner, 1975, Frey u. Löscher, 2002 b). Allerdings wird die Wirksamkeit einer solchen Leberschutztherapie verschiedentlich in Frage gestellt (Frerking, 1984, Kroker, 2002).

Bei Stöber u. Gründer (2002 a) findet sich eine Übersicht über weitere unterstützende Therapiemaßnahmen, wie das Anregen der Fresslust und der Vormagenverdauung.

Beim Vorliegen einer sekundären Ketose muss die zu Grunde liegende oder begleitende Erkrankung mitbehandelt werden (Stöber u. Gründer, 2002 a).



#### 2.3.1.4 Prophylaxe

Im Hinblick auf diese weiteren Ursachen des peripartalen Festliegens muss ein Verfetten der Kühe während der Trockenstehzeit vermieden werden, um der Ketose und dem Fettmobilisationssyndrom vorzubeugen (Sachs, 1987, Fürll, 1999). Um die Geburt herum ist die Futtermittelaufnahme ohnehin auf Grund metabolischer Veränderungen und des gesteigerten Platzbedarfes der Gebärmutter vermindert. Das dadurch entstehende Energiedefizit wird durch einen plötzlichen Futterwechsel und unausgewogene Rationen (z.B. Proteinüberschuss) noch weiter verstärkt. Zudem erhöht die Verfettung die Gefahr von Geburtsverletzungen (Rossow et al., 1990, Bostedt, 1993). Ein hoher präpartaler Fettansatz führt darüber hinaus im Rahmen der Lipomobilisation zu einem verstärkten Zustrom von Kalzium in das Fettgewebe (Hofmann, 1992). Des Weiteren führen Belastungen der Leber, die mit einer Erhöhung der Ketonkörper im Blut und der Milch einhergehen, zu einer Verlängerung der Zwischenkalbezeit, da betroffene Kühe später trächtig werden (Zepperitz u. Kiupel, 1990, Koller et al., 2003).

Bei der Körperkonditionsbewertung sollte ein Body Condition Score von 3,5 zum Kalben angestrebt werden (Eiblmeier, 2001, Drackley 2002, Mahlkow-Nerge, 2003). Allerdings sollte dieser bereits schon zum Trockenstehen erreicht werden, damit die Körperkondition in der Trockenstehperiode annähernd unverändert bleibt und nicht bereits präpartal eine negative Energiebilanz eintritt oder im Gegensatz dazu die Tiere verfetten (Staufenbiel, 2001).

### 2.4 Traumatische Ursachen des peripartalen Festliegens

#### 2.4.1 Downer-cow-Syndrom

##### 2.4.1.1 Ätiologie und klinisches Bild

Das Downer-cow-Syndrom ist oftmals eine Komplikation der hypokalzämischen Gebärparese (Radostits et al., 2000 b, Pehrson, 2002). Als Downer-cows werden Kühe bezeichnet, die länger als 24 Stunden festliegen (Cox, 1988, Hofmann, 1992) bzw. die zwei nicht erfolgreiche Kalziumbehandlungen erhalten haben (Radostits et al., 2002 b) und bei denen ein Kalziummangel nicht oder nicht mehr als Ursache in Frage kommt (Andrews, 1992). Ursächlich wird ein verlängertes Liegen durch eine zu späte Behandlung der Hypokalzämie verantwortlich gemacht (Cox, 1988, Radostits et al., 2002 b). Auch ein ausbleibender Behandlungserfolg durch eine zu niedrige Kalziumdosis, vor allem bei schweren Kühen, spielt in der Pathogenese des Downer-cow-Syndroms eine Rolle (Radostits et al., 2002 b).

Verletzungen in Form von Muskelrissen, Gelenkluxationen, Sehnenrupturen oder Knochenbrüchen entstehen durch hypokalzämiebedingte unsichere Bewegungen infolge Ausgleitens bei Aufstehversuchen oder nachfolgenden Stürzen (Stöber, 1978 a, Stöber u. Dirksen, 1980, Hofmann, 1992, Pehrson, 2002).

Eine weitere Traumatisierung kann im Rahmen von Schweregeburten im Bereich der lumbosakralen Wirbelsäule, des Beckenringes oder der zwischen diesem und dem weichen Geburtsweg verlaufenden Nerven bzw. auch des Darms erfolgen (Stöber u. Dirksen, 1980).

