

Aus der Klinik für Klautiere  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Effekt einer zusätzlichen Kalziumgabe und/oder der Variation des  
Milchentzuges auf die Wirkung einer Anionenration zur Prophylaxe  
der Hypokalzämie von Milchkühen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Johannes Prußeit  
Tierarzt  
aus Günzburg

Berlin 2016  
Journal-Nr.: 3912

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Manfred Fülll  
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Handler

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows, hypocalcaemia, cattle feeding, animal husbandry, milking, cow lactation, dry period, anions, calcium, salts, cholecalciferol

Tag der Promotion: 28.09.2016

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-757-6

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2016**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2016

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

Meiner Familie



## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Literaturübersicht.....	3
2.1.	Kalziumhomöostase bei Säugetieren .....	3
2.2.	Gebärparese der Milchkuh .....	4
2.3.	Subklinische Hypokalzämie der Milchkuh .....	6
2.4.	Besonderheiten beim Wiederkäuer .....	7
2.5.	Referenzwerte für die Blutserumkalziumkonzentration.....	7
2.6.	Tagesdynamik in der Blutserumkalziumkonzentration.....	8
2.7.	Einflüsse auf die Blutserumkalziumkonzentration.....	9
2.7.1.	Einfluss der Laktationszahl .....	9
2.7.2.	Orale Verabreichung von Kalzium .....	10
2.7.3.	Intravenöse Applikation von kalziumhaltigen Lösungen .....	15
2.7.4.	Orale Verabreichung eines Kalbetrunkes.....	17
2.7.5.	Variationen in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz.....	18
2.7.6.	Vitamin-D <sub>3</sub> -Applikation prae partum .....	19
3.	Material und Methoden .....	21
3.1.	Tiere, Betrieb und Untersuchungszeitraum.....	21
3.2.	Blutprobengewinnung .....	22
3.3.	Einteilung der Untersuchungsgruppen und statistische Auswertung .....	22
3.3.1.	Deskriptive Analyse des Datensatzes .....	23
3.3.2.	Vergleich der Blutentnahmegefäße .....	23
3.3.3.	Einfluss der Laktationszahl .....	24
3.3.4.	Variation der Kalziumgabe.....	24
3.3.5.	Orale Verabreichung eines Kalbetrunkes post partum .....	24
3.3.6.	Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz.....	25
3.3.7.	Direkter Einfluss des Milchentzuges.....	26
3.3.8.	Einfluss einer Vitamin-D <sub>3</sub> -Injektion prae partum .....	26
3.4.	Labordiagnostik.....	26
4.	Ergebnisse.....	27
4.1.	Deskriptive Analyse des Datensatzes .....	27
4.2.	Vergleich der Blutentnahmegefäße .....	30
4.3.	Einflüsse auf die Blutserumkalziumkonzentration.....	30
4.3.1.	Einfluss der Laktationszahl .....	30
4.3.2.	Einfluss unterschiedlicher Kalziumgaben.....	36
4.3.2.1.	Kühe der dritten und vierten Laktation im Vergleich mit Kalziumbolus und ohne Kalziumgabe .....	39
4.3.3.	Orale Verabreichung eines Kalbetrunks post partum .....	43

4.3.3.1.	Einfluss des oralen Kalbetrunks .....	43
4.3.3.1.1.	Untersuchungsgruppe ohne Bolus unterschieden nach Kalbetrunkgabe	46
4.3.3.1.2.	Untersuchungsgruppe mit Bolus unterschieden nach Kalbetrunkgabe ...	49
4.3.4.	Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz.....	51
4.4.	Direkter Einfluss des Milchentzuges.....	54
4.5.	Einfluss einer Vitamin-D <sub>3</sub> -Injektion prae partum .....	55
5.	Diskussion .....	58
5.1.	Tiere, Material und Methoden.....	58
5.2.	Statistische Auswertung .....	59
5.3.	Referenzwerte für die Blutserumkalziumkonzentration.....	59
5.4.	Tagesdynamik in der Blutserumkalziumkonzentration.....	61
5.5.	Blutentnahmegefäße.....	61
5.6.	Einflussfaktoren auf die Serumkalziumkonzentrationen .....	62
5.6.1.	Einfluss der Laktationszahl .....	62
5.6.2.	Einfluss unterschiedlicher Kalziumgaben .....	63
5.6.2.1.	Orale Verabreichung von Kalzium.....	63
5.6.2.2.	Intravenöse Applikation von kalziumhaltigen Lösungen .....	65
5.6.3.	Orale Verabreichung eines Kalbetrunkes.....	68
5.6.4.	Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz.....	69
5.7.	Direkter Einfluss des Milchentzuges.....	69
5.8.	Einfluss einer Vitamin-D <sub>3</sub> -Injektion prae partum .....	71
6.	Schlussfolgerungen.....	72
7.	Zusammenfassung.....	74
8.	Summary .....	76
9.	Literaturverzeichnis .....	78
Anhang	.....	92
Danksagung	.....	98
Selbstständigkeitserklärung	.....	99



## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ADC	Alert Downer Cow
ANOVA	Analysis of Variance
DCAD	Dietary Cation Anion Difference
df	Freiheitsgrad
F	F-Wert
Hg	Quecksilbersäule
IE	internationale Einheit
LSD	Least Significant Difference
meq	Milligrammäquivalent
n	Stichprobenzahl
p	Signifikanz
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
s	Standardabweichung
T	T-Wert
TM	Trockenmasse
V.	Vene
$\bar{x}$	Mittelwert

## 1. Einleitung

In der modernen Milchviehhaltung steht die Kostenoptimierung für die Betriebe immer mehr im Vordergrund. Seit dem Wegfall der Milchquote am 31.03.2015 wird Milch auf dem freien Markt nach dem Prinzip von Angebot und Nachfrage gehandelt. Im Zuge dessen werden prophylaktische Maßnahmen zur Gesunderhaltung des gesamten Bestandes immer wichtiger, denn Produktionskrankheiten verursachen ökonomische Verluste (Mulligan et al., 2008). Ein Fall an leichter Gebärpärese kostete einem Betrieb 1997 bereits 140 DM, ein schwerer Fall 431 DM und ein Fall mit Totalverlust des Tieres 5900 DM (Kossaibati et al., 1997). In die Kalkulation mit einbezogen waren die Präparate, die Arbeitszeit des Landwirtes, des Tierarztes und der geschätzte Milchverlust durch die Krankheit. Inzwischen dürften die Kosten bereits nur durch die allgemeine Inflation deutlich gestiegen sein.

Da die Inzidenz von Gebärpärese bei 5 - 10 % (Houe et al., 2001) liegt, sind viele Betriebe um eine effektive Prophylaxe bemüht. Kühe, die an Gebärpärese erkrankt sind, weisen ein zwei bis sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Dystokie, Nachgeburtsverhaltung und Metritis auf als gesunde Kühe (Erb et al., 1985). Daraus entstehen enorme Folgekosten. Derzeit werden das peripartale Verabreichen von kalziumhaltigen Gelen und eine niedrige DCAD in der späten Trockensteherration als die besten Methoden zur Prophylaxe der Gebärpärese erachtet (Sorensen et al., 2002).

Der Anteil an Kühen mit subklinischer Hypokalzämie post partum liegt mit bis zu 54 % (Reinhardt et al., 2011) bedeutend höher und der daraus resultierende, wirtschaftliche Schaden dürfte beträchtlich höher sein als bei Tieren mit klinischer Gebärpärese.

Jessen (2010) zeigte auf einem großen Milchviehbetrieb, dass die Inzidenz von Gebärpärese und subklinischer Hypokalzämie durch den Einsatz einer anionenreichen Ration mit 0 meq/kg TM in der späten Trockensteherphase signifikant gesenkt werden konnte. Er konnte die subklinische Hypokalzämie bei pluriparen Tieren von 74 % zum Zeitpunkt der Kalbung und 55 % einen Tag post partum auf 57 % zum Zeitpunkt der Kalbung und 42 % post partum senken. Die Gebärpäreseinzidenz nahm durch den Einsatz der sauren Salze von 10,2 % auf 6,3 % ab.

Um die Prophylaxemethoden weiter verbessern zu können, ist die Kenntnis der Dynamik der Serumkalziumkonzentration post partum von großer Wichtigkeit. Da auf Grund von Stoffwechselbelastung und Akzeptanz der Tiere dem DCAD-Konzept Grenzen gesetzt sind, sind zusätzliche Behandlungsmethoden notwendig, um die Inzidenz von Gebärpärese und subklinischer Hypokalzämie weiter senken zu können.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, einen Überblick über den physiologischen Verlauf der Serumkalziumkonzentration in den ersten 24 Stunden post partum von Tieren aller Laktationen zu bekommen und einen Einfluss möglicher Faktoren wie Tageszeit oder Milchentzug zu erkennen. Des Weiteren wurden verschiedene praktikable Kalziumgaben wie die orale Verabreichung eines Kalziumbolus, eines kalziumhaltigen Kalbetrunkes, die intravenöse Kalziumbehandlung, die Variation des Ausmelkungsgrades und der Melkfrequenz post partum durchgeführt. Außerdem wurde der Einfluss einer praepartalen Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion auf die Serumkalziumkonzentration post partum analysiert. Die Serumkalziumkonzentration wurde in den ersten 24 Stunden post partum alle zwei Stunden gemessen. Es sollten auf einem Betrieb mit anionenreicher Fütterung folgende Fragestellungen geklärt werden:

- Welchen Einfluss hat die Laktationszahl auf die Serumkalziumkonzentration?
- Wie wirken sich einmalige Kalziumgaben zum Zeitpunkt der Geburt auf die Serumkalziumkonzentration aus?
- Hat eine Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz post partum Auswirkungen auf die Serumkalziumkonzentration?
- Beeinflusst eine einmalige Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion fünf bis sieben Tage vor dem errechneten Kalbetermin die Serumkalziumkonzentration?

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Kalziumhomöostase bei Säugetieren

Die meisten Säugetiere regulieren ihre Serumkalziumkonzentration in einem Bereich von 2,25 - 2,5 mmol/l (entsprechend 9 - 10 mg/dl) (Horst et al., 2005).

Für die kurzfristige Regulation reicht erhöhte Ausscheidung von Kalzium über Darm und Niere aus. Langfristig wird die Kalziumhomöostase über Einlagerung und Freisetzung von Kalzium aus dem skelettalen System aufrecht erhalten (Fleet, 2006).

Die Erhöhung der Serumkalziumkonzentration wird hauptsächlich über Parathormon (PTH) und dem davon regulierten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> gesteuert. Parathormon führt zu einer vermehrten Resorption von Kalzium aus dem Darm und Rückresorption von Kalzium aus dem glomerulären Filtrat (Schröder et al., 2006).

Bei Hyperkalzämie unterdrückt der Calcium-Sensing-Receptor (CaSR) die Sekretion von Parathormon, Calcitonin wird ausgeschüttet und die renale Ausscheidung von Kalzium gesteigert (Fudge et al., 2004).

Parathormon reguliert zudem bei entsprechender 1,25-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration im Blut die 24-Hydroxylase Expression (Armbrecht et al., 1998) und senkt deren Aktivität (Henry et al., 1984), anorganisches Phosphat steigert diese (Wu et al., 1996). Die 24-Hydroxylase ist am Abbau von 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> beteiligt (Christakos et al., 2003).

Provitamin D<sub>3</sub> (7-Dehydrocholesterol) wird über die Nahrung aus dem Darm aufgenommen. Wird die Haut UV-Licht aus der Sonneneinstrahlung ausgesetzt, wird es photolytisch zu Prävitamin D<sub>3</sub> umgewandelt. Darauf folgt die thermische Isomerisation zu Vitamin D<sub>3</sub> (Holick et al., 1977).

In der Leber wird Vitamin D<sub>3</sub>, durch mitochondriale und microsomale Vitamin-D-25-Hydroxylasen katalysiert, zu 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (Calcidiol) umgewandelt (Cheng et al., 2003).

In einer weiteren Reaktion wird 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in der Niere zu 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol) umgewandelt (Fraser et al., 1970), der aktiven Form des Vitamin D<sub>3</sub>. Katalysiert wird die Reaktion durch die renale 1 $\alpha$ -Hydroxylase. Veränderungen in der Serumkalziumkonzentration durch alimentäres Kalzium oder sich verändernde Parathormonkonzentrationen regulieren das Enzym (Omdahl et al., 1972).

Im Knochen differenzieren sich Knochenmark-Stammzellen Calcitriol-abhängig zu Osteoklasten und zu Osteoblasten mit Vitamin-D-Rezeptoren (Murray et al., 2008).

Calcitriol bindet an den Vitamin-D-Rezeptor, welcher das RANK-Rezeptor/RANK-Liganden System aktiviert (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B). Dadurch wandeln sich Präosteoklasten in reife Osteoklasten um, welche die Kalzium- und Phosphorkonzentration im Blutserum erhöhen. Zusätzlich wird die Mineralisation des Skelettes unterstützt (Holick, 2007).

In Darm wird Calcitriol durch rezeptorgesteuerte Endocytose in die Zielzellen aufgenommen. Dort bindet es an Intrazelluläre-Vitamin-D-Bindende-Proteine (IDBPs) (Adams et al., 2004) und an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Der besetzte VDR bindet an „direct-repeat-response-elements“ (DR-3) in der Promotorregion der Zielgene und stimuliert oder unterdrückt die Transkription. Als Ligand wird ein Protein aus der Retinoid-Rezeptorgruppe (RXR) benötigt (DeLuca et al., 1998). Calcitriol führt über Aktivierung der Genexpression zur vermehrten Bildung von Calbindin-D<sub>9k</sub>, Vitamin-D-Rezeptoren im Duodenum, zwei Isoformen von Plasmamembran Ca-ATPasen (PMCA1 und PMCA4) (Yamagishi et al., 2006) und epithelialen, luminalen Kalziumkanälen (TRPV5 und TRPV6). Letztere wurden bisher bei Wiederkäuern nur im Pansen und Dünndarm von Schafen nachgewiesen (Wilkins, 2006). Basolateral führt Vitamin D<sub>3</sub> zum vermehrten Transport von Kalzium gegen einen Konzentrationsgradienten aus der Zelle durch Mg-abhängige Ca-ATPasen (Bronner, 1987). Kalzium wird im Darm entweder trans- oder parazellulär resorbiert (Hoenderop et al., 2005).

Calbindin-D<sub>9k</sub> hat eine höhere Affinität zu ionisiertem Kalzium als die luminalen kalziumbindenden Proteine des Darmepithels. Es erleichtert den Transport von Kalzium durch das Zytosol (Johnson et al., 1994). Die Genexpression für Calbindin-D<sub>9k</sub> nimmt im Duodenum von proximal nach distal ab (Yamagishi et al., 2002). Akhter et al. (2007) machten mit Knockout-Mäusen ohne die Fähigkeit, Calbindin-D<sub>9k</sub> zu bilden, Versuche. Die Tiere waren auch ohne dieses Protein in der Lage, durch Vitamin D induziert Kalzium aus dem Darm zu resorbieren. Die genaue Funktion von Calbindin-D<sub>9k</sub> im Organismus ist weiter umstritten.

Direkt nach der Kalbung hängt die Kalziumhomöostase bei Kühen hauptsächlich von der gastrointestinalen Resorption ab, da die Steigerung der Freisetzung aus dem skelettalen System mehr als eine Woche dauern kann (Liesegang et al., 1998; Ramberg et al., 1984; Horst et al., 1983).

## **2.2. Gebärparese der Milchkuh**

Je nach Milchmenge und Laktationsstadium muss sich der Organismus auf einen unterschiedlichen Kalziumbedarf einstellen. In der Trockenstehphase wird viel Kalzium für die Ausbildung des skelettalen Systems des Kalbes benötigt. Um den Zeitpunkt der Kalbung steigt der Kalziumbedarf nochmals an, da die Laktation einsetzt.

Die Gebärparese, oder auch hypokalzämische Gebärlähmung, ist eine akute Störung des Kalziumstoffwechsels. Sie tritt meist kurz nach der Kalbung auf (Martig, 2002).

Der gesamte Plasmapool einer 600 kg Kuh an Kalzium entspricht etwa 3 g, der extrazelluläre Pool beläuft sich auf circa 8 - 9 g Kalzium. Viele Tiere produzieren pro Tag Kolostrum bzw. Milch, die insgesamt etwa 20 - 30 g Kalzium enthalten (Goff, 2000). Frühere Vermutungen, dass die Gebärparese unabhängig vom Kalziumverlust durch die Milchsynthese auftritt, konnten Goff et al. (2002b) erfolgreich widerlegen. Sie wiesen statistisch gesichert nach, dass mastektomierte Tiere keine Hypokalzämie oder Anzeichen von Gebärparese nach der Geburt entwickeln.

Dem plötzlich erhöhten Bedarf an Kalzium nach der Geburt ist der Stoffwechsel mancher Kühe nicht gewachsen. Sie entwickeln eine starke Hypokalzämie und brauchen eine intravenöse Kalziumbehandlung, um zu überleben (Horst et al., 2005). Hierbei spricht man von primärem Festliegen. Ziel der intravenösen Kalziumgabe ist es, das Übergehen in sekundäres und endgültiges Festliegen zu vermeiden. Dabei kommt es zunächst zu Druckschädigung oder Ischämie von Muskeln und Nerven und schließlich zur Ruptur von Muskeln und Bändern (Staufenbiel, 1999a).

Houe et al. (2001) geben die Inzidenz von Gebärparese mit ungefähr 5 - 10 % an. Bei  $\geq 30$  % Kühen mit partaler Hypokalzämie und  $\geq 8$  % mit klinischer Gebärparesesyndromatik bei multiparen Kühen im Betrieb besteht dringender Handlungsbedarf. Erstkalbinnen haben nur ein geringes Risiko, an klinischer Gebärparese zu erkranken (Cook et al., 2006b). Als Folge einer Erkrankung an Gebärparese treten vermehrt Dystokie, Nachgeburtsverhaltung und Metritis auf (Erb et al., 1985).

Goff et al. (1995) konnten bei Jersey-Kühen in keinem Gestationsstadium einen Unterschied der Zahl an Vitamin-D-Rezeptoren zwischen Probanden mit und ohne Milchfiebersymptomatik feststellen. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypokalzämie und Variationen im Vitamin-D-Rezeptor-Allel konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Deiner et al., 2012).

Horst et al. (1978) und Horst et al. (1977) berichten, dass Gebärparese kein Ergebnis von insuffizienter Synthese oder Sekretion von 1,25-Dihydroxyvitamin D ist.

Goff et al. (1989) stellten jedoch fest, dass die Plasma 1,25-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub>-Konzentrationen bei partischen Kühen erst mit 24 - 48 Stunden Verzögerung zunahmen.

Mayer et al. (1975) vermuten, dass partale Hypokalzämie mit einer verminderten präpartalen Sekretion von Calcitonin zusammenhängen könnte.

Abhängig vom Säure-Basen-Status des Tieres ist die Serumkalziumkonzentration während einer Azidose höher, während einer Alkalose niedriger (Goff, 2004). Metabolische Alkalose

(beispielsweise durch Futter mit hohem Kaliumgehalt) führt zu einer Formveränderung im Parathormonrezeptorprotein, Magnesiummangel stört die Funktion des Adenylylcyclase-Komplexes (Goff, 2008).

Auf dieser Tatsache basiert das DCAD-Konzept, das alimentär zu einer leichten metabolischen Azidose in der späten Trockenstehphase und peripartal zu höheren Gehalten an ionisiertem Kalzium im Blut führt. So lässt sich die Inzidenz von Milchfieber auf bis zu 3,2 % senken (Charbonneau et al., 2006). Höhere Magnesiumgehalte und niedrige Kalziumgehalte senken direkt die Inzidenz von Milchfieber, die starken Ionen Kalium und Schwefel beeinflussen das Risiko für die Entstehung von Milchfieber über die DCAD-Gleichung (Lean et al., 2006). Staufenbiel (2000) empfiehlt zur Berechnung die Gleichung  $DCAD = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + S^{2-})$  nach Ender et al. (1971). Dabei wirkt Chlorid ungefähr 1,6fach azidifizierender als Sulfat. In einer Konzentration von 2 Eq/d verfüttert, lässt sich die Potenz der Anionenquellen wie folgt ordnen: Salzsäure > Ammoniumchlorid > Kalziumchlorid > Kalziumsulfat > Magnesiumsulfat > Schwefel (Goff et al., 2004).

Weitere gängige Methoden zur Prophylaxe der Gebärpause sind die Fütterung einer kalziumarmen Ration in der Trockenstehphase (Kichura et al., 1982) und die peripartale orale Verabreichung von kalziumhaltigen Präparaten (Oetzel, 2013).

### **2.3. Subklinische Hypokalzämie der Milchkuh**

Die klinisch manifeste Form der Hypokalzämie in Form der Gebärpause stellt mit ihren ökonomischen Verlusten nur die Spitze eines Eisberges aus Krankheitskomplexen dar. Größere Verluste entstehen als Folge der wesentlich häufiger auftretenden, subklinischen Hypokalzämie, die aufgrund mangelnder Offensichtlichkeit jedoch nur schwer erfassbar sind (Staufenbiel, 1999c).

Subklinische und klinische Hypokalzämie führen zu peripartaler Immunsuppression (Kimura et al., 2006). Ebenso beeinträchtigen sie den Metabolismus und die Futteraufnahme (Martinez et al., 2014). Zudem sind niedrige Serumkalziumwerte zum Zeitpunkt der Geburt stark assoziiert mit Milchverlusten und Beeinträchtigung der Fertilität in der Früh-laktation (Chapinal et al., 2012a).

Massey et al. (1993) ermittelten, dass Kühe mit Hypokalzämie zum Zeitpunkt der Geburt ein 4,8fach höheres Risiko für das Auftreten einer linksseitigen Labmagenverlagerung aufweisen. Jawor et al. (2012) wiesen in den ersten vier Wochen post partum eine 5,7 kg/Tag höhere Milchleistung bei Kühen mit subklinischem Milchfieber nach, Kühe der dritten Laktation gaben sogar über 280 Laktationstage mehr Milch. Sie stellen jedoch klar, dass sie trotzdem durch

subklinische Hypokalzämie ein erhöhtes Risiko für peripartale Krankheiten sehen. Gild et al. (2015) sehen in Israel hingegen durch postpartale subklinische Hypokalzämie keine Beeinträchtigung der Produktions- und Reproduktionsparameter bei Milchkühen. Für sie besteht kein Grund für den Einsatz von kalziumhaltigen Fütterungsadditiven, solange die Milchfieberinzidenz im Normbereich bleibt. Bei in den USA gehaltenen Kühen wiesen Chamberlin et al. (2013) eine erhöhte Fettmobilisation bei hypokalzämischen Tieren post partum nach. Ebenso nehmen hypokalzämische Tiere weniger Futter auf und die Pansenaktivität nimmt ab (Hansen et al., 2003).

#### **2.4. Besonderheiten beim Wiederkäuer**

Wiederkäuer sind die einzige Spezies, die peripartal Lähmungserscheinungen aufgrund von Hypokalzämie erleiden (Horst, 1986).

Im Pansen existieren aktive und passive Mechanismen zur Kalziumresorption, wobei die aktiven Mechanismen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Unter bestimmten Umständen kann durch die Resorption von Kalzium aus dem Pansen ein Teil des täglichen Kalziumbedarfes gedeckt werden (Ricken, 2005). Einen wesentlichen Anteil an der präintestinalen Resorption hat der Kalziumgehalt im Futter. Ist dieser entsprechend hoch, wird das meiste Kalzium bereits vor dem Dünndarm resorbiert (Khorasani et al., 1992). Dies unterscheidet die Wiederkäuer konkret von den Monogastriern.

#### **2.5. Referenzwerte für die Blutserumkalziumkonzentration**

Alle hier genannten Referenzwerte beziehen sich auf das Gesamtkalzium im Serum. Da dieser Wert im Vergleich zum ionisierten Kalzium technisch einfacher zu bestimmen ist, wird er in der Praxis häufiger verwendet. Dumelin (2005) wies eine hochsignifikante Korrelation zwischen Gesamtkalzium und ionisiertem Kalzium nach. Demnach liegen 56,3 % des Gesamtkalziums in ionisierter Form vor.

Die Serumkalziumkonzentration von zweijährigen und älteren gesunden Tieren liegt bei 2,1 - 2,67 mmol/l (Lumsden et al., 1980).

Horst et al. (2003) beschreiben, dass ab einer extrazellulären Plasmakalziumkonzentration von 1 - 1,25 mmol/l neuromuskuläre Funktionen gestört werden und das Tier die klinische Symptomatik des Milchfiebers zeigt. Reinhardt et al. (2011) sprechen ab Kalziumwerten <2,0 mmol/l von subklinischer Hypokalzämie, Martinez et al. (2012) sobald innerhalb der

ersten drei Laktationstage ein gemessener Serumkalziumwert  $\leq 2,14$  mmol/l ist. Oetzel (2004) und Cook et al. (2006a) bezeichnen Werte  $< 2,0$  mmol/l als partale Hypokalzämie.

Klimiene et al. (2005) untersuchten verschiedene Gruppen an Tieren. Gesunde Tiere wiesen Kalziumkonzentrationen von 2,39 mmol/l ( $\pm 0,025$ ) auf. Tiere mit Gebärparese hatten Werte von 1,89 mmol/l ( $\pm 0,46$ ).

Chapinal et al. (2012b) führten eine Studie mit 2365 Holstein-Friesian Kühen durch. Sie setzten den Schwellenwert zur physiologischen Konzentration auf 2,1 mmol/l.

In der Praxis wäre es hilfreich, aufgrund bestimmter Serumelektrolytparameter eine Voraussage bezüglich der Therapierbarkeit von Tieren mit Gebärparesesyndromatik machen zu können. Es gibt häufig Tiere, die aufgrund klinisch gesicherter Diagnose gegen Gebärparese behandelt werden, jedoch nicht auf die erste Therapie ansprechen. Sie werden im Englischen „Alert Downer Cows“ (ADC) genannt. ADCs bleiben auch nach der ersten Behandlung paretisch, haben aber völlig ungestörtes Sensorium. Menard et al. (2007) wiesen statistisch gesichert nach, dass Tiere mit Serumkalziumkonzentrationen  $\geq 1,7$  mmol/l vor der Initialbehandlung ein 14fach höheres Risiko aufwiesen, eine ADC zu werden als Tiere mit Konzentrationen  $< 1,7$  mmol/l.

## **2.6. Tagesdynamik in der Blutserumkalziumkonzentration**

Stämpfli et al. (1980) wiesen einen signifikanten Einfluss der Tageszeit auf die Höhe der Serumkalziumkonzentration nach. Demnach sanken die Konzentrationen morgens um 8.00 Uhr und abends um 20.00 Uhr auf ihre niedrigsten Werte ab, lagen aber dauerhaft über 2,1 mmol/l. Als Probanden dienten Tiere aus allen Laktationsdritteln.

Thurmann (2012) entnahm über 24 Stunden kontinuierlich Blutproben von Tieren aller Gestationsstadien und Altersgruppen und konnte keine Tagesdynamik in der Serumkalziumkonzentration belegen. Es lagen jedoch dauerhaft alle Tiere im Serumkalziummittelwert über 2,0 mmol/l, die niedrigsten Werte zeigten Tiere in der Kolostralphase.

Zechner (2008) beschreibt einen Abfall der Serumkalziumkonzentration post partum, der nach 24 Stunden seinen Tiefpunkt von 1,69 - 1,79 mmol/l erreicht. Dies entspricht dem Beginn der Kolostralphase. Ähnliche Ergebnisse ergaben Untersuchungen von Quiroz-Rocha et al. (2009) mit dem niedrigsten Wert post partum bei 1,64 mmol/l.

Wu et al. (2008) verfütterten 14 Tage prae partum vier verschiedene Rationen von -150, -50, +50 und 150 mEq DCAD. Die Serumkalziumkonzentrationen aller Tiere sanken zur Kalbung

hin kontinuierlich ab, erreichten mit 2,08 mmol/l am Tag der Kalbung ihren Tiefpunkt und stiegen danach wieder stetig an. Sie konnten nachweisen, dass Tiere mit negativer DCAD im Futter signifikant höhere Kalziumkonzentrationen im Serum hatten, als Tiere mit positiver DCAD.

Blanc et al. (2014) verglichen Tiere mit einer intravenösen Kalziumgabe post partum mit Tieren, die eine orale Kalziumgabe erhielten, und Tieren, die gar keine Kalziumbehandlung hatten. Tiere mit intravenöser Kalziumbehandlung haben eine Stunde nach der Infusion ihre maximale Serumkalziumkonzentration. Darauf folgt ein Rückgang, der 20, 24 und 36 Stunden nach der Behandlung niedriger als der der Tiere mit oraler Behandlung liegt. Braun et al. (2012b) beschreiben einen Anstieg in den hyperkalzämischen Bereich bereits 10 Minuten nach Infusionsbeginn. Die Hyperkalzämie dauerte 60-90 Minuten, die Tiere blieben 4 - 6 Stunden normokalzämisch und waren nach 5 - 7 Stunden wieder hypokalzämisch. Zulliger (2008) entnahm Blutproben im Zeitraum von 0 - 72 Stunden post partum und direkt post infusionem bei Tieren mit Gebärdparese, die mit Kalziumborogluconat behandelt worden waren. Die Tiere waren nach fünf Stunden wieder hypokalzämisch (<2,0 mmol/l) und erreichten erst nach 72 Stunden eine normokalzämische Serumkalziumkonzentration. Diese Untersuchungen stellen den größten Nachteil der intravenösen Kalziumbehandlung dar. Die Tiere werden durch die Infusion stark hyperkalzämisch und entwickeln danach eine Hypokalzämie, die aus der Gegenregulation des Stoffwechsels auf die Hyperkalzämie resultiert (Blanc et al., 2014; Braun et al., 2009).

Braun et al. (2008) führten Behandlungen mit oral verabreichtem Kalziumchlorid und Natriumphosphat im Vergleich zu Tieren ohne Behandlung nach der Kalbung durch. Alle Tiere waren während der ersten 72 Stunden hypokalzämisch. Erst nach 96 Stunden war die Serumkalziumkonzentration aller Probanden wieder bei Werten >2,00 mmol/l. Die Behandlungen führten zu keinen signifikanten Unterschieden in der Tagesdynamik der Serumkalziummittelwerte.

## **2.7. Einflüsse auf die Blutserumkalziumkonzentration**

### **2.7.1. Einfluss der Laktationszahl**

Die Serumkalziumkonzentration ist bei Kälbern am höchsten. Diese nimmt bis zur ersten Kalbung kontinuierlich ab (Berglund et al., 1983).

Die Serumkalziumkonzentration ist um den Zeitpunkt der Kalbung im Mittel bei jungen Tieren höher als bei älteren Tieren (Wilkens et al., 2012). Da die skelettale Struktur noch nicht voll ausgebildet ist, haben diese Tiere wahrscheinlich einen höheren Knochenstoffwechselumsatz

als ältere Tiere und Kalzium kann leichter aus den Knochen resorbiert werden (Chan et al., 2006).

Curtis et al. (1984) führten eine Feldstudie mit 1983 Holstein-Friesian-Kühen durch. Sie konnten eine signifikante Zunahme der Gebärpareseinzidenz mit zunehmender Laktationszahl feststellen. Ebenso nimmt das Risiko für das Entwickeln einer subklinischen Hypokalzämie mit steigender Laktationszahl zu (Gild et al., 2015). In den letzten Jahren konnten Gelfert et al. (2005) jedoch eine Zunahme des Auftretens von Gebärparese auch bei jüngeren Tieren ab der zweiten Laktation feststellen.

DeGaris et al. (2008) schätzen, dass das Risiko, an Milchfieber zu erkranken, um 9 % pro Laktation steigt.

Es gibt eine altersabhängige Abnahme der Expression von aktiven Kalziumtransportproteinen wie z. B. TRPV5 und TRPV6. Dies trägt dazu bei, dass die intestinale und renale Absorption bzw. Reabsorption nachlässt (van Abel et al., 2006). Zudem wird weniger 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> synthetisiert. Die Konzentration an unbesetzten intestinalen Vitamin-D-Rezeptoren ist bei jüngeren Tieren signifikant höher als bei älteren, wohingegen die Dissoziationskonstante nahezu gleich bleibt (Horst et al., 1990). Die Plasmahalbwertszeit von 25-Hydroxycholecalciferol ist bei zweidlaktierenden signifikant länger als bei drittlaktierenden oder älteren Kühen (Wilkens et al., 2013).

Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl an Parathormon-Rezeptoren in den Zielgeweben ab, die Rezeptoraffinität bleibt hingegen unverändert (Hanai et al., 1990).

Die Anzahl an Vitamin-D-Rezeptoren unterscheidet sich bei älteren Kühen während der Laktation nicht signifikant von der jüngerer Kühe, ebenso hat die Rasse keinen signifikanten Einfluss (Liesegang et al., 2008).

### **2.7.2. Orale Verabreichung von Kalzium**

Es ist möglich, Tieren eine große Dosis leicht löslichen Kalziums oral zu verabreichen, sodass das Kalzium parazellulär und unabhängig vom transzellulären Weg aufgenommen wird. Beste Ergebnisse erreicht man mit Einzeldosen zwischen 50 - 125 g Kalzium (Goff, 2006).

Seit Jahren gibt es Bemühungen, einfache orale Behandlungsmethoden zur Prophylaxe der Gebärparese zu etablieren. Der Vorteil besteht in der minimalen Invasivität und einfachen Handhabung dieser Methoden. In Herden mit 1000 Abkalbungen pro Jahr und einer effektiven, anionenreichen Ration in der späten Trockenstehphase können durch die orale

Kalziumbehandlung multiparer Kühe post partum bis zu 8000 \$ eingespart werden (McArt et al., 2015). Diese Berechnung beinhaltet sämtliche Kosten für die Kalziumbehandlung sowie alle möglichen Einsparungen oder zusätzlichen Erlöse, die entstehen könnten.

Gemäß Goff et al. (1993) lässt sich der Grad der Erhöhung der Serumkalziumkonzentration durch oral verabreichte Kalziumverbindungen wie folgt ordnen: Kalziumchlorid-Lösung (wässrig) > Kalziumpropionat > Kalziumchlorid-Gel > Kalziumkarbonat. Kalziumchlorid-Lösungen zeigen in gesättigter Form die höchste Wirksamkeit. Die mehrfache orale Kalziumbehandlung könnte die intravenöse Behandlung bei Patienten leichter Hypokalzämie ersetzen. Bei Tieren mit Gebärparesesyndrom sehen die Autoren die orale Kalziumgabe lediglich als Rezidivprophylaxe zusätzlich zur initialen intravenösen Behandlung.

In Tab. 1 sind Veröffentlichungen zusammengefasst, in denen Kühe mit verschiedenen Mengen und Arten von Kalziumverbindungen oral behandelt wurden. Die Behandlungen hatten Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration.

