

2. Literaturübersicht

2.1 Physiologie des Calcium-Phosphor-Stoffwechsels

2.1.1 Funktionen von Calcium und Phosphor

Calciumionen sind im tierischen Organismus an mehr als 30 verschiedenen Reaktionen und Funktionen beteiligt. Sie haben unter anderem Bedeutung für das Nervengewebe, die glatte und die quergestreifte Muskulatur, die Bildung und Freisetzung von Hormonen und für die Aktivität und Chemotaxis von Leukozyten und Mastzellen (KOLB, 1981). Das Totalcalcium liegt im Organismus in drei verschiedenen Formen vor, in einer proteingebundenen, einer komplexgebundenen und einer ionisierten Form (Ca^{2+}). Letztere ist die stoffwechselaktive Form (KANEKO, 1989). 55% des Totalcalciums sind ionisiertes Calcium, 40% sind an Proteine und 5% an organische Säuren gebunden (KRAFT, 2005). Calcium ist ein Baustoff für Knochen und Zähne, bei denen es überwiegend in kristalliner Form als Hydroxylapatit zwischen den Kollagenfasern eingelagert wird (KIRCHGESSNER, 1992). In der quergestreiften Muskulatur ist das Calcium im Ruhezustand hauptsächlich an das Kalsequestrin des sarkoplasmatischen Retikulums gebunden. Es wird bei Erregung freigesetzt und führt nach Anlagerung an das Troponin C zur Ausbildung des Aktin-Myosin-Komplexes. Im Nervengewebe spielen die Calciumionen bei der Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (insbesondere Acetylcholin) eine wichtige Rolle (KOLB, 1981). Calcium wird dem Blutplasma durch Resorption aus dem Darm, Mobilisation aus dem Skelettsystem und Rückresorption in der Niere zugeführt. Es geht dem Organismus durch Ausscheidung über den Urin, die Milch und an den Fötus verloren (BLUM, 1982). Zur Aufnahme einer oralen Calciumergänzung stehen dem Tier zwei Mechanismen zur Verfügung. Bei dem ersten Transportmechanismus handelt es sich um einen Vitamin D₃ gesteuerten, aktiven Transport durch die intestinalen Zellen, bei dem zweiten um passive Diffusion durch die tight-junctions. Für die passive Diffusion ist Voraussetzung, dass das Calcium vollständig wasserlöslich ist und das Konzentrationsgefälle mindestens 1:5 zugunsten des Blutes beträgt (GOFF, 1999). Phosphor liegt im Blutserum in anorganischer Form sowie als organischer Ester und als Phosphorlipid vor. Es ist Bestandteil von Lipiden, Proteinen, Nukleinsäuren, energietransportierenden Molekülen, des Säure-Base-Puffersystems und Hauptbestandteil des Knochenminerals (GOFF, 2000). Eine entscheidende Bedeutung hat Phosphor bei der Bildung energiereicher Verbindungen wie ATP (KIRCHGESSNER, 1992). Phosphor ist zu 80-85% als Hydroxylapatit im Skelettsystem gespeichert. 10% bis 15% des Phosphors befinden sich in der Muskulatur.

Die Phosphorhomöostase wird durch den Dünndarm, die Nieren und das Skelettsystem aufrechterhalten (FORESTER u. MORELAND, 1989). Bei den Resorptionsmechanismen für Phosphor handelt es sich um aktive, natriumabhängige Transportmechanismen, die bei Rindern vor allem im Jejunum und in den Speicheldrüsen lokalisiert sind (BREVES, 2002). Phosphor ist das bedeutendste intrazelluläre Anion (FORESTER u. MORELAND, 1989). Calcium und Phosphor haben entscheidende Bedeutung als second messenger (REINHARDT et al., 1988; FORESTER u. MORELAND, 1989).

2.1.2 Hormonelle Regelung des Calcium- und Phosphorhaushaltes

Der Calciumstoffwechsel und der Phosphorstoffwechsel sind eng miteinander verbunden. Die Regulation erfolgt über das in der Nebenschilddrüse gebildete Parathormon, den Vitamin-D₃-Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol und das von der Schilddrüse abgesonderte Calcitonin. Andere Hormone wie Geschlechtshormone, Kortikosteroide, Thyroxin und Somatotropin greifen ebenfalls in den Calciumstoffwechsel ein (KRAFT, 2005). Vitamin D wird in Form des Prohormons 7-Dehydrocholesterol aus dem Futter resorbiert. In der Haut entsteht hieraus unter UV-Lichteinfluss das Provitamin D₃. Dieses wird bei Körpertemperatur zu Cholecalciferol umgewandelt und in einem weiteren Schritt in der Leber zum 25-Hydroxycholecalciferol hydroxyliert. In der Niere erfolgt die zweite Hydroxylierung zum stoffwechselaktiven Vitamin D₃, das 1,25-Dihydroxycholecalciferol, welches auch als Kalzitrol bezeichnet wird (REINHARDT et al., 1988). 1,25-Dihydroxycholecalciferol fördert die Calciumresorption aus dem Darm und, gemeinsam mit Parathormon, diejenige aus dem Knochen. Dabei kommt es zu einer Steigerung der Aktivität der Osteoklasten, einer Senkung der Aktivität der Osteoblasten und daraus resultierend zu einem Anstieg des Calciumspiegels im Blut (KAUNE, 2000). Die renale Ausscheidung von Calcium wird durch Parathormon und 1,25-Dihydroxycalciferol unterdrückt. Parathormon ist ein Peptidhormon, das in der Nebenschilddrüse gebildet und sezerniert wird. Parathormon mobilisiert Calcium und Phosphor aus dem Skelettsystem und vermindert die renale Rückresorption von Phosphor. Dadurch senkt Parathormon den Blutphosphorspiegel. Parathormon fördert zudem die tubuläre Rückresorption von Calcium (KRAFT, 1999) und stimuliert die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere aus dessen Vorstufe (KAUNE, 2000). Calcitonin ist der Gegenspieler der beiden Hormone. Es wird bei erhöhten Blutcalciumspiegeln freigesetzt und fördert den Calciumeinbau in das Skelettsystem durch Hemmung der Osteoklasten und Steigerung der Aktivität der

Osteoblasten (KRAFT, 2005; KAUNE, 2000). Damit kommt es unter dem Einfluss des Calcitonins zu einem Absinken des Blutcalciumspiegels. Calcitonin ist ein Peptidhormon, das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird (KAUNE, 2000). Calcium und Phosphor können nur in Anwesenheit äquivalenter Mengen des anderen Stoffes resorbiert, verwertet und gespeichert werden (GOFF, 2000). Das Blut stellt lediglich ein Transportmedium dar, welches das Calcium vom Speicherort an die verschiedenen Stellen des Organismus befördert (CARLSTRÖM, 1961). Als eine Besonderheit der Wiederkäuer ist deren endogener Phosphatkreislauf zu sehen. So wird Phosphat mit dem Speichel sezerniert, abgeschluckt und wirkt im Pansen als Puffersubstanz. Phosphat liefert Energie an die Pansenmikroben zur Celluloseverdauung und wird anschließend im Magen- und Darmtrakt annähernd vollständig resorbiert (GOFF, 2000). Auch CARE (1994) weist den Speicheldrüsen eine wichtige Rolle im Phosphorstoffwechsel zu. Eine Überversorgung mit Mineralstoffen steigert die Serumcalcium- und Serummagnesiumwerte nicht, aber die renale Ausscheidung dieser Mineralstoffe mit dem Harn. Eine enge Korrelation besteht hingegen zwischen der real existierenden Mineralstoffversorgung und dem Calcium- und Magnesiumbetrag im 24-Stunden-Harn (HARTMANN, 2000). Eine negative Korrelation besteht zwischen dem Calcium- und dem Glukosespiegel während einer Milchfiebererkrankung. So treten während einer Hypocalcämie hohe Blutglukosespiegel auf, die durch ein Absinken des Hormons Insulin hervorgerufen werden (LITTLEDIKE, 1969; BLUM, 1973). Calcium scheint in physiologischer Konzentration bei hohen Blutglukosespiegeln eine Rolle bei der Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas zu spielen (CARPEN u. ROSOL, 1989). Eine Hypocalcämie wird zudem von einer milden Hypokaliämie begleitet (LARSEN, 2001). Eine Erklärung für dieses Phänomen gibt es nicht. Geburt und Laktationsbeginn werden durch verschiedene hormonelle Umstellungen eingeleitet. Die STH- und Östrogensekretion steigen an, Insulin-, Progesteron- und T_3/T_4 -Sekretion sinken ab (GERLOFF, 1988; ROSSOW et al. 1990). Einen Einfluss von Östrogenen auf die Calciummobilisierbarkeit zeigten HOLLIS et al. (1981). Danach setzen hohe Plasmaöstrogenspiegel, die nach dem Kalben auftreten, die Calciummobilisierbarkeit aus den Knochen deutlich herab. Im Gegensatz dazu fanden SASSER et al. (1979) keine höheren Östradiolkonzentrationen im Plasma von Milchfieberkühen. Zudem treten bei Milchfieberpatienten erniedrigte Osteocalcinwerte im Blut auf, was auf eine Blockade der Neusynthese von Knochengewebe während der Erkrankung schließen lässt (LARSEN, 2001).

2.2 Störungen des Calcium- und Phosphorstoffwechsels

2.2.1 Gebärparese

2.2.1.1 Definition und Vorkommen der Gebärparese

Bei der hypocalcämischen Gebärparese handelt es sich um eine in der Regel kurz nach dem Kalben auftretende Störung des Calciumstoffwechsels. Sie führt zum Festliegen und in schweren Fällen zum Koma. Andere Bezeichnungen sind puerperales Festliegen, Milchfieber, Kalbefieber oder Gebärkoma (MARTIG, 2002). Das Leiden ist in Europa seit Ende des 18. Jahrhunderts bekannt (EBERHARD, 1793). LITTLE u. WRIGHT wiesen 1925 als Erste erniedrigte Serumcalciumwerte bei Tieren mit Kalbefieber nach. Kühe mit hoher Milchleistung sind besonders häufig von der Erkrankung betroffen (CURTIS et al., 1984). Nach ALLEN u. DAVIES (1981) erkranken Erstkalbende nur sehr selten. Hierfür scheinen die geringere Milcheinsatzleistung und die schnellere und effektivere Calciummobilisation bei Erstkalbenden verantwortlich zu sein (HANSARD et al., 1954; PAYNE, 1963). So berichten im Gegensatz zu früherer Literatur (METZGER u. MORRISON, 1936) FORBERG u. JONSGÅRD (1973) zum ersten Mal von einem Fall von Gebärparese bei einer Erstkalbin. Das Gebärpareserisiko nimmt für Kühe bis zu einem Alter von 6 Jahren linear zu (MARTIG, 2002). Während die Inzidenz bei dreijährigen Tieren noch bei 0,3% liegt, erkranken neunjährige Tiere mit einer Häufigkeit von 25% (HANSARD et al., 1954). Eine Häufung tritt nach dem dritten Partus auf, entsprechend erkranken Tiere mit einem Alter von fünf bis sieben Jahren besonders häufig (BOSTEDT et al., 1979). DISHINGTON (1974) gibt die höchste Erkrankungsrate beim vierten bis achten Partus an. Ein signifikanter Abfall der Calciumwerte tritt bei der dritten Abkalbung ein, ohne dass die Erkrankungshäufigkeit signifikant ansteigt. Als Ursache für das erhöhte Erkrankungsrisiko älterer Kühe kommt unter anderem eine Abnahme der intestinalen 1,25-Dihydroxycalciferol-Rezeptorbesatzdichte bei älteren Tieren in Betracht (SANSOM, 1982), zumal bei älteren Tieren die Calcitonin- und die 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃-Werte höher sind als bei jungen Tieren (HORST et al., 1978). Außerdem nimmt die Zahl der Osteoklasten und die abbaubare Oberfläche der Knochen mit steigendem Alter ab (REINHARD et al., 1988). Somit verschlechtert sich mit zunehmendem Alter die Fähigkeit, Calcium aus dem Skelettsystem zu mobilisieren (HANSARD et al., 1954). Auch die Verwertung von Calcium und Magnesium aus den Vormägen wird mit zunehmendem Alter uneffektiver. Während ein Kalb noch bis zu 98% des Calciums und des Magnesiums aus dem Vormagensystem resorbieren und verwerten kann, sind es beim erwachsenen Tier nur

