

2 Literaturbetrachtung

2.1 Die Gebärparese des Rindes

2.1.1 Ätiologie der hypokalzämischen Gebärparese

Bei der hypokalzämischen Gebärparese handelt es sich um eine akut verlaufende Störung des Kalziumhaushaltes im peripartalen Zeitraum (AHLERS et al. 1987). Den dominierenden Faktor in der Belastung der Kalziumhomöostase stellt der mit dem Beginn der Galaktopoese erhöhte Kalziumbedarf dar (BICKHARDT 1992; BOSTEDT u. BLESS 1993; HORST et al. 1997; KLEE 2005a). Mit Einsetzen der Laktation kommt es zur Ausscheidung erheblicher Mengen an Kalzium mit dem Kolostrum (ALLEN u. DAVIES 1981; ROSSOW 1995). Der Kalziumgehalt der Kolostralmilch wird im Bereich von 1,4-2,5g/l angegeben (BLUM u. FISCHER 1974; GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; HORST et al. 1997; STAUFENBIEL 1999 c; GOFF 2000). Daher werden der Kuh beim ersten Melken unter Berücksichtigung der Einsatzleistung ungefähr 25-35g Kalzium entzogen (SACHS 1973; GOFF et al. 1987; RADOSTITIS 2000). Diesen Kalziumverlusten steht eine schnell verfügbare Kalziumreserve gegenüber, die von MARTIG (2002) mit 15-20g angegeben wird. Dieser Vorrat setzt sich aus drei Anteilen zusammen. Für eine Kuh mit 600kg Körpergewicht ist der Plasmapool mit 3g Kalzium zu veranschlagen, weitere 6g entfallen auf den Interzellularraum (STAUFENBIEL 1999 c; GOFF 2000). Die dritte und mengenmäßig wichtigste Quantität ist die im Knochen angebildete Reserve (BOSTEDT 1973 a; SACHS 1973; BENDER 2003), die im Sinne eines passiven Puffersystems im Diffusionsgleichgewicht mit der Extrazellulärflüssigkeit steht (STÖBER 1978; MARTIG 2002; ULBRICH et al. 2004). Der plötzlich und exzessiv ansteigende Kalziumbedarf muß durch eine gesteigerte aktive intestinale Resorption und Mobilisierung aus dem Skelett kompensiert werden (REINHARDT et al. 1988; ZEPPERITZ 1992; ROSSOW 1995; HORST et al. 1997; GOFF 2000; ULBRICH et al. 2004). Während der Trockenstehperiode sind jedoch diese Mechanismen verhältnismäßig inaktiv (ZEPPERITZ 1992; HORST 1994). Es bedarf einer Adaptationszeit von 24-48 Stunden, bis sie ihre entsprechende Leistungsfähigkeit erreicht haben (GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; ZEPPERITZ 1992; HORST et al. 1994; ROSSOW 1995; LAWTON 2000). Aus diesem Grund kommt es bei nahezu jeder Kuh im peripartalen Zeitraum zu einer hypokalzämischen Phase, die jedoch rasch überwunden wird (ALLEN u.

DAVIES 1981; GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; HORST 1994; MARTENS 1995, ROSSOW 1995; KLEE 2005 a).

Bei an hypokalzämischer Gebärparese erkrankten Kühen ist dieser Adaptationsprozess gestört, daher ist nicht die gesteigerte Kalziumausscheidung über die Milch an sich die Ursache der Gebärparese, sondern die Ineffektivität der Regulationssysteme (HIBBS 1950; ALLEN u. DAVIES 1981; GOFF et al. 1987; ROSSOW 1995; GOFF 2000).

2.1.2 Zeitpunkt des Auftretens der Gebärparese

Die meisten Fälle der hypokalzämischen Gebärparese treten im Zeitraum von 24 h ante partum bis 72 h post partum auf (ALLEN u. DAVIES 1981; GUARD 1995; LAWTON 2000). Nach BOSTEDT u. BLESS (1993) besteht eine besonders kritische Phase bezüglich der Elektrolythomöostase unmittelbar bis 24 h post partum. Die Unterschiede im Zeitpunkt des Auftretens der klinisch manifesten Hypokalzämie erklärt ZEPPERITZ (1992) mit dem individuell sehr unterschiedlichen Beginn des Einsetzens der Milchsekretion in intensiver Form.

STAUFENBIEL et al. (2002 b) stellen fest, dass es sich bei festliegenden Kühen außerhalb des Zeitraumes eines Tages vor bis maximal drei Tage nach dem Abkalben nicht mehr um eine Gebärparese im engeren Sinne der Definition handelt.

2.1.3 Endokrine Steuerung der Kalzium- und Phosphorhomöostase

An der Regulation des Kalzium- und Phosphat-Haushalts sind hauptsächlich 3 Hormone beteiligt: Parathormon (PTH) aus den Nebenschilddrüsen, Kalzitinin (CT) aus der Schilddrüse und 1,25-Dihydroxycholekalziferol (Kalzitriol), welches in den Nieren gebildet wird (BLUM u. FISCHER 1974; ALLEN u. DAVIES 1981; REINHARDT et al. 1988; THEWS et al. 1999; LAWTON 2000; ZIEGLER 2001; MARTIG 2002; ULBRICH et al. 2004). Ihre Effektorgane sind der Knochen, der Darm und die Nieren (THEWS et al. 1999; MURONDOTI u. BUSAYI 2001).

Ziel dieser endokrinen Regulation ist die Konstanz der Kalziumkonzentration im Extrazellularraum (BICKHARDT 1992; THEWS et al. 1999).

2.1.3.1 Parathormon

Die Regelgröße für die Ausschüttung von PTH ist die Kalziumkonzentration im Extrazellularraum. Niedrige Kalziumspiegel fördern die PTH-Sekretion, hohe Kalziumkonzentrationen wirken hemmend (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; REINHARDT et al 1988; HORST 1994; THEWS et al. 1999; GOFF 2000; ZIEGLER 2001; BLUM 2003 a). Im Knochen bewirkt PTH eine Osteolyse, die auf einer Aktivierung der Osteoklasten beruht (GOFF 2000). Eine Mobilisierung von Kalzium und Phosphat ist die Folge (THEWS et al. 1999; ZIEGLER 2001). Ein Überschreiten des Löslichkeitsprodukts beider Ionen im Blut durch deren Mobilisierung aus dem Knochen wird dadurch verhindert, daß PTH die Phosphatausscheidung in der Niere fördert (THEWS et al. 1999; HESTERS u. FLEMING 2002; MARTIG 2002). In der Niere aktiviert PTH die Reabsorption von Kalzium (THEWS et al. 1999; GOFF 2000) und stimuliert die Synthese von 1,25-Dihydroxycholekalziferol (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; REINHARDT et al., 1988; HORST et al. 1997; GOFF 2000; ZIEGLER 2001; BLUM 2003 a). Im Darm fördert Parathormon die Kalziumabsorption (ULBRICH et al. 2004).

Die Gesamtwirkung von PTH besteht somit in einer raschen Konzentrationserhöhung des ionisierten Kalziums im Blut und in einer Senkung des Phosphorspiegels (ROSSOW 1995; THEWS et al. 1999).

2.1.3.2 Kalzitinin

Die Regulation der Kalzitininabgabe erfolgt durch die Kalziumkonzentration im Extrazellularraum, wobei über dem Referenzbereich liegende Werte innerhalb weniger Minuten zu einer Kalzitininabgabe führen (ZEPERITZ 1992; THEWS et al. 1999).

Im Knochen antagonisiert das Kalzitinin die Effekte des Parathormons (THEWS et al. 1999; ZIEGLER 2001). Das Kalzitinin hemmt die Osteoklastentätigkeit und damit die Mobilisation von Kalzium und Phosphat, eine Senkung der Kalziumkonzentration des Blutes ist die Folge (THEWS et al. 1999; ZIEGLER 2001). In der Niere steigert Kalzitinin die Ausscheidung von Kalzium- und Phosphationen und wirkt in Bezug auf die Verminderung der renalen Phosphat-Resorptionsrate synergistisch mit Parathormon (THEWS et al. 1999).

2.1.3.3 Vitamin D

2.1.3.3.1 Stoffwechsel des Vitamin D

Nach GOFF (2000) stehen dem Milchrind zur Bedarfsdeckung mit Vitamin D exogene und endogene Quellen zur Verfügung. Neben der Vitamin D Supplementierung durch den Einsatz eines vitaminisierten Mineralfutters ist hier das in den Futterpflanzen aus Ergosterol bzw. 7-Dehydrocholesterol fotochemisch gebildete Vitamin D₂ und D₃ zu nennen. Zusätzlich erfolgt im Intermediärstoffwechsel des Rindes die Synthese von Vitamin D₃, welches in der Haut in einem fotochemischen Prozess aus 7-Dehydrocholesterol entsteht.

Das im Intestinum absorbierte Vitamin D und das im Integument anfallende Vitamin D₃ werden mittels eines Transportproteins zur Leber transportiert, wo sie sofort dem Blut entzogen und gespeichert werden (REINHARDT et al. 1988). In den Hepatozyten wird die Aktivierung des Vitamin D₃ durch eine enzymatische Hydroxylierung zum 25-(OH)-D₃ eingeleitet (HORST et al. 1994; GOFF 2000). In diesem wichtigen Reaktionsschritt erfolgt die Regulierung der Aktivität der 25-Hydroxylase vor allem über das Substratangebot (ZEPPERITZ 1992). Das 25-(OH)-D₃ dient als Substrat für die weitere Hydroxylierung zum 1,25-(OH)₂D₃, welches als die eigentliche Wirkform des Vitamin D₃ angesehen wird (ALLEN u. SANSOM 1985; HORST et al. 1994). Dieser entscheidende Reaktionsschritt zur stoffwechselaktiven Form erfolgt durch die 1 α -Hydroxylase in der Niere (ALLEN u. SANSOM 1985; HORST 1994).

Nach ZEPPERITZ (1992) bildet die Modulation der Aktivität der 1 α -Hydroxylase ein wichtiges Wirkprinzip zur Regulation der 1,25-(OH)₂D₃-Konzentration und damit indirekt zur Steuerung des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels. Die direkte Stimulierung der 1 α -Hydroxylase wird durch eine Hypokalzämie und die sich anschließende PTH-Sekretion der Nebenschilddrüse erzielt. Ein stimulierender Effekt auf das Enzym geht auch von einer Hypophosphatämie aus (BICKHARDT 1992). Im Gegensatz dazu wirken eine Hyperkalzämie und eine Hyperphosphatämie direkt hemmend auf die Enzymaktivität. Im Sinne einer negativen Rückkopplung führt ein erhöhter 1,25-(OH)₂D₃-Spiegel zu einer Senkung der 1 α -Hydroxylaseaktivität.

2.1.3.3.2 Zellulärer Wirkungsmechanismus des 1,25-(OH)₂D₃

Beim Vitamin D handelt es sich streng genommen um kein Vitamin, sondern um ein Pro-Steroidhormon (HORST et al. 1994), wobei das 1,25-(OH)₂D₃ das aktive Steroidhormon darstellt (HORST et al. 1997). Nach REINHARDT et al. (1988) ist das Hormon im Blut hauptsächlich an Proteine gebunden und nur ungefähr 5% zirkulieren im freien Zustand. Die lipophilen Eigenschaften dieser Substanz ermöglichen dessen Eintritt in alle Zellen, aber nur in den Zellen der Zielgewebe, die intrazelluläre Rezeptoren enthalten, findet eine Akkumulation statt. Entsprechend dem allgemeinen Wirkungsprinzip der Steroidhormone werden die Wirkungen des 1,25-(OH)₂D₃ durch diese spezifischen Rezeptoren vermittelt (HORST 1994; MARTIG 2002). Nach REINHARDT et al. (1988) geht der Hormon-Rezeptor-Komplex eine hochaffine Bindung mit der DNA ein. Nach der Induktion oder Repression der spezifischen Genexpression erfolgt über die veränderte mRNA-Transkription die Regulation der Proteinsynthese, die für die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase mittels der bekannten Erfolgsorgane Darm, Knochen und Nieren erforderlich ist.

Entsprechend dem dargestellten Wirkprinzip beeinflusst die Regulation der Anzahl und des Funktionszustandes der intrazellulären Hormonrezeptoren die Reaktionsfähigkeit der Milchkuh auf das aktivierte Vitamin D₃ und damit auf die hypokalzämische Krise (REINHARDT et al. 1988; LAWTON 2000). Unterschiedliche Einflussgrößen, zu denen die Sexualhormone, das Vitamin A und die Hormone der Nebennierenrinde gerechnet werden, wirken hier modulierend (REINHARDT et al. 1988).

2.1.3.3.3 Effekte des 1,25-(OH)₂D₃ auf die Kalziumhomöostase

Das 1,25-(OH)₂D₃ ist ein Hormon, welches vom Parathormon abhängig ist und mit diesem kooperiert (THEWS et al. 1999; GOFF 2000; ZIEGLER 2001).

Zwischen PTH und 1,25-(OH)₂D₃ besteht bei der Freisetzung von Kalzium und Phosphor aus dem Knochen ein Synergismus (REINHARDT et al. 1988; BICKHARDT 1992; HORST 1994; HORST et al. 1997; BLUM 2003 a; ULBRICH et al. 2004). Im Antagonismus zum PTH führt 1,25-(OH)₂D₃ zur Phosphorresorption in den Nieren (BICKHARDT 1992). Die Kalziumaufnahme aus dem Darm wird über die Induktion des kalziumbindenden Proteins (CaBP) stimuliert (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; REINHARDT et al. 1988; HORST et al. 1997; ZIEGLER 2001). Die intestinale Phosphorabsorption wird ebenfalls aktiviert (BICKHARDT 1992; BREVES 2002; ULBRICH et al. 2004).

Als Resultat dieser Vorgänge erhöhen sich die Kalzium- und Phosphorkonzentrationen in der Extrazellulärflüssigkeit (ROSSOW 1995).

2.1.4 Hypothese zur Ätiologie der Gebärparese

Nach dem derzeitigen Wissensstand beruht die hypokalzämische Gebärparese auf einer temporären Refraktion der Zielorgane Knochen und Darm gegenüber der Stimulation durch PTH (REINHARDT et al. 1988; HORST 1994; GOFF et al. 1989; KLEE 2005 a).