Eine häufig angewandte Methode der oralen Kalziumsupplementation ist die intraruminale Verabreichung eines Bolus. Der Bolus Bovikal<sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) besteht aus 43 g Kalzium, wovon 71 % in Form von Kalziumchlorid und 29 % in Form von Kalziumsulfat enthalten sind. Kalziumchlorid dissoziiert sofort im Pansen, Kalziumsulfat wird langsam von den Mikroben aufgespalten. Dabei wirken Chlorid und Sulfat als azidifizierende Anionen und führen so unter anderem zu einer vermehrten Kalziumaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt (Block, 1984). In einem Versuch mit Kühen, die keine anionischen Salze in der Trockenstehperiode erhalten hatten, konnten Sampson et al. (2009) einen Anstieg des ionisierten Serumkalziums und eine Senkung des Harn-pH-Wertes durch zweimalige Bovikal<sup>®</sup>-Applikation direkt und 12 Stunden post partum nachweisen.

**Tabelle 1: Veröffentlichungen mit unterschiedlicher oraler Kalziumgabe und Effekt auf die Serumkalziumkonzentration**

Veröffentlichung	n	Rasse	DCAD	Ca gesamt (g)	Applikation (Std p. p.)	Kalziumverbindung (Anmerkungen)
Peralta et al. (2011)	70	HF	nein	81	12 h & 30 Tage	Ca-Propionat
Gebreselassie (2010)	180	HF		49	0&12	CaCl <sub>2</sub>
Sampson et al. (2009)	20	HF	nein	86	0&12	CaCl <sub>2</sub> (71%) CaSO <sub>4</sub> (29%)
Dhiman et al. (1999)	36	HF	ja	0/109/ 112/66	2&12	CaCl <sub>2</sub>
Jonsson et al. (1998)	6	J		75/150	24/24&48	Ca-Propionat (während Laktation)
Pehrson et al. (1998)	255	SR, SF		120/216	-24&0&12&24	Ca-Propionat/CaCl <sub>2</sub>
Oetzel (1996)	204	HF		216	-12&0&12&24	CaCl <sub>2</sub> (70% der 216 g, Rest n. a.)
Goff et al. (1996)	148	J, HF		148/222	0&12	Ca-Propionat
Goff et al. (1994)	7	J		300/300	4x 1 Woche Abstand	CaCl <sub>2</sub> /Ca-Propionat (nicht lakt.trächtig)

**FV = Fleckvieh, J = Jersey, HF = Holstein-Friesian, BV = Braunvieh, S = Simmentaler, SR = Schwedisch-Rotbunt, SF = Schwedisch-Friesian**  
**Leere Felder bedeutet keine Angaben des Autors**  
**/ bedeutet mehrere Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Konzentrationen oder Zeitabständen**

Goff et al. (1996) wiesen einen Effekt auf die Serumkalziumkonzentration von oral verabreichter Kalziumpropionat-Paste nur bei Jersey-Kühen nach. Es konnte jedoch bei Jersey- und Holstein-Kühen auf Betrieben mit Gebärpareseproblematik die Inzidenz von subklinischer und klinischer Hypokalzämie gesenkt werden. Jonsson et al. (1998) führten ebenfalls Versuche mit Jersey-Kühen durch und gaben ihnen 349 g Kalziumpropionat in 200 ml Rübenmelasse gemischt ein. Sie konnten einen Anstieg der Serumkalziumkonzentration um 10 % über einen Zeitraum von nur 7 Stunden beobachten und halten Kalziumpropionat deshalb als Präventionsmaßnahme für Hypokalzämie ungeeignet. Peralta et al. (2011) gaben Kalziumpropionat oral ein. Die behandelten Kühe hatten über 12 Stunden post applikationem eine höhere Serumkalziumkonzentration.

Laut Pehrson et al. (1998) kann man mit mehrfach peripartal verabreichten Dosen von Kalziumpropionat ebenso gute Effekte auf die Milchfieberprävention erreichen wie mit Kalziumchlorid.

Gebreselassie (2010) verabreichte zweimalig zur Kalbung und 12 Stunden post partum ein Präparat mit Kalziumchlorid und konnte so die Inzidenz der Gebärparese signifikant senken. Kühe, die festliegend waren und das Kalziumchlorid-Präparat erhalten hatten, hatten

24 Stunden post partum mit 2,19 mmol/l eine physiologische Serumkalziumkonzentration. Die Kontrollgruppe wies signifikant niedrigere Kalziumkonzentrationen von lediglich 1,49 mmol/l auf. Oetzel (1996) kam zu ähnlichen Ergebnissen, indem er Kalziumchlorid bereits vor der Kalbung und dreimalig nach der Kalbung verabreichte. Die Gebärpareseinzidenz konnte signifikant gesenkt werden und Tiere ab der dritten Laktation verzeichneten in den ersten beiden Tagen post partum signifikante Anstiege der Serumkalziumkonzentration.

Dhiman et al. (1999) empfehlen die orale Behandlung mit Kalziumchlorid nur als Prophylaxemaßnahme für Tiere mit leichter Hypokalzämie. Für Tiere mit hochgradiger Hypokalzämie sollte die intravenöse Verabreichung von Kalzium das Mittel der Wahl sein.

Kalziumchlorid führt als Gel verabreicht zu hochgradigen Verätzungen der Vormagen- und Labmagenschleimhäute, ölige Emulsionen sind als relativ sicher einzustufen (Wentink et al., 1992).

Kalziumpropionat senkt im Gegensatz zum Kalziumchlorid den Blut-pH-Wert nicht, das Propionat wirkt glucoplastisch. Der Hauptnachteil ist jedoch, dass Kalziumpropionat nur 21,5 % Kalzium enthält und somit größere Volumina oral verabreicht werden müssen (Horst et al., 1997).

Goff et al. (1994) beschreiben Kalziumkarbonat oral appliziert als ineffektiv. Ebenso konnte Oetzel (2013) keinen Einfluss von Kalziumkarbonat in wässriger Lösung oral eingegeben auf die Serumkalziumkonzentration feststellen. Husband et al. (2006) berichten von Fällen mit höherer Gebärpareseinzidenz, sobald Kalziumkarbonat in Rationen mit einer niedrigen DCAD verfüttert wird. Über die Ursache sind sie sich nicht im Klaren. Sie vermuten entweder, dass das Karbonat-Anion als Puffer wirkt oder das Kalzium-Kation selbst einen Einfluss auf die DCAD hat.

In Tab. 2 sind Veröffentlichungen zusammengefasst, in denen Kühe mit verschiedenen Mengen und Arten von Kalziumverbindungen oral behandelt wurden. Die Behandlungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration.

**Tabelle 2: Veröffentlichungen mit unterschiedlicher oraler Kalziumgabe ohne Effekt auf die Serumkalziumkonzentration**

Veröffentlichung	n	Rasse	DCAD	Ca gesamt (g)	Applikation (Std p. p.)	Kalziumverbindung (Anmerkungen)
Benzaquen et al (2015)	60	HF	ja	110	0	Ca-Propionat
Blanc et al. (2014)	33	J	ja	86	0&12	CaCl <sub>2</sub> (71%) CaSO <sub>4</sub> (29%)
Oetzel et al (2012)	882	HF	ja	86	2&20	CaCl <sub>2</sub> (71%) CaSO <sub>4</sub> (29%)
Braun et al. (2008)	32	BV, S, HF		50	0,5&12	CaCl <sub>2</sub>
Melendez et al. (2003)	479	HF	ja	60/110	0	CaCl <sub>2</sub> /Ca-Propionat
Melendez et al (2002)	150		ja	0/60/110 /120	12/12/12/ 12&24	0/CaCl <sub>2</sub> /Ca- Propionat/CaCl <sub>2</sub>

**FV = Fleckvieh, J = Jersey, HF = Holstein-Friesian, BV = Braunvieh, S = Simmentaler, SR = Schwedisch Rotbunt, SF = Schwedisch-Friesian**  
**Leere Felder bedeuten keine Angaben des Autors**  
**/ bedeutet mehrere Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Konzentrationen oder Zeitabständen**

Laut Oetzel et al. (2012) bringt die orale Bovikal<sup>®</sup>-Applikation in Herden mit einem effektiven Fütterungsprogramm mit sauren Salzen weder Vor- noch Nachteile bezüglich der mittleren Serumkalziumkonzentration. Sie konnten lediglich nachweisen, dass Kühe mit hoher Milchleistung in der vergangenen Laktation durch die zweimalige Bolusapplikation höhere Leistung in der darauffolgenden Früh-laktation erzielten. Ebenso hatten Kühe, die vor dem Kalben lahm gingen, nach dem Kalben einen besseren Gesundheitsstatus durch die Bolusapplikation als Tiere ohne. Blanc et al. (2014) verglichen gesunde Jersey-Kühe nach der Kalbung mit Tieren, die im Abstand von zwölf Stunden post partum zweimalig einen Bovikal<sup>®</sup> erhalten hatten. Sie konnten zwar innerhalb der ersten 24 Stunden post partum eine höhere Serumkalziumkonzentration der behandelten Tiere erkennen, diese aber nicht statistisch absichern. Melendez et al. (2002) bestätigen, dass jegliche Kalziumsupplementation zum Zeitpunkt der Geburt keinen Vorteil für den metabolischen Status der Tiere post partum hat, wenn prae partum anionische Salze verfüttert werden. Melendez et al. (2003) verabreichten eine Mischung aus Kalziumchlorid und Kalziumpropionat an randomisiert ausgewählte Holstein-Kühe innerhalb von sechs Stunden post partum und konnten keinen Effekt auf die Gebärpareseinzidenz oder andere mit der Kalbung assoziierte Krankheiten feststellen.

Braun et al. (2008) konnten mit oraler Kalziumchlorid-Gabe keine signifikante Verbesserung der Gebärpareseinzidenz bei Tieren mit bereits aufgetretener Erkrankung in der Vorlaktation feststellen, ebenso hatte die Behandlung keinen Einfluss auf den Verlauf der Kalziumkonzentrationen. Kühe mit Dystokie haben häufig auch Probleme mit der

Kalziumhomöostase post partum. Deshalb behandelten Benzaquen et al. (2015) dystokische Tiere oral mit Kalzium als Kalziumpropionat. Sie erzielten keinerlei positive Effekte und empfehlen eine solche Behandlung für dystokische Kühe nicht.

### **2.7.3. Intravenöse Applikation von kalziumhaltigen Lösungen**

Die Hauptursache für peripartales Festliegen multiparer Kühe ist Hypokalzämie mit Ketose und Muskelschädigungen als Begleiterscheinungen. Deshalb ist die etablierte Initialbehandlung dieser Tiere die intravenöse Verabreichung von Kalziumborogluconat (Gelfert et al., 2007; Staufenbiel, 1999b). Der Zusatz von Vitamin D<sub>3</sub>, Toldimfos oder Dexamethason führt zu keiner signifikanten Steigerung des Therapieerfolges (Gelfert et al., 2006). Erneutes Festliegen tritt signifikant häufiger bei Tieren auf, die ausschließlich eine intravenöse Kalziumbehandlung erhalten haben. Dabei spielt die Art der Kalziumverbindung eine untergeordnete Rolle. Deshalb empfehlen Curtis et al. (1978) die Kombination der intravenösen mit einer subkutanen Kalziumbehandlung. Die Erhöhung der infundierten Dosis an Kalzium resultiert ebenso in keinem besseren Therapieerfolg nach lediglich einmaliger Behandlung. Vielmehr ist die kontinuierliche Wiederholung bis zur Genese entscheidend (Doze et al., 2008).

Braun et al. (2009) behandelten 30 festliegende Kühe mit 500 ml einer 40 % Kalziumborogluconat-Lösung, die über 10 Minuten intravenös verabreicht wurde. Ein Zusatz von Natriumhydrogenphosphat sowie Verabreichung von 200 ml der Kalziumlösung sofort und 300 ml in zehn Liter isotonischer Kochsalzlösung gemischt im Dauertropf intravenös verabreicht brachten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. 17 Tiere waren nach einmaliger Behandlung symptomfrei. Das Erhöhen der Dosis auf die doppelte Menge Kalzium brachte keine signifikanten Verbesserungen der Behandlung (Braun et al., 2006). Sasaki et al. (2013) bestätigen, dass Kalziumborogluconat allein intravenös verabreicht als Erstbehandlung von Gebärparese ausreicht.

Wird gesunden, normokalzämischen Kühen eine Lösung mit 15,65 g Kalzium als Kalziumborogluconat intravenös verabreicht, so zeigen sie zunächst eine Hyperkalzämie, die nach acht Stunden in eine leichte Hypokalzämie (<2,00 mmol/l) übergeht. Diese kann bis zu 48 Stunden post infusionem andauern (Dumelin, 2005).

Braun et al. (2004a) konnten in Erholungsrate, klinischen Befunden und Blutelektrolytanalyse keine Unterschiede zwischen einer langsamen und schnellen intravenösen Infusion von 600 ml einer Kalziumborogluconat-Lösung feststellen.

Inzwischen werden immer mehr Kombinationspräparate angeboten, die Kalziumquellen mit anderen Elektrolyten und Energieträgern kombinieren. Sobiech et al. (2010) sehen einen positiven Effekt dieser komplexen Lösungen für Tiere mit Gebärpause. In Bezug auf die Behandlungshäufigkeit von paretischen Tieren konnte Lesch (2004) keinen Unterschied zwischen zwei im Handel erhältlichen Lösungen feststellen, von denen eine zusätzlich unter anderem 20 g Invertzucker enthielt.

Andresen et al. (1999) halten die Infusion von ca. 10 g Kalzium als Kalzium-L-Hydrogenaspartat für wesentlich sicherer, als die äquivalente Menge an Kalziumborogluconat. Sie berichten von keiner kardialen Symptomatik bei der vom Hersteller angegebenen Dosierung und beobachteten eine länger anhaltende Wirkung auf die Serumkalziumkonzentration ohne den Abfall in den hypokalzämischen Bereich, wie es bei der Infusion von Kalziumborogluconat vielfach beschrieben wird.

Ungemach (2006) beschreibt Kalziumchlorid als Infusionslösung. Es soll in einer Konzentration von maximal 10 % verabreicht werden, da ein hohes Nebenwirkungsrisiko besteht und durch die schnelle Dissoziation von Kalziumchlorid viel ionisiertes Kalzium freigesetzt wird. Es kann zu gefährlichen kardialen Erscheinungen, akuter Hyperkalzämie und bei paravenöser Applikation zu Nekrosen kommen.

### 2.7.4. Orale Verabreichung eines Kalbetrunkes

In Tab. 3 sind Veröffentlichungen zusammengefasst, in denen Kühe mit verschiedenen in größeren Volumina Wasser gelösten Kalziumverbindungen oral behandelt wurden.

**Tabelle 3: Veröffentlichungen mit unterschiedlicher oraler Kalziumgabe als Drench**

Veröffentlichung	n	Rasse	DCAD	Ca gesamt (g)	Applikation (Std p. p.)	Kalziumverbindung (Anmerkungen)
Braun et al. (2012a)	10	FV, BV		80	0	Ca-Laktat
Kara et al. (2009)	24	HF	ja	286/429	0&24/0&24&16 8	Ca-Propionat
Große-Uhlmann (2008)	72	HF		9/18	6	Monokalzium- phosphat
Gundelach et al. (2007)	116	HF		258	8&24	Ca-Propionat
Schriever (2004)	249	HF		105	24	CaCl <sub>2</sub>
Goff et al. (2002a)	17			0/146/ 219/292	2	Ca-Propionat
Stokes et al. (2001)	169	HF	ja	292	4&24	Ca-Propionat

**FV = Fleckvieh, J = Jersey, HF = Holstein-Friesian, BV = Braunvieh, S = Simmentaler, SR = Schwedisch Rotbunt, SF = Schwedisch-Friesian**  
**Leere Felder bedeuten keine Angaben des Autors**  
**/ bedeutet mehrere Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Konzentrationen oder Zeitabständen**

Viele Kalziumverbindungen werden zusammen mit glucoplastischen Substanzen, Mineralien und Spurenelementen als Kalbetrunk im Handel angeboten. Die Produkte sollen die Kühe in der peripartalen Phase unterstützen und die Inzidenz von Krankheiten senken.

Große-Uhlmann (2008) verabreichte je 18 Kühen post partum die vom Hersteller empfohlene und die doppelte Dosis eines Kalbetrunkes in 20 Litern Wasser. Als Kalziumquelle diente Monokalziumphosphat. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe, bei der ersten Messung der Serumkalziumkonzentration drei Tage post partum waren alle Kühe im normkalzämischen Bereich. Schriever (2004) führte ähnliche Versuche mit größerer Probandenzahl und eigener Drenchlösung aus Vitaminen, Propylenglycol, Bierhefe und Mineralstoffen in 30 Litern Wasser als isotone Lösung durch. Als Kalziumquelle diente Kalziumchlorid. Bezogen auf die Leistung konnte er keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Die Morbidität für Labmagenverlagerung und Gebärparese nahm hingegen statistisch gesichert ab. Aufgrund der Gefahr der Aspirationspneumonie rät er jedoch von der routinemäßigen Gabe eines Drenches post partum ab.

Goff et al. (2002a) geben eine Dosis von 136 g Kalzium in Form von Kalziumpropionat als sicher an und konnten damit Holstein-Kühe für 24 Stunden post partum über 2,00 mmol/l Serumkalzium halten. Eine Dosis von 270 g Kalzium als Kalziumpropionat bezeichnen sie als toxisch.

Stokes et al. (2001) erzielten mit zweimaliger Gabe von Kalziumpropionat innerhalb von 24 Stunden keinen Effekt auf die Serumkalziumkonzentration.

Kara et al. (2009) konnten das Auftreten von Gebärpause durch mehrmalige orale Kalziumpropionat-Gaben post partum nicht verhindern, jedoch entwickelte keines der Tiere in den ersten vier Stunden nach der Verabreichung akute Hypokalzämiesymptome.

Gundelach et al. (2007) verabreichten zweimalig 129 g Kalzium als Kalziumpropionat post partum. Der Anstieg der Serumkalziumkonzentration hielt nur für 4 - 6 Stunden an. Über 48 Stunden gab es keinen signifikanten Unterschied zur unbehandelten Kontrollgruppe.

Braun et al. (2012b) gaben Kühen mit Gebärpause zusätzlich zur intravenösen Kalziumbehandlung post partum Kalzium als Kalziumlaktat. Kalziumlaktat war nicht in der Lage, die Serumkalziumkonzentration nach der Infusion im normokalzämischen Bereich >2,00 mmol/l zu halten. Kalziumlaktat als alleinige Behandlung post partum oral verabreicht hat keinen signifikanten Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration von Kühen.

### **2.7.5. Variationen in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz**

Seit Jahren wird der Einfluss der Menge und der Häufigkeit des Milchentzuges post partum auf die Blutserumkalziumkonzentration diskutiert. Eine längst veraltete Behandlungsmethode der Gebärpause besteht in der Insufflation von 25 - 40 mm Hg Luft in die Euterzisternen. Durch den Gegendruck versiegt der Milchfluss fast vollständig (Garrison et al., 1936). Einen ähnlichen Effekt durch eine weniger invasive Methode erhofft man sich durch nur partielles Ausmelken der Tiere in den ersten Tagen nach der Geburt. Smith et al. (1948) verglichen Kühe, die bis zum vierten Tag post partum ihr Kalb bei sich hatten, mit Kühen, bei denen die Kälber sofort separiert wurden und die zweimal täglich zum Melken gingen. Die Serumkalziummittel verliefen über die Zeit annähernd parallel. In beiden Untersuchungsgruppen traten Fälle von Gebärpause auf. Littledike (1976) untersuchte den direkten Einfluss des Milchentzuges auf die Serumkalziumkonzentration, indem er Kühe abwechselnd über einige Tage molk und darauf Phasen ohne Milchentzug folgen ließ. Er konnte auch während der Laktation schwere Hypokalzämien auslösen, die teilweise noch niedrigere Kalziumwerte verursachten, als dies zum Zeitpunkt der Kalbung der Fall war. Er berichtet von einer Verzögerungsphase von drei Tagen, die die Kühe jeweils brauchten, um

sich an den veränderten Kalziumbedarf anzupassen und misst dieser Phase große Bedeutung in der Pathogenese schwerer Hypokalzämien bei. Zepperitz (1990) beschreibt, dass der partielle Milchentzug am ersten Tag post partum keinen Einfluss auf die Pathogenese einer Gebärparese haben kann, die unter 18 Stunden post partum auftritt, da die Kühe laut Kolb (1979) erst für 10 - 12 Stunden eine Hypokalzämie aufweisen müssen, ehe die Kalziumkonzentration in den Geweben absinkt und sich Gebärparesesympptome ausbilden. An Gebärpareserkrankungen, die später als 18 Stunden post partum auftreten, sieht Zepperitz (1990) klar eine Beteiligung des Milchentzuges in den ersten zwei Tagen post partum. Salgado-Hernandez et al. (2014) konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen totalem und partiellem Milchentzug in den ersten beiden Melkzeiten post partum nachweisen. Die Serumkalziumkonzentration sank kontinuierlich in beiden Gruppen ab.

Shappell et al. (1987) sehen keinen Zusammenhang zwischen partaler Hypokalzämie und dem Kalziumverlust in Kolostrum bzw. Milch.

Kronqvist et al. (2014) versuchten, die Mechanismen der Kalziumhomöostase bereits prae partum zu aktivieren und entzogen einigen Tieren bereits ab Tag Sieben vor der geplanten Kalbung zweimal täglich die Milch. Durch diese Maßnahme sank die Plasmakalziumkonzentration kontinuierlich ab und stieg nach der Kalbung sogar noch langsamer an als bei Tieren, die erst post partum gemolken wurden. Sie schlossen daraus, dass einige Prozesse im Kalziumstoffwechsel durch die Trächtigkeitshormone gehemmt werden.

#### **2.7.6. Vitamin-D<sub>3</sub>-Applikation prae partum**

Um einen Anstieg der Serumkalziumkonzentration zu erreichen, der zur Heilung der Gebärparese führt, ist eine angemessene Erhöhung der Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration im Blut nötig. Die Kombination der initialen intravenösen Kalziumsubstitution mit einer Injektion von zehn Millionen internationalen Einheiten Vitamin D<sub>3</sub> führt zu keiner Verringerung der Rezidivrate, da der Effekt der Injektion erst später eintritt (Alpers, 2006). Eine Kalziuminfusion führt zur Erhöhung der Serumkalziumkonzentration, die Serumphosphatkonzentration steigt in vielen Fällen jedoch nicht parallel an. Barlet et al. (1992) behandelten Kühe, die 24 Stunden nach der ersten Kalziuminfusion immer noch fest lagen, mit 28.000 internationalen Einheiten 1 $\alpha$ -Vitamin D<sub>3</sub>. Die Hälfte wurde intramuskulär, die zweite Hälfte intravenös verabreicht. Diese Behandlung allein reichte aus, dass die Kühe nach 12 Stunden in der Lage waren, selbstständig aufzustehen. Ebenso stiegen die Serumphosphat- und Serumkalziumkonzentrationen nach der Behandlung an. Die 1 $\alpha$ -Vitamin-D<sub>3</sub>-Behandlung wird alle fünf Tage bis zur Geburt wiederholt. Die intravenöse Applikation führt zum schnelleren

Anstieg der Serumkalzium- und Serumphosphatkonzentration, die intramuskuläre Anwendung zu einem längeren Anhalten der höheren Konzentrationen. Bei verfetteten Kühen kann es zur Beeinträchtigung der Wirksamkeit bei intramuskulärer Injektion kommen, da das lipophile Vitamin D<sub>3</sub> an der Injektionsstelle zurückgehalten wird (Gast et al., 1977).

Gast et al. (1979) verabreichten 160.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> intramuskulär an multipare Kühe fünf Tage vor dem errechneten Kalbetermin und erneut alle fünf Tage bis zur Kalbung. Keine der behandelten Kühe entwickelte innerhalb der ersten 48 Stunden post partum Hypokalzämie.

Littlelike et al. (1982) lehnen die mehrmalige Injektion von großen Dosen an Vitamin D<sub>3</sub> prae partum als Prophylaxemethode der Hypokalzämie aufgrund der geringen therapeutischen Breite ab. Nach der Anwendung kommt es zunächst zu einer leichten Hypokalzämie und -phosphatämie, gefolgt von einer monatelang andauernden Hypomagnesämie, Hyperkalzämie und -phosphatämie. Besonders bei tragenden Kühen kann es durch die Injektion im letzten Monat der Trächtigkeit zu Vitamin-D-Toxizitätserscheinungen bis hin zum Tod kommen. Wird die Injektion mehrere Wochen prae partum gegeben, verstärken sich die biologischen und toxischen Effekte. Zudem führt die Injektion von großen Dosen an Vitamin D<sub>3</sub> in den ersten acht Tagen post injectionem (15 Millionen IE) über einen negativen Feedback-Mechanismus zu einer Hemmung der 25-Hydroxylierung von Vitamin D<sub>3</sub> (Hollis et al., 1977). Gürtler et al. (1977) konnten keine Nebenwirkungen einer intramuskulären Injektion von Vitamin D<sub>3</sub> feststellen. Sie führten Versuche mit Dosierungen von zehn Millionen IE Vitamin D<sub>3</sub>/Tier und einer Million IE/50 kg Körpergewicht durch. Als Injektionstermin empfehlen sie fünf bis sechs Tage vor dem errechneten Abkalbetermin. Kommt es in der Zeit nicht zur Abkalbung, soll die Injektion wiederholt werden. Alternativ können an einem Tag in der Woche immer jeweils alle Kühe behandelt werden, die in der folgenden Woche kalben sollen. Durch diese Verfahren ließ sich die Inzidenz der Gebärparese von 35 auf drei Prozent senken.

Niedrigere Dosen von 500.000 - 1 Million IE Vitamin D<sub>3</sub> können Gebärparese auslösen. Durch die Behandlung kommt es zu hohen Konzentrationen an Calcidiol und Calcitriol. Dadurch wird die Parathormon-Sekretion unterdrückt und die endogene Synthese von Calcitriol in der Niere direkt gehemmt (Littlelike et al., 1980).

Die Behandlung mit Calcitriol und dessen Analoga scheint effektiver und sicherer als die Anwendung von Vitamin D<sub>3</sub> sein. Trotzdem stellt der richtige Zeitpunkt der Applikation weiterhin ein Problem dar (Goff et al., 1988; Bar et al., 1985).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Tiere, Betrieb und Untersuchungszeitraum

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum vom 01.07.2014 bis 31.03.2015 durchgeführt. Der Betrieb hatte im Untersuchungszeitraum ca. 300 Trockensteher, 1950 melkende Kühe, die durchschnittlich 36 kg Milch pro Tag mit 3,7 % Fett und 3,2 % Eiweiß gaben (gemäß LKV-Daten 2014), und 1500 Jungtiere. Die melkenden Kühe werden in zwei großen Boxenlaufställen mit planbefestigtem Boden, drei Reihen Liegeboxen und Gülleseparat-Einstreu gehalten. Es gibt zwei Hochleistungsgruppen für frühlaktierende Kühe, die zweimal täglich eine TMR vorgelegt bekommen und dreimal täglich im Abstand von acht Stunden gemolken werden. Die restlichen Kühe bekommen die gesamte Ration morgens vorgelegt und werden zweimal täglich gemolken. Für die Transitzühe gibt es einen separaten Stall. Dieser umfasst eine Frühlaktiergruppe, eine Close-up-Gruppe nach Kühen und Färsen getrennt, einen Abkalbbereich mit frisch eingestreuten Einzelboxen für jedes Tier, eine Sperrmilchgruppe und die Frischlaktierenden, wiederum nach Kühen und Färsen getrennt. Der Stall beinhaltet planbefestigten Boden mit Gülleschiebern und zwei Reihen Liegeboxen mit Sandeinstreu. Durch diese Bauweise wird ein optimales Fress-Liegeplatz- Verhältnis von 1:1 erreicht und die Färsen und Kühe der Close-up-Gruppen können leicht auf Symptome für Geburtsbeginn überwacht werden. Gefüttert wird eine TMR, die einmal täglich ab 6.30 Uhr für die verschiedenen Gruppen frisch vorgelegt wird. Das Futter wird alle zwei Stunden angeschoben und die laktierenden Kühe dreimal täglich über einen stalleigenen Melkstand gemolken.

Ab 224 Tagen Tragezeit werden die Kühe trocken gestellt. Die Zeit in der Close-up-Gruppe liegt für Kühe bei mindestens zwei, für Färsen bei mindestens drei Wochen. Nach dem Kalben bekommen alle Kühe und Färsen 400 ml Propylenglycol oral, die Kühe zusätzlich einmalig einen Bolus Bovicalc® (Boehringer) verabreicht. Das Erstkolostrum wird vollständig abgemolken. Die Tiere verbleiben danach noch mindestens zehn Tage in der Frischmelkergruppe und werden dann, sofern der Gesundheitsstatus gut ist, in einen anderen Stall verbracht.

Tiere ab der sechsten Laktation und mit bereits aufgetretenem Festliegen in der Vorlaktation bekamen im Jahr 2014 sieben Tage vor dem geschätzten Kalbetermin einmalig 15 Millionen IE einer Vitamin-D<sub>3</sub>-Lösung (Ursovit D<sub>3</sub> wässrig pro inj. 1 Mio. IE/ml - Serumwerk Bernburg AG) intramuskulär verabreicht. Ebenso wurden ältere Kühe nach subjektiver Entscheidung des Herdenmanagers hinsichtlich ihrer Körperkondition behandelt.

Die Close-up-Gruppe erhielt eine angesäuerte Ration mit einer DCAD von ungefähr 0 meq/kg TM. Verwendet wurde das Präparat Soychlor (West Central). 2,5 % aller Tiere im Untersuchungszeitraum zeigten nach dem Kalben Gebärparesesympptome mit Festliegen.

### 3.2. Blutprobengewinnung

Als Entnahmestelle wurde die V./A. coccygea mediana gewählt. Für die Blutentnahme wurden BD Vacutainer 10 ml Clot Activator Röhrchen REF 367896 mit Precision Glide Multi Sample 20G x 1,5" (0,9 x 38mm) Kanüle verwendet. Nachteil der Vacutainer ist, dass die Stärke des Vakuums nicht variiert werden kann. Dies bedeutet, dass hämolysierte Blutproben nicht ausgeschlossen werden können.

Die Tiere wurden im Fressgitter, im Treibegang oder zwischen zwei Toren fixiert, bei manchen Tieren konnten die Blutproben auch im Liegen oder in der Box stehend gezogen werden. Es wurde immer die stressfreieste, schnellste Methode für das Tier gewählt und situationsbezogen entschieden.

Die erste Blutprobe wurde jeweils direkt nach der Kalbung entnommen und fortan alle zwei Stunden (Tab. 4).

**Tabelle 4: Umrechnung der Entnahmezeitpunkte in Stunden post partum**

Entnahmezeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Std post partum	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24

### 3.3. Einteilung der Untersuchungsgruppen und statistische Auswertung

Die Tiere wurden direkt nach dem Kalben einer Untersuchungsgruppe zugeordnet. Dabei wurde immer darauf geachtet, dass das Kalbedatum der Probanden einer Untersuchungsgruppe möglichst nahe beieinander lag.

Die Probanden wurden in drei große Gruppen unterteilt: Unterschiede zwischen den Laktationszahlen, Variation der Kalziumgabe oder Melkfrequenz und orale Gabe eines Kalbetrunkes (Tab. 5). Diese Gruppen waren wiederum nach Laktationen unterteilt, die erste Laktation war nur bei den Unterschieden zwischen den Laktationszahlen vertreten. Es wurden jeweils mindestens zehn Tiere je Laktation aufgenommen. Zur fünften Laktation wurden alle Tiere der fünften und älterer Laktationen gerechnet, um die gewünschte Probandenzahl zu erreichen.

**Tabelle 5: Probandenzahl in den Untersuchungsgruppen getrennt nach Laktationszahl**

Laktation	Laktationszahl	Ohne Kalzium	Kalziumbolus	Kalziuminfusion	Variation Melkfrequenz	Kalbetrunken
1.	10	-	-	-	-	-
2.	11	-	-	-	-	20
3.	10	11	11	10	11	19
4.	10	10	11	12	11	16
5.	16	9	12	12	12	24
Gesamt	57	30	34	34	34	79

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2013 für die statistische Analyse aufbereitet. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22 (IBM). Die Analysen wurden nach Anleitung von Bühl (2014); Brosius (2013) durchgeführt.

Bei der einfaktoriellen ANOVA stellten die Serumkalziumwerte die abhängigen Variablen, die Zwischensubjektfaktoren (Untersuchungsgruppe oder Laktationszahl) die unabhängigen Variablen und die Zeitpunkte der Blutentnahme die wiederholten Messungen dar. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden mit  $p \leq 0,05$  signifikant und  $p > 0,05$  nicht signifikant ausgewiesen. Das Konfidenzintervall wurde mit 95 % festgelegt.

### 3.3.1. Deskriptive Analyse des Datensatzes

Insgesamt wurden 291 Kühe, davon zehn Erstkalbinnen, untersucht.

Alle einzelnen Kalziumwerte wurden nach Kolmogorow-Smirnow auf Normalverteilung geprüft und anschließend deren Korrelation nach Pearson berechnet.

### 3.3.2. Vergleich der Blutentnahmegefäße

Analysiert wurden sechs Kühe. Tiere dieser Gruppe stammen aus der Gruppe „Einfluss der Laktationszahl“. Zusätzlich zur A.V. coccygea mediana (Schwanzvene) wurde bei den ersten sieben Entnahmezeitpunkten Blut aus der V. epigastrica cranialis superficialis (Eutervene) und der V. jugularis externa (Halsvene) entnommen, um die Werte aller Gefäße untereinander vergleichen zu können.

Es wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt und die Werte Post-hoc Friedman zweifaktorieller Varianzanalyse nach Rang unterzogen.

### **3.3.3. Einfluss der Laktationszahl**

In dieser Untersuchungsgruppe wurden 31 Kühe und zehn Erstkalbinnen analysiert.

Ab der zweiten Laktation bekamen alle Kühe nach dem Kalben einen Bovikalc® verabreicht.

In die Statistik flossen 12 Entnahmezeitpunkte pro Tier ein. Es wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Als Post-hoc-Test wurden die Mittelwerte für jede Laktationszahl mittels Friedemans zweifaktorieller Varianzanalyse nach Rang geprüft.

### **3.3.4. Variation der Kalziumgabe**

Diese Gruppe wurde in vier Untersuchungsgruppen aufgeteilt: Kühe ohne Kalziumgabe, Kühe mit Kalziumbolusgabe (Bovikalc®), Kühe mit Kalziuminfusion und Kühe mit Variation der Melkfrequenz. Jede Untergruppe wurde wiederum nach Laktationszahl unterteilt und die Probanden möglichst gleichmäßig den verschiedenen Gruppen zugewiesen. Insgesamt wurden 132 Kühe analysiert, davon erhielten 30 Kühe kein Kalzium, 34 Kühe einen Bolus, 34 Kühe eine intravenöse Kalziumbehandlung und bei 34 Kühen wurde im Ausmelkungsgrad und in der Melkfrequenz variiert.