noch 15 bis 30% (KOLB, 1983). Der Schweregrad der Hypocalcämie nimmt mit steigendem Alter und steigender Milchleistung zu (ZEPPERITZ, 1990). Ausgesprochene Fleischrindrassen erkranken wegen der geringen Milchleistung so gut wie nie (LARVOR et al., 1961). Die durchschnittlichen Inzidenzen der subklinischen Hypocalcämie und des klinischen Milchfiebers liegen bei 5-10% (HOUE et al., 2001; MARTIG, 2002), bzw. bei 5-20% (RADOSTIS, 2000), in einzelnen Betrieben sogar bei bis zu 50% (HOFMANN, 1992). Früherer Literatur sind geringere Häufigkeiten für das Auftreten von Kalbfieber zu entnehmen. LECH (1960) findet eine Milchfieberinzidenz von 3,47%, MARTIN (1973) in einer ersten Studie eine Häufigkeit von 3% und in weiteren Untersuchungen (1977-1981) von 7% der untersuchten Tiere. Die meisten Tiere erkranken ein bis drei Tage post partum (STÖBER, 1978; HOFMANN, 1992). Nach ALLEN u. SANSOM (1985) treten mehr als 90% aller Fälle von Milchfieber 24 Stunden vor bis 48 Stunden nach dem Abkalben auf. Einmal an Milchfieber erkrankte Kühe neigen dazu, beim nächsten Partus erneut zu erkranken (HIBBS u. POUNDEN, 1955). Die Beobachtung, dass Kühe, die bereits nach einer früheren Geburt an Milchfieber erkrankten, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben, machte auch HOFMANN (1992).

2.2.1.2 Pathogenese der Gebärparese

Im Organismus sind 99% des Gesamtcalciums im Skelettsystem gespeichert (BLUM, 1982). Die Speicherung erfolgt in einer schnell mobilisierbaren und einer fixen, langsam mobilisierbaren Form. Nur ein kleiner Teil des Calciums im Skelett ist schnell austauschbar. Dieser Anteil nimmt mit zunehmendem Alter ab (KRONFELD, 1971; RAMBERG, 1975; BRAITHWAITE, 1976). Ein Liter Milch enthält etwa 1,25 Gramm, Kolostralmilch sogar bis 2,5 Gramm Calcium (MARTIG, 2000). Demnach ist das Ausmaß des Calciumverlustes auch von der Einsatzleistung nach dem Partus abhängig (MAHLKOW-NERGE, 2003). Das entstandene Calciumdefizit muss durch Resorption aus dem Darm und Mobilisation aus dem Skelettsystem ausgeglichen werden. In der Spätträchtigkeit besteht bei einer Kuh ein Calciumbedarf von 8 Gramm pro Tag zum Ausgleich endogener Verluste über Kot und Urin und zusätzlich 10 Gramm pro Tag zur Ausbildung des Knochensystems des Fetus. Nach dem Abkalben steigt der Bedarf für die Kolostralmilch auf 30 Gramm Calcium pro Tag, ohne dass sich die endogenen Verluste verringern (ARC, 1980; RADOSTIS, 2000). Endogen verfügbar sind jedoch nur 10 bis 20 Gramm und somit weniger als 50% des Tagesbedarfs. Trotz der steigenden Absorptionsrate

aus der Nahrung und der vermehrten Skelettmobilisation entwickelt sich eine Hypocalcämie (LITTLEDIKE et al., 1981). Hierbei stellt ionisiertes Calcium die stoffwechselaktive Form dar und ist für Störungen im Calciummetabolismus verantwortlich (McLEAN u. HASTING, 1934; LADESON, 1981; ROBERTSON u. MARSHALL, 1981). Zum Kalbezeitpunkt sinkt der Serumcalciumspiegel auf einen Wert ab, der durch die mobile Reserve im Skelettsystem nicht ausgeglichen werden kann (physiologische Hypocalcämie, HALLGREEN, 1965). Von einer physiologischen Hypocalcämie und Hypophosphatämie um den Geburtstermin bei klinisch gesunden Tieren berichten auch STÖBER (1978) und HOFMANN (1992). Bei gesunden Kühen erreichen die Calciumwerte ihren tiefsten Stand etwa 24 Stunden post partum (MOODIE et al., 1955). Fällt der Serumcalciumgehalt unter diese Grenze, tritt eine pathologische peripartale Hypocalcämie ein.

Der Gebärparese liegt eine negative Calciumbilanz mit dem Einsetzen der Milchproduktion bei gleichzeitigem Versagen der Regulationsmechanismen, die für die Calciumresorption aus dem Darm und die Calciummobilisation aus dem Skelettsystem verantwortlich sind, zugrunde (SJOLLEMAN, 1929; GOFF, 2000). Deshalb wird die Gebärparese als eine Adaptationskrankheit bezeichnet (GARM, 1950; HALLGREEN, 1965). Die Adaptationsfähigkeit der Regulationsmechanismen nimmt mit steigendem Alter der Tiere kontinuierlich ab (BLUM u. FISCHER, 1974; HOFMANN, 1992). Experimentell wurde der Zusammenhang zwischen dem Einsetzen der Laktation und der Hypocalcämie dadurch bestätigt, dass die Erkrankung bei euteramputierten Tieren nicht auftritt (NIEDERMEIER et al., 1949). Eine pathogenetische Wirkung wird der Calciumspeicherung im Euter zugewiesen, die alleinig einen schnellen Calciumabfall im Plasma erklären könnte (VISEK, 1953; SWANSON, 1956; MARSHAK, 1957). Tritt eine Hypo- oder eine Hypercalcämie ein, erfolgt ein Kompensationsversuch des Körpers durch Anpassung der Transportmechanismen in der Niere, dem Darm und dem Skelett (BLUM, 1982). Der Mehrbedarf wird zum einen über einen aktiven Transportmechanismus aus dem Darm kompensiert, dessen Adaptation an den Mehrbedarf nach 24 Stunden erfolgt und die aktive Mobilisation aus den Knochen, die nach zwei Tagen adaptiert ist (STAUFENBIEL, 1999). Paretische Zustände mit normalen Calciumwerten bezeichnet HALLGREEN (1965) als pseudohypocalcämische Zustände. Kühe mit Milchfieber weisen erhöhte Konzentrationen an Parathormon und 1,25-Dihydroxycalciferol auf (MAYER et al., 1969). Daher ist eine Störung bei der Bindung der Hormone an ihre Rezeptoren oder eine verminderte Reaktion der Zielgewebe Knochen, Magen- und Darmtrakt und Niere eine mögliche Ursache für das

Auftreten von Gebärpause. Eine Insuffizienz der 1,25-Dihydroxycalciferolsynthese tritt bei 10% der Milchfieberpatienten auf. Dieser Subtyp des Milchfiebers verlängert die Dauer des Festliegens und ist für das Auftreten von Rezidiven verantwortlich (REINHARD et al., 1988). Neben den spezifischen Hormonen wird der Calciumhaushalt durch den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und den Säure-Base-Haushalt beeinflusst. So führt eine verstärkte Lipolyse zu einer Umlagerung von Calcium aus dem Blutplasma ins Körperfett, wodurch es weniger verfügbar ist. Auch eine Steigerung der Gluconeogenese resultiert über eine erhöhte Glucagonsekretion aus einem Abfall der Plasmacalciumkonzentration (GREUPNER et al., 1977). Die Passage von Calcium durch die Plazenta findet unidirektional in Richtung der Frucht statt. Neugeborene Kälber weisen höhere Serumcalciumspiegel auf als ihre Muttertiere. Eine Hypocalcämie der Kuh zum Geburtszeitpunkt hat keinen Einfluss auf den Blutcalciumspiegel der Frucht (SZENCI u. CHEW, 1994). Die hypocalcämische Gebärpause tritt häufig mit einer gleichzeitigen Hypophosphatämie auf (STÖBER, 1978; HOFMANN, 1992). Bei Tieren mit Kalbefieber wies bereits SJOLLEMA (1929) neben erniedrigten Calciumwerten auch einen Abfall der Phosphorwerte im Serum nach. Bei Patienten mit Tetanie fand SJOLLEMA (1929) erniedrigte Calcium- und Magnesiumwerte bei gleichzeitiger Erhöhung des Serumphosphors. Die gleichzeitige Hypophosphatämie bei hypocalcämischen Patienten wird in früherer Literatur als regelmäßige Begleiterscheinung ohne ätiologische Bedeutung angesehen (BOSTEDT, 1973). Nach neueren Erkenntnissen kann eine Hypophosphatämie auch die alleinige Ursache für ein Festliegen sein (GOFF, 2000). Als mögliche Ursache des Festliegens wird dabei das Unvermögen vermutet, ATP als Energieträger zu bilden (GOFF, 2002).

2.2.1.3 Klinische Symptome

Die klinischen Symptome sind eine Folge der sinkenden Serumcalciumwerte, die einen Abfall der Calciumgehalte in den Geweben nach sich ziehen. Daraus resultieren neuromuskuläre Dysfunktionen (MARTIG, 2002). Bei einer ausgeprägten Hypocalcämie sind die Funktionen von Muskel- und Nervenzellen sowie die Sekretion von Insulin und Adrenalin beeinträchtigt. Die neuronalen Störungen erklären sich durch das Fehlen der Calciumionen an den Synapsen und die daraus resultierende Störung der Acetylcholinfreisetzung (KOLB, 1957). Die auftretenden Paresen sind Folge des Fehlens von Calcium an den neuromuskulären Synapsen, an denen es für die Freisetzung des

