

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. E. Kienzle

Feldstudie zum Einsatz eines Vitamin D- metabolithaltigen Extrakts von Solanum glaucophyllum zur Prophylaxe der Hypocalcämie bei kalbenden Kühen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Wolfgang Bittner

aus

Aichach

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Kienzle

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Mansfeld

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis..... | 1 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Einleitung | 6 |
| 2 Literaturübersicht..... | 8 |
| 2.1 Gebärparese und Hypocalcämie | 8 |
| 2.1.1 Geschichtlicher Hintergrund | 8 |
| 2.1.2 Definition der Gebärparese und der Hypocalcämie..... | 8 |
| 2.1.3 Inzidenz und prädisponierende Faktoren..... | 9 |
| 2.1.4 Ätiologie und Pathogenese der Hypocalcämie und der Gebärparese | 11 |
| 2.1.5 Klinische Symptome und Therapie der Gebärparese..... | 13 |
| 2.1.6 Folgeerkrankungen der Hypocalcämie | 15 |
| 2.1.7 Maßnahmen zur Prophylaxe der Gebärparese..... | 16 |
| 2.1.7.1 Calciumarme Ration während der Trockenstehzeit | 16 |
| 2.1.7.2 Einsatz von Zeolite..... | 17 |
| 2.1.7.3 Calciumsupplementierung im peripartalen Zeitraum | 18 |
| 2.1.7.4 Vitamin D und seine Metaboliten | 19 |
| 2.2 Vitamin D-metabolithaltige Pflanzen und deren Einsatz in der Milchfieberprophylaxe..... | 25 |
| 2.3 Mögliche Nebenwirkungen einer Prophylaxe des Milchfiebers mit Vitamin D ₃ und seinen Metaboliten | 31 |
| 3 Material und Methoden | 35 |
| 3.1 Studienziel..... | 35 |
| 3.2 Versuchsaufbau..... | 35 |
| 3.3 Versuchstiere..... | 36 |
| 3.4 Testsubstanzen | 40 |
| 3.4.1 <i>Solanum glaucophyllum</i> | 40 |
| 3.4.2 Bovikal [®] | 40 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.5 | Dosierung und Applikation des Solanumpräparats | 41 |
| 3.6 | Probenentnahme | 42 |
| 3.6.1 | Blutprobenentnahme | 42 |
| 3.6.2 | Milchprobenentnahme | 43 |
| 3.7 | Untersuchte Parameter | 43 |
| 3.7.1 | Serum | 43 |
| 3.7.2 | Milch | 45 |
| 3.8 | Statistische Auswertung | 45 |
| 4 | Ergebnisse | 46 |
| 4.1 | Klinische Erscheinungen | 46 |
| 4.2 | Laborchemische Parameter | 46 |
| 4.2.1 | Parameter im Serum | 46 |
| 4.2.2 | Parameter in der Milch | 52 |
| 4.3 | Ergebnisse der acht ausgeschlossenen Kühe | 55 |
| 5 | Diskussion | 58 |
| 5.1 | Methodik | 58 |
| 5.2 | Praktische Durchführung im Rahmen eines Feldversuchs | 59 |
| 5.3 | Wahl der Konzentration des Wirkstoffs von <i>S. glaucophyllum</i> | 61 |
| 5.4 | Diskussion der Serum- und Milchparameter | 61 |
| 5.4.1 | Wahl der Beurteilungskriterien und Untersuchungsmethoden | 61 |
| 5.4.2 | Serumparameter | 62 |
| 5.4.3 | Milchparameter | 70 |
| 5.5 | Verfrühte Verabreichung von <i>S. glaucophyllum</i> | 73 |
| 5.6 | Abschließende Beurteilung | 74 |
| 6 | Zusammenfassung | 76 |
| 7 | Summary | 78 |

| | | |
|----|-----------------------------|----|
| 8 | Literaturverzeichnis | 80 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 94 |
| 10 | Tabellenverzeichnis | 95 |
| 11 | Danksagung..... | 97 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|------------------------------|
| AAS | Atomabsorptionsspektroskopie |
| a.p. | ante partum |
| BCS | Body Conditioning Score |
| Ca | Calcium |
| CaBP | Calcium binding protein |
| CaCl ₂ | Calciumchlorid |
| d | Tag |
| g | Gramm |
| GP | Gebärparese |
| I.E. | internationale Einheit |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| K | Kalium |
| kg | Kilogramm |
| KGW | Körpergewicht |
| Mg | Magnesium |
| mg | Milligramm |
| Mio. | Millionen |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| MW | Mittelwert |
| Na | Natrium |
| ng | Nanogramm |
| P | Phosphor |

| | |
|--|-------------------------------|
| p. appl. | post applikation |
| pg | Pikogramm |
| p.p. | post partum |
| PTH | Parathormon |
| SA | Standardabweichung |
| s.c. | subcutan |
| S. glaucophyllum | Solanum glaucophyllum |
| TMR | Total Mixed Ration |
| TS | Trockensubstanz |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrale Nervensystem |
| µg | Mikrogramm |
| µl | Mikroliter |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | 1,25-Dihydroxycholecalciferol |
| 25(OH)D ₃ | 25-Hydroxycholecalciferol |
| 1α(OH)D ₃ | 1α-Hydroxycholecalciferol |
| 24F-1,25(OH) ₂ D ₃ | 24F-Dihydroxycholecalciferol |

1 Einleitung

Vor rund 200 Jahren ist die Gebärparese (GP) das erste Mal beschrieben worden. Durch die enorme Steigerung der Milchleistung bei Kühen in den letzten 50 Jahren ist die Inzidenz der Gebärparese stark gestiegen und beträgt im Durchschnitt 5 bis 10% aller adulten Milchkühe (FÜRLI und OETZEL, 2002). Die dadurch entstehenden Kosten bedeuten hohe wirtschaftliche Verluste in der Landwirtschaft, so sind z.B. mit einem typischen Milchfieberfall Kosten von etwa 350 € für den Landwirt verbunden (Behandlungskosten plus Produktionsverluste) (DEITNER und BAUMGARTNER, 2006). In neuerer Zeit kommt zudem der subklinischen Hypocalcämie eine besondere Bedeutung zu, d.h. diese Erkrankung weist zwar einen erniedrigten Calciumspiegel im Serum auf, aber die Kuh kommt nicht zum Festliegen. Dies bleibt oft unerkannt und kann durch sekundär auftretende Komplikationen zu Leistungsverlusten führen. Als mögliche Komplikationen sind z. B. Labmagenverlagerung, Ketose, Wehenschwäche, Nachgeburtsverhalten und Mastitis zu nennen.

Aufgrund dieser wirtschaftlichen Bedeutung wird der Prophylaxe der Hypocalcämie in der Praxis eine wesentliche Bedeutung beigemessen. Bereits in den 50er Jahren wurde die Vorlage einer calciumarmen Ration in der Trockenstehperiode als eine gut wirksame Methode beschrieben (BODA und COLE, 1954). Auch durch die Anwendung anderer Prophylaxemaßnahmen, wie z. B. Calciumsupplementierung im peripartalen Zeitraum, Anwendung von Calciumbindern in der Futtermittelration oder die Verabreichung von Vitamin D₃ und seinen Metaboliten, wurden gute Erfolge erzielt. Dabei wurden auch Untersuchungen durchgeführt, bei denen Vitamin D-metabolithaltige Pflanzen verabreicht wurden (FRICKE, 1985; SCHLÖTTERER-WIESER, 2008; KEHRLE, 2011).

In der vorliegenden Studie sollte der Einsatz eines Pflanzenextraktes von *Solanum glaucophyllum* (*S. glaucophyllum*) hinsichtlich der Wirkung auf die Calcium- und Phosphorkonzentration im Serum und damit die Eignung zur Milchfieberprophylaxe untersucht werden. *S. glaucophyllum* gehört zu den wenigen sogenannten calcinogenen Pflanzen, welche natürlicherweise den aktiven Vitamin D₃ Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol in glycosidisch gebundener Form enthalten. In einer vorhergehenden Studie (KEHRLE, 2011) konnte an trockenstehenden Kühen durch die Verabreichung dieses Extraktes gezeigt werden, dass es dadurch zu einer Anhebung des Calcium- und Phosphorspiegels im Blut für eine Dauer von etwa 10 bis 11 Tagen kommt.

Ziel der Arbeit war es in einem Feldversuch den Einfluss von *S. glaucophyllum* auf die Serumparameter Calcium, Phosphor, Magnesium und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an kalbenden Kühen zu untersuchen. Als Vergleich sollten zwei weitere Gruppen von kalbenden Kühen miteinbezogen werden, wobei der einen Gruppe Bovikalc®, ein calciumhaltiger Mineralfutterbolus zur Milchfieberprophylaxe, verabreicht werden sollte, während bei der anderen Gruppe keine prophylaktischen Maßnahmen getroffen wurden. Des Weiteren sollten von allen drei Gruppen Milchproben untersucht werden, um festzustellen, ob der verwendete Extrakt einen Einfluss auf die Calcium-, Phosphor-, und Magnesiumkonzentrationen in der Milch besitzt.

2 Literaturübersicht

2.1 Gebärparese und Hypocalcämie

2.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Im Jahre 1793 berichtete EBERHARDT das erste Mal über das Syndrom Milchfieber in Rinderherden in einer landwirtschaftlichen Zeitschrift (zitiert nach HORST et al., 1997). In alten tiermedizinischen Büchern wurde über diese Krankheit geschrieben, dass Kühe einige Tage vor bzw. während der Geburt nicht mehr in der Lage waren, aufzustehen. Als Therapie wurde vorgeschlagen, den Kühen verschiedene organische und anorganische Stoffe, wie z.B. Kaliumsulfat, Salpeter oder gekochtes bzw. starkes Bier, zu verabreichen. CLATER (zitiert nach MURRAY et al., 2008) schlug 1845 vor, bei anfälligen Kühen während der Geburt einen Aderlass von etwa 5 l Blut durchzuführen. 1897 war SCHMIDT (zitiert nach HIBBS und POUNDEN, 1955) der Ansicht, dass die Ursache für die Gebärparese Toxine seien, die nach der Geburt über das Euter in die Blutlaufbahn gelangen und anschließend das ZNS und die Muskulatur befallen. Als Behandlungsmethode führte er die Verabreichung von Kaliumjodid mit Luft ins Euter ein und glaubte dadurch die Mortalität von etwa 50% auf 20% senken zu können. 1929 untersuchte FISH (zitiert nach MURRAY et al., 2008) das Verhältnis von Calcium zu Phosphor im Blut von gesunden wie auch von erkrankten Tieren und stellte bei den gesunden Tieren einen Quotienten von 1:9 (Calcium zu Phosphor), bei den erkrankten jedoch einen Quotienten von 1:15 fest. LITTLE konnte 1932 zeigen, dass die Calciumkonzentration im Blut von Kühen, die an Milchfieber erkrankten, fast um 50% niedriger war als bei gesunden Kühen. Basierend auf diesen Erkenntnissen führten Dryerre und Grieg die intravenöse Verabreichung von Calciumborogluconat ein (HIBBS und POUNDEN, 1955), die bis heute noch eine der wichtigsten Behandlungsmethoden darstellt (GOFF, 2002).

2.1.2 Definition der Gebärparese und der Hypocalcämie

Unter Gebärparese versteht man eine nicht-infektiöse, akute metabolische Störung der Calciumhomöostase aufgrund des hohen Bedarfs an Calcium zu Beginn der Laktation (LITLEDIKE et al., 1981; ZEPERITZ, 1992; LIESEGANG, 2001; FÜRLLE und

LEIDEL, 2002). Diese, auch als puerperales Festliegen, Milch- bzw. Kalbefieber oder Gebärkoma bezeichnete Erkrankung tritt meistens um den Zeitpunkt des Kalbens auf (BOSTEDT et al., 1979). Sie wird jedoch auch, unabhängig von der Geburt, im späteren Laktationsstadium oder sogar a.p. beobachtet. Die Gebärparese ist verbunden mit einem rapiden Abfall sowohl der Calcium- als auch der Phosphorkonzentrationen im Blut (GOFF et al., 1991; HODNETT et al., 1992; RADOSTITS et al., 2000). In engem Zusammenhang steht hierzu eine Störung der endokrinen Regulationsmechanismen der Calciumhomöostase (GOFF und HORST, 1997). Es kommt zu einer schlaffen Lähmung der Muskulatur und je nach Schweregrad zu weiteren Organfunktionsstörungen, etwa des Magen-Darm-Trakts, des Herz-Kreislauf-Systems und des zentralen Nervensystems (FÜRLI, 2005).

Auch wenn es zu keiner Gebärparese kommt, tritt bei Kühen physiologischerweise um die Geburt die subklinische Hypocalcämie mit einem meist nur moderaten Abfall der Calciumkonzentration im Serum auf (LITTLEDIKE et al., 1981). Im Zeitraum von einem Tag ante bis zwei Tage post partum kann die Konzentration des Gesamtcalciums bis auf 2,00 mmol/l („physiologische Hypocalcämie“) absinken (KRAFT und DÜRR, 2005). MOORE et al. (2000) sprechen von fast 70% aller multiparen Kühen, welche einen leichten Abfall der Serumcalciumkonzentration aufweisen. Dies ist laut SEIDEL et al. (1972) als durchaus physiologische Reaktion auf den Calciumverlust in die Milch zu verstehen und kommt generell zum Zeitpunkt der Kalbung vor.

2.1.3 Inzidenz und prädisponierende Faktoren

Die Häufigkeit von Milchfieber variiert in verschiedenen Ländern. Einen Überblick gibt Tabelle 2.1. Dabei tritt die Erkrankung weltweit v.a. in Betrieben mit intensiver Milchproduktion auf.

Tabelle 2.1: Inzidenz von Milchfieber in verschiedenen Ländern

| Inzidenz (%) | Land | Autor und Erscheinungsjahr |
|--------------|----------------|-----------------------------|
| 2-5 | Australien | CAPLE 1987 |
| 2 | Neuseeland | BLOCK 1984; MC DOUGALL 2001 |
| 3 | Irland | MEE 1993 |
| 3-12 | Tschechien | ILLEK und DOUBEK 2002 |
| 5-10 | Dänemark | HOUE et al. 2001 |
| 5 | Schweiz | LIESEGANG 2001 |
| 6 | USA | CURTIS et al. 1984 |
| 6-9 | Deutschland | FÜRLLE und OETZEL 2002 |
| 8 | Frankreich | BEAUDEAU et al. 1994 |
| 9 | Großbritannien | ALLEN und DAVIES 1981 |

Jedoch können die Angaben pro Land auch stark variieren: So stellten LEAN et al. (1998) für Australien und Neuseeland in manchen Jahren eine Inzidenz von fast 20% fest. Gründe für diese Variationen können sein, dass in den Untersuchungen Betriebe mit verschiedenen Rinderrassen, unterschiedlichen Futterrationen und Betriebsstrukturen berücksichtigt wurden. Auch in Deutschland beträgt die Inzidenz dem Jahresbericht 2004 der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft zufolge in manchen Betrieben mehr als 10%.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die die Gebärparese begünstigen. Einige sind wie folgt:

- Fortgeschrittenes Alter der Kuh: Das Risiko an Milchfieber zu erkranken steigt pro Laktation um 9% (DEGARS und LEAN, 2008). Ursachen für dieses erhöhte Risiko sind, dass mit höherem Alter die Mobilisierung der Calciumreserven aus dem Knochen aufgrund der abnehmenden Aktivität der Osteoklasten bzw. Osteoblasten sinkt, sowie eine stärkere Sekretion von Calcium in die Milch erfolgt
- Rassedisposition: Manche Rassen, besonders z.B. Jersey Kühe und spezielle Zuchtlinien, neigen aufgrund eines genetisch bedingten Mangels an Vitamin-D-Rezeptoren (OETZEL, 1991) besonders zur Entwicklung einer Gebärparese

- Hohe Milchleistung und der damit verbundene hohe Verlust an Calcium in die Milch
- Body Conditioning Score (BCS) über 4,0 bzw. Verfettung, welche zur puerperalen Stoffwechselbelastung führen (MIETTINEN, 1993)
- Frühere Erkrankung an Gebärparese: Bei Tieren, die schon während einer früheren Laktation erkrankten, beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Auftreten der Krankheit 30% (HOFMANN, 1992)
- Suboptimale Futterzusammensetzung, z. B. beeinflussen hohe Calciumgaben (über 100 g pro Tag) in der präpartalen Ration die hormonvermittelte Calciummobilisation negativ (ZEPPERITZ, 1992). Des Weiteren hemmt eine defizitäre Magnesiumversorgung ebenfalls die Calciumresorption und Calciummobilisation aufgrund der dadurch verminderten PTH-Sekretion (GOFF et al., 2004)
- Auftreten von Begleiterkrankungen und die damit assoziierte Reduktion der Futteraufnahme, z.B. bedingen sich durch eine reduzierte Futteraufnahme Ketose und Gebärparese gegenseitig (ZEPPERITZ, 1992; RINGS et al., 1997)
- Stallmanagement, z.B. zu lange Trockenstehzeit (HOUE et al., 2001)

2.1.4 Ätiologie und Pathogenese der Hypocalcämie und der Gebärparese

Während der Trockenstehzeit muss der Stoffwechsel der Kuh nur etwa 4 bis 5 g Calcium pro Tag für die Mineralisierung des fetalen Skelettes zur Verfügung stellen. Durch den Eintritt in die Laktation werden an die Kuh schlagartig hohe Anforderungen seitens der Bereitstellung von Calcium für die Milchproduktion gestellt. So muss eine Kuh, die z.B. 10 Liter Kolostrum produziert, für diese Menge mindestens 23 g Calcium zur Verfügung stellen (GOFF et al., 1991). LIESEGANG et al. (2002) berechnen insgesamt einen Verlust von über 30 g Calcium pro Tag und Tier. Dies übersteigt die Konzentration des Calciums aus dem extrazellulären Pool um das Sechsfache. Hinzu kommen noch Verluste über die Faeces (5-8 g/d) und den Harn (0,2-1 g/d). Als bald entwickelt sich daher eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hypocalcämie.

Die meisten Kühe sind normalerweise in der Lage, sich diesem hohen Calciumbedarf anzupassen. Über die Steuerung von Parathormon (PTH) und 1,25-Dihydroxycholecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) können intestinale Absorption, ossäre Freisetzung sowie renale Rückresorption von Calcium gesteigert und die Sekretion von Calcium in den Darm vermindert werden. Dabei wird vor allem der Steigerung der Calciumabsorption aus dem Darm in den ersten 10 bis 14 Tagen der Laktation besondere Bedeutung beigemessen (RAMBERG et al., 1984). Versagt nun aber dieser Mechanismus oder erfolgt die Regulation in nur ungenügendem Maße, denn erst 24 Stunden nach der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Stimulation kann eine signifikante Steigerung der Calciumresorption im Darm gemessen werden und erst 48 Stunden nach der PTH-Wirkung erfolgt eine Calciummobilisation am Knochen, so kommt es zu einer Hypocalcämie mit klinischer Manifestation als Gebärpause (NAITO et al., 1990; GOFF et al., 1991; BREVES et al., 1995; HORST et al., 2001). Zusätzlich werden diese hormonellen Regelmechanismen während der Trockenstehphase weitgehend heruntergefahren, da in dieser Zeit der Calciumbedarf durch die passive, enterale Calciumabsorption gedeckt werden kann (RAMBERG et al., 1984).

Neben den geschilderten Ursachen für eine Hypocalcämie durch mangelnde Absorption bzw. Resorption kann auch eine inadäquate Versorgung mit Calcium bestehen. Dies ist prinzipiell beim Rückgang der Futteraufnahme zu beobachten, der etwa 10 Tage a.p. eintritt, sowie immer dann, wenn Kühe durch eine andere Erkrankung einen verminderten Appetit aufweisen (SPIEKERS, 2009). Durch diese reduzierte Futteraufnahme ist auch die Calciumaufnahme gesenkt (VAN DE BRAAK et al., 1986). Neuere Untersuchungen lassen weiterhin die Frage aufkommen, welche Rolle der Milchdrüse in der Ätiologie des Milchfiebers zukommt. PRAPONG et al. (2005) konnten anhand molekularbiologischer Untersuchungen zeigen, dass im Milchdrüsenepithel an Gebärpause erkrankter Tiere die präpartale Expression einer sekretorisch tätigen Ca^{2+} -ATPase gegenüber gesunden Tieren signifikant gesteigert war. Durch diese ATPasen wird vermehrt Calcium in die Milch abgegeben und dadurch steigt das Risiko an Milchfieber zu erkranken.

2.1.5 Klinische Symptome und Therapie der Gebärpause

Bei der Gebärpause sind vor allem zwei Organsysteme betroffen: zum einen das motorische Muskelsystem, zum anderen das zentrale Nervensystem (ZNS) mit der Beeinträchtigung seiner Erregungsübertragung (ZEPPERITZ, 1992). Dies lässt sich an Hand der Funktionen von Calcium erklären (ENGELHARDT und BREVES, 2000):

- Beteiligung an der neuromuskulären Erregungsübertragung und der Muskelkontraktion durch die Freisetzung von Neurotransmittern (Acetylcholin) und die Aktivierung des Aktin-Myosin-Komplexes über seine Bindung an Troponin C. Eine zusätzliche Bedeutung kommt dem Calcium für die Erregungsbildungs- und Reizleitungssysteme und für die Arbeitsmuskulatur des Herzens zu, denn im Sinus- und AV-Knoten stellt der Calciumeinstrom den einzigen Depolarisierungsmechanismus dar
- Beteiligung an der Übertragung von nervösen Impulsen an den neuro-neuralen Synapsen durch die Freisetzung von Neurotransmittern und die Aktivierung verschiedener Enzyme des Energiestoffwechsels, über die die Zellfunktion der relativ energieabhängigen Nervenzellen aufrechterhalten wird
- Aufrechterhaltung der Membranpermeabilität
- Aktivator verschiedener Enzyme bei der Blutgerinnung

Wegen der relativ kurzen Dauer der Gebärpause spielen die beiden erstgenannten Prozesse und ihre Auswirkungen auf das klinische Bild infolge der Beeinflussung der Muskelkontraktion, der nervösen Erregungsübertragung und der Kreislaufverhältnisse eine wesentliche Rolle. Daraus ergeben sich folgende Symptome der Gebärpause:

- Zuerst irreguläre Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur und schließlich schlaffe Lähmung, wobei auch tetanoide Krämpfe unter gleichzeitig bestehender Hypomagnesämie möglich sind (ZEPPERITZ, 1992)
- Apathie bzw. ein gestörtes Sensorium bis hin zur Bewusstlosigkeit (HOUE et al., 2001)
- Körpertemperaturen zwischen 37,8-38,9°C sowie Hypothermie der Haut, besonders in den kaudalen Körperregionen infolge der Kreislaufinsuffizienz. Aufgrund der Hypocalcämie ist das Herzschlagvolumen vermindert und somit wird die Hautoberfläche schlechter durchblutet

-Geballter, fester Kot in der Rektumampulle, abgeschwächte Pansentätigkeit, herabgesetzte Futteraufnahme durch fehlenden Appetit (BORSTEDT, 1973; ALLEN und DAVIES, 1981; HOUE et al., 2001)

Diese klinischen Symptome können je nach Schweregrad in verschiedene Stadien eingeteilt werden:

Die erste Phase ist gekennzeichnet durch Bewegungsunlust, Nervosität und Stehen mit steil gestellten Hintergliedmaßen bzw. unruhigem Trippeln. Des Weiteren kann Hypersensibilität und Tetanie beobachtet werden. Oft treten Tachykardien und eine leichte Erhöhung der Körpertemperatur auf. Die Futteraufnahme ist reduziert (RINGS et al., 1997), die Wiederkautätigkeit und die Pansenmotorik sind eingeschränkt. Der Serumcalciumspiegel liegt in vielen Fällen bei 1,9 mmol/l (HORNER et al., 2002).

Während der zweiten Phase tritt Festliegen in Brustlage auf, wobei der Kopf meistens seitlich eingeschlagen wird. Die Dauer dieser Phase beträgt ein bis zwölf Stunden. Das Flotzmaul ist trocken, die Extremitäten oder auch die gesamte Körperoberfläche erscheinen kühl. Ein leichtes Ankonäenzittern kann oft beobachtet werden. Der Herzschlag ist schwach und hochfrequent. Die Rektumampulle ist gefüllt und eine leichte Tympanie kann beobachtet werden. Der Serumcalciumspiegel liegt in den meisten Fällen bei 1,3 mmol/l (HORNER et al., 2002).

In Phase 3 liegen die Tiere in Seitenlage fest. Das Bewusstsein wird zunehmend trüber bis hin zu komatösen Zuständen. Es tritt eine sehr deutliche Tympanie auf. Die Herzfrequenz steigt bis zu 120 Schlägen/min bei nicht mehr palpierbarem Puls (OETZEL, 1988). Die Atemtätigkeit wird oberflächlich und unregelmäßig (MARTIG, 2002). Ohne weitere Therapie tritt der Tod meist innerhalb von wenigen Stunden ein. Im Durchschnitt wird ein Serumcalciumspiegel von 1,0 mmol/l beobachtet (HORNER et al., 2002).

Allerdings besteht nach MARTIG (2002) keine sehr enge Korrelation zwischen dem Grad der Hypocalcämie und dem Symptom des Festliegens. Die meisten Kühe mit Serumcalciumkonzentrationen von 1,25 mmol/l und darunter liegen fest. Das Stehvermögen kann jedoch bereits bei einem Serumcalciumgehalt von 1,75 mmol/l verloren gehen.

