

# UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

---

## 4.1 Dosis-Wirkungskurven-Versuche

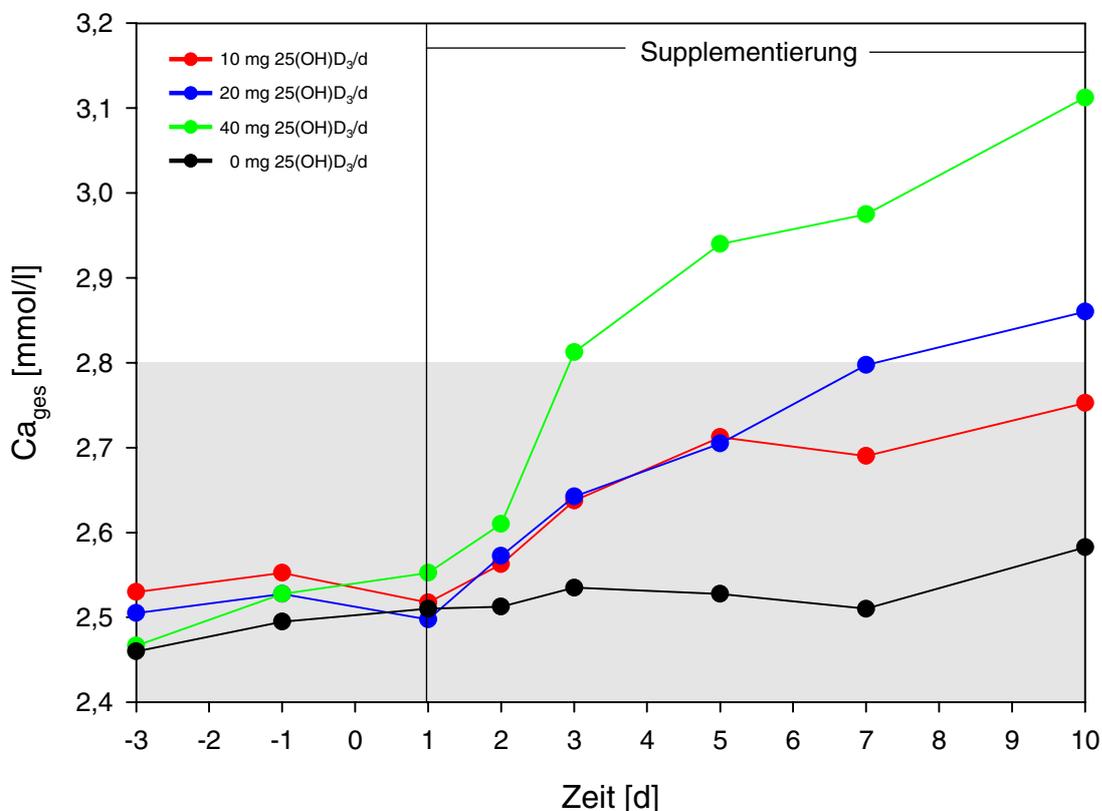
In dieser ersten Versuchsserie wurde die dosisabhängige Wirkung von 25(OH)D<sub>3</sub> auf ausgewählte Serumelektrolyte untersucht. Im Folgenden sind zunächst die arithmetischen Mittelwerte der Serumelektrolyt-Konzentrationen von vier Versuchstieren dargestellt.

Auf eine detaillierte Darstellung der Einzeltiere sowie statistische Darstellung wird aufgrund der geringen Tieranzahl an dieser Stelle verzichtet. Im Anschluss werden die Ergebnisse der 25(OH)D<sub>3</sub>-Analysen vorgestellt, die exemplarisch für nur ein Versuchstier erfolgte. Die Konzentrationen der analysierten Blutparameter sind in Diagrammen über den Versuchszeitraum aufgetragen (**Abb.11-15**). Zur Veranschaulichung der Dynamik ist zwischen zeitlich aufeinander folgenden Datenpunkten interpoliert.

### Gesamtcalcium (Ca<sub>ges</sub>)

Vor Beginn sowie am ersten Tag der Supplementierung liegen die Calciumwerte aller Tiere nahe 2,5 mmol/l (**Abb.11**). Die durchschnittliche Gesamtcalcium-Konzentration der Kontrolltiere weist nur minimale Veränderungen auf, während für die Supplementierung ein dosisabhängiger Anstieg der Gesamtcalcium-Kurven zu

beobachtet ist. Im Mittel liegen die Calciumkonzentrationen der Tiere, die täglich 10 mg 25(OH)D<sub>3</sub> erhalten, innerhalb des Referenzbereichs. Für eine tägliche Supplementierung von 20 mg 25(OH)D<sub>3</sub> findet sich dagegen ein starker Anstieg. Dabei wird die obere Referenzgrenze an Tag 7 überschritten und an Tag 10 der Maximalwert von 2,86 mmol/l erreicht. Die größte Zunahme des Gesamtcalciums lässt sich bei einer täglichen Gabe von 40 mg 25(OH)D<sub>3</sub> verzeichnen. Für diese höchste Supplementierung sind bei den Versuchstieren ab dem dritten Zufütterungstag Calciumkonzentrationen oberhalb der Referenzgrenze sowie ein Maximalwert von 3,11 mmol/l festzustellen.

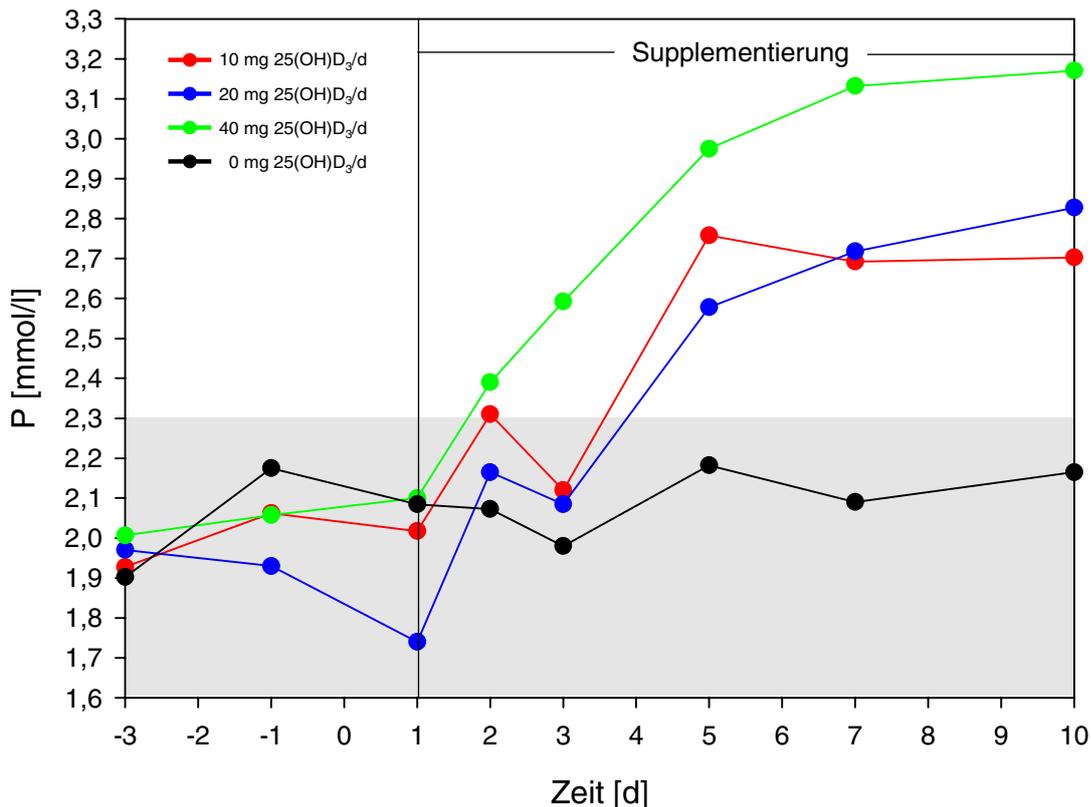


**Abb. 11:** Mittelwerte der Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) von vier Kühen. Der  $Ca_{ges}$ -Referenzbereich wurde grau unterlegt.

### Phosphat (P)

Der Phosphatspiegel (**Abb. 12**) vor und während einer Supplementierungsphase verhält sich erwartungsgemäß analog zum Calciumspiegel. Ohne Supplementierung von 25(OH)D<sub>3</sub> liegen die Phosphatwerte innerhalb des Referenzbereiches. Die Phosphat-Konzentration im Serum der Versuchstiere steigt bei einer 25(OH)D<sub>3</sub>-

Supplementierung stark an, so dass sie im Mittel spätestens ab Tag 5 oberhalb der Referenzgrenze von 2,30 mmol/l liegt. Ein nahezu identisches Verhalten der Kurvenverläufe findet sich für die 10 mg- und 20 mg-Gruppen mit Maximalwerten von bis zu 2,83 mmol/l. Ein deutlich stärkerer Anstieg der Konzentration weist wiederum die mit 40 mg supplementierte Gruppe mit einem Maximalwert bis zu 3,17 mmol/l auf.

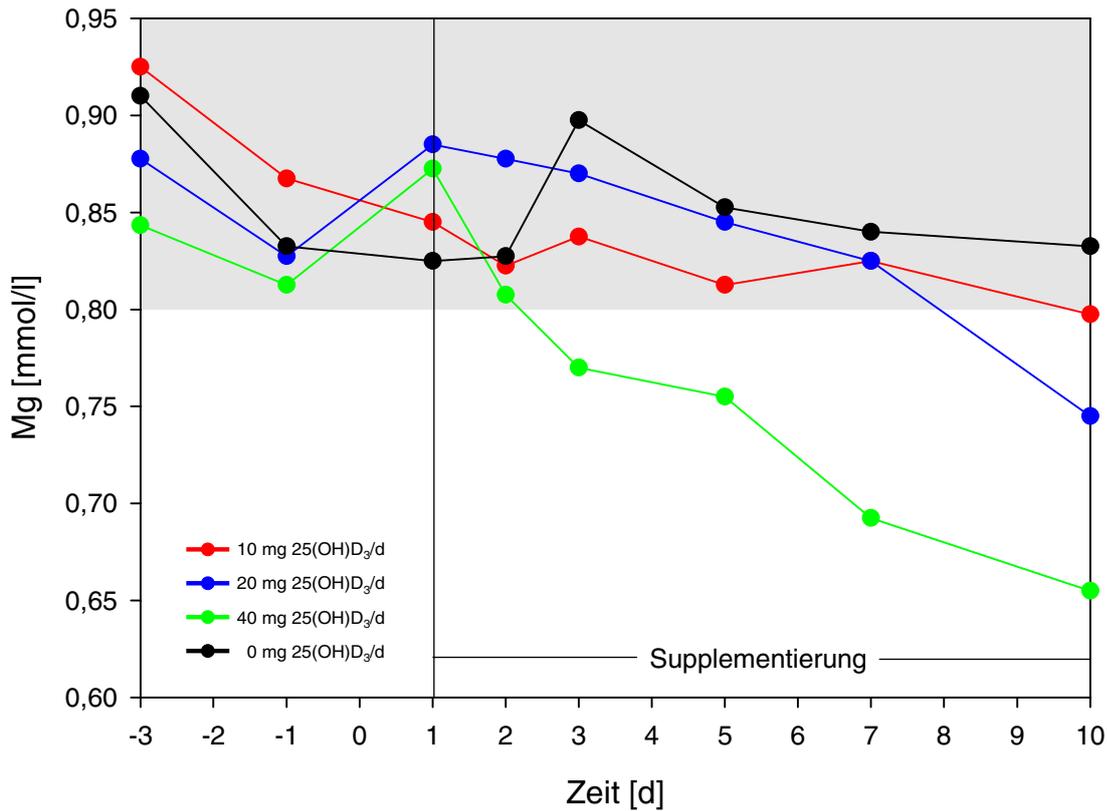


**Abb. 12:** Phosphat-Konzentration (P). P-Mittelwerte von vier Kühen. Der P-Referenzbereich wurde grau unterlegt.

### Magnesium (Mg)

Im Gegensatz zu der Gesamtcalcium- bzw. Phosphat-Konzentration fällt die Magnesium-Konzentration (**Abb. 13**) bei den supplementierten Kühen ab.

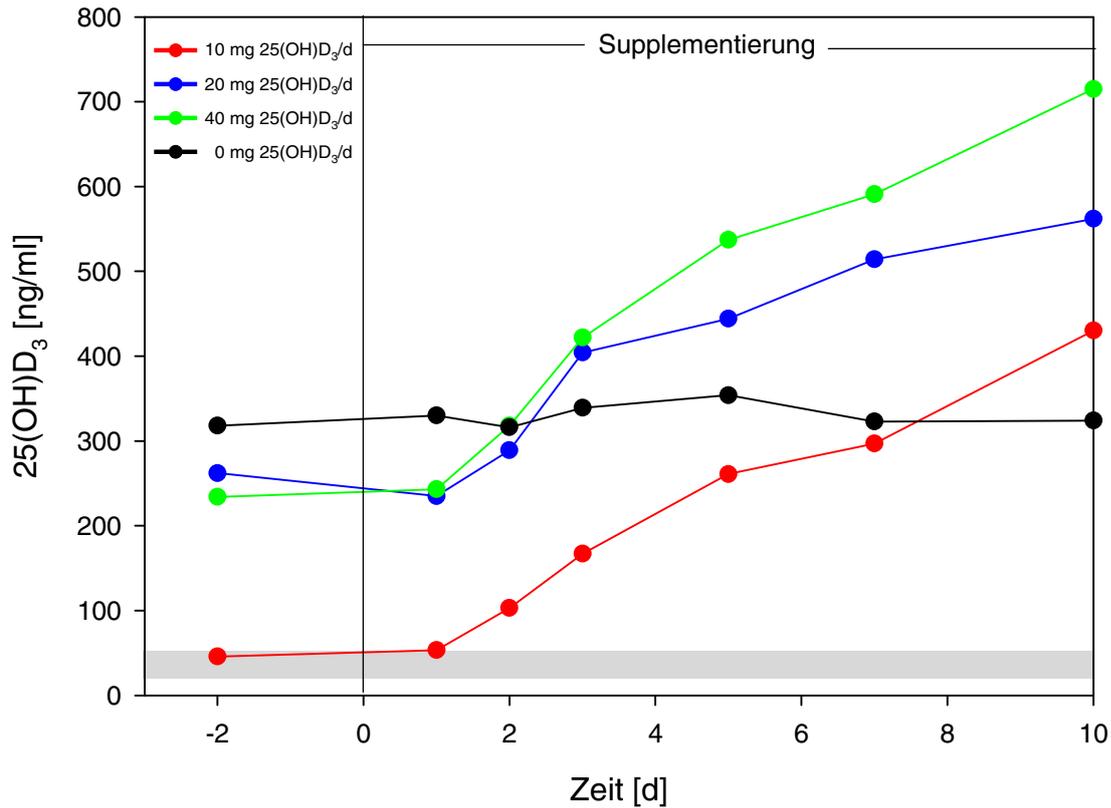
Bei der Zufütterung von täglich 10 mg 25(OH)D<sub>3</sub> bewegen sich die gemittelten Magnesium-Konzentrationen noch innerhalb der Referenzgrenzen, während nach Tag 5 die 20-mg-Gruppe unter den Magnesium-Normalbereich fällt. Für die 40-mg-Gruppe zeigt sich die Abnahme am stärksten. Bereits am dritten Supplementierungstag wird der Referenzbereich verlassen und an Tag 10 das Minimum von 0,66 mmol/l erreicht.



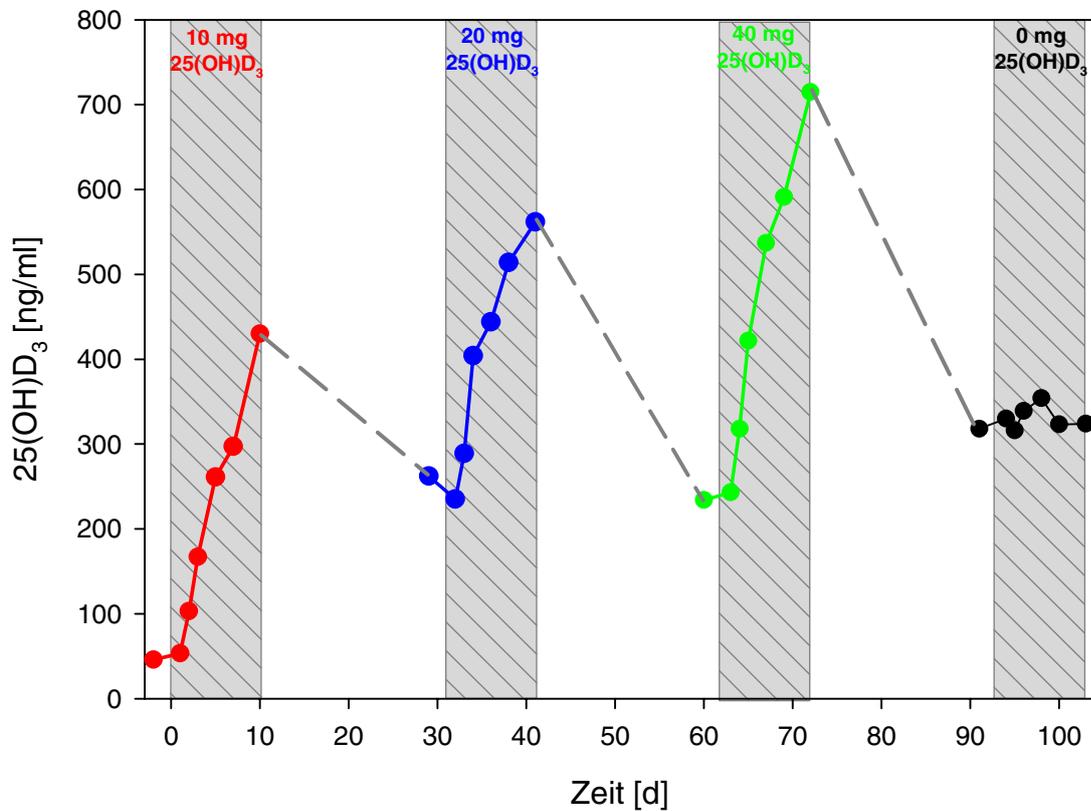
**Abb. 13:** Magnesium-Konzentration (Mg). Mg-Mittelwerte von vier Kühen. Der Mg-Referenzbereich wurde grau unterlegt.

### 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D<sub>3</sub>)

Die Serumanalyse der 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration erfolgte exemplarisch nur bei Proben des Versuchstieres Kuh 1. Bei Bewertung der Ergebnisse dieser Stichprobe ist zu beachten, dass die Versuchsgestaltung dem Muster des lateinischen Quadrates folgte. Während der ersten zehntägigen Supplementierungsphase betrug die tägliche Dosis bei der hier gewählten Kuh 1 10 mg 25(OH)D<sub>3</sub>. Bei der zweiten Phase wurden der Kuh 20 mg 25(OH)D<sub>3</sub> supplementiert und beim dritten Durchlauf 40 mg 25(OH)D<sub>3</sub>. In der letzten Runde der Dosis-Wirkungskurven-Versuchsserie diente Kuh 1 als Kontrolltier.



**Abb. 14:** 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen [25(OH)D<sub>3</sub>] der Kuh 1 im Vergleich. Der 25(OH)D<sub>3</sub>-Referenzbereich wurde grau unterlegt.



**Abb. 15:** 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen [25(OH)D<sub>3</sub>] der Kuh 1 im zeitlichen Verlauf. Die Supplementierungszeiträume wurden grau schraffiert.

Die 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration vor der ersten Supplementierungsphase, Tag -2, liegt erwartungsgemäß innerhalb der Referenzgrenze (**Abb.14**). Für die zehntägige Supplementierung von 10 mg 25(OH)D<sub>3</sub> findet sich ein Anstieg der 25(OH)D<sub>3</sub>-Werte bis 430 ng/ml. In den anschließenden supplementierungsfreien Versuchszeiten fällt die 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration zwar ab, erreicht aber nicht ihr Ausgangsniveau von 45 ng/ml (**Abb.15**). Die zweite Supplementierung mit einer täglichen Dosierung von 20 mg 25(OH)D<sub>3</sub> beginnt bei einer 25(OH)D<sub>3</sub>-Konzentration von 235 ng/ml, die nach zehn Tagen 562 ng/ml erreicht. Die größte Zunahme lässt sich bei der zehntägigen Zufütterung von 40 mg 25(OH)D<sub>3</sub> verzeichnen. Für diese Supplementierung lässt sich nach 10 Tagen ein Maximalwert von 715 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub> feststellen. In dem Versuchszeitraum, in dem die Kuh als Kontrolltier diente, zeigen sich Serumwerte nahe 330 ng/ml 25(OH)D<sub>3</sub>. Diese Konzentration ist um ca. Faktor acht höher als der physiologische Referenzwert.

### Zusammenfassung der Resultate der Elektrolytanalysen der Dosis-Wirkungskurven-Versuche

Folgende Effekte der 25(OH)D<sub>3</sub>-Supplementierung wurden bei den Versuchstieren während der zehntägigen Versuchsperiode beobachtet (Mittelwerte).

**Tab. 16:** Tabellarische Zusammenfassung des allgemeinen und relativen Verhaltens der gemessenen Elektrolytspiegel bei den Versuchsserien der Dosis-Wirkungskurve

Verhalten....	Ca <sub>ges</sub>	P	Mg
<b>...allgemein</b>	↑	↑	↓
<b>...relativ zum Referenzbereich (Ref)</b>			
<b>Kontrolle</b>	Ca <sub>ges</sub> = Ref	P = Ref	Mg = Ref
<b>10 mg-Dosis</b>	Ca <sub>ges</sub> = Ref	P > Ref	Mg = Ref
<b>20 mg-Dosis</b>	Ca <sub>ges</sub> > Ref	P > Ref	Mg < Ref
<b>40-mg-Dosis</b>	Ca <sub>ges</sub> >> Ref	P > Ref	Mg << Ref

## 4.2 Calciummobilisierungsversuche

In den im Folgenden beschriebenen Versuchsserien wurde die Auswirkung der 25(OH)D<sub>3</sub>-Supplementierung auf die Calciummobilisierungsfähigkeit der Versuchstiere untersucht. Zu diesem Zweck erhielten die Kühe während des zehntägigen Supplementierungszeitraumes an Tag 3 und Tag 10 eine Infusion mit Na<sub>2</sub>EDTA. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt dementsprechend in drei Abschnitten. Zunächst werden die Daten global über den gesamten Versuchszeitraum dargelegt. Anschließend erfolgt eine zeitlich höher aufgelöste Darstellung der Versuchstage 3 und 10.