Neurotransmitters Acetylcholin benötigt wird. Außerdem ist die Aktin-Myosin-Bindung, die für die Muskelkontraktion erforderlich ist, calciumabhängig (OETZEL, 1988). Klinisch sind drei Stadien der Gebärparese zu unterscheiden. Das erste Stadium ist gekennzeichnet durch wechselweises Entlasten der Gliedmaßen und fibrilläre Muskelzuckungen, vor allem in den Schultergliedmaßen (MARTIG, 2002). Gelegentlich sind Hyperästhesien zu beobachten, da der membranstabilisierende Effekt des Calciums ausbleibt. Es kommt zu einer Impulsbeschleunigung und zur Bildung spontaner Reize an den Nerven und den Muskelfasern. Dadurch können in der frühen Phase des Milchfiebers neben Hyperästhesien auch tetanische Krämpfe hervorgerufen werden (OETZEL, 1988). Eine Reduzierung des Wiederkauens und herabgesetzte Vormagenmotorik sind ebenfalls früh einsetzende Symptome einer Hypocalcämie (RUBENKOV, 1960, zitiert nach RINGARP et al., 1966). Im zweiten Stadium kommen Schläfrigkeit, Trägheit und schließlich das Festliegen mit einer schlaffen Lähmung in Brustlage hinzu (MARTIG, 2002). Teilweise lehnen die Tiere ihren Kopf an die seitliche Bauchwand an. Ursache hierfür ist ein dysproportionaler Tonus der Nackenmuskulatur, wodurch sich der Hals s-förmig einkrümmt (OETZEL, 1988). Im dritten Stadium steigert sich die Somnolenz, die Tiere liegen mit aufgetriebenem Abdomen schnarchend (schlaffe Lähmung des Gaumensegels) in Seitenlage fest (MARTIG, 2002). Dieses letzte Stadium bezeichnet man als Gebärkoma. Pupillenerweiterung und fehlende Lichtreaktion sind Folge einer schlaffen Lähmung des Musculus retractor pupillae. Während bei Erkrankungsbeginn häufig eine leichte Erhöhung der Körperinnentemperatur, verursacht durch das Muskelzittern, festgestellt werden kann (OETZEL u. GOFF, 1999), kommt es im weiteren Verlauf häufig zu einem Abfall der Körperinnentemperatur (STÖBER, 1978; OETZEL, 1988; HOFMANN, 1992). Während ØDEGARD u. ØVERBY (1973) noch einen Zusammenhang zwischen dem Abfall der Rektaltemperatur und dem Schweregrad der Erkrankung beschrieben, lässt nach BJÖRSELL (1972) und LARSON (1983) die Rektaltemperatur keinen Schluss auf das Ausmaß der Hypocalcämie zu. FENWICK (1994) fand eine Erniedrigung der Körpertemperatur parallel zur Erniedrigung des Calciumspiegels häufig, aber nicht bei allen Tieren. Durch die verminderte periphere Perfusion kommt es zu einer Erniedrigung der Körperoberflächentemperatur insbesondere im Bereich der Extremitäten (STÖBER, 1978; OETZEL u. GOFF, 1988). Eine Erniedrigung der peripheren Wärme fand BOSTEDT (1973) bei 83,3% der Patienten. Reduziertes Herzminutenvolumen und Blutdruckabfall treten auf, da das Calcium an den Herzmuskelfasern fehlt. Die Herzfrequenz wird reflektorisch gesteigert, die Hautoberfläche

erkaltet (OETZEL, 1988). Nach MARTIG (2002) sind Körperinnen- und Körperoberflächentemperatur im zweiten Erkrankungsstadium meistens noch normal. Bei in Seitenlage festliegenden Tieren hingegen, also Patienten im dritten Erkrankungsstadium, ist die Rektaltemperatur erniedrigt. Die Körperoberfläche ist nicht nur an den Extremitäten, sondern auch am Rumpf kühl (MARTIG, 2002). Bisher noch wenig beachtet wird, dass zwischen einer klinisch manifesten und einer subklinischen Form der Hypocalcämie und Hypophosphatämie zu unterscheiden ist. Die subklinische Gebärparese ruft, da sie wegen der fehlenden klinischen Symptome häufig verborgen bleibt, erhebliche wirtschaftliche Schäden hervor (STAUFENBIEL, 1999). Bei der Gebärparese kommt es zu einem Anstieg der Magnesiumwerte und somit zu einer Veränderung des Calcium-Magnesium-Quotienten. Daher ist die komatöse Gebärparese als „Magnesiumnarkose“ zu betrachten. Im Gegensatz zur Gebärparese kommt es bei der Tetanie zu einem stärkeren Abfall des Calciumwertes bei gleichzeitigem Magnesiummangel (HALLGREEN, 1965). Nach FENWICK (1988) sind bei festliegenden Tieren mit Bewusstseinsstörungen signifikant erhöhte Serum- und Plasmachloridwerte nachweisbar. Eine Hypermagnesämie bei bewusstseinsgetriebenen Patienten wurde bereits 1939 von BARKER und 1957 von HEMSLEY vermutet. SANSOM (1983) berichtet von einem Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hypomagnesämie und dem Auftreten von Milchfieber. Bei einer subklinischen Hypomagnesämie nimmt die Fähigkeit der Regulationsmechanismen ab, gegen die Hypocalcämie zu steuern. Tritt eine Hypocalcämie ein, kommt es in den meisten Fällen zu einem deutlichen Anstieg der Magnesiumkonzentration. Lediglich bei wenigen Tieren kommt es zu einem Abfall. Da ein Magnesiummangel Folge einer Fettmobilisation oder einer Adrenalinfreisetzung sein kann, treten bei überkonditionierten Tieren (Fat-cow-Syndrom) die niedrigsten Magnesiumwerte auf. Die Hypomagnesämie verhindert eine Mobilisation der Calciumreserven (SANSOM, 1982; WAAGE, 1984). OETZEL (1988) führt den Bewusstseinsverlust auf zentrale Durchblutungsstörungen zurück. Da das ZNS gegenüber Schwankungen im Calciumhaushalt gut abgeschirmt ist, führen nur langandauernde, schwere Hypocalcämien zu einem Koma (BLUM, 1982). FÜRLL (2003) berichtet von einer Eintrübung des Sensoriums parallel zur Hypocalcämie. Neben der charakteristischen Form des Milchfiebers kommen auch atypisch verlaufende Fälle zur Beobachtung, in denen die Tiere mit ungestörtem Sensorium und einer Nachhandlähmung festliegen (STÖBER, 1978). Tiere, die ohne klinische Symptome festliegen, weisen häufig erniedrigte Phosphatwerte bei normalen Calciumgehalten auf (HOFMANN u. EL AMROUSI, 1970). Die Hypophosphatämie wird

auch als atypische Gebärparese bezeichnet (STÖBER, 1978). In Abhängigkeit von der spezifischen Relation von Calcium und Phosphor zueinander und vom Grad der absoluten Normabweichung lassen sich die typische oder hypocalcämische, die atypische oder hypophosphatämische Gebärparese und das Gebärkoma voneinander unterscheiden (STAUFENBIEL, 1999). Bei der Ausprägung des klinischen Bildes der atypischen Gebärparese in Form einer schlaffen Lähmung, insbesondere der Hintergliedmaßen bei erhaltenem Sensorium, scheint die enge Beziehung zwischen Phosphor und dem Energiestoffwechsel die entscheidende Rolle zu spielen. Der ausschlaggebende Faktor ist hierbei das Fehlen von ATP, das infolge der Hypophosphatämie nicht mehr in ausreichendem Maße gebildet wird (LACHMANN, 1980). Zwischen den klinischen Symptomen und der Konzentration anorganischen Phosphors besteht nach MULLEN (1975) kein Zusammenhang, hingegen tragen nach OETZEL (1988) Hypophosphatämie und Hypermagnesämie zum Entstehen der klinischen Symptome bei. Die Hypophosphatämie verstärkt die Lähmungserscheinungen und kann nach Korrektur der Calciumwerte alleinig für das Festliegen verantwortlich sein (OETZEL, 1988). Nach LARSSON (1983) und KVART (1982) korreliert der im Krankheitsverlauf stetig fallende Phosphorspiegel mit einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Nach GÜTLER (1976) gibt der abfallende Phosphorwert einen Hinweis auf die Erkrankungsdauer. Das klinische Bild lässt jedoch keine Rückschlüsse zu, welche klinisch-chemischen Parameter bei den betroffenen Patienten pathologisch verändert sind (BOSTEDT, 1979; GELFERT et al., 2005). STAUFENBIEL (1999) unterscheidet drei Phasen des Festliegens. Die erste hypocalcämische Phase geht nach etwa 24 Stunden in ein sekundäres Festliegen über, bei dem Druckschäden und Ischämie von Muskeln und Nerven im Vordergrund stehen. Solche Kühe bedürfen einer aktiven Hilfe beim Aufstehen durch Zughilfe mit einer Beckenklammer. Unterbleibt diese Hilfestellung, entsteht ein endgültiges, das tertiäre Festliegen durch Ruptur von Muskeln und Bändern.

Infolge des Milchfiebers treten Störungen der Herztätigkeit auf. Hierbei handelt es sich weniger um Schwankungen in der Herzfrequenz, sondern um das Auftreten von Herzarrhythmien. Diese Störungen der Herzaktion lassen im Gegensatz zur Rektaltemperatur Schlüsse auf die Schwere der Erkrankung zu (ØDEGARD u. ØVERBY, 1973; LARSSON, 1983). Eine zunehmende Hypocalcämie führt bei niedrigeren Calciumkonzentrationen zu einer Verlängerung der Systolendauer, die sich im EKG als eine Verlängerung der ST-Strecke manifestiert. Diese Veränderung normalisiert sich kurz nach

der Infusionsbehandlung. QRS-Komplex und T-Zacke sind sowohl während der Erkrankung als auch während der Infusion unverändert (BERGER u. GERBER, 1977). LITLEDIKE (1976) fand eine Verlängerung des QT-Intervalls bei hypocalcämischen und eine Verkürzung bei hypercalcämischen Zuständen. Eine weitere Beurteilung der Krankheitsintensität kann anhand verschiedener Symptome vorgenommen werden: Beweglichkeit, Aufmerksamkeit, Ausfluss von Nasensekret, Appetit, Rumenaktivität und Defäkation. Die drei letztgenannten Parameter stellen den ARD-Test nach Björzell (1972) dar. Sind diese Parameter im ARD-Test stark erniedrigt, liegt eine schwere Hypocalcämie vor. Der ARD-Test ist ein brauchbares Mittel zur Einschätzung der Erkrankungsintensität und somit zur Vorbeugung von Behandlungsfehlern (LARSSON, 1983). Zu beachten ist jedoch, dass motorische Störungen und komatöse Zustände auch andere Ursachen wie z.B. Störungen des Leberstoffwechsels haben können (HALLGREEN, 1965). Auch DANIEL (1983) berichtet von einer Abnahme der Pansen- und Labmagenmotilität proportional zum Absinken der Calciumwerte. Schon bei geringer Hypocalcämie kommt es zu einer Stase des Magen- und Darmtraktes und die Calciumresorption aus der Nahrung kommt zum Erliegen. Die Hypocalcämie wird dadurch zusätzlich verschlimmert (HUBER et al., 1981). Bei hypocalcämischen Tieren wird die Pansenmotilität lange vor dem Eintreten klinischer Symptome negativ beeinflusst. Frequenz und Amplitude der Pansenkontraktionen nehmen schon in der Entstehungsphase der Hypocalcämie deutlich ab (JÖRGENSEN, 1998). Entgegen den von BOSTEDT (1973, 1979) erhobenen klinischen Befunden (Hypothermie der Haut in den caudalen Körperregionen, unterdrückte Pansentätigkeit und verminderte oder völlig sistierende Futteraufnahme bei fast allen festliegenden Patienten) sind die Symptome bei festliegenden Tieren in den letzten Jahren nicht mehr so deutlich ausgeprägt (STOLLA, 2000).