Den Tieren ohne Kalziumgabe wurde post partum nur das Kolostrum vollständig abgemolken. Tiere mit einem Kalziumbolus oral entsprachen der Kontrollgruppe und bekamen einen Bovikalc® mit 43 g Kalzium (71 % als Kalziumchlorid und 29 % als Kalziumsulfat). Kühe mit Kalziuminfusion bekamen 500 ml CalciLift forte (Albrecht) Infusionslösung intravenös über zehn Minuten verabreicht. Diese Lösung besteht aus 17 g Kalzium in Form von Kalziumgluconat, 3,6 g Magnesium als Magnesiumchlorid-Hexahydrat und 25 g Borsäure. Tiere mit Variation von Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz bekamen ebenfalls einen Bovikalc®, es wurden vier Liter Kolostrum für die Versorgung des Kalbes abgemolken und dann die zwei folgenden Melkzeiten ausgelassen.

Die Ergebnisse wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA mit Messwertwiederholung berechnet. Als Post-hoc-Test diente der LSD-Test.

### **3.3.5. Orale Verabreichung eines Kalbetrunkes post partum**

Diese Gruppe wurde nach Laktationszahl unterteilt. Analysiert wurden 20 Kühe der zweiten, 19 Kühe der dritten und 40 Kühe der vierten und älterer Laktationen. In jeder Laktationsgruppe wurde in der zeitlichen Folge der Kalbungen je einer Kuh ein Kalbetrunke, der folgenden Kuh

ein Bolus (Bovicalc®) und Kalbetrunck, der folgenden Kuh nur ein Bolus und der folgenden Kuh kein Kalzium verabreicht. Für die Statistik wurden 13 Entnahmezeitpunkte erfasst.

Der Kalbetrunck bestand aus 750 g des Produktes ENERGY, Artikelnummer 951517 (Spezialfutter Neuruppin) in 40 Liter lauwarmem Leitungswasser gelöst. Der Kalbetrunck wurde den Kühen direkt nach der Kalbung angeboten. Tieren, die die angebotene Menge nicht vollständig oder nicht selbstständig zu sich nahmen, wurde der Kalbetrunck mittels Schlundsonde eingegeben.

Das Konzentrat als Pulver besteht aus 2,5 % Rohprotein, 2,0 % Rohfett, 22,5 % Rohasche, 4,5 % Kalzium, 0,1 % Phosphor, 3,3 % Natrium und 1,6 % Kalium. Zudem enthält er je kg 1.240.000 IE Vitamin A, 24.000 IE Vitamin D<sub>3</sub>, 2240 mg Vitamin E und 5000 mg Vitamin C. Die Mischung wird als „Ergänzungsfuttermittel für Milchkühe zur kurzfristigen zusätzlichen Vitaminversorgung“ im Handel angeboten. Die Zusammensetzung wird wie folgt angegeben: Dextrose, Kalziumkarbonat, Molkenproteinkonzentrat, Natriumkarbonat, Süßmolkenpulver, Natriumchlorid, Pflanzenfett raff. (Palmöl, Kokosöl), Kaliumchlorid, Kalziumformiat, Magnesiumoxid.

Die Ergebnisse wurden mittels einfaktorieller ANOVA mit Messwertwiederholung geprüft. Als Post-hoc-Test wurde der LSD-Test durchgeführt.

### **3.3.6. Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz**

In dieser Untersuchung hatten alle Tiere direkt post partum einen Bovicalc® erhalten. Den Tieren der Untersuchungsgruppe wurden nur vier Liter Kolostrum für die Versorgung des Kalbes direkt post partum entzogen und danach die ersten zwei von drei Melkzeiten innerhalb von 24 Stunden post partum ausgelassen. Die Kontrolltiere wurden vollständig abgemolken und zu allen drei Melkzeiten gemolken.

Um größere Probandenzahlen zu erreichen, wurden als Vergleichsgruppe alle Tiere der Studie, die nur einen Bovicalc® erhalten hatten, herangezogen. Es sind nur Tiere der dritten und älterer Laktationen enthalten. 80 Kühe erhielten einen Bovicalc®, bei 21 Kühen wurden zusätzlich der Ausmelkungsgrad und die Melkfrequenz variiert. Es wurden 13 Entnahmezeitpunkte für die Statistik erfasst.

Die Ergebnisse wurden mittels einfaktorieller ANOVA mit Messwertwiederholung ermittelt. Als Post-hoc-Test wurde der LSD-Test durchgeführt.

### **3.3.7. Direkter Einfluss des Milchentzuges**

Es wurden 63 Kühe aus allen Untersuchungsgruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum ausgewählt, die einen Bovicalc® direkt post partum erhalten haben. Tiere mit weiterer Kalziumbehandlung innerhalb der ersten 24 Stunden post partum oder Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden nur Kühe der vierten und älterer Laktationen zur Untersuchung herangezogen.

Analysiert wurden drei Paare von Serumkalziumwerten, die jeweils unmittelbar vor und nach den drei Melkzeiten in den ersten 24 Stunden post partum liegen.

Die Korrelationen der je drei Paare wurden nach Pearson berechnet.

### **3.3.8. Einfluss einer Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum**

Es wurden 41 Kühe der fünften und älterer Laktationszahlen analysiert. Kühe mit mehrfacher und/oder intravenöser Kalziumbehandlung in den ersten 24 Stunden post partum wurden ausgeschlossen. Alle Kühe hatten sieben Tage vor dem errechneten Kalbedatum eine einmalige intramuskuläre Injektion von 15 Millionen IE Vitamin D<sub>3</sub> erhalten (Ursovit D<sub>3</sub> wässrig pro inj. 1 Mio. IE/ml – Serumwerk Bernburg AG).

Die Ergebnisse wurden mittels einfaktorieller ANOVA mit Messwertwiederholung geprüft, als Zwischensubjektfaktor diente die Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum.

## **3.4. Labordiagnostik**

Zum Zentrifugieren diente eine Heraeus Labofuge 200. Zentrifugiert wurde zehn Minuten bei 4000 U/min. Drei Milliliter des Serums wurden je Probe in Sarstedt Röhren 5 ml, 75 x 12 mm PP abgegossen und eingefroren. Der Kalziumgehalt wurde im Labor der Klinik für Kleintiere des Fachbereichs Veterinärmedizin der FU Berlin mit dem Atomabsorptionsspektrometer Solaar M6 der Thermo Electron Corporation bestimmt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Analyse des Datensatzes

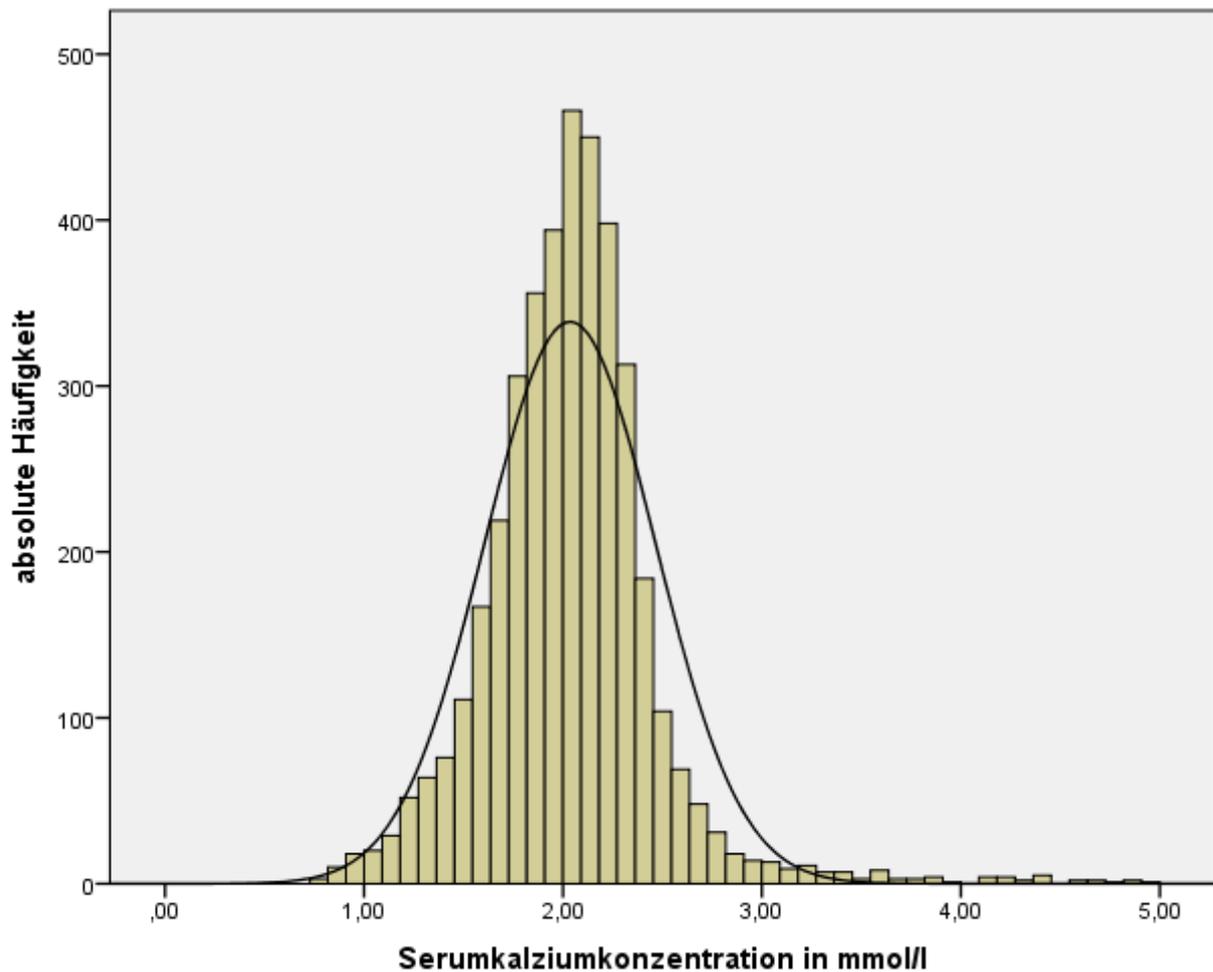
Tab. 6 zeigt die Mittelwerte der Serumkalziumkonzentration sowie die Standardabweichung zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten. Enthalten sind 4012 Proben, die von insgesamt 291 Probanden gewonnen wurden.

**Tabelle 6: Serumkalziumkonzentrationen aller Probanden im Tagesprofilverlauf in mmol/l**

Zeitpunkt	n	$\bar{x}$	s	25%	50%	75%	Min	Max
1	291	1,96	0,28	1,81	1,98	2,16	1,20	2,87
2	291	2,25	0,66	1,90	2,12	2,32	1,15	4,88
3	290	2,13	0,44	1,87	2,09	2,28	1,17	3,83
4	291	2,08	0,40	1,81	2,08	2,30	1,06	4,88
5	291	2,11	0,44	1,86	2,11	2,33	0,87	4,44
6	291	2,07	0,38	1,85	2,08	2,30	0,94	4,10
7	291	2,05	0,39	1,85	2,08	2,29	0,85	4,18
8	291	2,02	0,38	1,82	2,07	2,26	0,73	3,61
9	291	2,01	0,41	1,82	2,04	2,21	0,95	4,66
10	291	1,99	0,41	1,77	2,01	2,19	0,86	4,27
11	289	1,96	0,39	1,73	1,97	2,18	0,84	4,39
12	290	1,94	0,40	1,72	1,94	2,15	0,77	4,95
13	282	1,94	0,41	1,70	1,95	2,18	0,73	4,63
14	242	1,97	0,40	1,71	1,96	2,19	0,88	4,39
Gesamt	4012	2,03	0,41	1,80	2,03	2,24	0,93	4,29

Lediglich zum Zeitpunkt 2 liegt der Mittelwert über dem Referenzwert von 2,00 mmol/l. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 0,73 mmol/l, der Maximalwert bei 4,88 mmol/l. Im 75 % Perzentil liegen die Werte im Gesamtmittel aller Entnahmezeitpunkte bei 2,24 mmol/l. Der Mittelwert der Serumkalziumkonzentration steigt von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 2 um 0,09 mmol/l an und sinkt dann bis Entnahmezeitpunkt 13 kontinuierlich ab. Lediglich bei Entnahmezeitpunkt 5 und 14 zeigen sich leichte Anstiege um 0,03 mmol/l. Auffällig ist die hohe Standardabweichung von bis zu 0,66 mmol/l bei Entnahmezeitpunkt 2. Die Streuung ist bei allen 14 Entnahmezeitpunkten numerisch höher als die Anstiege und Abfälle der Serumkalziumkonzentrationen. Die hohen Maximalwerte von bis zu 4,95 mmol/l bei Entnahmezeitpunkt 12 erklären sich durch die Tiere, die im Tagesverlauf eine Kalziuminfusion bekommen haben und somit kurzzeitig hyperkalzämisch waren.

Der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorow-Smirnow zeigt mit  $p \leq 0,001$  keine Normalverteilung der Werte. Die Schiefe liegt bei 1,25 (Standardfehler=0,039) und die Kurtosis bei 6,63 (Standardfehler=0,08). Da Mittelwert und Median mit 2,035 mmol/l und 2,04 mmol/l sehr nahe beieinander liegen und das Histogramm (Abb. 1) annähernd der Normalverteilung entspricht, wird diese angenommen.



**Abbildung 1: Verteilung aller Serumkalziumwerte,  $\bar{x} = 2,04$  mmol/l,  $s = 0,43$ ,  $n = 4012$**

In Tab. 7 sind die Korrelationen der Serumkalziumwerte zu den Entnahmezeitpunkten und dem jeweiligen Gesamtmittelwert dargestellt. Alle Korrelationskoeffizienten nach Pearson beschreiben eine positive Korrelation der Werte miteinander. Die Werte 7 - 8 korrelieren am stärksten miteinander. Die geringsten Korrelationen treten zwischen Werten zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraumes auf.

Ergebnisse

**Tabelle 7: Korrelation zwischen den Einzelwerten der Serumkalziumkonzentration und zwischen den Einzelwerten und dem Gesamtmittelwert**

Zeitpunkt		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	$\bar{x}$
1	r	1	0,231	0,383	0,496	0,491	0,528	0,518	0,525	0,442	0,396	0,473	0,41	0,423	0,375	0,576
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
2	r	0,231	1	0,842	0,703	0,537	0,5	0,422	0,36	0,341	0,229	0,223	0,196	0,148 <sup>a</sup>	0,06 <sup>c</sup>	0,568
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
3	r	0,383	0,842	1	0,859	0,673	0,64	0,561	0,528	0,471	0,382	0,355	0,332	0,285	0,196 <sup>b</sup>	0,707
	n	290	290	290	290	290	290	290	290	290	290	288	289	281	241	290
4	r	0,496	0,703	0,859	1	0,797	0,78	0,71	0,675	0,58	0,484	0,492	0,491	0,456	0,357	0,817
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
5	r	0,491	0,537	0,673	0,797	1	0,903	0,854	0,795	0,703	0,605	0,621	0,639	0,596	0,491	0,877
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
6	r	0,528	0,5	0,64	0,78	0,903	1	0,904	0,865	0,749	0,656	0,666	0,67	0,629	0,523	0,900
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
7	r	0,518	0,422	0,561	0,71	0,854	0,904	1	0,922	0,84	0,743	0,771	0,791	0,735	0,628	0,928
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
8	r	0,525	0,36	0,528	0,675	0,795	0,865	0,922	1	0,831	0,756	0,786	0,782	0,734	0,624	0,904
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
9	r	0,442	0,341	0,471	0,58	0,703	0,749	0,84	0,831	1	0,826	0,847	0,834	0,772	0,651	0,878
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
10	r	0,396	0,229	0,382	0,484	0,605	0,656	0,743	0,756	0,826	1	0,908	0,864	0,804	0,664	0,820
	n	291	291	290	291	291	291	291	291	291	291	289	290	282	242	291
11	r	0,473	0,223	0,355	0,492	0,621	0,666	0,771	0,786	0,847	0,908	1	0,892	0,82	0,691	0,841
	n	289	289	288	289	289	289	289	289	289	289	289	289	289	280	240
12	r	0,41	0,196	0,332	0,491	0,639	0,67	0,791	0,782	0,834	0,864	0,892	1	0,894	0,741	0,839
	n	290	290	289	290	290	290	290	290	290	290	289	290	281	241	290
13	r	0,423	0,148 <sup>a</sup>	0,285	0,456	0,596	0,629	0,735	0,734	0,772	0,804	0,82	0,894	1	0,83	0,795
	n	282	282	281	282	282	282	282	282	282	282	280	281	282	242	282
14	r	0,375	0,06 <sup>c</sup>	0,196 <sup>b</sup>	0,357	0,491	0,523	0,628	0,624	0,651	0,664	0,691	0,741	0,83	1	0,676
	n	242	242	241	242	242	242	242	242	242	242	240	241	242	242	242

a: p=0,013 ; b: p=0,002 ; c: p=0,355 - bei Werten ohne Beschriftung beträgt das Signifikanzniveau p≤0,001

## 4.2. Vergleich der Blutentnahmegefäße

Insgesamt sind sechs Probanden enthalten. Für die Eutervene konnte nur bei fünf Kühen eine vollständige Serie Blutproben gezogen werden. In Tab. 8 sind die Serumkalziummittelwerte zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten nach Entnahmegefäßen getrennt dargestellt.

**Tabelle 8: Serumkalziumwerte aus verschiedenen Entnahmegefäßen**

Zeitpunkt	Schwanzvene (n=6)		Halsvene (n=6)		Eutervene (n=5)		p gesamt
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
1	1,88	0,31	1,91	0,32	1,85	0,34	0,12
2	2,00	0,27	2,02	0,26	1,93	0,23	0,51
3	1,93 <sup>ab</sup>	0,35	2,02 <sup>b</sup>	0,34	1,90 <sup>a</sup>	0,35	0,04
4	1,93 <sup>ab</sup>	0,34	1,99 <sup>b</sup>	0,34	1,89 <sup>a</sup>	0,38	0,02
5	1,93	0,33	1,96	0,29	1,95	0,39	0,68
6	1,93 <sup>ab</sup>	0,34	1,99 <sup>b</sup>	0,33	1,87 <sup>a</sup>	0,37	0,02
7	1,88 <sup>ab</sup>	0,37	1,95 <sup>b</sup>	0,38	1,83 <sup>a</sup>	0,42	0,02
Gesamt	1,93 <sup>a</sup>	0,33	1,98 <sup>a</sup>	0,32	1,89 <sup>a</sup>	0,35	

a, b unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede  $p < 0,05$  innerhalb einer Zeile

Bei Zeitpunkt 4, 6 und 7 bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Kalziumwerten der Euter- und Halsvene. Zu Zeitpunkt drei bestehen in der ANOVA signifikante Unterschiede, die im Post-hoc-Test jedoch nicht bestätigt werden konnten. Die Werte der Eutervene sind um maximal 0,12 mmol/l niedriger als die der Halsvene. Numerisch, aber nicht signifikant, sind die Werte der Schwanzvene niedriger als die der Halsvene. Somit kommt es durch die Entnahme der Blutproben aus der Schwanzvene zu keiner nachteiligen Beeinflussung der Ergebnisse der Untersuchungen im Vergleich zur Entnahme aus der Halsvene. Alle Differenzen in den Serumkalziumkonzentrationen bewegen sich in einem sehr geringen Bereich  $< 0,12$  mmol/l.

## 4.3. Einflüsse auf die Blutserumkalziumkonzentration

### 4.3.1. Einfluss der Laktationszahl

In der Untersuchungsgruppe der unterschiedlichen Laktationszahlen sind insgesamt 57 Tiere enthalten. Dazu zählen auch Probanden, die innerhalb der ersten 24 Stunden aufgrund der aufgetretenen klinischen Symptomatik eine Kalziumbehandlung bekommen haben. Ebenso enthält diese Gruppe Tiere, die im Rahmen der Gebärpäreseprophylaxe des Betriebs eine Woche vor dem geschätzten Kalbetermin eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion erhalten haben.

Um nur Probanden mit identischer Behandlungsweise zu vergleichen, wurden diese Tiere aus der Statistik ausgeschlossen. Analysiert wurden 41 Tiere, deren Verteilung auf die Laktationsgruppen in Tab. 9 dargestellt ist. Die Kühe der  $\geq 5$ . Laktation machen insgesamt 12,2 % der Gruppe aus. Am häufigsten sind Kühe der 2. Laktation mit 26,8 % vertreten.

**Tabelle 9: Aufteilung der Laktationszahlen in der Untersuchungsgruppe**

Laktation	Anzahl aller Probanden	Gültige Prozent	Anzahl gewerteter Probanden	Gültige Prozent
1	10	17,5	10	24,4
2	11	19,3	11	26,8
3	10	17,5	8	19,5
4	10	17,5	7	17,1
$\geq 5$	16	28,2	5	12,2
Gesamtsumme	57	100	41	100

Tab. 10 zeigt die Mittelwerte der Kalziumkonzentrationen zu den Entnahmezeitpunkten und die jeweilige Standardabweichung. Die Werte der Probanden der 1. und 2. Laktation sind höher als die der Kühe älterer Laktationen.

**Tabelle 10: Serumkalziumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Laktationszahl und dem Probenentnahmezeitpunkt**

Zeitpunkt	1. Laktation		2. Laktation		3. Laktation		4. Laktation		≥ 5. Laktation	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	2,00	0,08	2,24	0,23	2,04	0,22	2,02	0,14	1,92	0,22
2	2,26	0,09	2,40	0,34	2,12	0,19	2,05	0,07	2,04	0,22
3	2,28	0,08	2,34	0,21	2,09	0,17	1,99	0,16	2,02	0,25
4	2,26	0,09	2,40	0,18	2,08	0,16	1,95	0,08	2,03	0,25
5	2,31	0,09	2,31	0,11	2,09	0,16	2,00	0,06	2,00	0,27
6	2,31	0,08	2,24	0,13	2,07	0,19	1,97	0,07	1,97	0,21
7	2,29	0,08	2,26	0,10	2,07	0,21	1,98	0,09	1,93	0,20
8	2,24	0,09	2,20	0,13	1,99	0,17	1,96	0,13	1,92	0,19
9	2,24	0,10	2,11	0,10	1,94	0,17	1,96	0,18	1,89	0,23
10	2,18	0,09	2,12	0,12	2,10	0,63	1,92	0,24	1,84	0,16
11	2,17	0,11	2,11	0,10	1,98	0,32	1,97	0,13	1,80	0,18
12	2,14	0,10	2,08	0,10	1,92	0,20	1,86	0,25	1,82	0,24
Gesamt	2,22	0,09	2,23	0,15	2,04	0,23	1,97	0,13	1,93	0,22

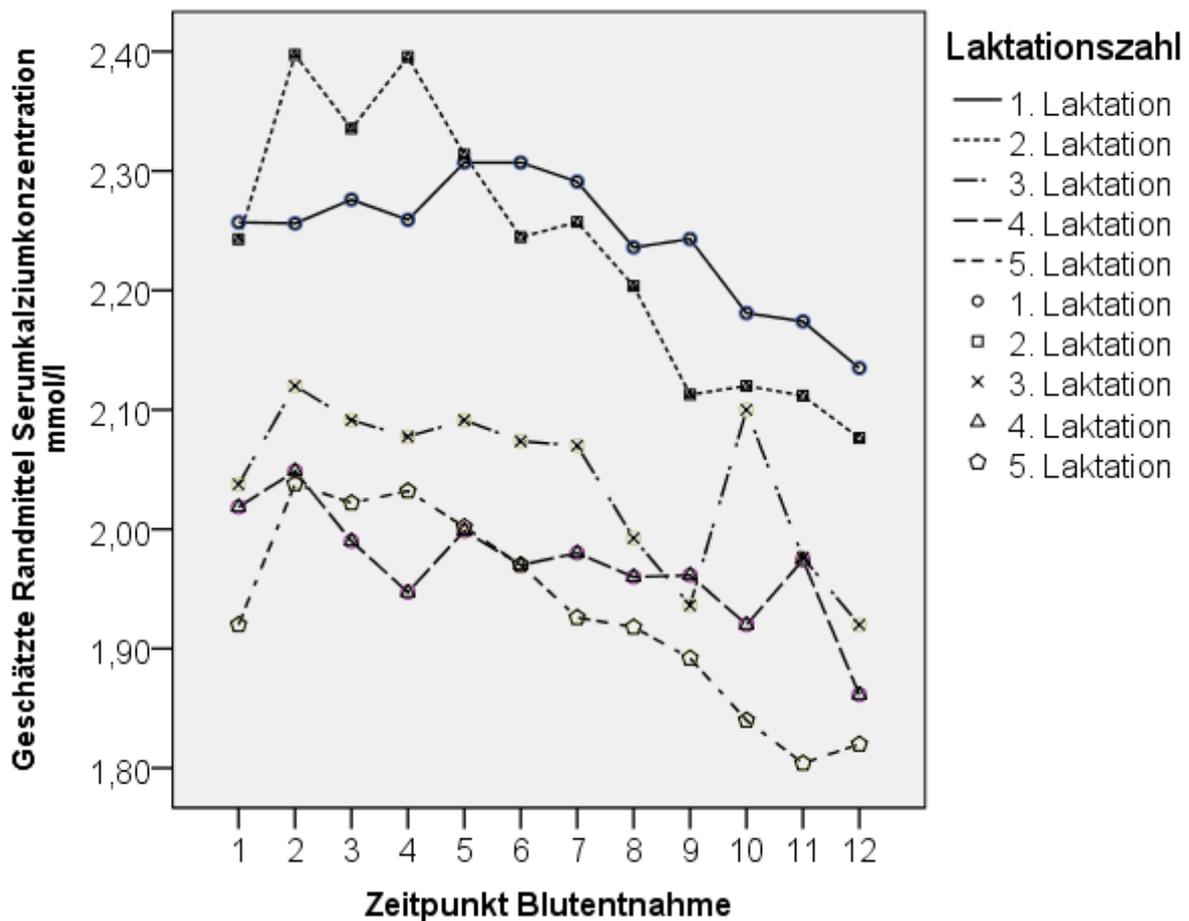
	p	F	df
Zeitpunkt	<0,001	8,5	3,0
Laktation	<0,001	11,0	4,0
Zeitpunkt*Laktation	0,49	1,0	12,0

Zwischen den Mittelwerten der einzelnen Entnahmezeitpunkte bestehen signifikante Unterschiede mit  $p < 0,001$ . Die Laktation hat ebenso mit  $p < 0,001$  einen signifikanten Einfluss auf die Mittelwerte. Zwischen Entnahmezeitpunkt und Laktation bestehen keine signifikanten Wechselwirkungen. Diese Ergebnisse wurden mit dem Test nach Greenhouse-Geisser erstellt, da keine Sphärizität der Messwerte gegeben ist.

Tiere der 1. und 2. Laktation fallen im Mittelwert zu keinem Zeitpunkt in der Serumkalziumkonzentration unter 2,00 mmol/l. Kühe der 3. Laktation sind nach Zeitpunkt 7 unter 2,00 mmol/l, Tiere der 4. und 5. Laktation sind ab Zeitpunkt 5 unter 2,00 mmol/l. Jüngere Tiere können ihre Kalziumkonzentration länger auf einem hohen Level halten und die Konzentration sinkt nach der Kalbung langsamer ab. Die Standardabweichung ist für jüngere niedriger als für ältere Tiere. Bei Tieren in der 1. Laktation beträgt die Standardabweichung

maximal 0,11 mmol/l, bei Kühen der  $\geq 5$ . Laktation beträgt die maximale Standardabweichung 0,27 mmol/l.

Abb. 2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Serumkalziumkonzentrationen post partum nach Laktationszahlen getrennt. Eine Erklärung für den Anstieg bei Kühen der 3. Laktation zum Entnahmezeitpunkt 10 wurde nicht gefunden.



**Abbildung 2: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte in Abhängigkeit von der Laktationszahl**

Bei allen Laktationszahlen ist zu Beginn der Untersuchung eine Phase angedeutet, in der die Kalziumkonzentration stabil bleibt oder nur leicht fällt. Kühe älterer Laktationen fallen in der Kalziumkonzentration früher ab als jüngere. Für dieses Phänomen konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

In Tab. 11 sind die einzelnen Signifikanzen der paarweisen Vergleiche der Serumkalziummittelwerte für Tiere der 1. Laktation aufgelistet. Insgesamt rät der Test mit  $p < 0,001$  die Nullhypothese abzulehnen. Es bestehen somit signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stichproben. Die größten Unterschiede bestehen zwischen dem 12. Kalziumwert und Werten aus der Mitte des Tagesprofils.

**Tabelle 11: Friedemans zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang für die Serumkalziumwerte der Kühe der 1. Laktation**

p angepasst	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4	Ca 5	Ca 6	Ca 7	Ca 8	Ca 9	Ca 10	Ca 11	Ca 12
Ca 1		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,067
Ca 2	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,141
Ca 3	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,420	1,000	0,021
Ca 4	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,793
Ca 5	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	0,060	0,192	0,002
Ca 6	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	0,030	0,103	0,001
Ca 7	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	0,174	0,505	0,007
Ca 8	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	0,347
Ca 9	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000
Ca 10	1,000	1,000	0,420	1,000	0,060	0,030	0,174	1,000	1,000			1,000
Ca 11	1,000	1,000	1,000	1,000	0,192	0,103	0,505	1,000	1,000	1,000		1,000
Ca 12	0,067	0,141	0,021	0,793	0,002	0,001	0,007	0,347	1,000	1,000	1,000	

grau unterlegte Werte kennzeichnen signifikante Unterschiede

Tab. 12 zeigt die paarweisen Vergleiche für Kühe der 2. Laktation. Insgesamt rät der Test mit  $p < 0,001$  die Nullhypothese abzulehnen. Signifikante Unterschiede bestehen hier ab dem 9. Kalziumwert zu Werten zu Beginn des Tagesprofils. Somit kann bewiesen werden, dass der Abfall unter 2,00 mmol/l ab dem 9. Wert bei Kühen der 2. Laktation signifikant ist.

**Tabelle 12: Friedemans zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang für die Serumkalziumwerte der Kühe der 2. Laktation**

p												
angepasst	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4	Ca 5	Ca 6	Ca 7	Ca 8	Ca 9	Ca 10	Ca 11	Ca 12
Ca 1		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,299
Ca 2	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,013	0,040	0,032	0,001
Ca 3	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,020	0,061	0,050	0,001
Ca 4	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	0,726	0,001	0,003	0,003	<0,001
Ca 5	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	0,026	0,076	0,061	0,002
Ca 6	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	0,471	1,000	0,933	0,055
Ca 7	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	0,153	0,394	0,328	0,014
Ca 8	1,000	1,000	1,000	0,726	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	0,933
Ca 9	1,000	0,013	0,020	0,001	0,026	0,471	0,153	1,000			1,000	1,000
Ca 10	1,000	0,040	0,061	0,003	0,076	1,000	0,394	1,000	1,000		1,000	1,000
Ca 11	1,000	0,032	0,050	0,003	0,061	0,933	0,328	1,000	1,000	1,000		1,000
Ca 12	0,299	0,001	0,001	<0,001	0,002	0,055	0,014	0,933	1,000	1,000	1,000	

grau unterlegte Werte kennzeichnen signifikante Unterschiede

Tab. 13 zeigt die paarweisen Vergleiche für Tiere der 3. Laktation. Insgesamt rät der Test mit  $p < 0,001$  die Nullhypothese abzulehnen. Es können keine signifikanten Unterschiede oder Tendenzen zwischen zwei Werten in einem Paar aufgezeigt werden.

**Tabelle 13: Friedemans zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang für die Serumkalziumwerte der Kühe der 3. Laktation**

p												
angepasst	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4	Ca 5	Ca 6	Ca 7	Ca 8	Ca 9	Ca 10	Ca 11	Ca 12
Ca 1		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Ca 2	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,237	0,189	0,329	0,134
Ca 3	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,829	1,000	0,615
Ca 4	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,829	1,000	0,615
Ca 5	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	0,265	0,212	0,366	0,151
Ca 6	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	0,556	0,452	0,751	0,329
Ca 7	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	0,913	0,751	1,000	0,556
Ca 8	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000
Ca 9	1,000	0,237	1,000	1,000	0,265	0,556	0,913	1,000		1,000	1,000	1,000
Ca 10	1,000	0,189	0,829	0,829	0,212	0,452	0,751	1,000	1,000		1,000	1,000
Ca 11	1,000	0,329	1,000	1,000	0,366	0,751	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000
Ca 12	1,000	0,134	0,615	0,615	0,151	0,329	0,556	1,000	1,000	1,000	1,000	

grau unterlegte Werte kennzeichnen signifikante Unterschiede

Für Tiere 4. und  $\geq 5$ . Laktationen rät der Test, die Nullhypothese beizubehalten. Alle paarweisen Vergleiche liefern das Signifikanzniveau von  $p=1$ .

### 4.3.2. Einfluss unterschiedlicher Kalziumgaben

In Tab. 14 ist die Aufteilung der Probanden in der Untersuchungsreihe „Variation der Kalziumgabe“ dargestellt. Insgesamt sind 132 Tiere enthalten. In dieser Gruppe wurden die Tiere mit Vitamin-D<sub>3</sub>-Gabe prae partum und die Tiere mit mehrfacher Kalziumbehandlung in den ersten 24 Stunden in der Analyse belassen, um eine größere Probandenzahl zu erreichen. Diese Tiere sind homogen zwischen den Laktationsgruppen und Gruppen der Kalziumvariation aufgeteilt. Dadurch ist nicht zu erwarten, dass das Ergebnis stark beeinflusst wird. Kühe der  $\geq 5$ . Laktation mussten in den ersten 24 Stunden post partum aufgrund klinischer Gebärparesesyndromatik öfter mit Kalzium als Kühe jüngerer Laktationszahlen behandelt werden.

**Tabelle 14: Kühe mit mehrfacher Kalziumbehandlung oder Vitamin-D<sub>3</sub>-Gabe nach Laktationen unterteilt**

Variation	$\Sigma$	3. Laktation			4. Laktation			$\geq 5$ . Laktation		
		n	Kalzium	Vit. D <sub>3</sub>	n	Kalzium	Vit. D <sub>3</sub>	n	Kalzium	Vit. D <sub>3</sub>
kein Kalzium	30	11	3	0	10	3	0	9	6	1
Kalziumbolus	34	11	0	0	11	1	0	12	3	2
Kalziuminfusion	34	10	0	0	12	3	0	12	5	5
Melkfrequenzvariation	34	11	0	0	11	6	1	12	4	5
Gesamtsumme	132	43	3	0	44	13	1	45	18	13

In Tab. 15 sind die Mittelwerte zu den Entnahmezeitpunkten dargestellt. Kühe aus der Untersuchungsreihe Kalziuminfusion haben einen steilen Anstieg des Serumkalziummittelwertes direkt nach der Kalbung. Erst ab Entnahmezeitpunkt 10 fallen diese Kühe unter den Schwellenwert von 2,00 mmol/l.

Kühe der Kontrollgruppe und mit Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz fallen ab Zeitpunkt 7 unter den Schwellenwert. Zuvor sind diese beiden Gruppen im Serumkalziummittelwert nur minimal über 2,00 mmol/l mit maximal 2,08 mmol/l bei den Kühen mit Kalziumbolus bzw. 2,07 mmol/l bei den Kühen mit Melkfrequenzvariation.