### 4.2.1 Gesamttage

Analog zu der Versuchsserie der Dosis-Wirkungskurve wurden auch während der Calciummobilisierungsversuche vor und während einer Supplementierungsphase Blutproben genommen und analysiert. Im Unterschied zu den Dosis-Wirkungskurven-Versuchen wurden zwei weitere Proben nach Beendigung der Supplementierung an Tag 11 und 12 entnommen, um den Versuchszeitraum weiter auszudehnen. Die in diesen Abschnitt dargestellten Serumwerte für Tag 3 und Tag 10 entsprechen der Blutprobe zum Zeitpunkt 0 min der entsprechenden Calciummobilisierungsversuche (siehe Material & Methoden). Da es sich hier um acht Versuchskühe handelt, wurden alle arithmetischen Mittelwerte mit ihrem Standardfehler ( $\forall$ S.E.M.) angegeben.

Die im Unterschied zu den Dosis-Wirkungskurven-Versuchen höhere Anzahl der Versuchstiere ermöglicht neben deskriptiver Statistik auch den Vergleich der einzelnen Serumelektrolyte untereinander durch Ermittlung des Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Pearson.

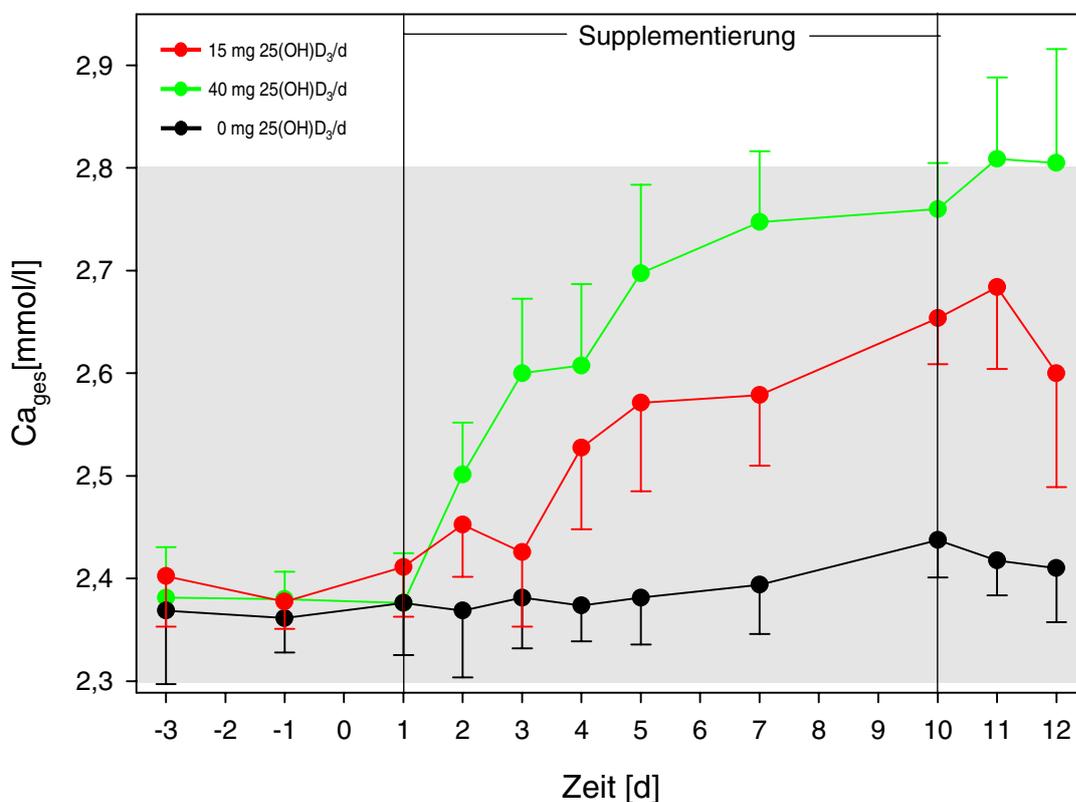
Die statistische Auswertung der Datenpunkte erfolgte nach dem Rangsummentest von Wilcoxon basierend auf den Daten der einzelnen Versuchstiere. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5 % determiniert. Zur Bestimmung der Elektrolyt-Konzentrationsänderung ( $\Delta$ Elektrolytkonzentration) wurden die analysierten Werte der Blutproben von Tag -3 und Tag -1 gemittelt und als Referenzniveau definiert.

## Gesamtcalcium ( $Ca_{ges}$ )

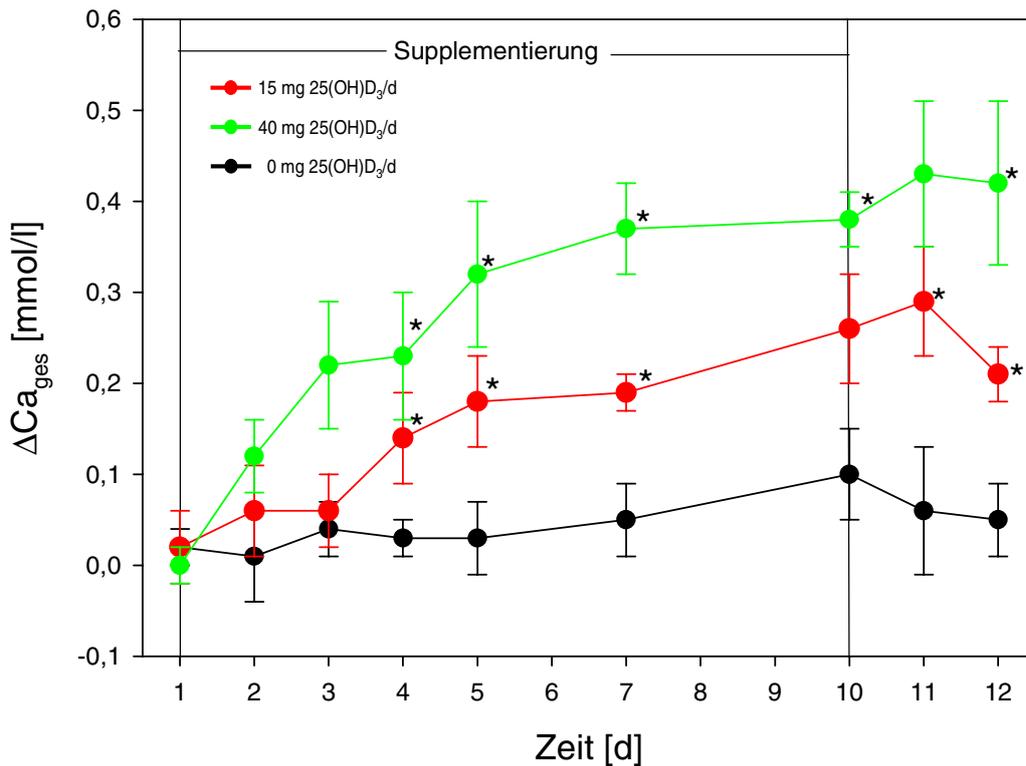
Die Ausgangs- und Kontrollwerte liegen im Mittel für alle Tiere bei etwa 2,40 mmol/l (**Abb 16**). Wie schon in den Dosis-Wirkungskurven-Versuchen zeigt sich für die Supplementierung ein dosisabhängiger Anstieg des Gesamtcalcium-Spiegels.

Bei einer Supplementierung von 15 mg 25(OH) $D_3$  pro Tag beobachtet man einen Anstieg des Serumcalciumspiegel bis auf 2,65 mmol/l an Tag 10, während für eine 40-mg-Dosierung die Calciumkonzentration am gleichen Tag bei 2,76 mmol/l liegt. Nach Beendigung der Supplementierung an Tag 11 findet sich bei allen supplementierten Gruppen eine Erhöhung der durchschnittlichen Calciumkonzentrationen, während die Kontrollgruppe diese Tendenz nicht zeigt. Alle Calciumwerte für diesen Zeitraum liegen im Mittel in dem angegebenen Referenzbereich. Zudem finden sich allein für die 40-mg-Gruppe nach Abschluss der Supplementierung Werte oberhalb der Referenzgrenze.

Der Anstieg der Gesamtcalcium-Konzentration für die orale Gabe von 25(OH) $D_3$  erfolgt im Vergleich zur Kontrollgruppe ab dem vierten Supplementierungstag statistisch signifikant (**Abb. 17**).



**Abb. 16:** Gesamtcalciumkonzentration ( $Ca_{ges}$ ).  $Ca_{ges}$ -Mittelwerte  $\forall$ S:E:M. Der  $Ca_{ges}$ -Referenzbereich wurde grau unterlegt.



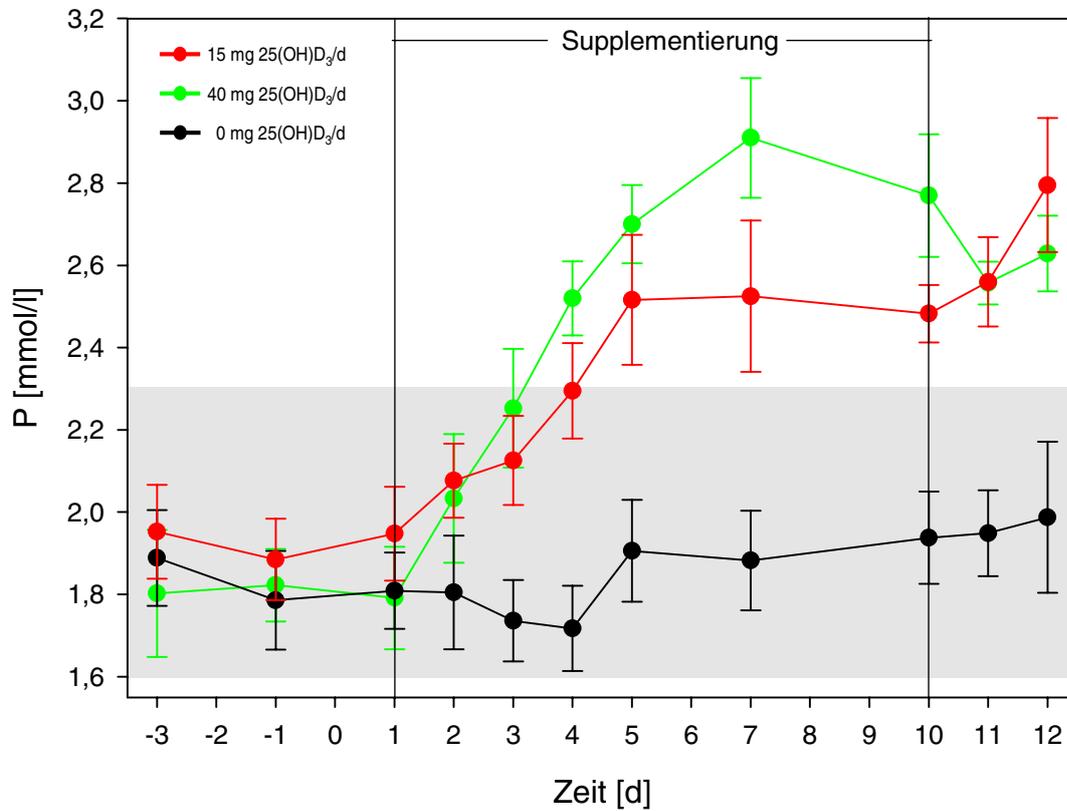
**Abb. 17:**  $\Delta$ Gesamtcalciumkonzentration ( $\Delta Ca_{ges}$ ).  $Ca_{ges}$ -Mittelwerte  $\forall$ S:E:M. Statistisch signifikante Datenpunkte wurden mit [\*] gekennzeichnet.

## Phosphat

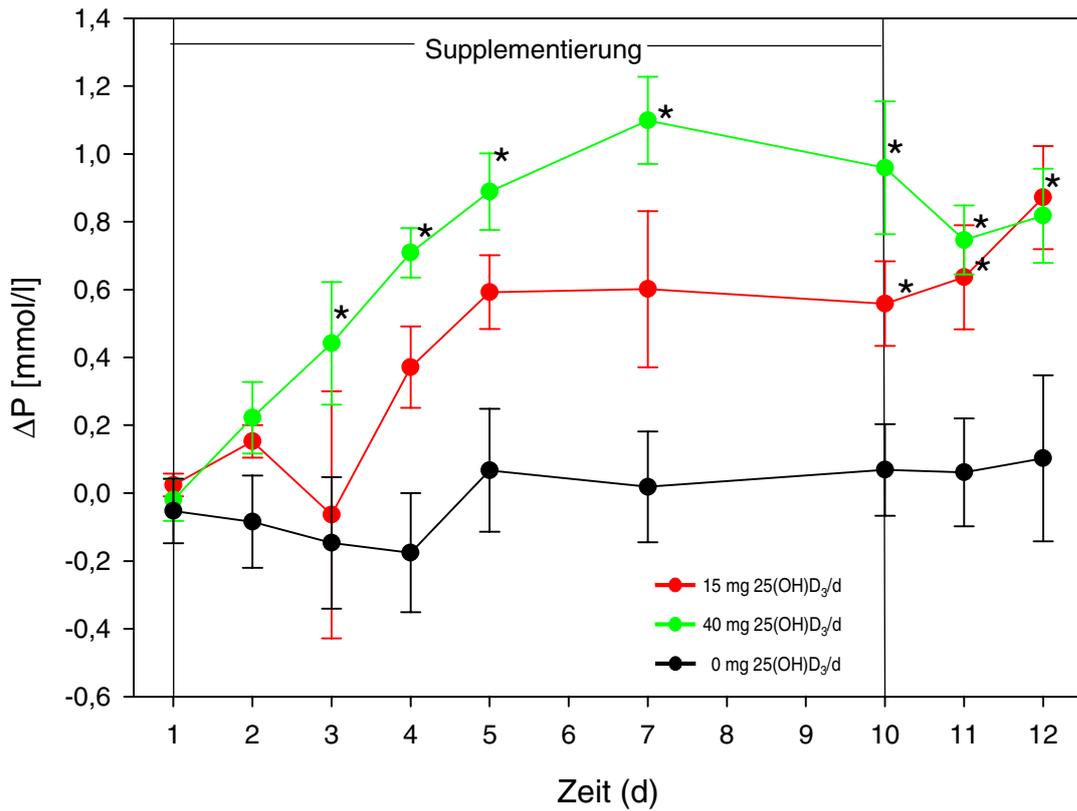
Die Mittelwerte der Phosphat-Konzentrationen (**Abb. 18**) verhalten sich analog zu den Calciumgehalten (**Abb. 16**) im Serum. Während die Werte der Kontrolltiere zwischen 1,79 mmol/l und 1,99 mmol/l schwanken, sieht man bei den supplementierten Tieren einen deutlichen Anstieg des Phosphatgehaltes im Blut. Diese Anhebung des Phosphatspiegels führt zu Werten außerhalb des Referenzbereiches ab Tag 4 der Supplementierungsphase. Auch hier führt die höhere Dosierung zu einem verstärkten Anstieg (Maximum von 2,91 mmol/l an Tag 7), im Vergleich zu der niedrigeren Dosierung (Maximum von 2,80 mmol/l an Tag 12). Im Gegensatz zu der 40-mg- und Kontrollgruppe zeigt die 15-mg-Gruppe nach Supplementierungsende einen weiteren Konzentrationsanstieg.

Die Konzentrationsdifferenz ( $\Delta P$ ) zwischen der Kontrollgruppe und den supplementierten Gruppen zeigt einen signifikanten Unterschied für die 40-mg-Gruppe ab Tag 3, sowie für die 15-mg-Gruppe nach Supplementierungsende (**Abb. 19**).

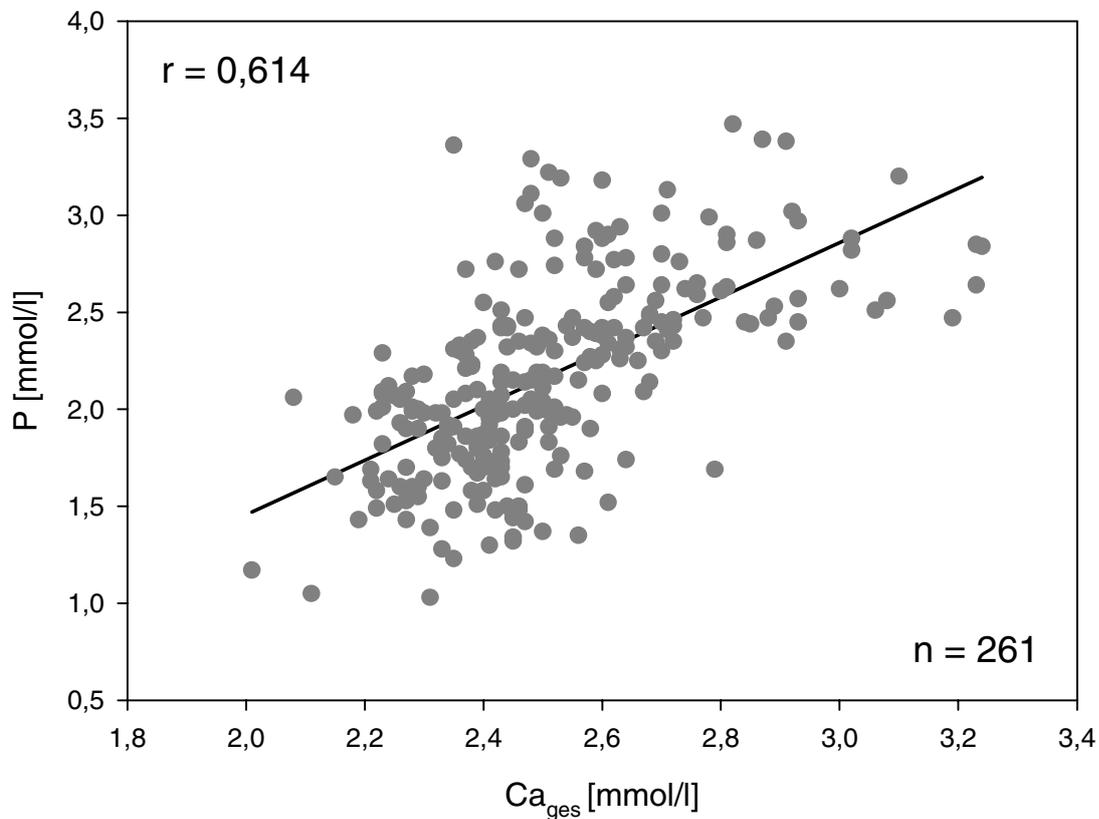
Bei der graphischen Darstellung des Zusammenhanges der Gesamtcalcium-Konzentration und der Phosphat-Konzentration (**Abb. 20**) zeigt sich erwartungsgemäß eine positive Korrelation. Sie wurde zu  $r = 0,614$  bestimmt.



**Abb. 18:** Phosphat-Konzentration (P). P-Mittelwerte  $\forall$ S:E:M: von acht Kühen. Der P-Referenzbereich wurde grau unterlegt.



**Abb. 19:**  $\Delta$ Phosphatkonzentration ( $\Delta P$ ). P-Mittelwerte  $\forall$ S:E:M von acht K $\ddot{u}$ hen. Statistisch signifikante Datenpunkte wurden mit [\*] gekennzeichnet.



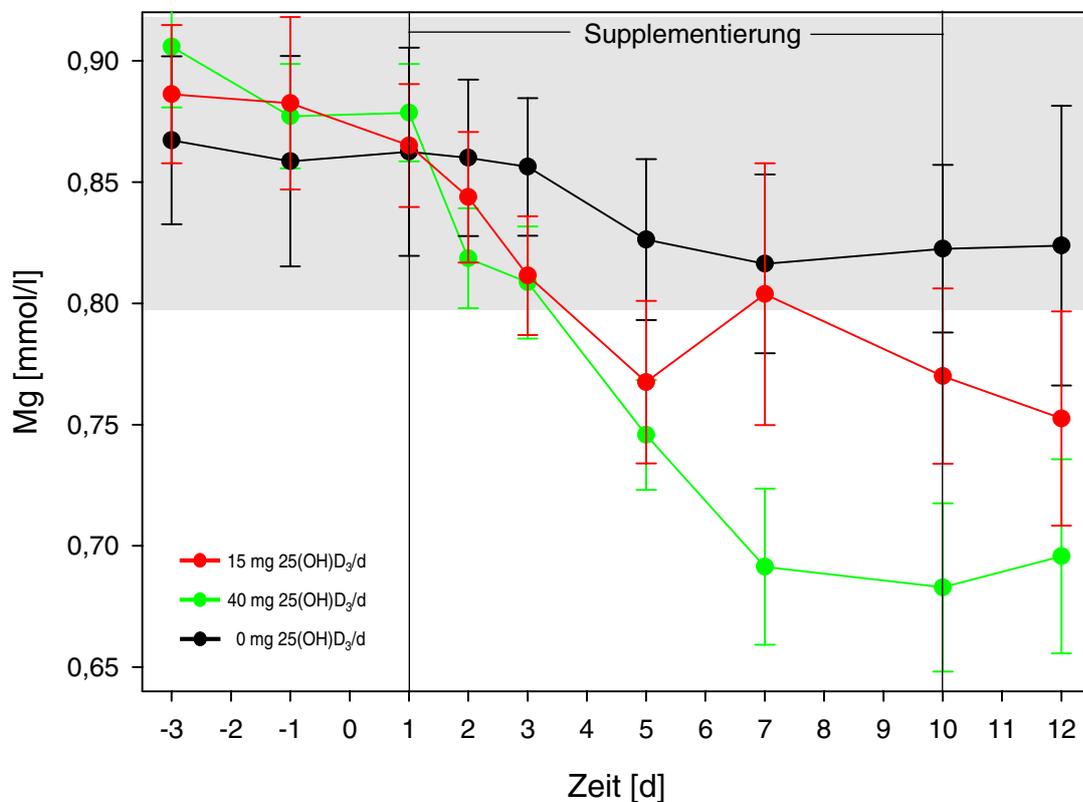
**Abb. 20:** Korrelation ( $r$ ) der Konzentrationen von Gesamtcalcium ( $Ca_{ges}$ ) und Phosphat (P).