2.2.1.4 Folgeerkrankungen

Als eine der bedeutendsten Folgeerkrankungen wird das Downer-cow-Syndrom angesehen (COX, 1981). Bei einer Downer-cow handelt es sich um eine Kuh, die in Brustlage festliegt und nicht aufstehen kann (COX et al., 1982). Nach COX (1981) bleiben 4 bis 28% der an Milchfieber erkrankten Kühe festliegend und werden Downer-cows; 20 bis 67% dieser Tiere verenden. Das Downer-cow-Syndrom ist eine Folge von Druckschäden durch das Festliegen. Das Festliegen steht in aller Regel mit dem Abkalben in Zusammenhang (ANDREWS, 1983), der Patient leidet nicht oder nicht mehr an Milchfieber (ANDREWS,

1992) und liegt aus unbekanntem Gründen fest (ANDREWS, 1983). Weitere Krankheitssymptome fehlen, Atemfrequenz und Rektaltemperatur sind normal, die Herzfrequenz ist leicht erhöht (WEAVER, 1991). Hinsichtlich möglicher Ursachen für ein Downer-cow-Syndrom sind in der Literatur unterschiedliche Definitionen verschiedener Autoren zu finden. Bei einer Kuh mit Milchfieber sind zu Therapiebeginn Calcium- und Phosphorwerte erniedrigt. Die intravenöse Calciumapplikation führt durch einen Anstieg der Calciumwerte zu einer Motilitätssteigerung des Magen- und Darmtraktes und einer Erhöhung der Phosphatresorption. Somit normalisieren sich die Blutphosphatwerte nach einer Verzögerungszeit. Bleibt die Normalisierung des Blutphosphates hingegen aus, entsteht ein Downer-cow-Syndrom (CHENG u. GOFF, 1998). In der Definition von BLOOD u. RADOSTIS (1989) wird das verlängerte Festliegen von Kühen im Anschluss an eine Milchfiebererkrankung nach zwei erfolglosen Calciumbehandlungen als Downer-cow-Syndrom angesehen. Ursache sind Schwellungen und Entzündungen an den Hintergliedmaßen. Es lassen sich ischämische Nekrosen und Neuritiden nachweisen. Die Schädigungen der Nerven haben immer schwerwiegendere Folgen als die Muskelschäden, die häufig den Musculus semitendinosus betreffen, der eine sehr unelastische Faszie besitzt. Bei einer Downer-cow sind nur die Hintergliedmaßen funktionsunfähig. Die Schwere der Druckschäden ist abhängig von der Beschaffenheit des Untergrundes (hart oder weich), der Position, in der das Tier festliegt, konstitutionellen Faktoren und der Dauer des Festliegens. Die höchsten CK-Werte lassen sich 24 bis 48 Stunden nach Beginn des Festliegens nachweisen. Durch die Schädigung der Muskulatur kommt es zur Myoglobinurie. Das Downer-cow-Syndrom lässt sich experimentell durch zwölfstündiges Festliegen gesunder Tiere unter Halothannarkose reproduzieren (COX et al., 1982). WAAGE (1984) findet bei den meisten Downer-cows Leber-, Muskel- und oder Nierenschädigungen. KELLER et al. (1972) sehen Muskelschäden als Hauptursache für Komplikationen bei Milchfiebererkrankungen an; Leberschäden spielen eher eine untergeordnete Rolle. Weitere Ursachen für ein Downer-cow-Syndrom können Geburtsverletzungen, insbesondere Druckschäden des Nervus obturatorius und des Nervus ischiadicus, hervorgerufen beim Auszug des Kalbes, Beckenfrakturen, Hüftluxationen oder bei alten Tieren Lymphosarkome sein (COX, 1988). Downer-cows können ihre Vordergliedmaßen vollständig belasten, die Hintergliedmaßen sind jedoch nicht in der Lage, die Last des Körpers zu tragen. Beim Versuch, sich fortzubewegen, kriechen diese Tiere über den Boden. So wird aus einer Downer-cow eine Creeper-cow (JOHNSON, 1969). Nach PHERSON (2002) weisen

Downer-cows häufig Veränderungen im Kreuzdarmbeingelenk auf. Als Ursache der Veränderungen wird eine hormonelle Beeinflussung im Anschluss an die Geburt angenommen, die Veränderungen sind aber nicht ursächlich für das Festliegen.

Die Therapie von Downer-cows erfolgt symptomatisch. Betroffene Tiere sollten regelmäßig umgelagert werden. Die Patienten erhalten neben Antiphlogistika Glukokortikoide und appetitanregende Medikamente wie Brotizolam (ANDREWS, 1992).

Weiterhin treten bei Kühen, die sub partu an Milchfieber erkranken, vermehrt Totgeburten auf, da die Wehen unter dem Calciummangel ausbleiben. Die fehlenden Uteruskontraktionen sind außerdem für eine höhere Inzidenz der Retentio secundinarum verantwortlich (GOFF et al., 1989; STAUFENBIEL, 1999; MAHLKOW-NERGE, 2001). GLAWISCHNIG u. MAYER (1975) stellten bei ihren Untersuchungen bei sieben Prozent aller Tiere eine Retention der Nachgeburt fest. Weitere Folgen der Milchfiebererkrankung sind Milchrückgang (STAUFENBIEL, 1999; HOUE, 2001), erhöhter Körpermasseverlust (HOUE et al., 2001) und Puerperalstörungen (STAUFENBIEL, 1999). Die Milchproduktion ist bei Milchfieberkühen in der Folgelaktation um 14% vermindert. Als Folgeerkrankungen sind zudem Ketose und Labmagenverlagerung (GOFF et al., 1989; STAUFENBIEL, 1999; MAHLKOW-NERGE, 2001) durch Anorexie oder Stress während der Erkrankung zu nennen. An Milchfieber erkrankte Kühe haben ein 4,8-fach erhöhtes Risiko, an linksseitiger Labmagenverlagerung zu erkranken. Ursache ist die Atonie des Labmagens, die bei hypocalcämischen Tieren unabhängig vom Eintreten weiterer klinischer Symptome in einer frühen Phase der Erkrankung entsteht. In früheren Studien wird von einem besonders hohen Risiko, an linksseitiger Labmagenverlagerung zu erkranken, bei den Tieren berichtet, die klinische Symptome des Milchfiebers entwickelten (MASSEY et al., 1993). Euterverletzungen und Mastitiden (GOFF, 1989; STAUFENBIEL, 1999) können durch galaktogene Infektionen nach längerem hypocalcämischen Festliegen auf kontaminiertem Untergrund entstehen (OETZEL, 1988). Rektum- oder Uterusprolaps entstehen bei hypocalcämischen Tieren in Folge des abnehmenden Tonus der glatten Muskulatur und Erschlaffung des Bandapparates an Rektum und Uterus (GOFF, 1989; HOUE, 2001). Ein Gebärmuttervorfall tritt in aller Regel im Zusammenhang mit einer Milchfiebererkrankung auf. Die Folgen für den Allgemeinzustand des Patienten sind abhängig vom Ausmaß der Gefäßschädigungen in der Gebärmutter (Gefäßrupturen, hypovolämischer Schock) (ØDEGAARD, 1977). Die Gebärparese, die Ketose und die subklinische, latente Pansenazidose werden auch als Produktionskrankheiten bezeichnet. Das trägt der Tatsache

Rechnung, dass alle drei Erkrankungen mit der stetig steigenden Milchleistung der Kühe vermehrt auftreten und zudem durch veränderte Fütterungsbedingungen begünstigt werden. Die drei Erkrankungen treten häufig kombiniert und in ihrer schädigenden Wirkung gegenseitig verstärkend auf (STAUFENBIEL, 1999).

2.2.1.5 Klinisch-chemische Parameter

Bei der hypocalcämischen Gebärpause kommt es zu einer Erniedrigung des Totalcalciums und des ionisierten Calciums im Serum, die zum großen Teil von einer Erniedrigung des Serumphosphors begleitet sind. Dabei wird eine Senkung des Calcium- und Phosphorgehaltes um 1 bis 25% im Vergleich zur unteren Toleranzgrenze des Referenzwertes als mittelgradige und um mehr als 25% als hochgradige Hypocalcämie und Hypophosphatämie eingestuft (ROSSOW, 1987). Serumcalcium- und Serumphosphorkonzentration erreichen ihre niedrigsten Werte etwa 24 Stunden post partum (HOVE, 1986). Die Unterschreitung des unteren physiologischen Grenzwertes erfolgt etwa acht Stunden vor der Manifestation erster klinischer Symptome (SCHRÖTER u. SEIDEL, 1977). Während bei der typischen Gebärpause eine Erniedrigung des Serumcalciumspiegels im Vordergrund steht, kommt es bei der atypischen Gebärpause neben einem Phosphormangel zu keiner Hypocalcämie. Bei der atypischen Gebärpause sind Blutglukose- und Cholesterinwerte im Gegensatz zur hypocalcämischen Form im Normalbereich; in der Milch ist eine erhöhte Phosphat- und Natriumausscheidung nachweisbar (HOFMANN u. EL AMROUSI, 1971).

Die Mineralstoffe liegen in der Milch mit Ausnahme des Kaliums nach dem Abkalben in hohen Konzentrationen vor, erreichen etwa 14 Tage post partum normale Konzentrationen und werden gegen Ende der Laktation wieder vermehrt ausgeschieden. Bei ungenügender Mineralstoffversorgung nimmt die Ausscheidung über die Milch nicht in entsprechendem Maße ab (MEYER, 1969). Unipare Tiere weisen generell einen höheren Gehalt an anorganischem Phosphat im Plasma und der Milch auf als multipare Tiere (FORAR, 1982). Die durchschnittlichen Gehalte an anorganischem Phosphat sind heutzutage 20% niedriger als die Werte, die BOSTEDT (1979) angab (STOLLA et al., 2000). Auch bei einem normalen Partus ist der Serumphosphorspiegel erniedrigt. Diese Erniedrigung umfasst sowohl anorganisches Phosphat als auch organisch gebundenen Phosphor. Bei Tieren mit paresis puerperalis erfolgt ein weiterer Abfall, der jedoch nur anorganisches Phosphat betrifft (CARLSTRÖM, 1961). Bei mangelhafter Versorgung mit Phosphor gehen die

Verluste mit dem Harn gegen null, jedoch geht mit dem Kot immer eine bestimmte Menge Phosphor verloren (PFEFFER, 2002). Eine azidotische Stoffwechsellage in der Transitphase (chronische Pansenazidose) führt zu einer erhöhten Phosphorausscheidung und kann mit dem Phosphorverlust über die Milchgabe zu Hypophosphatämien beitragen (FÜRLI u. BAUERFELD, 2002). Um den Geburtszeitraum sind die Blutglukosekonzentrationen physiologisch erhöht (LITLEDIKE et al., 1970). Dieser Anstieg ist Ausdruck einer gesteigerten Glukoneogenese (SEIDEL, 1973). Die Steigerung der Glukoneogenese wird durch eine erhöhte Sekretion von Glukokortikoiden induziert, die bei Tieren während der Geburt (HOFFMANN, 1973) zu finden ist. Bei Tieren mit Gebärparese, Gebärkoma und Weidetetanie kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Blutglukosewerte über den physiologischen Peak hinaus (LIEBETRAU u. OETZEL, 1975). Ursache hierfür scheint eine unzureichende Insulinaktivierung im Status der Hypocalcämie zu sein (LITLEDIKE et al., 1970). Der relative Insulinmangel induziert zudem eine Hyperlipidämie während der Hypocalcämie und der Geburt (SEIDEL, 1973). Bei Tieren mit Milchfieber ist in aller Regel eine Hypermagnesämie nachweisbar, die vermutlich durch eine gesteigerte Parathormonfreisetzung induziert wird (KRONFELD, 1971; SCHRÖDER, 1971; BLUM, 1974). Eine Hypermagnesämie wies BOSTEDT (1979) bei 52,5% seiner Patienten neben einer gleichzeitigen Hypocalcämie und Hypophosphatämie nach. Eine Reduktion der Magnesiumwerte trat nur bei 15% aller festliegenden Tiere mit reduzierten Calcium- und Phosphorwerten auf. Einen charakteristischen Einfluss auf das klinische Bild hat eine Hypomagnesämie nur dann, wenn die Magnesiumwerte unter 1,0 mg/100 ml absinken (SCHRÖTER u. SEIDEL, 1966). Infolge eines langen Festliegens kann es zur Entwicklung einer Hypokaliämie kommen (FENWICK, 1969). Um den Geburtszeitpunkt tritt eine physiologische Aktivitätssteigerung der Serumenzyme ASAT, ALT, LDH, AP, γ -GT, GLDH und CK ein. Diese Enzyme erreichen die Normalwerte wieder um den neunten Tag post partum (BOSTEDT, 1974). Die Aktivitätssteigerung dieser Enzyme ist bei an Gebärparese erkrankten Tieren deutlicher ausgeprägt als bei gesunden Kalbinnen. Je länger ein solcher Parezustand anhält, desto höher ist die Aktivitätssteigerung der Enzyme. Die gesteigerte Aktivität der ASAT, ALT, LDH und CK macht deutlich, dass bei der Gebärparese vor allem pathologische Vorgänge in der Muskulatur von Bedeutung sind. Ursache für die Erhöhung der Creatininkinaseaktivität ist neben einer Hemmung der ATPase-Aktivität des Aktomyosins eine herabgesetzte Stabilität der Muskelzellmembran (BOSTEDT, 1973). Eine Erhöhung der Creatininkinasewerte bei Milchfieberkühen fanden