Die Standardabweichung ist in der Untersuchungsreihe mit Kalziumbolus mit durchschnittlich 0,26 mmol/l am geringsten, trotzdem statistisch gesehen sehr hoch. Die höchste durchschnittliche Streuung tritt in der Untersuchungsreihe mit Kalziuminfusion auf, was durch den hohen Wert von 0,75 mmol/l bei Entnahmezeitpunkt 2 verursacht wird. Bei der Höhe der Standardabweichungen im zeitlichen Verlauf lässt sich keine Regelmäßigkeit erkennen.

Aus Tab. 15 geht hervor, dass die Zeit einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Serumkalzium-Mittelwertskurve hat. Ebenso bestehen signifikante Wechselwirkungen zwischen Entnahmezeitpunkt und der Kalziumvariation. Die Unterschiede zwischen den Laktationszahlen zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten sind mit  $p=0,73$  nicht signifikant.

**Tabelle 15: Serumkalziumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Kalziumgabe**

Zeitpunkt	keine Kalziumgabe		Kalziumbolus		Kalziuminfusion		Variation Melkfrequenz	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	1,80	0,27	1,89	0,20	1,85	0,27	1,89	0,28
2	1,77	0,21	2,08	0,28	3,62	0,75	2,07	0,55
3	1,73	0,24	2,04	0,27	2,87	0,41	2,03	0,42
4	1,74	0,28	1,99	0,28	2,56	0,50	2,01	0,36
5	1,84	0,27	2,02	0,38	2,44	0,54	2,00	0,36
6	1,83	0,28	2,01	0,33	2,29	0,45	1,96	0,34
7	1,84	0,33	1,95	0,28	2,20	0,37	1,94	0,34
8	1,79	0,31	1,91	0,28	2,10	0,33	1,91	0,36
9	1,78	0,34	1,89	0,22	2,08	0,36	1,89	0,43
10	1,73	0,35	1,87	0,23	1,96	0,30	1,91	0,43
11	1,73	0,32	1,80	0,19	1,91	0,33	1,85	0,40
12	1,75	0,28	1,78	0,24	1,91	0,39	1,86	0,39
13	1,76	0,26	1,79	0,26	1,87	0,40	0,82	0,43
Gesamt	1,78 <sup>b</sup>	0,29	1,92 <sup>b</sup>	0,26	2,28 <sup>a</sup>	0,42	1,86 <sup>b</sup>	0,39

a, b unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen signifikante Unterschiede  $p<0,05$

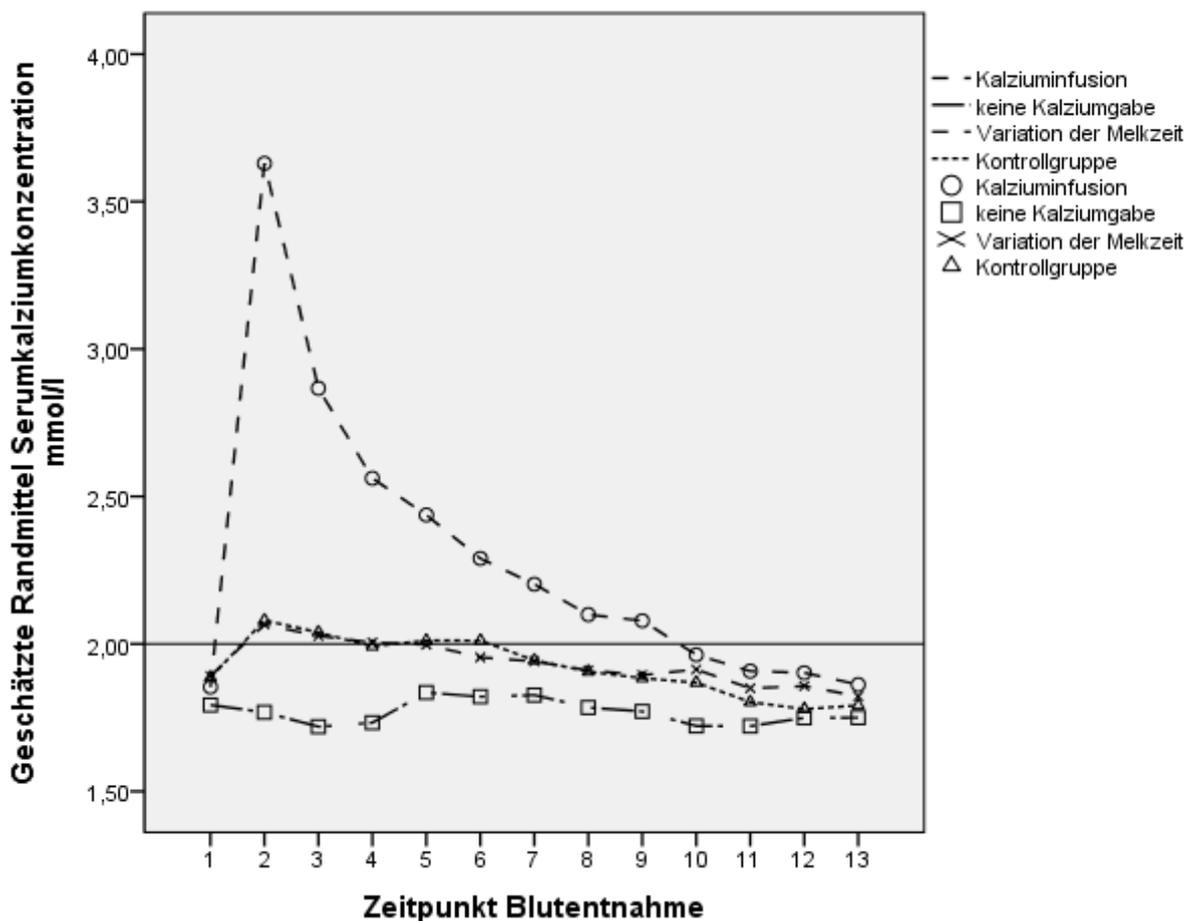
	p	F	df
Zeitpunkt	<0,001	76,6	4,3
Zeitpunkt*Kalziumvariation	<0,001	37,8	12,9
Kalziumvariation	<0,001	19,8	3,0
Laktationszahl	0,01	4,8	2,0

Da keine Sphärizität der Daten angenommen werden kann, wurden die Zwischensubjekteffekte nach Greenhouse-Geisser berechnet. Zwischen den Probandengruppen bestehen mit  $p=<0,001$  hochsignifikante Unterschiede. Die Laktationszahl hat mit  $p=0,01$  signifikanten Einfluss auf die Höhe der Serumkalziumkonzentration. Zwischen den Kühen innerhalb einer Probandengruppe mit verschiedener Laktationszahl bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Im Post-hoc-Test bestehen zwischen Tieren mit Kalziuminfusion und Tieren der restlichen Kalziumvariationen hochsignifikante Unterschiede mit  $p\leq 0,01$ . Zwischen den übrigen Untersuchungsgruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 16 im Anhang zeigt die Serumkalziummittelwerte nach Untersuchungsgruppe und Laktationszahl getrennt. Detailliertere Angaben zum Post-hoc-Test und Unterschieden zwischen den Untersuchungsgruppen sind in Tab. 17 im Anhang aufgelistet.

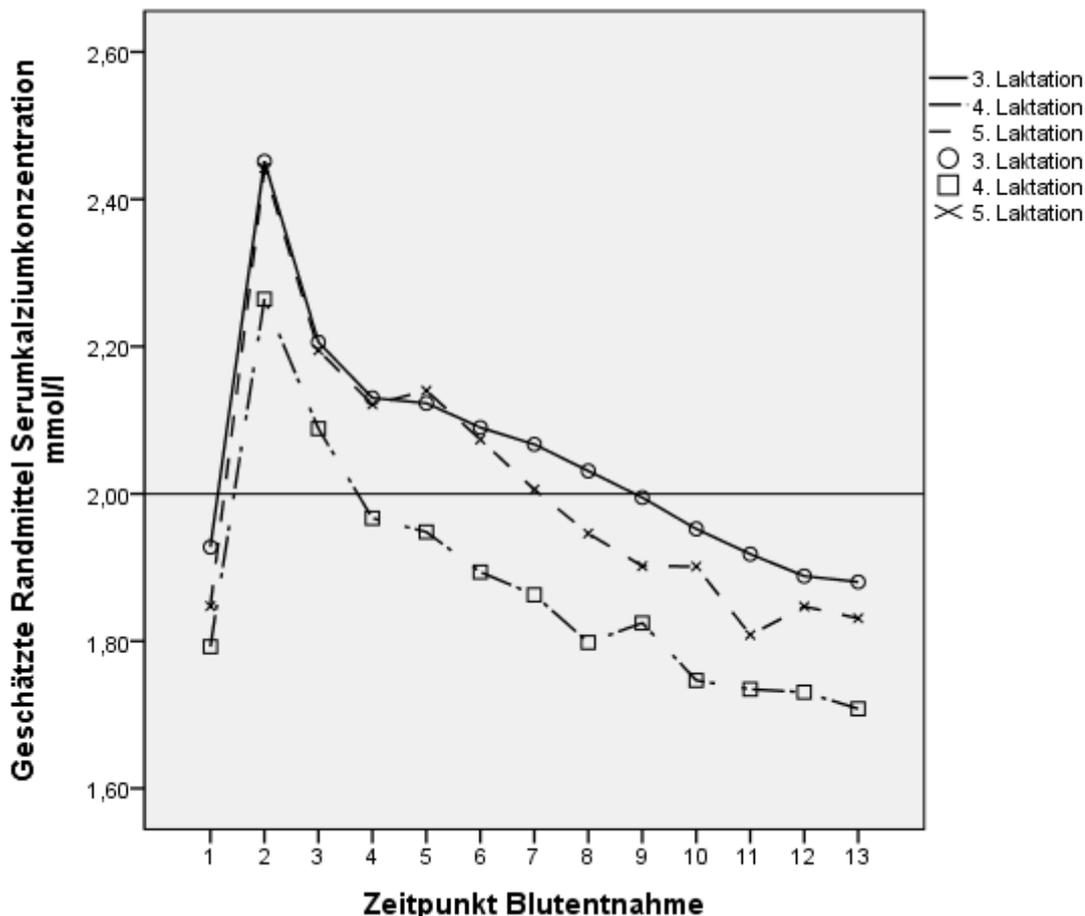
Die Unterschiede zwischen der Probandengruppe Kalziuminfusion zu den restlichen Gruppen in Abb. 3 resultieren aus dem steilen Anstieg der Serumkalziumkonzentration nach der Infusion. Die Kontrollgruppe mit Kalziumbolus liegt nahe bei der Gruppe mit Melkzeitvariation, die ebenfalls einen Bolus bekam. Tiere ohne Kalziumgabe zeigen die niedrigsten Werte und liegen dauerhaft unter den anderen Probanden. Dieses Ergebnis konnte statistisch nicht abgesichert werden.



**Abbildung 3: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte in Abhängigkeit von der Kalziumgabe**

In Abb. 4 wurden alle Untersuchungsgruppen zusammengefasst und die Verlaufslinien nach Laktationszahlen unterschieden. Der steile Anstieg durch die Tiere mit Kalziuminfusion zeigt sich auch hier. Kühe der 3. Laktation haben die höchsten Serumkalziumkonzentrationen. Die Kalziumkonzentrationen der Kühe der 4. Laktation liegen unter denen der Kühe der  $\geq 5$ . Laktation. Bis Zeitpunkt 4 verlaufen die Graphen der Kühe der 3. und  $\geq 5$ . Laktation

annähernd gleich. Zu Entnahmezeitpunkt 5 liegen die Kühe der  $\geq 5$ . Laktation über den Kühen der 3. Laktation. Ab Zeitpunkt 6 liegen die Kühe der  $\geq 5$ . Laktation dauerhaft unter den Kühen der 3. Laktation, die Serumkalziumkonzentrationen fallen zudem steiler ab.



**Abbildung 4: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte nach Laktationen**

Im Anhang sind in Abb. 5 - 7 die Serumkalziumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf nach Laktationszahlen getrennt dargestellt.

#### 4.3.2.1. Kühe der dritten und vierten Laktation im Vergleich mit Kalziumbolus und ohne Kalziumgabe

Um genauere Aussagen bezüglich der Unterschiede zwischen Tieren mit unterschiedlicher oraler Kalziumgabe machen zu können, wurden Tiere der dritten und vierten Laktation getrennt einer ANOVA mit Messwertwiederholung unterzogen. Es wurden als Unterscheidungskriterien lediglich die Gruppen mit Kalziumbolus und ohne Kalziumgabe festgelegt.

Bei Kühen der 3. Laktation ohne Kalziumgabe nimmt die Standardabweichung im Tagesverlauf gesehen ab. Sie startet bei 0,25 mmol/l zu Zeitpunkt 1 und endet bei 0,12 mmol/l

zu Zeitpunkt 13 (Tab. 18). Die Werte der Tiere mit Bolusgabe streuen zum Zeitpunkt 6 mit 0,33 mmol/l am stärksten, ansonsten ist hier keine Regelmäßigkeit zu erkennen. Die Serumkalziummittelwerte der Tiere ohne Kalziumgabe liegen bis Zeitpunkt 6 stets unter denen der Tiere mit Bolusgabe. Ab Zeitpunkt 7 steigen die Werte der Kühe ohne Kalziumgabe kurz an und liegen im weiteren Verlauf permanent über denen der Kühe mit Bolusgabe.

**Tabelle 18: Serumkalziumkonzentrationen bei Kühen der dritten und vierten Laktation in Abhängigkeit von der Kalziumgabe**

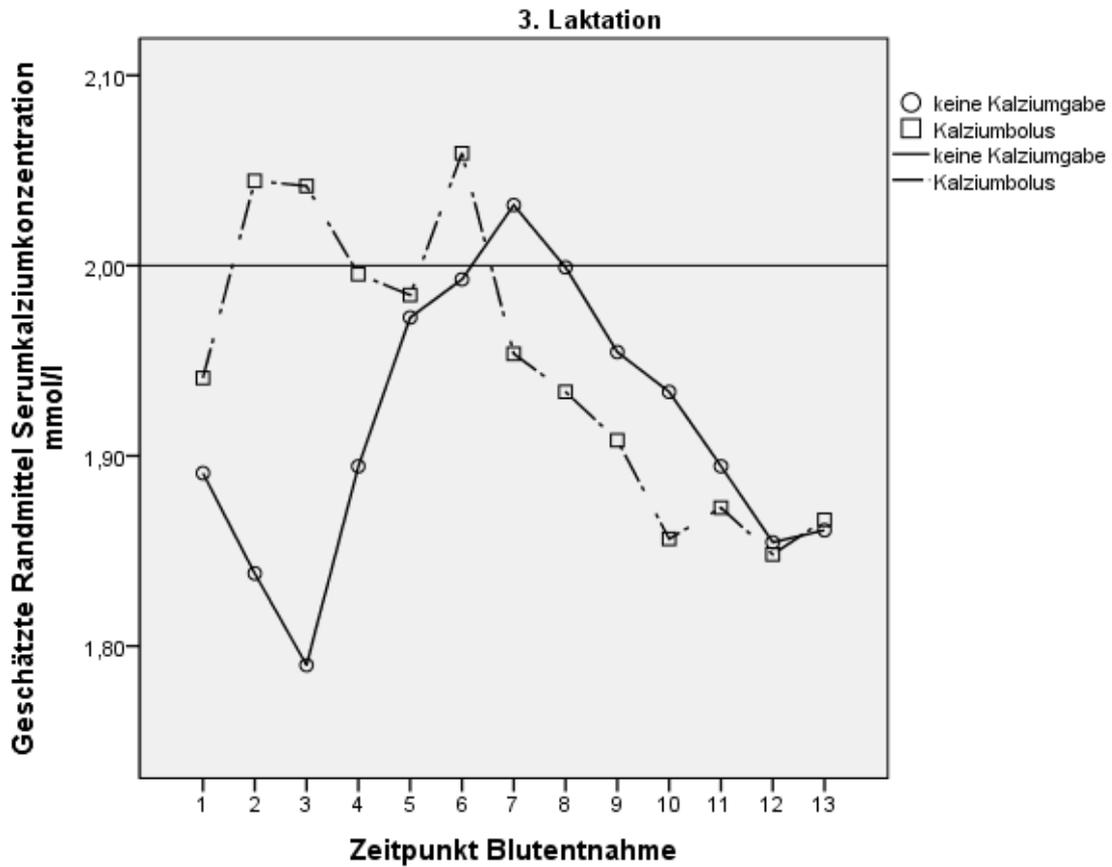
Zeitpunkt	3. Laktation				4. Laktation			
	keine Kalziumgabe		Kalziumbolus		keine Kalziumgabe		Kalziumbolus	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	1,89	0,25	1,94	0,26	1,76	0,18	1,85	0,19
2	1,84	0,23	2,04	0,22	1,76	0,15	2,08	0,24
3	1,79	0,26	2,04	0,22	1,76	0,22	2,00	0,28
4	1,89	0,28	2,00	0,24	1,70	0,19	1,90	0,27
5	1,97	0,24	1,98	0,26	1,75	0,23	1,84	0,23
6	1,99	0,20	2,06	0,33	1,73	0,27	1,84	0,23
7	2,03	0,26	1,95	0,27	1,73	0,28	1,80	0,25
8	2,00	0,21	1,93	0,24	1,66	0,31	1,76	0,25
9	1,95	0,16	1,91	0,24	1,75	0,38	1,82	0,21
10	1,93	0,17	1,86	0,23	1,62	0,35	1,75	0,16
11	1,89	0,16	0,87	0,20	1,69	0,23	1,69	0,14
12	1,85	0,16	1,85	0,23	1,69	0,23	1,65	0,18
13	1,86	0,12	1,87	0,26	1,72	0,23	1,70	0,24
Gesamt	1,91	0,21	1,87	0,25	1,72	0,25	1,82	0,22
		p	F	df		p	F	df
Zeitpunkt		0,059	2,58	3,11		0,002	4,49	4,36
Zeitpunkt*Kalziumvariation		0,054	2,67	3,11		0,093	2,02	4,36
Kalziumvariation		0,699	0,15	1,00		0,200	1,77	1,00

Bei Kühen der 4. Laktation lässt sich keine Regelmäßigkeit in der Höhe der Standardabweichung erkennen. Die Werte der Kühe mit Bolusgabe liegen im Mittel um 0,03 mmol/l unter denen der Kühe ohne Kalziumgabe. Die Serumkalziummittelwerte der Kühe ohne Kalziumgabe liegen bis Zeitpunkt 10 unter denen der Kühe mit Bolusgabe. Ab Zeitpunkt 11 liegen die Kühe mit Kalziumbolus in der Serumkalziumkonzentration minimal unter den Kühen ohne Kalziumgabe.

Weder der Entnahmezeitpunkt noch die Variation in der Kalziumgabe zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Serumkalziummittelwerten.

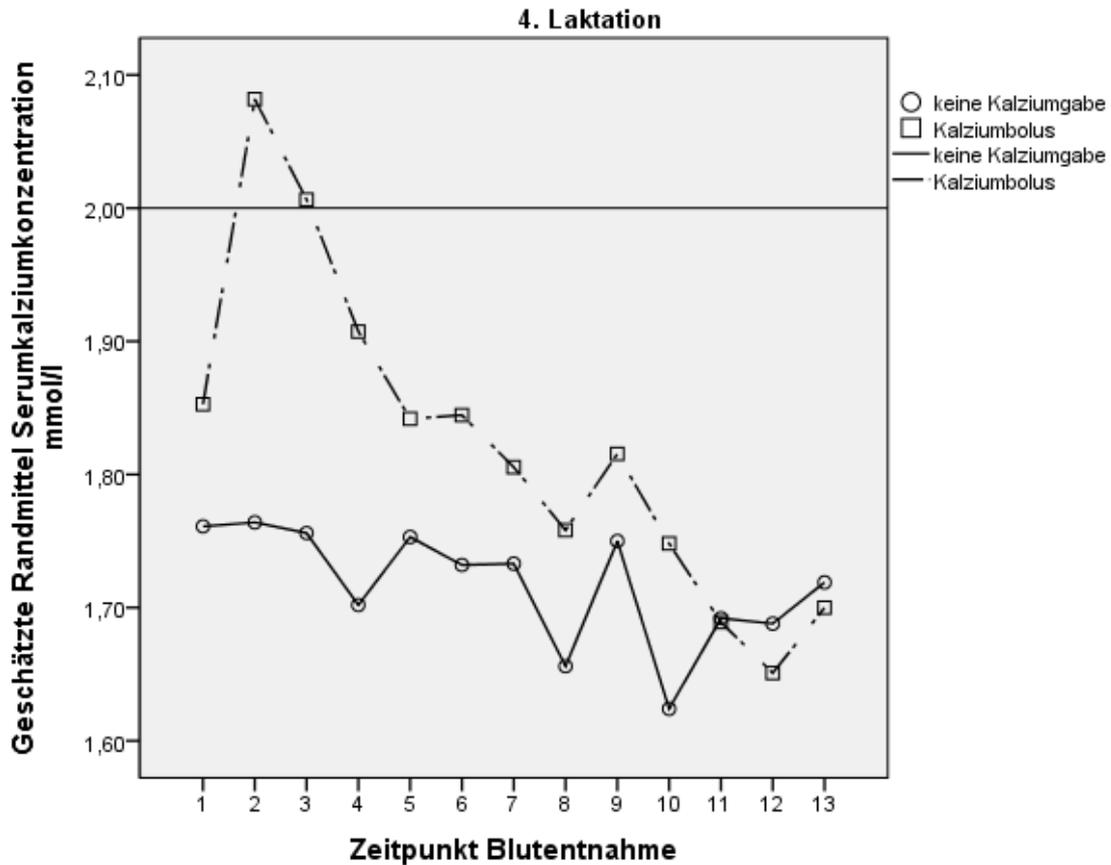
In Abb. 8 liegen die Kalziummittelwerte der Kühe mit Bolusgabe bis Zeitpunkt 6 über denen der Kühe ohne Kalziumgabe und alterieren leicht um den Wert 2,00 mmol/l. Danach fallen die

Kühe mit Bolusgabe stärker ab als die Kühe ohne Kalziumgabe und liegen im zeitlichen Verlauf weiter niedriger in der Serumkalziumkonzentration. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungen konnten statistisch nicht gesichert werden.



**Abbildung 8: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte bei Kühen der dritten Laktation ohne Kalziumgabe und mit Bolusgabe**

In Abb. 9 zeigen die Kühe mit Kalziumbolusgabe einen deutlichen Anstieg zu Beginn des Tagesprofils. Danach fallen sie kontinuierlich ab und liegen ab Zeitpunkt 11 unter den Werten der Kühe ohne Kalziumgabe. Die Werte der Kühe ohne Kalziumgabe liegen im gesamten Tagesverlauf unter 1,8 mmol/l und fallen tendenziell im gesamten Verlauf ab. Zu Zeitpunkt 13 liegen die Werte ungefähr wieder auf Anfangsniveau. Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen konnten statistisch nicht abgesichert werden.



**Abbildung 9: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte bei Kühen der vierten Laktation ohne Kalziumgabe und mit Bolusgabe**

### 4.3.3. Orale Verabreichung eines Kalbetrunks post partum

Analysiert wurden 79 Tiere. Die Tiere mit Vitamin-D<sub>3</sub>-Gabe sind bis auf zwei Ausnahmen alle in der  $\geq 5$ . Laktation vertreten, ebenso die meisten Tiere mit mehrfacher Kalziumgabe (Tab. 19). Es wurden alle Probanden in die Untersuchung einbezogen, um größtmögliche Fallzahl zu gewährleisten. Aufgrund der regelmäßigen Verteilung der Tiere mit erneuter Kalzium- und Vitamin-D<sub>3</sub>-Behandlung prae partum über die Untersuchungsgruppen sind keine großen Verzerrungen der Ergebnisse zu erwarten.

**Tabelle 19: Kühe mit Variation der oralen Kalziumgabe, mehrfacher Kalziumgabe und Vitamin-D<sub>3</sub>-Behandlung nach Laktationszahl unterteilt**

Variation	$\Sigma$	2. Laktation			3. Laktation			4. Laktation			$\geq 5$ . Laktation		
		n	Kalzium	Vit. D <sub>3</sub>	n	Kalzium	Vit. D <sub>3</sub>	n	Kalzium	Vit. D <sub>3</sub>	n	Kalzium	Vit. D <sub>3</sub>
mit Kalbetrunk ohne Bolus	20	5	0	0	5	1	1	5	1	1	5	2	3
mit Kalbetrunk mit Bolus	20	5	0	0	5	1	0	3	2	0	7	2	6
ohne Kalbetrunk ohne Bolus	19	5	0	0	4	1	0	4	1	0	6	2	5
ohne Kalbetrunk mit Bolus	20	5	1	0	5	0	0	4	2	0	6	4	3
Gesamtsumme	79	20	1	0	19	3	1	16	6	1	24	10	17

#### 4.3.3.1. Einfluss des oralen Kalbetrunks

Tab. 20 zeigt die Serumkalziummittelwerte zu den Entnahmezeitpunkten. Ein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ist aus der Tabelle nicht zu erkennen. Alle Kühe liegen nahe am Schwellenwert von 2,00 mmol/l. Alle Untersuchungsgruppen liegen im Durchschnittswert über 2,00 mmol/l. Die Standardabweichungen betragen durchschnittlich zwischen 0,39 - 0,41 mmol/l.

**Tabelle 20: Serumkalziumkonzentrationen in den Untersuchungsgruppen**

Zeitpunkt	Mit Kalbetrunck ohne Bolus		mit Kalbetrunck mit Bolus		ohne Kalbetrunck ohne Bolus		ohne Kalbetrunck mit Bolus	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	2,07	0,32	2,09	0,30	2,07	0,22	1,93	0,28
2	1,96	0,32	2,12	0,35	2,05	0,37	2,07	0,30
3	1,98	0,31	2,04	0,33	2,01	0,24	2,17	0,41
4	1,94	0,37	2,09	0,41	1,99	0,29	2,08	0,42
5	1,98	0,47	2,15	0,55	2,13	0,53	2,08	0,41
6	1,98	0,45	2,14	0,44	2,03	0,48	2,04	0,37
7	2,11	0,57	2,09	0,43	2,06	0,46	2,04	0,42
8	1,97	0,51	2,10	0,43	2,06	0,46	2,07	0,51
9	2,13	0,39	2,04	0,48	2,04	0,43	1,96	0,47
10	2,17	0,38	2,08	0,52	1,99	0,39	1,93	0,43
11	2,15	0,32	2,05	0,50	1,95	0,43	1,94	0,44
12	2,07	0,29	2,03	0,54	1,95	0,45	1,92	0,47
13	2,11	0,32	2,09	0,49	2,05	0,45	1,97	0,45
Gesamt	2,05	0,39	2,09	0,44	2,03	0,40	2,02	0,41

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen

	p	F	df
Zeitpunkt	0,39	1,05	5,60
Zeitpunkt*Untersuchungsgruppe	0,02	1,88	16,88
Zeitpunkt*Laktationszahl	0,18	1,32	16,88
Laktationszahl	0,05	2,71	3,00

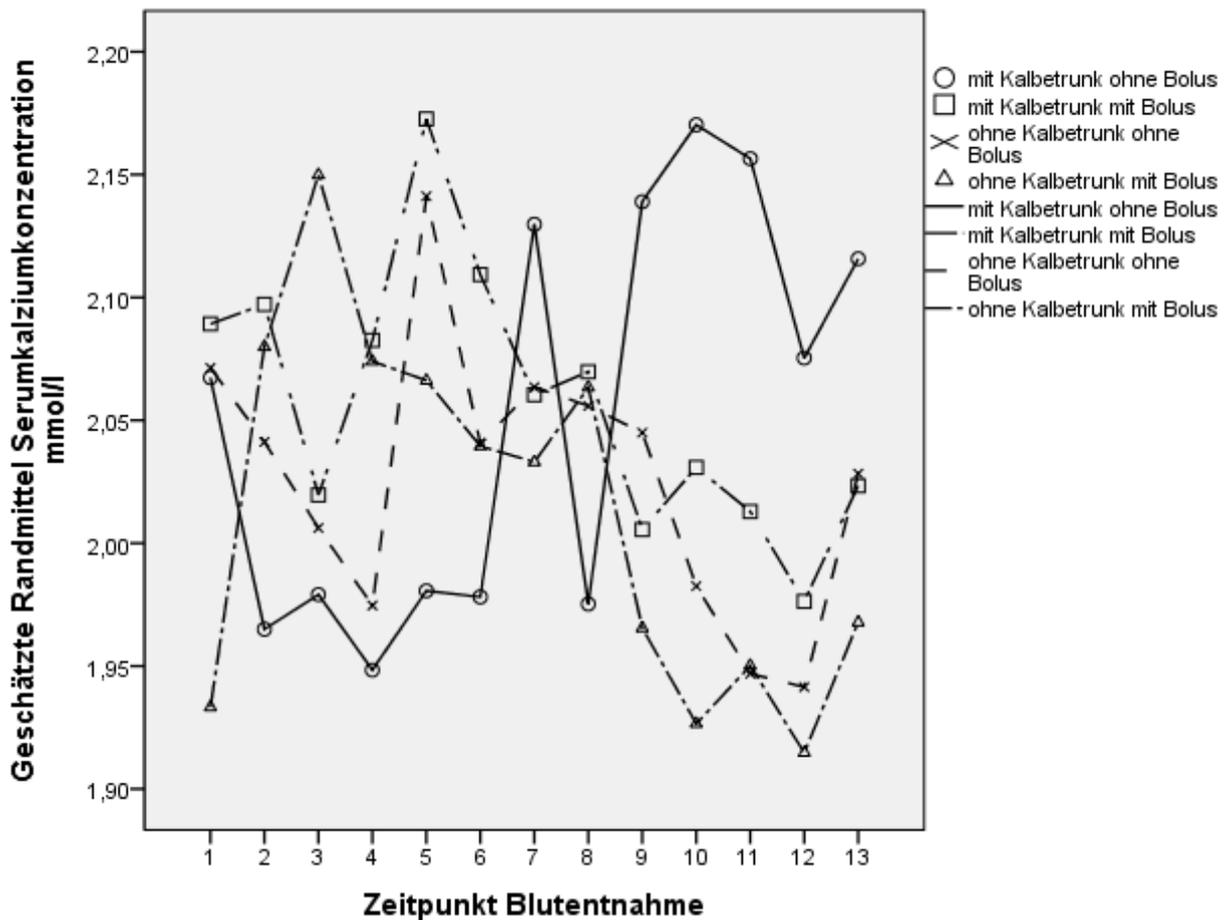
In Tab. 21 im Anhang sind die Serumkalziummittelwerte der Untersuchungsgruppen nach Laktationszahlen getrennt aufgelistet.

Es liegt keine Sphärizität der Messwerte vor. Die Ergebnisse werden mit Korrektur nach Greenhouse-Geisser berechnet.

Zwischen den Entnahmezeitpunkten bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen sind zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten signifikant mit  $p=0,02$ . Im Post-hoc-Test ergab sich jedoch kein Einfluss der Untersuchungsgruppe auf die Serumkalziummittelwerte.

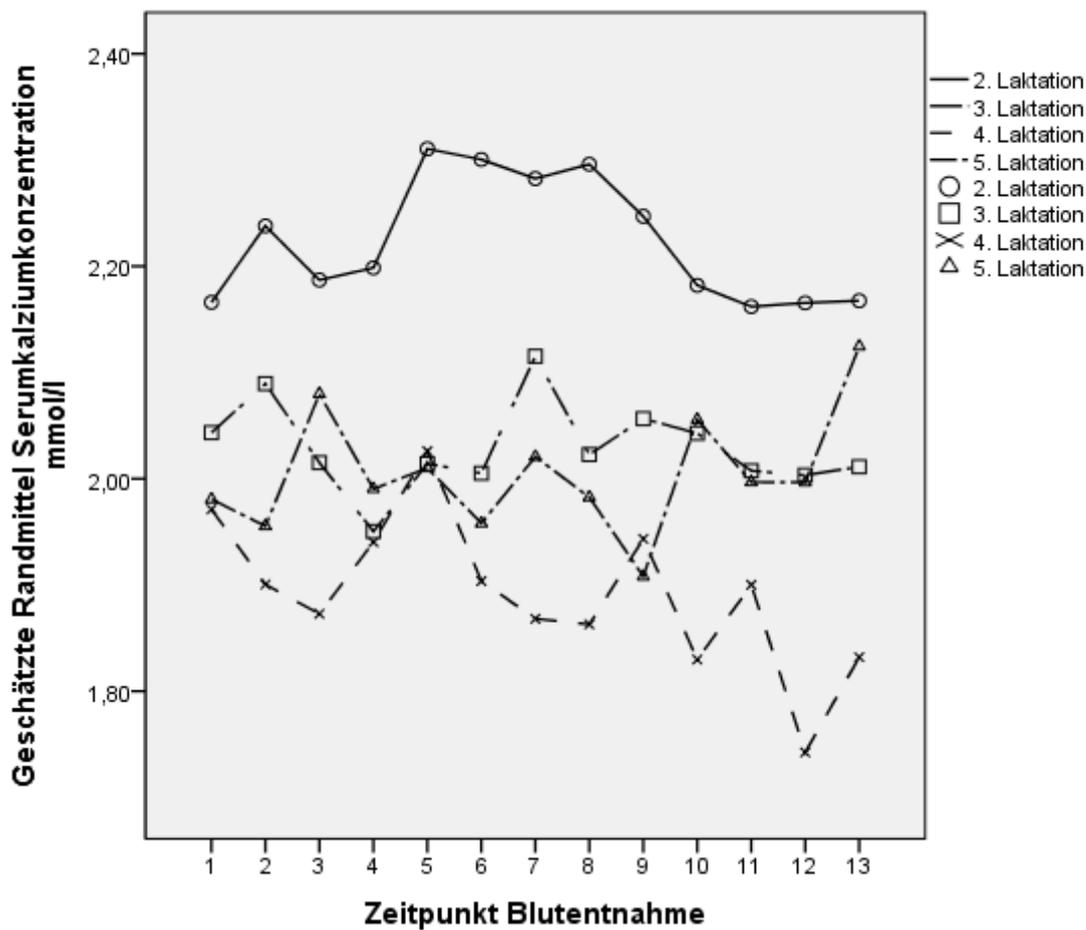
Die Laktationszahl hat keinen signifikanten Einfluss auf die einzelnen Mittelwerte zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten. Über die gesamte Untersuchung bestehen zwischen den Laktationszahlen tendenzielle Unterschiede mit  $p=0,05$ .

Abb. 10 bestätigt, dass sich zwar zu den Entnahmezeitpunkten die Höhe der Serumkalziummittelwerte signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen unterscheidet, im Gesamtverlauf lässt sich jedoch auch graphisch kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen feststellen. Die Extrema der Graphen sehen aufgrund der hohen Auflösung der Ordinatenachse sehr groß aus.