Die effektivste und am weitesten verbreitete Therapiemöglichkeit der Gebärparese bleibt die Infusion von Ca^{2+} -haltigen Lösungen (HORST et al., 1997). 1929 wurde erstmals

aufgrund damaliger Ergebnisse, welche die Gebärpause mit einer Hypocalcämie in Verbindung brachten, Calciumchloridlösungen i.v. verabreicht. Jedoch hat diese Lösung zwei entscheidende Nachteile. Zum einen ist es die starke Gewebeunverträglichkeit, welche eine strenge i.v. Applikation erfordert, zum anderen ist es der hohe Dissoziationsgrad des Calciums, welcher zu Herzstörungen führen kann (HAPKE, 1972). Die Infusion muss dementsprechend unter Auskultation des Herzens sehr langsam verabreicht werden. Deswegen verwendet man heute Ca-Borogluconat-Lösungen, die gewebsschonender sind und das Calcium nicht so schnell freisetzen. Diese enthalten zwischen 8,5 und 11,5 g Calcium pro 500ml und zudem Ca^{2+} -Propionat, Ca^{2+} -Lactat, Magnesium und Phosphite oder Glucose (GOFF, 2002). Bei über 95% der behandelten Kühe kommt es mit Ausgleich der negativen Calciumbilanz nach einer ersten Infusion zur Verbesserung der Klinik (ZEPPELITZ, 1992). Eine zweite Behandlung sollte aufgrund der Nebenwirkungen (Herzflimmern, Herzstillstand) frühestens sechs Stunden nach der ersten Infusion erfolgen.

2.1.6 Folgeerkrankungen der Hypocalcämie

Da das Calcium im Organismus für eine Vielzahl von Funktionen zuständig ist, kann folglich eine Hypocalcämie zu weiteren Erkrankungen führen. So führt z.B. ein niedriger Calciumwert im Blut zu einem Verlust der Kontraktilität der glatten Muskulatur, was im Falle des Zitzensphinkters zu einem mangelnden Verschluss führt und somit das Risiko einer Mastitis erhöht ist (GOFF und HORST, 1997). Ein anderes Beispiel ist die mit der Hypocalcämie einhergehende Immunsuppression. Durch die Verminderung der Ca^{2+} -Ionen im extrazellulären Raum kommt es zu einer Verlangsamung des Eintritts der Ionen ins Innere der Immunzelle (z.B. T-Zelle) und dadurch verzögert sich deren Antwort (KIMURA et al., 2006). Auch sind Neutrophile und Lymphozyten bei Kühen mit Milchfieber dauerhaft vermindert (GOFF und KIMURA, 2002). Die Atonie des Magen-Darm-Trakts begünstigt eine Labmagenverlagerung und so ein Herabsetzen des Appetits, was zu einer negativen Energiebilanz und somit zu einer Ketose führen kann (GOFF und HORST, 1997). Ein weiterer Aspekt ist der verringerte Muskeltonus der Gebärmutter mit der Folge von Nachgeburtsverhalten, Gebärmutterentzündungen und Gebärmuttervorfällen (HOUE, 2001). Schon allein durch eine subklinische Hypocalcämie können all diese Krankheiten begünstigt werden. REINHARDT et al. (2011) stellten in einer aktuellen

Untersuchung an 1462 kalbenden Kühen fest, dass bei 25% der zum ersten Mal, bei 41% der zum zweiten Mal, bei 49% der zum dritten Mal, bei 51% der zum vierten Mal, bei 54% der zum fünften Mal und bei 42% der zum sechsten Mal kalbenden Kühe die Calciumkonzentrationen im Serum unter 2,0 mmol/l lagen und die subklinische Gebärparese somit ein großes Problem darstellt.

2.1.7 Maßnahmen zur Prophylaxe der Gebärparese

2.1.7.1 Calciumarme Ration während der Trockenstehzeit

Eine der ältesten Methoden zur Prophylaxe von Milchfieber stellt die calciumarme Fütterung in der Trockenstehzeit dar. BODA und COLE (1954, 1956) teilten die ersten Ergebnisse bei Anwendung dieses Prophylaxeverfahrens mit. Seither sind in einer Vielzahl von Untersuchungen die verschiedenen Varianten der präpartalen Mineralstoffversorgung geprüft und deren Auswirkungen auf den peripartalen Calcium- und Phosphorstoffwechsel belegt worden. Die Grundlagen dieses Verfahrens werden derzeit folgendermaßen interpretiert:

Durch das verringerte Calciumangebot in der Nahrung und der dadurch induzierten Hypocalcämie kommt es zu einer verstärkten Sekretion von PTH und somit zu einem Anstieg der 1α -Hydroxylase in der Niere. Das vermehrt gebildete $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist für die Verbesserung der intestinalen Resorption verantwortlich, indem der aktive Calciumtransport durch Erhöhung der Calcium binding protein (CaBP)-Konzentration in den Enterozyten im Vergleich zur passiven Calciumdiffusion verbessert wird und die Resorptionsrate des Calciums angehoben wird. Dadurch wird erreicht, dass diese aktiven Calciumtransportmechanismen nicht erst postpartal aktiviert werden müssen wie bei den Kühen, die eine calciumreiche Ration während des Trockenstehens bekommen (GOINGS et al., 1974; GREEN et al., 1981; CHAMBERLAIN und WILKINSON, 2002). Einen zweiten Angriffspunkt dieser prophylaktischen Maßnahme stellt die Aktivierung des Knochenstoffwechsels durch die PTH-Erhöhung dar. VAN DE BRAAK et al. (1987) konnten mittels histologischer Untersuchungen von Knochenbiopaten nachweisen, dass bei einer verringerten präpartalen Calciumversorgung die Anzahl von aktivierten Osteoklasten erhöht ist. Trotzdem wird sein Anteil an der prophylaktischen Wirkung bezüglich des Milchfiebers als relativ gering eingeschätzt, da die Menge des aus dem

Knochen in den ersten Tagen nach der Geburt mobilisierten Calciums nur ca. 15% des aus der Nahrung resorbierten Calciums beträgt (ROSSOW und SEFFNER, 1988).

Jedoch ist nur dann eine prophylaktische Wirkung dieses Verfahrens zu beobachten, wenn weniger als 30 g Calcium pro Tag und Tier verfüttert werden, diese Maßnahme soll mindestens vier Wochen lang a.p. durchgeführt werden. Ab dem Tag des Abkalbens wird dann eine drei bis vierfach höhere Calciummenge verabreicht (GREEN et al., 1981; GOFF et al., 1987). Die praktische Realisierbarkeit dieser Maßnahme stößt unter Praxisverhältnissen allerdings auf erhebliche Schwierigkeiten, denn aufgrund der verabreichten Futterrationen gelangt man selten unter 50 g Calcium pro Tag und Tier (JØRGENSEN, 1974). In Versuchen, bei denen Kühen in der Trockenstehzeit unterschiedliche Calciumkonzentrationen in Kombination mit einer Anionendiät verfüttert wurden, konnten GELFERT und STAUFENBIEL (2008) zeigen, dass für eine gute Prophylaxe eine Calciumkonzentration von nicht mehr als 9 bis 12 g/kg TS erforderlich ist. Als alternative Ration in der Trockenstehperiode schlagen GOFF et al. (1987) den Einsatz von Maissilage und entsprechend zusammengestellten Konzentratmischungen vor, die ab dem Tag des Kalbens durch eine Verabreichung einer Konzentratmischung mit erhöhtem Calciumgehalt kurzfristig umgestellt werden kann. Der Nachteil dieser Ration besteht in der Gefahr der negativen Beeinflussung des Energiestoffwechsels in Richtung „fat cow syndrome“.

2.1.7.2 Einsatz von Zeolite

Eine weitere Prophylaxemaßnahme ist der Einsatz von Zeolite in der Fütterung a.p. Dabei handelt es sich um Natriumaluminiumsilikat, ein Calciumfänger, der als Weichmacher aus der Industrie bekannt ist. Dieses wird im Darm nicht resorbiert, ist gut verträglich, kostengünstig und bindet Calcium besonders effektiv (JØRGENSEN et al. 2001). Dadurch wird die Verfügbarkeit von Calcium herabgesetzt und somit eine scheinbare calciumarme Ration erreicht. Beim Einsatz von Zeolite konnte auch ein Absinken des Magnesium- und Phosphorspiegels im Serum beobachtet werden (GRABHERR et al., 2008). Dies lässt sich durch die Bindung von Phosphor und Magnesium an Zeolite und durch eine gesteigerte Sekretion von PTH, welche zum Verlust von Phosphor über die Niere und den Speichel führt, erklären. Deshalb sollte, um diese Hypomagnesiämie zu vermeiden, den Tieren Magnesium zugefüttert werden (PALLESEN et al., 2008). Ein weiterer negativer Effekt ist

die gleichzeitig abnehmende Futteraufnahme. In einer Vielzahl von Untersuchungen wurden verschiedene Dosen zwischen 0,5 und 1kg Zeolite pro Tag in einem Zeitintervall von vier bis zwei Wochen a.p. getestet, wobei sich herausstellte, dass eine Dosis von maximal 24 g Zeolite/kg TS in den 2 Wochen vor der Geburt die besten Ergebnisse ohne Beeinträchtigung der Futteraufnahme erbrachte (THILSING-HANSEN et al., 2002; THILSING-HANSEN et al., 2003; GRABHERR et al., 2007).

2.1.7.3 Calciumsupplementierung im peripartalen Zeitraum

Eine andere Prophylaxemaßnahme besteht darin, Kühen über einen Zeitraum von 48 Stunden um die Geburt herum wiederholt oral größere Mengen an Calcium zu verabreichen. Dies setzt allerdings voraus, dass man den Zeitpunkt der Geburt genau voraussagen kann, was vom Besitzer ein hohes Maß an Sorgfalt und persönlichem Engagement erfordert. Dabei sollte das Calcium am besten vier Mal verabreicht werden, nämlich 12 Stunden a.p., kurz nach der Geburt, 12 Stunden p.p. und 24 Stunden p.p., wobei die Menge des verabreichten Calciums bei jeder Applikation 50 g betragen soll (MARTIG, 2002). Dafür sind im Handel unterschiedliche Präparate erhältlich, bei denen es sich meistens um Boli, Emulsionen oder Gele in unterschiedlichen Zusammensetzungen handelt (OETZEL et al., 1998; FÜRLI und OETZEL, 2003). Bevorzugt angewendet wird vor allem Calciumchlorid (CaCl_2), weil es am kostengünstigen ist und eine hohe Dichte an Calcium enthält. Ein Beispiel für ein solches Präparat ist Bovicalc® (Boehringer Ingelheim, Deutschland). Dieser Mineralfutterbolus, 190 g schwer, enthält Wasser (14%), Calciumchlorid (58%), Calciumsulfat (23%) und einen Überzug (E484), wobei sich das Calciumchlorid innerhalb von 30 Minuten auflöst, während das Calciumsulfat langsam freigesetzt wird. Nach der peroralen Applikation von Calciumchlorid kommt es zu einem raschen Ansteigen der Calciumkonzentration im Blut, was bei der Verabreichung von Calciumcarbonat und Calciumborogluconat nicht eintritt (GLAWISCHNIG, 1962). QUEEN et al. konnten 1993 ebenfalls zeigen, dass die Verabreichung von Calciumchlorid innerhalb von 5 Minuten zu einem Anstieg der Calciumkonzentration im Blut führt.

HALLGREN (1965) gelang es als erstem in einem Versuch die Häufigkeit von Milchfieber durch die Applikation von Calciumchlorid von 62% auf 28% zu senken. Ebenfalls hatten RINGARP et al. (1967) mit der Verabreichung von Calciumchlorid Erfolg, jedoch verpackten sie das Calciumchlorid in ein Hydroxyethylzellulosegel, um das Auftreten von

Aspirationspneumonien zu verhindern, die bei HALLGREN (1965) wiederholt beobachtet worden waren. Beide verabreichten aber das Calciumchlorid über einen Zeitraum von fünf bis zehn Tagen, was durch das oben geschilderte Behandlungsprotokoll mit vier Applikationen von JÖNSSON und PEHRSON (1970) rund um den Geburtszeitpunkt eingeholt wurde. Seitdem ist in vielen Studien die Wirksamkeit dieser Prophylaxemaßnahme belegt worden (GOFF et al., 1996; OETZEL, 1996; PEHRSON et al., 1998).

Jedoch besteht die Gefahr, dass sich die Tiere bei wiederholter Eingabe heftig wehren, da Calciumchlorid in Gelform stark schleimhautreizend ist. Zudem wird auch des öfteren berichtet, dass es bei der Applikation zu starken Reizungen des Epithels bis hin zu Nekrosen im Vormagensystem kommen kann (WENTINK u. VAN DEN INGH, 1992). Außerdem kann dieser Effekt bei verlangsamter Vormagenmotorik, die häufig bei Hypocalcämien auftritt, verstärkt werden. Um diese Gefahr zu vermeiden, findet als Alternative zu Calciumchlorid Calciumpropionat Verwendung, dessen Wirksamkeit von GOFF et al. (1996) belegt werden konnte. Somit konnte neben der Vermeidung der schleimhautreizenden Wirkung zugleich eine Verbesserung der Energieversorgung des Tieres erreicht werden, da das Propionat eine glucoplastische Substanz ist. Die Wirksamkeit von Calciumpropionat ist dabei durchaus mit der von Calciumchlorid vergleichbar (GOFF und HORST, 1994; PEHRSON et al., 1998). Bezüglich des Effekts dieser Methode ist man der Meinung, dass durch die Supplementierung großer Calciummengen und der daraus folgenden passiven Diffusion aus dem Intestinaltrakt die Calciumkonzentration im Blutspiegel erhöht wird (GOFF, 2004).

2.1.7.4 Vitamin D und seine Metaboliten

Vitamin D₃

Ein Effekt bei der Prophylaxe des Milchfiebers durch die Verabreichung hoher Dosen von Vitamin D wurde erstmals von HIPPS und POUNDEN (1955) berichtet. Durch die tägliche orale Verabreichung von 5-30 Mio. I.E. Vitamin D₂ (in Form von bestrahlter Futterhefe) drei bis acht Tage vor der erwarteten Geburt konnte eine gewisse Prophylaxe erzielt werden. In weiteren Praxisversuchen konnten DELL und POULTON (1958), WEIGHTON (1958) sowie JÖNNSON (1960) diese Ergebnisse bestätigen. Jedoch konnte sich die orale Applikation vor allem wegen ihrer Unsicherheit bei der Zufuhr der hohen

Vitamin D-Dosen in den letzten Wochen a.p. und der Gefahr von Überdosierungen mit den daraus resultierenden chronischen toxischen Gefahren nicht durchsetzen.

Bei parenteraler Verabreichung konnten höhere und länger anhaltend erhöhte 25-(OH) D_3 -Konzentrationen im Blut erzielt werden und damit bessere prophylaktische Effekte als nach der oralen Applikation (HIDIROGLOU et al., 1984). SEEKLES et al. (1958) stellten erstmals eine Prophylaxemaßnahme mit einer parenteralen Verabreichung von Vitamin D_3 in hohen Dosen vor, die in der Folgezeit von einer Vielzahl von Untersuchern bestätigt und weiterentwickelt wurde. Der Wirkungseintritt bezüglich der Calciumkonzentrationen im Blut tritt frühestens nach zwei bis sechs Tagen p. appl. ein (HORST und REINHARDT, 1983; NAITO et al., 1987). Das Ausmaß des Anstiegs der Calciumkonzentration ist dosisabhängig (NEUHAUS, 1980; HIDIROGLOU et al. 1984). So kommt es z.B. bei einer Dosierung von 10^6 I.E. Vitamin D_3 pro 50 kg KGW zu einem Anstieg von Calcium im Serum von 5 bis 20% (NAITO et al., 1987), während die Dauer dieser Erhöhung mit bis zu acht Tagen angegeben wird. Basierend auf den vorher genannten Ergebnissen wurde als Zeitraum für das Wirkungsoptimum des Vitamins D_3 zwei bis acht Tage nach der Verabreichung angenommen, d.h. eine Applikation zur Prophylaxe muss drei bis acht Tage a.p. vorgenommen werden. Als optimale Dosis hat sich die Applikation von 10×10^6 IE Vitamin D_3 pro Kuh erwiesen (HIBBS und CONRAD, 1960), dabei ist die i.m. Applikation der i.v. Applikation vorzuziehen, da es bei der i.v. Verabreichung zu Schocksymptome kommen kann. GOFF (2004) empfiehlt hingegen 20-30.000 I.E. Vitamin D_3 pro Tier 10-14 Tage a.p. zu verabreichen. Von einer wiederholten Anwendung muss wegen der Gefahr der generalisierten Kalzifizierung der Bindegewebe abgeraten werden. Auch ist es als Nachteil zu werten, dass sich nach einer Behandlung in der frühen Laktation (etwa 10-14 Tage p.p.) aufgrund der Hemmung der Eigensynthese durch Hemmung der PTH-Sekretion sowie der 1α -Hydroxylase eine Hypocalcämie entwickeln kann (LITTLEDIKE und HORST, 1980; HOVE, 1986; ZEPPELITZ, 1992; HORST et al., 1997), welche die Kuh nur schwer auszugleichen vermag.

Verschiedene Untersucher berichten aber auch über ein Ausbleiben der prophylaktischen Wirkung. So fanden JÖHNSEN und PEHRSON (1970) nur einen nichtsignifikanten Rückgang der Häufigkeit von Milchfieber, auch wenn die Kühe innerhalb von zwei bis acht Tagen p. appl. gekalbt haben. GUSTAFSON et al. (1971) beobachteten in einem Versuch keinen positiven Effekt bei Kühen, die im Wirkungsoptimum abkalbten. Bei Kühen, die unter zwei Tage p. appl. bzw. über acht Tage p. appl. abkalbten, trat sogar

vermehrt Milchfieber auf. Als mögliche Ursache könnte unter anderem eine Hemmung der Leber-25-Hydroxylase aufgrund von Leberstoffwechselstörungen in Betracht kommen.

25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃)

Mit der Isolierung und Synthese des 25(OH)D₃ durch die Arbeitsgruppe um De Luca Ende der 60er Jahre (DE LUCA, 1979) bestand erstmals die Möglichkeit, in den Metabolismus der D-Vitamine direkt einzugreifen. Das im Darm resorbierte Vitamin D₂ und D₃ bzw. das in der Haut photochemisch gebildete Vitamin D₃ werden im Blut an ein Vitamin D-bindendes Protein gebunden und zur Leber transportiert und somit dem Blut sofort entzogen. Hieraus folgt, dass die Blutkonzentrationen von Vitamin D₂ und D₃ im Vergleich zu ihren Metaboliten sehr gering ist. Neben der Speicherfunktion für Vitamin D₃ führen die Hepatozyten den ersten wichtigen Schritt im Vitamin D-Metabolismus durch. Hier findet die Bildung von 25-Hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃) statt. Dafür ist das Enzym 25-Hydroxylase verantwortlich, das sich unter anderem in den Mikrosomen der Hepatozyten befindet. Anschließend wird das 25(OH)D₃, wieder an ein spezifisches Transportprotein gebunden und weiter zur Niere befördert. In der Niere wird 25(OH)D₃ durch ein mitochondriales Enzym, die 25(OH)D-1 α -Hydroxylase (1 α -Hydroxylase), zu dem aktiven Vitamin D₃ Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-(OH)₂D₃), welches auch als Calcitriol bezeichnet wird, metabolisiert.

In den ersten Untersuchungen von BRINGE et al. (1971) konnte gezeigt werden, dass das 25(OH)D₃ auch beim Rind einen Calcium- und Phosphor-steigernden Effekt aufweist bzw. das Absinken der Calcium- und Phosphorkonzentrationen im peripartalen Zeitraum verhindern kann. Untersuchungen zum Wirkungseintritt, zur Wirkungsdauer und zur Dosierung liegen für Kühe außerhalb des peripartalen Zeitraumes u.a. von OLSEN et al. (1974), FRANK et al. (1977) sowie HOLLIS et al. (1977) vor. Sie belegen, dass der Effekt auf die 25(OH)D₃-Konzentration im Blut nach einer i.m. Applikation nach zwei bis drei Tagen zu beobachten ist, indem die Ausgangskonzentration von 40-50 ng/ml am 3. Tag p. appl. auf 80-100 ng/ml ansteigt. Zudem konnten sie zeigen, dass dieser Konzentrationsanstieg nach Wiederholungsinjektionen im wöchentlichen Abstand weiter zu steigern ist und dass 37 Tage nach der letzten Applikation noch erhöhte 25(OH)D₃ Konzentrationen vorliegen (FRANK et al., 1977). Auch HOLLIS et al. (1977) bestätigten eine ebenso lange Wirkungsdauer bei einer i.m. Applikation heraus, allerdings bei hohen

Dosen an 25(OH)D₃. Der Anstieg der 25(OH)D₃-Konzentration verlief dagegen protrahierter und erreichte erst 10 Tage p. appl. das Maximum. Nach einer i.v. Applikation erfolgte zwar eine rasche initiale Elimination, die Wirkunddauer, gemessen an der Blutkonzentrationen von 25(OH)D₃, war dabei nicht verkürzt. Die orale Zufuhr hat einen ebenso raschen, aber geringeren Anstieg der 25(OH)D₃-Konzentrationen im Vergleich zur i.m. Applikation zur Folge.

Die genannten Ergebnissen zeigen die relativ lange HWZ des 25(OH)D₃ von 10 Tagen (FRANK et al., 1977) bis 34 Tage (HOLLIS et al., 1977). Diese langanhaltenden Erhöhungen sprechen gegen eine rasche Weitermetabolisierung zu 1,25(OH)₂D₃ oder anderen Metaboliten des Vitamins D₃. Gegenüber originärem Vitamin D₃ ergibt sich ein schnellerer Wirkungseintritt bezüglich der 25(OH)D₃-, Calcium- und Phosphorkonzentrationen (DE LUCA, 1979). Die in den Untersuchungen angegebenen wirksamen Dosen schwanken je nach Applikationsart in relativ weiten Grenzen. Dosen von 0,2 bis 20 mg 25(OH)D₃ wurden dabei überprüft. Obwohl bereits die Gabe von 0,2 mg 25(OH)D₃ bei der i.v.-Applikation einen prophylaktischen Effekt bezüglich der Gebärparese aufweist (BRINGE et al., 1971), hat sich bei der i.m.-Applikation eine Gabe von 4 mg 25(OH)D₃ als optimale Dosis pro Kuh erwiesen (OLSON et al., 1973; FRANK et al., 1977; JORGENSEN et al., 1978). In einer neueren Untersuchung kombinierten OBERHEIDE et al. (2010) die Verabreichung von 25(OH)D₃ mit einer Anionendiät. Dabei wurden die Versuchskühe in zwei Gruppen zu je 30 Tieren unterteilt, die einen bekamen 10 Tage a.p. eine Anionendiät gefüttert, die anderen ihr bisheriges Futter. Zugleich wurde 15 Kühen jeder Gruppe einmal täglich 3 mg 25(OH)D₃ bis zur Geburt per os verabreicht. Dabei hat sich gezeigt, dass der Calciumspiegel im Blut der Versuchstiere, die sowohl die Anionendiät als auch das 25(OH)D₃ bekommen hatten, nicht so stark im peripartalen Zeitraum gesunken war, wie der der anderen Versuchsgruppen.

1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃)

Nachdem 1,25(OH)₂D₃ als das stoffwechselwirksame Prinzip des Vitamins D₃ Anfang der 70er Jahre erkannt war, wurde die Verbindung auch auf die Wirksamkeit bei der Prophylaxe der Gebärparese überprüft. Erste Ergebnisse von HOFFSIS et al. (1978) und GAST et al. (1979) zeigten, dass bereits acht bis 22 Stunden nach der i.v. Applikation von 90-600 µg 1,25(OH)₂D₃ die Calcium- und Phosphorkonzentration im Blut dosisabhängig

erhöht war. Nach der i.m.-Applikation setzte ein signifikanter Calciumkonzentrationsanstieg nach 18 Stunden ein und blieb bis zum 5. Tag p.appl. erhalten. Auch HOVE et al. (1981, 1983) beobachteten nach der i.m.-Applikation von 500 µg 1,25(OH)₂D₃ einen Calcium- und Phosphorkonzentrationsanstieg um 20 bis 30% bzw. um 50%, der bereits einen Tag p. appl. signifikant war, nach zwei bis drei Tagen sein Maximum erreichte und drei bzw. sieben bis neun Tage anhielt. Die relativ weit auseinandergehenden Angaben bezüglich der Wirkdauer scheinen von anderen Personen (GOFF et al., 1986; DE LUCA, 1988) dahingehend bestätigt zu werden, dass die Dauer der Erhöhung der Calcium- und Phosphorkonzentrationen von einem Tag bis zu drei bzw. vier Tage p. appl. gegeben ist. Die orale Applikation der gleichen Dosierung von 1,25(OH)₂D₃ erbrachte eine etwas geringere Calciumkonzentrationserhöhung im Vergleich zur i.m. Applikation (HOVE et al., 1981).

Bei einigen Untersuchungen wurde auch die 1,25(OH)₂D₃-Konzentration im Blut mitbestimmt. Die Konzentrationen an 1,25(OH)₂D₃ sind bereits sechs bis 12 Stunden nach der i.m.-Applikation ausgehend von ca. 50 pg/ml vor der Applikation auf bzw. über das ca. 20fache erhöht (CARSTAIRS et al., 1981; HORST et al., 1983; HOVE et al., 1983; DE LUCA, 1988). Nach drei bis vier Tagen ist das Ausgangsniveau wieder erreicht. Die orale Verabreichung von 1,25(OH)₂D₃ bedingt neben dem bereits genannten geringeren, aber signifikanten Anstieg der Calciumkonzentration eine Erhöhung der 1,25(OH)₂D₃-Konzentration lediglich auf das Zwei bis Vierfache der Ausgangskonzentration (HOVE et al., 1981; HOVE, 1986). Durch diese Applikationsform und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Calcium- und 1,25(OH)₂D₃-Konzentrationen im Blut werden die endogenen Regulationsmechanismen weniger beeinflusst. Aus diesem Grund wurde der oralen Applikationsform eine gewisse Bedeutung bei der Prophylaxe der Gebärpause beigemessen.