schon KELLER et al. (1972) und führten diese auf eine Hypocalcämie bedingte direkte Membranschädigung im Sinne einer vermehrten Durchlässigkeit für Enzyme zurück. An der geschädigten Membran treten kleinere Moleküle leichter durch als größere. Die Creatinkinase mit einem geringen Molekulargewicht erfährt die größte Aktivitätssteigerung. Geringere Aktivitätssteigerungen in Abhängigkeit vom höheren Molekulargewicht erfahren die ASAT und die ALT (BERGER u. GERBER, 1977). Von einem Anstieg der Serum-ASAT berichten unter anderem HOFMAN u. EL AMROUSI (1971), KELLER et al. (1972) und BOSTEDT (1973). Die Bilirubinwerte (sowohl direktes als auch indirektes Bilirubin) sind bei Gebärparesepatienten deutlich in den pathologischen Bereich erhöht. Die Erhöhung des Serumbilirubins kann somit einen Hinweis auf den Schädigungsgrad des Leberparenchyms bei Gebärparesepatienten geben (BOSTEDT, 1974). Die Gebärparese wird in zwei Dritteln der Fälle von einer Leukozytose begleitet (FÜRLI u. BAUERFELD, 2002). Der Gesamtproteingehalt ist nach dem Partus erniedrigt. Ursache hierfür ist eine Erniedrigung des Globulingehaltes, während der Albumingehalt konstant bleibt. Beim Partus vermindert sich zudem das Calciumbindungsvermögen der Proteine. Diese Veränderung hängt jedoch nicht mit den Verschiebungen des Globulin-Albumin-Quotienten zusammen. Mit zunehmendem Alter steigt der Serumproteingehalt, was hauptsächlich auf einer Erhöhung des γ -Globulingehaltes beruht. Bei Patienten mit Milchfieber bleibt der pH-Wert des Blutes unverändert (CARLSTRÖM, 1961), ebenso der Gesamteiweißspiegel (HALLGREEN, 1959; CARLSTRÖM, 1961; HOFMANN u. EL AMROUSI, 1970) und das Serumcholesterin (BOSTEDT, 1974). Durch die Infusionsbehandlung mit Calciumchlorid oder Calciumgluconat kommt es zu einer weiteren deutlichen Aktivitätssteigerung der ASAT, die als ein Parameter für Parenchymschäden an Herz- und Skelettmuskulatur sowie an den Hepatozyten anzusehen ist. Eine ASAT-Aktivitätssteigerung tritt bei der Behandlung mit Infusionslösungen, die ausschließlich Phosphor enthalten, nicht auf. Sie ist bei der Verwendung von Calciumchlorid stärker ausgeprägt als bei Verwendung von Calciumgluconat. Trotzdem sind die Calciumionen die entscheidende toxische Noxe (SAALFELD, 1974). Tiere, die nach einer Infusion genesen, weisen zu Beginn der Therapie höhere Calcium- und Phosphor- und niedrigere Billirubinwerte auf als Patienten, die mehrere Infusionen benötigen (WAAGE, 1984). Patienten, die auf Erstinfusionen mit handelsüblichen Mineralstofflösungen nicht ansprechen, zeigen 24 Stunden später noch erheblich niedrigere Calcium- und

Phosphorwerte im Serum als Tiere, die nach einer Behandlung wieder aufstehen (BOSTEDT, 1973).

2.2.1.6 Pathologie

Milchfieber oder andere hypocalcämische Zustände führen zu fortschreitenden neuromuskulären Dysfunktionen mit Paresen, Bewusstseinsverlust und Kreislaufversagen (OETZEL, 1988; YATES u. HUNT, 1990; RADOSTIS, 1990). Kommt es dabei zum Auftreten von Dyspnoen, Tachykardien und Arrhythmien, lassen sich bei der Sektion Veränderungen nachweisen, die mit diesen klinischen Symptomen in Einklang zu bringen sind.

In den Bronchien und der Trachea befindet sich zähpappiger Schleim. Am Herzen sind insbesondere im Vorhof- und Septumbereich fokale Myocardnekrosen nachweisbar (YAMAGASHI, 1999). Bei Tieren, die ante mortem über einen längeren Zeitraum festgelegt haben, ist häufig eine Herzdilatation festzustellen (ANDREWS, 1992). Durch die gesteigerte Freisetzung von freien Fettsäuren (LUTHMANN u. JOHNSON, 1969) und die daraus entstehende Hyperlipidämie kommt es bei mit Milchfieber festliegenden Kühen zu Fettinfiltrationen in der Leber (BLASER, 1961). In Leberbiopsaten lassen sich ab dem zweiten Tag post partum bei an Gebärparese erkrankten Kühen wesentlich stärkere Fettinfiltrationen nachweisen als bei gesunden Kühen, die ihr Maximum etwa vier Wochen post partum erreichen und sich dann als feinstaubige degenerative Leberverfettung mit entsprechenden Leistungsdepressionen äußern (ZEPPERITZ, 1990). In Muskelbiopsien von Kühen mit Gebärparese findet sich eine Abnahme des Calcium- und Kaliumgehaltes und eine Zunahme des Natriumgehaltes (KOWALCZYK u. MAYER, 1972). Da es bei Milchfieberpatienten kaum pathologisch-anatomische oder histologische Veränderungen gibt, die pathognomisch bei hypocalcämischen Tieren auftreten, muss die Diagnose ante mortem gestellt werden (OETZEL, 1988). Bei Downer-cows sind ischämische Nekrosen, Ödeme und Hämatome in der Muskulatur nachweisbar (ANDREWS, 1992).

2.2.1.7 Differentialdiagnosen

Neben der Differenzierung der einzelnen Stadien des Milchfiebers ist als Differentialdiagnose das Fettmobilisationssyndrom zu nennen. Das Fettmobilisationssyndrom kann sich bereits ante partum entwickeln und zum Festliegen führen (ROSSOW et al., 1990). Bei dieser Erkrankung ist unter anderem zu beachten, dass die Leberverfettung

mit einer Erniedrigung des Phosphorgehaltes bei normalen Calciumspiegeln einhergeht. Der Abgrenzung dieser Erkrankung von der Gebärpause kommt erhebliche Bedeutung zu, da die Applikation von Calciumlösungen beim Fettmobilisationssyndrom kontraindiziert ist. Des Weiteren sind vor allem toxische Infektionen wie Colisepsis, coliforme Metritis, gangränöse Mastitis, Peritonitis und Aspirationspneumonie als Differentialdiagnosen zu nennen (OETZEL, 1988). Toxisch-entzündliche Erkrankungen haben ihren Ursprung zumeist in der Gebärmutter oder im Euter (LIEBETRAU u. OETZEL, 1975). Die bei einer Colimastitis oder Staphylococcus-aureus-Mastitiden freiwerdenden Endotoxine führen zu Blutdruckabfall, Durchblutungsstörungen und letztlich zum hypovolämischen Schock. Diese Reaktionen werden durch Thromboxane, Prostacyclin und vasoaktive Amine vermittelt (GOFF, 2002). Hier spielt die Freisetzung von Endotoxinen coliformer Keime die entscheidende Rolle. Mechanisch-traumatische Verletzungen an Muskeln, Nerven und Knochen treten häufig bei Erstkalbinnen unmittelbar nach der Geburt auf. Klinisch relevante Muskelschäden gehen mit einer Erhöhung der Creatinkinaseaktivität auf über 180 U/l einher (LIEBETRAU u. OETZEL, 1975). Bei Schädigungen der Muskulatur kommt es in den ersten 12 bis 24 Stunden zum Auftreten einer Myoglobinurie (STÖBER u. DIRKSEN, 1980). Häufig von Rupturen betroffene Muskeln sind der Musculus gastrocnemius und die Adduktoren. Nervenschädigungen betreffen häufig das Rückenmark und die Cauda equina, den Nervus fibularis, den Nervus tibialis und den Nervus obturatorius und können primäre und sekundäre Ursache für das Festliegen sein (STÖBER u. DIRKSEN, 1980). Vor allem bei fettleibigen Tieren kann es zum Auftreten einer Beckenphlegmone nach Läsionen des weichen Geburtsweges mit Kompression der Nerven an der inneren Darmbeinsäule kommen (ROSSOW et al., 1990). Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist zudem die Weidetetanie, deren Morbiditätsrate vier bis zehn Tage nach Weideauftrieb am höchsten ist (LIEBETRAU u. OETZEL, 1975).

2.3 Therapie von Störungen des Calcium- und Phosphorstoffwechsels

Die Behandlung des Milchfieberpatienten mit einer Infusion mit Calciumsalzen ist seit der Einführung von Calcium- und Magnesiumchloridlösungen (SJOLLEMA, 1928) sowie Calciumborogluconatlösungen (GREIG, 1930; HAYDEN, 1934) zu einer standardisierten Behandlung geworden. Sie ersetzt das vorher praktizierte Lufteinblasen in das Euter (ALANKO et al., 1975). Bei der als Therapie angewendeten parenteralen Calciumsubstitution handelt es sich nicht um eine kausale, sondern um eine

symptomatische Therapie (HALLGREEN, 1965). Bei den ersten Calciumlösungen, die intravenös verabreicht wurden, handelte es sich um 10%ige Calciumchloridlösungen in einer Dosierung von 150 ml pro Kuh (GOFF, 1999). LITTLE u. WRIGHT (1925) verabreichten erstmalig 30 bis 40 ml einer 10%igen Calciumchloridlösung, SJOLEMMA (1928) infundierte seinen Patienten 35 bis 40 Gramm Calciumchlorid gelöst in 400 ml Wasser. Wegen ihrer stark gewebereizenden Eigenschaften wurden diese Präparate durch weniger aggressive Calciumgluconatlösungen ersetzt, denen zur Stabilisierung und zur besseren Löslichkeit Borsäure zugesetzt wurde (Calciumborogluconat). Zum pH-Wert-Ausgleich des sauren Calciumborogluconats enthalten diese Präparate Calciumoxid. Die effektive Dosis beträgt zwei Gramm Calcium pro 100 kg Körpergewicht (GOFF, 1999). STINSON (1929) verabreichte Kühen mit Kalbfieber 2,67 Gramm Calcium intravenös in Form einer Calciumgluconatlösung. MULLEN (1975) hielt diese Dosierung für zu niedrig und empfahl eine Infusion von wenigstens acht Gramm Calcium. Damit erzielte er bei 74,4% seiner Patienten einen Erstbehandlungserfolg. Der dabei durchgeführte Vergleich einer Lösung mit acht Gramm Calcium plus 0,5 Gramm Magnesium mit einer reinen Calciumlösung mit 12,36 Gramm Calcium erbrachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des klinischen Behandlungserfolges. OETZEL (1988) postuliert eine Gabe von 500 ml 23%igem Calciumborogluconats, welches einer Dosis von 10,8 Gramm Calcium entspricht. BERGMANN u. SELLERS (1954) zeigten, dass exzessive Calciumdosierungen toxisch sein können. Hingegen führen Unterdosierungen zu einem verlängerten Festliegen (LEWIS, 1955; BLOOD u. HENDERSON, 1963). Eine Dosis von acht bis zwölf Gramm Calcium liegt unterhalb des Tagesbedarfes einer Kuh und entspricht nur dem schnell austauschbaren Pool im Organismus der Tiere. Die Infusionstherapie führt zu einer transienten Hypercalcämie, die die Wiederaufnahme der normalen homöostatischen Mechanismen erlaubt. Somit ist die Calciuminfusion weniger als Substitutionstherapie zu bezeichnen (ALLEN u. SANSOM, 1985). Ein Effekt der induzierten Hypercalcämie besteht in der Blockade der Sekretion von Nebenschilddrüsenhormonen, unter anderem Parathormon. Die Halbwertszeit der Parathyreoideahormone beträgt lediglich drei bis vier Minuten. Noch im Blutkreislauf befindliche Hormone sind somit nach kurzer Zeit abgebaut. Da zudem infolge der Hypercalcämie vermehrt Calcitonin ausgeschüttet wird, wird die renale Calciumrückresorption und die Calciummobilisation aus dem Skelettsystem gehemmt. Die induzierte Hypercalcämie hat somit vorübergehend eine negative Auswirkung auf den Patienten, da die Wiederherstellung der Calciumhomöostase hormonell