## Magnesium

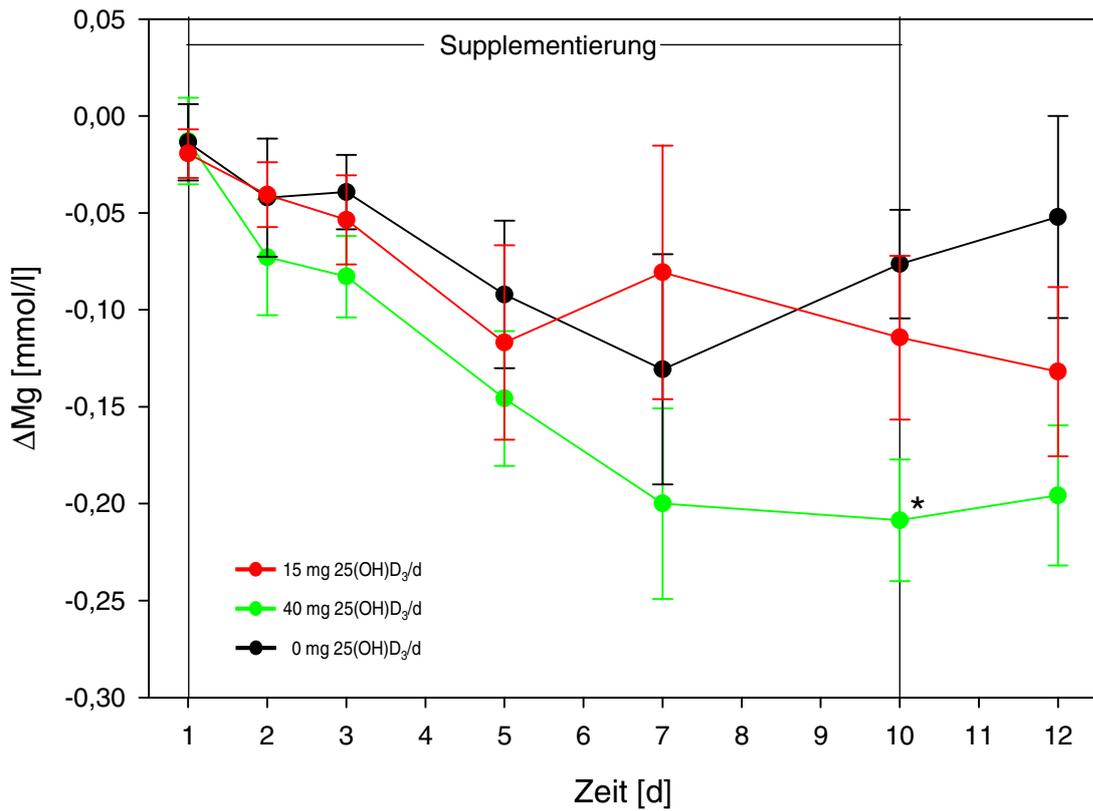
Die Mittelwerte der Magnesiumgehalte (**Abb. 21**) verhalten sich reziprok zu denen der Calciumkonzentrationen (**Abb. 16**) während eines Supplementierungszeitraumes. Die Kontrolltiere zeigen mittlere Magnesium-Konzentrationen von 0,82 mmol/l bis 0,87 mmol/l und befinden sich somit stets innerhalb der Referenzgrenzen. Die Magnesium-Konzentrationen sinken bei der niedrigen sowie hohen Supplementierungsdosis ab Tag 4 unterhalb des Normalbereiches. Die minimalen Magnesiumwerte lagen dabei für 40 mg bzw. 15 mg 25(OH)D<sub>3</sub> bei 0,68 mmol/l bzw. 0,75 mmol/l.

Bei statistischer Betrachtung der Magnesium-Konzentrationsänderung ( $\Delta$ Magnesiumkonzentration) zeigt sich allein die 40-mg-Gruppe an Tag 10 signifikant (**Abb. 22**).

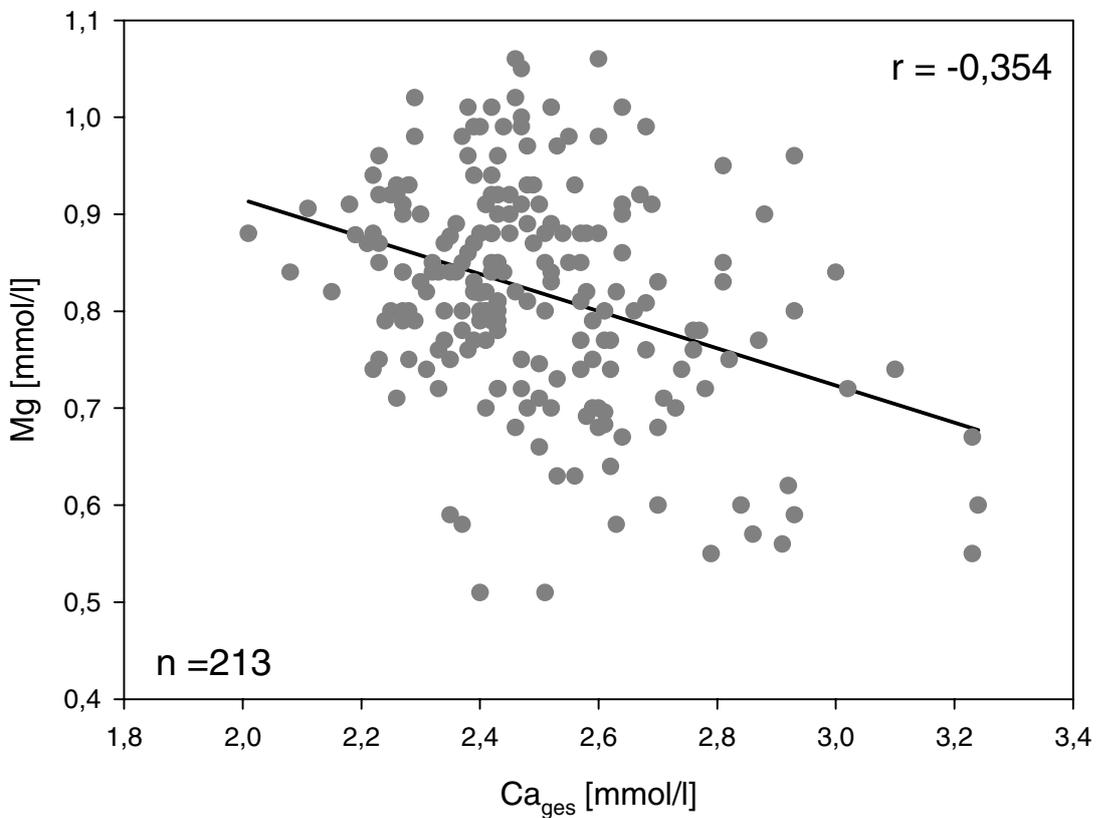
Bei Betrachtung der Korrelation von der Gesamtcalcium-Konzentration mit der Magnesium-Konzentration zeigt sich, dass mit Anstieg der Calciumkonzentration die Magnesium-Konzentration abfällt (**Abb. 23**).



**Abb. 21:** Magnesium-Konzentration (Mg). Mg-Mittelwerte  $\forall$ S:E:M von acht Kühen. Der Mg-Referenzbereich wurde grau unterlegt.



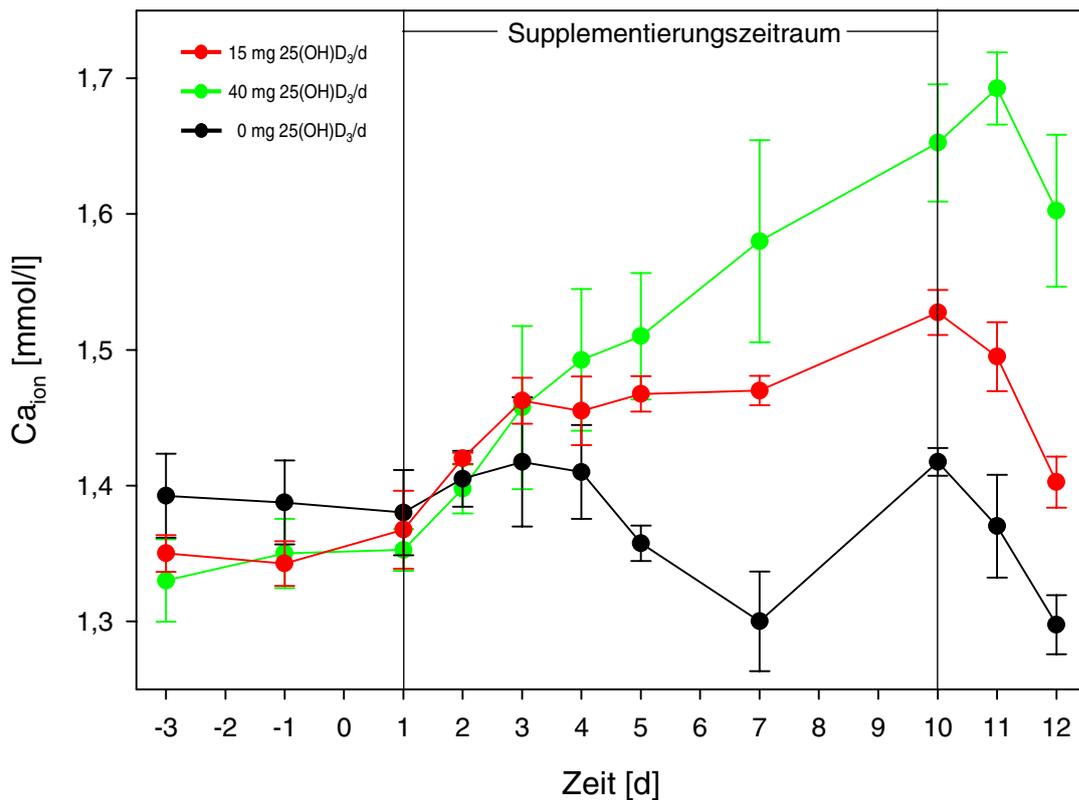
**Abb. 22:**  $\Delta$ Magnesiumkonzentration ( $\Delta$ Mg). Mg-Mittelwerte  $\forall$ S:E:M von acht K $\ddot{u}$ hen. Statistisch signifikante Datenpunkte wurden mit [\*] gekennzeichnet.



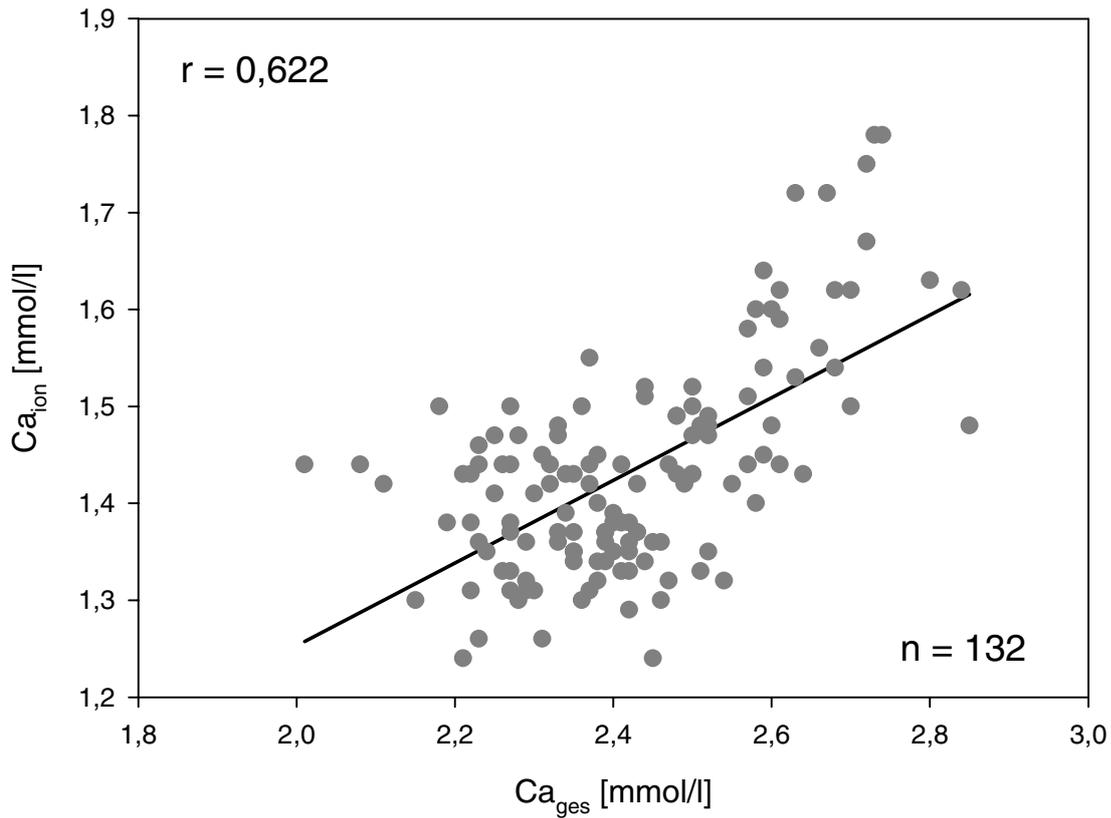
**Abb. 23:** Korrelation ( $r$ ) der Konzentrationen von Gesamtcalcium (Ca<sub>ges</sub>) und Magnesium (Mg).

## Ionisiertes Calcium

Der Gehalt an ionisiertem Calcium liegt zwischen 55 % und 62 % des korrelierten Gesamtcalciumgehaltes (**Abb. 24**). Daher folgen die Kurven dem Verhalten der Gesamtcalcium-Konzentration (**Abb. 16**). Der Zusammenhang zwischen Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium steigt mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,622$  an (**Abb.25**).



**Abb. 24:** Ionisierte Calciumkonzentration ( $Ca_{ion}$ ).  $Ca_{ion}$ -Mittelwerte  $\forall$ S:E:M von vier Tieren.



**Abb. 25:** Korrelation (r) der Konzentrationen von Gesamtcalcium ( $Ca_{ges}$ ) und ionisierter Calcium ( $Ca_{ion}$ ).

**Zusammenfassung der Ergebnisse der Calciummobilisierung (Gesamttag)**

Folgende Effekte der 25(OH)D<sub>3</sub>-Supplementierung wurden anhand der Mittelwerte aus acht Versuchstieren beobachtet.

**Tab. 17:** Tabellarische Zusammenfassung des allgemeinen und relativen Verhaltens der gemessenen Elektrolytspiegel bei den Versuchsserien der Calciummobilisierung

Verhalten....	$Ca_{ges}$	P	Mg	$Ca_{ion}$
...allgemein	↑	↑	↓	↑
<b>...relativ zum Referenzbereich (Ref)</b>				
<b>Kontrolle</b>	$Ca_{ges} = Ref$	$P = Ref$	$Mg = Ref$	55% - 62% der $Ca_{ges}$ - Konzentration
<b>15-mg-Dosis</b>	$Ca_{ges} = Ref$	$P > Ref$	$Mg < Ref$	
<b>40-mg-Dosis</b>	$Ca_{ges} \geq Ref$	$P \gg Ref$	$Mg \ll Ref$	

### 4.2.2 Infusionsversuch Tag 3

Am dritten Tag des zehntägigen Supplementierungszeitraumes erhielten die Kühe eine Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion mit dem Ziel, den Einfluss der 25(OH)D<sub>3</sub>-Gabe auf die Calciummobilisierungsfähigkeit zu untersuchen.

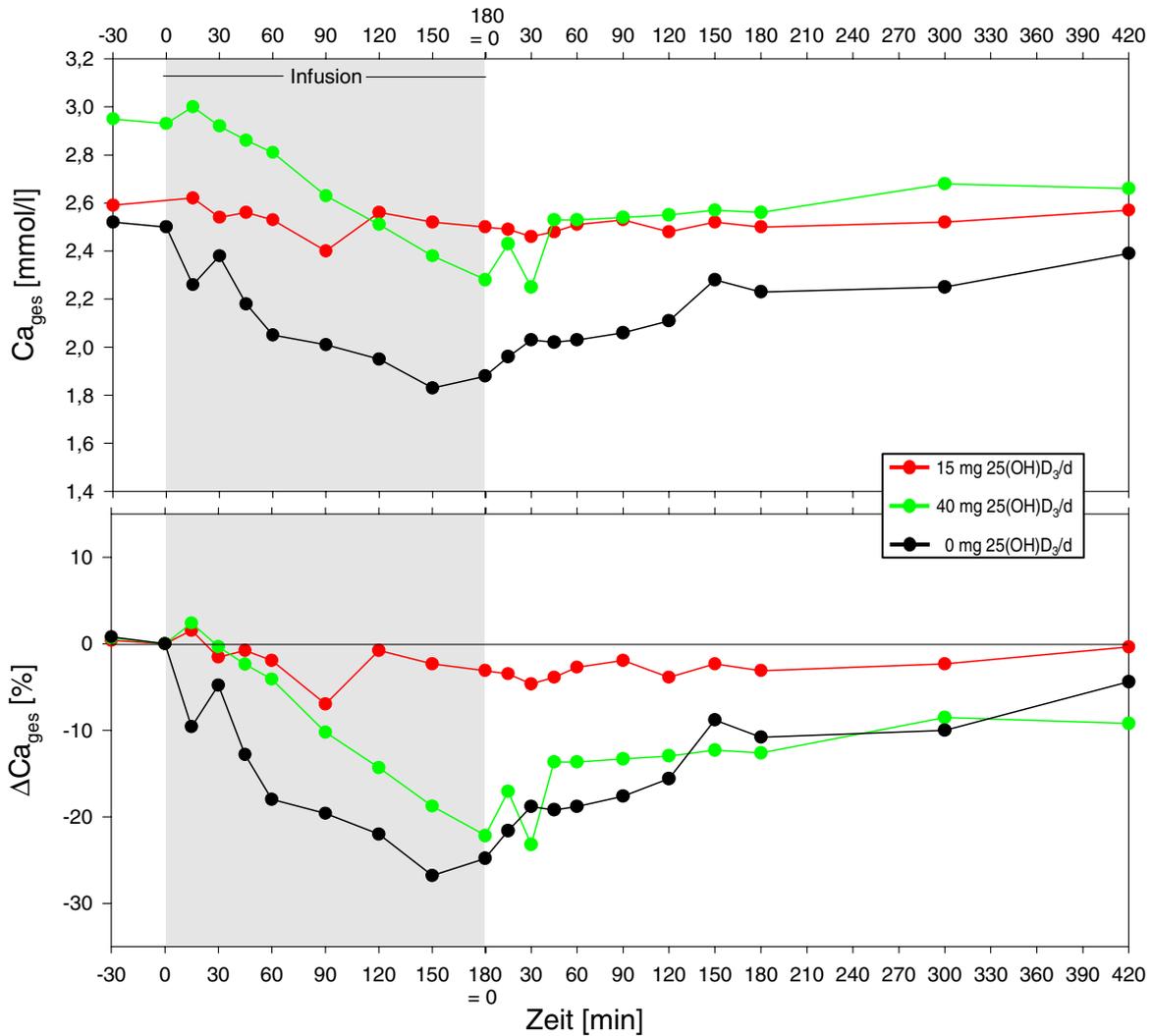
#### Gesamtcalcium

Zunächst werden die Ergebnisse der Calciumanalysen aller acht Versuchstiere einzeln vorgestellt (**Abb. 26 – 33, Tab. 14- 21**). Dabei werden die Gesamtcalciumwerte jeder einzelnen Kuh für die verschiedenen Supplementierungsdosierungen sowie in der Kontrollphase gegenübergestellt. Die Chronologie der Supplementierungen für das individuelle Versuchstier sind **Kapitel 3.4** zu entnehmen.

Die Präsentation der Rohdaten, der aufbereiteten sowie der berechneten Werte erfolgt für jede Kuh in zwei Graphen sowie einer tabellarischen Zusammenstellung. Dabei werden die absoluten Calciumkonzentration und die relativen Calciumkonzentrationsänderung graphisch dargestellt. Als Referenzwert der relativen Calciumkonzentrationsänderung wurde der Calciumwert zum Zeitpunkt  $t = 0$  min gewählt. Die jeweils bestimmten Calciumkoeffizienten  $\epsilon_{\text{Calcium}}$  (siehe **Kapitel 3.5**) für die Intra- und Postinfusionzeiträume (I.I. bzw. P.I.) sind in einer Tabelle zusammengefasst.

Nach Darstellung der Einzeltiere werden zur Veranschaulichung die Gesamtcalcium-Mittelwerte aller Tiere nach einem analogen Schema präsentiert (**Abb. 34 - 36**).