Auch in neueren Versuchen untersuchte YAMAGISHI et al. (2005, 2009) die Auswirkungen von 1,25(OH)₂D₃ auf den Calciumstoffwechsel der Kuh. Dazu verabreichte er Kühen jeweils 1 µg 1,25(OH)₂D₃ pro kg KGW und dazu 25 mg Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), um das Problem der Geburtszeitbestimmung zu umgehen. Er erzielte damit gute Ergebnisse, denn von den behandelten Tieren entwickelte keines Milchfieber, während in der Kontrollgruppe 20% der Tiere erkrankten (YAMAGISHI et al., 2005). In einem anderen Versuch untersuchte er eine neue Applikationsform, nämlich die transdermale Applikation. Dabei befestigte er für die Dauer von zwei Tagen auf der ventralen

Schwanzseite von Jungrindern ein Pflaster, das 25 mg $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enthält. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war bei dieser Untersuchung der Calciumspiegel der Jungrinder fünf Tage lang deutlich erhöht (YAMAGISHI et al., 2009).

1α -Hydroxycholecalciferol (1α -(OH) D_3)

1α -Hydroxycholecalciferol stellt ein synthetisches Analogon zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dar. Nach seiner Synthese durch HOLICK 1973 (zitiert nach DE LUCA, 1979) und der Möglichkeit seiner industriellen Herstellung wurde es in großem Umfang zur Prophylaxe und Therapie der Gebärpause eingesetzt. Untersuchungen zur Ermittlung der Einsatzbedingungen von 1α -(OH) D_3 liegen sowohl für nichttragende ältere, tragende ältere Kühe außerhalb des peripartalen Zeitraums als auch für hochtragende Kühe mit Gebärpause-Disposition vor. Dabei wurden den Versuchstieren Dosen im Bereich von 50 bis 700 μg 1α -(OH) D_3 i.m. appliziert. Zusammenfassend ergab sich, dass bereits 24 Stunden nach der Applikation ein signifikanter Anstieg der Calcium- und Phosphorkonzentrationen im Serum zu verzeichnen war. Dieser war stark dosisabhängig und fiel bei Phosphor deutlicher aus als bei Calcium. Zwischen dem 3. und 5. Tag war das Maximum erreicht. Danach fielen bis zum 5. bis 14. Tag die erhöhten Konzentrationen, je nach verabreichter Dosis, auf oder sogar unter den Ausgangswert zurück. Auch wurde bei einigen Versuchen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ im Blut mitbestimmt. Bereits sechs bis 18 Stunden nach der i.m.-Applikation von 1α -(OH) D_3 war die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration erhöht. Das Maximum war mit einer ca. drei bis sechsfachen dosisabhängigen Erhöhung 24-48 Stunden p.appl. erreicht. Die Konzentrationen sanken dann bis zum 8. Tag p. appl., also später als nach der Zufuhr von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, auf das Ausgangsniveau ab. Danach konnte es auch zu niedrigeren Werten als vor der Applikation kommen. Aus all diesen Ergebnissen resultiert, dass 1α -(OH) D_3 ca. 24 bis 48 Stunden vor der Geburt verabreicht werden muss, um einen nutzbaren Effekt für die Prophylaxe der Gebärpause zu erzielen (SACHS et al., 1977; BAR et al., 1980; SACHS et al., 1982; HOVE et al., 1983; Sachs et al., 1987; NAITO et al., 1987)

2.2 Vitamin D-metabolithaltige Pflanzen und deren Einsatz in der Milchfieberprophylaxe

Unter dem Begriff Vitamin D-metabolithaltige Pflanzen versteht man Pflanzen, die aktive Metaboliten des Vitamins D₃, also auch 1,25(OH)₂D₃, enthalten und nach deren übermäßiger Aufnahme es zu einer Erkrankung kommen kann, die durch eine Störung des Mineralstoffwechsels mit Verkalkungsprozessen gekennzeichnet ist. Diese Erkrankung wird auch als Kalzinose bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine Krankheit, die durch eine ausgeprägte Weichteilverkalkung charakterisiert ist. Diese Verkalkungen betreffen besonders das Herz-Kreislauf-System, Nieren, Lunge, Sehnen und Bänder. Die klinischen Symptome sind Leistungsrückgang, raues Haarkleid, Gewichtsverlust, häufiges Liegen, Bewegungsunlust, vorbiegige Stellung der Vorhand, wechselseitige Be- und Entlastung der Gliedmaßen, Verharren auf den Karpalgelenken beim Aufstehen, steifer Gang, meist erhöhte Herz- und Atemfrequenz und fortschreitende Abmagerung. Der Calciumgehalt im Serum ist leicht, der Phosphorgehalt stark erhöht. Pathologisch-anatomisch stehen kardiovaskuläre Verkalkungsprozesse im Vordergrund. Die Verkalkungen beginnen in der Aorta abdominalis und gehen auf alle Weichteilgewebe über. Am Skelett kommt es zu einer Osteomyelosklerose. Am deutlichsten zu erkennen ist die Verhärtung der digitalen Beugesehnen und deren bindegewebige Umkleidung. Da es keine Therapiemöglichkeit gibt, bleibt als einzige Prophylaxemöglichkeit die Aufnahme der kalzinogenen Pflanzen zu verhindern (DIRKSEN et al., 1970, 1971, 1981; WOLF und DIRKSEN, 1976; RAMBECK und ZUCKER, 1986).

Mehrere Arten aus der Familie der Nachtschattengewächse können zu dieser Erkrankung führen: *Solanum glaucophyllum*, *Solanum torvum*, *Solanum esuriale*, *Solanum verbascifolium*, *Cestrum diurnum* und *Nierembergia veitchii*. Auch *Trisetum flavescens* (Goldhafer) und *Stenotaphrum secundatum* aus der Familie der Süßgräser können ähnliche Symptome hervorrufen (DIRKSEN et al., 1981). Da bisher nur *S. glaucophyllum* bzw. *T. flavescens* zur Eignung als Milchfieberprophylaxe untersucht worden sind, soll im Folgenden nur auf diese zwei Pflanzen näher eingegangen werden.

Trisetum flavescens

T. flavescens, auch Goldhafer genannt, kommt auf allen Weiden und Wiesen des Hoch- und Mittelgebirges ab einer Höhe von 700 m vor. Goldhafer wächst auf mäßig feuchten,

kalk- und nährstoffreichen Böden, verträgt Wassermangel und erweist sich als sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen. Wegen seiner goldgelben Ähren trägt es den deutschen Namen Goldhafer. Ende der sechziger Jahre wurde von DIRKSEN (1969) erstmals eine im voralpinen Gebiet Deutschlands und Österreichs enzootisch auftretende, chronisch verlaufende Verkalkungskrankheit bei Rindern beschrieben. Durch Fütterungsversuche an Schafen und Kaninchen konnte nachgewiesen werden, dass diese Krankheit durch die Aufnahme von Goldhafer ausgelöst wird. Nach längerer Verfütterung an Rinder (etwa 5 Monate) waren bei einem Goldhaferanteil von 10% in der Gesamtration bereits erste Anzeichen dieser Krankheit zu beobachten (SIMON, 1980). Bei Schafen waren erst bei einem Goldhaferanteil von 30 bis 40% in der Gesamtration klinische Symptome der Kalzinose zu sehen. Allerdings ist beim Auftreten von Lahmheiten, steifem Gang und Entwicklungsstörungen bei einem Goldhaferbesatz von nur 5% der Weide auch bei Schafen differentialdiagnostisch eine Kalzinose in Betracht zu ziehen (DIRKSEN et al., 2003). In verschiedenen Experimenten konnte zwar Vitamin D₃ in Goldhafer nachgewiesen werden, aber in so geringen Dosen, z. B. 4000 IE/kg Goldhafer-TS (ZUCKER und GROPP, 1968) und 400-800 IE Vit. D₃/kg Goldhafer-TS (WASSERMANN et al., 1976), dass dies nicht für die Entstehung der Verkalkung der Weidetiere ausreichen würde. Wie bei *Solanum glaucophyllum* ist auch in *Trisetum flavescens* 1,25(OH)₂D₃ der aktive Metabolit, der diese Erkrankung auslöst. Dies wurde durch Versuche an rachitischen Hühnerküken mit durch Strontium inhibierter renaler 1 α -Hydroxylase nachgewiesen (BITTNER, 1979; RAMBECK und ZUCKER, 1981, 1985). Dabei ist die Menge der von den Pflanzen produzierte Vitamin D₃-Metaboliten von der Intensität der UV-Bbestrahlung abhängig (ZUCKER et al., 1980).

Solanum glaucophyllum

Solanum glaucophyllum, eine Pflanze, die zur Gattung der Nachtschattengewächse zählt, ist in weiten Teilen Südamerikas beheimatet und wurde das erste Mal 1836 von Sendtner in Brasilien beschrieben. Früher wurde sie deshalb auch als *Solanum malacoxylon* Sendtner bezeichnet. Dabei handelt es sich um einen Strauch, dessen Zweige eine Höhe von 1,5 bis 3 m erreichen. Tonhaltige Böden, die zeitweise überflutet sind, werden bevorzugt. *Solanum glaucophyllum* zeigt ein langsames, extensives Wachstum und hat ein tiefreichendes Wurzelsystem. Darin ist auch seine Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen und physikalischen Bekämpfungsmaßnahmen begründet (TOKARNIA et al.,

2002). Diese Pflanze verursacht in Südamerika die gefürchtete Rinderkalzinose, die in Argentinien unter dem Namen „enteque seco“ (WORKER und CARRILLO, 1967), in Brasilien als „Espchamento“ (DÖBEREINER et al., 1971) bekannt ist. Jahrelang wurde von vielen Forschern versucht, das Vitamin D₃-ähnliche Wirkungsprinzip von *S. glaucophyllum* näher zu erforschen. Erst 1974 konnte WASSERMANN durch Versuche an strontiumrachitischen Küken beweisen, dass das aktive Prinzip von *S. glaucophyllum* 1,25(OH)₂D₃ ist. Der teilweise Ersatz des Calciums im Futter durch Strontium hemmt die Umwandlung von 25(OH)D₃ zu 1,25(OH)₂D₃ in der Niere. Dadurch werden die Bildung von CaBP und die Absorption von Calcium im Darm unterbunden. Diese Strontiumrachitis kann nur durch die Gabe von 1,25(OH)₂D₃, nicht jedoch von Vitamin D₃ oder 25(OH)D₃ überwunden werden, was ihm mit *S. glaucophyllum* gelang. Zudem konnte WASSERMAN et al. 1976 zeigen, dass das 1,25(OH)₂D₃ von *S. glaucophyllum* in einer glycosidischen Bindung vorliegt. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass bei Wiederkäuern die Wirkung von *S. glaucophyllum* nach oraler Applikation wesentlich höher ist als nach parenteraler Verabreichung der gleichen Dosis. Offenbar wird durch die Spaltung des Glykosids im Pansen die Wirkung von *S. glaucophyllum* verstärkt (KUNZ, 1977).

Nach Entdeckung und Untersuchung der Wirkprinzipien von Vitamin D₃ - Metaboliten in einigen Vitamin D-metabolithaltigen Pflanzen wurde versucht, diese für die Milchfieberprophylaxe nutzbar zu machen. Für die nun folgenden genannten Untersuchungen und Ergebnisse muss aber generell beachtet werden, dass der Gehalt von 1,25(OH)₂D₃ in den Pflanzen von *S. glaucophyllum* je nach Standort und Bodenverhältnissen von 0 bis 50 mg pro kg Trockensubstanz stark variieren kann.

KUNZ untersuchte 1977 die Wirkung von *S. glaucophyllum* auf den Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalt im Blutserum nach intravenöser und nach oraler Applikation an vier nicht trächtigen Kühen. Dabei injizierte er einen wässrigen Extrakt aus 10 bis 50 g getrockneten *S. glaucophyllum* Blättern intravenös und konnte einen Anstieg der Phosphorwerte nach 12 bis 24 Stunden und ein Maximum nach 48 Stunden feststellen. Er registrierte dabei eine maximale Phosphorkonzentration von 70 bis 100 % über dem jeweiligen Ausgangswert. Bei der oralen Applikation von 20 bis 50g des wässrigen *S. glaucophyllum*-Extrakts konnte ebenfalls ein Anstieg der Phosphorwerte nach 12 bis 24 Stunden festgestellt werden. Die Maxima lagen dabei um 110 bis 150% über den

Ausgangswerten. Bei den Kontrollversuchen mit intraruminal appliziertem *S. glaucopyllum*-Pulver von 20 bis 50 g war bereits nach acht Stunden ein deutlicher Anstieg des Phosphorgehalts zu erkennen, der sein Maximum nach 72 Stunden erreichte. Die Werte lagen um 110% höher als die Ausgangswerte. Der Calcium- und Magnesiumgehalt im Serum zeigte bei dieser Studie erstaunlicherweise keinerlei Veränderungen. Aus den Versuchen geht hervor, dass durch eine intravenöse Applikation von *S. glaucopyllum* ebenfalls ein Anstieg des Phosphorgehalts im Serum zu erreichen ist, der aber wesentlich geringer ausfällt als nach oraler Applikation. Der Autor vermutete damals, dass die Substanz nach oraler Applikation direkt an ihren Wirkungsort, die Mukosazellen der Darmschleimhaut, gelangt, während nach intravenöser Verabreichung möglicherweise eine rasche Ausscheidung erfolgt.

BARLET et al. untersuchten 1979 *S. glaucopyllum* auf die Tauglichkeit zur Prophylaxe von Milchfieber. Dabei verabreichten sie getrocknete und pulverisierte Blätter von *S. glaucopyllum* oral, in Dosierungen von 100 mg/kg KGW am ersten Tag und von 50 mg/kg KGW an den fünf folgenden Tagen, an Kühe, die 20 Tage vor dem errechneten Geburtstermin standen. Die Calciumwerte im Blutserum der behandelten Tiere stiegen von durchschnittlich 9 mg/dl bereits nach 24 Stunden auf 10,7 mg/dl an und erreichten nach drei Tagen ein Maximum von 11,1 mg/dl. Zum Zeitpunkt der Geburt sanken die Werte auf durchschnittlich 10 mg/dl. Erst vier Tage p.p. wurde ein starker Abfall des Calciums auf unter 9 mg/dl registriert. Die Phosphorwerte im Serum, die ebenfalls nach 24 Stunden anstiegen, erhöhten sich von durchschnittlich 6,5 mg/dl auf 8,5 mg/dl. Diese Phosphorwerte hielten sich konstant über den Zeitpunkt der Geburt bis 4 Tage p.p., um dann schnell auf den Ausgangswert zurück zu kehren. Auch stellte man eine geringe Magnesiumerhöhung fest. Somit konnten BARLET et al. (1979) zeigen, dass bei oraler Gabe von 25 bis 50 g *S. glaucopyllum* pro Tier und Tag über einen Zeitraum von sechs Tagen der Calciumspiegel im Serum erhöht ist und eine peripartale Hypocalcämie verhindert wird. Bei keinem der behandelten Tiere konnten klinische Erscheinungen eines kalzinogenen Effekts festgestellt werden.

Von ROUX et al. (1979) liegen ebenfalls Ergebnisse zur Gebärpäreseprohylaxe mit *S. glaucopyllum* vor. Im ersten Versuch erhielten vier Jersey Rinder vom 8. bis zum 2. Tag vor der Geburt jeweils 35 g *S. glaucopyllum*-Blätter pro Tier und Tag per os. Diese Behandlung verhinderte die physiologische Hypocalcämie und Hypophosphatämie zum Zeitpunkt der Kalbung. Im zweiten Experiment erhielten 19 Schwarzbunte Kühe 25 g *S.*

glaucophyllum pro Tier und Tag per os im Zeitraum vom 6. bis 3. Tag a.p. Auch hier wurde der Abfall des Calcium- und Phosphorspiegels im Blut verhindert.

Allerdings stellten KUNZ und HÄNICHEN (1981; 1983) wenige Jahre später fest, dass die Dosierung von 10 bzw. 20 g getrockneter und pulverisierter Blätter von *S. glaucophyllum* an fünf bzw. sechs aufeinanderfolgenden Tagen zu Verkalkungen unterschiedlichen Grades in der Aorta abdominalis führt, so dass mit dieser Art von Milchfieberprophylaxe ein hohes Risiko von Weichteilverkalkungen verbunden war.

MCMURRAY et al. (1983) griffen die Idee der Milchfieberprophylaxe mit *S. glaucophyllum* wieder auf. Sie verabreichten an 25 Schwarzbunte Kühe am 275. Tag der Trächtigkeit 40 g getrocknete und pulverisierte Blätter von *S. glaucophyllum*, aufgelöst in 500 ml Wasser, per os. Die Behandlung wurde bis zur Geburt alle fünf Tage wiederholt. 27 Kühe dienten als Kontrollgruppe. 13 Kühe wurden einmal, sieben zweimal und fünf Kühe dreimal behandelt. Da weder bei den Versuchstieren noch bei den Kontrolltieren klinisch manifeste Gebärpausen auftraten, konnte die Wirkung nur auf Basis der Blutparameter beurteilt werden. Ante Partum wurde bei allen behandelten Tieren ein deutlicher Anstieg der Calcium- und Phosphorkonzentrationen im Blutserum registriert. Zum Geburtszeitpunkt war zwar ein leichtes Absinken aller Blutserumwerte zu sehen, aber dennoch lagen die Werte aller behandelten Tiere wesentlich über denen der Kontrolltiere. Post partum trat bei den nur einmal behandelten Tieren eine deutliche Hypocalcämie und Hypophosphatämie auf. Dagegen war eine weitere Steigerung der Calcium- und Phosphorwerte bei den zweimal bzw. dreimal behandelten Tieren zu erkennen, ohne einen späteren Abfall, wie es bei nur einmaliger Verabreichung beobachtet wurde. Die Dauer der erhöhten Calcium- und Phosphorwerte im Blutserum betrug bei einmaliger Behandlung vier Tage, bei zweimaliger Behandlung acht Tage und bei dreimaliger sogar 16 Tage. Bei lediglich einmaliger Applikation trat nach ca. acht Tagen eine signifikante Hypocalcämie auf.

FRICKE (1985) aus der Dirksen Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss von nicht-calcinogenen Dosen von *S. glaucophyllum* in der Milchfieberprophylaxe. Die 24 zur Verfügung stehenden milchfiebergefährdeten Kühe wurden in vier Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 (n=6) wurde den Tieren täglich eine Dosis von 15 mg/kg KGW in den letzten fünf Tagen a.p. oral verabreicht. Bei diesen Tieren kam es ca. sechs Tage p.p. zu einer ausgeprägten Hypocalcämie und Hypophosphatämie. Vier Kühe kamen zwischen 7. und 9. Tag zum Festliegen. Den Tieren der Gruppe 2 (n=4) wurde an letzten drei Tagen a.p.

Dosen zu je 15 g appliziert. Bei diesen Kühen kam es zwar zu einem Abfall der Calcium- und Phosphorspiegels im Blut ca. sechs Tage p.p., jedoch erkrankte keine an Milchfieber. Die Tiere der Gruppe 3 (n=3) bekamen täglich 15 g *S. glaucophyllum* in den letzten drei Tagen a.p. und in den ersten zwei Tagen p.p. verabreicht. Hier war eine ausgeprägte Hyperphosphatämie und Hypercalcämie bis acht Tage p.p. festzustellen. Keines der Tiere erkrankte an Milchfieber. In der Gruppe 4 (n=11) wurde den Versuchstieren je eine Dosis von 15 g einen Tag a.p. und eine Dosis von 15 g einen Tag p.p. verabreicht. Die nach der Behandlung erhöhten Calcium- und Phosphorwerte kehrten ca. acht Tage p.p. in den physiologischen Bereich zurück. Es kam auch in dieser Gruppe in keinem Fall zum klinischen Bild der Gebärparese.

HORST et al. (2003) hatten einen neuen Versuchsansatz und setzten geringe Mengen *S. glaucophyllum* in Kombination mit einer ansäuernden Ration ein. An neun Jersey Kühe verfütterten sie eine ansäuernde Ration während der Trockenstehphase. An fünf Kühe wurde zusätzlich zur Ration täglich 2 bis 3 g *S. glaucophyllum* Blätter in einem Gelatinebolus verabreicht. Der Gelatinebolus wurde von Tag sechs vor der Geburt bis 14 Tage nach der Geburt verabreicht. Kühe, die zusätzlich mit *S. glaucophyllum* gefüttert wurden, hatten im peripartalen Zeitraum signifikant höhere Calciumwerte im Serum gegenüber den Kontrolltieren. Keines der vier Kontrolltiere erkrankte an Milchfieber. Eine Kuh aus der *S. glaucophyllum* Gruppe erkrankte am 8. Tag nach Ende der Verabreichung von *S. glaucophyllum* an Milchfieber.

SCHLÖTTERER-WIESER (2008) aus unserer Arbeitsgruppe setzte in einem weiteren Versuch *S. glaucophyllum* an milchfiebergefährdeten Kühen prophylaktisch ein. Dabei erhielt eine Gruppe einmalig 5 g eines *S. glaucophyllum*-Produktes in einem Zeitfenster von 72 h bis 24 h a.p., die Vergleichsgruppe erhielt Bovicalc® entsprechend der Produktinformation (vier Boli pro Kuh: 12-24 h a.p., 0,5 h p.p., 12 h p.p. und 24 h p.p.). Vor der Verabreichung der Substanzen sowie 0,5 h p.p., 12 h p.p. und 72 h p.p. wurde Blut entnommen, um die Serumspiegel von Calcium, Phosphor und Magnesium zu bestimmen. Von den 79 Tieren kalbten 26 Kühe innerhalb des vorgegebenen Zeitfensters, so dass nur diese ausgewertet wurden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gehalte an Calcium, Phosphor und Magnesium im Serum zwischen den beiden Gruppen. Ebenso ließ der klinische Verlauf des peripartalen Zeitraums keine Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Produkte

erkennen. Demnach erwies sich die hierbei verwendete Dosis von *S. glaucophyllum* so wirksam wie der derzeitige „Goldstandard“ Bovikal[®].

KEHRLE (2011), ebenfalls aus der Münchner Arbeitsgruppe, überprüfte verschiedene Präparationen und Retardformen eines *S. glaucophyllum*-Extraktes an weiblichen Rindern nach einer einmaligen oralen Applikation hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkdauer. Dabei betrug die Dosierung jedes Präparats 10 mg des *S. glaucophyllum* Extrakts pro kg KGW. Zum Vergleich diente synthetisches 1,25(OH)₂D₃. Nach Applikation der Testsubstanzen wurde deren Effekt auf Calcium, Phosphor und 1,25(OH)₂D₃ im Serum bestimmt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eindeutig eine Wirksamkeit sowohl des synthetischen 1,25(OH)₂D₃, als auch der verabreichten *S. glaucophyllum* Präparationen. Alle verabreichten Testsubstanzen ließen sowohl den Calcium-, als auch den Phosphorspiegel im Serum signifikant ansteigen. Bei der Bestimmung des Vitamin D-Metaboliten 1,25(OH)₂D₃ im Serum konnte bereits am Tag 1 das Maximum gemessen werden. Obwohl der 1,25(OH)₂D₃-Spiegel im Serum bereits am Tag 3 oder Tag 4 wieder auf den Ausgangswert zurückgefallen war, blieb der Calcium- und Phosphorspiegel für die Dauer von 11 Tagen erhöht. Die einmalige Verabreichung der *S. glaucophyllum*-Präparationen wirkte auf die Calciumhomöostase also ungefähr 10 Tage nach. Der Calcium- und Phosphorspiegel im Serum zeigte nach Verabreichung der *S. glaucophyllum* Präparationen an den Tagen zwei bis sieben einen erhöhten, plateauartigen Verlauf. Dieser plateauartige Verlauf konnte bei der Gruppe, die das synthetische 1,25(OH)₂D₃ bekommen hatten, nicht beobachtet werden. In dieser Gruppe kehrte der Calcium- und Phosphorspiegel im Serum am 4. und 5. Tag auf den Ausgangswert zurück. Somit scheint *S. glaucophyllum* dem synthetischen 1,25(OH)₂D₃ hinsichtlich seiner Wirkdauer überlegen zu sein.

2.3 Mögliche Nebenwirkungen einer Prophylaxe des Milchfiebers mit Vitamin D₃ und seinen Metaboliten

Seit der klinischen Beobachtung von VAGG et al. (1981), dass bei mit 1 α -(OH)D₃ prophylaktisch behandelten Kühen die Häufigkeit des Auftretens des Milchfiebers an den ersten Tagen nach der Geburt gesenkt wird, gleichzeitig aber das Auftreten von klinisch manifesten Hypocalcämien innerhalb des ersten Laktationsmonats, wenn auch mit klinisch leichteren Erkrankungsgraden, verstärkt wird, vermutete man, dass es durch die

Verabreichung von Vitamin D₃ bzw. von seinen Metaboliten zu einem Eingreifen in die zyklischen Adaptationsabläufe des Calciumstoffwechsels mit der Folge von verspäteten auftretenden Hypocalcämien kommen kann.