2.1.5 Endokrinologische Einteilung der Gebärparese in 3 Abschnitte

Nach HORST (1994) kann die Zeitspanne von der Entwicklung der hypokalzämischen Gebärparese bis zur Heilung nach der Behandlung entsprechend dem Verlauf der Serumkonzentrationen von PTH und $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ in drei Abschnitte eingeteilt werden.

Der erste Abschnitt ist gekennzeichnet durch ein schnelles Absinken der Kalziumkonzentration im Blutplasma, weil das Kalzium aus dem extrazellulären Flüssigkeitskompartiment in die Milchdrüse übertritt. Dabei erfolgt grundsätzlich ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von PTH und $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.

Im zweiten Abschnitt kommt es zum Abfall des Kalziumspiegels in den pathologischen Bereich. Damit treten Funktionsstörungen der Nerven und Muskeln auf, die zum Festliegen und zum Bewusstseinsverlust führen. Da die gastrointestinale Motilität sistiert, kann das alimentär zugeführte Kalzium nicht mehr genutzt werden. Die betroffenen Kühe verenden in der Regel, wenn ihnen nicht intravenös Kalziumsalze appliziert werden. Durch die adäquate Therapie wird der Kalziumgehalt im Plasma vorübergehend soweit angehoben, dass über mehrere Stunden eine normale Funktion des nervalen und muskulären Systems gewährleistet wird.

Beim Eintritt der Kuh in den dritten Abschnitt der Gebärparese wird die Kalziumhomöostase wieder hergestellt. Hierbei wird infolge der Normalisierung der Magen-Darm-Peristaltik und der Aktivierung des intestinalen Kalziumabsorptionsmechanismus durch $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ die leistungsfähige Absorption des Nahrungskalziums ermöglicht.

2.1.6 Subtyp der Gebärparese

Ausgehend von der unter 2.1.5 nach endokrinologischen Aspekten vorgenommenen Unterscheidung der drei Abschnitte der Gebärparese (HORST 1994), wird ein Subtyp dieser Erkrankung beschrieben (HORST 1994; GOFF 2000; RADOSTITIS 2000; BLUM 2003 a, b; ULBRICH et al. 2004). Bei den hiervon betroffenen Kühen kommt es zu einer verzögerten oder insuffizienten Bildung des $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Im klinischen Bild sind diese Tiere durch das Auftreten von Rezidiven charakterisiert, die wiederholte Kalziuminfusionen erforderlich machen (REINHARDT et al. 1988; HORST et al. 1997; GOFF 2000).

Im Unterschied zum generellen Typus der Gebärparese, bei dem im ersten Abschnitt der Erkrankung mit dem Abfall der Kalziumkonzentration eine Erhöhung der $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ -Konzentration um das 4-5 fache erfolgt, kommt es beim Subtyp nur zu einem Anstieg um das Doppelte. Beim Eintritt in den zweiten Abschnitt der Erkrankung, der durch die pathologische Hypokalzämie und die klinische Symptomatik geprägt wird, weisen diese Kühe daher keinen ausreichenden Plasmagehalt an $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ auf, der für eine adäquate Aktivierung der intestinalen Kalziumabsorption erforderlich ist. In dieser Situation ist die Kompensation der anhaltenden laktationsbedingten Kalziumverluste durch eine gesteigerte intestinale Kalziumabsorption nicht möglich. Aufgrund dieser Insuffizienz der endogenen Ca-Regulationsmechanismen wird mit der Kalziuminfusion in den meisten Fällen nur eine temporäre Verbesserung der klinischen Symptomatik erreicht. Das Auftreten von Rezidiven ist die Folge. Die wiederholt durchgeführten Kalziuminjektionen sichern unter diesen Bedingungen das Überleben der Kuh. In der Regel kommt es bei den betroffenen Kühen nach einer Verzögerung von 12-48 Stunden zum notwendigen Anstieg der Plasmakonzentration von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Damit wird der Kuh die Wiederherstellung der Kalziumhomöostase ermöglicht (HORST 1994).

Bei all diesen Vorgängen wird vorausgesetzt, dass sich der Anstieg der PTH-Konzentration als Reaktion auf den Abfall der Kalziumkonzentration im Blutplasma zwischen Kühen mit und ohne Rezidiv nicht wesentlich unterscheidet. Entsprechend wird für die unzureichende Bildung von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ eine Zielorganresistenz gegenüber der PTH-Wirkung angenommen, weil PTH normalerweise durch die Aktivierung der renalen 1α -Hydroxylase die Produktion von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ erhöht. Die Kühe, die am Subtyp der Gebärparese erkranken, sind daher als temporär pseudohypoparathyreot zu betrachten (HORST 1994; HORST et al. 1997).

2.1.7 Verhalten der Ca-, P_a- und Mg-Konzentrationen im peripartalen Zeitraum

2.1.7.1 Zyklisches Verhalten der Serumkalziumkonzentration

Die Kalziumkonzentration im Blutplasma unterliegt in der Früh lactation zyklischen Schwankungen, die ihren Ursprung in der akuten Störung der Kalziumhomöostase zu Beginn der Laktation nehmen (ZEPPERITZ 1992). Die durch die physiologische oder pathologische peripartale Hypokalzämie induzierte Aktivierung der endogenen Regulationsmechanismen der Kalziumhomöostase führt im Verlauf von 2-4 Tagen zu normokalzämischen Werten (HOVE 1986; MARTENS 1995; RADOSTITIS 2000; BLUM 2003 b). Diese Normokalzämie inhibiert die 1,25-(OH)₂D₃-Synthese direkt (HOVE 1986; ZEPPERITZ 1992). Aufgrund der physiologischen Halbwertszeit von PTH und 1,25-(OH)₂D₃ sowie dem Abbau des Kalziumbindenden-Proteins (CaBP) in den intestinalen Epithelzellen und der Zellerneuerungsrate der Enterozyten ergibt sich damit eine Verminderung der Kalziumabsorption im Intestinum (HOVE 1986; ZEPPERITZ 1992). In der Konsequenz ist die Milchkuh während der Hochlaktation wiederholt von einer Hypokalzämie betroffen, die allerdings meistens subklinisch verläuft (HOVE 1986; ZEPPERITZ 1992; RADOSTITIS 2000). Diese hypokalzämischen Krisen werden von einer Hypophosphatämie und einer Hypermagnesämie begleitet (HOVE 1986). Das Intervall zwischen den hypokalzämischen Episoden, die 1-2 Tage dauern, wird mit 7-11 Tagen angegeben (HOVE 1986; RADOSTITIS 2000; BLUM 2003 b).

Dieser Regulationsmechanismus mit seinen zyklischen Veränderungen des Kalziumspiegels kann in sich abschwächender Form bis zur vierten Laktationswoche beobachtet werden (ZEPPERITZ 1992; BLUM 2003 b).

2.1.7.2 Verhalten der P_a-Konzentration in der peripartalen Periode

Der Verlauf der P_a-Konzentration, der in seinem Verhalten im peripartalen Zeitraum in der Tendenz der Ca-Konzentration entspricht, wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst (RADOSTITIS 2000). Durch die Skelettentwicklung des Fetus am Ende der Gestation wird bis zu 10g Phosphor pro Tag der maternalen Zirkulation entzogen (GOFF 2000). Des Weiteren wird, analog zur Ätiologie der Hypokalzämie, die Hypophosphatämie durch den P_a-

Verlust über die Milch bei unzureichenden P_a - Mobilisierungsmöglichkeiten verursacht, da diese eng an die des Kalziums gebunden sind (OETZEL 1988; ULBRICH et al. 2004).

Der durch die Hypokalzämie verursachte PTH-Hochstand verstärkt bei noch nicht voll angelaufener Ca- und P_a -Resorption (indirekter Effekt von PTH: Aktivierung der renalen Bildung von 1,25-Dihydroxycholekalziferol) direkt die Phosphorausscheidung über den Harn (OETZEL 1988; FORRESTER u. MORELAND 1989) und den Speichel (REINHARDT et al. 1988; GOFF 2000; HESTERS u. FLEMING 2002; HUNT u. BLACKWELDER 2002).

Die inadäquate Futterraufnahme als Folge der Hypokalzämie fördert die Entstehung von hypophosphatämischen Zuständen genauso wie die aufgrund der Hypokalzämie bestehende verminderte gastrointestinale Motilität, welche die Absorption des Futter- und Speichelphosphors hemmt (ZEPPERITZ 1992; GOFF 1999, GOFF 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002).

Nach der intravenösen Infusion von Kalziumsalzen ist mit der Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blutplasma auch ein Anstieg der Phosphatkonzentration innerhalb weniger Stunden zu beobachten. Diese Wirkung wird auf eine Reduktion des PTH-Spiegels zurückgeführt, die zu einer Verminderung der Phosphorverluste über die Nieren und Speicheldrüsen führt (GOFF 2000). Zeitgleich hemmt auch das 1,25-(OH)₂D₃ die renale Phosphorexkretion und führt zu einem Anstieg der Phosphorgehalte im Organismus (BICKHARDT 1992). Ebenfalls wird durch dieses Hormon ein aktiver Transportprozess für Phosphor im Dünndarm stimuliert (REINHARDT et. al. 1988; FORRESTER u. MORELAND 1989; BREVES 2002). Ein wesentlicher Unterschied der Ca- und P_a -Homöostase besteht darin, dass die P_a -Konzentration in der Extrazellulärflüssigkeit größeren Schwankungen unterliegt und damit in weniger engen Grenzen der endogenen Regulation unterworfen ist (HESTERS u. FLEMING 2002). Dieser Umstand finden seinen Niederschlag in den unterschiedlichen Referenzwerten (STÖBER 1978; MARTIG 2002; KRAFT u. DÜRR 2005). Die P_a -Konzentration ist dabei im wesentlichen, als eine von der Kalziumhomöostase abhängige Größe aufzufassen. Nach ZEPPERITZ (1992) wird aus diesem Grund in der Literatur der Anteil von gleichzeitiger Hypokalzämie und Hypophosphatämie in relativ weiten Schwankungen angegeben.

2.1.7.3 Verhalten der Mg-Konzentration in der peripartalen Periode

Grundsätzlich führt die durch die Hypokalzämie verursachte PTH-Sekretion zu einer gesteigerten Reabsorption von Magnesium in den Nieren, sodass die Nieren weniger von dem im Überfluss absorbierten Magnesium ausscheiden (BLUM u. FISCHER 1974; REINHARDT et al. 1988; GOFF 2000; MARTIG 2002). Aus diesem Grund wird in der Regel bei der hypokalzämischen Gebärparese eine Hypermagnesämie angetroffen (RADOSTITIS 2000; MARTIG 2002).

Im Falle einer ungenügenden alimentären Aufnahme oder ruminalen Absorption des Magnesiums fällt die Konzentration im Blutplasma in den hypomagnesämischen Bereich als Ergebnis der Magnesiumverlust über die beginnende Milchproduktion (GOFF 2000). Daher kann die hypokalzämische Gebärparese auch mit einer Hypomagnesämie vergesellschaftet sein.

2.1.8 Pathophysiologie der Gebärparese

Aus kausal-pathogenetischer Sicht wird den Veränderungen der Ca-Homöostase die dominierende Bedeutung für die Pathogenese und die Ausbildung der Symptomatik der Gebärparese zugesprochen (ALLEN u. SANSOM 1985; ZEPPERITZ 1992; HORST et al. 1997). Ca-Konzentrationen von $<2,0$ mmol/l, die bei Kühen mit Symptomen der GP vorliegen, werden als Hypokalzämie mit kausaler Bedeutung für die Ausbildung der klinischen Symptomatik angesehen (ZEPPERITZ 1992; RADOSTITIS 2000).

BOSTEDT et al. (1979) weisen darauf hin, dass das mit dem Leitsymptom Festliegen verbundene Krankheitsbild sich nicht einheitlich auf eine bestimmte Abweichung innerhalb des Elektrolytgleichgewichtes zwischen Kalzium, Phosphor und Magnesium zurückführen läßt. Kompliziert wird das klinische Bild durch synergistische Effekte der einzelnen Veränderungen und die individuelle Varianz, welche die Ursachen für die fließenden Übergänge einer physiologischen postpartalen Hypokalzämie zu einer klinisch manifesten Gebärparese sind (ZEPPERITZ 1992).

Für die neuromuskuläre Erregbarkeit im Organismus ist ein Ionengleichgewicht verantwortlich, das seinen Ausdruck in der Serumelektrolytformel findet (BICKHARDT 1992; ANKE 1994; THEWS et al. 1999; ZIEGLER 2001).

Serumelektrolytformel:

$$k = (\text{K}^+ \cdot \text{HCO}_3^- \cdot \text{HPO}_4^{2-}) / (\text{Ca}^{2+} \cdot \text{Mg}^{2+} \cdot \text{H}^+)$$

(k = Maß für die Erregbarkeit)

Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist damit der Kalium-, Hydrogencarbonat- und Phosphationen-Konzentration direkt und der Kalzium-, Magnesium- und Wasserstoffionen-Konzentration im Blutplasma umgekehrt proportional (BICKHARDT 1992; ANKE 1994; THEWS et al. 1999; ZIEGLER 2001).

Nach BICKHARDT (1992) führen erniedrigte Kalziumkonzentrationen aus diesem Grund kurzfristig zu Störungen der neuromuskulären Erregungsbildung und Reizleitung. Bedeutsam bei der Erregungsbildung ist ein Synergismus mit Magnesium, der sich aus der dem Quotienten der EZF-Elektrolyte für Membranerregbarkeit ablesen läßt. Bei der Absenkung der Kalzium- oder Magnesiumkonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit kommt es durch Reizschwellsenkung zur Übererregbarkeit. Andererseits wirken beide Ionen kompetitiv antagonistisch an cholinergen Synapsen. Kalzium steigert, Magnesium hemmt die Erregungsleitung, so daß bei erniedrigter Kalziumkonzentration die Hemmung durch Magnesium überwiegen kann.

Erniedrigte extrazelluläre Kalziumkonzentrationen beeinflussen auch die intrazellulären Prozesse und führen zu Störungen der elektro-chemo-mechanischen Kopplung in der Muskulatur (BICKHARDT 1992; ANKE 1994). Besonders hiervon betroffen sind die glatte Muskulatur (SACHS 1973) und die Herzmuskulatur (ANKE 1994).