Kuh 1 (Tag 3)

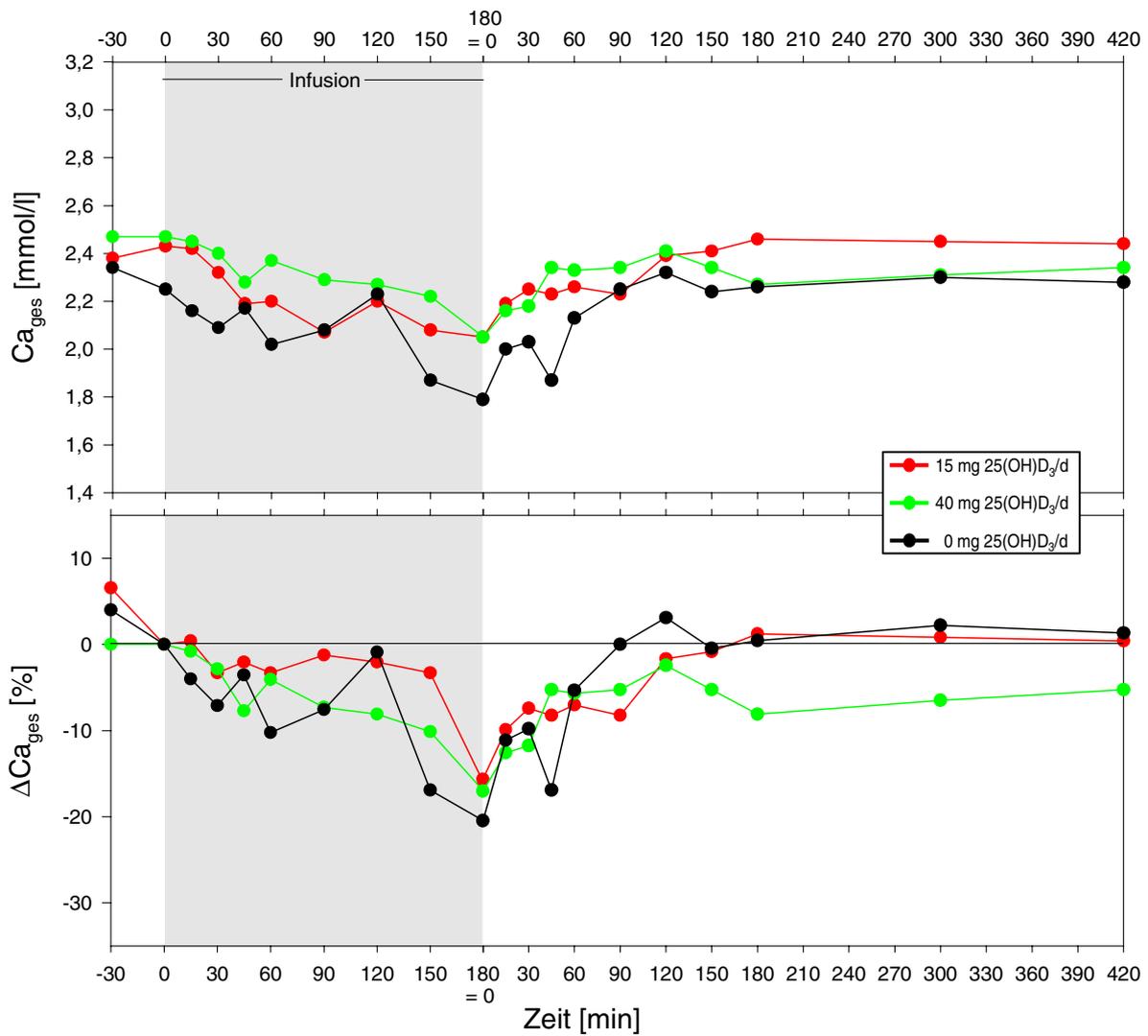


**Abb. 26:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion.

**Tab. 14:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen  $25(OH)D_3$ -Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,02	0,10	0,18
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	0,03	0,12	0,12

Kuh 2 (Tag 3)

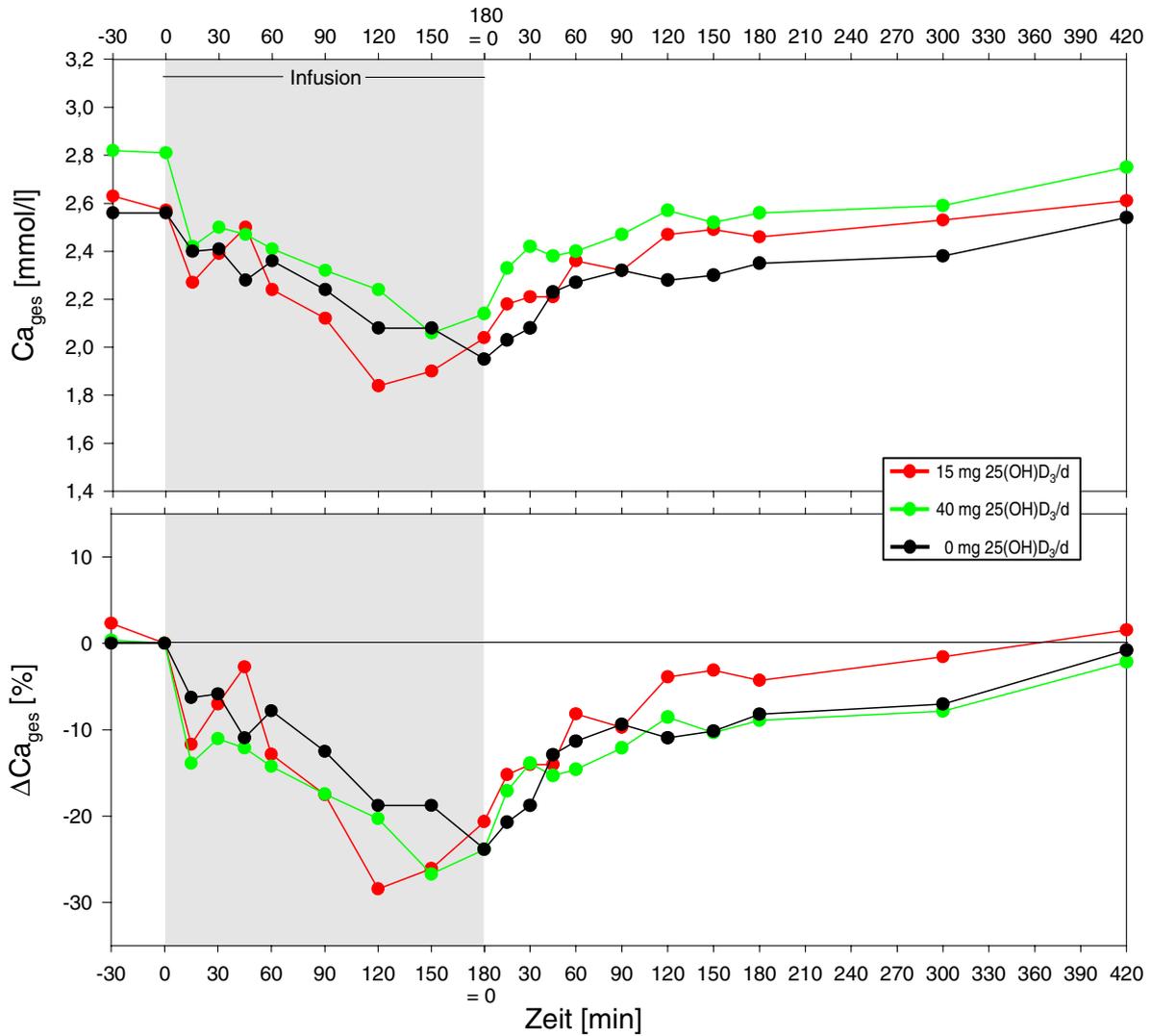


**Abb. 27:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion.

**Tab. 15:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,10	0,07	0,08
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	0,02	0,07	0,01

Kuh 3 (Tag 3)

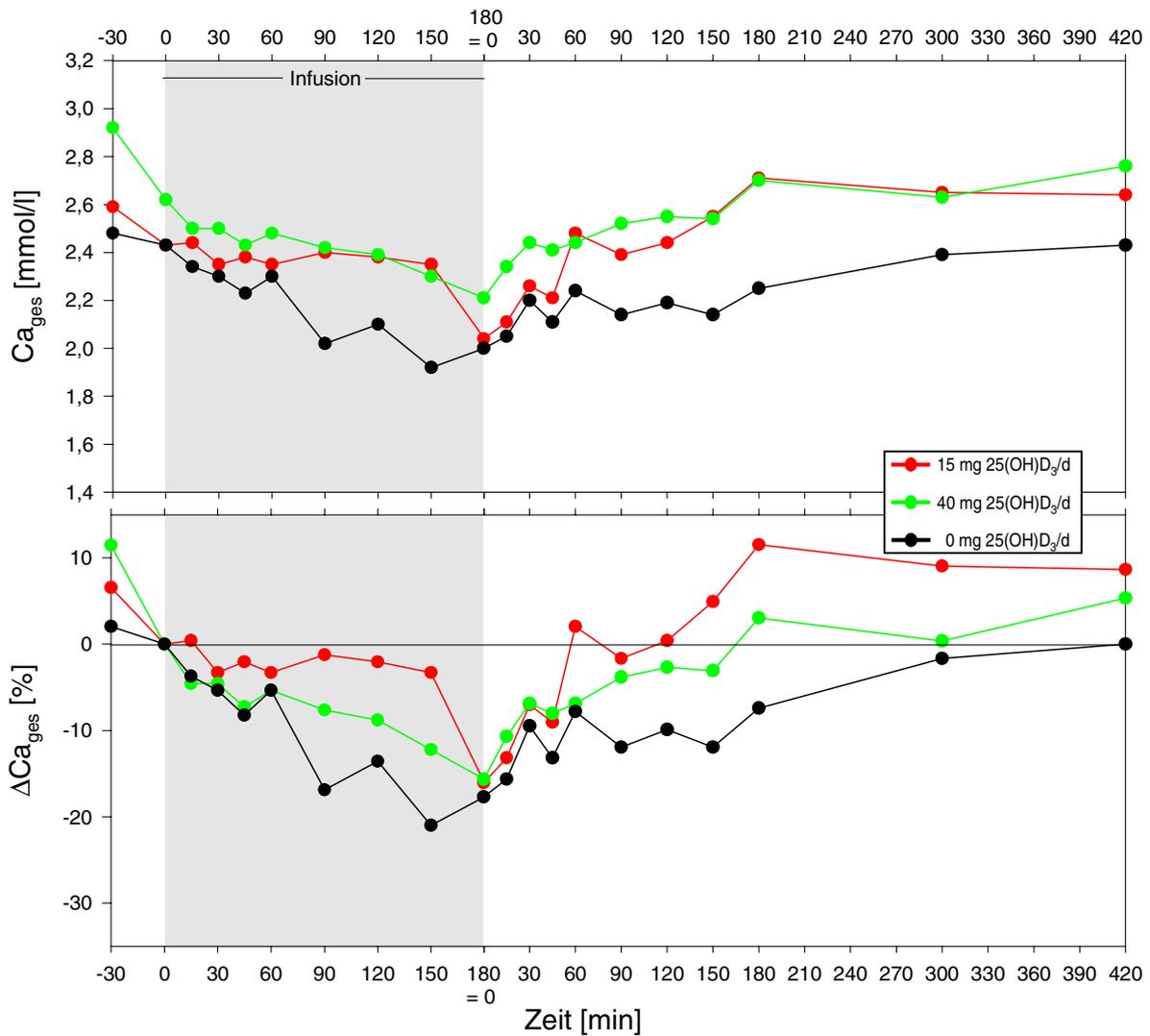


**Abb. 28:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion .

**Tab. 16:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,17	0,17	0,13
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	0,05	0,09	0,09

Kuh 4 (Tag 3)

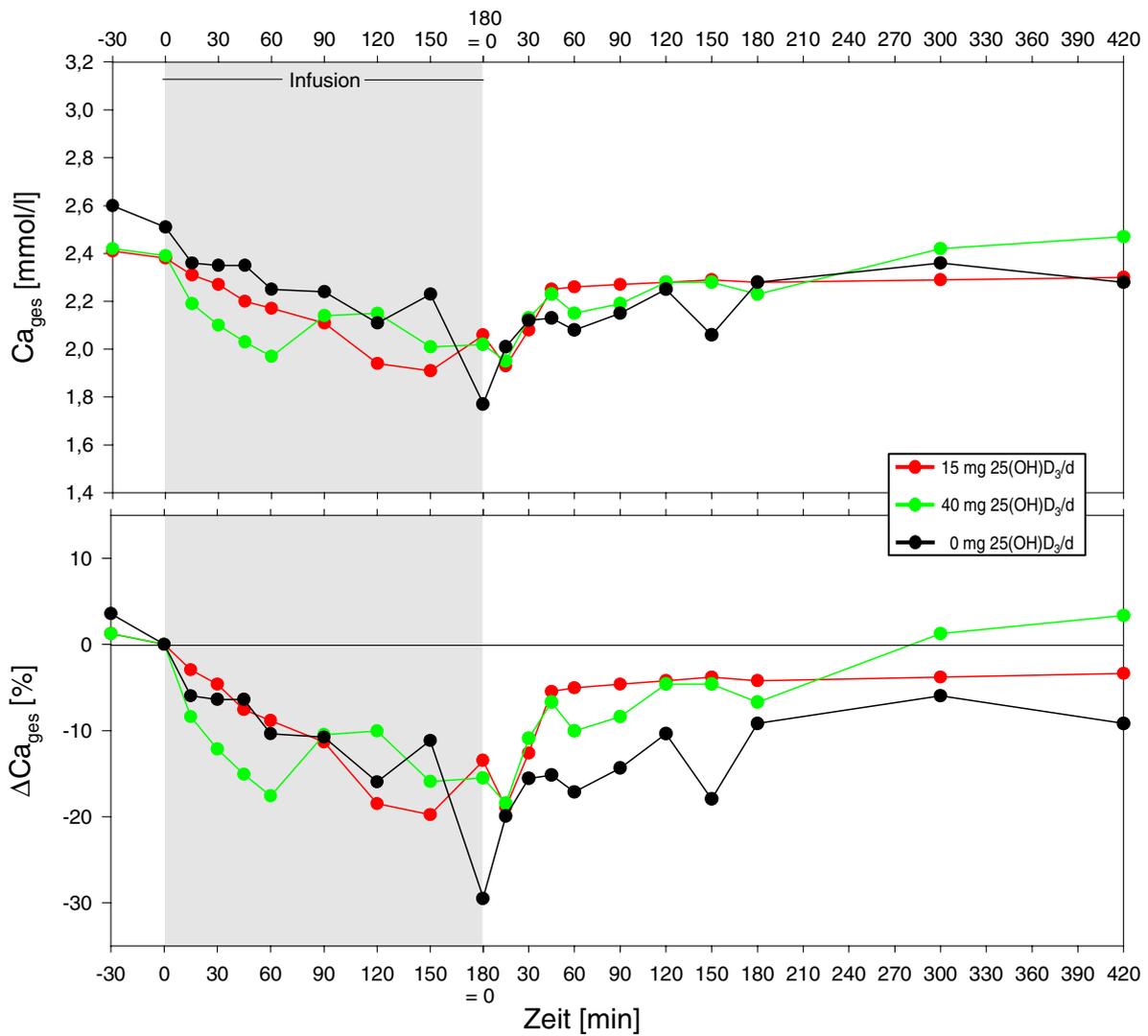


**Abb. 29:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion.

**Tab. 17:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,03	0,08	0,12
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	-0,05	0,01	0,06

Kuh 5 (Tag 3)

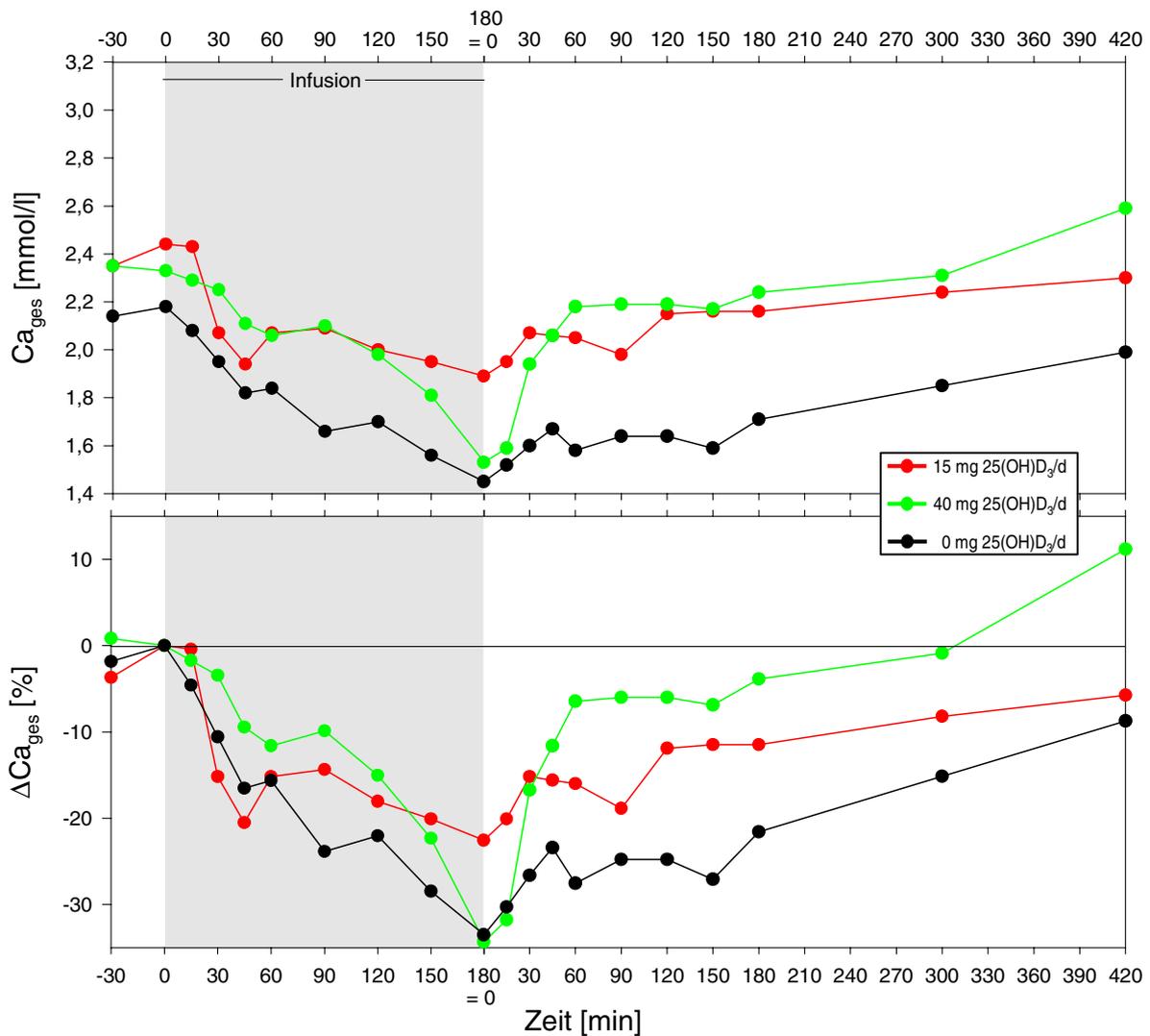


**Abb. 30:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion .

**Tab. 18:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen  $25(OH)D_3$ -Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,12	0,13	0,12
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	0,05	0,04	0,11

Kuh 6 (Tag 3)

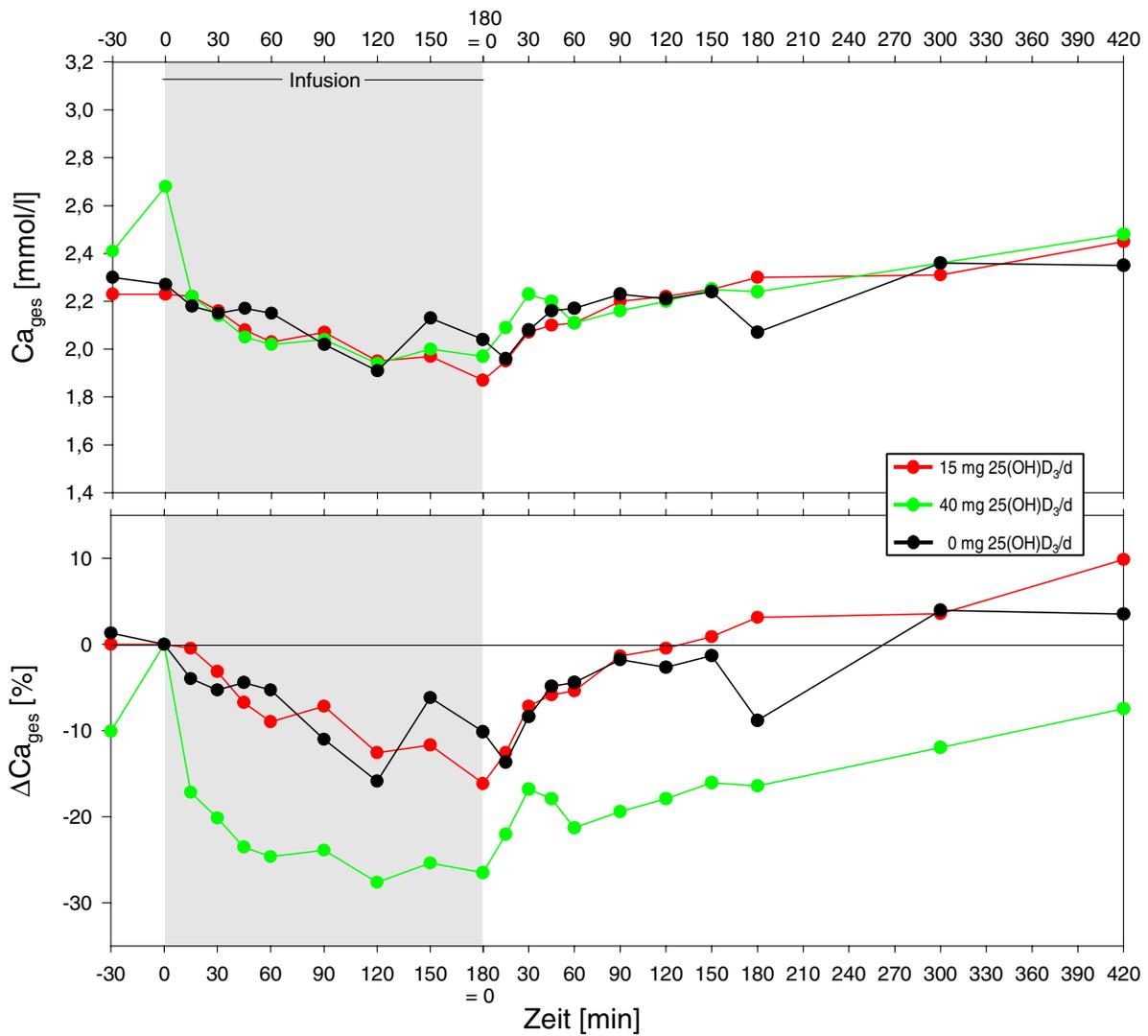


**Abb. 31:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion.

**Tab. 19:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,16	0,13	0,20
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	0,11	0,04	0,20

Kuh 7 (Tag 3)

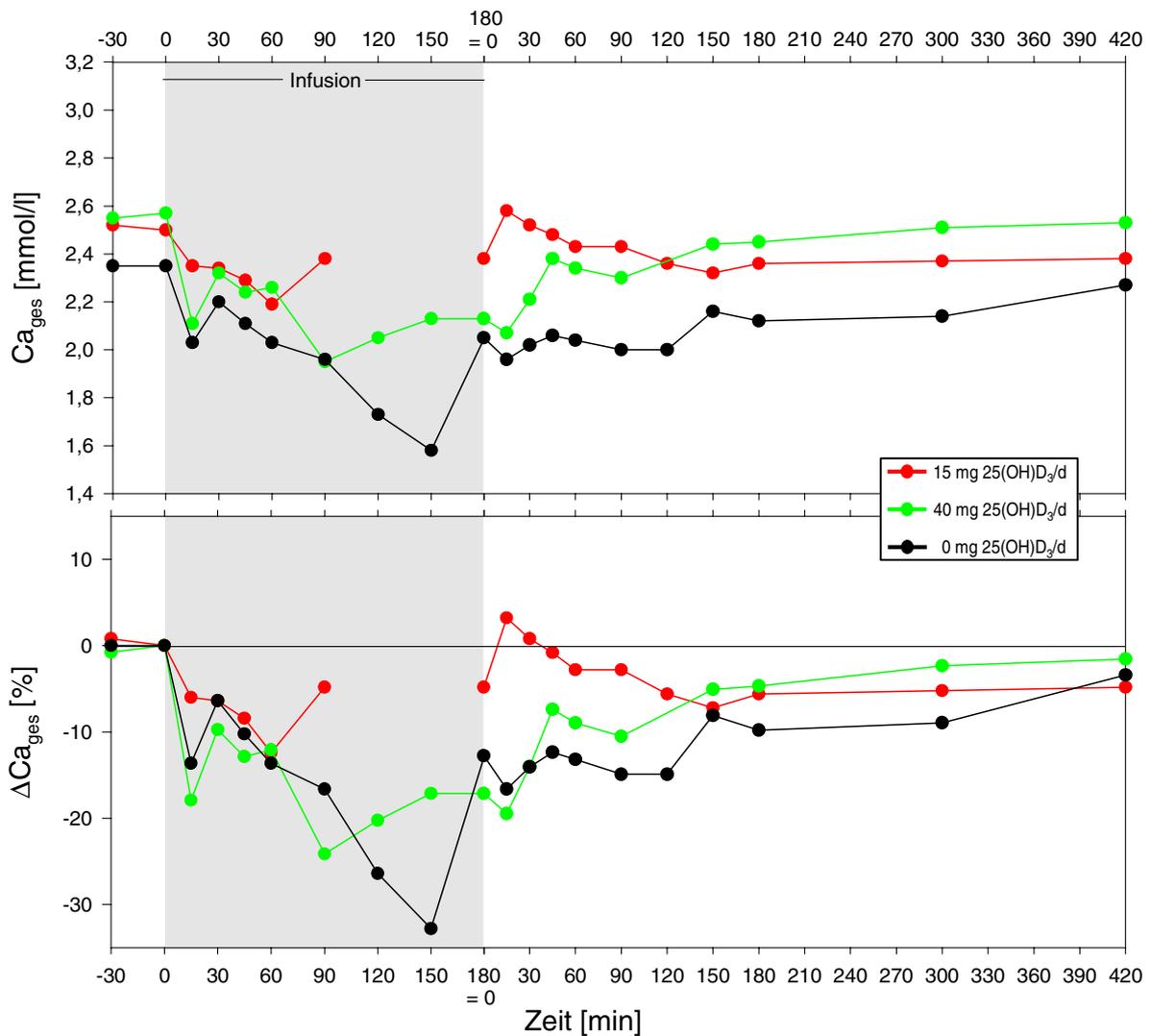


**Abb. 32:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion .

**Tab. 20:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,09	0,23	0,08
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	-0,01	0,15	0,02

Kuh 8 (Tag 3)



**Abb. 33:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion. Die Kuh zeigte während der 15-mg-Supplementierung bei der  $Na_2EDTA$ -Infusion nach 90 min klinische Anzeichen der Hypocalcämie, weshalb die Infusion vorzeitig abgebrochen wurde.