**Abbildung 10: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte mit unterschiedlichen Kalziumgaben**

Abb. 11 zeigt alle Untersuchungsgruppen zusammengefasst und nach Laktationszahlen aufgeteilt. Es besteht die Tendenz, dass Kühe der 2. Laktation im Serumkalziummittel permanent höher liegen als ältere Kühe. Kühe der 4. Laktation zeigten in der Untersuchung im Gesamtverlauf die niedrigsten Serumkalziumwerte und fallen gegen Ende am stärksten ab. Die Werte der Kühe der 3. und  $\geq 5$ . Laktation schwanken um den Schwellenwert von 2,00 mmol/l.



**Abbildung 11: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte in Abhängigkeit von der Laktationszahl**

Zur besseren Übersicht werden nachfolgend die Kühe der vier Untersuchungsgruppen in Analysen der zwei Gruppen mit Bolus und Analyse der zwei Gruppen ohne Bolus aufgeteilt. Der Kalbetrunke stellt das einzige Unterscheidungskriterium zwischen den Gruppen dar.

#### **4.3.3.1.1. Untersuchungsgruppe ohne Bolus unterschieden nach Kalbetrunkegabe**

Kühe mit mehrfacher Kalzium- und Vitamin-D<sub>3</sub>-Behandlung in den ersten 24 Stunden wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen. Enthalten sind 25 Tiere. Davon haben 12 einen Kalbetrunke erhalten. Alle Tiere haben keinen Bolus bekommen. Es sind Kühe aus allen Laktationen vertreten. Aus der Gruppe ≥5. Laktation sind nur zwei Tiere vertreten (Tab. 22).

**Tabelle 22: Anzahl der Kühe ohne Bolus mit Kalbetrunksvariation**

	$\Sigma$	2. Laktation	3. Laktation	4. Laktation	$\geq 5$ . Laktation
mit Kalbetrunks	12	5	3	3	1
ohne Kalbetrunks	13	5	4	3	1
Gesamtsumme	25	10	7	6	2

Tab. 23 zeigt, dass alle Mittelwerte durchschnittlich um den 2,00 mmol/l Wert schwanken. Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nicht erkennbar.

Zwischen den Zeitpunkten der Blutentnahme bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppen unterscheiden sich weder zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten noch über die gesamte Untersuchung signifikant voneinander.

**Tabelle 23: Tagesprofile der Serumkalzium Mittelwerte bei Kühen ohne Bolus mit und ohne Kalbetrunks**

Zeitpunkt	Gruppe mit Kalbetrunks		Gruppe ohne Kalbetrunks	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	2,08	0,25	2,09	0,13
2	1,96	0,22	2,07	0,42
3	1,97	0,25	1,98	0,15
4	2,06	0,33	1,95	0,22
5	2,08	0,36	2,07	0,38
6	2,07	0,34	2,01	0,27
7	2,18	0,32	2,03	0,28
8	2,08	0,32	2,06	0,30
9	2,13	0,37	2,04	0,19
10	2,01	0,29	1,95	0,28
11	2,07	0,30	1,97	0,26
12	1,99	0,26	1,97	0,28
13	1,99	0,26	1,97	0,28
Gesamt	2,05	0,30	2,01	0,26

	p	F	df
Zeitpunkt	0,20	1,49	4,93
Zeitpunkt*Gruppe	0,57	0,77	4,93
Gruppe	0,66	0,18	1,00

In Abb. 12 scheinen die Kühe mit Kalbetrunk im Serumkalzium in den Mittelwerten über den Kühen ohne Kalbetrunk zu liegen. Der Unterschied lässt sich statistisch nicht beweisen.

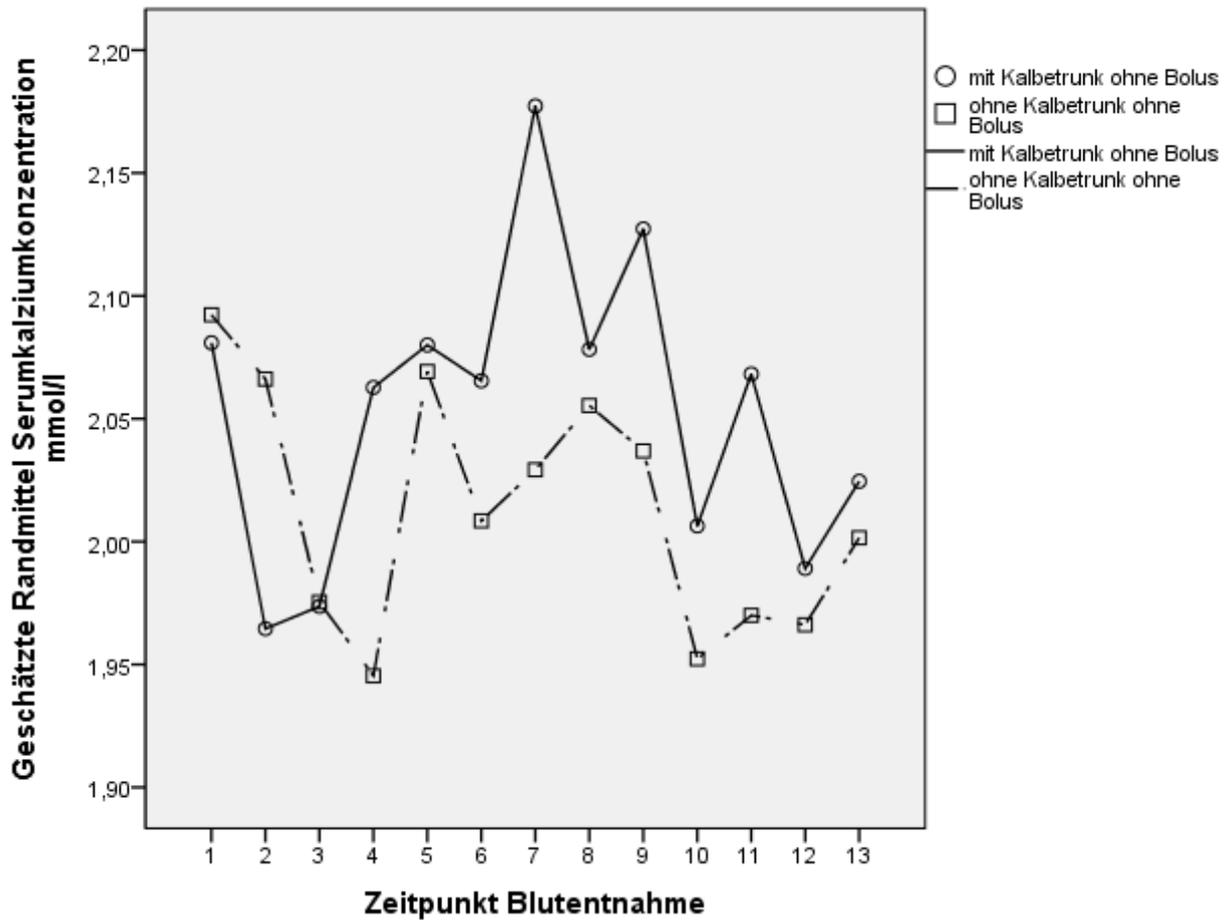


Abbildung 12: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte ohne Bolus mit und ohne Kalbetrunk

#### 4.3.3.1.2. Untersuchungsgruppe mit Bolus unterschieden nach Kalbetrunkgabe

Tab. 24 zeigt die Anzahl der untersuchten Kühe nach Laktationszahlen getrennt.

**Tabelle 24: Anzahl der Kühe mit Bolus und Kalbetrunksvariation**

	$\Sigma$	2. Laktation	3. Laktation	4. Laktation	$\geq 5$ . Laktation
mit Kalbetrunks	10	5	4	1	0
ohne Kalbetrunks	13	4	5	2	2
Gesamtsumme	23	9	9	3	2

Analysiert wurden 23 Kühe. Alle Probanden haben einen Bolus bekommen, zehn zusätzlich einen Kalbetrunks. Es sind keine Kühe der  $\geq 5$ . Laktation vertreten, die einen Kalbetrunks erhalten haben.

Die Kühe mit Kalbetrunks liegen bis auf Zeitpunkt 13 über dem Schwellenwert von 2,00 mmol/l (Tab. 25).

**Tabelle 25: Tagesprofile der Serumkalzium Mittelwerte bei Kühen mit Bolus mit und ohne Kalbetrunks**

Zeitpunkt	mit Kalbetrunks		ohne Kalbetrunks	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	2,12	0,14	1,92	0,31
2	2,19	0,31	2,07	0,34
3	2,06	0,28	2,09	0,22
4	2,06	0,31	1,97	0,36
5	2,12	0,34	2,01	0,37
6	2,17	0,40	2,00	0,36
7	2,13	0,33	2,01	0,39
8	2,16	0,33	2,04	0,44
9	2,07	0,38	1,90	0,33
10	2,07	0,38	1,90	0,26
11	2,08	0,43	1,89	0,32
12	2,06	0,48	1,86	0,28
13	1,99	0,48	1,94	0,27
Gesamt	2,10	0,35	1,97	0,33

	p	F	df
Zeitpunkt	0,001	2,85	12,00
Zeitpunkt*Gruppe	0,41	1,00	4,11
Gruppe	0,33	0,99	1,00

Kühe ohne Kalbetrunck scheinen gegen Ende des Tagesprofils im Serumkalzium abzusinken. Der Entnahmezeitpunkt hat mit  $p=0,001$  signifikanten Einfluss auf die Werte. Zwischen Entnahmezeitpunkt und Untersuchungsgruppe besteht kein signifikanter Unterschied. Ebenso unterscheiden sich die beiden Untersuchungsgruppen mit  $p=0,33$  nicht signifikant.

In Abb. 13 scheinen die Kühe mit Bolus und Kalbetrunck in der Serumkalziumkonzentration klar über den Kühen mit Bolus aber ohne Kalbetrunck zu stehen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Sämtliche Zu- und Abnahmen im zeitlichen Verlauf liegen innerhalb der Streuung der Werte von bis zu  $0,48$  mmol/l.

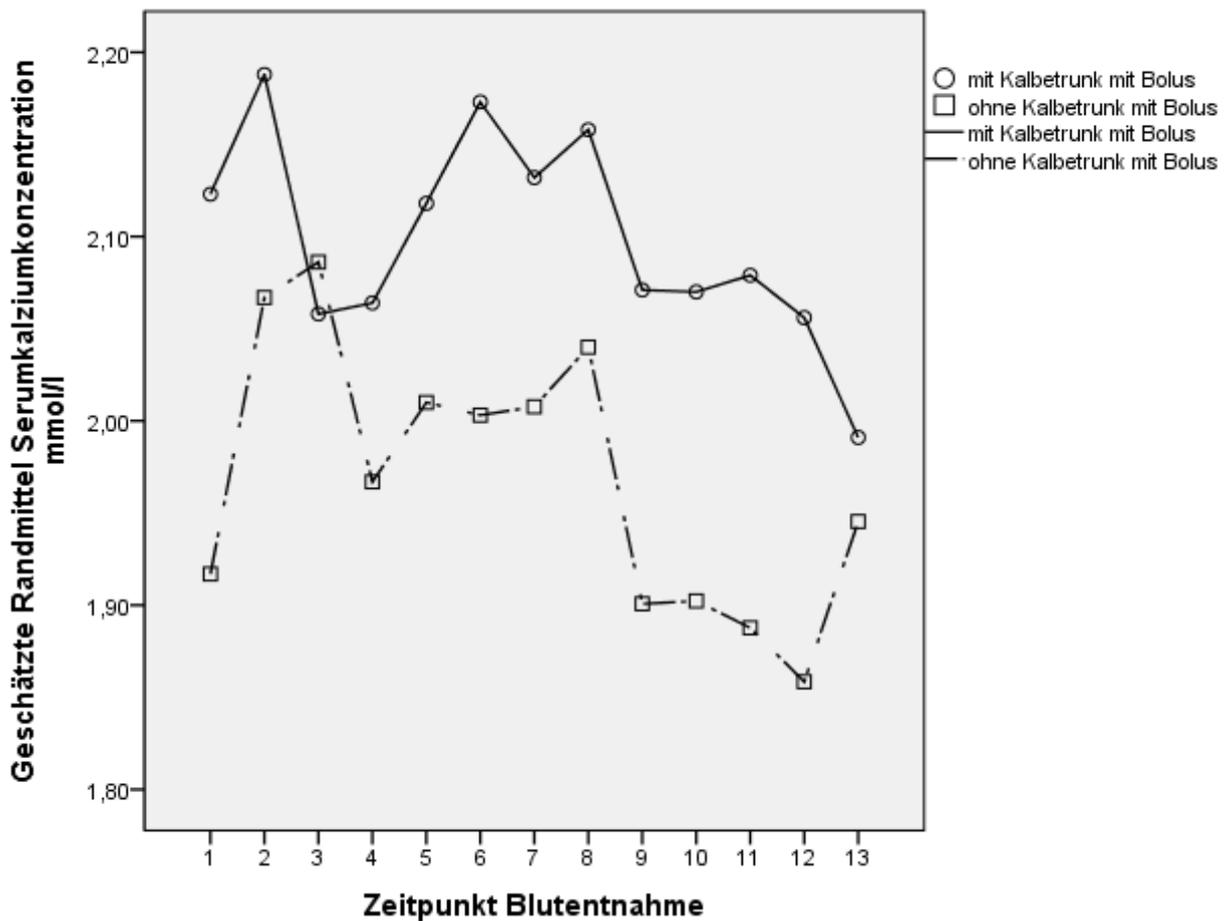


Abbildung 13: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte mit Bolus mit und ohne Kalbetrunck

#### 4.3.4. Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz

Analysiert wurden 101 Kühe (Tab. 26). Um Verzerrungen des Ergebnisses zu vermeiden, wurden alle Kühe mit mehrfacher Kalziumgabe in den ersten 24 Stunden und Vitamin-D<sub>3</sub>-Gabe prae partum von der Untersuchung ausgeschlossen.

**Tabelle 26: Anzahl der Kühe mit Variation der Melkfrequenz**

	$\Sigma$	3. Laktation	4. Laktation	$\geq 5$ . Laktation
Bovicalc	80	26	23	31
Variation Melkzeit + Bovicalc	21	11	5	5
Gesamtsumme	101	37	28	36

Tab. 27 zeigt die Serumkalziummittelwerte zu den Entnahmezeitpunkten nach Laktationen unterteilt.

**Tabelle 27: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte bei Kühen mit und ohne Variation der Melkfrequenz**

	Zeitpunkt	3. Laktation		4. Laktation		≥5. Laktation	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Bovicalc	1	2,01	0,24	1,86	0,24	1,82	0,20
	2	2,13	0,21	2,04	0,24	2,08	0,43
	3	2,09	0,18	1,96	0,28	2,09	0,42
	4	2,05	0,20	1,91	0,29	2,02	0,41
	5	2,05	0,22	1,87	0,26	2,18	0,55
	6	2,09	0,26	1,86	0,27	2,09	0,42
	7	2,04	0,23	1,82	0,28	2,09	0,54
	8	1,99	0,22	1,79	0,27	2,07	0,49
	9	1,96	0,21	1,88	0,28	2,04	0,69
	10	1,92	0,21	1,78	0,22	2,06	0,61
	11	1,93	0,22	1,79	0,22	1,98	0,61
	12	1,89	0,19	1,70	0,23	2,01	0,70
	13	1,91	0,21	1,73	0,25	1,98	0,64
	Gesamt		2,00	0,22	1,85	0,26	2,04
Variation Melkfrequenz + Bovicalc	1	1,97	0,22	1,82	0,37	1,95	0,21
	2	2,10	0,21	1,90	0,34	2,13	0,46
	3	2,09	0,26	1,95	0,26	2,05	0,30
	4	2,08	0,20	1,92	0,23	2,05	0,42
	5	2,12	0,23	1,92	0,24	1,94	0,36
	6	2,08	0,16	1,93	0,27	1,90	0,33
	7	2,10	0,16	1,88	0,25	1,85	0,35
	8	2,10	0,18	1,90	0,27	1,76	0,31
	9	2,07	0,14	1,90	0,27	1,77	0,30
	10	2,08	0,20	1,96	0,41	1,75	0,32
	11	2,05	0,20	1,78	0,27	1,73	0,27
	12	2,03	0,15	1,81	0,28	1,71	0,30
	13	2,02	0,18	1,81	0,25	1,77	0,41
	Gesamt		2,07	0,19	1,88	0,29	1,87
Gesamt		2,04 <sup>a</sup>	0,41	1,87 <sup>b</sup>	0,55	1,96 <sup>a</sup>	0,85

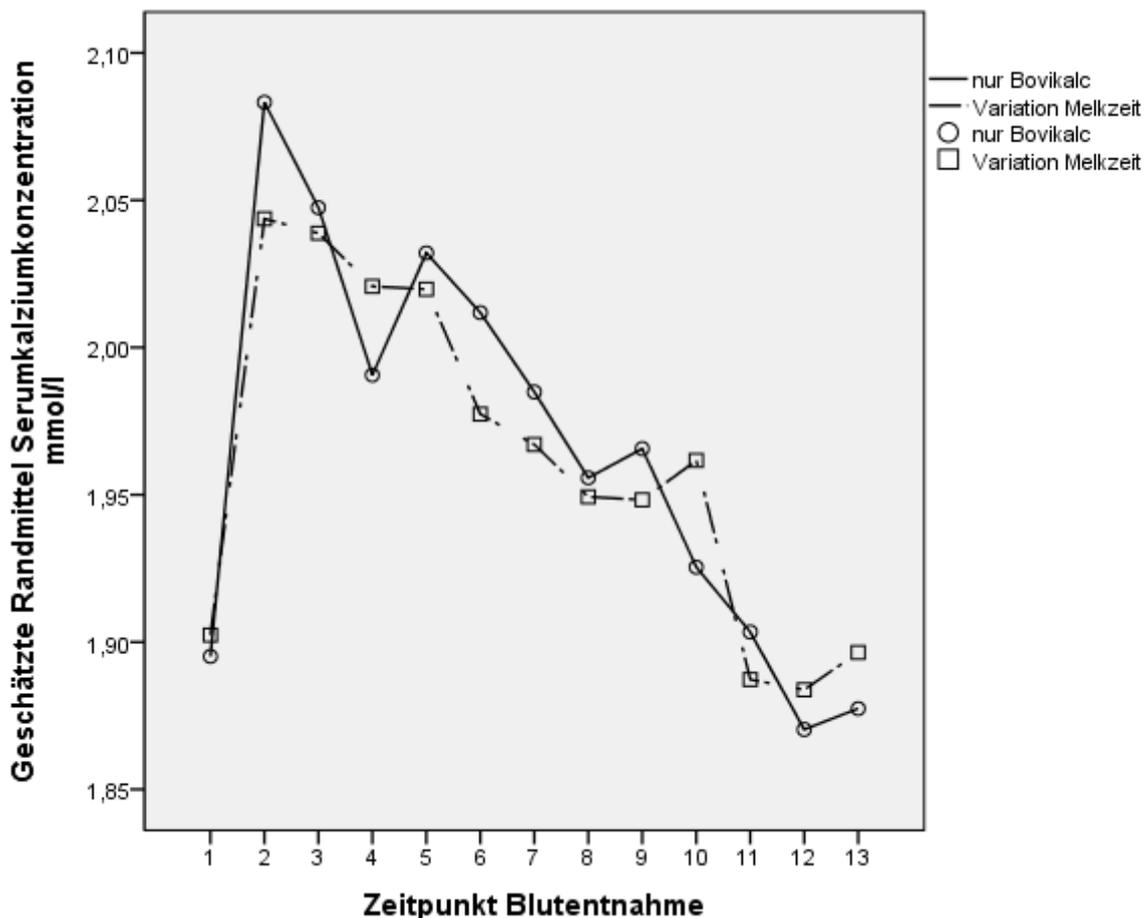
a, b unterschiedliche Buchstaben kennzeichnen einen Trend zu signifikanten Unterschieden mit  $p < 0,1$

	p	F	df
Zeitpunkt	0,003	4,85	2,76
Zeitpunkt*Laktationszahl	0,31	1,19	5,50
Zeitpunkt*Untersuchungsgruppe	0,90	0,17	2,76
Laktationszahl	0,04	3,45	2,00
Untersuchungsgruppe	0,96	<0,01	1,00

Unterschiede zwischen den einzelnen Entnahmezeitpunkten sind mit  $p=0,003$  signifikant. Ebenso bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Laktationszahlen mit  $p=0,04$ . Die Untersuchungsgruppen weisen mit  $p=0,96$  keine signifikanten Unterschiede untereinander auf. Aufgrund nicht vorhandener Sphärizität der Messwerte wurden die Innersubjekteffekte mit Korrektur nach Greenhouse-Geisser ermittelt.

Im LSD-Test sind Unterschiede zwischen den Laktationszahlen nicht signifikant. Es zeigt sich ein Trend, dass sich Kühe der 4. Laktation von Kühen der 3. und  $\geq 5$ . Laktation signifikant unterscheiden. Detaillierte Angaben zu einzelnen Ergebnissen finden sich in Tab. 28 im Anhang.

Abb. 14 lässt graphisch keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen erkennen.



**Abbildung 14: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte bei Kühen mit Variation der Melkzeit**

Beide Gruppen steigen zu Beginn des Tagesprofils über 2,00 mmol/l an und liegen ab Zeitpunkt 7 dauerhaft unter dem Schwellenwert. Beide Graphen fallen bis Zeitpunkt 12 kontinuierlich ab und steigen erst gegen Zeitpunkt 13 wieder leicht an.

In Abb. 15 scheint ein Unterschied zwischen den Laktationszahlen zu bestehen. Dieser ist jedoch nicht signifikant. Kühe der  $\geq 5$ . Laktation liegen mit ihren Serumkalziummittelwerten über denen der Kühe der 4. Laktation.

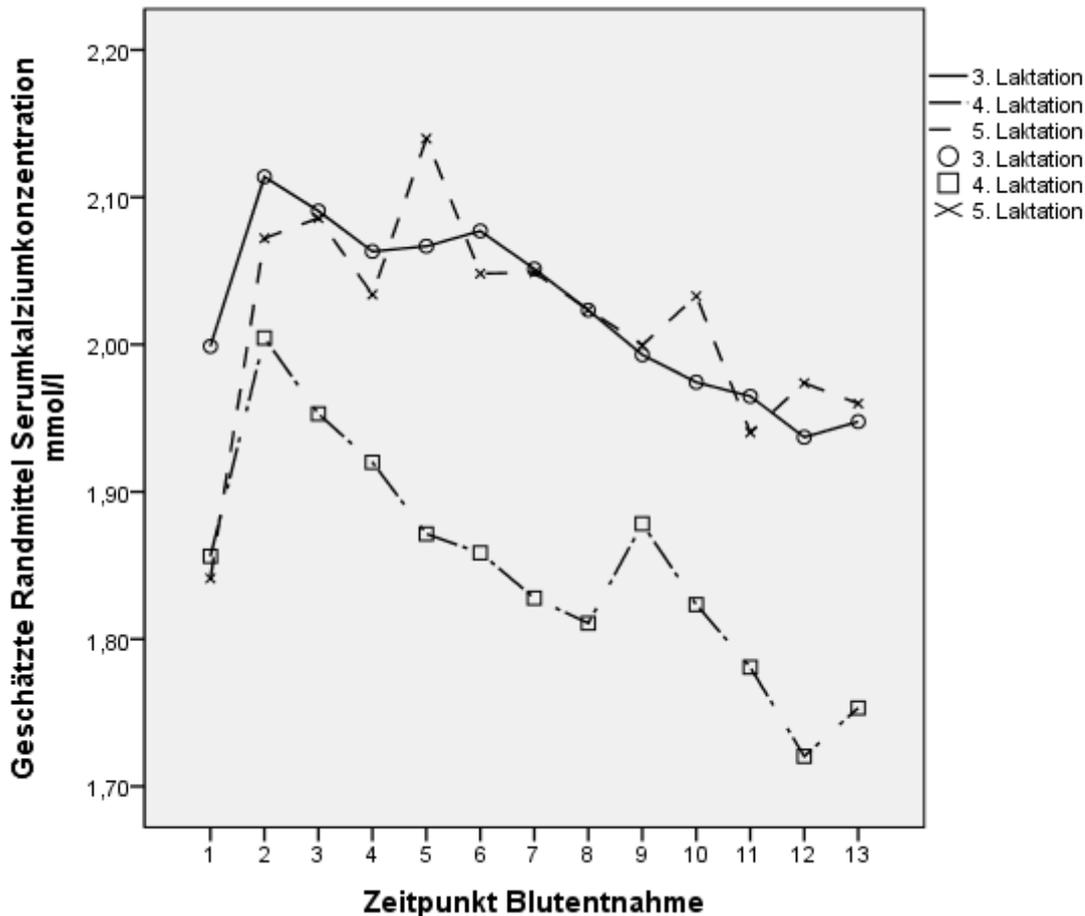


Abbildung 15: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte in Abhängigkeit von der Laktationszahl

#### 4.4. Direkter Einfluss des Milchentzuges

Untersucht wurden 63 Probanden der vierten und älterer Laktationen, die keine erneute Kalziumbehandlung oder Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion erhalten haben. Es wurden die Werte genau vor und nach den ersten drei Melkzeiten in der Reihenfolge post partum unabhängig von der Uhrzeit der Kalbung erfasst. Die Serumkalzium Mittelwerte fallen zur 3. Melkzeit hin kontinuierlich ab. Bei der 3. Melkzeit ist der Kalziumwert vor dem Milchentzug signifikant um 0,05 mmol/l höher als der Wert danach (Tab. 29). Die Werte zeigen hier mit 0,83 die höchste Korrelation. Die Standardabweichung ist mit bis zu 0,47 mmol/l nach der ersten Melkzeit sehr hoch.

**Tabelle 29: Gepaarte Stichproben der Serumkalziumwerte vor und nach dem Milchentzug**

Ca	n	$\bar{x}$	s	Korrelation	Differenz		p
					I - II	s	
1. Melkzeit I vorher	63	2,10	0,48	0,576	0,020	0,44	0,71
II nachher	63	2,08	0,47				
2. Melkzeit I vorher	63	1,95	0,26	0,767	-0,015	0,18	0,53
II nachher	63	1,96	0,28				
3. Melkzeit I vorher	63	1,86	0,29	0,831	0,047	0,17	0,03
II nachher	63	1,81	0,30				

alle Korrelationen weisen ein Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  auf

#### 4.5. Einfluss einer Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum

Es wurden 41 Kühe analysiert (Tab. 30). Da die Untersuchungsgruppe mit intravenöser Kalziumbehandlung als einzige Gruppe signifikante Unterschiede in der Serumkalziumkonzentration aufwies, wurde diese von der Untersuchung ausgeschlossen. Die verbleibenden Probanden stammen aus mehreren Untersuchungsgruppen. Als Unterscheidungskriterium der beiden Untersuchungsgruppen diene die Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum.

**Tabelle 30: Kühe der  $\geq 5$ .Laktation mit und ohne Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion**

Variation	n
Vitamin-D <sub>3</sub> -Gabe	15
keine Vitamin-D <sub>3</sub> -Gabe	26
Gesamtsumme	41

In Tab. 31 sind die Mittelwerte der Serumkalziumkonzentrationen zu den Entnahmezeitpunkten dargestellt. Die Kühe, die prae partum eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion erhalten haben, liegen im Mittelwert zu allen Entnahmezeitpunkten über 2,00 mmol/l. Die Kühe ohne Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion weisen zu allen Zeitpunkten Werte <2,00 mmol/l auf. Dieser Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ist mit  $p < 0,001$  hochsignifikant. Unterschiede zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten sind mit  $p = 0,01$  signifikant, zwischen Entnahmezeitpunkt und Untersuchungsgruppe bestehen keine signifikanten Wechselwirkungen.

**Tabelle 31: Mittelwerte der Serumkalziumkonzentrationen der Kühe mit und ohne Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion**

Zeitpunkt	Vitamin-D <sub>3</sub> -Gabe		keine Vitamin-D <sub>3</sub> -Gabe	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	2,15	0,26	1,84	0,18
2	2,44	0,67	1,94	0,35
3	2,31	0,40	1,94	0,29
4	2,30	0,34	1,89	0,30
5	2,35	0,33	1,90	0,29
6	2,34	0,30	1,89	0,25
7	2,35	0,31	1,89	0,28
8	2,29	0,29	1,88	0,28
9	2,39	0,56	1,78	0,26
10	2,36	0,49	1,82	0,27
11	2,30	0,47	1,76	0,27
12	2,25	0,41	1,76	0,29
13	2,24	0,40	1,77	0,31
Gesamt	2,31	0,40	1,85	0,28

	p	F	df
Zeitpunkt	0,01	3,21	4,05
Zeitpunkt*Untersuchungsgruppe	0,22	1,44	4,05
Untersuchungsgruppe	<0,001	26,11	1

In Abb. 16 sind die Serumkalziummittelwerte im zeitlichen Verlauf dargestellt. Zu allen Entnahmezeitpunkten liegen Kühe, die eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion erhalten haben, in der Serumkalziumkonzentration höher als Kühe ohne die Injektion. Bei den Kühen ohne Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion sinkt die Serumkalziumkonzentration gegen Ende des Untersuchungszeitraumes kontinuierlich ab. Die Werte der Kühe mit Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion unterschreiten nie den Schwellenwert von 2,00 mmol/l, die Werte der Kühe ohne Injektion liegen dauerhaft darunter.

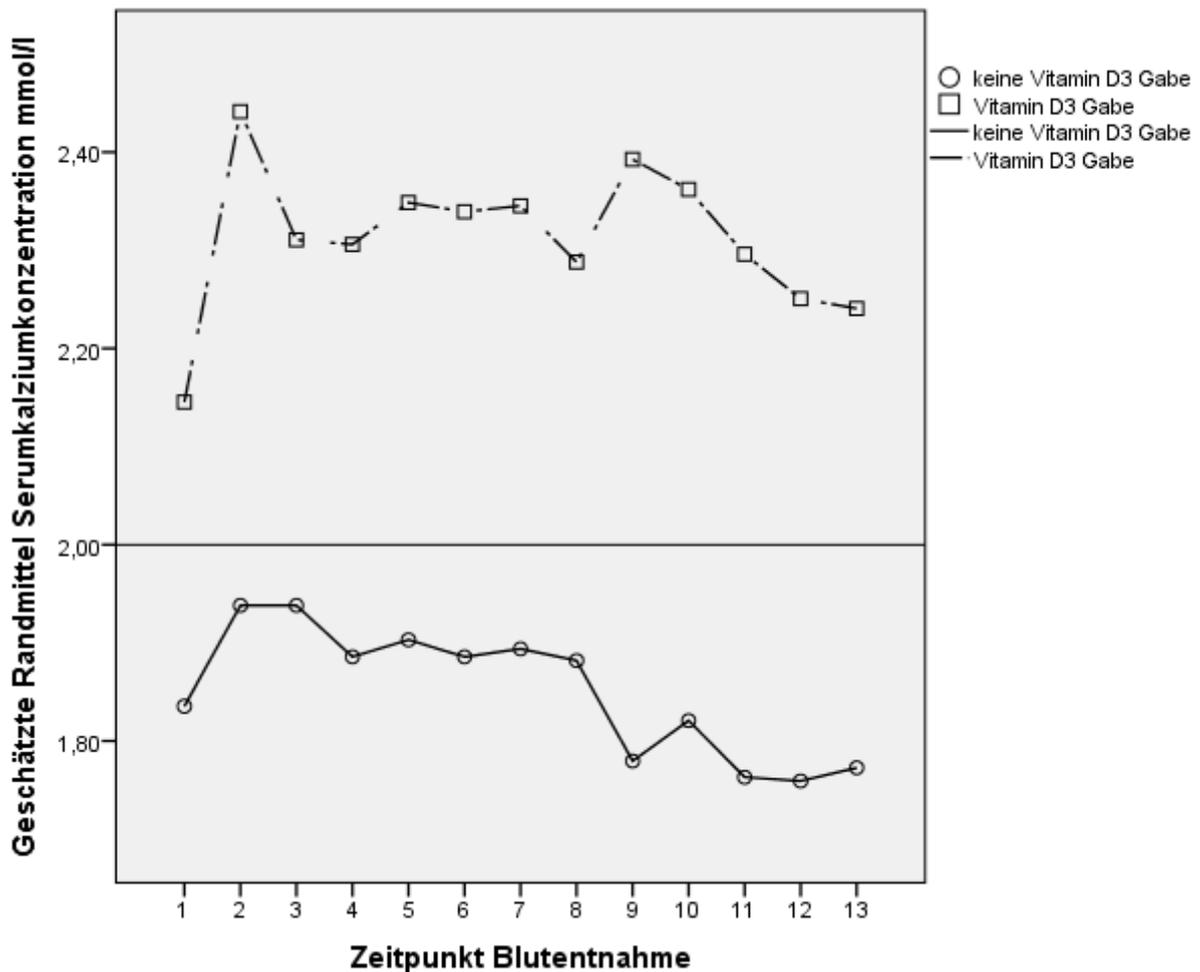


Abbildung 16: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte abhängig von der Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum

## 5. Diskussion

### 5.1. Tiere, Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden über einen Zeitraum von neun Monaten auf einem Betrieb durchgeführt. Vorteil ist, dass alle Kühe dem gleichen Management unterstehen, im gleichen Stall gehalten werden und bis auf wenige qualitätsbedingte Anpassungen das gleiche Futter erhalten haben. Nachteil ist, dass sich die Untersuchungen so über einen längeren Zeitraum erstrecken und die Einflüsse von Witterung und Jahreszeit nur schwer erfassbar sind. Da eine Kalbung aber nie genau planbar ist, mussten alle Daten auf einem Betrieb gesammelt werden. So konnte der Autor durchgehend vor Ort bleiben, die nötigen Probanden erfassen und Blutproben gewinnen.

Der Betrieb ist mit 1950 melkenden Kühen, 300 Trockenstehern, 1500 Jungtieren und 36 kg Milch im Tagesdurchschnitt unter den größten Betrieben in Deutschland angesiedelt. Somit stellt sich die Frage nach der Vergleichbarkeit mit anderen Betrieben. Durch die Betriebsgröße wurde jedoch sichergestellt, dass genügend Tiere im Untersuchungszeitraum kalben werden und die nötige Stichprobenzahl erreicht werden kann.

Den Kühen und Färsen wurde in der Close-up-Gruppe eine angesäuerte Ration gefüttert. Laut Sorensen et al. (2002) gilt dies momentan als die beste Prophylaxemethode für Gebärparese. Somit ist es in diesem Fall vorteilhaft, dass bei den Probanden diese Methode angewandt wurde und alle durchgeführten Untersuchungen auf dieser Grundlage aufbauen.

Die Gabe von 400 ml Propylenglycol bei allen Tieren direkt nach der Kalbung war fester Bestandteil des betrieblichen Herdenmanagements. Melendez et al. (2003) gaben 400 g Propylenglycol zusammen mit Kalziumpropionat, was ebenso glucoplastisch wirkt. Sie konnten keinen Effekt auf die Gebärpareseinzidenz nachweisen. Peralta et al. (2011) gaben ebenfalls 400 g Propylenglycol in Kombination mit niedrig dosiertem Kalziumpropionat. Sie konnten einen Effekt auf die Serumkalziumkonzentration feststellen. In der durchgeführten Untersuchung wurde allen Probanden aller Untersuchungsgruppen 400 ml Propylenglycol ohne Kalziumpropionat verabreicht. Die Vergleichbarkeit ist somit gegeben.