Nicht außer Acht gelassen werden dürfen die Schäden, die infolge anhaltenden Drucks durch langes Liegen auf das Gewebe entstehen (Cox et al., 1982). Vor allem ischämische Muskelnekrosen, Nervenlähmungen sowie Dekubitus und Phlegmonen der Haut spielen hierbei eine Rolle (Stöber u. Dirksen, 1980).

Die Nerven können auch noch nach einigen Tagen auf Grund entzündlicher Veränderungen in ihrer Umgebung (z. B. bei Beckenphlegmonen) in Mitleidenschaft gezogen werden (Wehrend, 2003).

Bei all diesen Traumata sind vor allem die Strukturen der Hinterhand betroffen, was sich auch im klinischen Bild äußert. Die betroffenen Tiere sind in der Regel in der Lage, sich mit den Vorderbeinen aufzurichten, so dass sie eine hundesitzige Stellung einnehmen (Cox et al., 1982, Cox, 1988).

Die Tiere zeigen in der Regel ein ungestörtes Allgemeinbefinden bei normaler Futter- und Wasseraufnahme (Radostits et al., 2002 b).

Eine gute Übersicht über die Differentialdiagnostik und Symptomatik im Rahmen des Downer-cow-Syndroms geben Stöber u. Dirksen (1980) sowie Cox (1988).

Mit zunehmender Dauer verschlechtert sich die Prognose und kompliziert sich das Krankheitsbild (Wehrend, 2003).

Es ist somit zu bedenken, dass die metabolischen, toxischen, geburtsbedingten oder sonstigen Ursachen des primären Festliegens über Druckschäden und eine Ischämie von Muskeln und Nerven zum sekundären Festliegen führen und letztendlich durch Muskel- und Bänderrisse ein endgültiges Festliegen auftreten kann (Cox, 1988, Rossow u. Bolduan, 1994 b, Staufenbiel, 1999 a, Bender, 2003).

#### 2.4.1.2 Diagnose

Die Diagnose des Downer-cow-Syndroms stützt sich vor allem auf den Ausschluss der anderen Ursachen des peripartalen Festliegens (Cox, 1988, Radostits et al., 2002 b).

Grunert u. Andresen (1996) führen zur Klärung der traumatischen Ursachen des Festliegens nachfolgend aufgeführte Untersuchungen durch. Zum Ausschluss geburtsbedingter Verletzungen oder Blutungen sind die Untersuchung des weichen Geburtsweges sowie die Beurteilung des Kreislaufes und der Schleimhäute ratsam. Quetschungen der Vorhofs Schleimhaut sowie eine Schwellung der Vulva geben den Hinweis auf einen gewaltsamen Auszug der Frucht. Frakturen können durch Abduktion, Adduktion, Rotation, Beugung und Streckung der Hintergliedmaßen erkannt werden, wenn gleichzeitig eine Palpation des Beckens über den Mastdarm und eine Auskultation eventueller Krepitationen über der Gliedmaße durchgeführt werden. Eine unphysiologische Lage der Kuh in froschähnlicher Stellung gibt den Hinweis auf einen möglichen Muskelriss, allerdings ist die Labordiagnostik hier unumgänglich.

##### 2.4.1.2.1 Klinisch-chemische Untersuchung

###### 2.4.1.2.1.1 Kreatinkinase (CK)

Untersuchungen von Galitzer u. Oehme (1985) ergeben, dass die CK beim Rind ihre höchste Konzentration in der Skelettmuskulatur hat und danach im Herzmuskel. Sie kann als muskelspezifisches Enzym zur Erfassung von Schäden der Muskulatur herangezogen werden (Keller, 1971). Allerdings werden die höchsten Aktivitäten erst 24 Stunden nach erfolgter Verletzung gesehen (Bostedt, 1973 b, Waage, 1984 b).

Bereits bei Tieren mit unkompliziertem Festliegen/Gebärparese finden sich erhöhte Aktivitätswerte (Waage, 1984 b). Es wird vermutet, dass das erniedrigte Kalzium in der Extrazellulärflüssigkeit zu einer Permeabilitätssteigerung der Muskelzellmembran und somit zur Erhöhung der CK im Serum führt (Keller et al., 1972, Bostedt, 1973 b, Berger u. Gerber, 1977). Björkman et al. (1994) können in ihrer Untersuchung allerdings keinen Hinweis auf eine solche Permeabilitätssteigerung finden.