Nach ANKE (1994) leitet die Depolarisation der Muskelfaser infolge nervaler Erregung die Kontraktion der Muskulatur ein. Das Aktionspotenzial bewirkt einen Anstieg der Kalziumkonzentration im Sarkoplasma, der für die Bildung des Actomyosinkomplexes erforderlich ist. Bei einer Hypokalzämie tritt daher eine Hemmung der Muskelkontraktion auf.

Nach erfolgter Kontraktion der Muskulatur wird die Absenkung des Kalziumgehaltes im Sarkoplasma durch eine Magnesium-ATPase erreicht. Bei einer Hypomagnesämie kann daher die Muskeler schlaffung beeinträchtigt sein und es entsteht das klinische Bild der Tetanie.

Die Effekte der Kalzium- und Magnesiumionen auf der Ebene der Reizbildung, Erregungsleitung und Wirkung im kontraktilen Mechanismus der Muskulatur sind die Ursache dafür, dass bei der mit einer Hypomagnesämie vergesellschafteten Gebärpause zeitweilig tetanische Erscheinungen und Übererregbarkeit beobachtet werden (MARTIG 2002).

2.1.9 Klinik der Gebärparese

Im ersten Stadium der Erkrankung ist als frühes Krankheitszeichen ein Rückgang der Futteraufnahme zu beobachten (BLUM u. FISCHER 1974; ALLEN u. DAVIES 1981; BOSTEDT u. BLESS 1993; HORST et al. 1997; LAWTON 2000, RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001). Die Kühe sind unruhig und nervös (ALLEN u. DAVIES 1981; LAWTON 2000), häufig ist Kopfschütteln zu beobachten (RADOSTITIS 2000). Die Tiere fallen im Stand durch ein unsicheres Trippeln (STÖBER 1978; ALLEN u. DAVIES 1981; ULBRICH et al. 2004; KLEE 2005 a) bzw. ständiges Hin- und Hertreten auf (STÖBER 1978; MARTIG 2002). Die Kuh zeigt in dieser Phase eine leicht verkrampfte Körperhaltung (MARTIG 2002), in der durch eine Streckung der Sprunggelenke (ALLEN u. DAVIES 1981) die Hintergliedmaßen steil gestellt werden (RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001; KLEE 2005 a). Die erhöhte Muskelaktivität führt oft zu einer geringgradigen Hyperthermie (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). In einigen Fällen ist ein leichter Muskeltremor zu beobachten (OETZEL 1988; HORST et al. 1997; RADOSTITIS, 2000; HOUE et al. 2001; KLEE 2005 a), diffuses Schwitzen kann gelegentlich auftreten (ALLEN u. DAVIES 1981).

Dieser Phase der Hyperästhesie (ALLEN u. SANSOM 1985; RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001; KLEE 2005 a) folgt ein Zustand der allgemeinen Schwäche (OETZEL 1988; MURONDOTI u. BUSAYI 2001) und Trägheit (MARTIG 2002). Die Tiere zeigen dabei schon im Stand eine mäßige Abduktion der Hinterhand, wobei auch ein Überköten in den Fesselgelenken mit einer deutlichen Beugung der Sprunggelenke erkennbar werden (STÖBER 1978). Die durch eine allgemeine Bewegungsunlust (STÖBER 1978; ALLEN u. SANSOM 1985; LAWTON 2000; KLEE 2005 a) geprägten Patienten zeigen in der Bewegung ein inkoordiniertes Gangbild (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; HOUE et al. 2001), welches durch einen steifen bis schwankenden Gang gekennzeichnet ist (STÖBER 1978; ALLEN und SANSOM 1985). Auffallende Symptome sind die abfallende Kruppe und die während der Stützphase einknickenden Hinterbeine (STÖBER 1978). Betroffene Tiere sperren sich trotz der Nachhandschwäche oft gegen das Ablegen (MARTIG 2002).

Die Vormagentätigkeit ist herabgesetzt (ALLEN u. SANSOM 1985; BOSTEDT u. BLESS 1993; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001), Kot- und Harnabsatz sistieren (ALLEN u. DAVIES 1981; SANSOM et al. 1983; HOUE et al. 2001).

Die Dauer des ersten Stadiums der Gebärparese wird mit 1 bis 6 Stunden angegeben (OETZEL 1988; GRUNERT u. ANDRESEN 1995). In leichteren Fällen sind Spontanheilungen möglich (STÖBER 1978).

In dem zweiten Stadium der Erkrankung ist das Kardinalsymptom des Festliegens der Kuh in Brustlage (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Die Tiere schlagen in der Regel den Kopf seitwärts ein (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Bei gestreckter Kopfhaltung fällt der leicht s-förmige Hals auf (STÖBER 1978), der auf einen unterschiedlichen Tonus in der Nackenmuskulatur beruht (OETZEL 1988). Gelegentlich tritt geringgradiges Ankonäenzittern auf (KLEE 2005 a). Das Sensorium der Kühe ist in Abhängigkeit vom Erkrankungsgrad ungestört oder gestört (GELFERT et al. 2004; BENDER 2003), dabei zeigt die Kuh einen schläfrigen Gesichtsausdruck (RADOSTITIS 2000; MARTIG 2002) und lässt die Ohren herabhängen (STÖBER 1978). Der Pansen ist leicht tympanisch (KLEE 2005 a). Die Extremitäten oder die gesamte Körperoberfläche fühlen sich zumeist kühl an (RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Das Flotzmaul ist trocken (ALLEN u. DAVIES 1981; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Die Hautsensibilität im Bereich von Kreuz und Nachhand ist mitunter herabgesetzt (MARTIG 2002). Die Rektumampulle ist mit einem trockenen Kot gefüllt (RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Der Herzschlag ist schwach und frequent (KLEE 2005 a), aufgrund des Blutdruckabfalls (STÖBER 1978). Die Dauer dieses zweiten Stadiums wird mit 2-12 Stunden angegeben (OETZEL 1988).

Das dritte Stadium der Erkrankung ist durch das Hauptsymptom des Festliegens in Seitenlage charakterisiert (ALLEN u. DAVIES 1981; SANSOM et al. 1983; ALLEN u. SANSOM 1985; HOUE et al. 2001; KLEE 2005 a). Dabei wird der Kopf in der Regel opisthotonisch zurückgeschlagen (STÖBER 1978). Aufgrund des beeinträchtigten Ruktus (MARTIG 2002) fällt die deutliche Pansentympanie auf (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Die anfängliche Parese geht in eine Paralyse über (BOSTEDT u. BLESS 1993; LAWTON 2000). Bezüglich des Bewusstseins ist nun eine zunehmende Trübung bis hin zum Koma zu beobachten (RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; KLEE 2005 a).

Die fortschreitende Kreislaufinsuffizienz (MURONDOTI u. BUSAYI 2001) führt zu einer Stauung der Jugularvenen (MARTIG 2002). Palpatorisch ist der Puls oft nicht mehr zählbar (KLEE 2005 a) und die Körperoberfläche fühlt sich kalt an (OETZEL 1988), weil der Blutdruckabfall zu einer Reduzierung der peripheren Perfusion führt (HOUE et al. 2001). Auch die Körpertemperatur ist herabgesetzt (STÖBER 1978). Kompensatorisch ist die Herzfrequenz erhöht (HF>120 Schläge/min.).

Die Atmung ist oberflächlich (MARTIG 2002) und arrhythmisch (STÖBER 1978). Aufgrund einer einsetzenden Lähmung des Gaumensegels (MARTIG 2002) ist ein Schnarchen oder Röcheln zu hören (RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a).

Ohne Behandlung führt dieses Stadium der Erkrankung nach wenigen Stunden zum Tod (OETZEL 1988; HORST et al. 1997; KLEE 2005 a).

Tritt die Gebärparese bereits intra partum auf, dominieren oft die Geburtsstörungen das klinische Bild. Eine primäre Wehenschwäche (OETZEL 1988; BOSTEDT u. BLESS 1993) führt dann zur Verschleppung des Kalbevorgangs (STÖBER 1978). Die Frucht wird meistens regelrecht im Geburtsweg liegend angetroffen, allerdings muß schon von einer erheblichen negativen Beeinträchtigung der Vitalfunktionen des Fetus ausgegangen werden (OETZEL 1988).

2.2 Prädisponierende Faktoren der hypokalzämischen Gebärparese

2.2.1 Züchtung

Als prädisponierender Faktor in der Ätiologie der hypokalzämischen Gebärparese ist die Zucht auf eine höhere Einsatzmilchleistung von erheblicher Bedeutung (BLUM u. FISCHER 1974; MARTIG 2002; BLUM 2003 b; KLEE 2005 a). In diesem Zusammenhang ist besonders die Relation der Einsatzleistung zur Körpermasse zu berücksichtigen (OETZEL 1988). Der durch die Milchbildung bedingte Kalziumverlust pro kg Körpergewicht nimmt einen wesentlichen Einfluß auf den Grad der peripartalen Hypokalzämie. Ergänzend ist zu erwähnen, dass auch die Konstitution des Geburtstieres sich modulierend auf die Entstehung dieser Erkrankung auswirkt (BLUM u. FISCHER 1974).

Unterschiedliche Ziele der Tierzucht führen damit zu rassespezifischen Unterschieden in der Inzidenz der Gebärparese (GOFF et al. 1987; HORST et al. 1997), die bei Jersey Kühen höher ist als beim Holstein-Friesian Rind (HORST et al. 1997; GOFF 2000). Insgesamt ist die Heritabilität der Gebärparese jedoch gering (MARTIG 2002).

2.2.2 Alter des Tieres

Mit zunehmendem Alter der Kuh steigt die Wahrscheinlichkeit, an Gebärpause zu erkranken (BLUM u. FISCHER 1974; GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; BOSTEDT u. BLESS 1993; HORST et al. 1997; GOFF 2000; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; MURONDOTI u. BUSAYI 2001, BLUM 2003 b; ULBRICH et al. 2004).

Als eine Ursache wird die steigende Milchleistung genannt, die ihren Höhepunkt in der vierten Laktation erreicht (OETZEL 1988) und mit einem entsprechend erhöhten Kalziumbedarf einhergeht (HORST et al. 1997; MURONDOTI u. BUSAYI 2001).

Neben dem Einfluß der Leistung wird von GRUNERT (1993) auch auf die abnehmende Kompensationskapazität des alternden Organismus hingewiesen.

Eine Verminderung des Knochenumsatzes mit zunehmendem Alter ist durch die Abnahme von Wachstum und Remodellierung des Knochens bedingt (GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; HORST 1994). Aufgrund der damit verbundenen Reduzierung der Anzahl der aktiven Knochenzellen (Osteoblasten und Osteoklasten) kommt es bei einer Hypokalzämie zu einer Verzögerung der Kalziumresorption aus den Knochen zur Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase (GOFF et al. 1987; HORST 1994; LAWTON 2000).

Als ein weiterer Faktor der beeinträchtigten Kompensationskapazität ist die Verringerung der enteralen Kalziumtransportrate zu nennen (REINHARDT et al. 1988; BICKHARDT 1992; HORST et al. 1997). Den Hintergrund bildet der Rückgang der Rezeptoren für 1,25-Dihydroxycholekalziferol im Intestinum (GOFF et al. 1987; HORST et al. 1997; GOFF 2000; LAWTON 2000; MARTIG 2002; ULBRICH et al. 2004; KLEE 2005 a). Deshalb ist die ältere Kuh verglichen mit der jungen Kuh nur eingeschränkt in der Lage auf 1,25-Dihydroxycholekalziferol zu reagieren und braucht länger, um die intestinalen Ca-Absorptionsmechanismen zu aktivieren, damit der Laktationsbedarf an Kalzium erfüllt wird (HORST 1994; MURONDOTI u. BUSAYI 2001).

2.2.3 Kalziumgehalt der Fütterung ante partum

Bei der Betrachtung des Kalziums als prädisponierenden Faktor in der Pathogenese der Gebärparese ist zu unterscheiden zwischen dem Kalziumbedarf der Kuh, dem Kalziumgehalt der Futtermittel, der Verfügbarkeit des Nahrungskalziums für die intestinale Absorption und der Leistungsfähigkeit der enteralen Transportmechanismen für Kalzium (GOFF 2000).

Bezüglich der Transportmechanismen des Kalziums aus dem Darmlumen wird zwischen einem passiven- und einem aktiven Prozess unterschieden (HORST 1994; GOFF 1999; LAWTON 2000).

Der passive Transport, der parazellulär erfolgt, ist abhängig von dem Gehalt an Kalziumionen in der Ingesta (HORST 1994; GOFF 1999). Wenn die Konzentration an ionisiertem Kalzium 6mmol/l überschreitet, ergibt sich nach der Nernstgleichung ein Nettoflux von Kalzium in den Extrazellularraum (HORST 1994).

Der aktive Transport ermöglicht auch bei einer geringen alimentären Kalziumzufuhr eine effiziente Kalziumabsorption (HORST et al. 1997). Dieser transzelluläre Prozess erfordert die Aktivierung durch 1,25-Dihydroxycholekalziferol, das die Synthese des CaBP reguliert, den limitierenden Faktor des aktiven Transports (HORST et al. 1997; ROSSOW 2002).

Erhalten nun die trockenstehenden Kühe eine kalziumreiche Ration (>100g Kalzium pro Tag), dann kann der tägliche Kalziumbedarf fast ausschließlich durch passive Absorption gedeckt werden und die Mechanismen der Kalziumhomöostase sind inaktiv (GOFF et al. 1987; KLEE 2005 a). Für solche Kühe erhöht sich das Risiko für eine Gebärparese erheblich (BLUM u. FISCHER 1974; ALLEN u. DAVIES 1981; GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; ROSSOW et al. 1990; HORST 1994; HORST et al. 1997; RADOSTITIS 2000; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; FÜRLI 2002, 2003 a; HUNT u. BLACKWELDER 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002).

Entsprechend kann durch eine kalziumarme Rationsgestaltung eine Reduzierung der Gebärpareseinzidenz erreicht werden (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; ROSSOW et al. 1990; HORST 1994; de KRUIF et al. 1998; RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001; MARTIG 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002; BENDER 2003).