unterdrückt wird (GOFF, 1999). Der therapeutische Effekt einer Calciuminfusion und der damit verbundenen Hypercalcämie beruht auf einer Stimulation der Regulationsmechanismen des Calciumstoffwechsels und neuromuskulärer Funktionen (DAERR, 1971). Eine gleichzeitige subcutane Applikation von Calcium, Phosphor und Magnesium zur Infusionstherapie ist, obwohl häufig praktiziert, ineffektiv und verbessert den Behandlungserfolg nicht (VAN MEURS, 1971; MULLEN, 1977). Subcutane Depots können zudem nur resorbiert werden, wenn die periphere Durchblutung nicht nachhaltig gestört ist. Im Widerspruch dazu erzielten CURTIS u. COTE (1978) die besten Behandlungsergebnisse bei gleichzeitiger intravenöser und subcutaner Calciumapplikation. Trotz erfolgreicher Therapie bleibt bei vielen Kühen eine subklinische Hypocalcämie über 24 Stunden bestehen (MULLEN, 1975). In Seitenlage festliegende Tiere sollten vor Therapiebeginn in Brustlage gebracht werden, um der Gefahr einer Aspiration von Panseninhalt entgegenzuwirken (OETZEL, 1988). Neben der Gefahr der Aspiration birgt auch die intravenöse Calciumsubstitution selbst das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, die sich in perakut verlaufende (in den ersten 30 Minuten nach der Applikation) und akut auftretende (6 bis 10 Stunden nach Anwendung) unterteilen lassen. Bei den perakuten Störwirkungen handelt es sich um Effekte auf das Herz (HAPKE, 1974). Sie sind umso stärker, je niedriger die Calciumgehalte im Blut sind (OETZEL, 1988). Dabei hat das Calcium wegen seiner membranstabilisierenden Eigenschaften einen hemmenden Effekt auf das Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens. Auf die Herzmuskelfasern wirkt Calcium positiv inotrop. Durch den gleichzeitigen Sauerstoffmangel entsteht am hypocalcämischen Herzen eine Azidose, deren Folge ventrikuläre Extrasystolen, Herzkammerflimmern und schließlich der Tod sein können. Diese Effekte treten in aller Regel nur bei zu hoher Infusionsgeschwindigkeit auf und sind von der Temperatur der Infusionslösung unabhängig. Beim Auftreten solcher Störwirkungen sind die Gaben von Adrenergika und Herzglycosiden wegen ihrer synergistischen Wirkungen zum Calcium kontraindiziert. Akute Störwirkungen treten bis zehn Stunden nach der Calciuminfusion auf und sind durch Störungen des Allgemeinbefindens gekennzeichnet. Todesfälle sind möglich (HAPKE, 1974). Man spricht von einer toxischen, normocalcämischen (post-hypercalcämischen) Calciumwirkung post infusionem. Diese besteht in einer Störung zahlreicher gewebsmetabolischer Prozesse, insbesondere der quergestreiften Muskulatur (Myopathie) (HAPKE, 1994). Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen ist unabhängig von der Dosis, der Infusionsgeschwindigkeit

und der Art des verwendeten Salzes. Dabei ist die zu Beginn der Infusion auftretende Bradycardie unter anderem auf einen direkt hemmenden Effekt auf den Sinusknoten zurückzuführen. Die sich anschließende Tachycardie tritt plötzlich auf, ist das Resultat einer starken Myocardbeeinträchtigung (BLEIFELD, 1971, zitiert nach HAPKE, 1972) und endet ebenso plötzlich. Ursache ist eine Erregungsbildung direkt in der Herzmuskulatur (BERGMANN u. SELLERS, 1954) und damit das Auftreten heterotroper Erregungsbildungszentren im Herzen (HAPKE, 1972). Todesfälle während der Infusionsbehandlung treten häufig plötzlich und ohne Vorwarnung auf (BERGMANN u. SELLERS, 1954). Wegen der möglichen Toxizität ist eine Zweitbehandlung frühestens nach 6 Stunden und eine Drittbehandlung frühestens nach 24 Stunden vorzunehmen (GUNERT u. AHLERS, 1984; AHLERS et al., 1987, zitiert nach HAPKE, 1994). Auch nach 24 Stunden ist eine erhebliche Belastung des Tieres durch vorangegangene Calciuminfusionen anzunehmen, insbesondere nach den therapeutisch manchmal notwendigen hohen Calciumdosen (HAPKE, 1994). Langandauerndes Festliegen macht das Herz gegenüber Calciumlösungen empfindlicher und erhöht die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Herzwirkungen (FENWICK, 1969). Bestimmend für die Therapie ist die Abgrenzung des hypocalcämischen Festliegens von der hypophosphatämischen Form. Zur klinischen Unterscheidung kann der Zustand des Sensoriums dienen. Beim hypocalcämischen Festliegen liegt eine deutliche Bewusstseinsbeeinträchtigung vor, die im Endstadium in das Gebärkoma übergeht. Das Sensorium des hypophosphatämischen Festliegers ist ungetrübt, die Tiere blicken aufmerksam und fressen im Liegen. Diese Unterscheidung ist deshalb von entscheidender Bedeutung, da eine gleichzeitige intravenöse Applikation von Calcium und Phosphor nicht möglich ist. So sollte beim hypocalcämischen Festliegen das Calcium intravenös und das Phosphor anschließend subcutan appliziert werden, beim hypophosphatämischen Festliegen Phosphor intravenös und Calcium subcutan. Als Infusionslösungen sollten ausschließlich Calcium-(boro)-gluconatlösungen Verwendung finden. Calciumchloridlösungen wirken unter anderem einer Normalisierung des Phosphat-Stoffwechsels entgegen. Phosphorlösungen sollten auf der Grundlage von Natriumglycerinphosphat hergestellt sein, die Wirkung von Phosphiten und Hydrophosphiten ist umstritten (STAUFENBIEL, 1999). Im Organismus liegt Phosphor in Form von Phosphatanionen vor. Eine Umwandlung von Phosphiten in Phosphate im Organismus ist wegen des Fehlens entsprechender Stoffwechselwege nicht möglich (CHENG u. GOFF, 1998). Bei Phosphormangel bedingtem Festliegen führt die intravenöse

Calciumapplikation zu einem Behandlungserfolg, es sind jedoch mehrere Behandlungen mit wechselndem Erfolg nötig. Die Calciuminfusion führt auch bei der atypischen Gebärpause zu einer Verbesserung der Muskelfunktion. Durch die Steigerung der Resorptionsrate aus dem Darm wird unter anderem auch die Phosphoraufnahme gesteigert. Damit lassen sich der Behandlungserfolg, aber auch sein verzögertes Eintreten erklären (STAUFENBIEL, 1999). Auch FÜRLL (2003) hält die hypocalcämische Gebärpause durch Calciumsubstitution für schnell korrigierbar. Die atypische Gebärpause ist hingegen therapeutisch wesentlich schlechter zu beeinflussen. CHENG u. GOFF (1998) schlagen zur Therapie des Phosphormangels die intravenöse oder orale Gabe von Natriumphosphat vor. Da Natriumphosphat mit Calcium Komplexe bildet und ausfällt, müssen zwischen der intravenösen Gabe beider Substanzen mindestens zwei Stunden vergehen. Die orale Applikation von Natriumphosphat ist nur erfolgreich, wenn die Motilität des Magen- und Darmtraktes wenigstens eingeschränkt erhalten ist. Bei oraler Verabreichung tritt ein langsamerer Anstieg der Phosphorwerte ein als bei intravenöser. HOSPES et al. (2002) verabreichten neben der Infusionstherapie eine orale Calcium-Phosphor-Lösung. Der klinische Behandlungserfolg ließ sich dadurch signifikant verbessern. Die Serumphosphorgehalte steigen bei einer zusätzlichen oralen Substitution schneller und deutlicher an. Nach STAUFENBIEL (1999) kann auf die orale Gabe von Calciumpräparaten bei klinisch manifester Hypocalcämie verzichtet werden. HOFMANN u. EL AMROUSI (1971) wiesen einen Anstieg des Phosphorspiegels nach intravenöser Applikation von Tonophosphan® nach. Ein Anstieg des Calcium- und Phosphorspiegels nach alleiniger Calciuminfusion lässt auf eine direkte oder indirekte Abhängigkeit des Phosphorspiegels vom Calciumgehalt des Blutes schließen. Bei der alleinigen Behandlung des atypischen Festliegens mit Phosphorpräparaten steigt auch der Serumcalciumspiegel an. Gleiche Ergebnisse erzielte auch LACHMANN (1980) mit der Applikation des Phosphorpräparates Ursolyt P®. Einen Abfall der Phosphorkonzentration nach der Infusion von Calciumborogluconat beobachtete DAERR (1971), nach dessen Untersuchungen sich der Plasmaphosphorgehalt nach Infusionsbehandlungen mit Calciumsalzen umgekehrt proportional zum Serumcalcium verhält. Nach ANDRESEN u. KIETZMANN (1999) steigt bei Verwendung einer Calciumaspartatlösung neben dem Calcium- auch der Phosphorspiegel an, ohne dass die Infusionslösung selbst Phosphor enthält. Der langsamere Anstieg des Serumcalciums und dessen längerandauernde Stabilität wird mit der Eigenschaft der Asparaginsäure als Schleppersubstanz für Kationen erklärt (DURAK,

1968). Begleitmaßnahmen für die Therapie des festliegenden Patienten sind die Optimierung der Liegefläche, das unvollständige Ausmelken, wegen der sinkenden Grundfutteraufnahme die Infusion 20%iger Glukoselösungen und die subcutane Applikation von 500.000 IE Vitamin D₃ (STAUFENBIEL, 1999). Glukokortikoide verbessern den Behandlungserfolg bei Festliegern nachhaltig. Sie wirken stabilisierend auf den Mineralstoffwechsel, den Energiehaushalt, die Muskel- sowie die Kreislauffunktion (WINKLER u. FÜRLI, 2002). Kühe, denen während des Sommers Weidegang gewährt wird, können Calcium effektiver mobilisieren als Tiere in ganzjähriger Stallhaltung. Deshalb ist bei Patienten mit Weidegang die Milchfiebertherapie effektiver als bei Patienten in ganzjähriger Stallhaltung (WAAGE, 1984).