**Tab. 21:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH) $D_3$ -Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,I.I.}$	0,18	0,16	0,18
$\epsilon_{Calcium,P.I.}$	0,04	0,19	0,10

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird von einer detaillierten Behandlung der Einzeltierdaten abgesehen. Stattdessen werden im Folgenden mit Blick auf die Gesamtheit der Versuchstiere Trends dargelegt und im Anschluss daran im Einzelfall wichtige Beobachtungen der **Abbildungen 26 - 33** sowie der **Tabellen 14 - 21** herausgearbeitet.

Erwartungsgemäß ist für alle Versuchstiere während der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion ein Abfall der Calciumkonzentration festzustellen. Im Zeitraum nach der Infusion wird ein Anstieg der Calciumkonzentration beobachtet. Bei allen Tieren mit Ausnahme von Kuh 6 ist die Calciumkonzentration zum Zeitpunkt t = 0 min (Referenzniveau) mit 25(OH)D<sub>3</sub>- Supplementierung von 40 mg höher als bei der 15-mg-Supplementierung. Das Ausgangsniveau ohne Supplementierung ist stets am niedrigsten oder gleich der 15-mg-Gruppe, außer bei Kuh 5 und 7.

Das erste Versuchstier zeigt deutliche Unterschiede in seinen Ausgangsniveaus, so liegt die Konzentration für 40 mg 25(OH)D<sub>3</sub>-Supplementierung bei 2,93 mmol/l und bei der 15-mg-Dosis bei 2,58 mmol/l. Weiterhin fällt bei diesem Tier mit 15 mg der Calciumspiegel während der Infusion im Vergleich zur Kontrolle und zu einer 40-mg-Dosierung nur gering ab. Dieser schwache Abfall zeigt sich folgerichtig auch in einem niedrigen Calciumkoeffizienten  $\epsilon_{\text{Calcium, I.I.}} = 0,20$  während der Infusion bzw.  $\epsilon_{\text{Calcium, P.I.}} = 0,03$  nach der Infusion.

Kuh 2 weist kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen bzw. der Kontrolle in den Calciumkonzentrationen auf. Bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass es sich bei diesem Tier um das mit 13 Jahren älteste der Versuchstiere handelt.

Der Calciumspiegel der vierten Kuh steigt bei der 15-mg-Supplementierung zwei Stunden nach Infusionsende deutlich über das Ausgangsniveau, was sich an einem Calciumkoeffizienten  $\epsilon_{\text{Calcium}}$  von -0,05 ablesen lässt.

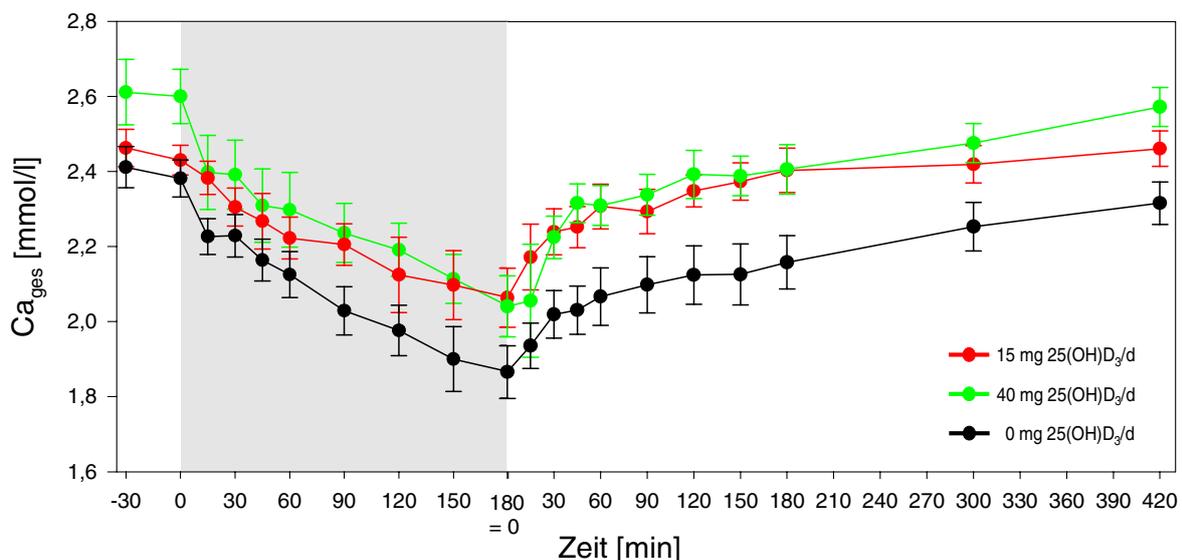
Auch bei Kuh 6 steigt der Calciumspiegel fünf Stunden nach Infusionsende über das Ausgangsniveau, hier aber mit 40-mg-Supplementierung.

Für Kuh 7 ist bei der 40-mg-Supplementierung während der Infusion ein individuell starker Abfall des Calciumspiegels zu verzeichnen, wobei der hohe Ausgangswert in Betracht gezogen werden muss.

Kuh 8 zeigte bei der 15-mg-Supplementierung nach 90 Minuten klinische Anzeichen einer Hypocalcämie, weshalb die Infusion zu diesem Zeitpunkt vorzeitig abgebrochen werden musste. Abbruchzeitpunkte und Charakteristika werden unter Punkt 3 dieses Kapitels näher erläutert.

Im Mittel zeigten die Kontrolltiere (**Abb. 34**) einen Ausgangswert der Calciumkonzentration von 2,38 mmol/l. Die mit 15 mg 25(OH)D<sub>3</sub> supplementierten Tiere liegen im Vergleich dazu mit 2,43 mmol/l etwas höher. Die 40-mg-Gruppe zeigt durchschnittlich die höchste Calciumkonzentration zum Zeitpunkt t = 0 min mit 2,60 mmol/l. Während der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion fällt der Calciumspiegel auf Minimalwerte von 1,87 mmol/l (Kontrollgruppe) und 2,04 mmol/l (40-mg-Gruppe). Den jedoch durchschnittlich geringsten Abfall während der Infusion zeigt die 15-mg-Gruppe mit minimal 2,06 mmol/l nach drei Stunden Infusion. Im Mittel fallen die Calciumkonzentrationen bei allen Tieren während der Infusion unter die Referenzgrenze von 2,30 mmol/l.

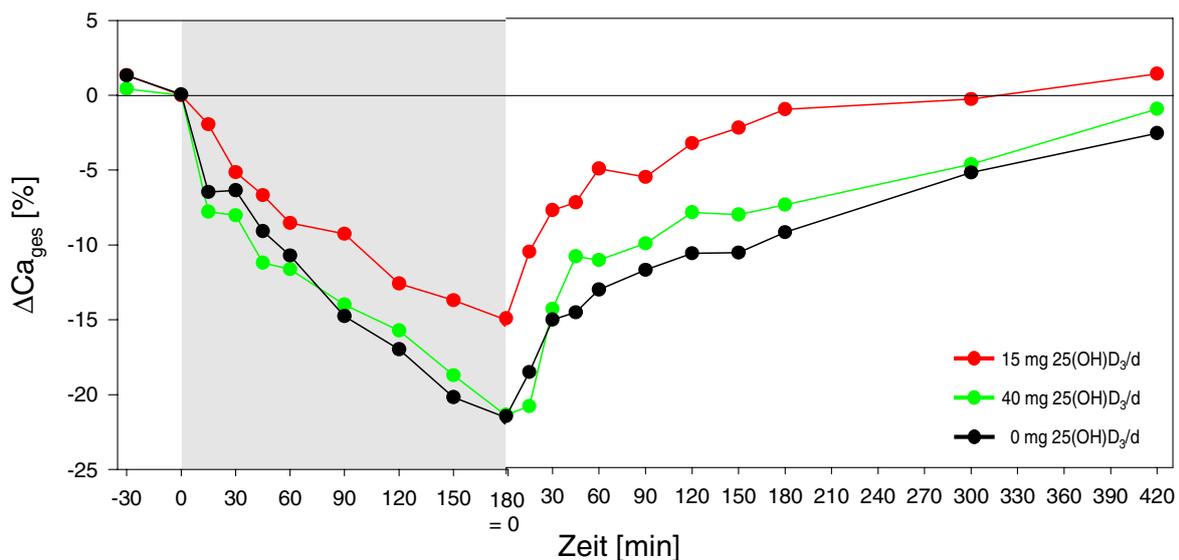
Erwartungsgemäß zeigt sich nach Infusionsstopp ein Anstieg des Calciumspiegels nach sieben Stunden mit maximal erreichten Mittelwerten von 2,46 mmol/l (15-mg-Dosis), 2,57 mmol/l (40-mg-Dosis) und 2,37 mmol/l (Kontrolle).



**Abb. 34:** Mittlere Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ )  $\forall$ S:E:M der acht Versuchstiere. Der Zeitraum der Infusion ist grau unterlegt.

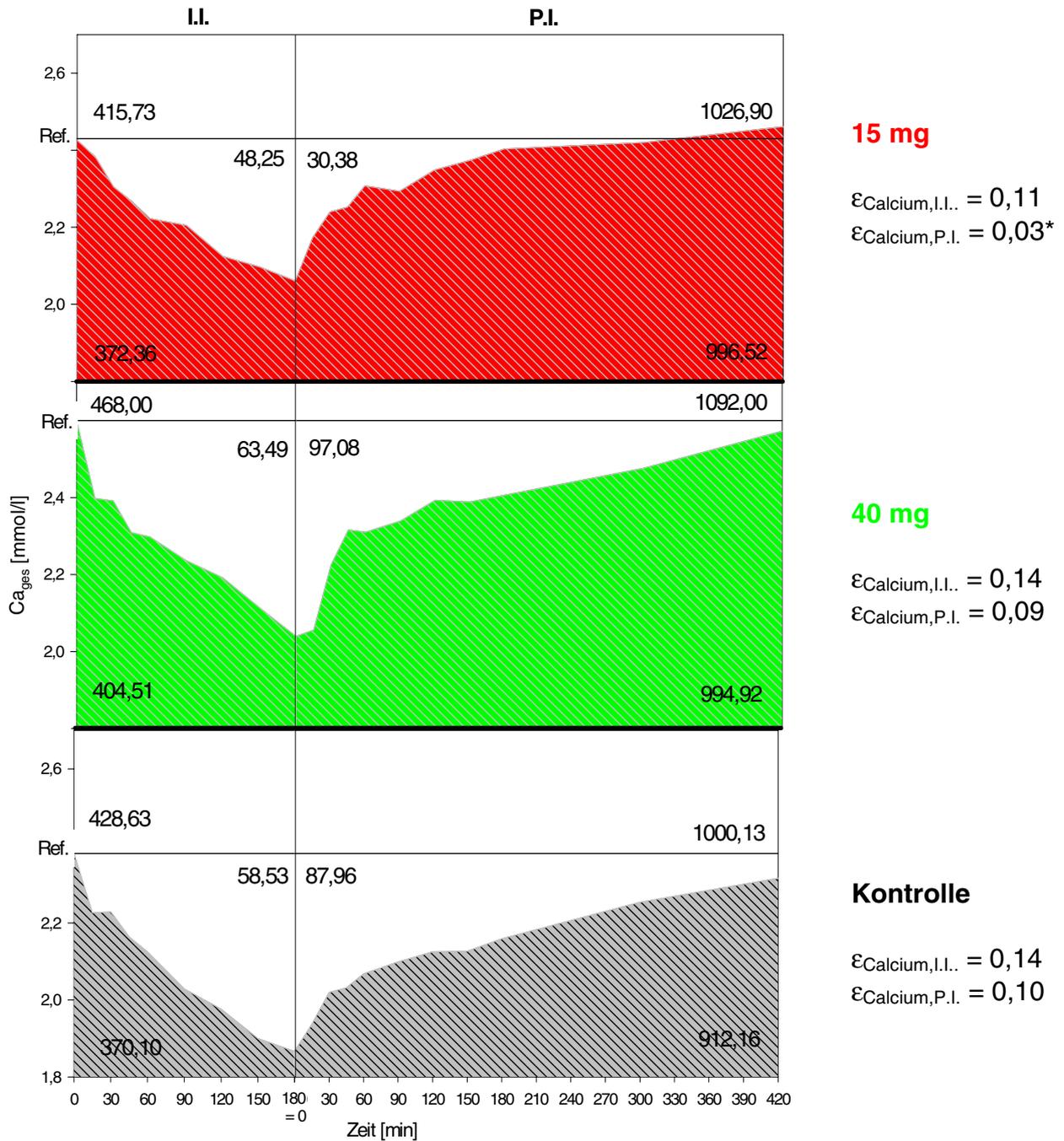
Durch Darstellung der relativen Änderung der Calciumkonzentration in Relation zum jeweiligen Referenzniveau stellt sich unterschiedliches Verhalten der Konzentrationsmittelwerte für die einzelnen Dosierungen deutlicher dar (**Abb. 35**). So zeigen die Graphen der Kontroll- und der 40-mg-Gruppe während der Infusion ein nahezu identisches Verhalten, während der Graph der 15-mg-Gruppe weniger stark abfällt.

Bis sieben Stunden nach Infusionsende konnten weder die 40-mg-Gruppe noch die Kontrollgruppe ihren Ausgangswert wieder erreichen, während die 15-mg-Gruppe nach drei Stunden ein Niveau nahe ihrem Ausgangswert aufweist und noch innerhalb des Versuchszeitraumes diesen erreicht. Durchschnittlich steigt die Calciumkonzentration bei der 15-mg-Supplementierung nach Beendigung der Infusion also schneller als für die Kontrolle und eine 40-mg-Dosis.



**Abb. 35:** Mittlere relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) der Gesamtcalcium-Konzentration der acht Versuchstiere. Der Zeitraum der Infusion ist grau unterlegt.

Um das Verhalten des Calciumspiegels während und nach der Infusion mathematisch zu charakterisieren, wurden die Calciumkoeffizienten  $\epsilon_{Calcium}$  berechnet. Zur Verdeutlichung wurden diesen in **Abbildung 36** für die Mittelwerte der Versuchstiere die entsprechenden Areas under the curve, Referenz- und Differenzflächen gegenübergestellt. Vergleicht man für jede Kuh die Calciumkoeffizienten während einer Supplementierung mit den Calciumkoeffizienten der Kontrollphase, zeigt sich eine statistische Signifikanz mit  $p = 0,017$  für die mit 15 mg supplementierten Tiere nach der Infusion.

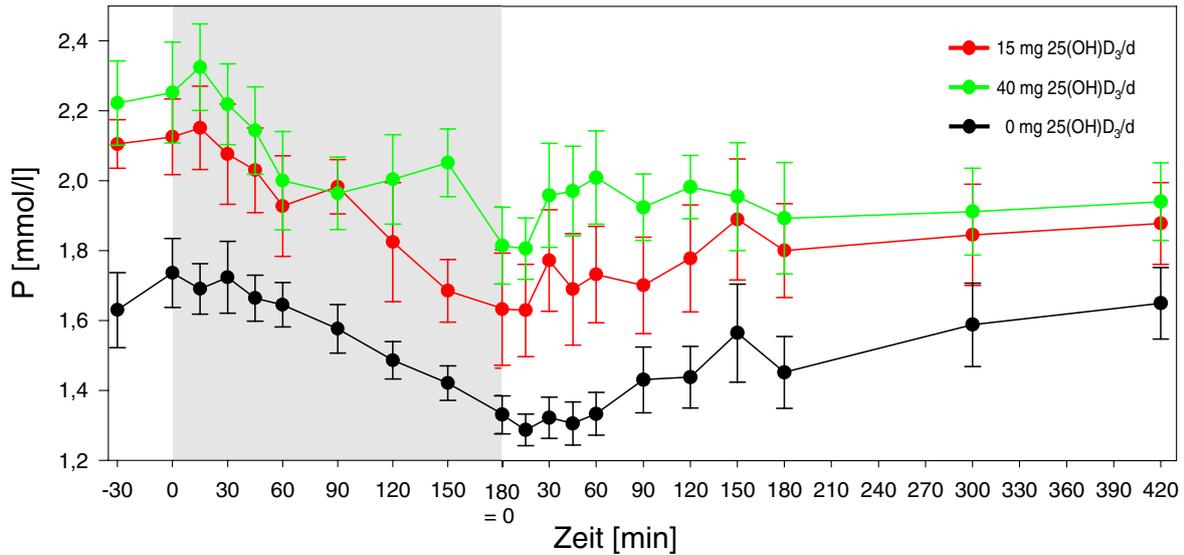


**Abb. 36:** Calciumkoeffizienten ( $\epsilon_{\text{Calcium}}$ ) während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) bezüglich der Mittelwerte von Tag 3, aufgeschlüsselt nach Dosierung. Dargestellt sind die Areas under the Curve (im gefärbten Bereich) sowie der Referenzbereich (auf der Referenzlinie) und der Differenzfläche (im ungefärbten Bereich unterhalb der Referenzlinie) in (mmol x min)/l.

Auch bei der Darstellung der Mittelwerte (**Abb. 36**) wird das unterschiedliche Verhalten deutlich, so beträgt im Mittel für die 15-mg-Gruppe der Calciumkoeffizient  $\epsilon_{\text{Calcium, I.I.}} = 0,11$ , wohingegen die 40-mg-Gruppe und die Kontrolltiere einen Calciumkoeffizient von  $\epsilon_{\text{Calcium, I.I.}} = 0,14$  aufweisen. Nach der Infusion liegt der durchschnittliche Calciumkoeffizient  $\epsilon_{\text{Calcium, P.I.}}$  der 15-mg-Gruppe bei 0,03, der der 40-mg-Gruppe bei 0,09 und der der Kontrolle bei 0,010.

## Phosphat

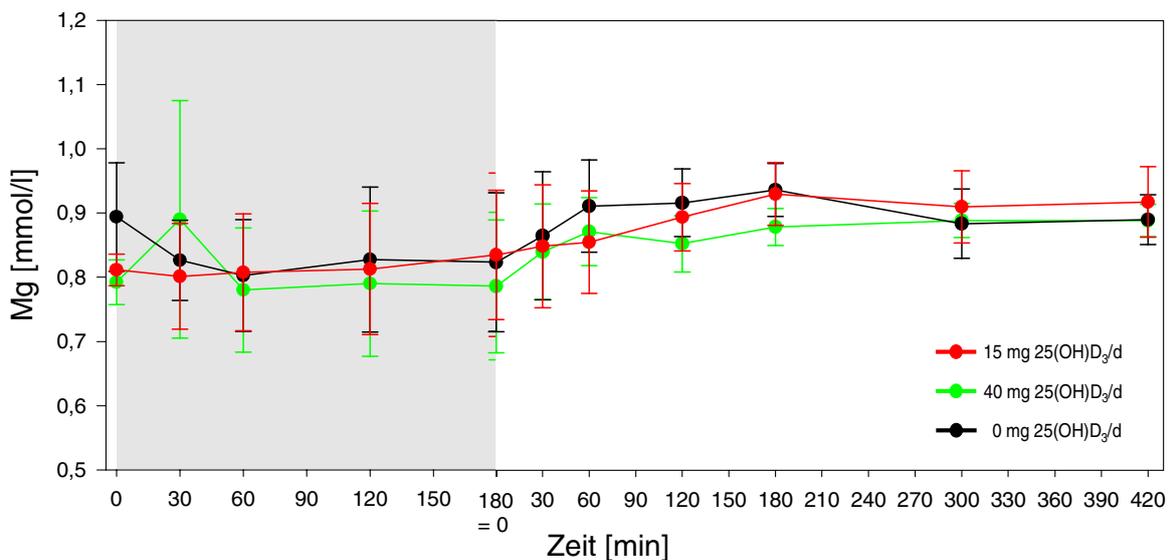
Analog zu den Calciumkonzentrationen ist bei der mittleren Phosphat-Konzentration (**Abb. 37**) das Ausgangsniveau bei 40-mg-Supplementierung am höchsten (2,25 mmol/l), bei der Kontrolle dagegen am niedrigsten (1,74 mmol/l), wohingegen die niedrige Dosierung dazwischen liegt (2,25 mmol/l). Während der Infusion kommt es zu einem Abfall der Phosphat-Konzentration auf 1,33 mmol/l für die Kontrollgruppe, auf 1,82 mmol/l und 1,63 mmol/l für die 40-mg- bzw. 15-mg-Gruppe. Nach Infusionsende steigt der Phosphatspiegel wieder an, erreicht aber für keine Gruppe seinen Ausgangswert innerhalb des beobachteten Zeitraumes. Mit einer Differenz von 0,32 mmol/l zwischen Infusionsende bis sieben Stunden danach erholt sich die Kontrollgruppe am schnellsten. Die entsprechende Differenz beträgt 0,25 mmol/l für die 15-mg-Gruppe und 0,12 mmol/l für die 40-mg-Gruppe. Mit Ausnahme der Kontrollgruppe bleiben die Phosphat-Konzentrationen im Referenzbereich von 1,60 mmol/l bis 2,30 mmol/l.