Auch gesunde Tiere zeigen erhöhte Aktivitäten unter der Geburt, die auf antepartale Ödeme der Vulva und des Euters sowie die vermehrte Muskularbeit (Wehen, Bauchpresse) während der Geburt zurückgeführt werden (Bostedt, 1974 b).

Natürlich kommt es auch durch verlängertes Liegen zu erhöhten CK-Werten (Cox, 1982).

Die Unterscheidung von traumatischen Schäden und Folgen der Gebärparese ist anhand der erheblichen Unterschiede in der Aktivitätssteigerung der CK möglich (Bostedt, 1973 b). Klinisch bedeutsam sind Aktivitätssteigerungen in den Bereich über 1000 U/l, wobei bei Muskelrissen oft Erhöhungen >10.000 U/l vorkommen (Wehrend, 2003).

Je höher die Aktivitäten liegen, desto schlechter wird die Prognose (Bostedt, 1973 b), allerdings wurden auch schon Tiere mit sehr hohen Werten geheilt (Frerking et al., 1984).

Die CK hat eine kurze biologische Halbwertszeit (Kraft, 1995 b).

#### 2.4.1.2.1.2 Aspartataminotransferase (AST)

Die AST findet sich in fast allen Geweben, hat beim Rind aber die höchste Aktivität in der Leber sowie in der Herz- und der Skelettmuskulatur (Keller, 1971, Waage, 1984 b) und zeigt somit Schädigungen dieser Organe an (Grötzner, 1975).

Auch hier finden sich bereits erhöhte Aktivitätswerte im normalen Puerperium sowie bei Tieren mit unkompliziertem Festliegen/Gebärparese (Keller, 1971, Seidel et al., 1973, Waage, 1984 b, Stöber u. Gründer, 1990 c). Nach Bostedt (1974 b) muss dieser Aktivitätserhöhung nicht zwangsläufig eine Organschädigung zu Grunde liegen, sondern er sieht sie als Ausdruck der physiologischen Leistungssteigerung an, die mit der Geburt verbunden ist. Ebenso soll vor allem bei verzögerten Geburten die übermäßige Beanspruchung der Bauchpresse zu Aktivitätssteigerungen führen.

Die AST steigt nach Muskelschäden verzögert an, bleibt aber auf Grund ihrer Halbwertszeit länger im pathologischen Bereich (Wehrend, 2003). Die gilt auch für ihre Funktion als Parameter für Leberfunktionsstörungen. Sie reagiert zudem später als das Bilirubin, bleibt aber auch hier länger erhöht (Lotthammer, 1981).

Die Aktivität der AST bzw. deren Veränderung im Krankheitsverlauf kann auch zu prognostischen Aussagen genutzt werden (Frerking et al., 1984).

In Verbindung mit der Glutamatdehydrogenase (GLDH) dient sie dem Ausschluß von Muskelschäden in der Leberdiagnostik (Dirksen, 1990).

Vor allem extrem hohe Aktivitäten von über 1000 U/l sollen für Muskelrisse pathognostisch sein (Lotthammer, 1981).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Referenzwerte der in der Diagnostik peripartaler Stoffwechselstörungen untersuchten Parameter, wie sie bei verschiedenen Autoren beschrieben sind.

Tab. 3: Referenzwerte der Laborparameter verschiedener Autoren

Parameter	Rosssow, Bolduan 1994	Kraft 1995	Baumgartner 1999	Vet-Med-Labor 2003
Ca <sub>ges.</sub> mmol/l	2,25 – 2,80	2,2 – 2,9 (2,0 unter der Geburt)	2,3 – 3,0	2,4 – 3,0
P <sub>anorg.</sub> mmol/l	1,62 – 2,26	1,6 – 2,3 (1,4 unter der Geburt)	1,6 – 2,3	1,8 – 2,4
Mg mmol/l	0,78 – 1,07	0,8-1,2	0,7 – 1,2	0,8 – 1,3
CK U/l	bis 40	bis 100	bis 60	< 200
AST U/l	13,2 – 30	bis 80	bis 30	5 – 35
GLDH U/l	bis 32	bis 10	bis 9	< 7 Hochleistungs- kühe bis 25
T-Bil µmol/l	0,19 – 8,55	bis 6,84	bis 5,98	< 17,1
β-HBS mg/l	bis 10	-	-	0 – 90
Harnstoff-N mmol/l	3,5 – 5,0	3,2 – 6,8	1,64 – 2,34	2,14 – 7,83
Cholesterin mmol/l	2,59 – 5,18	1,30 – 3,89	2,31 – 4,69	2,59 – 5,05