Erhalten trockenstehende Kühe, deren Tagesbedarf für Erhaltung und fetales Wachstum mit 30g Kalzium angenommen wird (GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988), eine kalziumarme Ration (<20g Kalzium pro Tag), dann befinden sich die Tiere in einer negativen

Kalziumbilanz (GOFF et al. 1987; HORST et al. 1997; GOFF 2000). Der sich ergebende Abfall in der Blutkalziumkonzentration führt primär zur PTH-Sekretion und sekundär zur Synthese von 1,25-Dihydroxycholekalziferol (ALLEN u. DAVIES 1981; HORST et al. 1997; GOFF 2000). Es folgen eine Aktivierung der intestinalen Kalziumresorption, der osteoklastischen Knochenresorption und der renalen tubulären Kalziumresorption (HORST et al. 1997). Mit dem Eintritt in die Laktation sind diese Mechanismen der Kalziumhomöostase daher bereits aktiv und beugen einer klinischen Hypokalzämie vor (HORST et al. 1997; GOFF 2000; KLEE 2005 a).

2.2.4 Phosphorgehalt der Fütterung ante partum

Auch der Phosphorgehalt des Futters beeinträchtigt den Kalziumstoffwechsel und damit die Entstehung einer hypokalzämischen Gebärparese (REINHARDT et al. 1988; HORST 1994; RADOSTITIS 2000; STAUFENBIEL 2000; STAUFENBIEL et al. 2004).

Hohe Phosphorkonzentrationen im Blut hemmen die Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase und führen dadurch zu einer Erniedrigung der $1,25-(OH)_2D_3$ -Konzentration im Blut (GOFF et al. 1987; HORST et al. 1997; GOFF 2000). Phosphorreiche Futterrationen (>80g Phosphor pro Tag) trockenstehender Kühe resultieren daher in einem gehäuften Auftreten hypokalzämischer Zustände im Kalbezeitraum (GOFF et al. 1987; GOFF 2000).

Der Phosphorbedarf der trockenstehenden Kuh wird mit 30-35g/Tag angegeben (GOFF 2000). Diese Vorgabe sollte in der Rationsgestaltung umgesetzt werden (STAUFENBIEL et al. 2004).

2.2.5 Magnesiumstatus der Kuh

Die Bedeutung einer chronischen subklinischen Hypomagnesämie als prädisponierender Faktor in der Ätiologie der hypokalzämischen Gebärparese ist allgemein anerkannt (BLUM u. FISCHER 1974; ALLEN u. DAVIES 1981; SANSOM et al. 1983; WAAGE et al. 1984; ALLEN u. SANSOM 1985; REINHARDT et al. 1988; GUARD 1995; de KRUIF et al. 1998; GOFF 1999, 2000; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; THILSING-HANSEN et al. 2002; BENDER 2003; ULBRICH et al. 2004).

Als Ursache nennt GOFF (2000) einen durch die Hypomagnesämie ausgelösten temporären Hypoparathyreoidismus. Damit wird die PTH-Sekretion aus der Nebenschilddrüse gehemmt,

die normalerweise auf jeden leichten Abfall der Kalziumkonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit folgt.

Weiterhin ist laut GOFF (2000) von einem temporären Pseudohypoparathyreoidismus auszugehen. Durch eine Konformationsänderung der PTH-Rezeptorstruktur kommt es dabei zu einer herabgesetzten Empfindlichkeit des Zielgewebes auf PTH.

Außerdem führt die Hypomagnesämie zu einem Rückgang der Futteraufnahme und wirkt daher negativ auf die Kalziumhomöostase (SMITH u. EDWARDS 1988; de KRUIF et al. 1998; GOFF 1999).

2.2.6 Säure-Basen-Status der Kuh

In Folge einer metabolischen Alkalose kommt es zur Konformationsänderung der PTH-Rezeptorstruktur (GOFF 2000; LAWTON 2000). Diese Kühe entwickeln einen temporären Pseudohypoparathyreoidismus zum Kalben. In der Folge erkennen die Nebenschilddrüsen zwar eine beginnende Hypokalzämie und sezernieren adäquate Mengen an PTH (HORST et al. 1997), jedoch reagiert das Zielgewebe nur unzureichend auf das PTH (REINHARDT et al. 1988; HORST et al. 1997; RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001; HUNT u. BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002; ROSSOW 2002; ULBRICH et al. 2004). Diese Endorganresistenz führt zu einer inadäquaten osteoklastischen Knochenresorption und renalen Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ (RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002). Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, daß sich diese Kühe nicht erfolgreich an den steigenden Kalziumbedarf zu Beginn der Laktation anpassen können und deshalb eine subklinische Hypokalzämie oder klinisch manifeste Gebärparese entwickeln (HORST et al. 1997; GOFF 2000; LAWTON 2000).

Im Antagonismus zur alkalischen Stoffwechsellage optimiert eine kompensierte metabolische Azidose die Interaktion zwischen PTH und seinem Rezeptor und stabilisiert damit die Kalziumhomöostase (HORST et al. 1997; GOFF 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002; BENDER 2003; MARTIG 2002; ULBRICH et al. 2004).

Diese Wirkung wird genutzt, indem über eine gezielte Rationsgestaltung die trockenstehende Kuh in eine leichte metabolische Azidose geführt wird (KAMPHUES et al. 1999; GOFF 2000; STAUFENBIEL 2000; HOUE et al. 2001; MARTIG 2002; ULBRICH et al. 2004). Durch diese azidogene Rationsgestaltung treten weitere die Kalziumhomöostase unterstützende Effekte auf (STAUFENBIEL et al. 2004).

Als Folge der Blutazidose wird eine Kalziumfreisetzung aus den Knochen beobachtet (ROSSOW et al. 1990; ZEPPERITZ 1992; GELFERT u. STAUFENBIEL 2002 a, b; STAUFENBIEL et al. 2004), die der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Organismus dient (HARTMANN 1994; GOFF 2000). Nach HARTMANN (1994) reagieren bei dieser Reaktion die Säureanionen der Extrazellulärflüssigkeit mit dem Kalziumcarbonat der Knochenoberfläche, dadurch werden Kalziumionen und Hydrogencarbonat in das extrazelluläre Kompartiment freigesetzt. Dieses Kalzium wird über die Nieren ausgeschieden (GOFF 2000; STAUFENBIEL et al. 2004). Die Azidose führt zur Erhöhung der renalen Kalziumexkretion von weniger als 0,1g/Tag auf 4-5g/Tag (GOFF 2000). Zur Kalbung wird der laktationsbedingte Kalziumverlust über die renale Rückresorption dieses Kalziumbetrages kompensiert (GOFF 2000; STAUFENBIEL et al. 2004).

Ein weiterer stabilisierender Faktor der Kalziumhomöostase ist eine Fraktion schnell verfügbaren Kalziums im Knochen (HORST et al. 1997). Dieses Kalzium liegt in der die Knochenzellen umgebenden Lösung vor und ist durch ein Synzytium von der übrigen Extrazellulärflüssigkeit des Körpers getrennt. Während einer hypokalzämischen Krise kann dieses Kalzium unter dem Einfluß des PTH durch die Zellen des Synzytiums aus der Knochenflüssigkeit in den Extrazellularraum transportiert werden. Der Betrag des freien Kalziums in der Knochenflüssigkeit wird auf 6-10g geschätzt und die Induktion einer metabolischen Azidose erhöht diesen Betrag um zusätzliche 6-8g Kalzium.

Außerdem wird durch eine Erhöhung der intestinalen Kalziumabsorption der Kalziumumsatz gesteigert (STAUFENBIEL et al. 2004). Die azidogene Rationsgestaltung führt zu einer Absenkung des pH-Wertes in der Ingesta, dadurch werden die Löslichkeit und damit die Resorption des Nahrungskalziums gesteigert (ZEPPERITZ 1992; ULBRICH et al. 2004).

2.3 Therapie der hypokalzämischen Gebärparese

2.3.1 Kalzium

2.3.1.1 Ziel der Kalziumapplikation

Der unmittelbare Effekt der Kalziuminfusion besteht im Ausgleich der akuten Hypokalzämie im Sinne einer Substitutionstherapie (OETZEL 1988; ALLEN u. SANSOM 1985; ZEPPERITZ 1992; HARTMANN u. UNGEMACH 1996; UNGEMACH 1997). Hierdurch kommt es zu einer Wiederherstellung des Elektrolytgleichgewichtes im Blutkreislauf sowie

im inter- und intrazellulären Raum des Muskelgewebes (BOSTEDT et al. 1979) mit nachfolgender Stimulierung der neuromuskulären Funktion (BOSTEDT 1973 a; DAERR et al. 1971).

Eine Kompensation der sich fortsetzenden Ca-Verluste über die Milch erfolgt mit der Behandlung nicht (ALLEN u. SANSOM 1985; OETZEL 1988; HARTMANN u. UNGEMACH 1996; UNGEMACH 1997). Ziel der Kalziumsubstitution ist deshalb den Zeitraum bis zur Wiedereinstellung der Kalziumhomöostase zu überbrücken (GOFF et al. 1987; HORST 1994; UNGEMACH 1997).

Den entscheidenden Beitrag zum langfristigen Ausgleich der negativen Kalziumbilanz und damit auch im Hinblick auf mögliche Rezidive müssen daher die endogenen Ca-Regulationsmechanismen vor allem über eine gesteigerte intestinale Absorption leisten (ALLEN u. SANSOM 1985; ZEPPERITZ 1992).

In diesem Zusammenhang liegt ein weiterer therapeutischer Effekt der Kalziuminfusion in einer Stimulierung der die Ca-Homöostase regulierenden Mechanismen (BOSTEDT 1973 a; DAERR et al. 1971; MULLEN 1975; BOSTEDT et al. 1979). Durch die temporären normokalzämischen Zustände werden die Motilität des Magen-Darm-Traktes, die Kreislaufverhältnisse und das Sensorium (Fresslust) stabilisiert und verbessert (ALLEN u. SANSOM 1985; ZEPPERITZ 1992).

2.3.1.2 Dosierung - Behandlung

Der Zeitraum vom Erkrankungsbeginn bis zur Behandlung sollte möglichst kurz gehalten werden (COX 1988; OETZEL 1988; GOFF 1999; STAUFENBIEL 1999 a; LAWTON 2000), um der Gefahr von ischämischen Muskelnekrosen mit Ausbildung des neuromuskulären Kompartmentsyndroms entgegenzutreten (COX 1988; GOFF 1999). Mit dem Auftreten dieser Komplikationen ist schon nach 4-6 Stunden Festliegen zu rechnen (LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000).

Zur überschlagsmäßigen Berechnung des Kalziumgehalts in der Extrazellulärflüssigkeit und damit zur Abschätzung der erforderlichen Infusionsdosis bei der Hypokalzämie wird von einer physiologischen Ca-Konzentration im Blutplasma von 2,5mmol/l und in der Interzellularflüssigkeit von 1,25mmol/l ausgegangen (HAPKE u. PRIGGE 1972; GOFF 1999; THEWS et al. 1999). Das Kalzium liegt im Blutplasma in drei Fraktionen vor: 50% sind in der ionisierten Form, weitere 40% sind an Proteine und 10% in Komplexen gebunden (STAUFENBIEL 1999 c). Die Interzellularflüssigkeit enthält nur ionisiertes Kalzium

(THEWS et al. 1999). Diese beiden Verteilungsräume stehen damit über das ionisierte Kalzium im Gleichgewicht (HAPKE u. PRIGGE 1972; MARTENS 1995; GOFF 1999). Nach GOFF (1999) beträgt der Plasmaanteil an der Körpermasse 6% und der Anteil der Interstitialflüssigkeit am Körpergewicht 15%. Damit ergibt sich für den Kalziumgehalt einer Kuh mit 600kg KGW ein Betrag von 9g in der Extrazellulärflüssigkeit, davon entfallen ungefähr 3g Kalzium auf den Plasmapool und 6g auf den Interzellularraum (STAUFENBIEL 1999 c; GOFF 2000).

Nach HARTMANN u. UNGEMACH (1996) verteilen sich die Kalziumionen nach der Infusion vorwiegend im extrazellulären Kompartiment. Für die Infusion selbst ist jedoch nur der Intravasalraum therapeutisch zugänglich. Ferner ist der Austausch mit dem Interstitialraum, der mit der Infusionstherapie erreicht werden soll, diffusionslimitiert. Pauschal kann angenommen werden, daß Defizite im Intravasalraum sofort (innerhalb einer Stunde) ausgeglichen werden können, während der Ausgleich mit dem Interstitialraum ca. 15 Stunden dauert und eine Korrektur von Störungen im IZR mehr als 24 Stunden benötigt. Die Infusionsrate ist somit begrenzt durch die Aufnahmefähigkeit des Intravasalraumes, die Kreislaufkapazität und die Umverteilungskinetik in den Interstitialraum. Eine zu schnelle Infusion kann deshalb zu einer Überladung des Kreislaufsystems und zu einer renalen Ausscheidung von Bestandteilen der Infusionslösung vor der Umverteilung in den Interstitialraum führen.

Nach GOFF (1999) gehen der Kuh in der ersten halben Stunde nach der Kalziuminfusion ungefähr 1-2g Kalzium als Reaktion auf die postinfusale Hyperkalzämie verloren.

HAPKE (1971, 1974) macht darauf aufmerksam, das eine alleinige Substitution, gemessen an der Kalziumkonzentration im Blut, zur Erzielung eines therapeutischen Effektes nicht ausreicht; es müssen Kalziumkonzentrationen im Blut erreicht werden, die dreimal so hoch wie der Normalwert sind.

Bezüglich der verschiedenen Applikationsformen stellt die intravenöse Kalziuminfusion das Therapieverfahren der Wahl dar (ZEPPERITZ 1992; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; GELFERT et al. 2004). Die klinische Effektivität der subkutanen Kalziumapplikation ist bei hochgradiger Hypokalzämie unzureichend, weil aufgrund der bestehenden Kreislaufinsuffizienz mit verminderter peripherer Perfusion der Übertritt aus dem subkutanen Kompartiment in das Blut unzureichend ist (OETZEL 1988; GOFF 1999; RADOSTITIS 2000).