LITTLEDIKE und HORST (1982) konnten erstmals zeigen, dass bei Kühen, denen Vitamin D₃ oder 1,25(OH)₂D₃ innerhalb der letzten 4 Wochen a.p. verabreicht worden war, zum Zeitpunkt der Geburt bei sich trotzdem entwickelnden Hypocalcämien extrem niedrige 1,25(OH)₂D₃-Konzentrationen vorlagen. HOVE (1986) bestätigte diese Befunde sowohl klinisch als auch durch die Erfassung der entsprechenden Blutparameter. Bei Kühen und Kalbinnen, denen in der letzten Woche a.p. und zur Geburt 1,25(OH)₂D₃ oral verabreicht worden war, lagen zum Zeitpunkt der Geburt bei bestehenden normocalcämischen Zuständen herabgesetzte 1,25(OH)₂D₃- und PTH-Konzentrationen im Blut vor.

In den ersten Tagen p.p. wird bei nicht vorbehandelten älteren Kühen, sowohl solchen mit Gebärparese als auch solchen, die lediglich eine physiologische peripartale Hypocalcämie entwickelten, folgendes Parameterspektrum im Serum beobachtet (HORST und REINHARDT, 1983; HORST, 1986): Calcium und Phosphor sind im Serum erniedrigt, während PTH und 1,25(OH)₂D₃ erhöht sind. Dies bedeutet, dass der durch den erhöhten Calciumbedarf mit Einsetzen der Milchsekretion herabgesetzte Calciumspiegel im Blut zu einer erhöhten Sekretion von PTH und somit zu angehobenen 1,25(OH)₂D₃-Konzentrationen durch eine Aktivierung der 1 α -Hydroxylase der Niere geführt hat. Dadurch kommt es, wie bereits oben geschildert, zu einer Erhöhung des Calciums im Blut. Die daraus folgende Normo- bzw. leichte Hypercalcämie inhibiert die 1,25(OH)₂D₃-Synthese direkt. Nach dem physiologischen Abbau des unter Einfluss von 1,25(OH)₂D₃ vermehrt gebildetem CaBP im Dünndarm und der daraus resultierenden Einschränkung der Calciumresorption gelangt die Kuh in der Hochlaktation in eine erneute Hypocalcämie. Bei Färsen wird diese zweite hypocalcämische Periode durch eine verstärkte Calciummobilisierung aus dem Knochen kompensiert, ältere Kühe sind hingegen zu dieser Kompensation nur in geringerem Maße fähig (VAN DE BRAAK et al., 1986). Dieser Regulationszyklus kann bei älteren Kühen in sich abschwächender Stärke bis zur 4. Laktationswoche beobachtet werden. (HOVE, 1986).

Bei prophylaktisch mit 1 α -(OH)D₃ oder 1,25-(OH)₂D₃ behandelten Kühen fehlt hingegen wegen der zur Geburt vorliegenden Normo- bzw. Hypercalcämie der Stimulus zum Ingangsetzen des eben dargestellten Reaktionszyklus. Nach dem physiologischen Abbau

des substituierten 1α -(OH) D_3 oder $1,25$ -(OH) $_2D_3$ verhindern die erhöhten Calciumkonzentrationen, die je nach verabreichter Dosis von zwei bis sieben Tagen (NAITO et al, 1987) bzw. bis 14 Tage p. appl. (BAR et al., 1985; SACHS et al., 1987) angehoben sind, einen erneuten PTH-Anstieg und damit eine Aktivierung der 1α -Hydroxylase. Die Normo- bzw. Hypercalcämie täuscht mithin ab dem 4.-5. Tag p. appl. eine positive Beeinflussung der Calciumhomöostase vor, da das im Blut vorhandene Calcium nicht zur Deckung des erhöhten Calciumbedarfs in der Hochlaktation ausreicht, wenn keine adäquaten $1,25$ (OH) $_2D_3$ -Konzentrationen zur Aktivierung der intestinalen Calciumresorption vorliegen. Das Auftreten einer Hypocalcämie bei prophylaktisch behandelten Färsen um den 9. Tag p.p. belegt des Weiteren, dass es durch den exogenen Eingriff in die Calciumhomöostase im peripartalen Zeitraum lediglich zu einer Verschiebung und sogar zu einer Verstärkung der physiologischen Reaktionsabläufe zur Deckung des erhöhten Calciumbedarfs beim Einsetzen der Milchsekretion bzw. in der Hochlaktation kommt (HOVE, 1986).

HORST et al. (2003) machten ähnliche Beobachtungen, denn bei Kühen, denen *S. glaucophyllum*-Blätter im Zeitraum um die Geburt verabreicht wurden, sank der Calciumspiegel im Blut dieser Tiere sechs bis acht Tage danach unter den Ausgangswert. Auch YAMAGISHI et al. konnten dies sowohl 2005 als auch 2009 feststellen, als sie Kühe mit $1,25$ (OH) $_2D_3$ behandelten, das sie entweder als intramuskuläre Injektion oder transdermal verabreichten. Dabei sank $1,25$ (OH) $_2D_3$ im Blut etwa 5 Tage nach der Behandlung.

Möglichkeiten, diese unerwünschte Nebenwirkung der prophylaktischen Anwendung von Vitamin D_3 und seinen Metaboliten zu eliminieren, sind derzeit nicht bekannt. Der theoretische Ansatzpunkt muss darin bestehen, in der Periode des höchsten Calciumbedarfs adäquate $1,25$ (OH) $_2D_3$ -Konzentrationen bzw. eine adäquate 1α -Hydroxylase zu garantieren, die dann zu einer entsprechenden Calciumresorption und Normocalcämie beitragen. Da erhöhte Konzentrationen sowohl von $1,25$ (OH) $_2D_3$ als auch von Calcium zu einer direkten Inhibierung der 1α -Hydroxylase und deshalb bei erhöhtem Calciumbedarf zu einer erneuten Hypocalcämie führen, müssen die körpereigenen Regulationsmechanismen umgangen werden. Bei parenteral verabreichten Depotpräparaten ist prinzipiell nur eine geringe Verbesserung zu erwarten, da zum Zeitpunkt des Ausklings der Wirkung die gleichen Probleme wie bei Präparaten ohne Depotwirkung zu erwarten sind. Lediglich das langsamere Ausklingen der Wirkung, vor allem auch das protrahierte Absinken der im

Vergleich zum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ länger erhöht bleibenden Calciumkonzentrationen, könnte eine Aktivierung der 1α -Hydroxylase ermöglichen. Erste Ergebnisse des Einsatzes eines 24-F- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Implantats von GOFF und HORST (1990) deuten an, dass bezüglich der Verlängerung der Wirkung von dieser Applikationsform Fortschritte zu erwarten sind.

Bei der oralen Verabreichung erfolgt nur eine teilweise Resorption des $1\alpha\text{-OHD}_3$ oder $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (HOVE und KRISTIANSEN, 1984; HOVE et al., 1983) und somit auch nur ein geringerer Anstieg der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen im Blut auf ca. ein Fünftel im Vergleich zur parenteralen Applikation. Diese geringere $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration führt zu einer schwächeren Hemmung der 1α -Hydroxylase. Die im Vergleich zur parenteralen Applikation nicht so deutlich angehobenen Calciumkonzentrationen werden vor allem durch eine lokale resorptionssteigernde Wirkung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hervorgerufen. Somit wären die Bedingungen gegeben, die eine verstärkte Inhibierung der 1α -Hydroxylase verhindern, so dass die Kuh den erhöhten Bedarf mit körpereigenen Mechanismen sichern kann. HOVE und KRISTIANSEN (1984) sowie HOVE (1986) konnten jedoch zeigen, dass auch nach der oralen Applikation von $1\alpha\text{-OHD}_3$ bzw. $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ ein zyklisches Verhalten der Calciumkonzentrationen im ersten Laktationsmonat induziert wird. Ob eventuelle Kombination von Depotpräparaten und der oralen Applikation dieses Problem lösen könnte, ist nicht bekannt.

3 Material und Methoden

3.1 Studienziel

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die Wirkung und Eignung von *Solanum glaucophyllum*, welches 1,25-Dihydroxycholecalciferol in glycosidischer Form enthält, zur Vorbeugung der Hypocalcämie und der Gebärpause im Rahmen eines Feldversuchs an Milchkühen zu prüfen. Hierzu wurde den Kühen ein Extrakt von *S. glaucophyllum* 24 bis 72 h vor der Geburt verabreicht und anschließend verschiedene Parameter im Blut und in der Milch bestimmt (= Solanum Gruppe). Als Vergleichsgruppe dienten Kühe, denen um und nach der Geburt insgesamt vier calciumhaltige Mineralfutterboli (Bovikalc®, Boehringer Ingelheim, Deutschland) zur Prophylaxe der Gebärpause appliziert wurden (= Bovikalc Gruppe). Zudem wurde bei den Untersuchungen eine dritte Gruppe von Kühen miteinbezogen, bei denen während der Geburt keine prophylaktischen Maßnahmen getroffen wurden (= Kontroll Gruppe).

3.2 Versuchsaufbau

Bei der Solanum Gruppe wurde den Kühen nach Möglichkeit das Präparat 72 bis 24 h vor der Geburt verabreicht. Der Grund für dieses Zeitintervall ist, dass KEHRLE (2011) in ihrer Doktorarbeit zeigte, dass der höchste Calciumwert im Blut 48 bis 72 Stunden nach Verabreichung eines solchen Extrakts erreicht wird. Sowohl durch Berechnung des Abkalbedatums (288 Tage nach der letzten Besamung) als auch durch die genaue Beobachtung der Geburtsanzeichen (Einfallen der kaudalen Partie der Beckenbänder, Erweichung der Bänder an der Schwanzspitze, Verschwinden der Fältelung der Labien, Quellung und Rötung der Vulva und Verlängerung der Rima vulvae) sollte dieser Zeitpunkt möglichst genau bestimmt werden. Für diese Versuchsgruppe standen 31 Kühe zur Verfügung. Kühe, bei denen die Geburt eingeleitet werden musste, sollten nicht in die Untersuchungen miteinbezogen werden. Es wurde eine Blutprobe unmittelbar vor der Bolusgabe und vier weitere Proben nach der Geburt genommen. Zudem wurden von sechs Kühen dieser Versuchsgruppe Milchproben untersucht.

Bei der Bovikalc Gruppe wurden die Boli gemäß Herstellerangaben vom Landwirt verabreicht (1. Bolus 12 bis 24 Stunden vor der Kalbung, 2. Bolus direkt nach der

Kalbung, 3. und 4. Bolus 12 und 24 Stunden nach der Kalbung). Hier standen 25 Kühe für den Versuch zur Verfügung. Auch in dieser Gruppe wurde eine Blutprobe vor Geburt sowie vier weitere danach genommen. Ebenso wurde die Milch von sechs Kühen der Bovikalc Gruppe untersucht.

In der Kontroll Gruppe wurden keine prophylaktischen Maßnahmen gegen das Milchfieber getroffen. Für diese Vergleichsgruppe standen 12 Kühe zur Verfügung. Die Anzahl und die Zeitpunkte der Blutentnahmen entsprachen denen der beiden anderen Gruppen, von fünf Kühen wurden ebenfalls Milchproben genommen.

3.3 Versuchstiere

Es standen insgesamt 68 trächtige Fleckviehkühe aus fünf verschiedenen landwirtschaftlichen Betrieben (Abkürzung der 5 Betriebe: B, F, H, M und S) im Landkreis Aichach-Friedberg zur Verfügung. Die Tiere wurden entweder in Anbindehaltung oder im Laufstall gehalten. Von diesen Kühen bekamen 31 das *S. glaucophlillum*-Präparat und 25 das Bovikalc® verabreicht. 12 Tiere blieben unbehandelt und dienten als Kontrollgruppe. Bei den Tieren handelte es sich sowohl um Kalbinnen als auch um Kühe, die eine oder mehrere Geburten aufwiesen, wobei versucht wurde diese im Hinblick auf die Anzahl der Laktationen bzw. des Alters möglichst gleichmäßig in die drei Gruppen einzuteilen. In den Tabellen 3.1, 3.2 und 3.3 werden das Alter, die Anzahl der Kalbungen, der BCS (body condition scoring), der Betrieb und die Haltungsform der Versuchstiere aufgelistet. Der Mittelwert (MW) des Alters der Solanum Gruppe lag bei 4,6 Jahren mit einer Standardabweichung (SA) von 2,3 Jahren. In der Bovikalc Gruppe war der MW 3,8 Jahre mit einer SA von 1,4 Jahren, bei der Kontroll Gruppe lag der MW bei 3,9 mit einer SA von 1,9 Jahren. Keine dieser Kühe war jemals zuvor an Milchfieber erkrankt.

Tabelle 3.1: Tiere der Solanum Gruppe: Alter, erwartete Kalbung, BCS, Betrieb und Haltungsform

| Kuh- Nummer | Alter in Jahren/ Monaten | Erwartete Kalbung | BCS | Betrieb | Haltungsform |
|----------------|-----------------------------|----------------------|------|---------|----------------|
| S 1 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 3,5 | M | Laufstall |
| S 2 | 4/ 4 | 3. Kalbung | 4 | M | Laufstall |
| S3 | 2/ 4 | 1. Kalbung | 3 | M | Laufstall |
| S 4 | 6/ 6 | 5. Kalbung | 4,25 | B | Laufstall |
| S 5 | 8/ 0 | 6. Kalbung | 3,75 | H | Laufstall |
| S 6 | 3/ 6 | 2. Kalbung | 4 | B | Laufstall |
| S 7 | 3/ 7 | 2. Kalbung | 3,5 | B | Laufstall |
| S 8 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 4 | M | Laufstall |
| S 9 | 3/ 4 | 2. Kalbung | 3,8 | H | Laufstall |
| S 10 | 4/ 9 | 3. Kalbung | 4 | M | Laufstall |
| S 11 | 3/ 9 | 2. Kalbung | 3,25 | B | Laufstall |
| S 12 | 4/ 6 | 3. Kalbung | 3,5 | F | Anbindehaltung |
| S 13 | 7/ 6 | 6. Kalbung | 3,25 | F | Anbindehaltung |
| S 14 | 6/ 7 | 5. Kalbung | 3,75 | S | Anbindehaltung |
| S 15 | 9/ 0 | 7. Kalbung | 4 | B | Laufstall |
| S 16 | 8/ 9 | 7. Kalbung | 3,75 | M | Laufstall |
| S 17 | 2/ 4 | 1. Kalbung | 3,25 | M | Laufstall |
| S 18 | 2/ 2 | 1. Kalbung | 3 | S | Anbindehaltung |
| S 19 | 5/ 5 | 4. Kalbung | 4 | B | Laufstall |
| S 20 | 9/ 1 | 7. Kalbung | 4 | F | Anbindehaltung |
| S 21 | 5/ 5 | 4. Kalbung | 3,75 | S | Anbindehaltung |
| S 22 | 2/ 6 | 1. Kalbung | 3 | H | Laufstall |
| S 23 | 2/ 2 | 1. Kalbung | 3 | F | Anbindehaltung |

| | | | | | |
|------|-------|------------|------|---|----------------|
| S 24 | 7/ 11 | 6. Kalbung | 4,25 | H | Laufstall |
| S 25 | 2/ 0 | 1. Kalbung | 3 | S | Anbindehaltung |
| S 26 | 2/ 3 | 1. Kalbung | 3,25 | F | Anbindehaltung |
| S 27 | 2/ 2 | 1. Kalbung | 3 | F | Anbindehaltung |
| S 28 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 3,5 | S | Anbindehaltung |
| S 29 | 2/ 4 | 1. Kalbung | 3 | S | Anbindehaltung |
| S 30 | 5/ 7 | 4. Kalbung | 3,75 | H | Laufstall |
| S 31 | 5/ 1 | 4. Kalbung | 4 | H | Laufstall |

Tabelle 3.2: Tiere der Bovikalc Gruppe: Alter, erwartete Kalbung, BCS, Betrieb und Haltungsform

| Kuh- Nummer | Alter in Jahren/ Monaten | Erwartete Kalbung | BCS | Betrieb | Haltungsform |
|----------------|-----------------------------|----------------------|------|---------|----------------|
| B 1 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 3,5 | M | Laufstall |
| B 2 | 4/ 3 | 3. Kalbung | 4 | M | Laufstall |
| B 3 | 2/ 5 | 1. Kalbung | 3,75 | F | Anbindehaltung |
| B 4 | 2/ 2 | 1. Kalbung | 3,5 | H | Laufstall |
| B 5 | 2/ 0 | 1. Kalbung | 3,5 | B | Laufstall |
| B 6 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 4 | M | Laufstall |
| B 7 | 2/ 4 | 1. Kalbung | 3,75 | F | Anbindehaltung |
| B 8 | 5/ 6 | 4. Kalbung | 4 | B | Laufstall |
| B 9 | 5/ 8 | 4. Kalbung | 4,25 | H | Laufstall |
| B 10 | 3/ 6 | 2. Kalbung | 4 | B | Laufstall |
| B 11 | 7/ 0 | 5. Kalbung | 3,75 | F | Anbindehaltung |
| B 12 | 3/ 10 | 2. Kalbung | 3,5 | S | Anbindehaltung |
| B 13 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 4 | S | Anbindehaltung |
| B 14 | 3/ 6 | 2. Kalbung | 4 | S | Anbindehaltung |

| | | | | | |
|------|------|------------|------|---|----------------|
| B 15 | 2/ 5 | 1. Kalbung | 3,5 | F | Anbindehaltung |
| B 16 | 2/ 1 | 1. Kalbung | 3,25 | S | Anbindehaltung |
| B 17 | 3/ 9 | 2. Kalbung | 3,75 | S | Anbindehaltung |
| B 18 | 4/ 2 | 3. Kalbung | 4 | F | Anbindehaltung |
| B 19 | 3/ 4 | 2. Kalbung | 3,75 | M | Laufstall |
| B 20 | 4/ 4 | 3. Kalbung | 4,25 | M | Laufstall |
| B 21 | 4/ 5 | 3. Kalbung | 4 | H | Laufstall |
| B 22 | 4/ 6 | 3. Kalbung | 3,75 | H | Laufstall |
| B 23 | 4/ 2 | 3. Kalbung | 4 | B | Laufstall |
| B 24 | 7/ 6 | 6. Kalbung | 4,5 | B | Laufstall |
| B 25 | 3/ 0 | 2. Kalbung | 4 | H | Laufstall |

Tabelle 3.3: Tiere der Kontroll Gruppe: Alter, erwartete Kalbung, BCS, Betrieb und Haltungsform

| Kuh- Nummer | Alter in Jahren/ Monaten | Erwartete Kalbung | BCS | Betrieb | Haltungsform |
|----------------|-----------------------------|----------------------|------|---------|----------------|
| N 1 | 2/ 4 | 1. Kalbung | 3,25 | H | Laufstall |
| N 2 | 2/ 5 | 1. Kalbung | 3 | H | Laufstall |
| N 3 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 3,75 | M | Laufstall |
| N 4 | 3/ 2 | 3. Kalbung | 3,5 | F | Anbindehaltung |
| N 5 | 4/ 5 | 3. Kalbung | 3,5 | F | Anbindehaltung |
| N 6 | 3/ 0 | 2. Kalbung | 4 | M | Laufstall |
| N 7 | 8/ 11 | 7. Kalbung | 4 | S | Anbindehaltung |
| N 8 | 6/ 1 | 5. Kalbung | 4,25 | S | Anbindehaltung |
| N 9 | 2/ 3 | 1. Kalbung | 3,25 | S | Anbindehaltung |
| N 10 | 4/ 0 | 3. Kalbung | 4 | B | Laufstall |
| N 11 | 4/ 3 | 3. Kalbung | 3,75 | B | Laufstall |

| | | | | | |
|------|------|------------|-----|---|-----------|
| N 12 | 3/ 5 | 2. Kalbung | 3,5 | B | Laufstall |
|------|------|------------|-----|---|-----------|

3.4 Testsubstanzen

3.4.1 *Solanum glaucophyllum*

Die Solanum-Testsubstanz setzt sich aus drei Komponenten zusammen. Zwei dieser Komponenten enthalten das Gemisch eines wässrigen Extrakts aus der Pflanze *Solanum glaucophyllum* (Herbonis AG, 4302 August, Schweiz) in einer freien Form bzw. in einer retardierten Form, in die das Polymer Eudragit eingearbeitet ist, das bei Kontakt mit dem Pansensaft aufquillt und so den gut löslichen Extrakt freigibt. Beide Solanum-Komponenten liegen in Tablettenform vor und enthalten pro 10 mg 500 ng analytisch bestimmtes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in *S. glaucophyllum* liegt in glycosidisch gebundener Form vor und muss im Pansen zuerst gespalten werden, bevor das eigentliche $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ frei wird. Bei der 3. Komponente handelt es sich um Calcium-Magnesiumcarbonat (Dolomit), das ebenfalls in Tablettenform vorliegt und pro Tablette 120 mg Calcium und 60 mg Magnesium als Carbonat enthält.

3.4.2 Bovikalc®

Bei der Bovikalc Testsubstanz handelt es sich um ein zur Prophylaxe des Milchfiebers anerkanntes Präparat der Firma Boehringer Ingelheim. Dieser Mineralfutterbolus, 190 g schwer, enthält Wasser (14%), Calciumchlorid (58%), Calciumsulfat (23%) und einen Überzug (E484), wobei sich das Calciumchlorid innerhalb von 30 Minuten im Pansen auflöst, während das Calciumsulfat langsam im Pansen freigesetzt wird. Diese zwei anorganischen Calcium-Komponenten erzeugen wie bei der Verfütterung von sauren Salzen eine leichte Ansäuerung des Blutes, sowie eine Absenkung des Harn-pH-Wertes. Dies bewirkt eine schnellere Calciumaufnahme aus dem Darm und über die Niere und zudem eine Mobilisierung der körpereigenen Calciumreserven aus den Knochen. Die Verabreichung des Präparats erfolgte nach Herstellerangaben. Hierbei wurde der 1. Bolus 12 bis 24 Stunden vor der Kalbung, der 2. Bolus direkt nach der Kalbung verabreicht. Der

3. und 4. Bolus wurden 12 und 24 Stunden nach der Kalbung gegeben. Die Boli wurden von dem betreffenden Landwirt mittels eines Boluseingebers den Kühen peroral zugeführt.

3.5 Dosierung und Applikation des Solanumpräparats

Die Dosierung wurde auf 15 mg Solanumpräparat pro kg Körpergewicht (KGW) und Tier festgelegt. Da es einerseits in der Feldstudie nicht möglich war jede Kuh einzeln zu wiegen und anschließend für jede Kuh die genaue Dosis herzustellen und man andererseits eine praxistaugliche Menge finden wollte, wurde für jede Kuh ein Gewicht von 700 kg angenommen. Somit bekam jedes Tier 10.500 mg Solanumpräparat verabreicht. Die in dieser Studie verwendeten Substanzen enthalten 500 ng analytisch bestimmtes $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pro 10 mg Solanumpräparat. Somit erhielt jede Kuh umgerechnet 0,525 mg $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Zudem wurden pro Tier 20 Tabletten Dolomit beigefügt, die 2400 mg Calcium und 1200 mg Magnesium enthalten.

Um einzelne Tabletten an die Rinder verabreichen zu können, wurde die abgewogene Menge in eine Hartgelatine kapsel (CAPSULA GmbH, Ratingen) aus Schweinegelatine, mit einem Volumen von 23,9 ml, einer Länge von 7 cm und einem Durchmesser von 2,2 cm abgefüllt (siehe Bild 3.1). Pro Tier und Dosis benötigte man 2 Kapseln. Zur Applikation der Kapsel wurde der Boluseingebber V-Grip Bolus Dispenser No 64322® (GENESIS Manufacturing Ltd., Melksham, England) verwendet. Bis die Hartgelatine kapsel im Pansensaft vollständig geöffnet ist und sich der Inhalt entleert hat, vergeht eine Zeit von etwa 17 Minuten (KEHRLE, 2011).



Abbildung 3-1: Bolus des *S. glaucophyllum*-Präparats

3.6 Probenentnahme

3.6.1 Blutprobenentnahme

Das Blut wurde aus der *V. coccygea* entnommen. Dafür wurde das Tier entweder mit einem Halfter oder im Fressgitter fixiert, der Schwanz durch den Landwirt senkrecht gestellt und die Vene mittels einer auf ein Serumröhrchen (SARSTEDT Monovette) aufgesteckten Kanüle punktiert (18 G Kanüle, B. Braun). Das Volumen betrug 9 ml. Aus Sicherheitsgründen wurde bei manchen Tieren das Blut aus der *V. jugularis sinistra* bzw. *extra* entnommen. Hierfür wurde das Tier mit einem Kopfstrickhalfter fixiert, der Hals gestreckt und die Vene mittels Daumen gestaut und punktiert. Die Zeitpunkte der Blutprobenentnahmen wurden folgendermaßen festgelegt:

1. Blutentnahme: 24-72 h a.p.
2. Blutentnahme: 0-24 h p.p.
3. Blutentnahme: 3 Tage \pm 12h p.p.
4. Blutentnahme: 5 Tage \pm 12h p.p.
5. Blutentnahme: 7 Tage \pm 12h p.p.

Nach der Gerinnung des Blutes bei Raumtemperatur wurden die Proben 10 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Überstehendes, klares Serum wurde in Eppendorfcups abpipettiert. Das Serum wurde bis zur weiteren Untersuchung bei -18°C gelagert.

3.6.2 Milchprobenentnahme

Bei der Milchentnahme wurde ein Viertel des Euters der Kühe zuerst vier bis fünf Mal per Hand angemolken, anschließend 9 ml Milch in ein Serumproberöhrchen gemolken. Die Zeitpunkte der Entnahme waren identisch mit denen der 2., 3., 4. und 5. Blutentnahme.