#### 2.4.1.3 Therapie

Die Behandlung der Downer-cow muss sich natürlich nach der Ursache richten und sollte nur bei guter Prognose versucht werden. Des Weiteren müssen auch ökonomische und tierschützerische Gesichtspunkte beachtet werden (Wehrend, 2003).

Die wichtigste Maßnahme dabei ist, dass keine weiteren Schäden an der Muskulatur und den Nerven durch das andauernde Festliegen entstehen. Die Tiere müssen weich gebettet und regelmäßig gedreht werden (alle 2-3 Stunden), wobei es selbstverständlich ist, den Tieren Futter und vor allem Wasser anzubieten (Goff, 2002, Wehrend, 2003).

Zur Behandlung gehört auch mindestens das ein- bis dreimalige Aufheben der Tiere pro Tag, wofür es verschiedene Hilfsmittel gibt. Beim Einsatz von Beckenklammern besteht die Gefahr, dass das Gewebe um die Hüfthöcker stark geschädigt wird oder es sogar zu Frakturen der Hüfthöcker kommt. Zudem wird hierbei nur die Hinterhand angehoben. Hebegeschirre und Hebestände stabilisieren die Tiere dagegen durch ihre Gurte gleichmäßiger (Dörnfeld, 2002). Eine derzeit noch recht teure Möglichkeit ist die Anwendung von Wasserbädern, die nicht nur durch den Auftrieb des Wassers die Tiere beim Aufstehen unterstützen, sondern durch das warme Wasser gleichzeitig die Blutzirkulation fördern (Dörnfeld, 2002, Metzger u. Klee, 2003).

Um den Kühen ein sicheres Aufstehen zu ermöglichen, sollten sie sich auf einem rutschfesten Untergrund befinden. Dies ist umso wichtiger, als einige Tiere auf glatten Böden von sich aus

keine Aufstehversuche unternehmen und so scheinbar weiterhin festliegen (Radostits et al., 2002 b).

Der Einsatz entzündungshemmender und schmerzlindernder Medikamente sowie die Gabe von Vitamin-E-/Selen- und Vitamin-B-Präparaten zur Unterstützung der Muskel- und Nervenfunktion erscheint nützlich zu sein (Dirksen, 1980 b, Stöber u. Dirksen, 1980, Goff, 2002, Wehrend, 2003).

Kumar et al. (1992) berichten über die Therapie einer am Downer-cow-Syndrom erkrankten Kuh unter anderem durch die epidurale Gabe des Neurotonikums Neurobion® (B-Vitamine). Die größte Bedeutung hat aber die intensive Pflege der Tiere durch die oben genannten allgemeinen Maßnahmen (Cox, 1988, Radostits et al., 2002 b).

50 % der Downer-cows stehen innerhalb von vier Tagen nach Erkrankungsbeginn bei entsprechender Pflege auf. Spätestens nach sieben Tagen wird die Prognose ungünstig (Hofmann, 1992).

#### 2.4.1.4 Prophylaxe

Vor allem die Beschaffenheit der Stand- und Liegeflächen soll ein bequemes Liegen und sicheres Aufstehen gewährleisten, um Verletzungen am Bewegungsapparat vorzubeugen (Staufenbiel, 2000). Durch eine mit Tiefstreu versehene Abkalbebox und durch das Anlegen eines Vergrittungsgeschirres an die Hinterbeine kann einer Traumatisierung durch ein Auseinandergrätschen wirksam vorgebeugt werden (Stöber u. Dirksen, 1980).

Hinsichtlich der Vermeidung von Schwereburten ist auf die Körperkondition zu achten (Rossow et al., 1990, Bostedt, 1993).