Für die Dosierung des Kalziums werden Empfehlungen im Bereich von 15 bis 40mg/kg Körpergewicht ausgesprochen, dem entspricht eine Gesamtkalziummenge von 7,5 bis 20g für eine 500kg schwere Kuh (Tabelle 1). Die Standarddosierung einer 500 kg schweren Kuh

beträgt 10g Kalzium (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; GRÜNDER 1985; GOFF et al. 1987; MALZ u. MEYER 1992; ZEPPERITZ 1992; GRUNERT u. ANDRESEN 1995; HARTMANN u. UNGEMACH 1996; HORST et al. 1997; UNGEMACH 1997; GOFF 1999; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; MARTIG 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a, b; KLEE 2005 a).

ZEPPERITZ (1992) weist darauf hin, dass der Erkrankungsgrad in der Praxis bei der Dosierung oft nicht berücksichtigt wird. Auf eine adäquate und effektive Behandlung ist jedoch zu achten (STÖBER u. DIRKSEN 1979; MALZ u. MEYER 1992; MIETTINEN 1993). Empfohlen wird die verabreichte Dosis in Abhängigkeit vom Grad der Hypokalzämie zu variieren (ZEPPERITZ 1992). Eine Berücksichtigung der höheren Lebendmasse (600-700kg KGW) der modernen HF-Kuh im Unterschied zum DSB-/SMR-Rind mit 500kg KGW sollte ebenfalls erfolgen (GUARD 1995; STAUFENBIEL 1999 b). Die zu beobachtende Tendenz zur Unterdosierung (STAUFENBIEL 1999 b) führt RADOSTITIS (2000) auf die Furcht vor den möglichen Nebenwirkungen der Kalziuminfusion zurück.

In diesem Zusammenhang sind die in der Tabelle 1 aufgeführten hohen Ca-Dosierungen (RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a) zu verstehen. Hier erfolgt eine explizite Berücksichtigung des Körpergewichtes (HUNT u. BLACKWELDER 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a), der Milchleistung (HUNT u. BLACKWELDER 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a) und des Erkrankungsgrades (STAUFENBIEL et al. 2002 a).

ALLEN u. DAVIES (1981) weisen darauf hin, dass eine Unterdosierung zum verlängerten Festliegen führt, damit steigt die Gefahr von Muskelnekrosen und der Entwicklung des „downer cow“-Syndroms. Durch zu geringe Dosierungen verschlechtert sich der Therapieerfolg (MULLEN 1975), Rezidive treten vermehrt auf (MULLEN 1975) und die Heilungsrate sinkt (ZEPPERITZ 1992).

Die Behandlung der Kuh führt zur Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blutplasma für ungefähr 6 Stunden (OETZEL et al. 1977; GOFF 1999; LAWTON 2000). Die Wirkungsdauer kann weder durch differente Applikationsformen (ZEPPERITZ 1992, GOFF 1999) noch durch die Höhe der applizierten Dosis beeinflusst werden (HAPKE 1974).

Eine Senkung des Rezidivrisikos durch differente Applikationsformen ist damit nicht möglich (ZEPPERITZ 1992).

Unter der Voraussetzung einer adäquaten Dosierung bewirken auch höhere Ca-Dosierungen keinen besseren therapeutischen Effekt (ZEPPERITZ 1992; MARTIG 2002).

Falls weitere Behandlungen erforderlich werden, sollten diese in einem zeitlichen Abstand von mindestens 6 Stunden (STAUFENBIEL 1999 b) bzw. 12 Stunden (RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a) vorgenommen werden. Davon abweichend empfehlen GRUNERT u. ANDRESEN (1995) und UNGEMACH (1997), dass die erste Nachbehandlung nach 6 Stunden erfolgen sollte und weitere konsekutive Therapien nach jeweils 24 Stunden durchzuführen sind.

Tabelle 1: Empfohlene Kalziumdosierungen zur Behandlung der hypokalzämischen Gebärdparese.

Kalzium (mg/kg KGW)	Kalzium (mmol/kg KGW)	Kalzium (g /500kg KGW)	Bemerkung	Literatur
15-20	0,38-0,50	7,5-10		GRÜNDER 1985 MARTIG 2002
20	0,50	10		KLEE 2005 a MURONDOTI und BUSAYI 2001 LAWTON 2000 GOFF 1999 MALZ u. MEYER 1992
20-25	0,50-0,62	10-12,5		UNGEMACH 1997
20-25	0,50-0,60	10-12,5	a)	STAUFENBIEL et al. 2002 a
22,2	0,56	11,1	b)	HUNT u. BLACKWELDER 2002
20-38	0,50-0,95	10-19	c)	RADOSTITIS 2000

- a) Zusätzliches subkutanes Depot von 2,25 bis 6,75g Kalzium als Kalziumglukonatlösung bei ausgeprägten klinischen Erscheinungen, bei schweren Kühen und bei Kühen mit hoher Milchleistung.
- b) Bei großen und hochleistenden Milchkühen sollte die gleiche Menge subkutan appliziert werden.
- c) Die empfohlene Ca-Menge sollte vorzugsweise intravenös verabreicht werden.

2.3.1.3 Präparate

Als Mittel der Wahl wird die Kalziumglukonatlösung empfohlen (GRÜNDER 1985; UNGEMACH 1997; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; MARTIG 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a). Da Kalziumchlorid aufgrund seines hohen Ionisationsgrades bei paravenöser Infusion zu erheblichen Gewebnekrosen führt, gilt seine Verwendung als obsolet (HAPKE u. PRIGGE 1972; STAUFENBIEL et al. 2002 a; KLEE 2005 a).

Nach HAPKE et al. (1971) hat die Art der Kalziumverbindung keinen Einfluß auf die Wirkungsdauer.

Das Kalziumsalz und seine Galenik nehmen keinen Einfluß auf die Heilungsrate (GOFF 1999; MURONDOTI u. BUSAYI 2001), Primärheilungsrate oder Rezidivhäufigkeit (ZEPERITZ 1992).

2.3.1.4 Nebenwirkungen der Kalziuminfusion

Es werden perakute- und akute Nebenwirkungen der Kalziuminfusion unterschieden (HAPKE 1974; AHLERS et al. 1987; UNGEMACH 1997).

Die perakuten Effekte treten während bis zu 30 min. nach der Kalzium-Applikation auf (HAPKE 1974; AHLERS et al. 1987; MARTIG 2002). Das Kalzium hemmt das Erregungsbildungs- und Reizleitungssystem und erhöht die Kontraktionskraft und -geschwindigkeit am Herzen (HAPKE 1974; ZEPERITZ 1992; UNGEMACH 1997; HUNT u. BLACKWELDER 2002). Eine dosisabhängige Bradykardie ist damit die erste Kalziumwirkung (HAPKE 1974). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Tachykardie (HAPKE 1972), die von unterschiedlichen Formen der Herzrhythmusstörung begleitet werden kann (HAPKE 1972; HORST et al., 1997; GOFF 1999; MURONDOTI u. BUSAYI 2001). Als toxische Serumkonzentration werden 10mmol/l Ca genannt, da sich dann im Myokard eine hypoxisch-azidotische Stoffwechsellage entwickelt (HAPKE 1972). Neben den direkt am Herzen zu beobachtenden Störwirkungen der Kalziuminfusion werden als weitere systemische Symptome Muskelzittern, Unruhe, Schweißausbrüche und Blutdruckabfall bis zum Kollaps genannt (UNGEMACH 1997).

Ein Auftreten der perakuten Herzwirkungen ist nie vollständig auszuschließen (AHLERS et al. 1987; MARTIG 2002). Um diese zu vermeiden ist zu beachten, daß die angegebenen Dosierungen immer nur Richtwerte darstellen können und der klinische Zustand des Tieres bei der Gabe zu berücksichtigen ist (AHLERS et al. 1987). UNGEMACH (1997) weist darauf

hin, dass bereits bei Einhaltung der üblichen Dosierempfehlungen unter Berücksichtigung des Verteilungsvolumens transiente Hyperkalzämien auftreten, die andererseits auch zwingend Teil des therapeutischen Prinzips sind (HAPKE 1971, 1974; HAPKE et al. 1994).

Im praktischen Einsatz der Kalziuminfusion ist zu berücksichtigen, daß der cardiotoxische Effekt umso größer ist, je höher der Grad der präinfusalen Hypokalzämie ist (OETZEL 1988; ZEPPERITZ 1992). Der Grad der Herzwirkung der Kalziumsalzlösung ist außerdem wesentlich von der Infusionsrate abhängig (HAPKE 1971; AHLERS et al. 1987). Zur Vermeidung direkter cardiotoxischer Wirkungen wird die Zufuhrgeschwindigkeit von 1g Kalzium pro Minute empfohlen (UNGEMACH 1997; GOFF 1999; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Die Grenze der toxischen Dosis wird in Abhängigkeit von der je Zeiteinheit zugeführten Ca-Menge mit 30-40mg/kg KGW angegeben (HAPKE 1974).

Die akuten Nebenwirkungen treten ca. 6-10 Stunden nach der Infusion auf (HAPKE 1974, AHLERS et al. 1987; UNGEMACH 1997). Eine Hyperkalzämie liegt in dieser Phase nicht mehr vor und für die Symptomatik wird eine Störung des Gewebsstoffwechsels verantwortlich gemacht (HAPKE et al. 1994). Als Befunde werden Muskelzittern, Unruhe, Zähneknirschen und Festliegen genannt (AHLERS et al. 1987; UNGEMACH 1997). AHLERS et al. (1987) beschreiben außerdem das Auftreten einer erhöhten Atemfrequenz, Tränenfluss, Speichelfluss, Stöhnen und Schwanken der Kuh. Bei nicht ausreichender Diagnosestellung können diese Befunde als Rezidiv der Hypokalzämie fehlinterpretiert werden (AHLERS et al. 1987; UNGEMACH 1997).

2.3.1.5 Erwartete optimale Reaktion der Kuh auf die Behandlung

Die Kalziuminfusion führt zu einer Zunahme der Kontraktilität des Herzens (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002) bei Abnahme der kompensatorisch erhöhten Herzfrequenz (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002; KLEE 2005 a). Der kardiogen bedingte Blutdruckanstieg trägt zur Verbesserung des Bewusstseins bei (MARTIG 2002); besonders bei somnolenten und komatösen Tieren ist eine rasche Erholung zu beobachten (OETZEL 1988; KLEE 2005 a).

Die behandelten Kühe zeigen eine Normalisierung im Tonus der Skelettmuskulatur (MARTIG 2002), an der Flanke und den Extremitäten ist ein leichter Muskelzittern zu beobachten (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002).

Mit der Wiedererlangung der Funktion der glatten Muskulatur setzen die Kühe Harn ab (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; MARTIG 2002) und Kot (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002; KLEE 2005 a).

Der Ruktus setzt wieder ein (OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002; KLEE 2005 a), am Flotzmaul treten Sekretperlen auf (STÖBER 1978; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a) und ein erhöhter Vagotonus gibt sich durch einen vermehrten Speichelfluss zu erkennen (MARTIG 2002). Die Futter- und Tränkeaufnahme setzen wieder ein (MARTIG 2002).

Die therapierten Kühe unternehmen Aufstehversuche (MARTIG 2002) und erheben sich innerhalb einer halben bis 12 Stunden nach der Applikation des Kalziumsalzes (MARTIG 2002).

2.3.2 Phosphor

2.3.2.1 Ziel der Phosphorapplikation

Zur Behandlung der hypokalzämischen Gebärparese ist die Phosphorapplikation nicht erforderlich (UNGEMACH 1997; MARTIG 2002; HUNT u. BLACKWELDER 2002). Im Allgemeinen geht der hypokalzämische Zustand jedoch mit einer Hypophosphatämie einher (STÖBER u. DIRKSEN 1979; OETZEL 1988; UNGEMACH 1997; RADOSTITIS 2000). Die hierbei zu beobachtenden Phosphorkonzentrationen im Blutplasma liegen oft zwischen 0,3 und 0,6mmol/l (GOFF 2000). Nach der erforderlichen Korrektur des gestörten Kalziumstoffwechsels normalisiert sich sekundär der Phosphorspiegel in der Regel auch ohne zusätzliche Phosphatsubstitution (MULLEN 1975; OETZEL 1988; UNGEMACH 1997; GOFF 2000; RADOSTITIS 2000; MARTIG 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a). Demnach ist ein zusätzlicher therapeutischer Effekt durch einen Phosphorzusatz bei der Behandlung der Gebärparese kaum zu erwarten (ALLEN u. SANSOM 1985; UNGEMACH 1997; GELFERT et al. 2004).

Bei einigen an Gebärparese erkrankten Kühen steigt die Serumphosphorkonzentration trotz erfolgreicher Behandlung der Hypokalzämie nicht wieder an und diese Patienten liegen weiterhin fest (GOFF 2000; LACHMANN 1980; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; MARTIG 2002; HESTERS u. FLEMING 2002). Die Phosphorkonzentration liegt in diesen Tieren oft <0,3mmol/l (GOFF 2000), was als hochgradige Hypophosphatämie bezeichnet wird (FORRESTER u. MORELAND 1989; GOFF 1999). Bei dieser extremen

Hypophosphatämie kann von einer Phosphordepletion ausgegangen werden, die klinische Relevanz hat und entsprechend behandelt werden muß (FORRESTER u. MORELAND 1989). Dabei hat sich der Einsatz von anorganischen Phosphorlösungen bewährt (HUNT u. BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002; HESTERS u. FLEMING 2002).

2.3.2.2 Dosierung

Die Angabe einer zuverlässigen Dosierung für die parenterale Phosphatapplikation ist nicht möglich, weil der hauptsächlich intrazelluläre Wirkungsort des Phosphats für eine direkte Bestimmung nicht erreichbar ist (GERLOFF u. SWENSON 1996; UNGEMACH 1997; GOFF 1999). Auch FORRESTER u. MORELAND 1989 und MARTENS (1995) verweisen darauf, dass die Serumkonzentration vom Phosphat keine genaue Aussage über den Gesamtbestand im Körper für die Diagnostik einer Phosphordepletion zulässt. FORRESTER u. MORELAND (1989) betonen deshalb die Bedeutung der Beobachtung des Patienten zur Kontrolle des Behandlungserfolges.

Als Orientierungshilfe der Phosphatdosierung sollte vom extrazellulären Gesamtbestand des Anions ausgegangen werden (UNGEMACH 1997). Etwa 1/10 bis 1/5 des errechneten Betrags sollten pro parenteraler Phosphatbehandlung bei akuter Hypophosphatämie verabreicht werden.