**Abb. 37:** Mittlere Phosphat-Konzentration (P)  $\forall$ S:E:M während und nach der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion.

## Magnesium

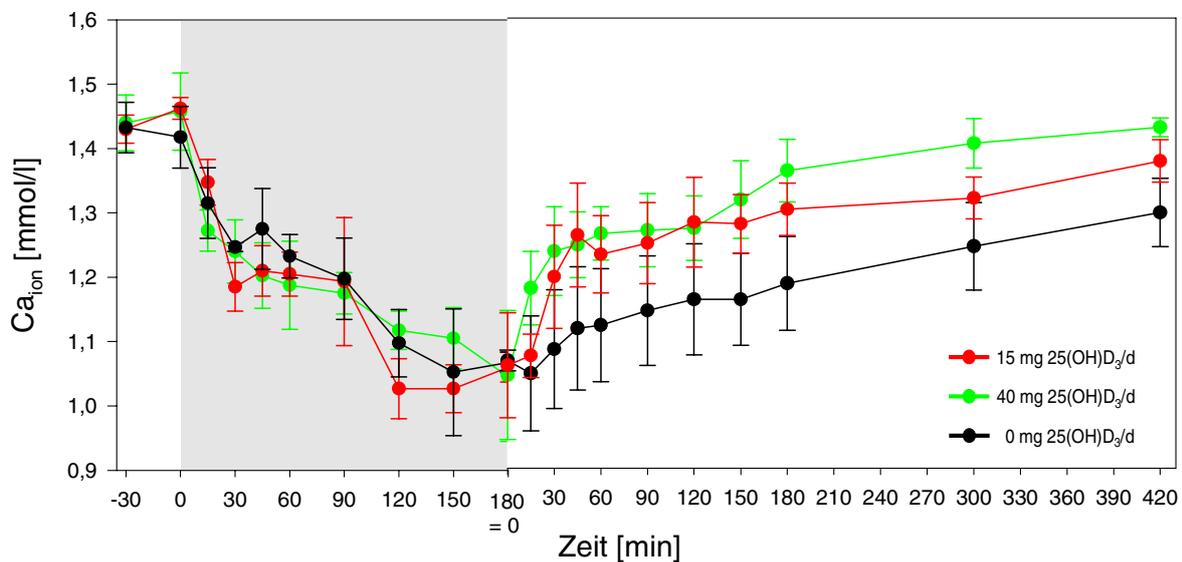
Das Verhalten der mittleren Magnesium-Konzentrationen (**Abb. 38**) der einzelnen Gruppen variiert wenig. So schwanken die Mittelwerte zwischen 0,78 mmol/l und 0,94 mmol/l. Nur die Mittelwerte der 40-mg-Gruppe während der Infusion liegen grenzwertig außerhalb der unteren Referenzgrenze von 0,80 mmol/l.



**Abb. 38:** Mittlere Magnesium-Konzentration (Mg)  $\forall$ S:E:M der acht Versuchstiere während und nach der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion.

## Ionisiertes Calcium

Die Analyse des ionisierten Calciums erfolgte aus technischen Gründen lediglich bezüglich der Versuchstiere 5 - 8 (**Abb. 39**). Im Mittel liegen die Ausgangspunkte dicht beieinander. Das weitere Verhalten während der Infusion bei unterschiedlicher Dosierung weicht kaum voneinander ab. Der Abfall der Konzentration des ionisierten Calciums liegt für alle in der Größenordnung von 0,40 mmol. Im Anstieg nach der Infusion erreicht keine der Konzentrationen innerhalb des Versuchszeitraumes ihren Ausgangswert.



**Abb. 39:** Mittlere Konzentration an ionisiertem Calcium ( $Ca_{ion}$ )  $\forall$ S:E:M der vier Versuchstiere während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion.

## Zusammenfassung der Ergebnisse der Calciummobilisierung am dritten Tag der Supplementierung

Folgende Effekte wurden am dritten Tag der 25(OH)D<sub>3</sub>-Supplementierung bei den Calciummobilisationsversuchen beobachtet (Mittelwerte):

**Tab. 22:** Tabellarische Zusammenfassung des allgemeinen und relativen Verhaltens der gemessenen Elektrolytspiegel am dritten Tag bei den Versuchsserien der Calciummobilisierung

Verhalten...	$\Delta Ca_{ges}$	P	Mg
<b>während der Infusion</b>			
<b>...allgemein</b>	↓	↓	const.
<b>...relativ zur Kontrolle (K)</b>			
<b>15-mg-Dosis</b>	$\Delta Ca_{ges} > \Delta Ca_{ges} (K)$	$P > P(K)$	$Mg = Mg(K)$
<b>40-mg-Dosis</b>	$\Delta Ca_{ges} = \Delta Ca_{ges} (K)$	$P \gg P(K)$	$Mg = Mg(K)$
<b>nach der Infusion</b>			
<b>...allgemein</b>	↑	↑	const.
<b>...relativ zur Kontrolle (K)</b>			
<b>15-mg-Dosis</b>	$\Delta Ca_{ges} \gg \Delta Ca_{ges} (K)$	$P > P(K)$	$Mg = Mg(K)$
<b>40-mg-Dosis</b>	$\Delta Ca_{ges} > \Delta Ca_{ges} (K)$	$P \gg P(K)$	$Mg = Mg(K)$

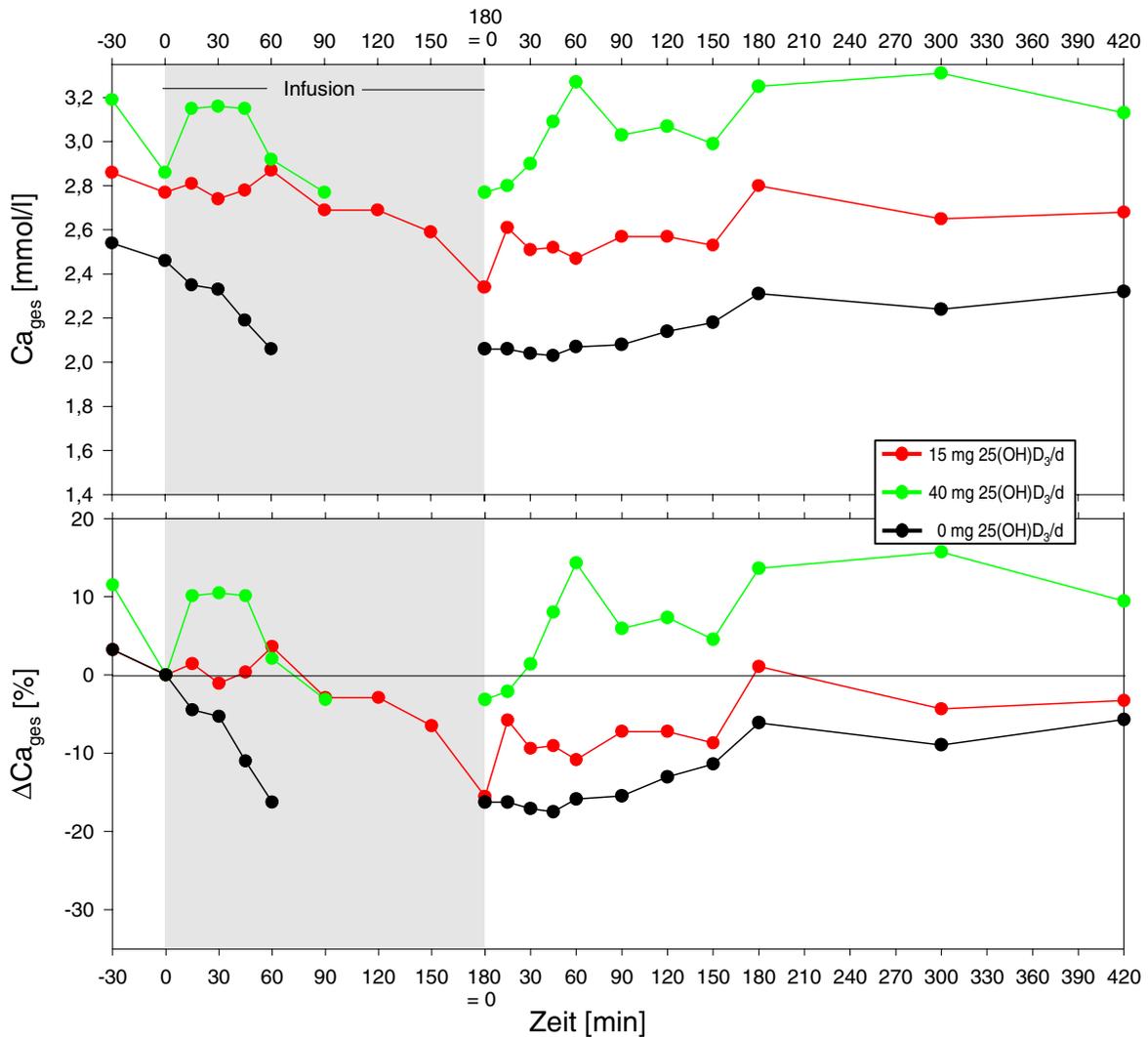
### 4.2.3 Infusionsversuch Tag 10

Wie bereits am dritten Tag erhielten die Kühe auch am letzten Tag des zehntägigen Supplementierungszeitraumes eine Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion, um den Einfluss der 25(OH)D<sub>3</sub>-Gabe auf die Calciummobilisierungsfähigkeit untersuchen zu können.

### Gesamtcalcium

Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtcalciumanalysen erfolgt in analoger Form nach dem bereits verwendeten Schema (siehe 1.2.2.).

Kuh 1 (Tag 10)

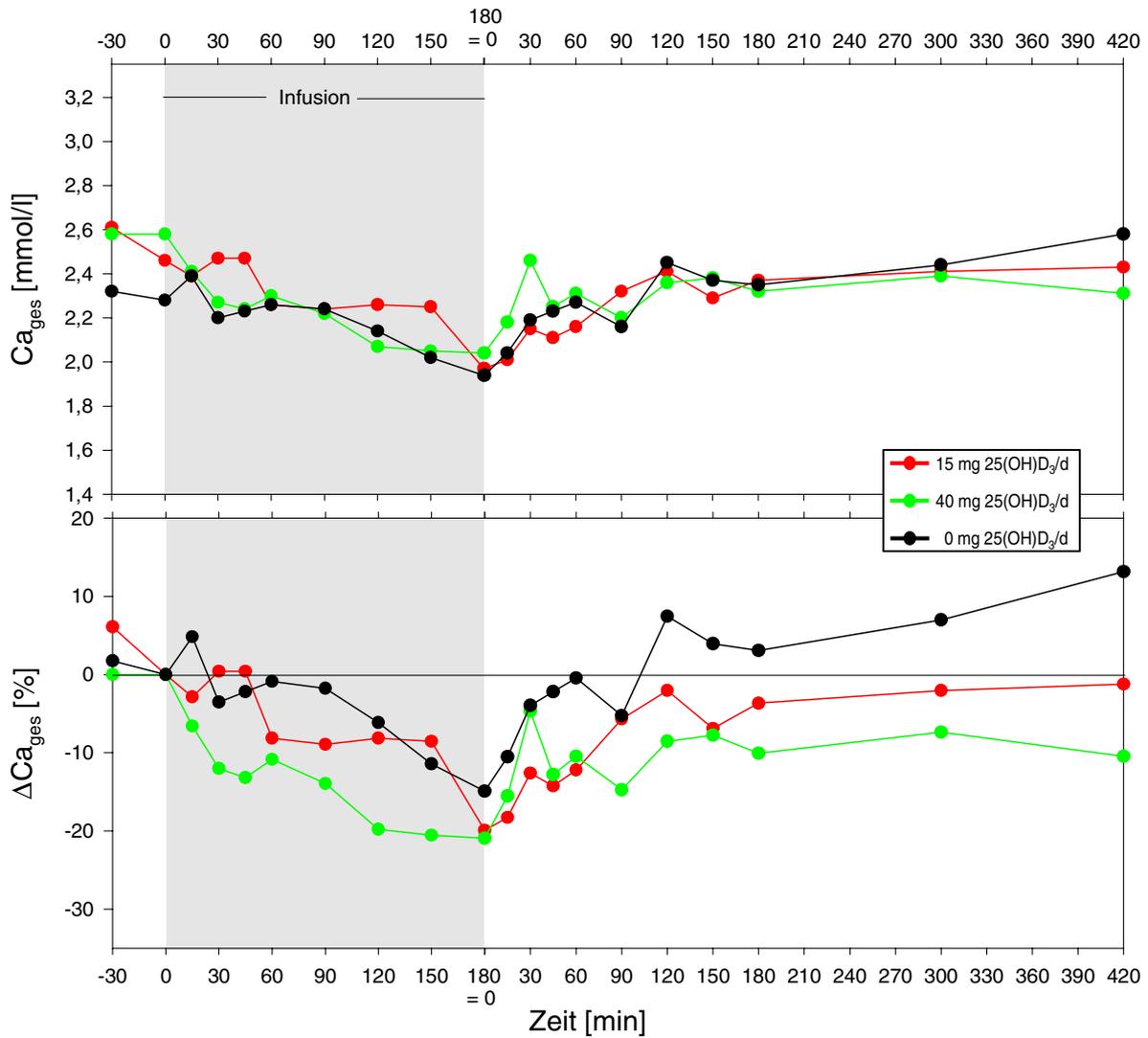


**Abb. 40:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion. Die Kuh zeigte während der 40-mg-Supplementierung bei der  $Na_2EDTA$ -Infusion nach 90 min klinische Anzeichen der Hypocalcämie, weshalb die Infusion vorzeitig abgebrochen wurde. Entsprechendes gilt für den Kontrollversuch nach 60 min.

**Tab. 23:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,03	0,21	0,07
$\epsilon_{Calcium,PI}$	0,05	-0,11	0,10

Kuh 2 (Tag 10)

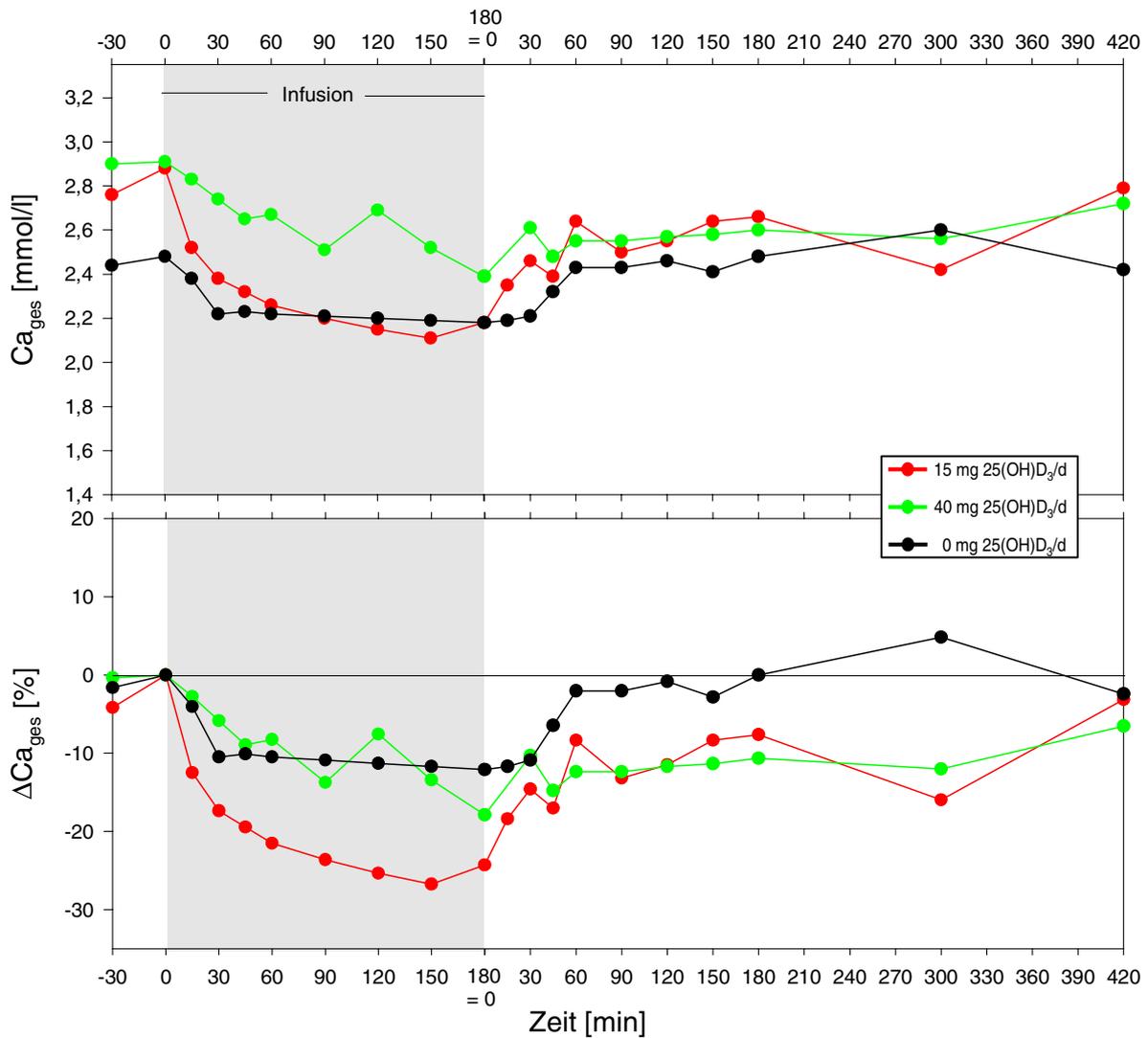


**Abb. 41:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion .

**Tab. 24:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,07	0,15	0,05
$\epsilon_{Calcium,PI}$	0,05	0,10	-0,04

Kuh 3 (Tag 10)

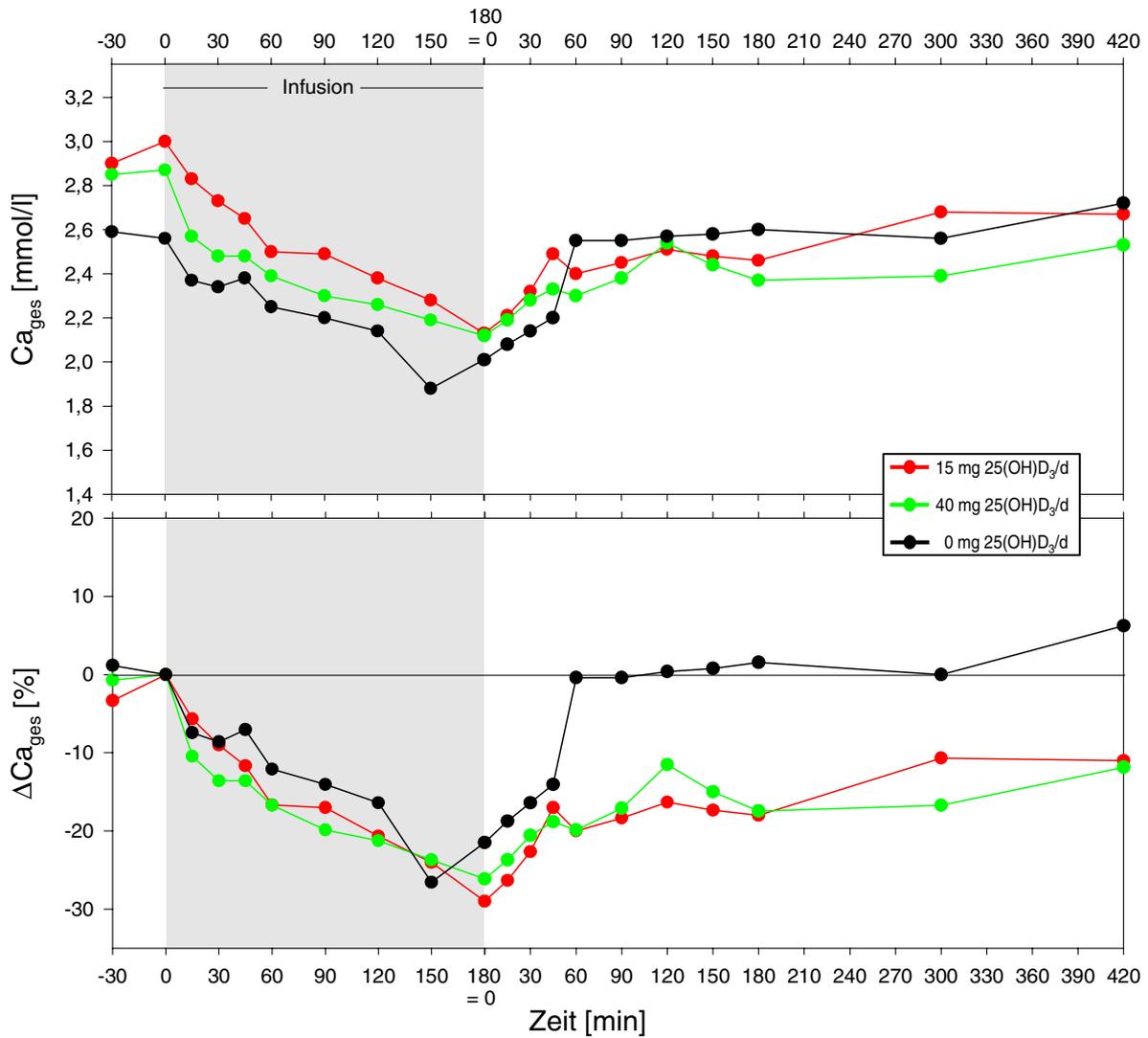


**Abb. 42:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion.

**Tab. 25:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,21	0,10	0,10
$\epsilon_{Calcium,PI}$	0,11	0,17	0,01

Kuh 4 (Tag 10)