Als Blutentnahmegefäß diente die A./V. coccygea mediana. Die Entnahmemethode muss einfach, schnell und sicher sein. Bei freilaufenden Tieren kann nicht alle zwei Stunden ein sicherer Zugang zur V. jugularis externa gewährleistet werden, vor allem nicht nachts. Zudem wird das mehrmalige Fixieren des Kopfes von einigen Tieren nach kurzer Zeit nicht mehr geduldet. Der Zugang zur A./V. coccygea mediana ist im Vorwartehof des Melkstandes, in der Liegebox, im Fressgitter oder teilweise sogar bei auf Stroh ruhenden Tieren möglich und wurde deshalb als Entnahmemethode festgelegt.

In der Untersuchungsgruppe der unterschiedlichen Laktationszahlen wurden auch Erstkalbinnen mit aufgenommen. Alle Kühe ab der zweiten Laktation haben einen Kalziumbolus erhalten. Da der Hersteller die Anwendung des Bolus erst bei multiparen Tieren empfiehlt, wurde auf den Einsatz bei den Erstkalbinnen verzichtet. Im Sinne der Gleichbehandlung aller Probanden wäre es jedoch von Vorteil gewesen, auch die Erstkalbinnen mit dem Kalziumbolus zu behandeln. Dies muss bei der Interpretation der Serumkalzium-Tagesprofile berücksichtigt werden.

### **5.2. Statistische Auswertung**

Der Test auf Normalverteilung aller Serumkalziumwerte nach Kolmogorow-Smirnow zeigte keine Normalverteilung der Werte. Dies ist bei medizinischen Labordaten häufig der Fall. Im Histogramm zeigt sich jedoch eine starke Annäherung der Werte an die Normalverteilungskurve. Die meisten Werte finden sich um den Wert 2,00 mmol/l. Dies war zu erwarten, da dort die physiologische Serumkalziumkonzentration beginnt und Kühe um den Zeitpunkt der Kalbung eher niedrigere Werte erwarten lassen. Mittelwert und Median lagen sehr nahe beieinander und somit wurde für die statistische Auswertung die Normalverteilung aller Werte vorausgesetzt, um aufgrund der Messwertwiederholung parametrische Tests anwenden zu können.

### **5.3. Referenzwerte für die Blutserumkalziumkonzentration**

Es werden drei Bereiche von Serumkalziumkonzentrationen in absteigender Reihenfolge unterschieden: physiologische Werte, subklinische Hypokalzämie und klinische Hypokalzämie. Die Schwellenwerte zwischen den einzelnen Gruppen werden von vielen Autoren unterschiedlich gesetzt. In dieser Untersuchung wurde der Schwellenwert zur Hypokalzämie auf 2,00 mmol/l gelegt.

Bei der Angabe von Referenzwerten bleibt zu berücksichtigen, dass immer Mittelwerte verglichen werden, die von ungleichen Tiergruppen stammen. So werden Tiere aus unterschiedlichen Rassen, Betrieben, Altersklassen, Milchleistungen und Fütterungsmanagement miteinander verglichen. Zwischen den Autoren können zudem die Herkunftsländer der Tiere variieren. Dies könnte ursächlich für große Spannweite bei der Angabe verschiedener Referenzwerte unter den Autoren sein.

Lumsden et al. (1980) geben bei über zwei Jahre alten Tieren einen Bereich von 2,1 - 2,67 mmol/l für gesunde Tiere an. Die Blutproben wurden aus der Jugularvene

entnommen und die Probandenzahl betrug lediglich zehn Tiere. Das könnte den breiten Referenzbereich von  $\pm 0,57$  mmol/l erklären. Dieser Bereich enthält zudem keine Tiere, die unmittelbar vor der Blutentnahme gekalbt haben. Chapinal et al. (2012b) bezogen ihre Untersuchungen lediglich auf Tiere in der peripartalen Periode und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, den unteren Grenzwert auf 2,1 mmol/l zu legen.

Den Schwellenwert zur subklinischen Hypokalzämie setzen Martinez et al. (2012) auf Werte  $\leq 2,14$  mmol/l zu einem Zeitpunkt innerhalb der ersten drei Tage post partum. In dieser Studie waren 110 Holstein-Kühe der ersten bis fünften Laktation enthalten. Reinhardt et al. (2011) untersuchten 1462 Kühe der ersten bis sechsten Laktation und definieren pauschal die subklinische Hypokalzämie ab einer Serumkalziumkonzentration von  $< 2,00$  mmol/l. Cook et al. (2006a) und Oetzel (2004) bezeichnen den Bereich zwischen klinischer Hypokalzämie und physiologischem Serumkalziumwert als partale Hypokalzämie. Dies impliziert, dass dieser Zustand nur um die Geburt auftritt und in gewisser Weise als normal betrachtet werden kann. Den Schwellenwert zum physiologischen Kalziumwert setzten sie ebenfalls bei 2,00 mmol/l.

Ab wann die klinische Symptomatik des Milchfiebers auftritt, kann nicht genau festgelegt werden. Horst et al. (2003) legen die Schwelle auf Werte von 1 - 1,25 mmol/l, ab der Kühe zum Festliegen kommen. In den Untersuchungen von Klimiene et al. (2005) streuten die Serumkalziumkonzentrationen von Kühen mit klinischer Symptomatik um den Wert 1,89 mmol/l. Der Minimalwert lag bei 0,55 mmol/l, der Maximalwert bei 2,35 mmol/l. Der Maximalwert liegt in einem Bereich, der von anderen Autoren als physiologisch bezeichnet wird. Es gibt keine Angaben, wie die Diagnose der Gebärparese gestellt wurde und somit kann es sich dabei um festliegende Tiere ohne Hypokalzämie gehandelt haben.

Ziel dieser Arbeit war es nicht, Kühe mit klinischer Symptomatik zu behandeln. Vielmehr sollte der Effekt von verschiedenen Kalziumgaben auf die Serumkalziumkonzentration getestet und somit nur klinisch gesunde Tiere verwendet werden. Dabei handelte es sich um Tiere mit physiologischen Serumkalziumwerten als auch Tiere mit subklinischer Hypokalzämie. Der Schwellenwert zur physiologischen Serumkalziumkonzentration wurde analog den Angaben von Reinhardt et al. (2011); Cook et al. (2006a) und Oetzel (2004) auf 2,00 mmol/l gelegt. In der Praxis zeigen die Untersuchungen von Menard et al. (2007), dass diese genaue Einteilung fehlerbehaftet ist. Sie beschreiben, dass Kühe mit Milchfiebersymptomatik und einer Serumkalziumkonzentration  $> 1,7$  mmol/l schlechter auf die Initialbehandlung mit intravenös zugeführtem Kalzium reagieren, als Tiere die niedrigere Werte aufweisen. Würde man sich genau nach den angegebenen Werten von Horst et al. (2003) richten, wären diese Tiere noch in die Gruppe der subklinischen Hypokalzämie einzuordnen und somit nicht als Notfall zu behandeln.

#### **5.4. Tagesdynamik in der Blutserumkalziumkonzentration**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Aussagen über den Tagesverlauf der Serumkalziumkonzentration zu treffen. Da die Tiere zu unterschiedlichen Uhrzeiten kalbten, wurde die reale Reihenfolge der Proben wie entnommen als Tagesverlauf gewertet. Der Vorteil ist, dass anhand der Nummer der Probe sofort der Zeitabstand zur Kalbung abgelesen werden kann und somit alle Ergebnisse leichter zu vergleichen sind. Es läge nahe, alle Tiere mit Kalbung zu ähnlichen Zeiten in Gruppen zusammen zu fassen. Dadurch würden die Gruppengrößen jedoch derart verkleinert, dass die statistische Aussagekraft nicht mehr gegeben wäre.

Für den Verlauf wurden die Mittelwerte aller Entnahmezeitpunkte aller Probanden auf ihre Korrelation nach Pearson hin geprüft. Die Werte korrelieren 12 Stunden post partum am stärksten miteinander. Die Korrelation nimmt in beide Richtungen kontinuierlich ab. Daraus lässt sich schließen, dass die Werte direkt nach der Kalbung sehr unterschiedlich zueinander sind. Nach einigen Stunden scheint sich die Serumkalziumkonzentration zu stabilisieren und wird gegen Ende der ersten 24 Stunden post partum wieder ungleichmäßiger. Die geringe Korrelation direkt nach der Kalbung könnte auch aus den hohen Werten bedingt durch die Kalziuminfusion bei manchen Kühen resultieren.

#### **5.5. Blutentnahmegefäße**

Die Wahl des Gefäßes für die Blutprobengewinnung wurde nach unterschiedlichen Gesichtspunkten getroffen. Es stehen praktische Aspekte gegen die beste Wahl aus labordiagnostischer Sicht. Für die Untersuchung wurde die A./V. coccygea mediana gewählt.

Wilhelm et al. (2013) konnten signifikante Unterschiede in der Kalziumkonzentration aus Proben der Eutervene und Halsvene feststellen. Sie lehnen die Eutervene bei hochleistenden Kühen für metabolische Analysen gänzlich ab. Dem widersprechen Redetzky et al. (2003) und führen die Unterschiede bei den Analyseergebnissen auf den Stress durch die Fixation im Halsbereich zurück. Deshalb empfehlen sie wiederum die Eutervene als Gefäß der Wahl in der Rinderpraxis. Allerdings beziehen sie sich auf lediglich 12 Probanden, wohingegen Wilhelm et al. (2013) ihre Ergebnisse von 92 Probanden ableiten. Beide Autoren machen keine Angaben zur Schwanzvene / -arterie. Bajcsy et al. (1999) beziehen sich auf 29 Tiere in den ersten Tagen post partum und stellen bezüglich ionisiertem Kalzium keine Unterschiede unter den Blutentnahmegefäßen Schwanzvene / -arterie, Halsvene und Eutervene fest ( $s=0,01 - 0,05$  mmol/l). Sie heben wiederum die nötige Fixation des Tieres im Halsbereich als klaren Nachteil hervor.

Im Rahmen der Untersuchung wurde bei sechs Probanden zu den ersten sieben Entnahmezeitpunkten Blut gleichzeitig aus der Halsvene, Eutervene und Schwanzvene /- arterie gewonnen. Es konnten teilweise signifikante Unterschiede zwischen Euter- und Halsvene festgestellt werden, was sich mit den Angaben von Wilhelm et al. (2013) deckt. Die Eutervene liegt maximal 0,12 mmol/l niedriger in der Kalziumkonzentration als die Halsvene. Für die Untersuchungen war jedoch die Schwanzvene / - arterie von Bedeutung und diese wies keine signifikanten Unterschiede zur Halsvene auf.

## **5.6. Einflussfaktoren auf die Serumkalziumkonzentrationen**

### **5.6.1. Einfluss der Laktationszahl**

Bei der Verteilung der Probanden auf die einzelnen Laktationszahlen fällt auf, dass über 51 % aller Tiere in der ersten und zweiten Laktation vertreten sind. Zu Untersuchungsbeginn wurde geplant, je Laktationszahl zehn Probanden zu untersuchen. Viele der älteren Kühe konnten jedoch nicht gewertet werden, da sie entweder eine Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum erhalten hatten oder im Laufe der ersten 24 Stunden post partum klinische Hypokalzämie entwickelten und eine weitere Kalziumbehandlung zur initialen oralen Bolusgabe benötigten. Es fällt auf, dass die Probandenzahl ab der zweiten Laktation sukzessive von acht in der dritten Laktation auf fünf bei den Tieren der fünften und älterer Laktationen abfällt. Es zeigten also vermehrt ältere Kühe klinische Symptome für Hypokalzämie, wohingegen kein einziges Tier der ersten und zweiten Laktation betroffen war. Hinzu kommt, dass die Tiere der ersten Laktation initial keinen Bolus bekommen hatten, da dies vom Herdenmanagement nicht vorgesehen war. Dies bestätigt die Aussage von DeGaris et al. (2008) und Curtis et al. (1984), dass mit zunehmendem Alter das Risiko, an Gebärpause zu erkranken, ansteigt. Tiere der ersten und zweiten Laktation kommen im Mittelwert zu keinem Entnahmezeitpunkt im Serumkalzium niedriger als 2,08 mmol/l. Die These von Gelfert et al. (2005), dass auch immer mehr Tiere der zweiten Laktation an Gebärpause erkranken, konnte auf diesem Betrieb nicht bestätigt werden.

Es ist ein stetiger Abfall der Mittelwerte in den ersten 24 Stunden post partum zu verzeichnen. Kühe der dritten Laktation fallen 14 Stunden post partum erstmals und dauerhaft unter den Schwellenwert von 2,00 mmol/l, die älteren beiden Laktationsgruppen liegen ab zehn Stunden dauerhaft unter 2,00 mmol/l. Ab diesem Schwellenwert haben die Tiere eine subklinische Hypokalzämie. Solche Kühe geben signifikant mehr Milch. Mit zunehmender Laktationszahl steigt aber auch das Risiko für das Auftreten einer subklinischen Hypokalzämie, welche viele Folgeerkrankungen bedingen kann (Gild et al., 2015).

Die Mittelwerte haben eine größere Standardabweichung, je älter die Tiere werden. In Friedemanns zweifaktorieller Varianzanalyse nach Rang der Serumkalziumwerte zu den Entnahmezeitpunkten zeigt sich, dass die signifikanten Unterschiede zwischen zwei Entnahmezeitpunkten mit steigender Laktationszahl immer weniger werden. Ab der dritten Laktation lassen sich keine signifikanten Unterschiede mehr ermitteln und somit keine Aussagen zum Verlauf der Serumkalziumkonzentration machen.

## **5.6.2. Einfluss unterschiedlicher Kalziumgaben**

### **5.6.2.1. Orale Verabreichung von Kalzium**

Der Betrieb setzte seit über einem Jahr vor Beginn der Untersuchungen standardmäßig einen Bovicalc®, einmalig post partum an pluripare Tiere verabreicht, ein. Dadurch können laut McArt et al. (2015) mehrere Tausend Dollar pro Jahr eingespart werden. Für den Betrieb würde dies in etwa die Kosten für das Produkt decken. Es muss also noch weitere Vorteile geben. Da das Herdenmanagement lediglich die einmalige Gabe des Bovicalc® vorsah und alle Methoden speziell auf und für diesen Betrieb untersucht wurden, wurde auf die vom Hersteller empfohlene zweite Gabe eines Bolus 12 Stunden post partum verzichtet. Die 43 g Kalzium, wovon 71 % als Kalziumchlorid und 29 % als Kalziumsulfat enthalten sind, liegen leicht unter den Empfehlungen von Goff (2006) mit 50 - 125 g Kalzium. Die gepresste und abgepackte Form als Bolus ließ keine Variation der Kalziumkonzentration zu. Die prozentuale Aufteilung zwischen Kalziumchlorid und Kalziumsulfat resultiert aus der Tatsache, dass Chlorid 1,6fach azidifizierender wirkt als Sulfat (Goff et al., 2004). Deshalb führt Kalziumchlorid in Lösung (was einem aufgelösten Bovicalc® im Pansen entspricht) zu einer stärkeren Erhöhung der Serumkalziumkonzentration als andere kommerziell erhältliche Kalziumverbindungen (Goff et al., 1993). Sampson et al. (2009) haben durch zweimalige Verabreichung eines Bovicalc® zur Kalbung und 12 Stunden post partum eine Erhöhung der Serumkalziumkonzentration und Erniedrigung des Harn-pH-Wertes nachgewiesen. Die Versuche fanden jedoch auf einem Betrieb statt, der keine anionenreiche Ration in der späten Trockenstehphase fütterte.

In dieser Untersuchung wurden Kühe mit mehrfacher Kalziumbehandlung und Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion vor der Geburt zu Gunsten der Probandenzahl bei multiparen Kühen belassen, da diese homogen über alle Untersuchungsgruppen verteilt sind. Das könnte möglicherweise die Ergebnisse verzerren und zu höheren Serumkalziummittelwerten führen. Die Ergebnisse zeigen allgemein sehr niedrige Serumkalziumkonzentrationen und es können keine statistisch gesicherten Aussagen bezüglich der Wirkung des Bolus gemacht werden.

Numerisch gesehen weisen Kühe mit Bolusgabe im gesamten Untersuchungszeitraum höhere Serumkalziumkonzentrationen auf als Kühe aus der Kontrollgruppe ohne Kalziumgabe. Bis zehn Stunden post partum liegen die Zahlenwerte über dem Schwellenwert von 2,00 mmol/l, was sich mit den Ergebnissen von Sampson et al. (2009) deckt. Dieser Effekt konnte jedoch nicht statistisch gesichert nachgewiesen werden. Zudem weisen die Mittelwerte Standardabweichungen bis zu 0,38 mmol/l auf. Im Post-hoc-Test zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Untersuchungsgruppe mit einem Bovicalc® und der Kontrollgruppe ohne Kalziumgabe. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Laktationszahlen bestätigen die Ergebnisse der Untersuchungsgruppe „Einfluss der Laktationszahl“. Die Kühe der vierten Laktation liegen in der Serumkalziumkonzentration in allen verschiedenen Kalziumgabegruppen dauerhaft unter den Werten der Kühe der dritten und fünften Laktation. Unterschiede zwischen den Laktationszahlen bestehen jedoch nur über alle Entnahmezeitpunkte gerechnet. Zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten konnten sie nicht bestätigt werden.

Um größtmögliche Trennschärfe zu erreichen und die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen lediglich auf die Bolusgabe zu reduzieren, wurden Kühe der dritten und vierten Laktation mit und ohne Bolusgabe nochmals getrennt einer einfaktoriellen ANOVA mit Messwertwiederholung unterzogen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen festgestellt werden.

Die Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von Oetzel et al. (2012), die in Herden mit effektiver Fütterung von Anionensalzen in der Trockenstehphase keine Vorteile in der Bovicalc®-Gabe auf die Serumkalziumkonzentration sehen. Blanc et al. (2014) konnten die Erhöhung der Serumkalziumkonzentration nach der Bolusgabe ebenso nur numerisch aufzeigen, jedoch nicht statistisch absichern. Sie führten die Untersuchung an Jersey-Kühen durch, die im Allgemeinen mehr Probleme mit Hypokalzämie aufweisen. Melendez et al. (2003) und Melendez et al. (2002) sehen generell in keiner Art der oralen Kalziumgabe Vorteile, wenn die Betriebe ein effektives Anionen-Fütterungsprogramm haben. Benzaquen et al. (2015); Blanc et al. (2014); Oetzel et al. (2012); Melendez et al. (2003) und Melendez et al. (2002) konnten mit unterschiedlichen Kalziumverbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen und zu verschiedenen Zeitpunkten verabreicht keinen Einfluss von oraler Kalziumgabe auf die Serumkalziumkonzentration bei Betrieben mit DCAD-Fütterungsprogramm feststellen. Diese Tatsache deckt sich mit den eigenen Ergebnissen.

Dhiman et al. (1999) konnten auf einem Betrieb mit anionenreicher Fütterung in der Spättrockenstehphase einen Effekt der oralen Gabe von Kalziumchlorid nachweisen. Über einen Zeitraum von sechs Stunden nach der Gabe hatten die Kühe um bis zu 11,1 % höhere Serumkalziumkonzentrationen, wohingegen die Werte der Kühe ohne Behandlung um 3,32 %

absanken. Aufgrund dieser moderaten Erfolge empfehlen die Autoren deshalb die orale Behandlung mit Kalziumchlorid-Gel nur als Prophylaxemaßnahme für Kühe mit marginaler Hypokalzämie. In der Praxis dürfte es jedoch schwierig sein, Kühe nach dem Grad der Hypokalzämie einzuteilen. Dies kann gesichert nur durch Blutproben geschehen und ist deshalb für den Betrieb unpraktikabel. Inwiefern eine Erhöhung der Serumkalziumkonzentration um 11,1 % einen Vorteil für die Kühe darstellt, ist schwer einzuschätzen.

Zur Wirksamkeit von Kalziumchlorid, in wässriger Lösung oder als Gel oral verabreicht, gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Braun et al. (2008) konnten mit zweimaliger Gabe von je 25 g Kalzium als Kalziumchlorid keine signifikanten Einflüsse auf die Serumkalziumkonzentration nachweisen. Gebreselassie (2010) gaben die doppelte Menge von zweimal je 50 g Kalziumchlorid und wiesen 12 Stunden nach der Behandlung eine signifikant höhere Serumkalziumkonzentration bei behandelten Kühen und eine niedrigere Gebärpareseinzidenz in der Gruppe der behandelten Probanden nach. Diese Ergebnisse kamen bei sechsfach höherer Probandenzahl im Vergleich zu Braun et al. (2008) von 32 zu 180 untersuchten Kühen zustande.

Die Untersuchungen von Peralta et al. (2011); Jonsson et al. (1998); Pehrson et al. (1998); Goff et al. (1996); Oetzel (1996) und Goff et al. (1994) zeigen, dass mit Kalziumverbindungen wie Kalziumchlorid oder Kalziumpropionat positive Einflüsse auf die Serumkalziumkonzentration zu erzielen sind. Sie unterscheiden sich teils erheblich in der verabreichten Kalziummenge, der Verabreichungsfrequenz und der Rasse der Kühe.

Als Konsens lässt sich herausstellen, dass die orale Behandlung mit Kalzium lediglich eine Unterstützung der Kalziumhomöostase von Milchkühen darstellen kann. Eine Therapie der Gebärparese ist zu keinem Zeitpunkt mit einer oralen Behandlung möglich. Alle genannten Autoren machen keine Angaben bezüglich anionenreicher Fütterung in der Trockenstehphase. Lediglich Peralta et al. (2011) gaben an, keine sauren Salze eingesetzt zu haben. Somit lässt sich der Nutzen von oralen Kalziumgaben auf Betrieben mit effektiver Trockensteherfütterung mit sauren Salzen generell in Frage stellen.

### **5.6.2.2. Intravenöse Applikation von kalziumhaltigen Lösungen**

Ziel dieser Untersuchungen war der direkte Vergleich der Auswirkung auf die Serumkalziumkonzentration von intravenöser und oraler Kalziumgabe. Hierfür wurden nur klinisch gesunde Kühe ausgewählt. Die von Gelfert et al. (2007) beschriebenen Ketosen und Muskelschädigungen als Begleiterscheinungen der Hypokalzämie beeinflussen die Ergebnisse nicht. Somit konnte der Einfluss der einzelnen Kalziumgaben auf die

Serumkalziumkonzentrationen zwischen den Untersuchungsgruppen direkt verglichen werden.

In den Untersuchungen von Sasaki et al. (2013); Braun et al. (2009); Doze et al. (2008) und Braun et al. (2004a) mit ähnlichen Präparaten wurden das intravenös verabreichte Kalzium stets an Kühen mit gesicherter Diagnose Gebärparese angewendet und deren Einfluss auf den Behandlungserfolg gemessen. In dieser Arbeit sollte es um die Frage nach der Infusionsbehandlung als Prophylaxemethode der Gebärparese gehen. Die Infusionsdauer betrug für 500 ml Kalziumlösung zehn Minuten. Braun et al. (2004a) wiesen nach, dass die Infusion im Dauertropf über sechs Stunden keine Verbesserung bezüglich Behandlungserfolg nach einmaliger Anwendung und Persistenz des höheren Kalziumlevels bringt. Eine Dauertropfbehandlung wäre aus Zeit- und Managementgründen für die meisten Betriebe nicht praktikabel.

Die Probanden aus allen Untersuchungsgruppen weisen direkt nach der Kalbung Serumkalziumkonzentrationen  $<2,00$  mmol/l auf. Der Mittelwert der Kühe in der Gruppe mit Infusionsbehandlung betrug 1,85 mmol/l. Post infusionem zeigt sich ein starker Anstieg zu einem Mittelwert von 3,62 mmol/l. Da dieser Zeitpunkt bis zu zwei Stunden nach der Infusion liegen kann, könnte der Anstieg in vivo noch wesentlich höher sein. Zulliger (2008) ermittelte mit einer ähnlich zusammengesetzten Lösung bei frisch gekalbten, gesunden Kühen Mittelwerte von 4,51 mmol/l, Dumelin (2005) von 5,16 mmol/l. Die Gruppe der Infusionsbehandlung ist die einzige Gruppe, die sich signifikant im Post-hoc-Test von den anderen Untersuchungsgruppen unterscheidet. Nach 16 Stunden fällt die Serumkalziumkonzentration unter 2,00 mmol/l ab, liegt aber in den untersuchten 24 Stunden nie unter den Mittelwerten der anderen Untersuchungsgruppen. Blanc et al. (2014) führten an Jersey Kühen mit ähnlicher Fallzahl, anionenreicher Fütterung in der Trockenstehphase und ähnlichen Präparaten dieselben Untersuchungen durch. Die Kühe zeigten eine Stunde nach der Infusion den höchsten Serumkalziumwert mit lediglich 2,84 mmol/l, was auf die niedrigere Konzentration der Lösung zurückzuführen ist (10,7 g Kalzium als Kalziumgluconat). 16 Stunden nach der Infusion fielen die Kühe in den hypokalzämischen Bereich ab. Die Mittelwerte lagen auch nach 48 Stunden noch im hypokalzämischen Bereich. Ob das längere Anhalten der Hyperkalzämie und der Normokalzämie durch die höhere Konzentration der Infusionslösung oder rassebedingte Unterschiede zwischen Holstein-Friesian- und Jersey-Kühen bedingt ist, konnte nicht geklärt werden.

Wird Kalziumborogluconat in derselben Konzentration an Kühe mit Gebärparese verabreicht, zeigt sich ein ähnlicher Verlauf der Serumkalziumkonzentration. Der Serumkalziumgehalt steigt innerhalb von zehn Minuten vom hypokalzämischen in den hyperkalzämischen Bereich und erreicht Werte bis über 5,0 mmol/l. Nach etwa zwei Stunden sind die Werte wieder im

physiologischen Bereich, fallen dann aber nach fünf bis sechs Stunden in den hypokalzämischen Bereich. Die Hypokalzämie dauert bis zu 48 Stunden an (Braun et al., 2012b; Braun et al., 2009; Zulliger, 2008). Dumelin (2005) führte dieselbe Behandlung bei gesunden Kühen durch. Die Serumkalziumkonzentration war vor der Infusion bei 2,2 mmol/l, stieg nach zehn Minuten auf den höchsten Wert von 5,16 mmol/l an, danach unterschied sich der Verlauf nicht von Untersuchungen an Kühen mit Gebärpause.

Quiroz-Rocha et al. (2009) und Zechner (2008) ermittelten einen Abfall der Serumkalziumkonzentration post partum bei gesunden Kühen mit dem Tiefpunkt 24 Stunden nach der Geburt. Die niedrigsten Werte lagen bei 1,64 mmol/l, also sogar unter den Werten der Tiere, die nach Kalziuminfusionen anderer Autoren hypokalzämisch wurden. Ob das Absinken der Kalziumkonzentration nach der Infusion aus der Reaktion des Stoffwechsels auf die Hyperkalzämie resultiert oder physiologisch ist, bleibt weiter offen.

In dieser Untersuchung fällt ebenfalls ein deutlicher Abfall in den Verlaufskurven der Serumkalziumkonzentration in allen Untersuchungsgruppen auf. Dieser konnte statistisch nicht gesichert werden, steht jedoch im Einklang mit den Untersuchungen zuvor genannter Autoren. Da die Untersuchungen nur über 24 Stunden gingen, kann keine Aussage über die weitere Entwicklung der Serumkalziumkonzentrationen gemacht werden.

### 5.6.3. Orale Verabreichung eines Kalbetrunkes

Nach der Kalbung zeigen viele Kühe ein erhöhtes Bedürfnis zur Wasseraufnahme. Diesen Umstand nutzen viele Betriebe und bieten den Kühen sofort post partum einen Kalbetrunk an. Um die Effektivität eines solchen Produktes zu untersuchen, wurde im Untersuchungszeitraum der Kalbetrunk des Futterlieferanten auf dem Betrieb gewählt.

Um größtmögliche Trennschärfe zu erhalten, wurden Tiere mit mehrfacher Kalziumbehandlung und Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum in einer separaten Untersuchung ausgeschlossen. Es wurde eine Gruppe mit Bolusgabe und eine Gruppe ohne Bolusgabe gebildet und als einziges Unterscheidungsmerkmal die Verabreichung des Kalbetrunkes gewählt.

In der eigenen Untersuchung waren im verabreichten Kalbetrunk 34 g Kalzium als Kalziumkarbonat enthalten. Diese Kalziumverbindung wird von Goff et al. (1994) und Oetzel (2013) als ineffektiv bezeichnet, was die eigenen Untersuchungen bestätigen. Ob es durch die orale Verabreichung von Kalziumkarbonat zu negativen Auswirkungen auf die Effektivität der anionenreichen Fütterung in der späten Trockenstehphase, wie von Husband et al. (2006) beschrieben, kommt, konnte nicht geklärt werden. Die Auswirkung sollte auf diesem Betrieb jedoch nicht zu groß sein, da das Wasser in den Tränken sehr kalkhaltig ist und die DCAD trotzdem sicher funktioniert.

Kalziumpropionat und Kalziumchlorid können, als Kalbetrunk verabreicht, Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration haben (Kara et al., 2009; Gundelach et al., 2007; Goff et al., 2002a; Dhiman et al., 1999).

Die eigene Untersuchung kann nur schwer mit denen anderer Autoren verglichen werden, da in den meisten Arbeiten kein Kalziumkarbonat verwendet wird. Mit Monokalziumphosphat oder Kalziumlaktat ließ sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration ermitteln (Braun et al., 2012a; Große-Uhlmann, 2008).

Ob die Verabreichung eines Kalbetrunkes für einen Betrieb sinnvoll ist, muss im Einzelfall abgewogen werden. Der verwendete Trunk hatte mit dem enthaltenen Kalziumkarbonat keinen Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration. Es sind jedoch reichlich Mineralien, Kohlenhydrate und Vitamine enthalten. Die Effekte dieser Verbindungen konnten in der eigenen Untersuchung nicht ermittelt werden. Stokes et al. (2001) und Schriever (2004) konnten mit ähnlichen Produkten die Inzidenz von Labmagenverlagerung und Metritis senken. Es sollte weiterführend der Einfluss eines Kalbetrunkes mit anderer Kalziumquelle untersucht, zudem sollte die Inzidenz anderer Produktionskrankheiten mit in die Untersuchung aufgenommen werden.

#### **5.6.4. Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz**

In dieser Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden.

Es konnte weder ein Einfluss durch zwei ausgelassene Melkzeiten noch durch den geringeren Kolostrumentzug direkt post partum festgestellt werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchung von Smith et al. (1948), die zweimal täglich vollständig abgemolkene Kühe mit Kühen verglichen, die ihr Kalb bei Fuß hatten. Zwar lässt sich der Milchentzug durch ein Kalb nicht direkt mit ausgelassenen Melkzeiten vergleichen. Bei einem Effekt des Milchentzuges hätte der geringere Milchentzug durch ein Kalb jedoch auch Auswirkungen auf die Serumkalziumkonzentration haben müssen. Ebenso ist das Ergebnis konform mit der Aussage von Zepperitz (1990), dass der Milchentzug grundsätzlich einen Einfluss auf die Entwicklung einer Hypokalzämie hat, es jedoch auf den Zeitpunkt des Auftretens ankommt. Entwickelt eine Kuh eine klinische Hypokalzämie innerhalb von 18 Stunden post partum, so hatte sie zum Zeitpunkt der Geburt bereits schon eine Serumkalziumkonzentration von  $<2,00$  mmol/l und der Milchentzug hatte keinen großen Einfluss darauf. Tritt die Hypokalzämie später als 18 Stunden post partum auf, hatten die Kühe zur Geburt physiologische Serumkalziumkonzentrationen und der Milchentzug hatte einen wesentlichen Anteil an der Pathogenese der Hypokalzämie. Kolb (1979) macht dafür die Latenzzeit, bis eine Hypokalzämie aus dem Serum ins Gewebe übergeht, verantwortlich.

Um in der Praxis die Variation der Melkfrequenz oder des Milchentzuges als Prophylaxe der Gebärpause einzusetzen, müsste die Methodik ähnlich der früher von Garrison et al. (1936) praktizierten Methoden auf die drastische Senkung der Laktogenese abzielen. Aufgrund der seither erheblich gestiegenen Milchleistung ist ein Aussetzen des Milchentzuges immer mit erheblichem Druck auf das Eutergewebe verbunden. Daraus entstehen starke Schmerzen für die Kuh und Schäden am Eutergewebe. Folgen können Milchrückgang oder im schlimmsten Fall Mastitis sein.

#### **5.7. Direkter Einfluss des Milchentzuges**

Ziel dieser Untersuchung war es, einen unmittelbaren Einfluss des Milchentzuges auf die Serumkalziumkonzentration nachzuweisen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass zwischen zwei Entnahmezeitpunkten jeweils zwei Stunden liegen. Es konnte nur sichergestellt werden, dass der Milchentzug genau zwischen zwei Blutentnahmen stattfand, der zeitliche Abstand des Milchentzuges zu den Proben zuvor und danach konnte nicht berücksichtigt werden. Das bedeutet, dass die Serumkalziumkonzentrationen Werte widerspiegeln, die

entweder direkt einige Minuten nach Milchentzug oder bis zu 100 Minuten (entspricht den 120 min zwischen zwei Blutentnahmezeitpunkten abzüglich der im Schnitt 20 Minuten, die die Kühe im Melkstand verbrachten) im Blutserum auftraten.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Serumkalziumkonzentration vor und nach dem Milchentzug konnte lediglich bei den Paaren der dritten Melkzeit mit 1,86 mmol/l vor und 1,81 mmol/l Serumkalziumkonzentration nach dem Milchentzug festgestellt werden. Die Standardabweichung beträgt 0,29 mmol/l bzw. 0,30 mmol/l und stellt einen sehr weiten Bereich dar. Die Werte der dritten Melkzeit zeigen mit 0,831 die höchste positive Korrelation. Auffallend ist, dass alle Kühe im Serumkalziummittelwert um die erste Melkzeit vor und nach Milchentzug über 2,00 mmol/l lagen. Es waren im Mittel also alle Probanden normokalzämisch. Ab der zweiten Melkzeit fallen die Mittelwerte unter den Schwellenwert.

Es konnte somit statistisch gesichert werden, dass die dritte Melkzeit einen Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration hatte. Inwiefern eine Differenz von 0,05 mmol/l in der Praxis relevant ist, bleibt ungeklärt. Salgado-Hernandez et al. (2014) bestätigten bei ähnlicher Probandenzahl und zweimaligem partiellem Milchentzug von drei bzw. vier Liter in den ersten 24 Stunden post partum den kontinuierlichen Abfall der Serumkalziumkonzentration, konnten jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikante Einflüsse des Milchentzuges auf die Serumkalziumkonzentration feststellen.