Die Milchproben wurden dann bis zur weiteren Untersuchung bei -18°C gelagert.

3.7 Untersuchte Parameter

3.7.1 Serum

Calcium, Kalium und Natrium

Der Calciumspiegel im Serum wurde mit Hilfe eines Flammenphotometers (Efox 5053, EPPENDORF, Hamburg) bestimmt. Dabei wurden 0,5 ml jeder einzelnen Serumprobe mit 0,5 ml bidestilliertem Reinstwasser (Reinstwasseranlage der Serie ULTRA CLEAR, SG WASSERAUFBEREITUNG UND REGENERIERSTATION GmbH, Barsbüttel) verdünnt und anschließend mit dem Vortexer homogenisiert. Dann wurde mit Hilfe eines Dual Diluters die Probe 1:20 mit einer 1% igen Lithiumchloridlösung (Art. Nr. 0030 358.007, EPPENDORF) verdünnt und mit Acetylen verbrannt. Die Intensität der entsprechenden Wellenlänge war direkt proportional zum Calciumgehalt der Probe. Ebenso wurde bei jeder Messung die Kalium- und Natriumkonzentration der entsprechenden Probe mitbestimmt.

Phosphor

Die Bestimmung des Serumphosphorspiegels erfolgte an einem Spektralphotometer (GENESYS 10 UV, Thermo Spectronic; USA). Für diese Messung musste die Probe zuerst aufbereitet werden. So wurden 100 μl der Serumprobe mit 2 ml Trichloressigsäure gemischt, mit einem Vortexer homogenisiert und anschließend 10 Minuten bei 3000

Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Danach wurde 1 ml der zentrifugierten Probenaufbereitung mit 2 ml einer Mischung aus Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadatlösung (Mischungsverhältnis 1:1) in einem PP-Rundbodenröhrchen gemischt. Nach einer Inkubationszeit von 10 min wurden die aufbereiteten Proben in Messküvetten (Plastibrand Einmalküvetten 2,5 ml makro PS, Art. Nr. 759005, BRAND, Wertheim) abgefüllt und nach einer Blindwerteinstellung bei 336 nm gemessen. Der Phosphatgehalt in mmol/l ergab sich aus folgender Formel:

$$P \text{ (mmol/l)} = (\text{Messwert} * 10,5 / 0,34) * 0,323$$

Bei dem Wert 10,5 handelt es sich um einen empirischen Faktor und der Wert 0,34 g/mmol stellt die Standardkonzentration dar.

Magnesium

Die Bestimmung des Serummagnesiumspiegels erfolgte am Atomabsorptionsspektrometer (AAS, A-Analyt 800, PERKIN ELMER; Rodgau-Jügesheim). Dabei wurden die Serumproben mit der hundertfachen Menge Reinstwasser verdünnt und in 10 ml- PP-Rundbodenröhrchen aliquotiert. Anschließend wurden die Einwaagen der einzelnen Proben und die Verdünnungen in das Programm (Winlab 32 for AA) eingegeben und die Magnesiumwerte berechnet. Als Mg-Standardlösung diente Magnesiumnitrat in Salpetersäure (0,5mmol/l, Art. Nr. 1.19788, Merck, Darmstadt). Das Prinzip der AAS beruht darauf, dass die verschiedenen Elemente im elektromagnetischen Feld typische Absorptionslinien aufweisen. Wird nun eine Flamme mit der zu analysierenden Lösung besprüht, werden bestimmte Wellenlängen der Flamme von den Elementen der Lösung absorbiert. Hinter der Flamme wird nun gemessen, wieviel des eingestrahnten Lichts dieser bestimmten Wellenlänge absorbiert worden ist. Daraus kann dann die Konzentration in der Lösung bestimmt werden.

1,25(OH)₂D₃-Gehalt

Die Bestimmung des 1,25(OH)₂D₃ im Serum erfolgte durch einen kompetitiven Enzym-Immuno-Assay. Diese Analyse wurde von der Firma HERBONIS AG, Augst, Schweiz durchgeführt. Nach Vorinkubation bindet ein monoklonaler Detektionsantikörper das 1,25(OH)₂D₃ im Serum. Durch die Zugabe eines weiteren Peroxidase-markierten

Antikörpers entsteht eine chromogene Verbindung, die dann photometrisch gemessen wird. Aus Kostengründen wurden die Serumproben von zwei bis drei Tieren pro Versuchsgruppe und Blutentnahme gepoolt.

3.7.2 Milch

Die Analyse der Milchproben wurde ebenfalls von der Firma HERBONIS AG, Augst, Schweiz durchgeführt. Dabei wurde der Gehalt an Calcium, Phosphor und Magnesium in der Milch photometrisch am MIRA-PLUS-Analyseautomaten bestimmt.

Für die Calciumbestimmung wurden 10 μl der Milchprobe mit 250 μl Aethanolamin-Puffer und mit 95 μl o-Kresolphthalein-Komplexon vorverdünnt. Bei einer Hauptwellenlänge von 570 nm wurde anschließend die Extinktion im MIRA gemessen. Dabei ist die Farbintensität direkt proportional zur Calciumkonzentration.

Bei der Phosphorbestimmung wurden 4 μl der Milchprobe mit 250 μl Aethanolamin-Puffer und 95 μl o-Kresolphthalein-Komplexon vorverdünnt. Anschließend wurde bei 340 nm (UV-Bereich) Hauptwellenlänge die Extinktions im Photometer gemessen.

Für die Magnesiumbestimmung wurden 4 μl der Milchprobe mit 100 μl Trisaminocaprinsäure und 95 μl Xylidylblau versetzt und dann bei 550 nm Hauptwellenlänge die Extinktion im MIRA gemessen.

3.8 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SIGMA STAT, Version 3.0, SYSTAT SOFTWARE Inc., Richmond, CA, USA. Zur Beurteilung der Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen wurden der t-Test, sowie der Mann-Whitney rank sum-Test herangezogen. Die Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen in dieser Arbeit wurden als Mittelwert (MW) mit der dazugehörigen Standardabweichung (SD) angegeben. Um signifikante Unterschiede darstellen zu können, wurde der p-Wert ermittelt. Dabei steht p für die Irrtumswahrscheinlichkeit, d.h. wenn $p < 0,05$ ist, liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%. P-Werte $< 0,05$ werden als signifikant, p-Werte $< 0,01$ als hoch signifikant und p-Werte $< 0,001$ als höchst signifikant bezeichnet.

4 Ergebnisse

Insgesamt bekamen 31 Rinder das Solanum Präparat verabreicht. Von dieser Solanum Gruppe konnten 8 Tiere nicht in die Statistik aufgenommen werden, weil bei zwei Kühen die Geburt auf Wunsch des Besitzers eingeleitet wurde und fünf Kühe später als 72 Stunden nach der Verabreichung des Präparats gekalbt haben. Zudem ist ein Tier der Solanum Gruppe innerhalb des Versuchszeitraums verendet. Der Ausschluss dieser acht Tiere stand nicht im Zusammenhang mit der Gabe von *S. glaucophyllum*. Die Laborwerte und die klinischen Erscheinungen dieser acht Tiere werden am Ende dieses Kapitels gesondert dargestellt. Somit stehen 23 Tiere der Solanum Gruppe, 25 Tieren der Bovikalc Gruppe und 12 Tieren der Kontroll Gruppe gegenüber.

4.1 Klinische Erscheinungen

In der Solanum Gruppe (n= 23) und in der Kontroll Gruppe (n= 12) kam kein Tier im Versuchszeitraum zum Festliegen, auch konnten keine anderen Erkrankungen wie Nachgeburtsverhalten, Mastitiden oder Labmagenverlagerungen beobachtet werden.

In der Bovikalc Gruppe kam eine Kuh einen Tag p.p. zum Festliegen. Daraufhin wurde sie mit 500 ml einer 38% Calciumgluconat-Lösung und 500 ml einer 40% Glucose-Lösung infundiert, sie stand 2 Stunden nach der Therapie wieder auf. Der Calcium-Wert im Serum von dieser Kuh war am Tag der Geburt 2,10 mmol/l bzw. zwei Tage p.p. 2,30 mmol/l, Phosphor lag bei 0,60mmol/l bzw. 0,67 mmol/l. Ansonsten konnten auch in dieser Gruppe keine weiteren Erkrankungen beobachtet werden.

4.2 Laborchemische Parameter

4.2.1 Parameter im Serum

Calciumgehalt

Tabelle 4.1 zeigt den Calciumgehalt der drei Versuchsgruppen im Serum, wobei die Mittelwerte (MW) und die Standardabweichungen (SA) angegeben sind. Bei der 1. Probenentnahme vor der Geburt lagen alle Werte der drei Gruppen im Referenzbereich zwischen 2,30 und 2,80 mmol/l (KRAFT & DÜRR, 2005) und wiesen keinen signifikanten

Unterschied untereinander auf. In der Solanum Gruppe (n=23) stieg dann der Calciumwert bei der 2. Blutentnahme (innerhalb der ersten 24 h nach der Geburt) um 21% von 2,51 auf 3,03 mmol/l und wies somit einen höchst signifikanten Unterschied ($p \leq 0,001$) sowohl gegenüber der Bovikalc Gruppe (n=25) als auch der Kontroll Gruppe (n=12) auf, bei denen der Calciumgehalt leicht zwischen 6 und 9% sank. Bei der folgenden Blutentnahme (3 Tage \pm 12h p.p.) lag der Calciumwert der Solanum Gruppe immer noch bei 2,69 mmol/l, während die Werte der zwei anderen Gruppen wieder ihren Ausgangswert erreicht hatten. Somit war bei der Solanum Gruppe ein hoch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,01$) gegenüber den zwei anderen Gruppen erkennbar. Bei der 4. und 5. Blutentnahme (5 Tage \pm 12h p.p. und 7 Tage \pm 12h p.p.) kehrten die Werte der Versuchsgruppen auf ihre Ausgangswerte zurück, wobei die Bovikalc Gruppe bei der 4. Entnahme einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$) gegenüber der Kontroll Gruppe aufwies.

Tabelle 4.1: Calciumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW \pm SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll MW \pm SA n=12 | Bovikalc MW \pm SA n=25 | Solanum MW \pm SA n=23 |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| 24-72 h a.p. | 2,34 \pm 0,25 | 2,39 \pm 0,13 | 2,51 \pm 0,24 |
| 0-24 h p.p. | 2,13 \pm 0,20 | 2,25 \pm 0,27 | 3,03 \pm 0,34 <u>B</u> <u>C</u> |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 2,32 \pm 0,19 | 2,37 \pm 0,27 | 2,69 \pm 0,42 <u>B</u> <u>C</u> |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 2,31 \pm 0,17 | 2,49 \pm 0,22 <u>c</u> | 2,47 \pm 0,33 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 2,31 \pm 0,16 | 2,43 \pm 0,17 | 2,45 \pm 0,34 |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

Phosphorgehalt

Tabelle 4.2 zeigt die Serumphosphorwerte in mmol/l (MW \pm SA). Der Referenzbereich für den Phosphorgehalt im Serum liegt zwischen 1,60- 2,30 mmol/l (KRAFT & DÜRR, 2005).

Vor der Geburt lagen die Phosphorwerte der drei Gruppen innerhalb dieses Bereichs. Bei der 2. Blutentnahme (0-24h p.p.) stieg der Wert bei der Solanum Gruppe bereits um 44% an, zugleich sanken die Phosphorgehalte in der Bovikalc Gruppe und der Kontroll Gruppe um etwa 30%, so dass bei der Solanum Gruppe sowohl gegenüber der Bovikalc Gruppe, als auch gegenüber der Kontroll Gruppe höchst signifikante Werte ($p \leq 0,001$) zu sehen sind. Ab der 3. Probenentnahme (3 Tage \pm 12h p.p.) stiegen aber die Phosphorwerte der Bovikalc Gruppe und der Kontroll Gruppe wieder an, so dass sie bei der 5. Blutentnahme fast ihre Ausgangswerte erreichten. Die Phosphorwerte der Solanum Gruppe sanken bei der 3. Blutentnahme auf 2,32 mmol/l ab und wiesen gegenüber der Bovikalc Gruppe einen höchst signifikanten Unterschied ($p \leq 0,001$) auf, gegenüber der Kontroll Gruppe einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$). Bei der 4. Blutentnahme (5 Tage \pm 12h p.p.) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu sehen, alle Werte lagen im Referenzbereich. Die Werte der Solanum Gruppe sanken bei der 5. Probenentnahme (7 Tage \pm 12h p.p.) noch weiter auf einen Wert von 1,58 mmol/l ab und zeigten einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$) verglichen mit der Bovikalc Gruppe.

Tabelle 4.2: Phosphorwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW \pm SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll MW \pm SA n=12 | Bovikalc MW \pm SA n=25 | Solanum MW \pm SA n=23 |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 24-72 h a.p. | 2,10 \pm 0,36 | 1,95 \pm 0,30 | 1,86 \pm 0,52 |
| 0-24 h p.p. | 1,53 \pm 0,50 | 1,31 \pm 0,30 | 2,54 \pm 0,55 <u>B C</u> |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 1,80 \pm 0,63 | 1,51 \pm 0,35 | 2,32 \pm 0,68 <u>B c</u> |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 1,81 \pm 0,42 | 1,77 \pm 0,32 | 1,86 \pm 0,55 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 1,89 \pm 0,46 | 1,85 \pm 0,35 | 1,58 \pm 0,49 b |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

Magnesiumgehalt

Der Referenzbereich des Serummagnesiumgehalts liegt nach KRAFT und DÜRR (2005) zwischen 0,80 und 1,30 mmol/l. In Tabelle 4.3 sind die Serummagnesiumwerte (MW ± SA) während des Versuchszeitraums dargestellt. Alle Mittelwerte lagen im Referenzbereich. Nur bei der Solanum Gruppe sank der Magnesiumwert bei der 2. Blutentnahme um 10 % auf 0,81 mmol/l und ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zur Kontroll Gruppe wurde erkennbar. Dieser Wert stieg aber bei den folgenden Blutproben wieder. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4.3: Magnesiumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW ± SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll MW ± SA n=12 | Bovikalc MW ± SA n=25 | Solanum MW ± SA n=23 |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 24-72 h a.p. | 0,90 ± 0,15 | 0,88 ± 0,15 | 0,90 ± 0,15 |
| 0-24 h p.p. | 0,94 ± 0,17 | 0,88 ± 0,15 | 0,81 ± 0,15 c |
| 3 Tage ± 12h p.p. | 0,87 ± 0,13 | 0,83 ± 0,15 | 0,87 ± 0,15 |
| 5 Tage ± 12h p.p. | 0,87 ± 0,13 | 0,84 ± 0,08 | 0,90 ± 0,16 |
| 7 Tage ± 12h p.p. | 0,90 ± 0,12 | 0,88 ± 0,10 | 0,93 ± 0,17 |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

Natriumgehalt

Tabelle 4.4 zeigt den Serumnatriumgehalt während des Versuchszeitraums. Die Werte befinden sich nahezu alle im Referenzbereich, der für Rinder zwischen 135- 157 mmol/l liegt (KRAFT & DÜRR, 2005). Lediglich die Bovikalc Gruppe wies bei der 3. Blutentnahme (3 Tage ± 12h p.p.) bzw. die Solanum Gruppe bei der 5. Blutentnahme (7

Tage \pm 12h p.p.) einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$) gegenüber der Kontroll Gruppe auf.

Tabelle 4.4: Natriumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW \pm SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll | Bovikalc | Solanum |
|------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| | MW \pm SA n=12 | MW \pm SA n=25 | MW \pm SA n=23 |
| 24-72 h a.p. | 154 \pm 5,9 | 155 \pm 5,7 | 154 \pm 9,6 |
| 0-24 h p.p. | 154 \pm 3,5 | 157 \pm 8,5 | 159 \pm 10,5 |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 152 \pm 3,7 | 158 \pm 7,8 c | 158 \pm 13,9 |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 151 \pm 1,8 | 157 \pm 8,6 | 155 \pm 11,7 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 151 \pm 1,8 | 155 \pm 8,8 | 157 \pm 10,8 c |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

Kaliumgehalt

Tabelle 4.5 zeigt die Serumkaliumwerte der Gruppen über den Versuchszeitraum. Alle Werte befanden sich zu jedem Zeitpunkt im oberen Referenzbereich, der mit 3,5- 4,5 mmol/l für Rinder angegeben wird (KRAFT & DÜRR, 2005). Die Werte schwankten im Versuchszeitraum zwischen 4,29- 4,64 mmol/l. Die Solanum Gruppe zeigte lediglich bei der 2. Blutentnahme (0 -24h p.p.) einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$) gegenüber der Kontroll Gruppe.

Tabelle 4.5: Kaliumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW \pm SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll MW \pm SA n=12 | Bovikalc MW \pm SA n=25 | Solanum MW \pm SA n=23 |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 24-72 h a.p. | 4,47 \pm 0,36 | 4,47 \pm 0,36 | 4,35 \pm 0,46 |
| 0-24 h p.p. | 4,29 \pm 0,23 | 4,61 \pm 0,38 | 4,59 \pm 0,48 c |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 4,44 \pm 0,28 | 4,64 \pm 0,33 | 4,35 \pm 0,46 |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 4,38 \pm 0,47 | 4,56 \pm 0,36 | 4,38 \pm 0,43 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 4,30 \pm 0,44 | 4,51 \pm 0,40 | 4,52 \pm 0,53 |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

1,25(OH)₂D₃-Gehalt

In Tabelle 4.6 sind die Werte des 1,25(OH)₂D₃ im Serum während des Versuchszeitraums dargestellt. Da die Proben von zwei bis drei Tieren pro Versuchsgruppe gepoolt wurden, konnten weder Standardabweichungen noch signifikante Unterschiede angegeben werden. Die Konzentration des 1,25(OH)₂D₃ im Serum liegt beim Rind normalerweise bei 20 bis 100 pg/ml (Sachs et al., 1987). In der Solanum Gruppe stieg der 1,25(OH)₂D₃-Wert von 40,17 pg/ml um 261% auf 145,13 pg/ml bei der 2. Blutentnahme an, sank aber dann bei den drei folgenden Probenentnahmen rasch wieder auf den Ausgangswert ab. Bei der Bovikalc Gruppe erhöhte sich der Wert zwar fast um das Doppelte von 40,51 pg/ml auf 68,28 pg/ml bei der 3. Blutentnahme, fiel in den beiden folgenden Messungen aber wieder ab. Insgesamt lagen jedoch alle Werte dieser Gruppe im Referenzbereich. Auch in der Kontroll Gruppe stieg der 1,25(OH)₂D₃-Wert von 23,60 pg/ml auf das Doppelte bei der 2. Blutentnahme an, sank aber dann auch wieder ab. Auch hier lagen sämtliche Werte innerhalb des Referenzbereichs.

Tabelle 4.6: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Werte der drei Versuchsgruppen im Serum in pg/ml

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll | Bovikalc | Solanum |
|------------------------------|----------|----------|---------|
| 24-72 h a.p. | 23,60 | 40,00 | 40,17 |
| 0-24 h p.p. | 57,03 | 40,51 | 145,13 |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 54,78 | 68,28 | 51,24 |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 26,70 | 62,36 | 49,76 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 34,80 | 51,25 | 39,28 |

4.2.2 Parameter in der Milch

Tabelle 4.7 zeigt die Calciumwerte in mmol/l der drei Versuchsgruppen im Kolostrum bzw. in der Milch. Dabei wurden von sechs Kühen der Solanum Gruppe, von sechs Kühen der Bovikalc Gruppe und von fünf Kühen der Kontroll Gruppe Milchproben gewonnen. In jeder der drei Gruppen sanken die Calciumwerte während des gesamten Versuchszeitraums um 30 bis 39% ab. ENGELHARDT und BREVES (2000) geben für Milch beim 1. Gemelk einen Calciumwert von 49,9 mmol/l, beim 10. Gemelk einen Wert von 32,4 mmol/l und in der reifen Milch einen Wert von 29,9 mmol/l an. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Tabelle 4.7: Calciumwerte der drei Versuchsgruppen in der Milch in mmol/l (MW \pm SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll | Bovikalc | Solanum |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | MW \pm SA n=5 | MW \pm SA n=6 | MW \pm SA n=6 |
| 0-24 h p.p. | 61,9 \pm 13,6 | 73,0 \pm 24,1 | 68,3 \pm 18,7 |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 53,3 \pm 6,8 | 49,3 \pm 9,1 | 49,7 \pm 10,2 |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 47,9 \pm 11,2 | 45,8 \pm 8,0 | 43,1 \pm 3,9 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 43,3 \pm 9,1 | 44,8 \pm 7,0 | 48,3 \pm 15,4 |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

In Tabelle 4.8 sind die Phosphorwerte in mmol/l der drei Versuchsgruppen im Kolostrum bzw. in der Milch dargestellt. Die Phosphorwerte der einzelnen Gruppen fielen über den Versuchszeitraum hinweg um 17 bis 28% ab. ENGELHARDT und BREVES (2000) geben für Milch beim 1. Gemelk einen Phosphorwert von 61,4 mmol/l, beim 10. Gemelk einen Wert von 38,7 mmol/l und in der reifen Milch einen Wert von 32,3 mmol/l an. Auch in Bezug auf die Phosphorwerte weisen die drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied untereinander auf.

Tabelle 4.8: Phosphorwerte der drei Versuchsgruppen in der Milch in mmol/l (MW \pm SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll MW \pm SA n=5 | Bovikalc MW \pm SA n=6 | Solanum MW \pm SA n=6 |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 0-24 h p.p. | 34,7 \pm 6,6 | 44,8 \pm 14,4 | 40,4 \pm 8,7 |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 36,7 \pm 4,2 | 28,1 \pm 6,6 | 29,5 \pm 4,0 |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 33,3 \pm 7,5 | 28,1 \pm 7,1 | 30,3 \pm 2,5 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 28,6 \pm 7,1 | 32,3 \pm 6,3 | 32,1 \pm 7,1 |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

Tabelle 4.9 zeigt die Magnesiumwerte in mmol/l im Kolostrum bzw. in der Milch der drei Versuchsgruppen. Wie bereits bei den Calcium- und Phosphorwerten fielen auch die Magnesiumwerte innerhalb jeder Gruppe stark ab (um 45 bis 65%). Diesen drastischen Abfall stellten auch ENGELHARDT und BREVES (2000) fest, nämlich beim 1. Gemelk hatten sie noch einen Wert von 12,3 mmol/l, beim 10. Gemelk einen Wert von 6,2 mmol/l und bei der reifen Milch einen Wert von nur noch 4,9 mmol/l. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen konnten auch hier nicht ermittelt werden.

Tabelle 4.9: Magnesiumwerte der drei Versuchsgruppen in der Milch in mmol/l (MW \pm SA)

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kontroll MW \pm SA n=5 | Bovikalc MW \pm SA n=6 | Solanum MW \pm SA n=6 |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 0-24 h p.p. | 19,9 \pm 9,2 | 25,1 \pm 7,3 | 22,1 \pm 8,4 |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 12,4 \pm 4,5 | 20,9 \pm 9,6 | 16,0 \pm 11,6 |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 9,3 \pm 6,5 | 13,6 \pm 3,1 | 12,0 \pm 7,8 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 10,9 \pm 6,5 | 10,1 \pm 4,0 | 7,7 \pm 3,5 |

a ($p \leq 0,05$) **A** ($p \leq 0,01$) **A** ($p \leq 0,001$) vs. Solanum Gruppe

b ($p \leq 0,05$) **B** ($p \leq 0,01$) **B** ($p \leq 0,001$) vs. Bovikalc Gruppe

c ($p \leq 0,05$) **C** ($p \leq 0,01$) **C** ($p \leq 0,001$) vs. Kontroll Gruppe

4.3 Ergebnisse der acht ausgeschlossenen Kühe

Von den 31 Kühen der Solanum Gruppe konnten acht Tiere nicht in die Statistik aufgenommen werden, weil bei zwei Kühen die Geburt auf Wunsch des Besitzers eingeleitet wurde und fünf Kühe später als 72 Stunden nach der Verabreichung des Präparats gekalbt haben. Zudem ist ein Tier der Solanum Gruppe innerhalb des Versuchszeitraums verendet.

Tabelle 4.10 zeigt die Calcium- bzw. Phosphorwerte der beiden Kühe (Kuh Solanum Nr. 6 und 7), bei denen die Geburt auf Wunsch des Besitzers eingeleitet wurde, da der Verdacht auf ein großes Kalb bestand. Die Calciumwerte der Kühe lagen während des Versuchszeitraums alle annähernd im Referenzbereich, bis auf die 3. Probe der Kuh Nr. 7 mit einem Wert von 3,42 mmol/l. Auch ist der Phosphorwert bei dieser Probe auf 4,23 mmol/l erhöht. Die Magnesium-, Kalium- und Natriumwerte lagen bei diesen Tieren alle im Referenzbereich. Zudem konnten keine Erkrankungen festgestellt werden. Zwar würde man durch die Geburtseinleitung der Schwierigkeit der Bestimmung des Geburtszeitpunktes aus dem Weg gehen. So erzielten z.B. YAMAGISHI et al. (2005) bei

einer Gruppe von Kühen, denen synthetisches $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verabreicht und gleichzeitig die Geburt eingeleitet wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe gute Ergebnisse hinsichtlich des Calciumspiegels im Blut, aber durch die Einleitung mit Prostaglandinen wird das Risiko von Nachgeburtverhalten sehr stark erhöht.