2.4 Prognose

Die hypocalcämische Gebärparese stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die ohne sofortige Therapie in der Mehrzahl der Fälle zum Tode führen würde (OETZEL, 1988). Rund 65% aller festliegenden Tiere sind mit einer Infusionstherapie zu heilen, 35% benötigen zwei oder mehr Infusionen (BOSTEDT, 1979). Bei älteren Tieren ist der Behandlungserfolg schlechter als bei jüngeren (JONSGÅRD, 1972). Die Sterblichkeitsrate von Milchfieberpatienten liegt bei 3%, wobei als Ursache neben neuromuskulären Störungen unter anderem auch das Unvermögen, den Ruktus durchzuführen, im Vordergrund steht. Dadurch kann es zur Inhalation von Panseninhalt mit anschließender Aspirationspneumonie kommen (ALLEN u. SANSOM, 1985). Plasmacalciumwerte von unter 0,5 mmol/l sind mit dem Leben nicht mehr vereinbar (GOFF, 1999). Bei schweren Milchfieberfällen treten Rezidivraten von bis zu 60% und Abgangsraten von bis zu 18% auf. Als Ursache hierfür sind die verminderte Perfusion und die Schädigung von Organen während eines längeren Festliegens in Betracht zu ziehen (WAAGE, 1984). STOLLA et al. (2000) geben die Gesamtheilungsrate trotz der Veränderungen, die die Milchfiebererkrankung im Laufe der Jahre erfahren hat, mit unverändert 87% an, berichten jedoch von einer Verschlechterung des Erstbehandlungserfolges auf 44%. Nach BOSTEDT (1973) konnten noch zwei Drittel der Milchfieberpatienten mit einer Infusionsbehandlung geheilt werden. Die höchsten Rezidivraten weisen Tiere mit einem Phosphormangel auf, der auch bei der Veränderung des klinischen Bildes des Milchfiebers in den letzten zwei Jahrzehnten die entscheidende Rolle zu spielen scheint (STOLLA et al., 2000). Tritt neben dem Calciummangel ein Magnesiummangel mit Symptomen einer Tetanie auf,

verschlechtert sich die Prognose (JONSSON u. PEHRSON, 1970). Prognostisch relevante Aussagekraft hat der Gesamtbilirubingehalt des Serums. Übersteigt der Gesamtbilirubinwert 1,5 mg/100 ml, ist die Prognose hinsichtlich einer Genesung annähernd infaust (BOSTEDT, 1974; FRERKING et al., 1984). Alanin-Amino-Transferase (ALT), Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) und Creatininkinase (CK) sind bei gesunden Kühen signifikant niedriger als bei Milchfieberkühen und wiederum signifikant erhöht bei Tieren, bei denen die Milchfieberbehandlung fehlschlägt. Je höher die CK-Werte sind, desto schlechter ist die Prognose. Gleiches gilt für ASAT und ALT (WAAGE, 1984). Ein Zusammenhang besteht zudem zwischen dem Ausmaß des Calciummangels und der Prognose für den Patienten, den Calciumhaushalt wieder zu normalisieren (WAAGE, 1984).

2.5 Prophylaktische Maßnahmen

Ziel aller prophylaktischen Maßnahmen soll sein, die Häufigkeit der Gebärparese auf unter 5% zu senken. Dabei ist zur Auswahl der prophylaktischen Maßnahmen in Betrieben mit einer erhöhten Milchfieberinzidenz eine Unterscheidung zwischen dem gehäuften Auftreten klinisch manifester und subklinischer Hypocalcämien vorzunehmen. Letztere haben große wirtschaftliche Bedeutung, da sie Folgeerkrankungen wie Mastitis, Labmagenverlagerung und Nachgeburtsverhalten nach sich ziehen. Die Bekämpfung der Gebärparese sollte somit aus einer Ursachenermittlung, der Festlegung der zu treffenden prophylaktischen Maßnahmen und einer Erfolgskontrolle bestehen (STAUFENBIEL, 1999). Prophylaktische Maßnahmen umfassen in einem sinnvollen Herdenmanagement, bei dem ältere oder prädisponierte Tiere nicht mehr besamt werden (ALLEN u. SANSOM, 1985), vor allem diätetische Maßnahmen in der Trockenstehzeit und direkt um den Abkalbetermin herum. Die Trockenstehphase ist weniger eine Erholungsphase von der vorangegangenen Laktation, als vielmehr eine aktive Vorbereitung auf die Geburt und die folgende Laktation (GERLOFF, 1988; ROSSOW et al., 1990). Die Fütterung in der Trockenstehzeit beeinflusst vor allem die Reaktion des Vitamin-D-Metabolismus auf den steigenden Calciumbedarf post partum und die Körperkondition. In der Trockenstehphase sollte unter anderem der Magnesiumspiegel über einem Wert von 0,85 mmol/l gehalten werden, wobei sich eine Magnesiumsupplementierung generell schwierig gestaltet. Der Calciumgehalt der Trockensteherration sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, optimal sind weniger als 20 Gramm pro Tier und Tag (WIGGERS et al., 1975). Futterkomponenten mit niedrigen

Calciumgehalten sind vor allem junges Weidegras und Maissilage (KIRCHGEßNER, 1992). Der positive Effekt einer calciumarmen Diät liegt in einer Steigerung der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃-Synthese (KIRCHURA et al., 1982). Die calciumarme Fütterung veranlasst zudem die Kuh, die Stoffwechselwege für die Calciumresorption aus dem Darm und den Knochen vorzeitig zu aktivieren, die Situation nach dem Abkalben wird gewissermaßen vorverlegt (STAUFENBIEL, 1999). Hält man zudem das Calcium-Phosphor-Verhältnis niedrig, steigert man dadurch die Calciumresorption (MANSON, 1967). Dieser positive Effekt hält jedoch nur wenige Tage an. Eine exzessive Fütterung von Phosphor in der Trockenstehzeit hemmt jedoch die Enzyme, die die Umwandlung von Vitamin D₃ in der Niere katalysieren. Der entstehende Vitamin-D₃-Mangel senkt die intestinale Calciumresorption und begünstigt das Auftreten von Milchfieber (TANACA u. DELUCA, 1973; REINHARD et al., 1988). Deshalb sind hohe Phosphorgaben (> 80g/d) während der Trockenstehzeit zu vermeiden (JULIEN et al., 1977). FISCHER (1973) findet bei der Gabe hoher Phosphatmengen ante partum eine Hyperphosphatämie und als Folge davon eine Hypocalcämie. Daraus entsteht eine Hyperplasie der Nebenschilddrüse. Ein zu hoher Body Condition Score (BCS) bedingt eine Abnahme der Trockensubstanzaufnahme in der letzten Trockenstehphase. Dadurch erhöht sich die Milchfieberinzidenz (EMERY et al., 1969). Die Vermeidung des Fat-cow-Syndroms stellt somit eine wirksame Prophylaxe dar (SANSOM, 1983). Ferner sollte eine langandauernde Eiweißübersorgung mit Erhöhung der Harnstoffwerte vermieden werden, da betroffene Kühe wegen der daraus resultierenden Leberbelastung unter anderem zum Festliegen post partum, Nachgeburtsverhalten, Eierstockszysten, Genitalkatarrhen und Klauenschäden neigen (KACHELREUTER, 1985). Vermutlich werden durch Rohfasermangel oder chronisch-azidotische Belastungen mit Leberzellschäden (Ruminitis-Hepatitis-Komplex) Indigestionen verursacht, die in Kombination mit erhöhten Mineralstoffverlusten über Euter und Nieren zum Festliegen führen (WOLF, 2002). So ermöglichen hohe Kraftfuttermengen ante partum eine höhere Milchleistung, begünstigen aber auch ein vermehrtes Auftreten von Gebärparese post partum (EMERY et al., 1969). HIBBS u. POUNDEN (1955) stellten fest, dass die Fütterung von 20 bis 30 x 10⁶ IU Vitamin D₃ über maximal sieben Tage, beginnend drei bis vier Tage ante partum, die Milchfieberhäufigkeit herabsetzt. Ebenso senkt die einmalige intramuskuläre Applikation von 10 x 10⁶ IU Vitamin D₃ die Erkrankungshäufigkeit (PAYNE, 1968). McMURRAY et al. (1980) fanden in dieser Dosierung kaum eine prophylaktische Wirkung, hielten jedoch die einmalige

intramuskuläre Injektion des Vitamin-D-Analogons 1α -hydroxy-Cholecalciferol in einer Dosierung von 500 μg für wirksam. DAVIES et al. (1978) senkten die Milchfieberhäufigkeit durch einmalige Gabe von 500 μg 1α -hydroxy-Vitamin- D_3 um 33%. Dabei war die Wirkung bei den Tieren am besten, die wenigstens 24 Stunden und längstens eine Woche ante partum behandelt wurden. STAUFENBIEL (1999) fordert die tausendfach überdosierte Vitamin- D_3 -Gabe, also 10 Mio. IE, als intramuskuläre Injektion exakt eine Woche ante partum. Auch BOSTEDT (1993) wies der Gabe von 10 Mio. IE Vitamin D_3 eine nachvollziehbare und analytisch belegbare Wirkung auf die Elektrolythomöostase nach. Daneben betrachtete der gleiche Autor neben allen anderen Vorschlägen zur Milchfieberprophylaxe lediglich die postpartale Infusionsbehandlung mit Calciumgluconatpräparaten als sinnvoll. Auch SANSOM (1983) bezeichnete die einmalige Applikation von 500 μg 1α -hydroxy-Vitamin- D_3 ein bis sieben Tage ante partum als eine sichere Prophylaxe. Zu beachten ist jedoch, dass 1α -hydroxy-Vitamin- D_3 bei hypomagnesämischen Tieren wirkungslos ist (PAYNE, 1970). Die Wirkungslosigkeit ist damit zu erklären, dass für den ersten Hydroxylierungsschritt des Provitamin D_3 Magnesiumionen erforderlich sind (HORSTING, 1969). Magnesiumionen sind außerdem für die Freisetzung von Parathormon erforderlich. Das Ausmaß des Magnesiummangels beeinflusst zudem die Regulationsmechanismen, die einer Hypocalcämie entgegenwirken; sie funktionieren um so schlechter, je weniger Magnesium vorhanden ist. Deshalb ist die ausreichende Supplementierung von Magnesium bei sichergestellter Bioverfügbarkeit bei hypomagnesämischen Tieren eine wirkungsvolle Prophylaxe. Dabei besteht ein saisonaler Einfluss auf den Magnesiumhaushalt, da tragende Kühe in der Trockenstehzeit zum Ende der Weidesaison häufig hypomagnesämisch werden (WHITAKER u. KELLY, 1982). Im Sommer kann mit fortschreitender Trächtigkeit eine Abnahme des Calcium- und Phosphorgehaltes eintreten. Auch im Winter besteht diese Tendenz (EL AMROUSI u. HOFMANN, 1970). GOFF u. HORST (1988) schlugen zur Prophylaxe die mehrmalige Parathormoninjektion ab sechs Tagen ante partum vor. Parathormon bewirkt hierbei eine Steigerung der Vitamin-D-Synthese, kann aber bei intramuskulärer Injektion zu Blutdruckabfall, hypovolämischem und anaphylaktischem Schock führen. GOFF u. LITLEDIKE (1986) folgerten ferner aus ihren Untersuchungen, dass die intravenöse Gabe von Parathormon das Auftreten von Milchfieber verhindern kann, wenn es wenigstens 60 Stunden ante partum verabreicht wird. STAUFENBIEL (1999) sieht die Hauptursache des Milchfiebers in einem verzögerten Anlaufen der aktiven Calciumtransportmechanismen,

hervorgerufen durch eine alkalotische Stoffwechsellage. Diese wird durch einen Kaliumüberschuss in der Grassilage begünstigt, dessen Ursache die Grünlanddüngung mit Flüssigmist darstellt. Eine hohe Konzentration des Kations Kalium schränkt die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase dadurch ein, dass die Calciumresorption im Pansen durch eine Minderung der Wirkung von Parathormon behindert wird (KOLB, 1990; PEHRSON, 1994; GOFF u. HORST, 1997; MARTENS et al., 2001). Damit spielt in der Pathogenese des Milchfiebers der Kaliumüberschuss in der Futtermittelration eine entscheidende Rolle. Die Milchfieberhäufigkeit ist deutlich reduzierbar, wenn der Kaliumanteil einer Wiederkäuerration effektiv gesenkt wird (HORST et al., 1997). Ein Zusatz von Ammoniumchlorid zur Ration der Trockensteher bewirkt eine leicht azidotische Stoffwechsellage. Daraus resultiert eine gesteigerte Freisetzung von Calcium aus den Knochen und eine vermehrte Calciumresorption aus dem Darm. Die azidotische Stoffwechsellage erhöht dabei die Verfügbarkeit von Calcium und Phosphor, da diese Substanzen als Puffer fungieren (STAUFENBIEL, 1999). KOLB (1979) macht die optimale Wirkung von Vitamin D₃ von der Fütterung von Ammoniumchlorid und der dadurch erzeugten azidotischen Stoffwechsellage abhängig. Nach FÜRLL (2003) bedingt eine hohe Kationenaufnahme und die damit verbundene Alkalisierung eine verminderte Calciumresorption und Calciummobilisierbarkeit. Während bei dieser Stoffwechsellage vermehrt die typische Gebärpause auftritt, kommt es bei verminderter Grundfutteraufnahme vor dem Kalben zu einer Energiestoffwechselbelastung und bei gleichzeitig vorhandener Abnahme des Serumphosphorspiegels zu vermehrtem Auftreten der atypischen Gebärpause. Die verminderte Futteraufnahme steht in direktem Zusammenhang mit einer Überkonditionierung und geht mit einer Verminderung der NSBA (Netto-Säure-Base-Ausscheidung) und Kaliumausscheidung im Harn einher.