Für das Entstehen einer Hypokalzämie ist nicht der Milchentzug an sich, sondern das Einsetzen der Laktation am Ende der Trockenstehphase verantwortlich. In den Versuchen von Littledike (1976) zeigt sich klar, dass die Serumkalziumkonzentration mit Verzögerung auf alterierenden Milchentzug reagiert. Wird der Milchentzug abrupt gestoppt, dauert es einige Tage, bis die Serumkonzentration auf ihren höchsten Wert angestiegen ist. Ebenso benötigt der Organismus drei Tage, um bei erneut einsetzender Laktogenese die Serumkalziumkonzentration in den physiologischen Bereich zu regulieren. Der Einfluss des Milchentzuges in den ersten 24 Stunden post partum scheint somit keine große Rolle in der Entstehung der Hypokalzämie zu spielen. Um den genauen Einfluss des Milchentzuges zu messen, müsste die Anpassungsphase des Stoffwechsels berücksichtigt und die Untersuchung über mehrere Tage vorgenommen werden. Außerdem sollte die Messung der Serumkalziumkonzentration wenige Minuten vor und nach dem Milchentzug erfolgen, um den Einfluss kurzfristiger Regulationen des Stoffwechsels zu prüfen.

### **5.8. Einfluss einer Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion prae partum**

Die Injektion von 15 Millionen IE Vitamin D<sub>3</sub> war im Zeitraum der Probenentnahme fester Bestandteil des betrieblichen Herdenmanagements zur Prophylaxe der Gebärpause bei multiparen Kühen. Die Dosierung entspricht den Angaben des Herstellers von einer Million IE pro 50 kg Körpergewicht. Die Injektion erfolgte sieben Tage vor dem erwarteten Kalbedatum. Diese Vorgehensweise entspricht den Empfehlungen von Gürtler et al. (1977). Alpers (2006) bestätigt, dass die Wirkung erst mit einigen Tagen Verzögerung eintritt. Der beste Zeitpunkt der Vitamin-D<sub>3</sub>-Gabe wird kontrovers diskutiert und ist aufgrund der Schwankung des genauen Kalbtermins um einige Tage schwer zu bestimmen (Goff et al., 1988; Bar et al., 1985). Die von Littlelike et al. (1982, 1980) und Hollis et al. (1977) berichteten Beeinträchtigungen der Kalziumhomöostase durch Hemmung der endogenen Vitamin-D<sub>3</sub>-Hydroxylierung und Parathormon-Sekretion bis hin zu Toxizitätserscheinungen und Todesfällen post injectionem konnten in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse beziehen sich rein auf die Serumkalziumkonzentration in den ersten 24 Stunden post partum. Weitere Daten wurden nicht erfasst. Ebenso kam es zu keinen Todesfällen durch die Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion. Die von Gast et al. (1977) beschriebene Beeinträchtigung der Vitamin-D<sub>3</sub>-Wirkung bei verfetteten Tieren konnte nicht untersucht werden, da die Körperkondition nicht beurteilt wurde.

Die Ergebnisse decken sich mit denen von Gast et al. (1979), die bereits mit einer Dosis von 160000 internationalen Einheiten Vitamin D<sub>3</sub> das Auftreten von Hypokalzämie in den ersten 48 Stunden post partum verhindern konnten.

Bezüglich der Nebenwirkungen einer Vitamin-D<sub>3</sub>-Injektion in hoher Dosis bedarf es weiterer Untersuchungen. Es muss die Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration im Blut mit in die Untersuchung einbezogen und über mehrere Tage post partum gemessen werden.

## 6. Schlussfolgerungen

- Die Laktationszahl hat einen signifikanten Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration. Tiere der ersten und zweiten Laktation weisen die höchsten Konzentrationen auf und liegen im Mittelwert in den ersten 24 Stunden post partum dauerhaft über 2,00 mmol/l. Kühe der fünften und älterer Laktationen weisen die niedrigsten Serumkalziumkonzentrationen auf. Die Konzentrationen sinken in allen Laktationszahlen über den Untersuchungszeitraum kontinuierlich ab.
- Die einmalige Verabreichung eines Bovicalc® direkt post partum hat bei Fütterung einer anionenreichen Ration in der späten Trockensteherphase keinen signifikanten Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration. Bei Erst- und Zweitlaktierenden ist die anionenreiche Ration als Prophylaxe der Gebärparese allein ausreichend.
- Die intravenöse Kalziumbehandlung führt post infusionem zu starker Hyperkalzämie, kann die Serumkalziumkonzentration aber post partum im Mittelwert für 16 Stunden über 2,00 mmol/l halten. Aufgrund der kurzzeitigen starken Hyperkalzämie ist diese jedoch als Prophylaxemethode der Hypokalzämie kritisch zu bewerten.
- Die Limitierung der abgemolkenen Kolostrummenge direkt post partum auf vier Liter sowie darauffolgend zweimaliges Aussetzen des Milchentzuges zeigen über 24 Stunden gesehen keine Wirkung auf die Serumkalziumkonzentration. Im Zeitraum von bis zu zwei Stunden nach Milchentzug ist die Serumkalziumkonzentration um 0,05 mmol/l niedriger als zuvor.
- Die Gabe eines Kalbetrunkes mit Kalziumkarbonat als Kalziumquelle hat keinen Einfluss auf die Serumkalziumkonzentration.
- Die Wirkung der Anionenration zur Prophylaxe der Hypokalzämie von Milchkühen wird durch keine der geprüften Maßnahmen verbessert.
- Es lässt sich keine Tagesdynamik in der Serumkalziumkonzentration erkennen. Die Serumkalziumwerte korrelieren 8 bis 12 Stunden post partum am stärksten miteinander.

- Durch die intramuskuläre Injektion von 15 Millionen internationalen Einheiten Vitamin D<sub>3</sub> sieben Tage vor dem geschätzten Kalbedatum weisen Kühe der fünften und älterer Laktationen in den ersten 24 Stunden post partum durchgehend Serumkalziumkonzentrationen >2,00 mmol/l auf. Gleichaltrige Kühe liegen ohne die Injektion durchgehend <2,00 mmol/l.

## 7. Zusammenfassung

### **Effekt einer zusätzlichen Kalziumgabe und/oder der Variation des Milchentzuges auf die Wirkung einer Anionenration zur Prophylaxe der Hypokalzämie von Milchkühen**

In der vorliegenden Arbeit wurde auf einem Milchviehbetrieb mit 1950 melkenden Holstein-Friesian-Kühen der Einfluss verschiedener Prophylaxemethoden auf die Blutserumkalziumkonzentration post partum untersucht. Ziel war es, zusätzlich zur funktionierenden anionenreichen Fütterung in der Trockenstehphase Wege zu finden, die Inzidenz von Gebärparese und subklinischer Hypokalzämie weiter zu senken. Hierfür wurde von 291 Kühen, darunter zehn Erstlaktierenden, in den ersten 24 Stunden post partum im zweistündigen Abstand Blut entnommen und die Serumkalziumkonzentration gemessen. Die Unterteilung erfolgte in drei große Gruppen: Unterscheidung der Laktationszahl, unterschiedliche Kalziumgaben oder Melkfrequenzvariation und orale Gabe eines Kalbetrunkes.

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Laktationszahl, wobei die Serumkalziumkonzentration mit zunehmendem Alter abnahm. Die orale Gabe eines Kalziumbolus ist für Tiere der ersten und zweiten Laktation nicht nötig. Ein Effekt konnte für Kühe ab der dritten Laktation statistisch nicht gesichert werden. Die Infusion von Kalziumborogluconat erwies sich als die einzige Kalziumgabe, die die Serumkalziumkonzentration im Mittelwert über längere Zeit im physiologischen Bereich halten konnte. Die Bolusgabe sowie die Verabreichung eines kalziumhaltigen Kalbetrunkes führen zu keiner statistisch nachweisbaren Erhöhung der Serumkalziumkonzentration im Vergleich zu Kühen ohne Kalziumgabe. Eine Variation in Ausmelkungsgrad und Melkfrequenz post partum führte zu keinen Unterschieden zwischen den Untersuchungsgruppen und kann nicht empfohlen werden. Eine statistisch gesicherte Erniedrigung der Serumkalziumkonzentration durch den Milchentzug von 0,05 mmol/l war nach der dritten Melkzeit post partum nachweisbar. Genauere Aussagen bedürfen weiterer Untersuchungen mit Blutentnahme wenige Minuten vor und nach dem Milchentzug.

Einen hochsignifikanten Einfluss hatte die intramuskuläre Injektion von 15 Millionen IE Vitamin D<sub>3</sub> sieben Tage vor dem errechneten Kalbetermin bei Kühen der fünften und älterer Laktationen. Die Injektion führte zu Serumkalziumkonzentrationen, die im Mittelwert über 24 Stunden post partum im physiologischen Bereich lagen, wohingegen die Mittelwerte der Probanden ohne Vitamin-D<sub>3</sub>-Gabe im hypokalzämischen Bereich waren. Die Kombination

einer anionenreichen Fütterung in der späten Trockensteherphase mit einer Injektion von Vitamin D<sub>3</sub> sollte weiterführend bezüglich des genauen Zeitpunktes der Applikation, Dosierung und Nebenwirkungen untersucht werden.

Die Fütterung einer anionenreichen Ration in der späten Trockensteherphase hat sich als sehr wirksam erwiesen. Wie weit und ob sich die Inzidenz der Gebärpause derzeit noch senken lässt, sollte in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

## 8. Summary

### **The effect of an additional administration of calcium and/or partial milking on the impact of feeding anionic salts for the prevention of hypocalcemia in dairy cows**

In the present thesis, the influence of different prevention techniques on the bloodserum-calcium-concentration post-partum was tested on a dairy farm with 1950 Holstein-Friesian-Cows in milk. The objective was to find ways for further reducing the incidence of parturient paresis and subclinical hypocalcemia in the future in addition to the working feeding of anionic salts in the dry period. For this purpose, blood was taken every two hours from 291 cows, including ten heifers, in the first 24 hours post-partum and the serum-calcium-concentration was determined. The cows were separated into three large groups: Different lactation numbers, different administrations of calcium or variation in the frequency of milk withdrawal and oral administration of a drench with calcium.

The lactation number showed a significant influence, whereas the serum-calcium-concentration declined with increasing age. The oral administration of a calcium bolus is not necessary for animals of the first and second lactation. An effect could not statistically be proven for cows of the third and older lactations. The infusion of calciumborogluconate turned out to be the only administration of calcium that could elevate the mean serum-calcium-concentration into the physiological range for a longer period of time. The administration of a bolus as well as dosing of a calcium containing drench did not show a statistically provable increase of the serum-calcium-concentration compared to cows that had not been given calcium. The variation in the amount and frequency of milk withdrawal post-partum did not result in any differences between the groups and therefore cannot be recommended. A statistically proven decline in the serum-calcium-concentration of 0,05 mmol/l caused by milk withdrawal could be shown after the third milking post-partum. More precise predications require further investigations with blood samples being taken several minutes before and after milk withdrawal.

The intramuscular injection of 15 million IU Vitamin D<sub>3</sub> seven days before the estimated calving date showed a highly significant influence on cows of the fifth and older lactations. The injection resulted in serum-calcium-concentrations which were on average in the physiological range for 24 hours post-partum whereas the cows without an administration of Vitamin D<sub>3</sub> were hypocalcemic. The combination of feeding anionic salts in the late dry period and the injection of Vitamin D<sub>3</sub> should be further investigated regarding the point in time of the injection, dosing and side effects.

Feeding anionic salts in the late dry period proved to be very effective. Whether and if the incidence of parturient paresis currently still can be reduced should be verified in further investigations.

## 9. Literaturverzeichnis

- Adams, J. S., Chen, H., Chun, R., Gacad, M. A., Encinas, C., Ren, S. Y., Nguyen, L., Wu, S. X., Hewison, M., Barsony, J. (2004)  
*Response element binding proteins and intracellular vitamin D binding proteins: novel regulators of vitamin D trafficking, action and metabolism*  
Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 89-90(1-5), 461-465
- Akhter, S., Kutuzova, G. D., Christakos, S., DeLuca, H. F. (2007)  
*Calbindin D9k is not required for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated Ca<sup>2+</sup> absorption in small intestine*  
Archives of Biochemistry and Biophysics, 460(2), 227-232
- Alpers, I. (2006)  
*Untersuchung über den Einfluss einer intramuskulären Injektion von 10 Millionen IE Vitamin D<sub>3</sub> auf den Behandlungserfolg bei der hypokalzämischen Gebärpause*  
Dissertation, Freie Universität Berlin
- Andresen, U., Kietzmann, M., Andresen, P. (1999)  
*Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kalzium-Magnesium-Aspartat-Lösung bei der Behandlung der hypokalzämischen Gebärpause des Rindes*  
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift, 112, 400-406
- Armbrecht, H. J., Hodam, T. L., Boltz, M. A., Partridge, N. C., Brown, A. J., Kumar, V. B. (1998)  
*Induction of the vitamin D 24-hydroxylase (CYP24) by 1,25-dihydroxyvitamin D-3 is regulated by parathyroid hormone in UMR106 osteoblastic cells*  
Endocrinology, 139(8), 3375-3381
- Bajcsy, A. C., Bartyik, J., Szenci, O. (1999)  
*Comparison of blood ionized calcium and acid-base variables in samples obtained from different sampling sites in dairy cows*  
Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine, 46(4), 255-259
- Bar, A., Perlman, R., Sachs, M. (1985)  
*Observation on the use of 1-Alpha-Hydroxyvitamin- D<sub>3</sub> in the prevention of bovine parturient paresis: The effect of a single injection on plasma 1-Alpha-Hydroxyvitamin-D<sub>3</sub>, 1,23-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub>, calcium, and hydroxyproline*  
Journal of Dairy Science, 68(8), 1952-1958
- Barlet, J. P., Davicco, M. J. (1992)  
*1-Alpha-Hydroxycholecalciferol for the treatment of the downer cow syndrome*  
Journal of Dairy Science, 75(5), 1253-1256
- Benzaquen, M., Galvao, K. N., Coleman, A. E., Santos, J. E. P., Goff, J. P., Risco, C. A. (2015)  
*Effect of oral mineral and energy supplementation on blood mineral concentrations, energetic and inflammatory profile, and milk yield in dairy cows affected with dystocia*  
Veterinary Journal, 204(2), 186-191
- Berglund, B., Oltner, R. (1983)  
*Blood-levels of leukocytes, glucose, urea, creatinine, calcium, inorganic phosphorus and magnesium in dairy heifers from 3 months of age to calving*  
Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe a-Journal of Veterinary Medicine Series a-Animal Physiology Pathology and Clinical Veterinary Medicine, 30(1), 59-71

- Blanc, C. D., Van der List, M., Aly, S. S., Rossow, H. A., Silva-del-Rio, N. (2014)  
*Blood calcium dynamics after prophylactic treatment of subclinical hypocalcemia with oral or intravenous calcium*  
Journal of Dairy Science, 97(11), 6901-6906
- Block, E. (1984)  
*Manipulating dietary anions and cations for prepartum dairy cows to reduce incidence of milk fever*  
Journal of Dairy Science, 67(12), 2939-2948
- Braun, U., Blatter, M., Buchi, R., Haessig, M. (2012b)  
*Treatment of cows with milk fever using intravenous and oral calcium and phosphorus*  
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 154(9), 381-388
- Braun, U., Blatter, M., Haessig, M. (2012a)  
*Untersuchungen zur Wirkung von Kalziumlaktat bei Kühen post partum*  
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 154(6), 233-238
- Braun, U., Bryce, B., Liesegang, A., Haessig, M., Bleul, U. (2008)  
*Untersuchungen zur Prophylaxe der Gebärparese mit Kalzium und Natriumphosphat per os*  
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 150(7), 331-338
- Braun, U., Jehle, W., Siegwart, N., Bleul, U., Haessig, M. (2006)  
*Infusion of a high dose of calcium in cows with parturient paresis*  
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 148(3), 121-129
- Braun, U., Salis, F., Siegwart, N., Haessig, M. (2004a)  
*Slow intravenous infusion of calcium in cows with parturient paresis*  
Veterinary Record, 154(11), 336-338
- Braun, U., Zulliger, P., Liesegang, A., Bleul, U., Haessig, M. (2009)  
*Effect of intravenous calcium borogluconate and sodium phosphate in cows with parturient paresis*  
Veterinary Record, 164(10), 296-299
- Bronner, F. (1987)  
*Intestinal calcium absorption - mechanisms and applications*  
Journal of Nutrition, 117(8), 1347-1352
- Brosius, F. (2013)  
*SPSS 21*  
Vol. 1: mitp
- Bühl, A. (2014)  
*SPSS 22 Einführung in die moderne Datenanalyse*  
Vol. 14: Pearson
- Chamberlin, W. G., Middleton, J. R., Spain, J. N., Johnson, G. C., Ellersieck, M. R., Pithua, P. (2013)  
*Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 96(11), 7001-7013

- Chan, P. S., West, J. W., Bernard, J. K. (2006)  
*Effect of prepartum dietary calcium on intake and serum and urinary mineral concentrations of cows*  
Journal of Dairy Science, 89(2), 704-713
- Chapinal, N., Carson, M. E., LeBlanc, S. J., Leslie, K. E., Godden, S., Capel, M., Santos, J. E. P., Overton, M. W., Duffield, T. F. (2012a)  
*The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance*  
Journal of Dairy Science, 95(3), 1301-1309
- Chapinal, N., LeBlanc, S. J., Carson, M. E., Leslie, K. E., Godden, S., Capel, M., Santos, J. E. P., Overton, M. W., Duffield, T. F. (2012b)  
*Herd-level association of serum metabolites in the transition period with disease, milk production, and early lactation reproductive performance*  
Journal of Dairy Science, 95(10), 5676-5682
- Charbonneau, E., Pellerin, D., Oetzel, G. R. (2006)  
*Impact of lowering dietary cation-anion difference in nonlactating dairy cows: A meta-analysis*  
Journal of Dairy Science, 89(2), 537-548
- Cheng, J. B., Motola, D. L., Mangelsdorf, D. J., Russell, D. W. (2003)  
*De-orphanization of cytochrome P450 2R1 - A microsomal vitamin D 25-hydroxylase*  
Journal of Biological Chemistry, 278(39), 38084-38093
- Christakos, S., Barletta, F., Huening, M., Dhawan, P., Liu, Y., Porta, A., Peng, X. (2003)  
*Vitamin D target proteins: Function and regulation*  
Journal of Cellular Biochemistry, 88(2), 238-244
- Cook, N., Oetzel, G., Nordlund, K. (2006a)  
*Modern techniques for monitoring high-producing dairy cows - 1. Principles of herd-level diagnoses*  
In Practice, 28(9), 510-515
- Cook, N., Oetzel, G., Nordlund, K. (2006b)  
*Modern techniques for monitoring high-producing dairy cows - 2. Practical applications*  
In Practice, 28(10), 598+
- Curtis, C. R., Erb, H. N., Sniffen, C. J., Smith, R. D. (1984)  
*Epidemiology of parturient paresis - predisposing factors with emphasis on dry cow feeding and management*  
Journal of Dairy Science, 67(4), 817-825
- Curtis, R. A., Cote, J. F., McLennan, M. C., Smart, J. F., Rowe, R. C. (1978)  
*Relationship of methods of treatment to relapse rate and serum levels of calcium and phosphorus in parturient hypocalcaemia*  
Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne, 19(6), 155-158
- DeGaris, P. J., Lean, I. J. (2008)  
*Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles*  
Veterinary Journal, 176(1), 58-69

- Deiner, C., Reiche, M., Lassner, D., Grienitz, D., Twardziok, S., Moesch, A., Wenning, P., Martens, H. (2012)  
*Allelic variations in coding regions of the vitamin D receptor gene in dairy cows and potential susceptibility to periparturient hypocalcaemia*  
Journal of Dairy Research, 79(4), 423-428
- DeLuca, H. F., Zierold, C. (1998)  
*Mechanisms and functions of vitamin D*  
Nutrition Reviews, 56(2), S4-S10
- Dhiman, T. R., Sasidharan, V. (1999)  
*Effectiveness of calcium chloride in increasing blood calcium concentrations of periparturient dairy cows*  
Journal of Animal Science, 77(6), 1597-1605
- Doze, J. G., Donders, R., van der Kolk, J. H. (2008)  
*Effects of intravenous administration of two volumes of calcium solution on plasma ionized calcium concentration and recovery from naturally occurring hypocalcemia in lactating dairy cows*  
American Journal of Veterinary Research, 69(10), 1346-1350
- Dumelin, J. S. (2005)  
*Behandlung von Kühen mit Gebärparese mit Natriumphosphat und Kalzium*  
Dissertation, Universität Zürich
- Ender, F., Dishington, I. W., Helgebostad, A. (1971)  
*Calcium balance studies in dairy cows under experimental induction and prevention of hypocalcaemic paresis puerperalis*  
Zeitschrift für Tierphysiologie, Tierernährung und Futtermittelkunde, 28(5), 233-256
- Erb, H. N., Smith, R. D., Oltenacu, P. A., Guard, C. L., Hillman, R. B., Powers, P. A., Smith, M. C., White, M. E. (1985)  
*Path model of reproductive disorders and performance, milk fever, mastitis, milk yield, and culling in holstein cows*  
Journal of Dairy Science, 68(12), 3337-3349
- Fleet, J. C. (2006)  
*Molecular regulation of calcium and bone metabolism through the vitamin D receptor*  
Journal of musculoskeletal & neuronal interactions, 6(4), 336-337
- Fraser, D. R., Kodicek, E. (1970)  
*Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin-D metabolite*  
Nature, 228(5273), 764-&
- Fudge, N. J., Kovacs, C. S. (2004)  
*Physiological studies in heterozygous calcium sensing receptor (CaSR) gene-ablated mice confirm that the CaSR regulates calcitonin release in vivo*  
BMC physiology, 4, 5
- Garrison, E. R., Turner, C. W. (1936)  
*The effect of udder irrigation and milking interval on milk secretion*  
Agricultural Experiment Station Research Bulletin(234)
- Gast, D. R., Horst, R. L., Jorgensen, N. A., DeLuca, H. F. (1979)  
*Potential use of 1,25-Dihydroxycholecalciferol for prevention of parturient paresis*  
Journal of Dairy Science, 62(6), 1009-1013

- Gast, D. R., Marquardt, J. P., Jorgensen, N. A., Deluca, H. F. (1977)  
*Efficacy and safety of 1-Alpha-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> for prevention of parturient paresis*  
Journal of Dairy Science, 60(12), 1910-1920
- Gebreselassie, H. (2010)  
*Prophylaktische Wirkung zweimaliger oraler Calciumchlorid-Gaben gegen Gebärfähigkeit bei Kühen*  
Dissertation, Universität Leipzig
- Gelfert, C. C., Alpers, I., Dallmeyer, M., Decker, M., Huting, A., Lesch, S., Baumgartner, W., Staufenberg, R. (2007)  
*Factors affecting the success rate of treatment of recumbent dairy cows suffering from hypocalcaemia*  
Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine, 54(4), 191-198
- Gelfert, C. C., Lesch, S., Alpers, I., Decker, M., Huting, A., Baumgartner, W., Staufenberg, R. (2005)  
*Examinations on the occurrence of parturient paresis in various regions of Germany and the use of different medications compared to calcium infusion. Part 1: Clinical signs and major element concentrations*  
Tierärztliche Praxis Ausgabe Großtiere Nutztiere, 33(6), 411-418
- Gelfert, C. C., Lesch, S., Alpers, I., Decker, M., Huting, A., Baumgartner, W., Staufenberg, R. (2006)  
*Examinations on the occurrence of parturient paresis in various regions of Germany and the use of different medications compared to calcium infusion. Part 2: Differential diagnosis and success of therapy*  
Tierärztliche Praxis Ausgabe Großtiere Nutztiere, 34(6), 357 - 367
- Gild, C., Alpert, N., van Straten, M. (2015)  
*The influence of subclinical hypocalcemia on production and reproduction parameters in Israeli dairy herds*  
Israel Journal of Veterinary Medicine, 70(1), 16-21
- Goff, J. P. (2000)  
*Pathophysiology of calcium and phosphorus disorders*  
Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice, 16(2), 319-+
- Goff, J. P. (2004)  
*Macromineral disorders of the transition cow*  
Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice, 20(3), 471-+
- Goff, J. P. (2006)  
*Mineral disorders of the transition period: origin and control*  
World Buiatrics Congress
- Goff, J. P. (2008)  
*The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows*  
The Veterinary Journal, 176(1), 50-57
- Goff, J. P., Brown, T. F., Stokes, S. R., Brawley, C. L., Valdez, F. R. (2002a)  
*Titration of the proper dose of calcium propionate to be included in an oral drench for fresh cows*  
Journal of Animal Science, 80

- Goff, J. P., Horst, R. L. (1993)  
*Oral administration of calcium salts for treatment of hypocalcemia in cattle*  
Journal of Dairy Science, 76(1), 101-108
- Goff, J. P., Horst, R. L. (1994)  
*Calcium salts for treating hypocalcemia: carrier effects, acid-base balance and oral versus rectal administration*  
Journal of Dairy Science, 77(5), 1451-1456
- Goff, J. P., Horst, R. L., Beitz, D. C., Littledike, E. T. (1988)  
*Use of 24-F-1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to prevent parturient paresis in dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 71(5), 1211-1219
- Goff, J. P., Horst, R. L., Jardon, P. W., Borelli, C., Wedam, J. (1996)  
*Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 79(3), 378-383
- Goff, J. P., Kimura, K., Horst, R. L. (2002b)  
*Effect of mastectomy on milk fever, energy, and vitamins A, E, and beta-carotene status at parturition*  
Journal of Dairy Science, 85(6), 1427-1436
- Goff, J. P., Reinhardt, T. A., Horst, R. L. (1989)  
*Recurring hypocalcemia of bovine parturient paresis is associated with failure to produce 1,25-Dihydroxyvitamin-D*  
Endocrinology, 125(1), 49-53
- Goff, J. P., Reinhardt, T. A., Horst, R. L. (1995)  
*Milk fever and dietary cation-anion balance effects on concentration of Vitamin D receptor in tissue of periparturient dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 78(11), 2388-2394
- Goff, J. P., Ruiz, R., Horst, R. L. (2004)  
*Relative acidifying activity of anionic salts commonly used to prevent milk fever*  
Journal of Dairy Science, 87(5), 1245-1255
- Große-Uhlmann, N. (2008)  
*Stabilisierung des postpartalen Stoffwechsels bei Kühen mit dem Energietränk Rindavit*  
Dissertation, Universität Leipzig
- Gundelach, Y., Hoedemaker, M. (2007)  
*Effect of the oral administration of calcium propionate during the peripartal period on the metabolism, reproductive performance and milk yield in high yielding dairy cows*  
Tierärztliche Umschau, 62(6), 291-+
- Gürtler, H., Seidel, H., Liebaug, E. (1977)  
*Prophylaxe der Gebärpause der Milchkuh durch Verabreichung hoher Dosen Vitamin D<sub>3</sub>*  
Monatshefte für Veterinärmedizin, 32(17), 664-668
- Hanai, H., Brennan, D. P., Cheng, L., Goldman, M. E., Chorev, M., Levine, M. A., Sacktor, B., Liang, C. T. (1990)  
*Down-regulation of parathyroid-hormone receptors in renal membranes from aged rats*  
American Journal of Physiology, 259(3), F444-F450

Hansen, S. S., Norgaard, P., Pedersen, C., Jorgensen, R. J., Mellau, L. S. B., Enemark, J. D. (2003)

*The effect of subclinical hypocalcaemia induced by Na(2)EDTA on the feed intake and chewing activity of dairy cows*

Veterinary Research Communications, 27(3), 193-205

Henry, H. L., Norman, A. W. (1984)

*Vitamin D metabolism and biological actions*

Annual Review of Nutrition, 4, 493-520

Hoenderop, J. G. J., Nilius, B., Bindels, R. J. M. (2005)

*Calcium absorption across epithelia*

Physiological Reviews, 85(1), 373-422

Holick, M. F. (2007)

*Vitamin D deficiency*

New England Journal of Medicine, 357(3), 266-281

Holick, M. F., Frommer, J. E., McNeill, S. C., Richtand, N. M., Henley, J. W., Potts, J. T. (1977)

*Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D<sub>3</sub> in skin*

Biochemical and Biophysical Research Communications, 76(1), 107-114

Hollis, B. W., Conrad, H. R., Hibbs, J. W. (1977)

*Changes in plasma 25-hydroxycholecalciferol and selected blood parameters after injection of massive doses of cholecalciferol or 25-hydroxycholecalciferol in non-lactating dairy cows*

Journal of Nutrition, 107(4), 606-613

Horst, R. L. (1986)

*Regulation of calcium and phosphorus homeostasis in the dairy cow*

Journal of Dairy Science, 69(2), 604-616

Horst, R. L., Eisman, J. A., Jorgensen, N. A., Deluca, H. F. (1977)

*Adequate response of plasma 1,25-dihydroxyvitamin-D to parturition in paretic (milk fever) dairy cows*

Science, 196(4290), 662-663

Horst, R. L., Goff, J. P., Reinhardt, T. A. (1990)

*Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1,25-dihydroxyvitamin D receptor*

Endocrinology, 126(2), 1053-1057

Horst, R. L., Goff, J. P., Reinhardt, T. A. (2003)

*Role of vitamin D in calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis*

Acta Veterinaria Scandinavica Supplements, 97, 35-50

Horst, R. L., Goff, J. P., Reinhardt, T. A. (2005)

*Adapting to the transition between gestation and lactation: Differences between rat, human and dairy cow*

Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 10(2), 141-156

Horst, R. L., Goff, J. P., Reinhardt, T. A., Buxton, D. R. (1997)

*Strategies for preventing milk fever in dairy cattle*

Journal of Dairy Science, 80(7), 1269-1280

- Horst, R. L., Jorgensen, N. A., Deluca, H. F. (1978)  
*Plasma 1,25-dihydroxyvitamin-D and parathyroid hormone levels in paretic dairy cows*  
American Journal of Physiology, 235(6), E634-E637
- Horst, R. L., Reinhardt, T. A. (1983)  
*Vitamin-D metabolism in ruminants and its relevance to the periparturient cow*  
Journal of Dairy Science, 66(4), 661-678
- Houe, H., Ostergaard, S., Thilsing-Hansen, T., Jorgensen, R. J., Larsen, T., Sorensen, J. T., Agger, J. F., Blom, J. Y. (2001)  
*Milk fever and subclinical hypocalcaemia - an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control*  
Acta Veterinaria Scandinavica, 42(1), 1-29
- Husband, J., Vecclueray, R., Green, M. (2006)  
*Calcium in transition diets and its effect on milk fever*  
Veterinary Record, 158(22), 771-772
- Jawor, P. E., Huzzey, J. M., LeBlanc, S. J., von Keyserlingk, M. A. G. (2012)  
*Associations of subclinical hypocalcemia at calving with milk yield and feeding, drinking and standing behaviors around parturition in Holstein cows*  
Journal of Dairy Science, 95(3), 1240-1248
- Jessen, A. (2010)  
*Untersuchungen zur Verbesserung des praktischen Einsatzes von Anionenrationen zur sicheren und wirkungsvollen Prophylaxe der Hypokalzämie auf Herdenebene*  
Dissertation, Freie Universität Berlin
- Johnson, J. A., Kumar, R. (1994)  
*Renal and intestinal calcium transport: Roles of vitamin-D and vitamin-D dependent calcium binding proteins*  
Seminars in Nephrology, 14(2), 119-128
- Jonsson, N. N., Daniel, R. C. W., Mayer, D., Verrall, R. (1998)  
*Effects of oral dosing with calcium propionate on total calcium and glucose concentrations in the plasma of the cow*  
Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine, 45(3), 127-136
- Kara, C., Orman, A., Udum, D., Yavuz, H. M., Kovanlikaya, A. (2009)  
*Effects of calcium propionate by different numbers of applications in first week postpartum of dairy cows on hypocalcemia, milk production and reproductive disorders*  
Italian Journal of Animal Science, 8(2), 259-270
- Khorasani, G. R., Armstrong, D. G. (1992)  
*Calcium, phosphorus, and magnesium absorption and secretion in the bovine digestive tract as influenced by dietary concentration of these elements*  
Livestock Production Science, 31(3), 271-286
- Kichura, T. S., Horst, R. L., Beitz, D. C., Littledike, E. T. (1982)  
*Relationships between prepartal dietary calcium and phosphorus, vitamin-D metabolism and parturient paresis in dairy cows*  
Journal of Nutrition, 112(3), 480-487

- Kimura, K., Reinhardt, T. A., Goff, J. P. (2006)  
*Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle*  
Journal of Dairy Science, 89(7), 2588-2595
- Klimiene, I., Spakauskas, V., Matusevicius, A. (2005)  
*Correlation of different biochemical parameters in blood sera of healthy and sick cows*  
Veterinary Research Communications, 29(2), 95-102
- Kolb, E. (1979)  
*Neuere ernährungsbiochemische Erkenntnisse zur Entstehung und Verhütung der Gebärfähigkeit*  
Mh. Vet. Med, 34, 65-68
- Kossaibati, M. A., Esslemont, R. J. (1997)  
*The costs of production diseases in dairy herds in England*  
Veterinary Journal, 154(1), 41-51
- Kronqvist, C., Ferneborg, S., Emanuelson, U., Holtenius, K. (2014)  
*Effects of pre partum milking of dairy cows on calcium metabolism at start of milking and at calving*  
Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 98(1), 191-196
- Lean, I. J., DeGaris, P. J., McNeil, D. M., Block, E. (2006)  
*Hypocalcemia in dairy cows: Meta analysis and dietary cation anion difference theory revisited*  
Journal of Dairy Science, 89(2), 669-684
- Lesch, S. (2004)  
*Untersuchungen zum peripartalen Festliegen von Kühen der Rassen Fleckvieh und Holstein-Friesian*  
Dissertation, Freie Universität Berlin
- Liesegang, A., Sassi, M. L., Risteli, J., Eicher, R., Wanner, M., Riond, J. L. (1998)  
*Comparison of bone resorption markers during hypocalcemia in dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 81(10), 2614-2622
- Liesegang, A., Singer, K., Boos, A. (2008)  
*Vitamin D receptor amounts across different segments of the gastrointestinal tract in Brown Swiss and Holstein Friesian cows of different age*  
Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 92(3), 316-323
- LittleDike, E. T. (1976)  
*Relationship of milk secretion to hypocalcemia in the dairy cow*  
Journal of Dairy Science, 59(11), 1947-1953
- LittleDike, E. T., Horst, R. L. (1980)  
*Problems with Vitamin D injections for prevention of milk fever - Toxicity of large doses and increased incidence with small doses*  
Journal of Dairy Science, 63, 89-89
- LittleDike, E. T., Horst, R. L. (1982)  
*Vitamin D<sub>3</sub> toxicity in dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 65(5), 749-759