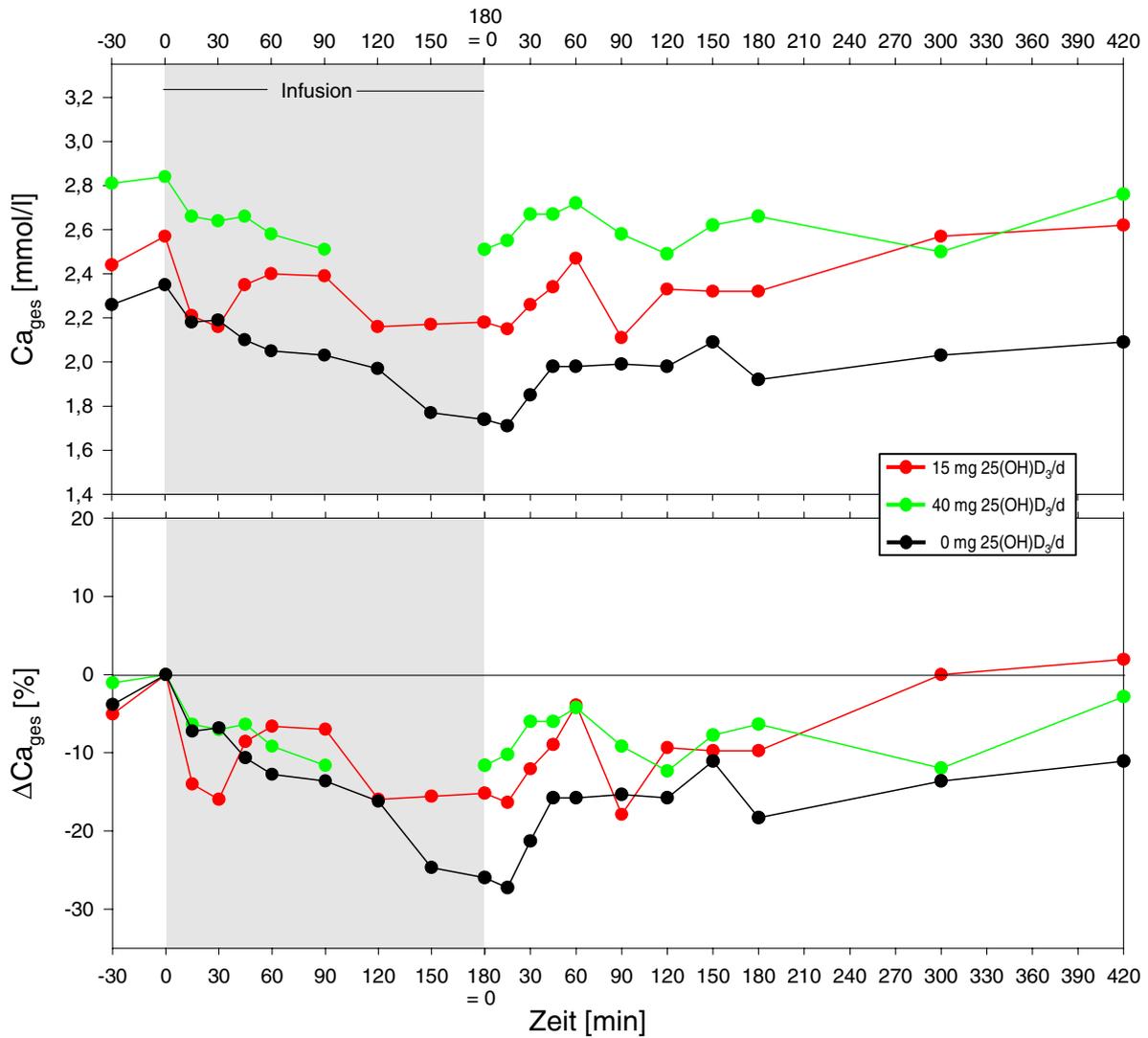


**Abb. 43:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion.

**Tab. 26:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,17	0,18	0,15
$\epsilon_{Calcium,PI}$	0,15	0,17	0,01

Kuh 5 (Tag 10)

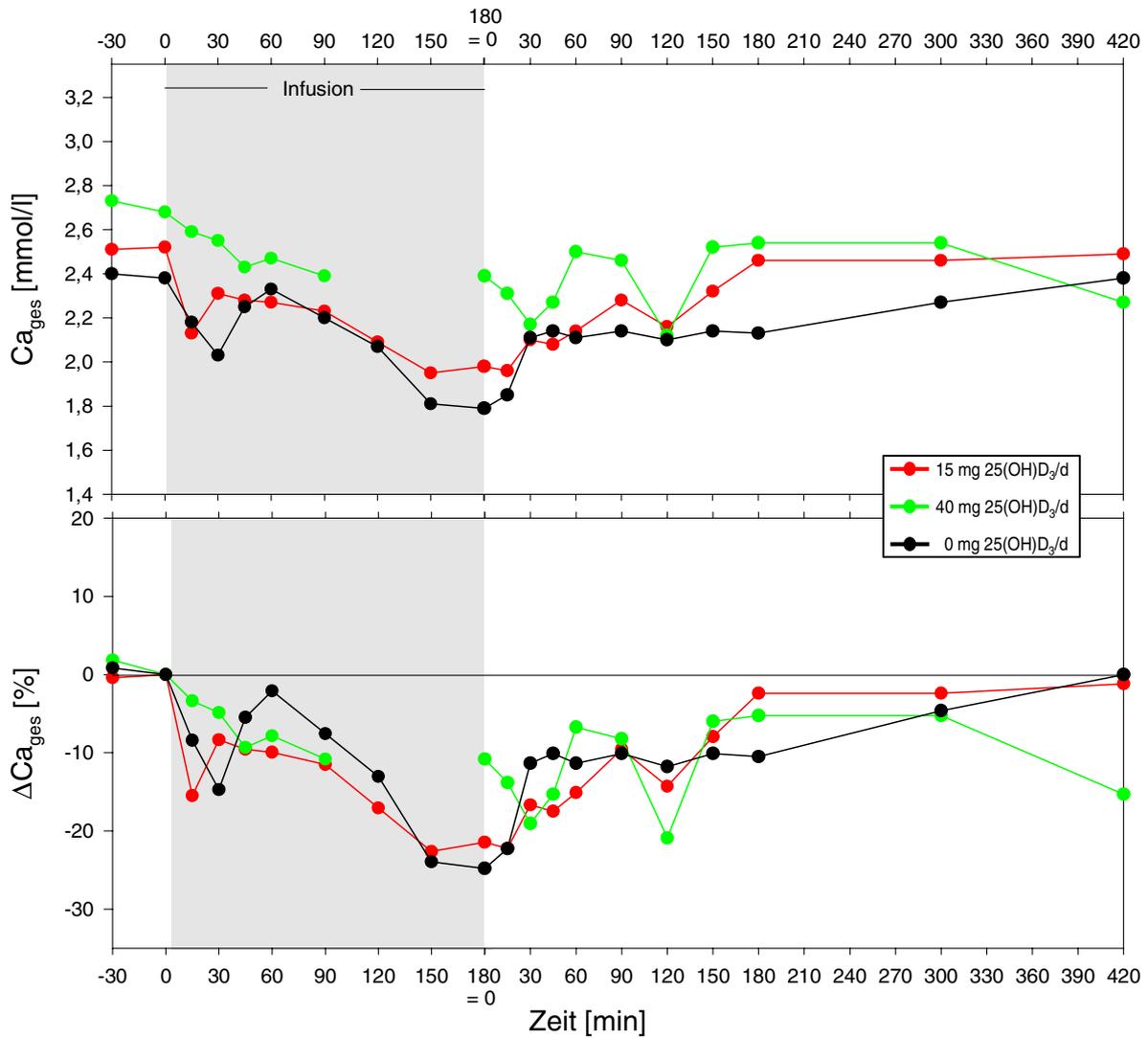


**Abb. 44:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion . Die Kuh zeigte während der 40-mg-Supplementierung bei der  $Na_2EDTA$ -Infusion nach 90 min klinische Anzeichen der Hypocalcämie, weshalb die Infusion vorzeitig abgebrochen wurde.

**Tab. 27:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,12	0,08	0,15
$\epsilon_{Calcium,PI}$	0,06	0,08	0,15

Kuh 6 (Tag 10)

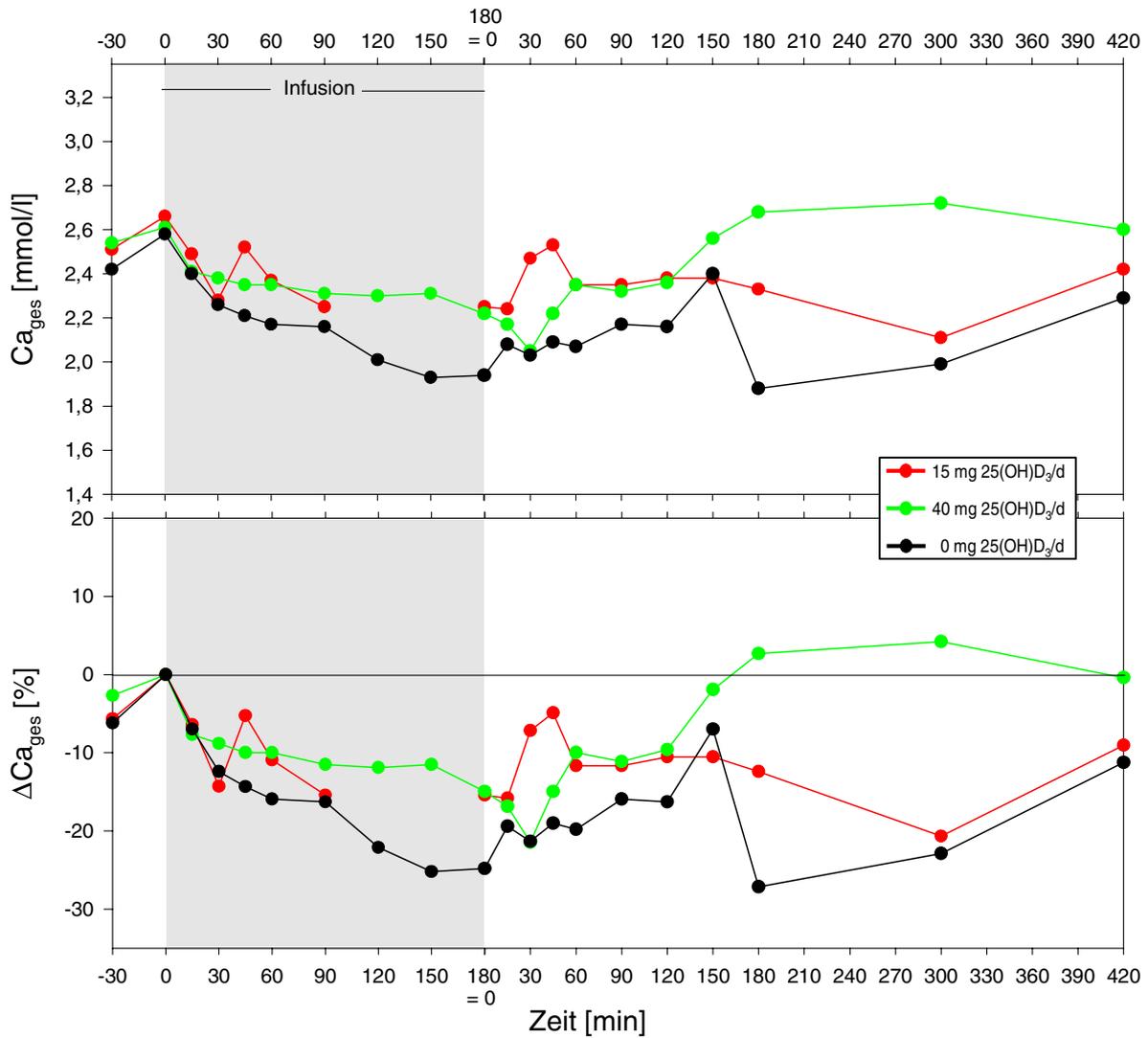


**Abb. 45:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion. Die Kuh zeigte während der 40-mg-Supplementierung bei der  $Na_2EDTA$ -Infusion nach 90 min klinische Anzeichen der Hypocalcämie, weshalb die Infusion vorzeitig abgebrochen wurde.

**Tab. 28:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,14	0,07	0,12
$\epsilon_{Calcium,PI}$	0,07	0,09	0,08

Kuh 7 (Tag 10)

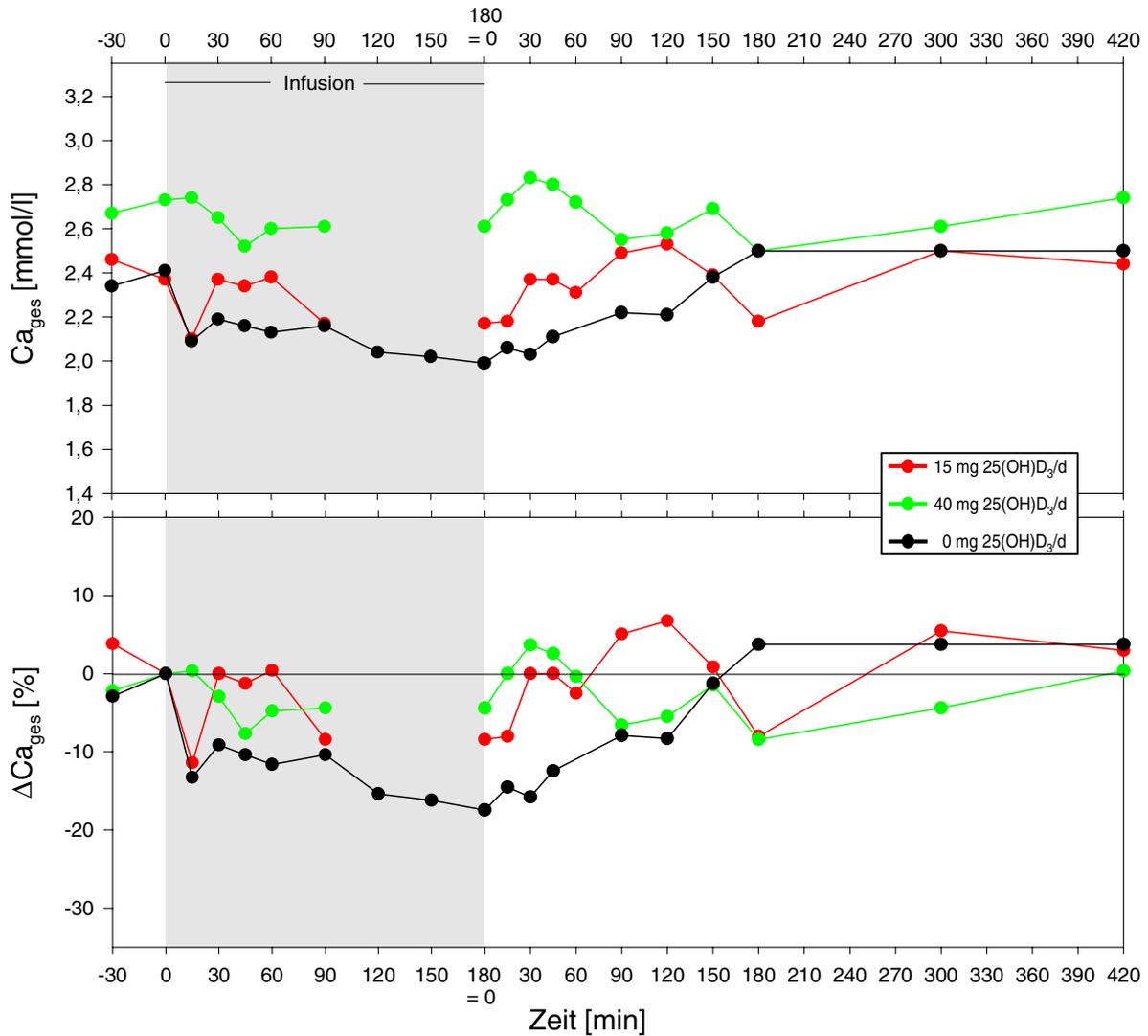


**Abb. 46:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion. Die Kuh zeigte während der 15-mg-Supplementierung bei der  $Na_2EDTA$ -Infusion nach 90 min klinische Anzeichen der Hypocalcämie, weshalb die Infusion vorzeitig abgebrochen wurde.

**Tab. 29:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,10	0,11	0,18
$\epsilon_{Calcium,PI}$	0,14	0,03	0,19

Kuh 8 (Tag 10)



**Abb. 47:** Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ ) und relative Änderung ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion . Die Kuh zeigte während der 40-mg-Supplementierung bei der  $Na_2EDTA$ -Infusion nach 90 min klinische Anzeichen der Hypocalcämie, weshalb die Infusion vorzeitig abgebrochen wurde. Entsprechendes gilt für den Kontrollversuch nach 90 min.

**Tab. 30:** Gesamtcalciumkoeffizient  $\epsilon_{Calcium}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) in Abhängigkeit der täglichen 25(OH)D<sub>3</sub>-Dosis.

	15 mg	40 mg	0 mg
$\epsilon_{Calcium,II}$	0,03	0,04	0,13
$\epsilon_{Calcium,PI}$	-0,01	0,04	0,11

Äquivalent zum dritten Versuchstag ist beim Calciummobilisierungsversuch an Tag 10 ein Abfall der Calciumkonzentration während der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion festzustellen. Auch hier wird ein Anstieg des Calciumspiegels im Zeitraum nach der Infusion beobachtet. Bei allen Tieren mit Ausnahme von Kuh 7 ist die Calciumkonzentration zum Zeitpunkt t = 0 min (Referenzniveau) während der 40-mg-Supplementierung höher als bei der 15-mg-Dosis. Das Ausgangsniveau der Kontrolle ist stets am niedrigsten, eine Ausnahme bildet dabei Kuh 8.

Bei dem ersten Versuchstier musste die Infusion in der Kontrollphase nach 60 Minuten sowie bei 40-mg-Supplementierung nach 90 Minuten vorzeitig beendet werden. Diese Kuh zeigt wie bereits an Versuchstag 3 hohe Ausgangsniveaus, so ergibt sich bei 40 mg eine Konzentration von 2,86 mmol/l und bei 15 mg von 2,77 mmol/l. Hervorzuheben ist die hohe Calciumkonzentration und der schwache Abfall des Calciumspiegels für die 40-mg-Supplementierung während der Infusion bei gleichzeitigem Auftreten von hypocalcämischer Symptomatik.

Kuh 2, das älteste Versuchstier, zeigt analog zum dritten Versuchstag kaum Unterschiede zwischen der Calciumkonzentration der Kontrolle und den einzelnen Dosierungen auf.

Kuh 3 hat mit 2,91 mmol/l bei der 40-mg-Dosis und 2,88 mmol/l bei der 15-mg-Dosis ebenfalls hohe Ausgangsniveaus. Während der Infusion zeigt sie einen relativ starken Abfall der Calciumkonzentration bei 15-mg-Supplementierung. Im Zeitraum nach der Infusion erreicht der Calciumspiegel nach drei Stunden wieder seinen Ausgangswert.

Bei Kuh 4 ist der Anstieg des Calciumspiegels im Kontrollversuch nach der Infusion so stark, dass der Referenzwert bereits nach 60 Minuten überschritten wird.

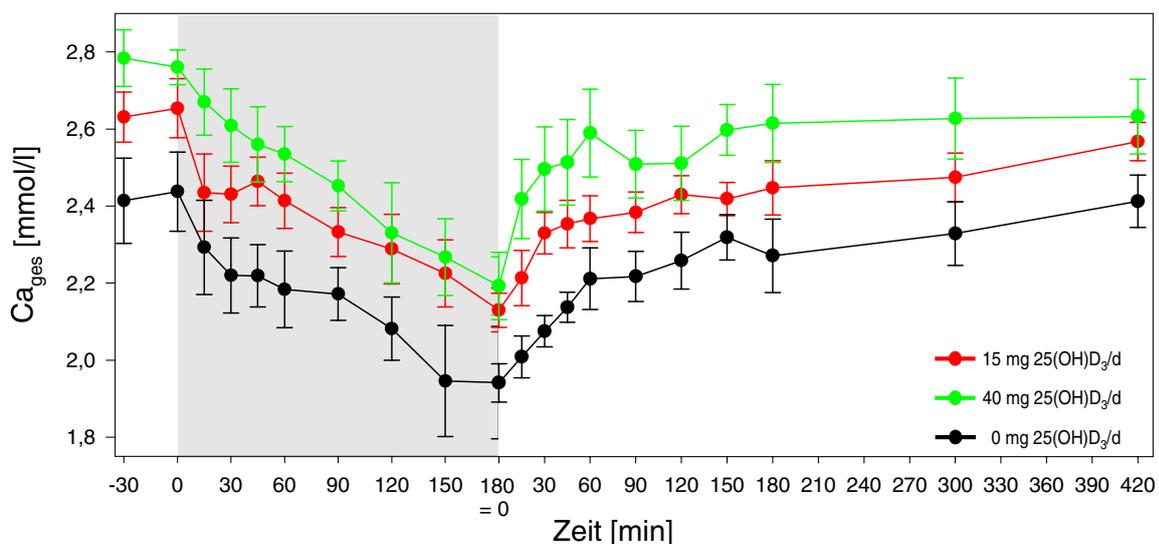
Kuh 5 und Kuh 6 zeigten bei 40-mg-Supplementierung während der Infusion hypocalcämische Symptomatik, weshalb diese nach 90 Minuten abgebrochen werden mussten.

Bei dem siebten Versuchstier erfolgte nach 90 Minuten Infusion ein Abbruch für die 15-mg-Supplementierung. Bei einer 40-mg-Dosis überschreitet die Calciumkonzentration ihr Ausgangsniveau 180 Minuten nach Infusionsende.

Auch beim achten Tier musste die Infusion für beide Dosierungen abgebrochen werden. Innerhalb des beobachteten Zeitraumes nach der Infusion erreichten alle Calciumkonzentrationen ihr Ausgangsniveau.