Tabelle 4.10: Calcium- und Phosphorwerte im Serum der Kühe mit eingeleiteter Geburt in mmol/l

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kuh Solanum Nr.6 Ca-Wert in mmol/l | Kuh Solanum Nr.7 Ca-Wert in mmol/l | Kuh Solanum Nr.6 P-Wert in mmol/l | Kuh Solanum Nr.7 P-Wert in mmol/l |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 24-72 h a.p. | 2,58 | 2,94 | 2,84 | 2,67 |
| 0-24 h p.p. | 2,42 | 2,98 | 2,91 | 1,80 |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 2,30 | 3,42 | 2,36 | 4,23 |
| 5 Tage \pm 12h p.p. | 2,42 | 2,92 | 1,89 | 3,46 |
| 7 Tage \pm 12h p.p. | 2,46 | 3,06 | 1,96 | 2,67 |

Tabelle 4.11 zeigt die Calcium- und Phosphorwerte der während des Versuchszeitraums verendeten Kuh. Bei ihr konnten nur die ersten drei Blutproben genommen werden, da sie fünf Tage nach der Geburt verstarb. Auch hier stiegen die Calcium- und Phosphorwerte bei der 2. Probenentnahme im Vergleich zu den Ausgangswerten an, sanken dann aber wieder bei der 3. Entnahme. Die Werte für Kalium, Natrium und Magnesium lagen allesamt im Referenzbereich.

Tabelle 4.11: Calcium- und Phosphorwerte im Serum der verendeten Kuh in mmol/l

| Zeitpunkte der Probeentnahme | Kuh Solanum Nr.25 Ca-Wert in mmol/l | Kuh Solanum Nr.25 P-Wert in mmol/l |
|------------------------------|--|---------------------------------------|
| 24-72 h a.p. | 2,40 | 1,95 |
| 0-24 h p.p. | 2,84 | 3,00 |
| 3 Tage \pm 12h p.p. | 2,50 | 2,31 |

In Tabelle 4.12 und 4.13 sind die Calcium- und Phosphorwerte sowie die Zeitpunkte der Blutentnahmen im Bezug auf die Geburt der fünf Kühe dargestellt, die nicht im vorgegebenen Zeitfenster gekalbt haben. Von diesen Tieren kamen drei Kühe zum Festliegen, nämlich die Kuh Solanum Nr. 4 (2 Tage p.p.), die Kuh Solanum Nr. 8 und Kuh Solanum Nr. 13 (beide am Tag der Geburt). Nachdem aber diese drei Kühe mit 500 ml einer 38%igen Calciumgluconat-Lösung und 500 ml einer 40%igen Glucose-Lösung infundiert worden waren, sind alle innerhalb eines Zeitraums von 18 Stunden wieder aufgestanden. Generell beobachtet man bei den Calcium- und Phosphorwerten dieser fünf Kühen, dass nachdem diese bei der 2. bzw. 3. Blutentnahme gestiegen waren, fielen sie bei der 4. bzw. 5. Probeentnahme unter den Ausgangswert ab.

Tabelle 4.12: Calciumwerte und Zeitpunkte der Blutentnahmen im Bezug auf die Geburt der Kühe aus der Solanum Gruppe, die nicht im Zeitfenster gekalbt haben

| Ca-Werte in mmol/l | Kuh Solanum Nr.4 festgelegen 2 Tage p.p. | Kuh Solanum Nr.8 festgelegen p.p. | Kuh Solanum Nr.9 | Kuh Solanum Nr.10 | Kuh Solanum Nr.13 festgelegen p.p. |
|-----------------------|---|--|---------------------|----------------------|---|
| 1.Probe | 2,44 (4Tg a.p.) | 2,74 (9Tg a.p.) | 2,52 (8Tg a.p.) | 2,82 (7Tg a.p.) | 2,52 (9Tg a.p.) |
| 2.Probe | 2,66 (1Tg p.p.) | 3,08 (4Tg a.p.) | 2,92 (3Tg a.p.) | 2,68 (2Tg a.p.) | 3,38 (5Tg a.p.) |
| 3.Probe | 2,36 (3Tg p.p.) | 2,00 (1Tg a.p.) | 2,84 (0Tg p.p.) | 2,86 (1Tg p.p.) | 3,42 (2Tg a.p.) |
| 4.Probe | 2,40 (5Tg p.p.) | 1,92 (1Tg p.p.) | 1,74 (2Tg p.p.) | 1,70 (3Tg p.p.) | 1,14 (0Tg p.p.) |
| 5.Probe | 2,64 (7Tg p.p.) | 2,32 (3Tg p.p.) | 2,06 (4Tg p.p.) | 2,36 (5Tg p.p.) | 2,38 (2Tg p.p.) |

Tabelle 4.13: Phosphorwerte und Zeitpunkte der Blutentnahmen im Bezug auf die Geburt der Kühe aus der Solanum Gruppe, die nicht im Zeitfenster gekalbt haben

| P-Werte in mmol/l | Kuh Solanum Nr.4 festgelegen 2 Tage p.p. | Kuh Solanum Nr.8 festgelegen p.p. | Kuh Solanum Nr.9 | Kuh Solanum Nr.10 | Kuh Solanum Nr.13 festgelegen p.p. |
|----------------------|---|--|---------------------|----------------------|---|
| 1.Probe | 1,11 (4Tg a.p.) | 2,02 (9Tg a.p.) | 1,98 (8Tg a.p.) | 1,80 (7Tg a.p.) | 2,12 (9Tg a.p.) |
| 2.Probe | 1,46 (1Tg p.p.) | 2,41 (4Tg a.p.) | 2,33 (3Tg a.p.) | 2,97 (2Tg a.p.) | 2,64 (5Tg a.p.) |
| 3.Probe | 1,81 (3Tg p.p.) | 3,75 (1Tg a.p.) | 1,92 (0Tg p.p.) | 2,06 (1Tg p.p.) | 2,69 (2Tg a.p.) |
| 4.Probe | 1,05 (5Tg p.p.) | 1,94 (1Tg p.p.) | 1,91 (2Tg p.p.) | 0,82 (3Tg p.p.) | 0,46 (0Tg p.p.) |
| 5.Probe | 1,20 (7Tg p.p.) | 1,77 (3Tg p.p.) | 2,57 (4Tg p.p.) | 1,07 (5Tg p.p.) | 1,17 (2Tg p.p.) |

5 Diskussion

5.1 Methodik

In der vorliegenden Studie sollte in einem Feldversuch ein Extrakt von *S. glaucophyllum* zur Prophylaxe von Hypocalcämie und Milchfieber bei Kühen (n=31) hinsichtlich seiner Wirkung und Wirkdauer auf verschiedene Parameter im Serum und in der Milch getestet werden. Zum Vergleich wurde eine Gruppe von Kühen (n=25) mit einbezogen, denen um den Zeitraum der Geburt herum Bovikalc®, ein calciumhaltiger Mineralfutterbolus, ebenfalls zur Milchfieberprophylaxe verabreicht worden war. Zudem wurde bei den Untersuchungen eine Kontrollgruppe hinzugezogen, bei der vor und während der Geburt keine prophylaktischen Maßnahmen getroffen wurden. Da es aufgrund der Größe der Betriebe und des vorgegebenen Versuchszeitraums (Dezember bis April) nicht möglich war, für diese Kontrollgruppe eine gleich große Anzahl an Tieren wie für die zwei anderen Versuchsgruppen zu rekrutieren, wurden in dieser Gruppe nur 12 Tiere untersucht. Der Grund für diesen festgelegten Zeitraum war, dass die Landwirte in diesen Monaten mehr Zeit für die Mitarbeit an den Untersuchungen hatten, da weniger Feldarbeit anstand, und in dieser Zeit keine Futterumstellung stattfand. ROESCH (2000) berichtete über eine Häufung der GP in den Monaten Mai und Oktober aufgrund der dann zumeist stattfindenden Futterumstellung. Durch die Kontroll Gruppe sollten Informationen über den Verlauf der Konzentrationen von Calcium, Phosphor und Magnesium im Serum gewonnen werden, wenn keine Prophylaxemaßnahmen getroffen wurden.

Für den Versuch wurden fünf Betriebe aus dem Landkreis Aichach-Friedberg ausgewählt. Bei den Auswahlkriterien waren vergleichbare Betriebe hinsichtlich deren Größe, Rinderrasse und Leistung sowie die örtliche Nähe der Betriebe zueinander entscheidend. Jeder Betrieb hatte zwischen 60 und 80 Kühe im Bestand und somit konnte angenommen werden, dass während des Versuchszeitraums pro Betrieb 14 bis 18 Kühe abkalben würden. In allen Betrieben wurde vor allem die Rasse Fleckvieh gehalten und die durchschnittliche Stalleistung lag zwischen 7500 und 8500 kg Milch pro Kuh und Jahr.

Insgesamt standen 68 Fleckviehkühe aus den fünf Betrieben zur Verfügung. Dabei wurde nach Möglichkeit versucht diese Tiere hinsichtlich ihres Alters bzw. der Anzahl der Kalbungen und ihrer Zugehörigkeit zum jeweiligen Betrieb gleichmäßig auf die drei Versuchsgruppen aufzuteilen. Das mittlere Alter (MW) der Tiere der Solanum Gruppe lag

bei 4,6 Jahren mit einer Standardabweichung (SA) von 2,3 Jahren. In der Bovikalk Gruppe lag der MW bei 3,8 Jahren mit einer SA von 1,4 Jahren und die Kontroll Gruppe wies einen MW von 3,9 Jahren mit einer SA von 1,9 Jahren auf. In jedem Betrieb waren zwei bis drei Kühe für die Kontrollgruppe, fünf Kühe für die Bovikalk Gruppe und sechs bis sieben Kühe für die Solanum Gruppe eingeteilt. Andere prädisponierende Faktoren, wie Milchleistung oder Ernährungszustand, konnten bei der Vorauswahl der Versuchstiere nicht weiter berücksichtigt werden, da dies aufgrund der Größe der Betriebe und des begrenzten Versuchszeitraums nicht möglich war.

Da die vorliegende Studie als Feldversuch in verschiedenen Betrieben durchgeführt wurde, waren die Bedingungen in Haltung und Fütterung grundsätzlich nicht weiter zu standardisieren. In zwei Betrieben wurden die Versuchstiere in Anbindehaltung und in den drei anderen Betrieben im Laufstall gehalten. Auch hinsichtlich der Fütterung war diese in den Betrieben nicht einheitlich. Zwar bekamen alle Tiere während des Trockenstehens eine TMR mit gleicher Zusammensetzung, nämlich aus Grassilage, Mais, Stroh und Mineralfutter mit wenig Calcium, jedoch ist davon auszugehen, dass über den Jahresverlauf und in den verschiedenen Betrieben Variationen in den Nährstoffgehalten vor allem im Grundfutter auftraten.

5.2 Praktische Durchführung im Rahmen eines Feldversuchs

Als eine Hauptschwierigkeit ist generell die genaue Bestimmung des Geburtszeitpunktes anzusehen. Zwar gelang es in dem Versuch, dass von den 31 Kühen, die das *S. glaucophyllum* bekamen, 26 Tiere in dem vorgegeben Zeitfenster kalbten, dies war neben der Bestimmung des Abkalbetermins (288 Tage nach der letzten Besamung) nur durch die genaue Kontrolle der Tiere auf Geburtsanzeichen möglich. Dabei achtete man besonders auf das Einfallen der kaudalen Partie der Beckenbänder, das Erweichen der Bänder an der Schwanzspitze, das Verschwinden der Fältelung der Labien, die Quellung und Rötung der Vulva und die Verlängerung der Rima vulvae. Dies verlangte pro Kuh und Tag einen Zeitaufwand von etwa fünf bis zehn Minuten. In der Praxis stellt sich nun die Frage, ob der Landwirt aufgrund der immer größer werdenden Betriebe und des damit verbundenen Zeitmangels für die Betreuung der Herde ausreichend Zeit für diese Beobachtungen aufbringen kann. Außerdem lässt sich in der letzten Zeit in der Milchviehhaltung der Trend beobachten, dass immer mehr Betriebe statt der künstlichen Besamung einen Bullen in der

Herde mitlaufen lassen, um eine bessere Fruchtbarkeit zu erzielen. Somit ist der genaue Deckzeitpunkt meist unbekannt und der Geburtszeitpunkt kann nicht mehr exakt errechnet werden.

S. glaucophyllum wurde den Kühen mittels eines Boluseingegers verabreicht. Da die verabreichende Menge nicht in eine Hartgelatine kapsel passte, musste das Präparat den Tieren auf zwei Dosen verabreicht werden. Dies führte dazu, dass sich die Tiere bei der Verabreichung der 2. Kapsel stärker wehrten, dadurch benötigte man mehr Kraft zur Verabreichung und somit stieg die Gefahr für eine Verletzung des Tieres (DIRKSEN, 2002, BRAUN et al, 2004). Deshalb wäre es anzuraten, die Dosis bei weiteren Versuchen nach Möglichkeit in eine einzige Kapsel zu verpacken. Eine andere Möglichkeit wäre, das Präparat den Kühen im Rahmen einer Kraftfuttergabe anzubieten. Jedoch birgt dies das Risiko, dass nicht die gesamte Dosis vom Tier aufgenommen wird. Im Vergleich zur Verabreichung von Bovikalc® bringt die Methode aber auch einige Vorteile. So musste man die Kuh nur einmal fixieren im Gegensatz zu Bovikalc®, wo man dem Tier insgesamt vier Mal einen Bolus verabreichen musste. Zudem bestand der Boluseingeger für die Solanum Gruppe aus Plastik, was für die Rinder angenehmer zu sein schien, als der Bovikalc®-Eingeger aus Metall. Außerdem ist die Gelatine kapsel mit 7 cm Länge wesentlich kürzer als der Bovikalc®-Bolus mit 14 cm Länge. BRAUN et al. (2004) sind der Ansicht, dass die Gefahr einer Pharynxverletzung umso größer ist, je länger der Bolus ist.

Das Blut wurde vorzugsweise aus der V.coccygea entnommen, da bei dieser Methode nur der Schwanz fixiert werden musste. Aus Sicherheitsgründen (Gefahr des Austretens der Kuh nach hinten) bzw. weil es bei zwei Tieren zu einer Schwellung der Schwanzunterseite aufgrund der Blutentnahme kam, musste bei diesen Tieren das Blut aus der Jugularvene entnommen werden. Bei der vergleichsweise unproblematischen Milchentnahme wurde das Viertel der Kühe zuerst vier bis fünf Mal per Hand angemolken und anschließend etwa 10 ml Milch in ein Serumproberöhrchen gemolken. Da es nicht möglich war, exakte Zeitpunkte für Probenentnahmen festzusetzen und diese dann auch einzuhalten (Kalbung in der Nacht, sofortiges Bemerk der Kalbung, Fehlen einer Hilfsperson bzw. des Landwirts), wurden bestimmte Zeitintervalle für die Probenentnahmen festgelegt, die sich folgendermaßen zusammensetzten:

1. Blutentnahme: 24-72 h a.p.

2. Blutentnahme: 0-24 h p.p.
3. Blutentnahme: 3 Tage \pm 12h p.p.
4. Blutentnahme: 5 Tage \pm 12h p.p.
5. Blutentnahme: 7 Tage \pm 12h p.p.

5.3 Wahl der Konzentration des Wirkstoffs von *S. glaucophyllum*

Die Dosierung des Wirkstoffs sollte einerseits hoch genug sein, um eine möglichst deutliche Anhebung des Calciumspiegels im Serum um die Geburt herum zu erzielen, andererseits wollte man unter allen Umständen eine calcinogene Wirkung vermeiden. In ihren Versuchen erzielte KEHRLE (2011) hinsichtlich des Calciumverlaufs mit der Kombination einer nicht-retardierten Form und einer Retardform von *S. glaucophyllum* in einer Dosierung von insgesamt 10 mg/kg KGW sehr gute Ergebnisse. In früheren Untersuchungen von SCHLÖTTERER-WIESER (2008) wurde eine Dosierung von 5 mg/kg KGW von *S. glaucophyllum* gewählt, dabei konnte aber kein Anstieg des Calciums im Serum festgestellt werden. Somit wurde eine höhere Dosierung von 15 mg/kg KGW von *S. glaucophyllum* festgelegt. Da es in dem Feldversuch nicht möglich war und es generell in der Praxis nicht möglich sein wird, jede Kuh einzeln zu wiegen, wurde ein Durchschnittsgewicht von 700 kg pro Kuh angenommen. Somit bekam jede Kuh 10,5 g von *S. glaucophyllum* verabreicht. Dadurch lag die Dosierung weit unter den Werten, die KUNZ und HÄNICHEN (1981; 1983) ermittelt hatten, bei denen erste Verkalkungen aufgetreten waren.

5.4 Diskussion der Serum- und Milchparameter

5.4.1 Wahl der Beurteilungskriterien und Untersuchungsmethoden

Um die Eignung des *S. glaucophyllum*-Präparats zur Milchfieberprophylaxe im Vergleich zur Bovikalc Gruppe bzw. der Kontroll Gruppe zu prüfen, wurden die Parameter im Serum in Anlehnung an die Arbeiten von SCHLÖTTERER-WIESER (2008) und KEHRLE (2011) untersucht. Dabei wurden die Werte von Calcium, Phosphor, Magnesium und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ im Serum bestimmt. Zusätzlich wurde das Kalium und Natrium im Serum mitbestimmt. Da es bereits Literaturhinweise über die Auswirkung von *S. glaucophyllum*

bzw. von Vitamin D₃-Derivaten (ROUX et al., 1979 und HIDIROGLOU und PROULX, 1982) auf die Calcium-, Phosphor- und Magnesiumkonzentration im Kolostrum gibt, wurden diese Parameter ebenfalls in der Milch gemessen.

5.4.2 Serumparameter

Serumcalcium

Vor der Geburt, also 48-72h a.p., lag der Serumcalciumspiegel bei allen drei Versuchsgruppen im Referenzbereich (siehe Abb. 5.1). Bei der Solanum Gruppe stieg dann der Calciumwert bei der 2. Blutentnahme (0-24 h Abstand p.p.) um 21% auf 3,03 mmol/l an und zeigte höchst signifikante Unterschiede zu den zwei anderen Gruppen, bei denen im Gegensatz zur Solanum Gruppe dieser Wert erwartungsgemäß um 6 bis 9% des Ausgangswerts sank. Bei den folgenden Blutentnahmen gingen die Calciumwerte der Bovikalc Gruppe und der Kontroll Gruppe wieder nahezu auf die Ausgangswerte zurück. Der Calciumspiegel der Solanum Gruppe war bei der 3. Blutentnahme, also 3 Tage± 12h p.p., noch etwas erhöht und erreichte bei der 4. und 5. Blutentnahme wieder seinen Ausgangswert.

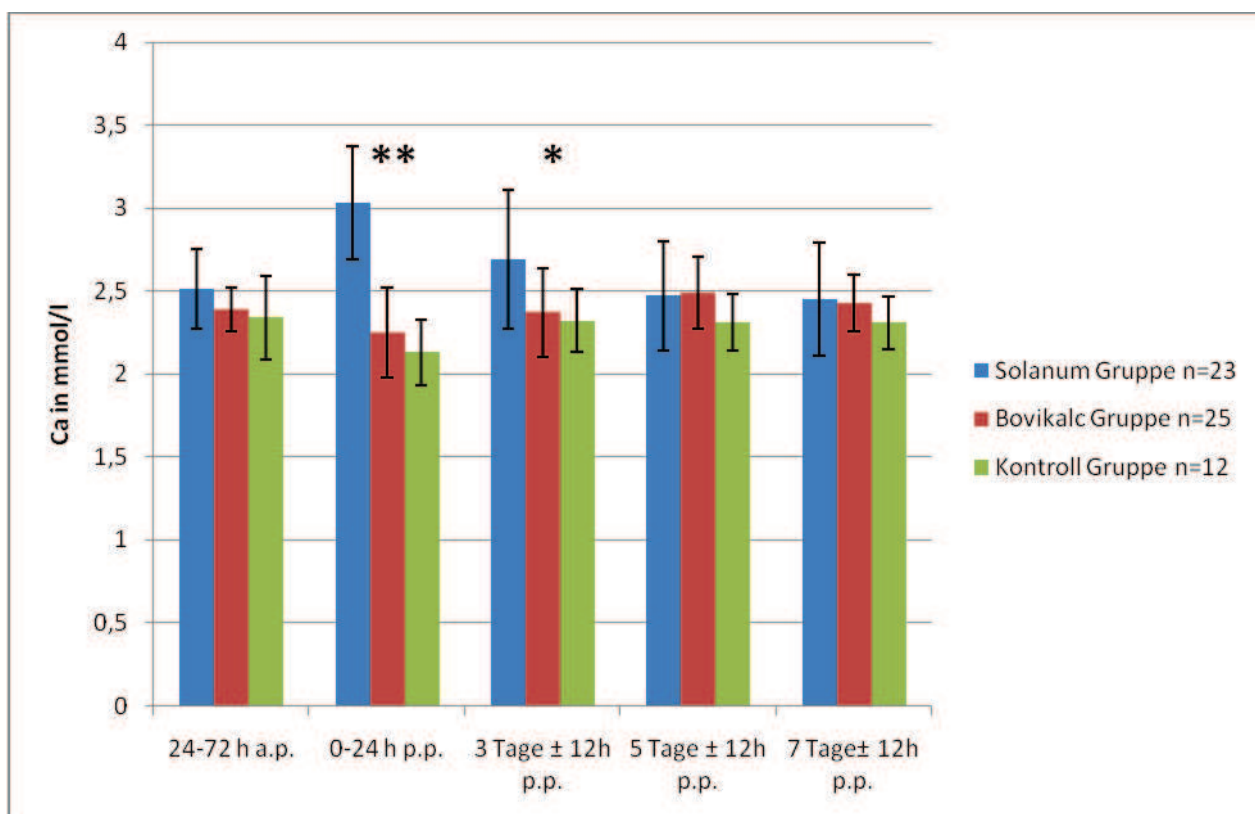


Abbildung 5-1: Mittelwerte der Calciumkonzentrationen im Serum in mmol/l der drei Versuchsgruppen

* = hoch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,01$) der Solanum Gruppe gegenüber der Bovikalc Gruppe und der Kontroll Gruppe

** = höchst signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$) der Solanum Gruppe gegenüber der Bovikalc Gruppe und der Kontroll Gruppe

Einen Anstieg der Calciumwerte, wie in der Solanum Gruppe, konnte mit einem ähnlichen Solanum-Präparat auch KEHRLE (2011) in ihrer Doktorarbeit zeigen. Bei ihr stieg der Wert aber nur um 15% an. Dies kann daran liegen, dass die Dosierung auf nur 10 mg/kg KGW festgelegt worden war. Jedoch blieb bei ihren Untersuchungen der Calciumwert länger erhöht, etwa für 11 Tage. Als Ursache dafür wäre denkbar, dass sie in ihrer Arbeit keine kalbenden sondern trockenstehenden Kühe untersucht hat, bei denen der Calciumbedarf aufgrund der fehlenden Laktation wesentlich geringer ist. Eine Kuh, die z.B. 10 Liter Kolostrum produziert, muss dafür mindestens 23g Calcium zur Verfügung stellen (GOFF et al., 1991).

SCHLÖTTERER-WIESER (2008) verglich eine Gruppe von kalbenden Kühen, denen *S. glaucophyllum* vor der Geburt verabreicht worden war, mit Kühen, die zur

Milchfieberprophylaxe mit Bovicalk® behandelt worden waren. Dabei konnte, bis auf einen leichten Abfall des Calciums im Blut kurz nach der Geburt in beiden Gruppen, keine großen Schwankungen des Verlaufs des Calciums im Blut festgestellt werden. Die Dosierung des *S. glaucophyllum*-Präparats betrug jedoch nur 5 mg/kg KGW.

Zwar konnten FÜRLI et al. (2004) zeigen, dass durch die Anwendung von Bovicalc® das ionisierte Calcium im Serum von 1,27 mmol/l auf 1,36 mmol/l steigt. Doch kann dies auch dadurch zustande kommen, dass es durch die starken Anionen Cl^- und SO_4^{2-} , die durch Bovicalc® freigesetzt werden, zu einer leichten Ansäuerung des Blutes kommt und somit das Gleichgewicht von komplexgebundenem und ionisiertem Calcium in Richtung des ionisierten Calciums verschoben wird. In dieser Arbeit konnte das ionisierte Calcium nicht bestimmt werden, da die Durchführung der Messung des ionisierten Calciums aufgrund der notwendigen besonderen Vorkehrungen (z.B. rascher Proben transport) nicht möglich war.

Durch die Verabreichung des im Versuch verwendeten *S. glaucophyllum*-Präparats kommt es im Vergleich zur Bovicalc Gruppe und zur Kontroll Gruppe zu einer deutlichen Steigerung des Blutcalciums im peripartalen Zeitraum. Somit stellt die Verwendung dieses *S. glaucophyllum*-Präparats eine gute Möglichkeit dar, um die subklinische Hypocalcämie mit ihrer hohen Inzidenz und deren Folgeerkrankungen (z.B. Ketose, Mastitis, Labmagenverlagerung, Wehenschwäche und Nachgeburtverhalten) vorzubeugen. Denn REINHARDT et al. (2011) stellten in einer neueren Untersuchung an 1462 kalbenden Kühen fest, dass bei 25% der zum ersten mal, bei 41% der zum zweiten mal, bei 49% der zum dritten mal, bei 51% der zum vierten mal, bei 54% der zum fünften mal und bei 42% der zum sechsten mal kalbenden Kühe die Calciumkonzentrationen im Serum unter 2,0 mmol/l lagen und die subklinische Gebärparese somit ein großes Problem darstellt. Eine solche subklinische Hypocalcämie trat bei den Kühen der Solanum Gruppe nicht auf.