Eine weitverbreitete Form der Vorbeugung hypocalcämischer Erkrankungen ist die orale Anwendung von Calciumchlorid (CaCl₂) (GLAWISCHNIG u. SAGMEISTER, 1963, HALLGREEN, 1965, RINGARP et al., 1967). Der Anteil ionisierten Calciums (Ca²⁺) im Plasma ist bei saurem Blut-pH etwa 5% höher als bei alkalischem Blut-pH (GOFF, 1999). Nach oraler Anwendung von CaCl₂ erfolgt eine hormonelle Gegenregulation (Parathormon ↓, Calcitonin ↑). Dem praepartalen Anstieg der Calciumwerte folgt ein kontinuierlicher Abfall, bei dem jedoch keine hypocalcämischen Werte erreicht werden (PENTHNER, 1996). Peripartale CaCl₂-Gaben führen zu einem Anstieg des ionisierten Calciums im Plasma, nicht jedoch des Totalcalciums. Gleichzeitig kommt es zu einem

Abfall der Phosphor- und Magnesiumwerte, sowie des pH-Wertes. Die Verabreichung von CaCl_2 -enthaltenden Produkten schädigt in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Lösungen unterschiedlich stark die Schleimhäute des Magen- und Darmtraktes. Dabei rufen Gele stärkere Schäden hervor als ölige Formulierungen (WENTINK, 1992). Überdosierungen führen zu Salivation, Störung der Magen- und Darmmotorik, Apathie und Anorexie (PENTHNER, 1996). Futterverweigerung und Diarrhöe sind Folgen lokaler Schleimhautirritationen (JORGENSEN, 1990). Calciumchloridgele sollten wegen ihrer stark schleimhautschädigenden Eigenschaften nicht bei Tieren mit reduzierter Vormagenmotorik und nicht häufiger als zweimal täglich angewendet werden. Die exzessive Gabe kann metabolische Azidosen hervorrufen (KÜMPER, 1992). Als Nebenwirkungen treten zudem Brachycardie und Störungen der Bluthomöostase auf (AAES, 1990). Gele oder Pasten erniedrigen die Verfügbarkeit des enthaltenen Calciums, senken aber wegen der höheren Viskosität die Gefahr einer Aspirationspneumonie (GOFF, 1999). Bei der oralen Gabe von Calciumchloridgele ist eine Aspiration in die Lunge unbedingt zu vermeiden, da hieraus nekrotisierende Pneumonien mit häufig letalem Ausgang resultieren. Calciumchloridgele eignen sich zur Prophylaxe und zur Therapie leichter Milchfieberfälle (GOFF u. HORST, 1993). Die prophylaktische Gabe von Calciumchloridgele unmittelbar vor der Kalbung senkt signifikant das Auftreten von Milchfieber und Labmagenverlagerung, aber nicht von Nachgeburtverhalten (OETZEL, 1996). ABELE (1999) verabreichte ein Calcium-Phosphor-Gel an Kühe unmittelbar post partum. Durch die Eingabe konnte ein signifikanter Anstieg der Serumcalciumwerte im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe und zu einer Patientengruppe, der ein Calciumchloridgele verabreicht wurde, erzielt werden. Einen statistisch gesicherten vorbeugenden Effekt fanden auch RINGAARP et al. (1967) bei der oralen Gabe von Calciumchloridgele einige Tage vor und zwei Tage nach dem Kalben. Hierbei fand ein Gel mit einer erhöhten Viskosität und herabgesetztem Salzgeschmack Verwendung. Aspirationen werden als nahezu ausgeschlossen und Akzeptanz und Verträglichkeit als gut angesehen. QUEEN u. MILLER (1993) verabreichten oral ein Calciumchloridgele an Kühe während der ersten Stunde post partum. Die Eingabe führte zu einem signifikanten Anstieg der Serumcalcium- und Serumphosphorspiegel, der Serummagnesiumspiegel blieb unbeeinflusst. BOSTEDT u. BLESS (1993) hingegen ziehen die Wirksamkeit von Calciumchloridgele generell in Zweifel. Ihren Untersuchungen zufolge wirkte sich weder die einmalige noch die wiederholte Gabe eines Calciumchloridgeles ante partum und post

partum nachhaltig auf die Stabilisierung der peripartalen Elektrolythomöostase aus. Bei Mehrfachgaben eines solchen Präparates kam es sogar zu einer Negativwirkung auf die intravasale Calciumkonzentration. Hingegen wiesen PEHRSON u. SVENSON (1998) einen vorbeugenden Effekt sowohl bei der oralen Gabe von Calciumchlorid als auch von Calciumpropionat nach. Gegenüber einer Kontrollgruppe ließ sich die Milchfieberinzidenz mit beiden Formulierungen signifikant senken, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Substanzen nachweisbar waren. Die Behandlung erfolgte jeweils 36 Stunden ante partum und 24 Stunden post partum. GOFF et al. (1996) senkten in einer Jerseyherde die Milchfieberhäufigkeit durch orale Eingabe von Calciumpropionatgel von 50% auf 29%. Das eingesetzte Präparat enthielt 37 Gramm Calcium und wurde sub partu und 12 Stunden post partum eingegeben. In einer Herde von Holstein-Frisian ließ sich die Milchfieberinzidenz mit der gleichen Substanz hingegen nicht beeinflussen.

Eine weitere Möglichkeit, die Calciumresorption im Darm zu steigern, ist die Änderung des Anionen-Kationen-Gleichgewichtes in der Ration (DISHINGTON, 1975). Hierbei wird die DCAB (dietary cation anion balance) der Futterration derart verändert, dass der Anionengehalt (starke Säuren) im Vergleich zum Kationengehalt (starke Basen) erhöht wird. Die Berechnung der DCAB erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{DCAB [meq/kg TS]} = (\text{Na [mg/kg TS]} : 23) + (\text{K [mg/kg TS]} : 39) - (\text{Cl [mg/kg TS]} : 35,5) - (\text{S [mg/kgTS]} : 16)$$

Zielwerte der DCAB sind -100 bis -150 meq/kg Trockensubstanz (STAUFENBIEL, 1999; 2002), bzw. -50 bis -150 meq/kg Trockensubstanz (MAHLKOW-NERGE, 2001). Die als saure Salze eingesetzten Verbindungen bestehen aus starken Anionen (Chlor oder Schwefel) und schwachen Kationen (Calcium oder Magnesium). Sie erhöhen den Anteil saurer Ionen in der Ration, damit diese sauer wird (GELFERT, 2004). Der Wirkmechanismus saurer Salze liegt in der Erzeugung einer milden metabolischen Azidose zur Prophylaxe des Milchfiebers (GOFF, 1999). Die metabolische Azidose steigert die Resorption des Calciums aus dem Darm und die Mobilisation aus dem Knochen (TAGAGI et al., 1991). Damit werden vor der Kalbung die entscheidenden Prozesse aktiviert, welche ein übermäßiges Absinken der Calciumspiegel post partum verhindern sollen (GELFERT et al., 2004). Voraussetzung der Gabe saurer Salze sollte die Ermittlung der Anionen-Kationen-Bilanz sein. Dazu sind als Kationen Natrium und Kalium, als Anionen Chlor und

Schwefel nutzbar. In der Trockenstehphase ist eine DCAB von minus 150 meq/kg Trockensubstanz Futter optimal (FÜLL, 1998). So steigern natrium- und kaliumreiche Trockenstehrationen die Milchfieberinzidenz, chlorid- und sulfatreiche Rationen senken sie. Die Ursache dafür ist, dass bei alkalotischer Stoffwechsellage Knochen und Niere ungenügend auf eine PTH-Stimulation reagieren, während eine Azidose die Reaktion auf eine PTH-Stimulation anregt (REINHARD et al., 1988). Zur Fütterungsüberprüfung eignet sich besonders die Bestimmung der NSBA (Netto-Säure-Base-Ausscheidung). Sie ist ein Parameter, der die Kompensationsleistung der Niere auf Störungen des Säure-Base-Haushaltes widerspiegelt. Beim Rind ist die Niere das Hauptorgan in der Regulation des Säure-Base-Haushaltes. Bei Vorbereitern mit sauren Salzen sinkt neben der NSBA auch der DCAB-Wert, die Calciumausscheidung im Harn steigt an. Werden saure Salze eingesetzt, sollte die NSBA in Harnuntersuchungen zur Überprüfung der Ration zwischen 0 und 50 mmol/l und die Calciumkonzentration zwischen 5 und 15 mmol/l liegen (GELFERT et al., 2004). Die Fütterung saurer Salze geht mit einer deutlichen Steigerung des Calciumumsatzes einher. Deshalb muss die Calciumversorgung der Tiere deutlich (auf 80 bis 150 Gramm pro Tier und Tag) gesteigert werden. Die Steigerung kann durch Anpassung des Mineralfutters und die Verabreichung von Futterkalk erfolgen (STAUFENBIEL, 1999). Die Azidität einer Heuration lässt sich durch Gaben von CaCl_2 sowie Aluminium- und Magnesiumsulfat steigern. Eine solche Ration verringert, wenn sie vier Wochen ante partum bis zum Partus gefüttert wird, ebenso signifikant die Milchfieberhäufigkeit wie eine Silageration mit Zusatz von sauren Salzen. Letztendlich besteht der Wirkmechanismus in einer Wirkungsverstärkung des Parathormons auf das Skelettsystem und somit in einer vermehrten Freisetzung von Calcium aus den Knochen (ROSSOW et al., 1990). Heu- oder Silagefütterung senkt ebenfalls die Milchfieberhäufigkeit (HARRIS, 1981). Die Verfütterung stark buttersäurehaltiger, fehlsilierter Silage über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen ante partum führt zum vermehrten Auftreten der atypischen, durch Phosphormangel ausgelösten Gebärfähigkeit (LACHMANN, 1980). Phosphormangelzustände können zudem durch ein auf Stroh basierendes Fütterungssystem sowie durch die Verfütterung agroindustrieller Nebenprodukte, z.B. aus der Zuckerrübenindustrie, ausgelöst werden (BREVES, 2002). Da die antepartale Calciumversorgung über die Nahrung in der Regel ausreichend ist, ist eine zusätzliche Erhöhung des Calciumangebotes post partum nicht indiziert. Ein Überangebot von Calcium in der Ration führt durch antagonistische

Verdrängung zu einer mangelnden Resorption verschiedener Spurenelemente (STAUFENBIEL, 1999).