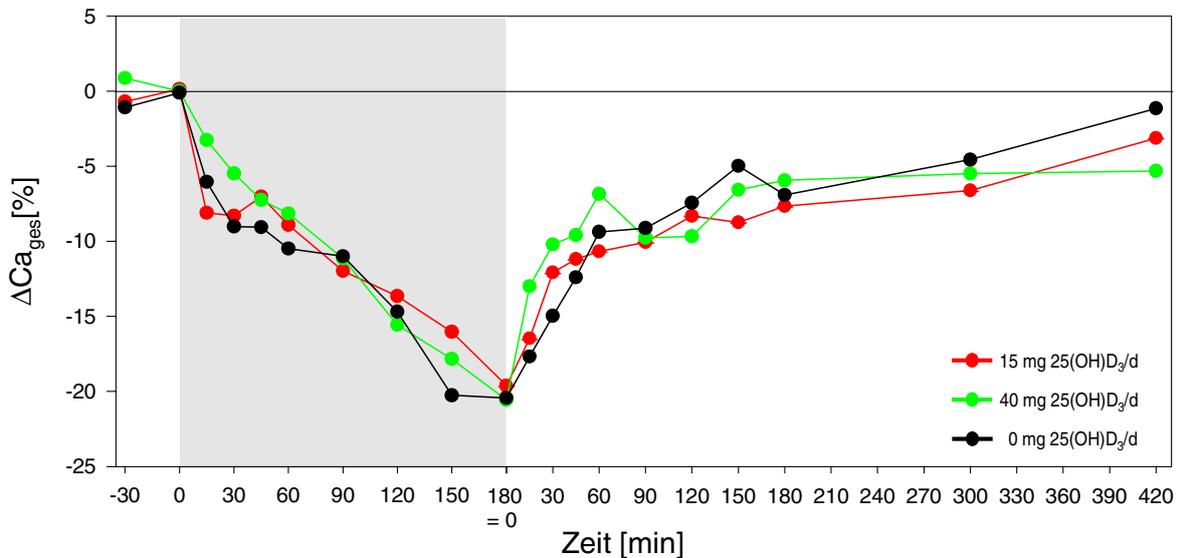
Bei der Darstellung der Mittelwerte (**Abb. 48**) muss in Betracht gezogen werden, dass ab der 90 Infusionsminute nur noch 6 Versuchstiere bei der 15-mg-Dosis infundiert wurden. Bei der 40-mg-Supplementierung stehen ab der neunzigsten Minute nur noch 4 Tiere zur Verfügung. Für die Kontrolle reduziert sich die Zahl der Versuchstiere nach der ersten Stunde um eins.

Im Mittel zeigen die Kontrolltiere einen Ausgangswert der Calciumkonzentration von 2,44 mmol/l. Die mit 15 mg supplementierten Tiere lagen im Vergleich dazu um 0,21 mmol/l höher. Die höchste durchschnittliche Calciumkonzentration zu Beginn der Infusion hatten die hoch dosierten Versuchstiere mit 2,76 mmol/l. Durch die Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion fiel der Calciumspiegel auf Minimalwerte von 1,94 mmol/l (Kontrollgruppe), 2,13 mmol/l (15-mg-Gruppe) und 2,19 mmol/l (40-mg-Gruppe). Im Mittel fielen die Calciumkonzentrationen bei allen Tieren während der Infusion unterhalb des Referenzbereiches.



**Abb. 48:** Mittlere Gesamtcalcium-Konzentration ( $Ca_{ges}$ )  $\forall$ S:E:M während und nach der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion. Der Zeitraum der Infusion ist grau unterlegt

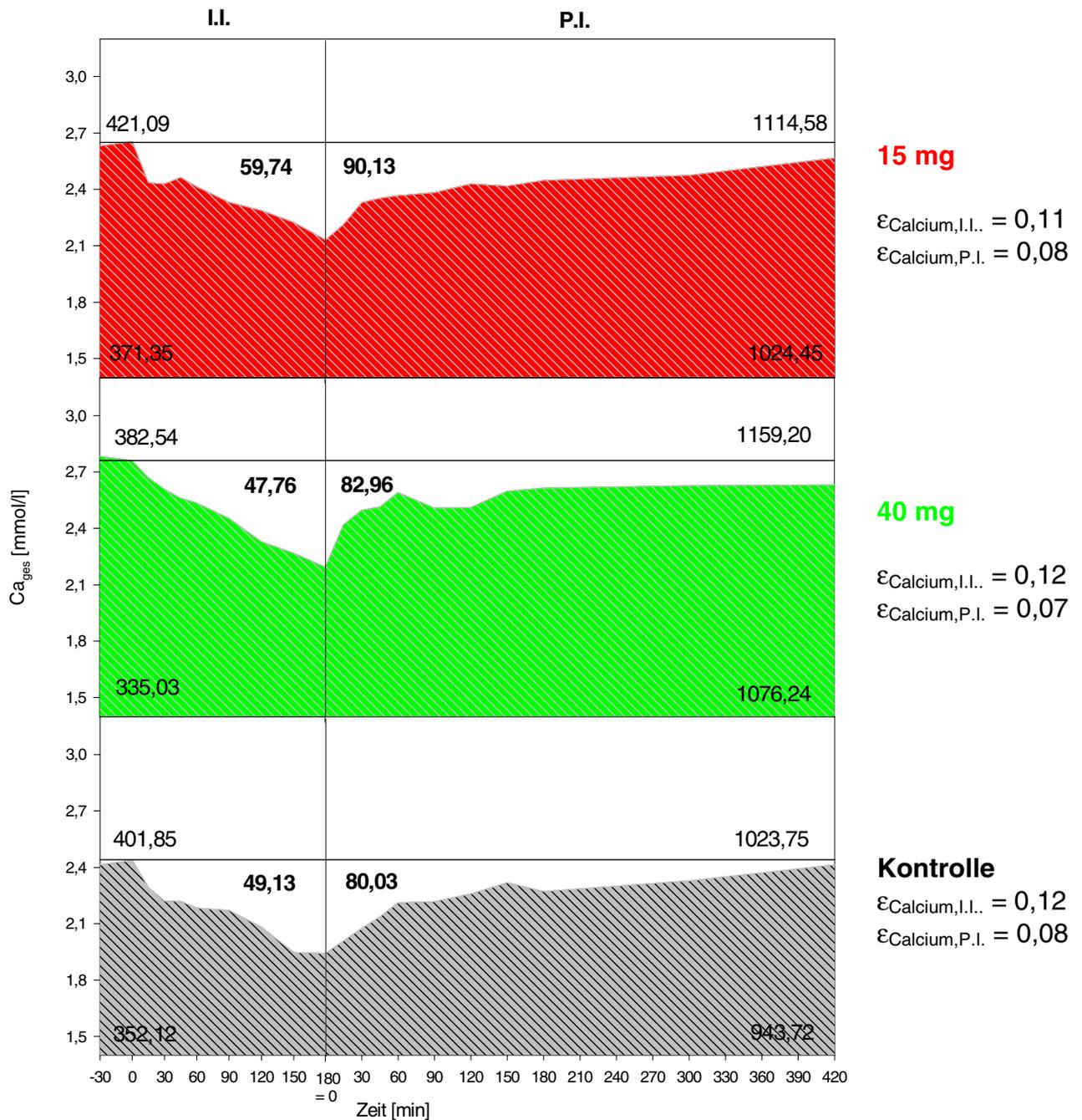
Bei der Gegenüberstellung der relativen Änderungen der Calciumkonzentrationen (**Abb. 49**) im Verhältnis zu ihrem Referenzwert verhalten sich die Mittelwerte beider Dosierungen sowie der Kontrollgruppe nahezu identisch. Bei keiner Dosierung konnte die durchschnittliche Calciumkonzentration das Ausgangsniveau im Zeitraum nach der Infusion wieder erreichen.



**Abb. 49:** Mittlere relative Änderung der Gesamtcalcium-Konzentration ( $\Delta Ca_{ges}$ ) während und nach der  $Na_2EDTA$ -Infusion. Der Zeitraum der Infusion ist grau unterlegt.

Vergleicht man für jede Kuh die Calciumkoeffizienten (**Abb. 50**) während einer Supplementierung mit dem Calciumkoeffizienten der Kontrolle, zeigen sich für Tag 10 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

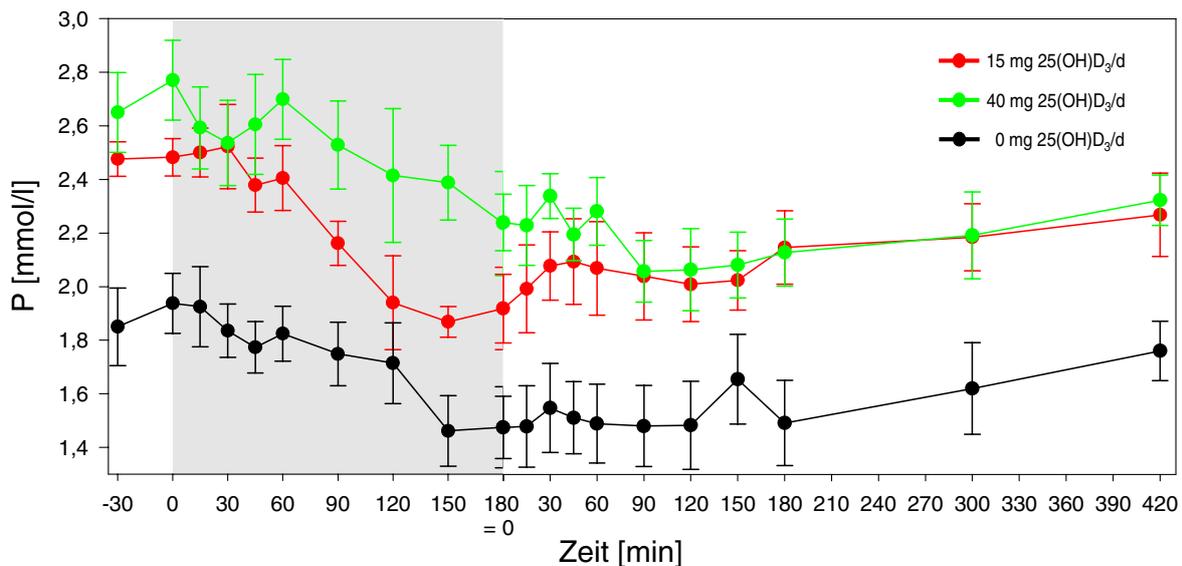
Auch bei Betrachtung der gemittelten Werte wird ein ähnliches Verhalten deutlich, so zeigt die hoch dosierte Gruppe wie auch die Kontrollgruppe während der Infusion einen identischen Calciumkoeffizienten  $\epsilon_{Calcium, I.I.} = 0,12$  und die niedrig dosierte Gruppe  $\epsilon_{Calcium, I.I.} = 0,11$ . Nach der Infusion liegt der Calciumkoeffizienten der 15-mg-Gruppe und der Kontrollgruppe im Mittel bei  $\epsilon_{Calcium, P.I.} = 0,08$ . Die 40-mg-Gruppe liegt mit  $\epsilon_{Calcium, P.I.} = 0,07$  nur knapp darunter.



**Abb. 50:** Calciumkoeffizienten  $\epsilon_{\text{Calcium}}$  während (I.I.) und nach der Infusion (P.I.) bezüglich der Mittelwerte von Tag 10, aufgeschlüsselt nach Dosierung. Dargestellt sind die Areas under the Curve (im gefärbten Bereich) sowie der Referenzbereich (auf der Referenzlinie) und der Differenzfläche (im ungefärbten Bereich unterhalb der Referenzlinie) in (mmol x min)/l.

## Phosphat

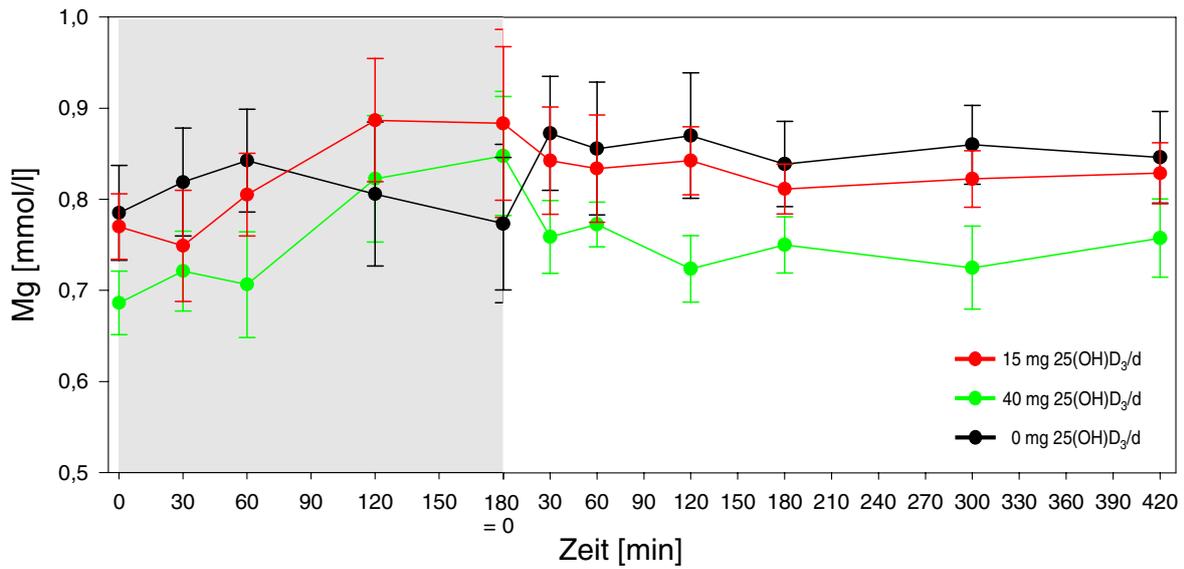
Die mittlere Phosphat-Konzentration an Tag 10 (**Abb. 51**) verhält sich analog zu Tag 3. Die Kontrolltiere haben im Mittel ein Ausgangsniveau von 1,94 mmol/l. Die 15-mg-Gruppe liegt 0,54 mmol/l darüber. Den höchsten Mittelwert zu Beginn der Infusion haben die 40 mg supplementierten Kühe mit 2,77 mmol/l. Während der dreistündigen Infusion fällt der Phosphatspiegel auf 1,48 mmol/l (Kontrolle), 1,92 mmol/l (15 mg) bzw. 2,24 mmol/l (40 mg). Mit Beginn der letzten 30 min der Infusion verlassen die Werte der Kontrollgruppe den unteren Referenzbereich. Im Zeitraum nach der Infusion steigen die mittleren Konzentrationen aller Gruppen wieder leicht an, jedoch erreicht kein Phosphatspiegel sein Ausgangsniveau. Die Kontrollgruppe erreicht im Durchschnitt fünf Stunden nach Infusionsende normale Phosphat-Konzentrationen.



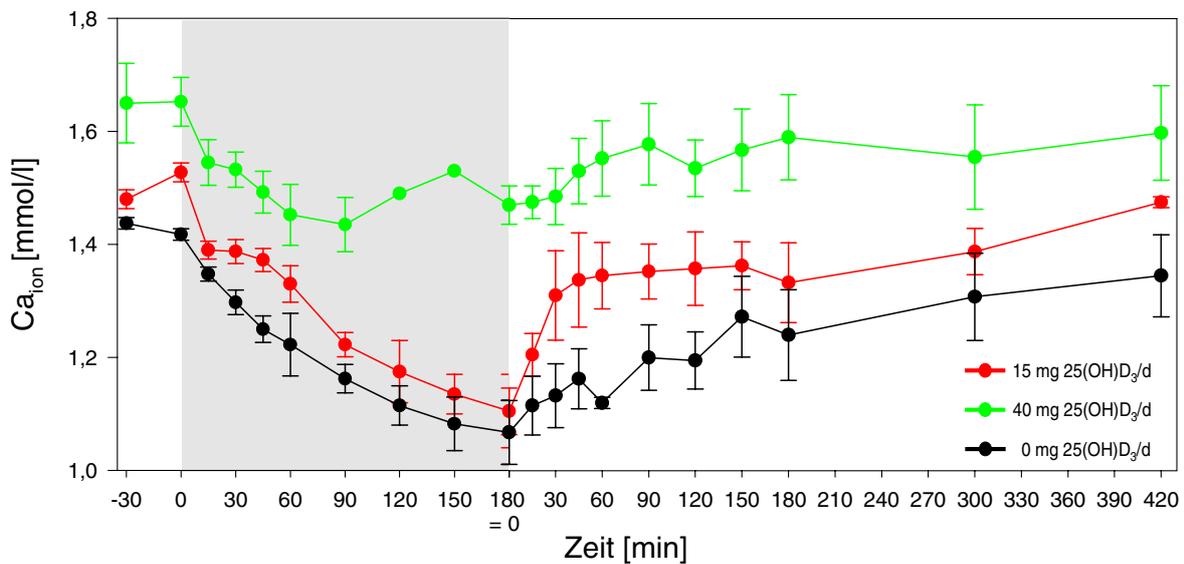
**Abb. 51:** Mittlere Phosphat-Konzentration (P)  $\forall$ S:E:M während und nach der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion. Der Zeitraum der Infusion ist grau unterlegt.

## Magnesium

Das Verhalten der mittleren Magnesium-Konzentrationen (**Abb. 52**) der einzelnen Gruppen am Tag 10 der Calciummobilisation unterscheidet sich wie schon am Tag 3 (**Abb.26**) kaum voneinander. Die Mittelwerte schwanken zwischen 0,71 mmol/l und 0,87 mmol/l. Im Mittel verlässt keine der Gruppen den Referenzbereich für Magnesium.



**Abb. 52:** Mittlere Magnesium-Konzentration (Mg)  $\forall$ S:E:M während und nach der Na<sub>2</sub>EDTA-Infusion. Der Zeitraum der Infusion ist grau unterlegt.



**Abb. 53:** Mittlere Konzentration ionisierten Calciums (Ca<sub>ion</sub>)  $\forall$ S:E:M. Die Anzahl der in die Statistik Eingang findenden Versuchstiere variiert entsprechend den Ausführungen. Der Zeitraum der Infusion ist grau unterlegt.

## Ionisiertes Calcium

Die mittleren Konzentrationen an ionisiertem Calcium (**Abb. 53**) der Kontrollgruppe und der 15-mg-Gruppe verhalten sich an Tag 10 ähnlich wie am Tag 3 des Calciummobilisierungsversuches. Lediglich die 40-mg-Gruppe liegt mit ihrem Ausgangswert von 1,65 mmol/l deutlich über dem Ausgangswert von Tag 3. Bei der Beurteilung des Kurvenverlaufes der 40-mg-Supplementierung muss in Betracht gezogen werden, dass sich ab der neunzigsten Infusionsminute lediglich eins der untersuchten Tiere noch im Versuch befindet. Bei der 15-mg-Gruppe sind nach 90 Minuten Infusion nur noch zwei Tiere im Versuch. Die Kontrollgruppe besteht über den gesamten Zeitraum des Versuches aus vier Tieren.

## Zusammenfassung der Ergebnisse des zehnten Tages der Calciummobilierung

Folgende Effekte der 25(OH)D<sub>3</sub>-Supplementierung wurden bezüglich der Mittelwerte bei den Versuchstieren am zehnten Tag des Calciummobilisierungsversuches beobachtet:

**Tab. 31:** Tabellarische Zusammenfassung des allgemeinen und relativen Verhaltens der gemessenen Elektrolytspiegel am zehnten Tag bei den Versuchsserien der Calciummobilisierung

Verhalten...	$\Delta Ca_{ges}$	P	Mg
<b>während der Infusion</b>			
...allgemein	↓	↓	const.
<b>...relativ zur Kontrolle (K)</b>			
15-mg-Dosis	$\Delta Ca_{ges} = \Delta Ca_{ges}(K)$	$P > P(K)$	$Mg = Mg(K)$
40-mg-Dosis	$\Delta Ca_{ges} = \Delta Ca_{ges}(K)$	$P \gg P(K)$	$Mg = Mg(K)$
<b>nach der Infusion</b>			
...allgemein	↑	↑	const.
<b>...relativ zur Kontrolle (K)</b>			
15-mg-Dosis	$\Delta Ca_{ges} = \Delta Ca_{ges}(K)$	$P > P(K)$	$Mg = Mg(K)$
40-mg-Dosis	$\Delta Ca_{ges} = \Delta Ca_{ges}(K)$	$P \gg P(K)$	$Mg = Mg(K)$

### 4.3 Vorzeitiger Abbruch der Infusion

Zeigte ein Versuchstier klinische Anzeichen der Hypocalcämie wurde die Infusion vorzeitig abgebrochen (**Tab. 32**). Die betroffenen Kühe zeigten vor dem Abbruch folgende Symptomatik in chronologischer Folge:

- Unruhe
- abwechselnde Entlastung der Hintergliedmaße („Trippeln“)
- fibrilläre Muskelzuckungen, zunächst in der Schultergegend, dann in der Flanke.

Der Zeitpunkt des Abbruchs wurde durch die subjektive Stärke der Symptomatik bestimmt. Nach erster Beobachtung der Symptomatik wurde noch mindestens 5 min abgewartet. Kein Versuch wurde abgebrochen, bevor das Tier nicht deutliche Muskelzuckungen zeigte.

Nur eine Infusion musste am dritten Tag des Calciummobilisierungsversuches abgebrochen werden. Dies geschah bei Kuh 8 bei einer täglichen Supplementierung von 15 mg 25(OH)D<sub>3</sub>. Insgesamt sieben Infusionen mussten an Tag 10 des Versuches abgebrochen werden, davon vier bei 40-mg-Dosierung, zwei bei 15 mg und eine ohne Supplementierung. Die Spannweite der Calciumkonzentration zum Zeitpunkt des Infusionsabbruchs reicht von 2,77 mmol/l (!) bis 2,06 mmol/l.

**Tab. 32:** Tabellarische Zusammenfassung des vorzeitigen Abbruchs der Infusion.

Kuh	Tag	25(OH)D <sub>3</sub> Dosierung (mg)	Abbruch- zeitpunkt (min)	Calciumkonzentration (mmol/l)	
				t = 0 min	Abbruch
1	10	0	60	2,46	2,06
1	10	40	90	2,86	2,77
5	10	40	90	2,84	2,51
6	10	40	90	2,68	2,39
7	10	15	90	2,66	2,25
8	3	15	90	2,50	2,38
8	10	15	90	2,37	2,17
8	10	40	90	2,73	2,61