STÖBER u. DIRKSEN (1979) empfehlen den Einsatz organischer Phosphorverbindungen und gibt für die intravenöse Applikation eine Dosierung von 30-45g Na_2HPO_4 an, die in 200-300ml Wasser gelöst werden.

LACHMANN (1980) berichtet über die erfolgreiche Behandlung mit einer Infusionslösung folgender Zusammensetzung:

90g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$

7g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

+ 500 ml Aqua ad injectabilia

Von dieser Lösung werden 1-2ml/kg KGW intravenös verabreicht. Deutliche Besserungen der klinischen Symptomatik waren bereits nach dem Einsatz von 500ml/Kuh erkennbar.

In Anlehnung an LACHMANN (1980) nennen STAUFENBIEL et al. (2002 a, b) zur Behandlung der hochgradigen Hypophosphatämie eine Dosierung von 15-20mg P/kg KGW unter Verwendung einer Phosphatlösung folgender Zusammensetzung:

90g Na₂HPO₄ * 12 H₂O

+ 500 ml Aqua destillata

GOFF (2002) und HESTERS u. FLEMING (2002) empfehlen die intravenöse Infusion folgender Elektrolytlösung:

30g NaH₂PO₄

+ 300ml Aqua

Die Behandlung führt zu einer Erhöhung der Phosphatkonzentration im Plasma für 3-4 Stunden (GOFF 1999; HESTERS u. FLEMING 2002).

2.3.2.3 Präparate

Der anorganische Phosphor liegt im Körper als Phosphat vor (GOFF 1999; LAWTON 2000; HESTERS u. FLEMING 2002). Bei einem physiologischen pH-Wert von 7,4 im Blut beträgt das Verhältnis zwischen Monohydrogen- und Dihydrogenphosphat nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung 4:1 (FORRESTER u. MORELAND 1989). Unter Berücksichtigung der physiologischen Verhältnisse wird für die Infusionstherapie überwiegend Dinatriumhydrogenphosphat (LACHMANN 1980; GOFF 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a, b) aber auch Mononatriumhydrogenphosphat (LACHMANN 1980; GOFF 2002) eingesetzt.

Der Einsatz von Phosphitsalzen (PO₂) als Phosphorquelle ist obsolet, da kein Stoffwechselweg bekannt ist, in dem Phosphit in das stoffwechselaktive Phosphat umgewandelt werden kann (Cheng et al. 1998; GOFF 2000; STAUFENBIEL et al. 2002 a).

2.3.2.4 Nebenwirkungen

Die intravenöse Phosphatinfusion ist mit Risiken behaftet, weil nachfolgend Hypokalzämie, Tetanie und Hyperphosphatämie und auch eine metastatische Verkalkung des weichen Bindegewebes auftreten können (FORRESTER u. MORELAND 1989; HARTMANN u. UNGEMACH 1996; UNGEMACH 1997). Ein Anstieg der Phosphorkonzentration im Blut über den Referenzbereich hinaus führt in der Regel zu einer Verminderung der Kalziumkonzentration im Blut, weil im Körper das Kalzium-Phosphat-Löslichkeitsprodukt annähernd konstant gehalten wird (FORRESTER u. MORELAND 1989, HARTMANN u.

UNGEMACH 1996). Der Einsatz von Infusionslösungen, die Kalzium- und Phosphorsalze in Kombination enthalten, ist daher kontraindiziert (FORRESTER u. MORELAND 1989; GOFF 1999; HESTERS u. FLEMING 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a). GOFF (1999) beschreibt auch die Bildung von Ca-Mg-Präzipitaten bei Überschreitung des Löslichkeitsprodukts. Zur Vermeidung der Nebenwirkungen sollte ein zeitlicher Abstand von 2 Stunden zwischen der Kalzium- und Phosphorinfusion eingehalten werden (GOFF 1999; STAUFENBIEL 1999 b).

2.3.3 Magnesium

2.3.3.1 Ziel der Magnesiumapplikation

In der Behandlung der hypokalzämischen Gebärparese ist die Magnesiumapplikation grundsätzlich nicht erforderlich (UNGEMACH 1997; HUNT u. BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002; ROSSOW 2002). Im Allgemeinen geht der hypokalzämische Zustand sogar mit einer Hypermagnesämie einher (OETZEL 1988; REINHARDT et al. 1988; UNGEMACH 1997). Der Referenzbereich der Magnesiumkonzentration im Serum liegt zwischen 0,8 und 1,3 mmol/l (KRAFT u. DÜRR 2005). Falls der begründete Verdacht einer gleichzeitig bestehenden Hypomagnesämie besteht, ist ein Magnesiumzusatz zur Infusionslösung indiziert (BOSTEDT et al. 1979; GUARD 1995) und verbessert das Behandlungsergebnis (ZEPPERITZ 1992).

Die Bedeutung der Magnesiumbehandlung geht über die einer reinen Substitutionstherapie hinaus, da die Zufuhr von Magnesium die mögliche ätiologische Bedeutung einer marginalen Magnesiumversorgung für das Auftreten der Gebärparese durch eine Verbesserung der endogenen Kalziumbilanz kompensieren soll (Zepperitz 1992).

Eine weitere Bedeutung kommt dem Magnesium im Sinne eines Kardioprotektivums zu, da die möglichen myokardialen Irritationen des Kalziums antagonisiert werden (SJOLLEMA u. SEEKLES 1936; HARTMANN u. UNGEMACH 1996; UNGEMACH 1997).

2.3.3.2 Dosierung

HARTMANN u. UNGEMACH (1996) und GOFF (1999) empfehlen zur Behandlung von hypomagnesämischen Zuständen beim Rind als effektive Dosierung die intravenöse Verabreichung von 4-6 mg (0,16-0,25 mmol) Magnesium je kg Körpergewicht. Dies entspricht einer Magnesiumgabe von 2-3g für eine Kuh mit einem Körpergewicht von 500 kg. MARTIG (2002) empfiehlt zur Behandlung der hypokalzämischen Gebärpause mit gleichzeitig bestehender Hypomagnesämie die Infusion einer Kalziumsalzlösung, die zusätzlich therapeutische Mengen von Magnesium enthält.

Alle Applikationsarten erhöhen die Magnesiumkonzentration im Blut für 3 bis 6 Stunden (SMITH u. EDWARDS 1988; GOFF 1999; RADOSTITIS 2000).

2.3.3.3 Präparate

UNGEMACH (1997) weist darauf hin, dass die meisten kommerziell verfügbaren Kalziuminfusionslösungen in Kombination mit Magnesiumsalzen angeboten werden. Bei ausreichendem Magnesiumanteil sind diese Lösungen zur Behebung einer klinisch manifesten Hypomagnesämie, die häufig von einer Hypokalzämie begleitet wird, geeignet. Niedrigere Magnesiumkonzentrationen genügen nur zur Therapie latenter Formen und besitzen zudem den beschriebenen kardioprotektiven Effekt.

2.3.3.4 Nebenwirkungen

Bei zu hoher Infusionsgeschwindigkeit oder Überdosierung sind ZNS-Depressionen, Blutdruckabfall und bradykarde Arrhythmien bis hin zum diastolischen Herzstillstand Zeichen einer Hypermagnesämie (UNGEMACH 1997), daneben kann eine Muskelschwäche auftreten (GOFF 1999).

Ab einer Magnesiumkonzentration im Serum von 5,7-7,4mmol/l besteht das Risiko einer zentralen respiratorischen Paralyse und des Herzstillstandes (GOFF 1999).

Im Bezug auf eine mögliche postinfusale Hypermagnesämie ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei einer Magnesiumkonzentration im Serum von $> 0,7$ mmol/l die Nierenschwelle für die Magnesiumreabsorption überschritten und damit das überschüssige Magnesium mit dem Harn ausgeschieden wird (REINHARDT et al. 1988; GOFF 1999).

2.3.4 Glucose

Zur Therapie der hypokalzämischen Gebärpause ist eine Glucoseinfusion grundsätzlich nicht erforderlich (OETZEL 1988; MARTIG 2002).

In der Regel wird die Erkrankung sogar von einer Hyperglykämie begleitet (BLUM u. FISCHER 1974; ALLEN u. SANSOM 1985; OETZEL 1988), da nach derzeitigem Wissen eine gesteigerte Gluconeogenese bei gleichzeitig verminderter Glucosemetabolisierung angenommen wird (BLUM u. FISCHER 1974; MARTIG 2002). Die Gebärpause induziert einerseits in einer komplexen Stressreaktion die Ausschüttung von Catecholaminen und Glucocorticoiden, welche gluconeogenetisch wirken (BLUM u. FISCHER 1974). Andererseits wird durch die Hypokalzämie direkt die Insulinsekretion im Pankreas gehemmt, die zum relativen Insulinmangel führt und damit die Glucoseaufnahme der Zellen beeinträchtigt (BLUM u. FISCHER 1974; OETZEL 1988; GOFF 1999; MARTIG 2002).

Durch die alleinige Kalziuminfusion wird eine Normalisierung der Insulinausschüttung sowie eine Verbesserung der Glucoseutilisation erreicht (MARTIG 2002). Darüber hinaus übt die Kalziumapplikation per se eine stoffwechselaktivierende Wirkung aus, die zur Erhöhung der Blutglucosekonzentration führt (HAPKE 1971, 1974). Bei normokalzämischen Kühen stieg nach der Kalziuminjektion der Glucosegehalt im Harn nach 3 Stunden auf 300mg/l an, in den folgenden Tagen fiel er wieder ab, um nach 6 Tagen noch 50mg/l zu betragen (HAPKE 1974).

In Unterschied zur grundsätzlichen Ablehnung des Glucoseeinsatzes in der Behandlung der Gebärpause weisen BOSTEDT u. BLESS (1993) darauf hin, dass ein ergänzendes therapeutisches Vorgehen durch zusätzliche Befunde bestimmt wird. Die Glucosegabe optimiert den Therapieerfolg über eine verbesserte Leberfunktion (BLUM u. FISCHER 1974; BOSTEDT u. BLESS 1993) und allgemeine Roborierung des Patienten (STÖBER 1978).

Die Ketose stellt eine häufige Folgekrankheit der Gebärpause dar (GOFF et al. 1987; REINHARDT et al. 1988; HORST et al. 1997; DRACKLEY 2002; KLEE 2003 b), aufgrund des erheblichen Rückgangs der Futteraufnahme durch die Hypokalzämie (STAUFENBIEL 1999 c). Mit einer Infusion hochkonzentrierter Glucose- oder Invertzuckerlösungen kann dem entgegengesteuert werden (STAUFENBIEL 2000). GRUNERT u. ANDRESEN (1995) halten die Applikation erst dann für angezeigt, wenn die Gebärpause bereits durch eine Ketose kompliziert wird. Sich hierbei ergebende differenzialdiagnostische Schwierigkeiten finden ihren Niederschlag in der Bezeichnung „schleichendes Milchfieber“ für eine Form der klinischen Ausprägung der Ketose bzw. der Lipomobilisation der Milchkuh (STÖBER 2002).

Die Glucoseinfusion beeinflusst auch den Flüssigkeitshaushalt. Die Verabreichung von 500ml einer 40%igen Glucoselösung (UNGEMACH 1997; RADOSTITIS 2000) ergibt aufgrund ihrer Osmolalität einen kurzzeitigen Volumeneffekt, der einer Infusion von 4 Litern Flüssigkeit entspricht mit leichten Abschlügen aufgrund der Überschreitung der Nierenschwelle (UNGEMACH 1997; GOFF 1999).

Der Volumeneffekt der Glucose steuert der bei an Gebärpause erkrankten Kühen bestehenden Hämokonzentration entgegen (WAAGE et al. 1984; MICHELL 1992; MARTIG 2002). Letztere entsteht entweder aufgrund der reduzierten Tränkeaufnahme (MARTIG 2002) oder der hohen Milcheinsatzleistung (MICHELL 1992). Die sich aus der Hypovolämie und ihrer Kompensation ergebende Reduzierung der Gewebperfusion schränkt die intestinale Kalziumabsorption und –mobilisation aus den Knochen ein (WAAGE et al. 1984; MICHELL 1992). Die schlechten Perfusionsverhältnisse sind eine Ursache für das Auftreten von Rezidiven und erhöhten Abgangsraten (MALZ u. MEYER 1992).

Die Glucoseinfusion wirkt sich auch auf den Phosphor- und Kaliumhaushalt aus. Die insulinabhängige Aufnahme der Glucose in die Zellen führt zu einer Verschiebung des Phosphats und des Kaliums in den intrazellulären Raum (FORRESTER u. MORELAND 1989; MARTENS 1995; UNGEMACH 1997).

In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass BLUM u. FISCHER (1974) dem durch die Hypokalzämie verursachten relativen Insulinmangel, der zur Hemmung der Kaliumaufnahme in die Muskulatur führt, eine pathogenetische Bedeutung für das Auftreten der Parese zuschreibt.

2.3.5 Vitamin D₃

Das Ziel der Vitamin D₃ Applikation ist die Optimierung der Therapie der hypokalzämischen Gebärpause zur Maximierung der Primärheilungsrate und Senkung des Rezidivrisikos (ZEPPERITZ 1992).

Als theoretischer Ansatz für die Herleitung des Vitamin D₃-Einsatzes gelten die bereits dargelegten Auswirkungen der Kalziuminfusion. Da die endogenen Regulationsmechanismen der Kalziumhomöostase den entscheidenden Beitrag zum Ausgleich der negativen Kalziumbilanz erbringen müssen, kann es nach dem Abklingen der Wirkung des infundierten Kalziums zum erneuten Auftreten klinischer Hypokalzämien kommen. Somit ist es das Ziel einer Rezidivprophylaxe mit Vitamin D₃, die Initialwirkung der Kalziumsalzgabe durch eine Verbesserung der endogenen Kalziumbilanz zu ergänzen. Als Maßnahme, die den

Kalziumzustrom zur Extrazellulärflüssigkeit erhöht, steht hier die Förderung der intestinalen Kalziumabsorption im Vordergrund. Unterstützt werden diese Annahmen durch die bereits vorgestellte Beschreibung des Subtyps der Gebärpause. Durch die Vitamingabe wird versucht das unter 2.1.6 erläuterte Defizit im Regulationssystem der Kalziumhomöostase, das durch die inadäquate 1,25-(OH)₂D₃-Bildung bei rezidivierenden Kühen gekennzeichnet ist, aufzufangen.