Um zu testen, ob dieses Präparat auch zu einer signifikanten Senkung des Auftretens einer klinisch manifesten Gebärparese führt, müsste der Wirkstoff weiter in einer Risikogruppe mit prädisponierten Tieren getestet werden, die bereits mehrere Laktationen aufweisen, eine hohe Milchleistung erbringen und schon einmal an Milchfieber erkrankt sind. Dies war jedoch nicht das Ziel der vorliegenden Untersuchungen. Man hätte, wie bei SCHLÖTTERER-WIESER (2008), auch noch mehr Betriebe in die Versuche miteinbeziehen können. Dies hätte aber dazu geführt, dass die Betriebe hinsichtlich ihrer

Größe, Leistung, Rasse und Fütterung noch heterogener und somit weniger vergleichbar gewesen wären.

Serumphosphat

Da es bei der Hypocalcämie häufig auch zu einem Absinken des Phosphors im Blut kommt (ZEPERITZ, 1990, MARTIG, 2002), wurde dieser Parameter ebenfalls bestimmt. Vor der Geburt lagen die Serumphosphatwerte aller Gruppen innerhalb des Referenzbereichs (siehe Abb. 5.2.). Nach der Verabreichung des *S. glaucophyllum*-Extrakts stieg dann bei der 2. Blutentnahme (0-24 h p.p.) dieser Wert um 44% an, so dass ein höchst signifikanter Unterschied sowohl gegenüber der Bovikalc Gruppe als auch gegenüber der Kontroll Gruppe erzielt wurde. Bei den beiden letztgenannten fiel der Wert sogar um etwa 30%. Bei den folgenden Blutentnahmen kehrten die Phosphorwerte der drei Versuchsgruppen wieder auf ihre Ausgangswerte zurück, wobei in der Solanum Gruppe bei der letzten Blutentnahme der Phosphorwert leicht darunter lag.

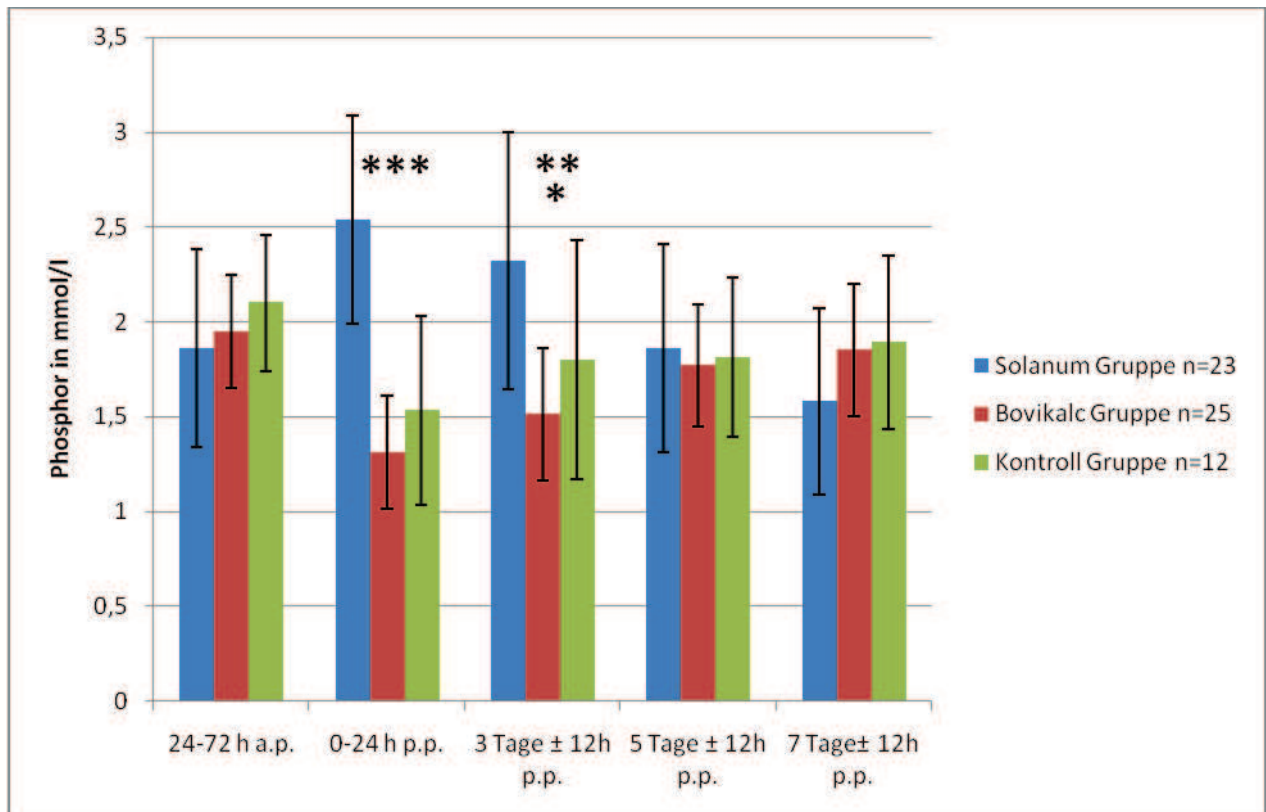


Abbildung 5-2: Mittelwerte der Phosphorkonzentrationen im Serum in mmol/l der drei Versuchsgruppen

* = signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) der Solanum Gruppe gegenüber der Kontroll Gruppe

** = höchst signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$) der Solanum Gruppe gegenüber der Bovicalc Gruppe

*** = höchst signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$) der Solanum Gruppe gegenüber der Bovicalc Gruppe und der Kontroll Gruppe

Der Abfall von Phosphor im Serum in der Bovicalc Gruppe und der Kontroll Gruppe tritt, wie in der Literatur beschrieben, bei bis zu 50% aller klinisch gesunden Kühe peripartal und bei bis zu 85% an Gebärparese erkrankten Kühen auf (STAUFENBIEL et al., 2002). Die Phosphorkonzentration liegt bei diesen erkrankten Tieren bei 0,3 bis 0,6 mmol/l (GOFF, 1998). Als Ursache für diesen Abfall kommt der Anstieg von PTH als Reaktion auf die Hypocalcämie in Frage, was zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphor über die Nieren und den Speichel führt (GOFF 2000).

Dem steht der steile Anstieg der Serumphosphorwerte in der Solanum Gruppe gegenüber, der sogar ausgeprägter ist wie der Anstieg von Calcium. Die Erklärung hierfür ist, dass das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ direkt die Phosphoresorption im Verdauungstrakt fördert (KUTCHAI, 1998).

Demnach vermag der prophylaktische Einsatz von *S. glaucophyllum* das mit Milchfieber einhergehende Absinken des Serumphosphatspiegels zu verhindern.

Zudem wird auch immer häufiger davon berichtet, dass die reine Hypocalcämie zugunsten einer kombinierten Hypophosphatämie und Hypocalcämie bei Kühen, die an Gebärparese erkranken, in den Hintergrund tritt (HOSPES, 2002; FÜRLL et al., 2004). Auch reine Hypophosphatämien nehmen an Häufigkeit und Bedeutung zu. Als atypische Gebärparese wird dieses postpartale Festliegen ohne Trübung des Sensoriums aufgrund dieser Mineralstoffimbilanz verstanden. Große Schwierigkeiten bereitet bis jetzt die Therapie dieser atypischen Gebärparese. Zwar wurde versucht die Phosphorkonzentration im Blut durch die orale und parenterale Verabreichung von Phosphor zu erhöhen, dies blieb aber meistens ohne größeren Erfolg (GOFF, 2002; HOSPES et al. 2002). Damit könnte die Verabreichung von *S. glaucophyllum* eine wirksame Therapie dieser atypischen Gebärparese darstellen, auch wenn erst ein bis zwei Tage nach Verabreichung mit einer Steigerung des Phosphors im Serum zu rechnen ist.

Auch KUNZ (1977) und FRICKE (1985) konnten in ihren Versuchen nach der Verabreichung von *S. glaucophyllum*-Blättern einen Anstieg der Phosphorkonzentration im Serum verzeichnen, jedoch sind diese Studien mit der vorliegenden Arbeit schlecht vergleichbar, weil damals der Gehalt des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Glycosids in den Blättern nicht bekannt war.

Besser vergleichbar sind die vorliegenden Ergebnisse mit denen aus der Arbeit von KEHRLE (2011). Dort war das verwendete $1,25(\text{HO})_2\text{D}_3$ -Glycosid identisch mit dem in der vorliegenden Arbeit, die Dosierung war aber um ein Drittel geringer. Dabei wurden hinsichtlich des Phosphors in jener Arbeit ähnliche Ergebnisse erzielt, jedoch blieb der Serumphosphorwert über einen längeren Zeitraum (etwa 11 Tage) hoch, was wiederum durch die fehlende Laktation der trockenstehenden Rinder erklärt werden kann.

Serummagnesium

Bei den Versuchen wurde zwar ein leichtes Absinken der Magnesiumwerte in der Solanum Gruppe um 10% bei der 2. Blutentnahme festgestellt, trotzdem lagen fast alle Werte innerhalb des Referenzbereichs, der mit 0,8 bis 1,3 mmol/l (KRAFT und Dürr, 2005) angegeben wird. Bei der 3. Blutentnahme stieg der Magnesiumspiegel in dieser Gruppe

dann wieder an. In den zwei anderen Vergleichsgruppen konnten keine wesentlichen Schwankungen der Magnesiumwerte festgestellt werden.

Die Magnesiumkonzentration im Serum liegt bei Tieren, die an Milchfieber erkranken, in der Regel im Normbereich mit einer Tendenz zur Hypermagnesiämie (MARTIG 2002). Der Grund dafür liegt in der durch die Hypocalcämie induzierte PTH-Sekretion und der damit verbundenen verstärkten renalen Rückresorption von Magnesium (RIOND et al., 1995).

Bei den Versuchen von FRICKE (1985), SCHLÖTTERER-WIESER (2008) und KEHRLE (2011), die den Versuchstieren ebenfalls *S. glaucophyllum* verabreichten, konnte kein Einfluss von *S. glaucophyllum* auf den Magnesiumspiegel im Blut nachgewiesen werden. Jedoch stellten HOVE et al. (1983) bei Kühen, denen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oral verabreicht worden war, ein deutliches Absinken des Magnesiums um 20% im Serum fest. Dabei handelte es sich um Jerseykühe, die etwa nur halb so schwer sind wie Fleckviehkühe. Die verwendete Dosis betrug, vergleichbar mit diesem Versuch, $500\mu\text{g } 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pro Kuh per os. Somit vermag $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in hohen Dosen den Magnesiumspiegel im Blut zu senken, aber die Dosis, die in der vorliegenden Arbeit verwendet worden war, hatte keinen wesentlichen Einfluss darauf. Um trotzdem garantiert eine mögliche Hypomagnesiämie und die damit verbundene Tetanie (Magnesium $\leq 0,55$ mmol/l im Serum) zu vermeiden, sollte bei der Fütterung auf genügend Magnesium in der Ration geachtet werden, vor allem im Frühjahr bei der Verfütterung von jungem Gras, da dieses sehr viel Kalium enthält und dies eine Ursache für die Weidetetanie darstellt.

Ein Einfluss von *S. glaucophyllum* bzw. von Bovikalc® auf den Kalium- und Natriumspiegel im Blut konnte nicht festgestellt werden. Alle Werte lagen bei den drei Versuchsgruppen im oberen Referenzbereich. Auch in anderen Arbeiten wurde keine Beeinflussung von Natrium und Kalium im Serum durch *S. glaucophyllum* bzw. von Bovikalc® gefunden (FRICKE, 1985; SCHLÖTTERER-WIESER, 2008; KEHRLE, 2011).

1,25(OH)₂D₃ im Serum

Da zur Bestimmung des 1,25(OH)₂D₃ das Serum von zwei bis drei Tieren pro Gruppe gepoolt wurde, war es nicht möglich, Standardabweichungen und statistisch signifikante Unterschiede anzugeben. Zu Beginn des Versuchs lagen die Werte der drei Gruppen im Referenzbereich, der mit 20 bis 100 pg/ml (Sachs et al., 1987) angegeben wird (siehe Abb. 5.3). In der Solanum Gruppe stieg dieser Wert dann bei der 2. Blutentnahme von 40,17 pg/ml auf das mehr als Dreifache, 145,13 pg/ml, an und fiel bei den drei folgenden Blutentnahmen rasch wieder auf den Ausgangswert zurück. Offensichtlich wird das 1,25(OH)₂D₃, das in *S. glaucophyllum* glycosidisch gebunden vorliegt, im Pansen freigesetzt und im Blut aufgenommen.

Es ist aber davon auszugehen, dass der 1,25(OH)₂D₃-Gehalt im Serum zwischen der ersten und der zweiten Blutentnahme wesentlich höher lag, denn die Entnahmen erfolgten in einem Abstand von drei Tagen. In verschiedenen Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass nach oraler Zufuhr von 1,25(OH)₂D₃ dessen Wert im Blut innerhalb von 24 Stunden stark ansteigt und dann wiederum stark abfällt. Zudem wird die Halbwertszeit für 1,25(OH)₂D₃ im Blut von zwei bis vier Stunden beim Menschen (DE LUCA, 1988) und bis zu 39 Stunden für das Rind (HORST und REINHARDT, 1983) angegeben.

Bei der Bovicalc Gruppe und der Kontroll Gruppe kam es lediglich zu einer geringfügigen Erhöhung der 1,25(OH)₂D₃-Konzentration im Serum, diese lag aber innerhalb des Referenzbereichs und kann durch den erhöhten Calciumbedarf und die dadurch bedingte endogene Freisetzung von 1,25(OH)₂D₃ erklärt werden (siehe Abb. 5.3).

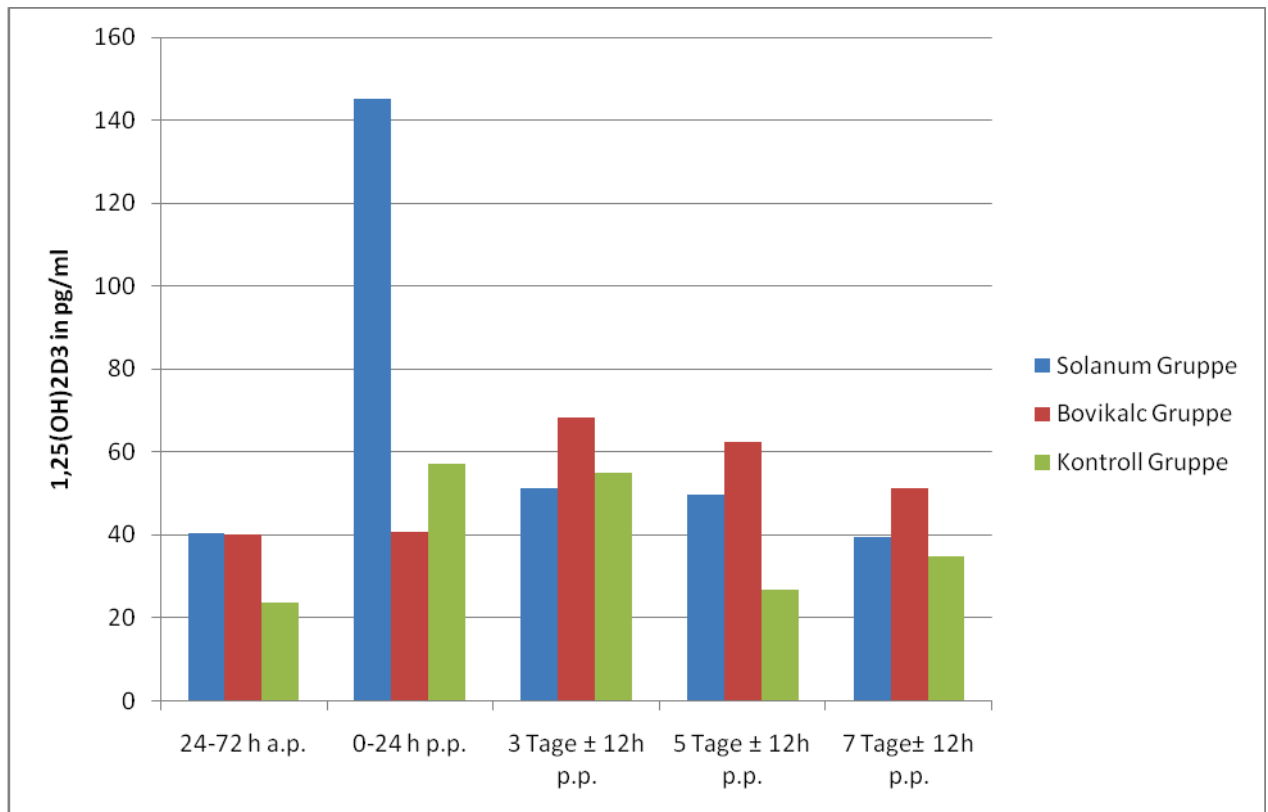


Abbildung 5-3: Werte der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen im Serum in pg/ml der drei Versuchsgruppen

5.4.3 Milchparameter

In den Abbildungen 5.4 und 5.5 sind die Konzentrationen von Calcium und Phosphor im Kolostrum bzw. in der Milch der drei Versuchsgruppen dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen traten bei der vorliegenden Feldstudie nicht auf. Dabei fällt auf, dass die Konzentrationen dieser Mengenelemente im Kolostrum besonders hoch sind und im Laufe der Laktation in der Milch stark absinken. Auch weisen diese Werte hohe Standardabweichungen auf. Das starke Absinken von Calcium, Phosphor und Magnesium in der Milch ist bereits bekannt (ENGELHARDT und BREVES, 2000). Die relativ hohen Standardabweichungen dieser Werte kommen dadurch zustande, dass in der Milch, vor allem im Kolostrum bei jüngeren Kühen, die Konzentrationen von Calcium, Phosphor und Magnesium geringer sind als im Vergleich zu Kühen, die bereits mehrere Laktationen aufweisen.

ROUX et al. (1979) jedoch stellten bei einem Versuch mit Jersey Kühen fest, dass die Verabreichung von *S. glaucopyllum* zu einer Steigerung der Konzentrationen von Calcium,

Phosphor und Magnesium im Kolostrum führt. Dabei wiesen die mit *S. glaucophyllum* behandelten Kühe einen Calciumwert von 3,8 g/l (Kontrollgruppe: 2,2g/l), einen Phosphorwert von 1,97 g/l (Kontrollgruppe: 0,69 g/l) und einen Magnesiumwert von 0,61 g/l (Kontrollgruppe: 0,21 g/l) im Kolostrum auf. Als Ursache dafür, dass es in diesem Versuch nicht zu einer Steigerung von Calcium, Phosphor und Magnesium im Kolostrum der Solanum Gruppe gekommen war, wird vermutet, dass die Dosierung von *S. glaucophyllum* zu niedrig war. Denn ROUX et al. (1979) verabreichten vier Jersey Kühen, die ein Gewicht von nur etwa 400 kg aufweisen, eine Dosis von 34 g Blättern von *S. glaucophyllum* pro Tag per os über sieben Tage hinweg.

Auch HIDIROGLOU und PROULX (1982) untersuchten Faktoren, die die Zusammensetzung der Milch hinsichtlich des Calcium-, Phosphor- und Magnesiumgehalts beeinflussen. Dabei verabreichten sie zehn Kühen 3 Mio. I.U. Vitamin D₃ i.m. und neun Kühen 5 mg 25-OHD₃ i.m., acht Kühen erhielten vor der Geburt kein Vitamin D-Präparat. Sie stellten in der Milch der Kühe, die das 25-OHD₃ erhalten hatten, am Tag zwei und drei nach der Geburt eine signifikante Erhöhung der Konzentration von Calcium im Vergleich zu den zwei anderen Gruppen fest.

PRAPONG et al. (2005) konnten anhand molekularbiologischer Untersuchungen zeigen, dass im Milchdrüsenepithel von an Gebärpause erkrankten Tiere die präpartale Expression einer sekretorisch tätigen Ca²⁺-ATPase gegenüber gesunden Tieren signifikant gesteigert war. Durch diese ATPasen wird vermehrt Calcium in die Milch abgegeben, dadurch steigt das Risiko an Milchfieber zu erkranken. Dieser Effekt und die Gefahr, dass durch die Anwendung des verwendeten *S. glaucophyllum*-Extrakts vermehrt Calcium über die Milch ausgeschieden wird, konnte in diesen Untersuchungen nicht beobachtet werden.

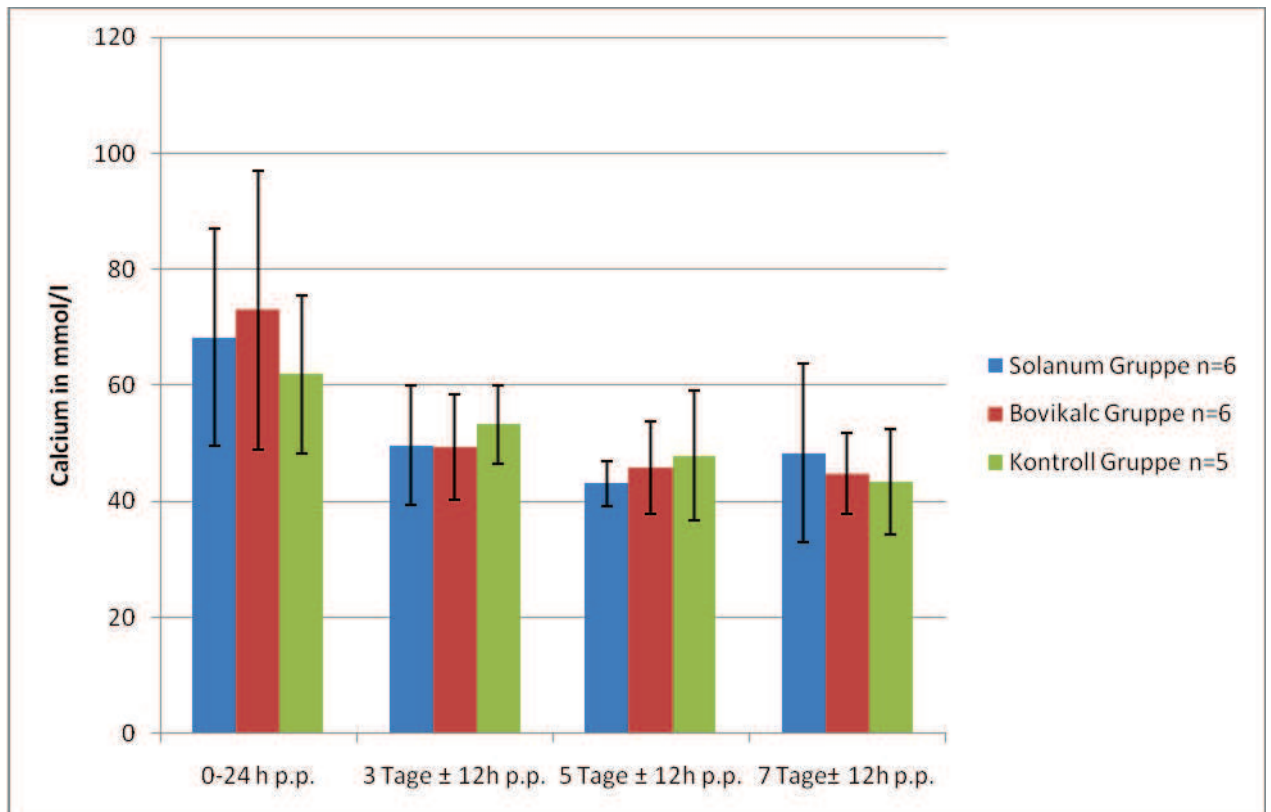


Abbildung 5-4: Mittelwerte der Calciumkonzentrationen in der Milch in mmol/l der drei Versuchsgruppen

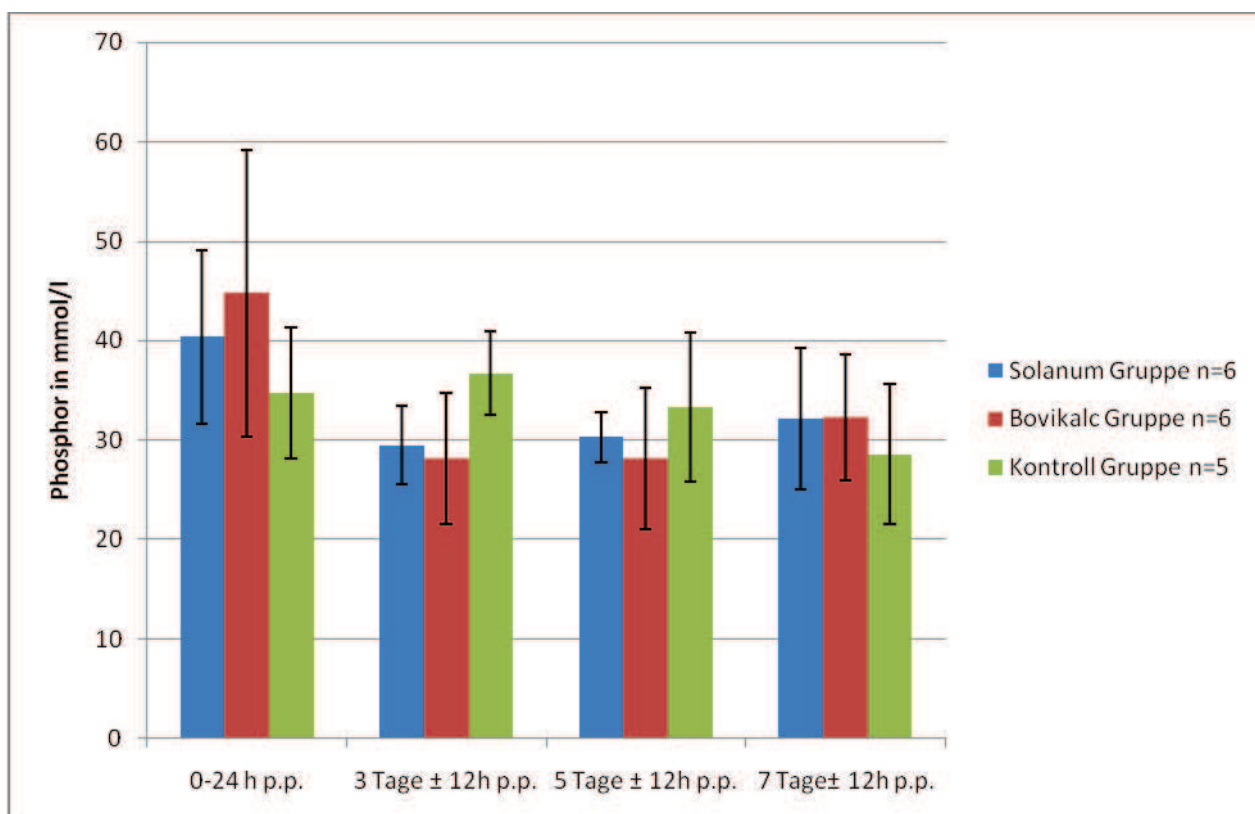


Abbildung 5-5: Mittelwerte der Phosphorkonzentrationen in der Milch in mmol/l der drei Versuchsgruppen

5.5 Verfrühte Verabreichung von *S. glaucophyllum*

Fünf Tiere kalbten später als 72 Stunden nach Verabreichung von *S. glaucophyllum* und wurden deshalb separat betrachtet. Zwar erkennt man auch bei vier von diesen Tieren einen Anstieg des Calciums im Blut kurz nach der Verabreichung des Präparats, doch sank dieser Wert dann im weiteren Verlauf sogar unter den Ausgangswert ab (siehe Tabelle 4.12). Dies spiegelte sich auch in den klinischen Erscheinungen wider, denn drei dieser Kühen kamen zum Festliegen, wobei unklar bleibt, ob diese Kühe nicht auch ohne die Verabreichung des Extrakts eine Gebärparese entwickelt hätten.