### 2.5 Weitere mögliche Ursachen des peripartalen Festliegens

#### 2.5.1 Endotoxine

Auch die mögliche Beteiligung von Endotoxinen an der Entstehung bzw. dem Verlauf des peripartalen Festliegens wird diskutiert. Die Endotoxine sollen dabei vornehmlich aus dem Magen-Darm-Trakt stammen, denn die herabgesetzte Pansenmotorik um die Geburt führt zu einem erhöhten Endotoxingehalt im Pansen (Aiumlamai et al., 1992). Die stärkere Endotoxinbelastung beeinflusst nicht nur den Intermediärstoffwechsel, sondern hat auch einen negativen Einfluss auf den Mineralstoffwechsel, was sich in einer niedrigeren Kalziumkonzentration im Serum am ersten Tag nach der Geburt äußert (Fritsche et al., 2002, Fürll et al., 2003). Fürll et al. (2002) konnten bei Kühen mit Gebärparese gesteigerte Endotoxinkonzentrationen im Blut feststellen.

Auch das Euter muss bei der Erstuntersuchung betrachtet werden, um Mastitiden rechtzeitig zu erkennen (Grunert u. Andresen, 1996), denn Colimastitiden aber auch Puerperalerkrankungen können zu einem endotoxinbedingten Festliegen führen (Staufenbiel, 2002 b). Diese Zustände gehen aber mit Fieber einher (Martig, 2002).

## 2.5.2 Hormonelle Ursachen

Bereits Sjollemma (1929) erwähnt den Einfluss der Ovarien auf den Kalziumstoffwechsel und ihrer antagonistischen Wirkung zur Nebenschilddrüse.

Hess (1969) beschreibt zwei Fälle von Milchfieber bei Kühen nach dem Östrus. Zeitgleich mit den erhöhten Östrogenspiegeln um die Geburt und im Östrus wurde ein Abfall der ionisierten Fraktion des Kalziums im Blut festgestellt (Bach u. Messervy, 1969, Hofmann, 1992). Die Untersuchungen von Pyörälä et al. (1992) ergaben eine negative Korrelation des Serumöstradiolspiegels zur Serumkalziumkonzentration. Doch inwieweit Östrogene eine mögliche ätiologische Rolle bei der Entstehung der Hypokalzämie spielen, bedarf weiterer Untersuchungen. Jorgensen (1974), Jönsson (1979), Allen und Davies (1981) und Drackley (2002) schreiben den hypokalzämischen Effekt der Östrogene einer verminderten Fresslust und der daraus folgenden geringeren Kalziumabsorption zu. Dies beschreibt auch Mullen (1975) im Zusammenhang mit dem präpartalen Anstieg der Östrogene. Sollte die Kuh auf die intestinale Kalziumabsorption angewiesen sein, so muss sie unweigerlich in eine Kalziummangelsituation geraten. Zudem gelten Östrogene als Inhibitoren der Knochenresorption und damit der Kalziumfreisetzung. Allerdings scheint das nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (Allen und Sansom, 1985, Goff, 2000).

Tabelle 4 enthält eine abschließende Übersicht über die möglichen Ursachen des peripartalen Festliegens.

Tab. 4: Mögliche Ursachen des peripartalen Festliegens (nach Stöber, 1978 a, Andrews, 1992, Grunert u. Andresen, 1996, Goff, 2002, Wehrend, 2003)

Mineralstoffstörungen	Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesämie, Hypokaliämie
metabolische Störungen	Azetonämie (Ketose), Fettmobilisationssyndrom, Azidose
toxämische Zustände	Puerperalsepsis, Mastitis, Metritis, Peritonitis (nach Uterusruptur, Labmagenruptur, Fremdkörpererkrankung), Rektikulitis, Perikarditis, Aspirationspneumonie, Allgemeininfektionen, Botulismus
Verletzungen	innere Blutungen, Darmquetschungen, Frakturen, Luxationen, Muskelschädigungen, Sehnenverletzungen, Nervenlähmungen, Druckschädigungen infolge des Festliegen
Management	Fehlernährung, rutschige Böden, verspätete Kalziumbehandlung, iatrogen (z.B. Epiduralanästhesie)
andere Ursachen	Erschöpfung nach der Geburt, BSE, Lymphosarkom im Rückenmarkskanal, wandernde Dasselarven im Wirbelkanal