Nach OETZEL et al. (1977) sollte neben der Ca-Substitutionstherapie ein zusätzlicher Weg der Rezidivprophylaxe beschritten werden. Dafür muss das Vitamin D₃ in hohen Dosierungen appliziert werden. Eine zusätzliche intramuskuläre Gabe von 5 Millionen IE Vitamin D₃ hebt durch die Förderung der Kalziumresorption aus dem Darm den Kalziumgehalt im Serum dauerhafter an als die Kalziuminfusion allein (STÖBER 1978).

Abweichend von dieser Dosierung empfehlen GRUNERT u. ANDRESEN (1995) die parenterale Applikation von 300.000-500.000 IE Vitamin D₃ zur positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufes, was mit den Angaben von STAUFENBIEL (1999 b) und ROSSOW (2002) übereinstimmt.

In der Prophylaxe der Gebärpause ist für die Senkung der Rezidivhäufigkeit der Wirkungsbeginn und nicht so sehr die Dauer der Erhöhung des Kalziumspiegels von Bedeutung (ZEPERITZ 1992). Entsprechend ist die Wirkung kristalliner Vitamin D₃-Lösungen vermutlich zu langsam, um Rezidive zu verhindern (OETZEL 1988).

2.3.6 Glucocorticoide

Beim Milchrind ist während der Kalbung generell ein Anstieg der Sekretion von Glucocorticoiden zu verzeichnen (BLUM u. FISCHER 1974; BICKHARDT 1992). Darüber hinaus weisen an Gebärpause erkrankte Kühe im Rahmen der adaptiven Stressreaktionen höhere Cortisolwerte auf, wodurch die Wiederherstellung der Kalziumhomöostase beschleunigt wird (WAAGE et al. 1984).

Die als Sekundärfolgen der Hypokalzämie beschriebenen Muskelläsionen (GRÜNDER 1985; COX 1988; RADOSTITIS 2000; STAUFENBIEL et al. 2002 a; GELFERT et al. 2004) induzieren ebenfalls als Stressoren die Cortisolausschüttung (WAAGE et al. 1984).

Aus den physiologischen Wirkungen der Glucocorticoide leitet sich die Indikation für ihren therapeutischen Einsatz ab. Eine zusätzliche Gabe der Glucocorticoide ist als Ergänzung der Standardbehandlung der Hypokalzämie grundsätzlich nicht erforderlich (MARTIG 2002). Unmittelbare Therapieeffekte sind nach HOFMANN (1992) und STÖBER (1978) eine

allgemeine Roborierung, eine provozierte Euphorie, die Anregung des Appetits und ein Schutz der Leber. Beim Vorliegen traumatischer Schäden sind Glucocorticoide aufgrund ihrer schmerzlindernden und entzündungshemmenden Eigenschaften angezeigt (WINKLER u. FÜRLI 2003).

2.4 Prophylaxe der hypokalzämischen Gebärparese

Die Gebärparese stellt sich aus pathogenetischer Sicht als multifaktorielle Erkrankung dar, und daraus ableitend ist kein einheitliches sicheres Prophylaxeverfahren zu erwarten (ZEPPERITZ 1992).

Das Ziel aller Maßnahmen, die einer Prophylaxe der Gebärparese dienen, ist letztendlich eine Beeinflussung der Regulationsmechanismen der Ca-Homöostase zur Aufrechterhaltung stabiler Ca- und P_a-Konzentrationen im Extrazellularraum während des peripartalen Zeitraumes, d.h. der Grad der bei Kühen mit zunehmenden Alter sich verstärkenden peripartalen Hypokalzämie und -phosphatämie muß herabgesetzt werden (ZEPPERITZ 1992).

2.4.1 DCAB-Konzept

Die Etablierung des DCAB-Konzeptes bildet einen wichtigen Bestandteil präventiv-medizinischer Maßnahmen im Management von Hochleistungsherden (de KRUIF et al. 1998; KAMPHUES et al. 1999; STAUFENBIEL 1999 d, 2000, 2002; GOFF 2000; GELFERT u. STAUFENBIEL 2002 a, b; MARTIG 2002; FÜRLI 2003 a, b; STAUFENBIEL et al. 2003, 2004; SHAMS 2004; ULBRICH et al. 2004).

Eine azidogene Rationsgestaltung in der Vorbereitungsfütterung führt zu einer leichten metabolischen Azidose und infolgedessen zu einer Stabilisierung der Kalziumhomöostase (ROSSOW et al. 1990; HORST et al. 1997; GELFERT u. STAUFENBIEL 2002 a, b; MARTIG 2002; STAUFENBIEL 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002; STAUFENBIEL et al. 2004).

Die dazu erforderliche Azidität der Fütterung wird durch die gezielte Beeinflussung der Kationen-Anionen-Bilanz erreicht (STAUFENBIEL et al. 2004). Dabei kommt die folgende Formel zur Anwendung:

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

An konkreten Maßnahmen zur Optimierung der Futtermittelration sind hierbei die Reduzierung des Kaliumgehalts (GUARD 1995; HUNT u. BLACKWELDER 2002) und die Zulage so genannter "Saurer Salze" (Kalziumchlorid, Kalziumsulfat, Magnesiumsulfat) zu nennen (STAUFENBIEL et al. 2004; ULBRICH et al. 2004).

Der Einsatz leicht fermentativer Kohlenhydrate, um über eine Verschiebung des ruminalen Gärungsmusters azidotische Effekte zu induzieren, ist ebenfalls möglich (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985; STAUFENBIEL 2000).

Um den Erfordernissen der Kalziumhomöostase unter azidotischen Bedingungen gerecht zu werden, muß der Kalziumgehalt der Ration entsprechend erhöht werden (HORST 1994; STAUFENBIEL et al. 2004; ULBRICH et al. 2004).

Die Realisierung des DCAB-Programms in der landwirtschaftlichen Praxis erfordert neben der ständigen Beobachtung der Futteraufnahme (KAMPHUES et al. 1999; HOUE et al. 2001; GELFERT u. STAUFENBIEL 2002 a, b; MARTIG 2002, STAUFENBIEL et al. 2004) eine regelmäßige veterinärmedizinische Kontrolle der Milchviehherde durch geeignete Stoffwechseluntersuchungen. Dabei findet besonders die Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung (NSBA) Berücksichtigung (FÜRL 2004; GELFERT et al. 2004; STAUFENBIEL et al. 2004). Die Überwachungsmaßnahmen sollen ein Abrutschen der kompensierten metabolischen Azidose in einen dekompensierten Zustand verhindern.

2.4.2 Kalziumarme Fütterung

Die kalziumrestriktive Fütterung ist die theoretisch einfachste Maßnahme zur Prophylaxe der Gebärfähigkeit (HORST et al. 1997; KAMPHUES et al. 1999; STAUFENBIEL 1999 d, 2000, 2002; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; ROSSOW 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002; BENDER 2003; STAUFENBIEL et al. 2003, 2004; ULBRICH et al. 2004).

Dafür ist eine Limitierung der täglichen Kalziumaufnahme auf <20g/Kuh in den letzten 3 Wochen vor dem erwarteten Kalbetermin erforderlich (HORST et al. 1997; GOFF 2000; STAUFENBIEL 2000). In der praktischen Umsetzung stößt dieses Vorgehen auf erhebliche Schwierigkeiten, weil im Grundfutter in der Regel hohe Kalziumgehalte vorliegen (de KRUIF et al. 1998; KAMPHUES et al. 1999; HOUE et al. 2001; THILSING-HANSEN et al. 2002).

Aufgrund der Erfordernisse der Praxis gibt es Ansätze zur Optimierung dieser Methode, die bisher jedoch nicht etabliert werden konnten. Durch den Zusatz von kalziumbindenden Mineralien (Zeolith) zur Ration soll hierbei der für die gastrointestinale Absorption

verfügbare Kalziumanteil abgesenkt werden (ENEMARK et al. 2003; JØRGENSEN 2003; THILSING-HANSEN 2003).

Außerdem muss bedacht werden, dass mit dem Einsetzen der Milchbildung in intensiver Form der Kalziumgehalt in der Ration wieder angehoben werden muß (ALLEN u. SANSOM 1985; RADOSTITIS 2000).

2.4.3 Magnesiumsupplementierung

Aufgrund der Möglichkeit, dass eine subklinische Hypomagnesämie prädisponierend für die Gebärparese sein kann, wird eine Magnesiumsupplementierung als Prophylaxemaßnahme empfohlen (ALLEN und SANSOM 1985; GUARD 1995; de KRUIF et al. 1998; THILSING-HANSEN et al. 2002; BENDER 2003).

Besonders unter den Bedingungen der Weidehaltung wird oft eine marginale Versorgungslage angetroffen (ALLEN u. SANSOM 1985; LAWTON 2000; KLINDWORTH 2001).

Die Prophylaxemaßnahmen gehen dabei über eine alleinige Substitution hinaus, weil zur Stabilisierung der Magnesiumhomöostase die Optimierung von alimentärer Mg-Zufuhr und gastrointestinaler Mg-Absorption notwendig sind (BLUM 2003 c).

Diese Vorgaben erfordern eine gut bilanzierte Fütterung unter besonderer Berücksichtigung des Mg-Gehalts, der ruminalen Stickstoffbilanz und der Alkalinität des Futters, dessen Kaliumgehalts zu minimieren ist (ALLEN u. SANSOM 1985; ZEPERITZ 1992; BLUM 2003 c; KLEE 2003 c).

Zeitgleich muss auf eine adäquate Natriumversorgung geachtet werden, da bei einem Natriummangel die ruminale Mg-Absorption gehemmt wird (KORZENIOWSKI 1980; MARTENS 1995; RADOSTITIS 2000; BLUM 2003 c, d).

Durch ein gutes Weidemanagement, welches Aspekte der Sortenwahl, der Düngung und einer bedarfsabhängigen Zufütterung, aber auch des Zeitpunktes des Weideauftriebs und Weideabtriebs umfasst, ist eine optimale Versorgung der Kühe zu gewährleisten (HORST et al. 1997; LAWTON 2000; KLINDWORTH 2001).

2.4.4 Medikamentelle Prophylaxe der hypokalzämischen Gebärpause

2.4.4.1 Vitamin D₃

2.4.4.1.1 Prophylaxeprogramm

Die medikamentöse Prophylaxe der hypokalzämischen Gebärpause durch die parenterale Applikation von Vitamin D₃ ist eine allgemein anerkannte Methode (STÖBER u. DIRKSEN 1979; OETZEL 1988; BOSTEDT u. BLESS 1993, KAMPHUES et al. 1999; STAUFENBIEL 1999 d; MURONDOTI und BUSAYI 2001; ROSSOW 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002; BENDER 2003; FÜRLI 2003 a; STAUFENBIEL et al. 2004; ULBRICH et al. 2004, KLEE 2005 a). Als Standardverfahren gilt die intramuskuläre Injektion von 10 Mio. IE Vitamin D₃ (GÜRTLER et al. 1977; HOFMANN 1992; BOSTEDT u. BLESS 1993; ROSSOW 1995, STAUFENBIEL 1999 c, 2000, 2002; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; MARTIG 2002), die 7 Tage vor dem erwarteten Kalbetermin zu verabreichen sind (ROSSOW 1995; STAUFENBIEL 2000, 2002; STAUFENBIEL et al. 2003). Dies bedeutet, dass die tatsächliche Kalbung in der Regel im Zeitraum von 2 bis 8 Tagen post applicationem erwartet werden kann, woraus sich eine Übereinstimmung mit der Empfehlung ergibt, dass die Behandlung mit Vitamin D₃ am zweiten bis achten Tag vor der Kalbung erfolgen sollte (JAZBEC u. GREGOROVIC 1971; GÜRTLER et al. 1977; STÖBER 1978; KARATZIAS 1992; GRUNERT u. ANDRESEN 1995; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; THILSING-HANSEN 2002).

In Abweichung von der einheitlich verabreichten Dosis pro Tier wird eine Berücksichtigung des Körpergewichtes bei der Dosierung vorgeschlagen (OETZEL et al. 1977; GÜRTLER et al. 1977; ZEPPERITZ 1992), um den prophylaktischen Erfolg zu verbessern (BOSTEDT u. BLESS 1993; RADOSTITIS 2000). In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß des beabsichtigten Anstiegs der Kalzium- und Phosphorkonzentration dosisabhängig ist (ZEPPERITZ 1992). Die Dosierung wird mit 1 Mio. IE Vitamin D₃ / 45kg KGW (RADOSTITIS 2000) oder 1 Mio. IE Vitamin D₃ / 50kg KGW angegeben (OETZEL et al. 1977; GÜRTLER et al. 1977; ZEPPERITZ 1992).

Aufgrund der Problematik einer korrekten Terminierung des Geburtszeitpunktes (ALLEN u. DAVIES 1981; ALLEN u. SANSOM 1985, OETZEL 1988; RADOSTITIS 2000) werden gegebenenfalls Wiederholungsbehandlungen erforderlich, um eine Abkalbung im Wirkungs-

optimum vom Vitamin D₃ zu erreichen (STAUFENBIEL 2000). Eine Wiederholung der Applikation in gleicher Dosierung sollte daher erfolgen, wenn die Geburt nicht innerhalb einer Woche nach der letzten Vitamin D₃-Injektion eingetreten ist (KARATZIAS 1992; STAUFENBIEL 2000; RADOSTITIS 2000).

2.4.4.1.2 Wirkungsmechanismus

Beim Rind erfolgt nach der Verabreichung von Vitamin D₃ in pharmakologischer Dosierung ein Anstieg der Konzentration von 1,25-(OH)₂D₃ (HORST et al. 1997). Durch ein erhöhtes Substratangebot an Vitamin D₃ kann in gewissem Umfang und temporär die Hydroxylierung in 1,25-(OH)₂D₃ auch ohne die Mitwirkung von PTH und bei normalen oder erhöhten Kalziumkonzentrationen induziert werden (ZEPPERITZ 1992). Die physiologischen Regulationsmechanismen im Vitamin D₃ Metabolismus werden dabei überwunden. Ermöglicht wird dieser Effekt der gesteigerten Hydroxylierung von 25-(OH)D₃ zu 1,25-(OH)₂D₃ dabei entweder durch die renale 1 α -Hydroxylase aufgrund des hochgradig gesteigerten Substratangebots oder durch die plazentäre 1 α -Hydroxylase, die nicht feed-back-reguliert wird.