- Lumsden, J. H., Mullen, K., Rowe, R. (1980)  
*Hematology and biochemistry reference values for female holstein cattle*  
 Canadian Journal of Comparative Medicine-Revue Canadienne De Medecine Comparee, 44(1), 24-31
- Martig, J. (2002)  
*Hypokalzämische Gebärlähmung*  
 In G. G. Dirksen, H. D.; Stöber, M. (Ed.), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes* (Vol. 5, pp. 1245-1246). München, Gießen, Hannover: Parey
- Martinez, N., Risco, C. A., Lima, F. S., Bisinotto, R. S., Greco, L. F., Ribeiro, E. S., Maunsell, F., Galvao, K., Santos, J. E. P. (2012)  
*Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease*  
 Journal of Dairy Science, 95(12), 7158-7172
- Martinez, N., Sinedino, L. D. P., Bisinotto, R. S., Ribeiro, E. S., Gomes, G. C., Lima, F. S., Greco, L. F., Risco, C. A., Galvão, K. N., Taylor-Rodriguez, D., Driver, J. P., Thatcher, W. W., Santos, J. E. P. (2014)  
*Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows*  
 Journal of Dairy Science, 97(2), 874-887
- Massey, C. D., Wang, C. Z., Donovan, G. A., Beede, D. K. (1993)  
*Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy-cows*  
 Journal of the American Veterinary Medical Association, 203(6), 852-853
- Mayer, G. P., Blum, J. W., Deftos, L. J. (1975)  
*Diminished prepartal plasma calcitonin concentration in cows developing parturient hypocalcemia*  
 Endocrinology, 96(6), 1478-1485
- McArt, J. A. A., Oetzel, G. R. (2015)  
*A stochastic estimate of the economic impact of oral calcium supplementation in postparturient dairy cows*  
 Journal of Dairy Science, 98(10), 7408-7418
- Melendez, P., Donovan, A., Risco, C. A., Hall, M. B., Littell, R., Goff, J. P. (2002)  
*Metabolic responses of transition Holstein cows fed anionic salts and supplemented at calving with calcium and energy*  
 Journal of Dairy Science, 85(5), 1085-1092
- Melendez, P., Donovan, G. A., Risco, C. A., Littell, R., Goff, J. P. (2003)  
*Effect of calcium energy supplements on calving-related disorders, fertility and milk yield during the transition period in cows fed anionic diets*  
 Theriogenology, 60(5), 843-854
- Menard, L., Thompson, A. (2007)  
*Milk fever and alert downer cows: Does hypophosphatemia affect the treatment response?*  
 Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne, 48(5), 487-491
- Mulligan, F. J., Doherty, M. L. (2008)  
*Production diseases of the transition cow*  
 The Veterinary Journal, 176(1), 3-9

- Murray, R. D., Horsfield, J. E., McCormick, W. D., Williams, H. J., Ward, D. (2008)  
*Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle*  
Veterinary Record, 163(19), 561-+
- Oetzel, G. R. (1996)  
*Effect of calcium chloride gel treatment in dairy cows on incidence of periparturient diseases*  
Journal of the American Veterinary Medical Association, 209(5), 958-&
- Oetzel, G. R. (2004)  
*Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease*  
Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice, 20(3), 651-+
- Oetzel, G. R. (2013)  
*Oral calcium supplementation in peripartum dairy cows*  
Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice, 29(2), 447-+
- Oetzel, G. R., Miller, B. (2012)  
*Effect of oral calcium bolus supplementation on early lactation health and milk yield in commercial dairy herds*  
Journal of Dairy Science, 95(12), 7051-7065
- Omdahl, J. L., Boyle, I. T., Gray, R. W., Knutson, J., Deluca, H. F. (1972)  
*Regulation of metabolism by kidney of a biologically active vitamin-D metabolite*  
Nature-New Biology, 237(71), 63+-
- Pehrson, B., Svensson, C., Jonsson, M. (1998)  
*A comparative study of the effectiveness of calcium propionate and calcium chloride for the prevention of parturient paresis in dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 81(7), 2011-2016
- Peralta, O. A., Monardes, D., Duchens, M., Moraga, L., Nebel, R. L. (2011)  
*Supplementing transition cows with calcium propionate propylene glycol drenching or organic trace minerals: Implications on reproductive and lactation performances*  
Archivos De Medicina Veterinaria, 43(1), 65-71
- Quiroz-Rocha, G. F., LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., Wood, D., Leslie, K. E., Jacobs, R. M. (2009)  
*Reference limits for biochemical and hematological analytes of dairy cows one week before and one week after parturition*  
Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne, 50(4), 383-388
- Ramberg, C. F., Johnson, E. K., Fargo, R. D., Kronfeld, D. S. (1984)  
*Calcium homeostasis in cows, with special reference to parturient hypocalcemia*  
American Journal of Physiology, 246(5), R698-R704
- Redetzky, R., Hamann, J., Kromker, V. (2003)  
*Influence of the sampling site on blood constituents of high yielding dairy cows*  
Tierärztliche Praxis Ausgabe Großtiere Nutztiere, 31(6), 308-313
- Reinhardt, T. A., Lippolis, J. D., McCluskey, B. J., Goff, J. P., Horst, R. L. (2011)  
*Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds*  
Veterinary Journal, 188(1), 122-124

- Ricken, G. E. (2005)  
*Transport von Kalzium über das isolierte Pansenepithel des Rindes*  
Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover
- Salgado-Hernandez, E. G., Aparicio-Cecilio, A., Velasquez-Forero, F. H., Castillo-Mata, D. A., Bouda, J. (2014)  
*Effect of the first and second postpartum partial milking on blood serum calcium concentration in dairy cows*  
Czech Journal of Animal Science, 59(3), 128-133
- Sampson, J. D., Spain, J. N., Jones, C., Carstensen, L. (2009)  
*Effects of Calcium Chloride and Calcium Sulfate in an Oral Bolus Given as a Supplement to Postpartum Dairy Cows*  
Veterinary Therapeutics, 10(3), 5
- Sasaki, K., Sasaki, K., Sato, Y., Devkota, B., Furuhashi, K., Yamagishi, N. (2013)  
*Response of holstein cows with milk fever to first treatment using two calcium regimens: A retrospective clinical study*  
Journal of Veterinary Medical Science, 75(3), 373-376
- Schriever, U. (2004)  
*Untersuchungen zum Drenchen am ersten Tag post partum bei Kühen und Färsen*  
Dissertation, Universität Leipzig
- Schröder, B., Breves, G. (2006)  
*Mechanisms and regulation of calcium absorption from the gastrointestinal tract in pigs and ruminants: Comparative aspects with special emphasis on hypocalcemia in dairy cows*  
Animal Health Research Reviews, 7(1-2), 31-41
- Shappell, N. W., Herbein, J. H., Deftos, L. J., Aiello, R. J. (1987)  
*Effects of dietary calcium and age on parathyroid hormone, calcitonin and serum and milk minerals in the periparturient dairy cow*  
Journal of Nutrition, 117(1), 201-207
- Smith, V. R., Niedermeier, R. P. (1948)  
*Parturient paresis. II. The effect of partial versus complete milking upon the total blood serum calcium of dairy cows at parturition*  
Journal of Dairy Science, 31(3), 173-177
- Sobiech, P., Rypula, K., Wojewoda-Kotwica, B., Michalski, S. (2010)  
*Usefulness of calcium-magnesium products in parturient paresis in HF cows*  
Journal of Elementology, 15(4), 693-704
- Sorensen, J. T., Ostergaard, S., Houe, H., Hindhede, J. (2002)  
*Expert opinions of strategies for milk fever control*  
Preventive Veterinary Medicine, 55(1), 69-78
- Stämpfli, G., Anetzhof, J., Stirnimann, J. (1980)  
*Der Einfluss der Tageszeit auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter bei der Milchkuh*  
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 122, 327-340
- Staufenbiel, R. (1999a)  
*Hinweise zur Therapie der Gebärpause der Milchkuh, Teil 1*  
Veterinär Spiegel, 1, 44-50

- Staufenbiel, R. (1999b)  
*Hinweise zur Therapie der Gebärparese der Milchkuh, Teil 2*  
Veterinär Spiegel, 2, 159-162
- Staufenbiel, R. (1999c)  
*Prophylaxe der Gebärparese, Teil 1*  
Veterinär Spiegel, 3, 262-267
- Staufenbiel, R. (2000)  
*Prophylaxe der Gebärparese, Teil 2*  
Veterinär Spiegel, 4, 58-61
- Stokes, S. R., Goff, J. P. (2001)  
*Case study: Evaluation of calcium propionate and propylene glycol administered into the esophagus of dairy cattle at calving*  
The Professional Animal Scientist, 17(2), 115-122
- Thurmann, J. P. (2012)  
*Tagesschwankungen von Laborparametern beim Milchrind*  
Dissertation, Freie Universität Berlin
- Ungemach, F. R. (2006)  
*Wasser- und Elektrolythaushalt - Infusionstherapie*  
In W. U. Löscher, F. R.; Kroker, R. (Ed.), *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren* (Vol. 7, pp. 167-170). Hannover, Leipzig, Berlin: Parey
- van Abel, M., Huybers, S., Hoenderop, J. G. J., van der Kemp, A., van Leeuwen, J., Bindels, R. J. M. (2006)  
*Age dependent alterations in calcium homeostasis: Role of TRPV5 and TRPV6*  
American Journal of Physiology-Renal Physiology, 291(6), F1177-F1183
- Wentink, G. H., Vandeningh, T. (1992)  
*Oral administration of calcium chloride containing products: Testing for deleterious side effects*  
Veterinary Quarterly, 14(2), 76-79
- Wilhelm, K., Wilhelm, J., Fuerll, M. (2013)  
*Comparative examination of selected blood parameters from different sampling sites in high yielding cows. Practical usability of blood sampling from the udder vein for metabolic analyses*  
Tierärztliche Praxis Ausgabe Großtiere Nutztiere, 41(1), 7-14
- Wilkens, M. R. (2006)  
*Strukturelle und funktionelle Untersuchungen zum transepithelialen Kalziumtransport beim Schaf*  
Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover
- Wilkens, M. R., Cohrs, I., Lifschitz, A. L., Fraser, D. R., Olszewski, K., Schröder, B., Breves, G. (2013)  
*Is the metabolism of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> age-dependent in dairy cows?*  
Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 136, 44-46
- Wilkens, M. R., Oberheide, I., Schröder, B., Azem, E., Steinberg, W., Breves, G. (2012)  
*Influence of the combination of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and a diet negative in cation-anion difference on peripartal calcium homeostasis of dairy cows*  
Journal of Dairy Science, 95(1), 151-164

- Wu, S. X., Finch, J., Zhong, M., Slatopolsky, E., Grieff, M., Brown, A. J. (1996)  
*Expression of the renal 25-hydroxyvitamin-D-24-hydroxylase gene: Regulation by dietary phosphate*  
American Journal of Physiology-Renal Fluid and Electrolyte Physiology, 271(1), F203-F208
- Wu, W. X., Liu, J. X., Xu, G. Z., Ye, J. A. (2008)  
*Calcium homeostasis, acid-base balance, and health status in periparturient Holstein cows fed diets with low cation-anion difference*  
Livestock Science, 117(1), 7-14
- Yamagishi, N., Miyazaki, M., Naito, Y. (2006)  
*The expression of genes for transepithelial calcium transporting proteins in the bovine duodenum*  
The Veterinary Journal, 171(2), 363-366
- Yamagishi, N., Yukawa, Y. A., Ishiguro, N., Soeta, S., Lee, I. H., Oboshi, K., Yamada, H. (2002)  
*Expression of Calbindin-D-9k messenger ribonucleic acid in the gastrointestinal tract of dairy cattle*  
Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine, 49(9), 461-465
- Zechner, G. (2008)  
*Der Effekt einer 25(OH)D<sub>3</sub>-Supplementierung auf die Kalziummobilisierungsfähigkeit bei Milchkühen zum Zeitpunkt der Geburt*  
Dissertation, Freie Universität Berlin
- Zepperitz, H. (1990)  
*Der Einfluss des Ausmelkens auf den Mineralstoffgehalt von Blut und Kolostrum sowie auf das Auftreten der Gebärparese bei Milchkühen in den ersten zwei Tagen nach der Geburt*  
Monatshefte für Veterinärmedizin, 45, 371-375
- Zulliger, P. (2008)  
*Intravenöse Behandlung der Gebärparese mit Kalzium und Natriumphosphat*  
Dissertation, Universität Zürich

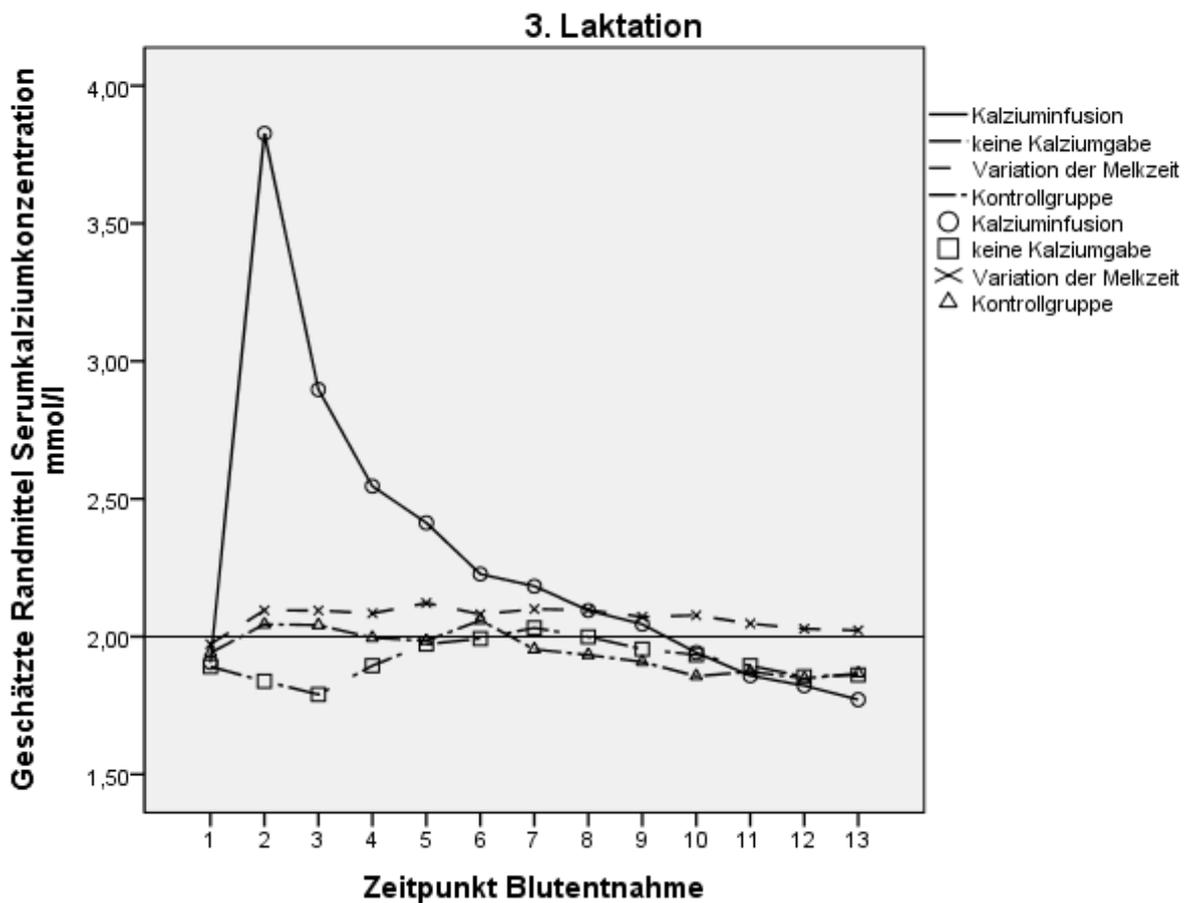
## Anhang

**Tabelle 16: Mittelwerte der Serumkalziumtagesprofile in Abhängigkeit von der Laktationszahl und von der Variation der Kalziumgabe**

	Zeitpunkt	3. Laktation		4. Laktation		≥5. Laktation	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
kein Kalzium	1	1,89	0,25	1,76	0,18	1,73	0,96
	2	1,84	0,23	1,76	0,15	1,70	0,22
	3	1,79	0,26	1,76	0,22	1,61	0,20
	4	1,90	0,28	1,70	0,19	1,60	0,28
	5	1,97	0,24	1,75	0,23	1,78	0,29
	6	1,99	0,20	1,73	0,27	1,74	0,31
	7	2,03	0,26	1,73	0,28	1,71	0,36
	8	2,00	0,21	1,66	0,31	1,70	0,32
	9	1,96	0,16	1,75	0,38	1,61	0,39
	10	1,93	0,17	1,62	0,35	1,61	0,41
	11	1,89	0,16	1,69	0,23	1,58	0,46
	12	1,85	0,16	1,69	0,23	1,71	0,43
	13	1,86	0,12	1,72	0,23	1,67	0,37
	Gesamt		1,92	0,21	1,72	0,25	1,67
Kalziumbolus	1	1,94	0,26	1,85	0,19	1,86	0,14
	2	2,04	0,22	2,08	0,24	2,11	0,37
	3	2,04	0,22	2,00	0,28	2,07	0,32
	4	2,00	0,24	1,90	0,27	2,07	0,33
	5	1,98	0,26	1,84	0,23	2,21	0,49
	6	2,10	0,33	1,84	0,23	2,13	0,36
	7	1,95	0,27	1,81	0,25	2,10	0,28
	8	1,93	0,24	1,76	0,25	2,03	0,28
	9	1,91	0,24	1,82	0,21	1,93	0,22
	10	1,86	0,23	1,75	0,16	2,00	0,23
	11	1,87	0,20	1,69	0,14	1,85	0,18
	12	1,85	0,23	1,65	0,18	1,84	0,26
	13	1,87	0,26	1,70	0,24	1,81	0,26
	Gesamt		1,95	0,25	1,82	0,22	2,00
Kalziuminfusion	1	1,91	0,17	1,81	0,26	1,84	0,36
	2	3,83	0,65	3,35	0,80	3,71	0,77
	3	2,90	0,21	2,77	0,46	2,93	0,50
	4	2,55	0,16	2,43	0,32	2,70	0,77
	5	2,41	0,15	2,38	0,61	2,52	0,69
	6	2,22	0,23	2,21	0,38	2,43	0,62
	7	2,18	0,21	2,12	0,30	2,31	0,52
	8	2,10	0,23	2,00	0,31	2,21	0,40
	9	2,05	0,18	2,01	0,33	2,18	0,49
	10	1,94	0,18	1,85	0,32	2,10	0,34
	11	1,86	0,24	1,82	0,35	2,05	0,37
	12	1,82	0,25	1,84	0,25	2,05	0,55
	13	1,77	0,27	1,77	0,26	2,04	0,54
	Gesamt		2,27	0,24	2,18	0,38	2,39
Melkzeitvariation	1	1,97	0,22	1,74	0,35	1,96	0,20
	2	2,10	0,21	1,87	0,39	2,24	0,82
	3	2,09	0,26	1,82	0,33	2,17	0,55
	4	2,08	0,20	1,83	0,25	2,10	0,51
	5	2,12	0,23	1,82	0,30	2,10	0,46
	6	2,10	0,16	1,79	0,33	1,99	0,44
	7	2,10	0,16	1,79	0,27	1,93	0,45
	8	2,10	0,18	1,78	1,34	1,85	0,45
	9	2,07	0,14	1,72	0,38	1,90	0,58
	10	2,10	0,20	1,76	0,44	1,90	0,54
	11	2,05	0,20	1,73	0,36	1,76	0,52
	12	2,03	0,15	1,74	0,41	1,80	0,49
	13	2,02	0,18	1,64	0,48	1,80	0,50
	Gesamt		2,07	0,19	1,77	0,43	1,96

**Tabelle 17: Post hoc Mehrfachvergleiche zwischen den Untersuchungsgruppen**

		Mittelwertdifferenz	
I	II	I-II	p
Kalziuminfusion	kein Kalzium	0,50	<0,001
	Melkzeitvariation	0,35	<0,001
	Kontrollgruppe	0,36	<0,001
kein Kalzium	Kalziuminfusion	-0,50	<0,001
	Melkzeitvariation	-0,16	0,16
	Kontrollgruppe	-0,15	0,21
Melkzeitvariation	Kalziuminfusion	-0,35	<0,001
	kein Kalzium	0,16	0,16
	Kontrollgruppe	0,01	1,00
Kontrollgruppe	Kalziuminfusion	-0,36	<0,001
	kein Kalzium	0,15	0,21
	Melkzeitvariation	-0,01	1,00



**Abbildung 5: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte in Abhängigkeit von der Kalziumgabe bei Kühen in der dritten Laktation**

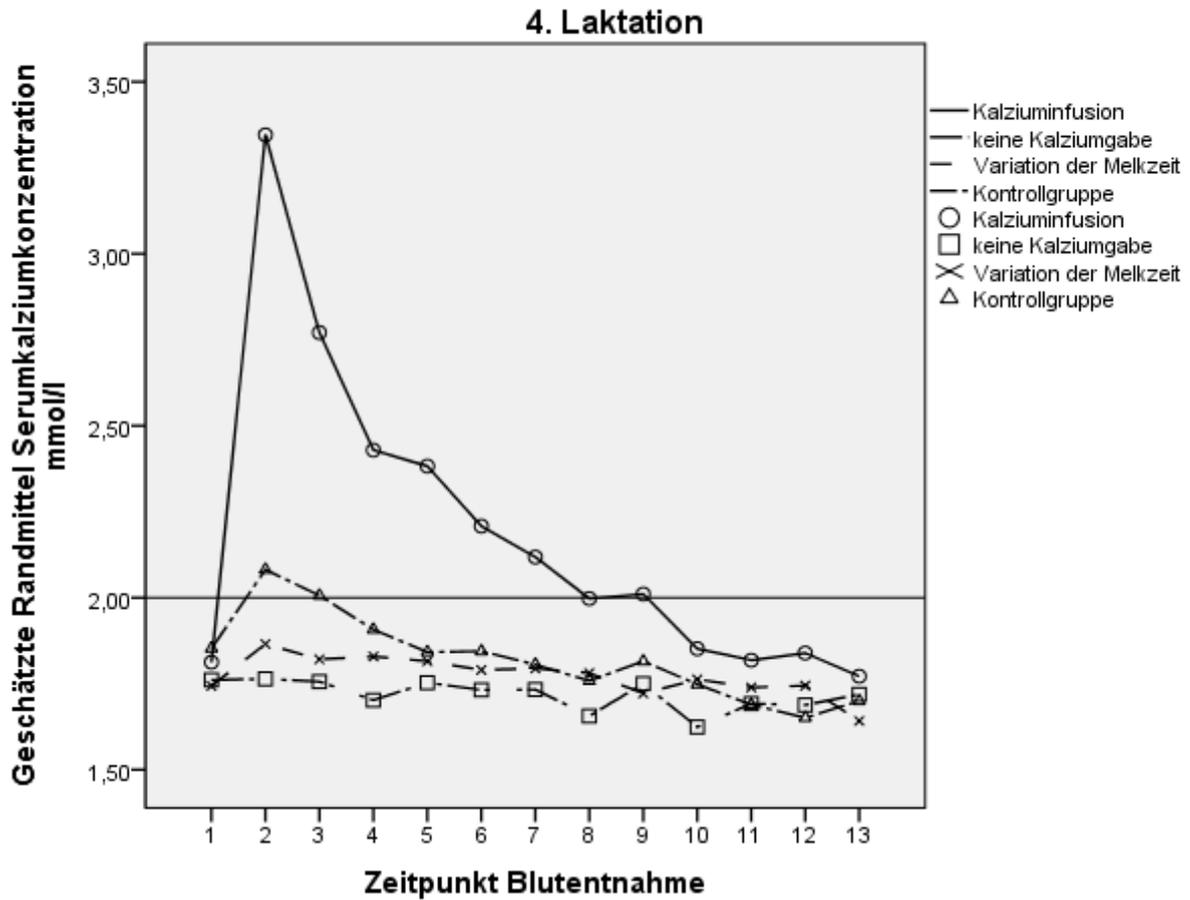
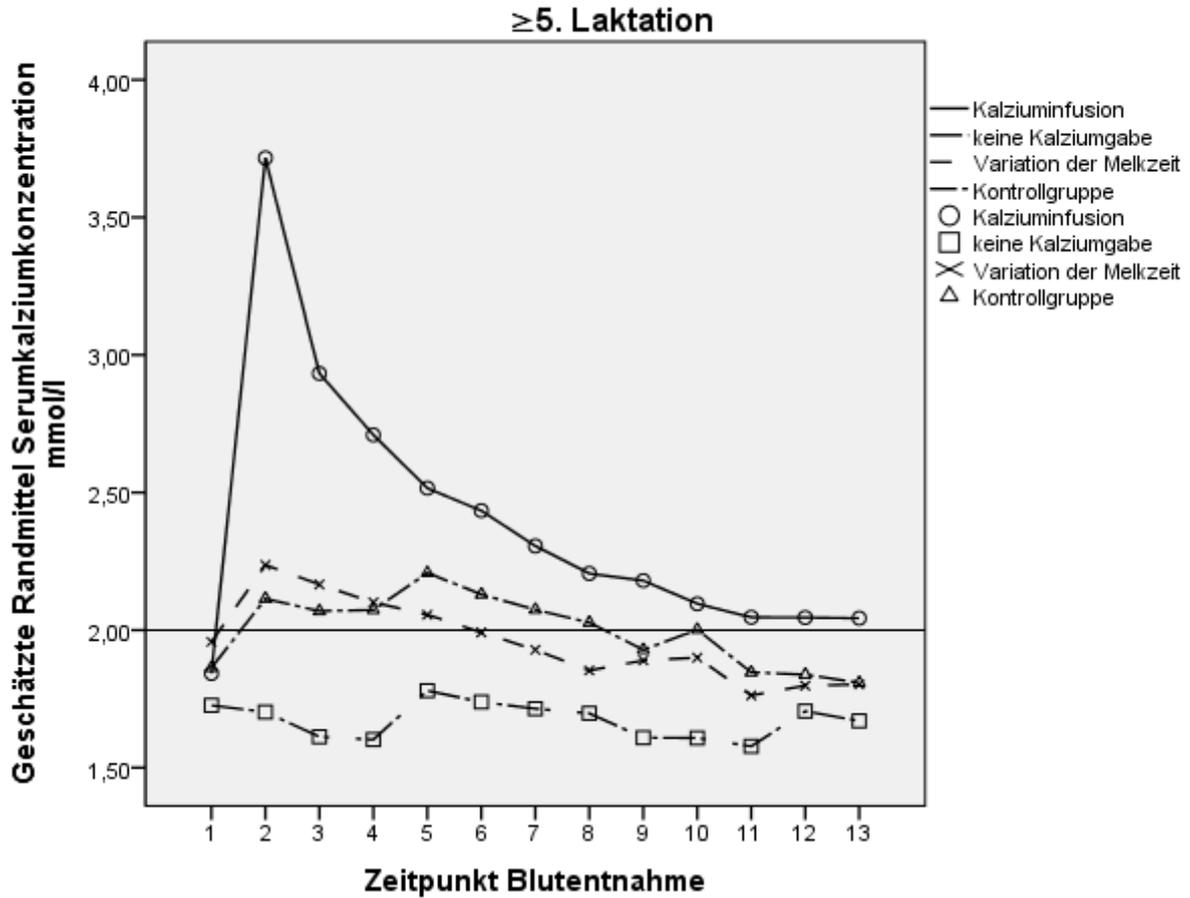


Abbildung 6: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte in Abhängigkeit von der Kalziumgabe bei Kühen in der vierten Laktation



**Abbildung 7: Tagesprofile der Serumkalziummittelwerte in Abhängigkeit von der Kalziumgabe bei Kühen in der fünften Laktation**

**Tabelle 21: Mittelwerte der Serumkalzium Tagesprofile bei Kühen mit unterschiedlicher oraler Kalziumgabe in Abhängigkeit von der Laktationszahl**

	Zeitpunkt	2. Laktation		3. Laktation		4. Laktation		≥5. Laktation	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
mit Kalbetrunk ohne Bolus	1	2,22	0,38	2,08	0,36	1,97	0,51	2,00	0,25
	2	2,14	0,93	2,05	0,33	1,76	0,46	1,91	0,25
	3	2,15	0,06	1,98	0,31	1,80	0,50	1,98	0,16
	4	2,24	0,06	1,95	0,29	1,87	0,58	1,74	0,26
	5	2,33	0,11	2,07	0,46	1,72	0,61	1,81	0,40
	6	2,33	0,20	2,01	0,44	1,74	0,58	1,83	0,41
	7	2,30	0,13	2,42	0,71	1,78	0,69	2,02	0,53
	8	2,31	0,14	2,01	0,44	1,77	0,73	1,82	0,50
	9	2,38	0,21	2,31	0,18	2,01	0,41	1,86	0,49
	10	2,20	0,84	2,25	0,29	1,95	0,42	2,29	0,58
	11	2,14	0,05	2,19	0,27	2,12	0,49	2,18	0,38
	12	2,21	0,07	2,21	0,28	1,82	0,32	2,06	0,28
	13	2,21	0,05	2,22	0,36	1,97	0,46	2,07	0,32
	Gesamt		2,24	0,25	2,13	0,36	1,87	0,52	1,97
mit Kalbetrunk mit Bolus	1	2,17	0,19	2,13	0,12	2,01	0,60	2,05	0,36
	2	2,25	0,41	2,21	0,28	1,86	0,36	2,07	0,34
	3	2,18	0,29	2,08	0,37	1,79	0,24	2,03	0,37
	4	2,24	0,29	1,99	0,27	2,03	0,80	2,08	0,43
	5	2,32	0,29	2,03	0,28	2,27	1,36	2,07	0,44
	6	2,42	0,35	2,06	0,26	1,84	0,73	2,12	0,45
	7	2,33	0,25	2,09	0,23	1,74	0,67	2,08	0,51
	8	2,32	0,22	2,18	0,14	1,74	0,70	2,04	0,52
	9	2,28	0,22	2,06	0,18	1,68	0,79	1,99	0,60
	10	2,28	0,22	2,06	0,18	1,64	0,73	2,14	0,69
	11	2,27	0,30	2,09	0,21	1,65	0,69	2,04	0,65
	12	2,24	0,36	2,11	0,21	1,52	0,75	2,03	0,66
	13	2,20	0,39	2,01	0,21	1,61	0,89	2,28	0,45
	Gesamt		2,27	0,29	2,08	0,23	1,80	0,72	2,08
ohne Kalbetrunk ohne Bolus	1	2,15	0,15	1,95	0,27	2,11	0,12	2,08	0,28
	2	2,35	0,55	1,87	0,21	1,93	0,24	2,01	0,27
	3	2,09	0,10	1,85	0,18	1,99	0,18	2,09	0,37
	4	2,04	0,16	1,85	0,30	1,90	0,36	2,11	0,32
	5	2,30	0,50	1,87	0,38	2,26	0,92	2,12	0,39
	6	2,14	0,25	1,89	0,43	2,19	0,88	1,95	0,38
	7	2,15	0,24	1,90	0,50	2,13	0,74	2,09	0,45
	8	2,08	0,23	1,89	0,50	2,12	0,72	2,14	0,48
	9	2,03	0,26	1,84	0,50	2,25	0,42	2,06	0,51
	10	2,01	0,22	1,90	0,30	1,97	0,57	2,05	0,51
	11	2,01	0,20	1,75	0,52	1,96	0,47	2,08	0,51
	12	2,03	0,20	1,77	0,55	1,90	0,48	2,06	0,56
	13	2,01	0,24	1,87	0,61	1,92	0,53	2,31	0,35
	Gesamt		2,11	0,25	1,86	0,40	2,05	0,51	2,09
ohne Kalbetrunk mit Bolus	1	2,13	0,16	2,01	0,23	1,79	0,35	1,80	0,29
	2	2,21	0,09	2,23	0,17	2,05	0,32	1,83	0,37
	3	2,32	0,39	2,15	0,06	1,91	0,33	2,22	0,61
	4	2,28	0,26	2,01	0,17	1,97	0,47	2,04	0,64
	5	2,29	0,20	2,08	0,18	1,85	0,41	2,04	0,62
	6	2,31	0,16	2,06	0,16	1,86	0,45	1,94	0,49
	7	2,36	0,26	2,06	0,13	1,82	0,42	1,89	0,57
	8	2,48	0,54	2,01	0,19	1,83	0,41	1,94	0,63
	9	2,30	0,57	2,01	0,18	1,83	0,39	1,72	0,54
	10	2,24	0,47	1,97	0,14	1,76	0,33	1,74	0,53
	11	2,23	0,44	2,00	0,20	1,88	0,36	1,69	0,54
	12	2,18	0,37	1,92	0,14	1,72	0,33	1,84	0,73
	13	2,25	0,40	1,95	0,15	1,83	0,21	1,83	0,68
	Gesamt		2,28	0,33	2,04	0,16	1,85	0,37	1,89

**Tabelle 28: Post hoc Mehrfachvergleiche zwischen den Laktationszahlen der Untersuchungsgruppe mit Variation der Melkfrequenz**

I	II	Mittelwertsdifferenz I-II	p
3. Laktation	4. Laktation	0,17	0,06
	≥5. Laktation	0,01	1,00
4. Laktation	3. Laktation	-0,17	0,06
	≥5. Laktation	-0,16	0,08
≥5. Laktation	3. Laktation	-0,01	1,00
	4. Laktation	0,16	0,08

### **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Rudolf Staufenbiel für die Überlassung des interessanten Themas, die exzellente Betreuung bei der Durchführung der Arbeit und jeglicher sonstiger Unterstützung in dieser Zeit.

Frau Waberowski möchte ich für die Untersuchung der Proben im Labor der Klinik für Klauentiere der Freien Universität Berlin danken.

Frau Dr. Karin Holland und Herrn Jochen Walther möchte ich dafür danken, dass sie mir die Möglichkeit für die Durchführung des praktischen Teils der Arbeit auf ihrem Gut gaben und immer für schöne Abwechslung in der Freizeit gesorgt haben.

Herrn Martin Moos möchte ich für die lehrreiche und prägende Zeit danken. Für einen jungen Tierarzt ist es von unschätzbarem Wert für die berufliche Zukunft, von einem so erfahrenen und kompetenten Herdenmanager zu lernen.

Frau Maren Gärtner sei für die gute Zusammenarbeit und Arbeitsteilung in der Zeit der Probenentnahme gedankt.

Großer Dank gilt Frau Dr. Laura Pieper für die Hilfe bei allen statistischen Fragestellungen, ihre Motivation und die schöne Zeit in Berlin.

Herrn Dr. Georg Eller möchte ich für die Schaffung einer halben Stelle an seiner Tierklinik danken, die mir genügend Zeit für die Fertigstellung der Arbeit verschaffte und gleichzeitig die Möglichkeit gab, als praktischer Tierarzt zu arbeiten.

Frau Nancy Maschurek und Herrn Dr. Stefan Borchardt gilt mein Dank für die nette Zusammenarbeit und den Erfahrungsaustausch.

Ganz herzlicher Dank gilt meiner Familie. In einer doch sehr anstrengenden Zeit mit vielen Höhen und Tiefen bilden sie immer das Rückgrat, ohne das ein solches Vorhaben nur schwer durchzuführen wäre. Vielen Dank für die offenen Ohren für verschiedenste Probleme, die Motivation und die Unterstützung, die ihr mir immer wieder gebt.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, 28.09.2016.2016

J. Prußeit