Neben dem 1,25-(OH)₂D₃ wird auch ein Einfluß von dessen Vorstufe, dem 25-(OH)D₃, angenommen (ZEPPERITZ 1992). Das in hohen Konzentrationen vorliegende 25-(OH)D₃ könnte dabei im Sinne einer Kreuzreaktion mit den 1,25-(OH)₂D₃-Rezeptoren in Interaktion treten.

Entsprechend der bereits beschriebenen Wirkungen des Vitamin D₃ liegt der Wirkungsschwerpunkt dieses Prophylaxeverfahrens in einer Steigerung der aktiven intestinalen Ca-Resorption (KARATZIAS 1992; BOSTEDT u. BLESS 1993; GOFF 2000). Die Kalzium- und auch die Phosphorkonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit sind entsprechend der Dosis des Pharmakons erhöht (ZEPPERITZ 1992).

Der Beginn des Wirkungseintritts setzt sich aus der Zeitspanne für eventuelle Hydroxylierungen des Vitamin D₃ und der Zeitspanne der Expression an den 1,25-(OH)₂D₃-Rezeptoren zusammen (ZEPPERITZ 1992). Der prophylaktische Effekt tritt nach 24 Stunden ein und hält 4-6 Tage an (STAUFENBIEL 2000). Eine totale Unterbindung der temporären Hypokalzämie ist jedoch nicht möglich (BOSTEDT u. BLESS 1993).

Für eine effiziente Prophylaxe ist eine ungestörte Funktion der Leber und der Nieren Voraussetzung, da hier die zur Aktivierung des Vitamin D₃ notwendigen Hydroxylierungen lokalisiert sind (STAUFENBIEL 2000). Lebererkrankungen (FORRESTER u. MORELAND

1989) und Leberverfettungen (ZEPERITZ 1992) führen zu einer Verminderung der Synthese von 25-(OH)-Vitamin D₃ und zum Ausbleiben des prophylaktischen Effekts.

Neben den unmittelbaren Organfunktionen nehmen weitere prädisponierende Faktoren der Gebärparese Einfluß auf die Effizienz der Prophylaxe (SACHS et al. 1981). So ist die Injektion von Vitamin D₃ bei geringgradig hypomagnesämischen Kühen ineffektiv (SANSOM et al. 1983), weil eine defiziente Magnesiumversorgung zur Hemmung der 25-Hydroxylase der Leber führt (ZEPERITZ 1992). Auch die alimentäre Kalzium- und Phosphorversorgung wirkt sich wie unter 2.1.3.3.1 beschrieben über die Beeinflussung der Aktivität der renalen 1 α -Hydroxylase modulierend auf den Prophylaxeerfolg aus (SACHS et al. 1981).

2.4.4.1.3 Folgewirkungen der Vitamin D₃-Applikation

Durch die Injektion von Vitamin D₃ kommt es innerhalb eines Tages zu einer Erhöhung der Konzentration von 1,25-(OH)₂D₃, diese aktiviert die Kalziumresorption im Intestinum und induziert dadurch die Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blut. Mit dem zunehmenden Verbrauch des applizierten Vitamin D₃ und des davon abgeleiteten 25-(OH)-D₃ kommt es nach mehreren Tagen schließlich zum Absinken der Konzentration von 1,25-(OH)₂D₃. Dabei wird jedoch durch die aktivierten Resorptionsmechanismen des Intestinums eine Normo- bzw. Hyperkalzämie aufrechterhalten, die eine renale Synthese des 1,25-(OH)₂D₃ hemmt (GOFF 2000). Nach dem physiologischen Abbau des 1,25-(OH)₂D₃ und dem Absinken unter das Ausgangsniveau kommt es mit einer zeitlichen Verzögerung sekundär zur Einschränkung der intestinalen Kalziumresorption. Der Verlust der enteralen Resorptionsleistung ist auf den Abbau des CaBP der Enterozyten und deren Zellerneuerungsrate zurückzuführen. In der Bilanz gerät die Kuh nun in eine hypokalzämische Krise.

In Abhängigkeit von dem jeweiligen Abschnitt im Reproduktionszyklus der Milchkuh, mit dem das Wirkungsende der Vitamin D₃-Applikation zusammenfällt, ergeben sich damit verschiedene Folgewirkungen auf die Kalziumhomöostase.

Tritt die Beendigung der Wirkung bereits unmittelbar vor der Kalbung ein, dann ist aufgrund der Einschränkung der enteralen Kalziumresorption bei gleichzeitig ansteigendem Kalziumbedarf mit dem Beginn der Milchsekretion eine Prophylaxe der Gebärparese nicht mehr zu erwarten (ZEPERITZ 1992). RADOSTITIS (2000) berichtet in diesem Zusammenhang über eine erhöhte Milchfieberinzidenz bei Kalbungen nach dem Wirkungsoptimum. Als

Konsequenz muß eine einmal begonnene Prophylaxe bis zur tatsächlichen Geburt entschlossen weitergeführt werden (STÖBER 1978; STAUFENBIEL 2000; RADOSTITIS 2000).

Im Gegensatz dazu führt eine Abkalbung im Wirkungsoptimum des injizierten Vitamin D₃ zur Senkung der Inzidenz der hypokalzämischen Gebärpause entsprechend der Zielsetzung dieses Prophylaxeprogramms (BOSTEDT u. BLESS 1993; KAMPHUES et al. 1999; ULBRICH et al. 2004). Die damit verbundene Beendigung der Wirkung des applizierten Vitamin D₃ in der Hochlaktation resultiert jedoch oft im Auftreten von subklinischen und klinischen Hypokalzämien innerhalb des ersten Laktationsmonats (HORST et al. 1997; GOFF 2000; LAWTON 2000; MARTIG 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002). HOVE (1986) beschreibt in diesem Zusammenhang eine verstärkende Wirkung des applizierten Vitamin D₃ auf das zyklische Verhalten der Kalziumkonzentration im ersten Laktationsmonat.

Bei einer Überdosierung des Vitamin D₃ können als Folge der Hypervitaminose irreversible metastatische Kalzifikationen auftreten (ALLEN u. DAVIES 1981; GRÜNDER 1985; HORST 1994; KAMPHUES et al. 1999; GOFF 2000; LAWTON 2000; RADOSTITIS 2000; KLEE 2005 a). Eine sich entwickelnde Niereninsuffizienz nach der Injektion exzessiver Mengen an Vitamin D₃ stellt die hauptsächliche Ursache für den Kontrollverlust über die Kalziumhomöostase dar und bedingt den Grad der klinischen Manifestation der Intoxikation (HORST 1994).

Aufgrund der potenziellen Gefahr von Überdosierungen werden verschiedentlich Wiederholungsbehandlungen abgelehnt (OETZEL 1988; LAWTON 2000; KLEE 2005 a).

2.4.4.2 Kalziumsalze

Beim Einsatz von Kalziumsalzen in der Prophylaxe der Gebärpause wird zwischen der peroralen und parenteralen Medikation unterschieden.

Die orale Verabreichung geeigneter Präparate stellt eine effektive Maßnahme in der Präventivmedizin dar (STÖBER u. DIRKSEN 1979; GRUNERT u. ANDRESEN 1995; GOFF 1999; KAMPHUES et al. 1999; STAUFENBIEL 2000; RADOSTITIS 2000; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; HUNT u. BLACKWELDER 2002; MARTIG 2002; ROSSOW 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002; ULBRICH et al. 2004; KLEE 2005 a).

Zur Verfügung stehen verschiedene galenische Zubereitungen gut dissoziierbarer anorganischer und organischer Kalziumsalze (ANDRESEN et al. 1999; GOFF 1999; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; HUNT u. BLACKWELDER 2002). Das Behandlungsprotokoll umfasst in

der Regel 4 Anwendungen, die sich gleichmäßig über den Zeitraum von 12 Stunden ante partum bis 24 Stunden post partum verteilen (THILSING-HANSEN et al. 2002).

Dieses Verfahren nutzt die Mechanismen der passiven Kalziumabsorption im Intestinum zur Optimierung der endogenen Kalziumbilanz (HORST et al. 1997). Die orale Gabe von 50g Kalzium in Form von Kalziumchlorid, das in 250ml Wasser gelöst wurde, entspricht einer intravenösen Infusion von 4g Kalzium (GOFF 1999; RADOSTITIS 2000; HUNT u. BLACKWELDER 2002; STAUFENBIEL et al. 2002 a). Damit soll eine nachhaltige Anhebung der Kalziumkonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit erzielt und die kritische Phase in der Entwicklung der hypokalzämischen Gebärpause überbrückt werden (MARTIG 2002). Die Applikation per os erhöht die Kalziumkonzentration im Blut innerhalb von 30-60 Minuten für ungefähr 6 Stunden (GOFF 1999).

Über die Verwendung als Prophylaktikum hinaus, eignet sich die orale Kalziumsalzgabe auch zum Einsatz in der Metaphylaxe (GRÜNDER 1985; ZEPPERITZ 1992).

In Analogie zur Intention der peroralen Applikation wird die parenterale Substitution als effektive Managementmaßnahme ebenfalls empfohlen (BOSTEDT u. BLESS 1993). Zur Anwendung kommen die subkutane (BOSTEDT u. BLESS 1993) und intravenöse Infusion (STAUFENBIEL 1999 b). Die hierfür geeigneten Kalziumpräparate sind bei dieser Methode unmittelbar nach dem Partus zu verabreichen (OETZEL 1988).

2.4.5 Flankierende Maßnahmen der Präventivmedizin

Als vorrangiges Ziel eines modernen strategischen Managements gilt die gesunde und leistungsstarke Milchkuh. Wichtige Indikatoren und Steuerungselemente der erfolgreichen Umsetzung dieser Zielvorgabe bilden die Futteraufnahme und Körperkondition der Tiere.

Die Maximierung der Futteraufnahme im peripartalen Zeitraum stellt einen wesentlichen Faktor zur Stabilisierung der Tiergesundheit und damit zur Prophylaxe der Gebärpause dar (BLUM u. FISCHER 1974; de KRUIF et al. 1998; STAUFENBIEL 1999 c, d, 2001 a, b; LAWTON 2000; STAUFENBIEL 2001 a, b; RADOSTITIS 2000; HOUE et al. 2001; MURONDOTI u. BUSAYI 2001; STAUFENBIEL u. GELFERT 2001; DRACKLEY 2002; FÜRLL 2002; HUNT und BLACKWELDER 2002; STAUFENBIEL et al. 2003). Als direkte Maßnahme zur Stimulation der Futteraufnahme wird die Optimierung der Trockensteherfütterung genannt (ROSSOW et al. 1990; GUARD 1995; STAUFENBIEL 1999 c, 2001 a, b; FÜRLL 2002; MARTIG 2002; HUNT u. BLACKWELDER 2002). Nach STAUFENBIEL (1999 c) stehen dabei die eigentliche Rationsgestaltung und die Einteilung der Trockensteher-

phase in physiologisch relevante Abschnitte im Mittelpunkt. Auf eine adäquate Tränkwasserversorgung ist zu achten (STAUFENBIEL 1999 d; STAUFENBIEL u. GELFERT 2001; MARTIG 2002).

In enger Beziehung zur Fütterung der trockenstehenden Kuh steht auch die Körperkondition. Das Milchrind soll mit einer optimalen Kondition in die Laktation eintreten (SANSOM et al. 1983; WAAGE et al. 1984; MIETTINEN 1993; de KRUIF 1998; STAUFENBIEL 1999 c, d, 2002 a, b; RADOSTITIS 2000; THILSING-HANSEN et al. 2002; FÜRLL 2003 a). Überkonditionierte Tiere haben im Kalbezeitraum eine herabgesetzte Futteraufnahme (BLUM u. FISCHER 1974; RADOSTITIS 2000; STAUFENBIEL 2002 a, b; DRACKLEY 2002; THILSING-HANSEN et al. 2002). Eine Konditionskorrektur im Trockenstand ist jedoch kontraindiziert (THILSING-HANSEN et al. 2002).

In Ergänzung zu den Faktoren Trockensteherfütterung, Futteraufnahme und Körperkondition weist DRACKLEY (2002) auf die Bedeutung weiterer Einflussgrößen hin, die unter dem Begriff „Stress“ zusammengefasst werden. Dabei muß von kumulativen Effekten akuter und chronischer Stressoren ausgegangen werden. Bei den Stressoren werden umweltbedingte, verhaltensbedingte, fütterungsbedingte und immunologische unterschieden.

Neben den allgemeinen Prophylaxemaßnahmen auf Herdenebene besteht auch weiterhin die Notwendigkeit der arbeitsintensiven tierindividuellen Betreuung (STÖBER 1978). RADOSTITIS (2000) schlägt eine Tierbeobachtung in der kritischen Phase vor. Während der Kalbung muß eine sachgerechte Geburtshilfe möglich sein, weil Schweregeburten zu deutlichen Störungen der Kalziumhomöostase (BOSTEDT u. BLESS 1993), einen Rückgang der Futteraufnahme (BLUM u. FISCHER 1974) und zum erschöpfungsbedingten Festliegen (MARTIG 2002) führen können. Zwillingsgeburten erfordern hier eine erhöhte Aufmerksamkeit (ULBRICH et al. 2004). Tiere mit einer positiven Gebärpareseanamnese erkranken mit einer hohen Wahrscheinlichkeit erneut (BLUM u. FISCHER 1974; SANSOM et al. 1983; ZEPPERITZ 1992; HOUE et al. 2001). Neben der frühzeitigen Erkennung von Stoffwechselerkrankungen ist auch die rasche Identifizierung von Kühen mit Infektionskrankheiten erforderlich. Bei infektiösen Prozessen ist die Futteraufnahme herabgesetzt (BLUM u. FISCHER 1974), wobei Endotoxine direkt eine Hypokalzämie auslösen können (BLUM u. FISCHER 1974; RADOSTITIS 2000; BLUM 2003 a; ULBRICH et al. 2004).