Es besteht die Gefahr, dass das endogene System zur Calciumregulation ausgeschaltet wird, wenn *S. glaucophyllum* oder andere Substanzen, die das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enthalten, zu früh verabreicht werden. Als Ursache könnte in Betracht kommen, dass das exogen zugeführte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die 1α -Hydroxylase in der Niere hemmt und dadurch keine Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Niere erfolgen kann. Kommt die Kuh nun verspätet in die Geburt und somit in die Laktation, was immer mit einem erhöhten

Calciumbedarf einhergeht, kann dies zu einem drastischen Abfall des Blutcalciums führen, da das exogene $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bereits abgebaut ist und das endogene $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aufgrund der Hemmung noch zu wenig gebildet wurde, um mehr Calcium aus dem Darm zu resorbieren.

Diesen Verdacht äußerten auch schon einige andere Autoren (LITLEDIKE et al., 1986; NAITO et al., 1989; HORST et al., 2003; YAMAGISHI et al., 2005). In ihren Versuchen, bei denen sie Kühen Vitamin D_3 oder einen seiner aktiven Metaboliten verabreichten, stellten sie fest, dass einige von diesen Tieren fünf bis zehn Tage nach der Verabreichung Calcium- und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Werte aufwiesen, die unterhalb der Ausgangswerte lagen. Möglicherweise müsste also den Tieren, die später als 72 Stunden nach der Verabreichung vom *S. glaucophyllum* kalben, das Präparat nochmals verabreicht werden.

5.6 Abschließende Beurteilung

In der vorliegenden Feldstudie wurde gezeigt, dass die Verabreichung des hier verwendeten *S. glaucophyllum*-Präparats zur Freisetzung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und damit zu einer deutlichen Steigerung der Calcium- und Phosphorkonzentration im Blut bis zu drei Tage p.p. führt. Diesen Effekt konnte man bei den Tieren, bei denen Bovikal[®] angewendet wurde, bzw. bei den Kontrolltieren nicht beobachten. Somit scheint dieser Extrakt von *S. glaucophyllum* zur Prophylaxe der subklinischen Hypocalcämie und möglicherweise auch zur Milchfieberprophylaxe geeignet zu sein.

Zudem könnte die Verabreichung von *S. glaucophyllum* eine wirksame Therapie der atypischen Gebärparese darstellen, bei der als Ursache eine erniedrigte Phosphorkonzentration im Serum angesehen wird und die immer mehr an Bedeutung gewinnt. Denn bisherige Versuche, bei denen man versuchte, die erniedrigte Phosphorkonzentration im Serum durch die orale und parenterale Verabreichung von Phosphor zu erhöhen, blieben meistens ohne größeren Erfolg. Die Verabreichung dieses Extrakts führte zu einer deutlichen Steigerung der Phosphorkonzentration im Serum, die sogar ausgeprägter war als die Erhöhung des Calciums im Serum.

Allerdings konnte die Untersuchung aufgrund der Versuchsplanung und Durchführung nicht an Kühen durchgeführt werden, die stark prädisponiert sind an Milchfieber zu erkranken. Auch der Calciumgehalt des Futters war bereits so erniedrigt, dass die Tiere

nicht dazu neigen sollten eine Gebärdparese zu entwickeln. In weiteren Versuchen könnte diese Substanz nun an Kühen getestet werden, die bereits schon einmal an Milchfieber erkrankt sind, hohe Milchleistungen aufweisen oder schon öfter gekalbt haben, da diese Tiere eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen daran zu erkranken (HOFMANN, 1992; DEGRAS und LEAN, 2008).

6 Zusammenfassung

Feldstudie zum Einsatz eines Vitamin D-metabolithaltigen Extrakts von *Solanum glaucophyllum* zur Prophylaxe der Hypocalcämie bei kalbenden Kühen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung eines Extrakts der Pflanze *Solanum glaucophyllum*, welches 1,25-Dihydroxycholecalciferol in glycosidischer Form enthält, zur Prophylaxe der Hypocalcämie und der daraus resultierenden Gebärparese an kalbenden Kühen untersucht. Dabei wurde das pflanzliche Präparat 31 Kühen im Rahmen eines Feldversuchs 72-24 Stunden a.p. per os appliziert. Zum Vergleich wurden in die Untersuchungen zwei weitere Gruppen mit einbezogen, denen entweder Bovikalc® oder nichts (Kontroll Gruppe) verabreicht worden war. Nach Verabreichung der Testsubstanz bzw. von Bovikalc® mittels eines Boluseingebers wurde deren Effekt auf Calcium, Phosphor, 1,25(OH)₂D₃ und weitere Parameter im Serum und in der Milch bestimmt, wobei diese Proben vor Verabreichung der Testsubstanzen, kurz nach der Geburt sowie am 3., 5. und 7. Tage p.p. entnommen wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Verabreichung des Solanum-Extrakts zu einer signifikanten Steigerung der Calcium- und Phosphorkonzentrationen im Serum bei kalbenden Kühen führt. In der Bovikalc Gruppe und der Kontroll Gruppe konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Bei der Bestimmung des Vitamin D-Metaboliten 1,25(OH)₂D₃ im Serum in der Solanum Gruppe konnte bereits 0-24 Stunden p.p. das Maximum gemessen werden. Obwohl der 1,25(OH)₂D₃-Spiegel im Serum bereits drei Tage p.p. wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen war, blieb der Calcium- und Phosphorspiegel bis zum 3. Tag p.p. erhöht und kehrte erst fünf Tage p.p. zum Ausgangswert zurück.

Die Verabreichung von *S. glaucophyllum* zeigte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Zusammensetzung der Milch hinsichtlich der Calcium-, Phosphor-, und Magnesiumkonzentrationen im Vergleich zu den beiden anderen Versuchsgruppen.

Unsere Ergebnisse deuten aber auch darauf hin, dass bei einer verfrühten Gabe des *S. glaucophyllum*-Extrakts das Risiko an Milchfieber zu erkranken aufgrund einer wahrscheinlichen Hemmung der Eigensynthese von 1,25(OH)₂D₃ erhöht wird. Von fünf Kühen, denen das Präparat früher als 72 Stunden vor der Geburt verabreicht worden war,

kamen drei Kühe zum Festliegen. In diesem Fall müsste das pflanzliche Präparat eventuell ein zweites Mal gegeben werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Anwendung dieses *S. glaucophyllum*-Präparats eine möglicherweise geeignete Prophylaxemaßnahme für die Hypocalcämie und die daraus resultierenden Gebärparese darstellt. Außerdem könnte dieses Präparat als eine neue Therapiemöglichkeit bei der immer häufiger auftretenden atypischen Gebärparese, bei der es sich anscheinend um reine Hypophosphatämie handelt, in Betracht gezogen werden, da die Verabreichung des Pflanzenextrakts zu einem steilen Anstieg von Phosphor im Serum führt.

7 Summary

Field trial on the use of an extract of *Solanum glaucophyllum*, which contains vitamin D-metabolites, for the prevention of hypocalcaemia in calving cows

In the present study the suitability of an extract of the plant *Solanum glaucophyllum* was studied concerning the prophylaxis of hypocalcaemia and the subsequent milk fever in calving cows. *Solanum glaucophyllum* contains 1,25-dihydroxycholecalciferol in a glycosidic form. The herbal preparation of *Solanum glaucophyllum* was administered orally to 31 cows 72 to 24 hours before calving within a field trial. For comparison two other groups were also included in the investigation. One group received Bovikalc[®], the other group obtained nothing (control group). After administration of the test substance or Bovikalc[®], their effect on calcium, phosphor, 1,25(OH)₂D₃ and other parameters in serum and in milk was determined. The samples were taken just before administration of the test substance, after delivery and on the 3rd, 5th and 7th day p.p..

The results of this study show that the administration of an extract of *Solanum glaucophyllum* leads to a significant increase of calcium and phosphor concentration in serum of calving cows. This effect could neither be observed in the Bovikalc group nor in the control group. After determination of the vitamin D metabolite 1,25(OH)₂D₃ in the serum samples of the *Solanum* group, the maximum value could be measured already after zero to 24 hours p.p.. Although the 1,25(OH)₂D₃ levels in the serum had declined to their initial value only three days p.p., the calcium and phosphor levels remained increased for three days p.p. and did not return to baseline until five days p.p..

The administration of *Solanum glaucophyllum* did not have any influence on the consistence of the milk in terms of calcium, phosphor and magnesium levels compared to the two other experimental groups in this study.

However, our results also suggest that a too early application of *Solanum glaucophyllum* increases the risk of milk fever probably due to an inhibition of endogenous synthesis of 1,25(OH)₂D₃. Three of five cows, who had received the preparation prior to 72 hours before calving, came to recumbency. In this case, the herbal preparation might need to be given for a second time.

In summary, it can be stated that the application of a preparation of *Solanum glaucophyllum* can be a potentially appropriate method for the prophylaxis of

hypocalcaemia and the resulting milk fever. In addition, this product could be a new therapeutic option for the increasing cases of atypical milk fever, which seems to be an exclusive hypophosphataemia, because the administration of the plant's extract leads to an increase in serum phosphor level.

8 Literaturverzeichnis

Allen, W. M., Davies, D. C. Milk fever, hypomagnesaemia and the “downer cow” syndrome. *Brit. Vet. J.* 1981, 137: 435-441

Bar, A., Sachs, M., Hurwitz, S. Observations of the use of 1 alpha-hydroxycholecalciferol in the prevention of bovine parturient paresis. *Vet. Rec.* 1980, 106: 529-532

Bar, A., Perlman, R., Sachs, M. Observation on the use of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in the prevention of bovine parturient paresis: the effect of a single injection on plasma 1 alpha-hydroxyvitamin D3, 1,25-dihydroxyvitamin D3, calcium, and hydroxyproline. *J. Dairy Sci.* 1985, 68: 1952-1959

Barlet, J. P., Davicco, M. J., Lefaiivre, J., Carillo, B. J. Fetal blood calcium response to maternal hypercalcaemia induced in the cow by calcium infusion or by solanum glaucophyllum ingestion. *Horm. Metab. Res.* 1979, 11(1): 57-60

Beaudeau, F., Frankena, K., Fouichon, C., Seegers, H., Faye, B., Noordhuizen J. P. T. M. Associations between health disorders of French dairy cows and early and late culling within the lactation. *Prev. Vet. Med.* 1994, 19: 213-231

Bittner, P. (1979), Vergleichende Untersuchungen von *Trisetum flavescens*, Cholecalciferol und 1,25-Dihydroxycholecalciferol an Hühnerküken. In: *Diss. med.vet., Tierärztl. Fak., München*

Block, E. Manipulating dietary anions and cations for prepartum dairy cows to reduce incidence of milk fever. *J. Dairy Sci.* 1984, 67: 2939-2948

Boda, J. M., Cole, H. H. The influence of dietary calcium and phosphorus on the incidence of milk fever in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 1954, 37: 360-372

Boda, J. M., Cole, H. H. Calcium metabolism with special reference to parturient paresis (milk fever) in dairy cattle: A review. *J. Dairy Sci.* 1956, 39: 1027-1048

Bostedt, H. Blutserumuntersuchungen bei festliegenden Rindern in der frühpuerperalen Periode. 2. Mitteilung: Untersuchungen über den Serumenzymgehalt festliegender Rinder. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 1973, 86: 387-392

Bostedt, H., Wendt, V., Prinzen, R. Zum Festliegen des Milchrindes im peripartalen Zeitraum – klinische und biochemische Aspekte. *Der Praktische Tierarzt* 1979, 1: 22-33

- van de Braak , A. E., van't Klooster, A.T., Malestein, A. Influence of prepartum calcium intake on calcium mobilization rate around parturition in dairy cows fed at a high prepartum feeding level. *The Vet Quarterly* 1986, 1: 24-37
- van de Braak , A. E., van't Klooster, A.T., Malestein, A. Influence of a deficient supply of magnesium during the dry period on the rate of calcium mobilization by dairy cows at parturition. *Res. Vet. Sci.* 1987, 42: 101-108
- Breves, G., Goff, J. P., Schröder, B., Horst, R. L. Gastrointestinal calcium and phosphate metabolism in ruminants. In: *Ruminant physiology: Digestion, metabolism, growth and reproduction*. Ed. By W. v Engelhardt et al. Stuttgart: Enke; 1995. pp. 135-146
- Bringe, A. N., Jorgensen, N. A., DeLuca, H. F. Efficacy of 25-hydroxycholecalciferol on prevention of parturient paresis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1971, 54: 792
- Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (2004), Jahresbericht 2004
- Caple, I. W. Unravelling mineral and metabolic problems in dairy herds. In: *Australian Advances in Veterinary Science. Proceedings of the 54th Annual Conference of the Australian Veterinary Association*, 1987, pp. 19-21
- Carstairs, J. A., Treutelaar, M. K., Jorgenson, N. A., DeLuca, H. F. Potential use of a combination of 1,25-hydroxycholecalciferol D₃ and 1 α -hydroxycholecalciferol D₃ as a milk fever prevention. *J. Dairy Sci.* 1981, 64, Suppl. 1, p. 156
- Chamberlain, A. T., Wilkinson, J. M. *Feeding the dairy cow*. Chalcombe Publications, Lincoln, UK 2002
- Curtis, C. R., Erb, H. N., Sniffen, C. J., Smith, R. D. Epidemiology of parturient paresis: predisposing factors with emphasis on dry cow feeding and management. *J. Dairy Sci.* 1984, 67: 817-825
- DeGaris, P. J., Lean, I. J. Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. *Vet. J.* 2008, 176: 58-69
- Dell, J. C., Poulton, B. R. Effects of high levels of vitamin D₂ fed prepartum on the incidence of parturient paresis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 1958, 41: 1706-1714
- DeLuca, H. F. The vitamin D system in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. *Nutr. Rev.* 1979, 37: 161-193

- DeLuca, H. F. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J.* 1988, 2: 224-236
- Deitner, J., Baumgartner, C. Calciummangel nach dem Kalben. Festliegen-Was tun? *Milchpur* 2006, 3: 8-11
- Dirksen, G. Neuere Beobachtungen und Entwicklungen auf dem Gebiet der Stoffwechselstörungen der Hochleistungskuh. Bericht der Schaumannstiftung zur Förderung der Agrarwissenschaften 1969: 55
- Dirksen, G., Plank, P., Spiess, A., Hanichen, T., Dammrich, K. Enzootic calcinosis in cattle. I. Clinical findings and studies. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1970, 77: 321-337
- Dirksen, G., Plank, P., Hanichen, T., Dammrich, K., Spiess, A. An enzootic calcinosis in cattle. 4. Studies in sheep with selective feeding of clover, gramineae or herbs. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1971, 78: 9-12
- Dirksen, G., Kragenings, G., Hanichen, T., Elmer-Engelhard, D.. *Trisetum flavescens* (L.P.B.): calcinogenetic activity of the plant after artificial (green)-drying and preparation of cobs. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1981, 88: 263-265
- Dirksen, G., Sterr, K., Hermanns, W. Enzootic calcinosis in sheep after consumption of golden oat grass (*Trisetum flavescens* L.P.B.). *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 2003, 110: 475-483
- Döbereiner, J. Espichamento: Intoxication of cattle by *Solanum malacoxylon*. *Pesq Agro Bras Ser Vet.* 1971, 6: 91-117
- Drackley, J. K. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J. Dairy Sci.* 1999, 82: 2259-2273
- Frank, F. R., Ogilvie, H. L., Koshy, K.T., Katzuk, T. J. Parturient paresis prophylaxis with 25-Hydroxycholecalciferol. In: Norman, A. W. (ed.): *Vitamin D. Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism.* W. de Gruyter Berlin, New York, 1977, S. 577-586
- Fricke, R. (1985), Untersuchungen über die Prophylaxe der hypocalcämischen Gebärlähmung beim Rind mit *Solanum malacoxylon*. In: *Diss. med. vet., Tierärztl. Fak., München*

- Fürll, M., Oetzel, R. Einfluss verschiedener CaCl_2 -Formulierungen auf den Säure-Basen-Haushalt sowie den Mineralstoffwechsel bei Kühen. In: Gropp, J., Ribbeck, R. (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind. Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2002; ISBN: 3-00-008948-9, 2002. pp. 294-295
- Fürll, M., Leidel, I. Untersuchungen zur Gesundheitsstabilisierung im peripartalen Zeitraum bei Milchkühen. Tierärztliche Umschau 2002, 57: 423-438
- Fürll, M. und Oetzel, R. (2003). The influences of different CaCl_2 preparations on the acid base state as well as the mineral metabolism in cows. Acta Vet. Scand. Suppl. 2003, 97:157-158
- Fürll, M. Störungen des Mineralstoff- und Knochenstoffwechsels. In: Hofmann W. Rinderkrankheiten. Kap. 6. Stoffwechselstörungen. 2. Auflage. UTB-Verlag für Wissenschaft Uni-Taschenbücher GmbH. ISBN: 3-8252-8044-6; 2005. pp. 398-434.
- Gast, D. R., Horst, R. L., Jorgensen, N. A., DeLuca, H. F. Potential use of 1,25-dihydroxycholecalciferol for prevention of parturient paresis. J. Dairy Sci. 1979, 62: 1009-1013
- Gelfert, C. C., Staufenbiel, R. The role of dietary calcium concentration in the use of anionic salts to prevent parturient paresis in dairy cows. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 2008, 121 (7-8): 256-262
- Glawischnig, E. Zur Resorption peroral verabreichter Kalziumsalze. Arbeitsheft, Int. Tagung Rinderkrankh. Wien 1962, 19-20
- Goff, J. P., Horst, R. L., Littlelike, E. T., Boris, A., Uskokovic, M. R. Bone resorption, renal function and mineral status in cows treated with 1,25-dihydroxycholecalciferol and its 24-fluoro analogues. J. Nutr. 1986, 116: 1500-1510
- Goff, J. P., Horst, R. L., Reinhardt, T. A. The pathophysiology and prevention of milk fever. Veterinary Medicine 1987, 82: 943-950
- Goff, J. P., Horst, R. L. Effect of subcutaneously released ^{24}F -1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on incidence of parturient paresis in dairy cows. J. Dairy Sci. 1990, 73: 406-412
- Goff, J. P., Reinhardt, T. A., Horst, R. L. Enzymes and factors controlling Vitamin D metabolism and action in normal and milk fever cows. J. Dairy Sci. 1991, 74: 4022-4032

- Goff, J. P., Horst, R. L., Mueller, F. J., Miller, J. K., Kiess, G. A., Dowlen, H. H. Addition of chloride to a prepartal diet high in cations increases 1,25-Dihydroxyvitamin D response to hypocalcemia preventing milk fever. *J. Dairy Sci.* 1991, 74: 3863-3871
- Goff, J. P., Horst, R. L. Calcium salts for treating hypocalcemia: carrier effects, acid-base balance, and oral versus rectal administration. *J. Dairy Sci.* 1994, 77: 1451-1456
- Goff, J. P., Horst, R. L., Jardon, P. W., Borelli, C., Wedman, J. Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1996, 79: 378-383
- Goff, J. P., Horst, R. L. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.* 1997, 80: 1260-1268
- Goff, J. P. (2002) Downer cows- causes, treatment and prevention. The role of cation-anion balance. In: 2. Leipziger Tierärztekongress, Leipzig. 268-77 Goff, J. P., Kimura, K. Metabolic diseases and their effect on immune function and resistance to infectious disease. In: National Mastitis Council Annual Meeting Proceedings; 2002: 61-72
- Goff, J. P. Macromineral disorders of the transition cow. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2004, 20: 471-494
- Goings, R. L., Jacobson, N. L., Beitz, D. S., Littledike, E. T., Wiggers, K. D. Prevention of parturient paresis by prepartum calcium deficient diet. *J. Dairy Sci.* 1974, 57: 1184-1189
- Grabherr, H., Spolders, M., Flachowsky, G., Füll, M. Effects of several dosage of zeolite A on feed intake and on the mineral metabolism around calving. *Proc Soc Nutr Physiol* 2007, 16: 37
- Grabherr, H., Spolders, M., Flachowsky, G., Füll, M. Influence of zeolite A supplementation during the dry period of dairy cows on feed intake, on the macro and trace element metabolism around calving and milk yield in the following lactation. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 2008, 121: 41-52
- Green, H. B., Horst, R. L., Beitz, D. C., Littledike, E. T. Vitamin D metabolism in plasma of cows fed prepartum low calcium diet for prevention of parturient paresis. *J. Dairy Sci.* 1981, 64: 217-223
- Gustafsson, B., Ekman, L., Öland, B., Olsson, B., Carston, S. A field trial on the effect of vitamin D₃ against parturient paresis. *Nord. Vet. -Med.* 1971, 23: 44-50

- Hallgren, W. Gebärparese - Begriff, Name, Behandlung, Verhütung. Wien. Tierärztl. Wschr. 1965, 52: 359-369
- Hapke, H. J. Akute Störwirkungen der Kalziumtherapie bei Rindern. Tierärztl Praxis 1974, 2: 257-264
- Hibbs, J.W., Pounden, W.D. Studies on milk fever in dairy cows. Prevention by short-time prepartum feeding of massive doses of vitamin D. J. Dairy Sci. 1955, 38: 65-72
- Hibb. J. W., Conrad, H. R. Studies on milk fever in dairy cows. Effect of three prepartal dosage levels of vitamin D on milk fever incidence. J. Dairy Sci. 1960, 42: 1124-1129
- Hidiroglou, M., Williams, C. J., Shorrocks, C. Vitamin D₃ response in sheep to oral versus parenteral administration and to intramuscular dose levels of vitamin D₃. Can. J. Animal Sci. 1984, 64: 697-707
- Hoffsis, G. F., Capen, C. C., Placke, M. E. Norman, A. W. The use of 1,25-dihydroxycholecalciferol in the prevention of parturient hypocalcaemia in dairy cows. Bovine Practitioner 1978, 13: 88-95
- Hofmann, W. Hypokalzämische Gebärparese. In: Rinderkrankheiten, 1. Auflage edn. Loeffler, K., Strauch, D., eds.: Ulmer Verlag, Stuttgart 1992: 290-296
- Horner S., Dallmeyer M., Staufenbiel R., Gelfert C.C. (2002) Shifting in clinical signs of bovine parturient paresis with special respect of hypophosphataemia. XXII World Buiatrics Congress, Hannover, Germany; 18-23 August, 2002; Abstract, 24: 818
- Hollis, B. W., Conrad, H. R., Hibbs, J. W. Changes in plasma 25-hydroxycholecalciferol and selected blood parameters after injection of massive doses of cholecalciferol or 25-hydroxycholecalciferol in non-lactating dairy cows. J. Nutr. 1977, 107: 606-613
- Horst, R. L., Reinhardt, T. A. Vitamin D metabolism in ruminants and its relevance to the periparturient cow. J. Dairy Sci. 1983, 66: 661-678
- Horst, R. L., Hove, K., Littledike, E. T., Reinhardt, T. A., Uskokovic, M. R., Partridge, J. J. Plasma concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D, 1,24R,25-trihydroxyvitamin D₃, and 2,25,26-trihydroxyvitamin D₃ after their administration to dairy cows. J. Dairy Sci. 1983, 66: 1455-1465
- Horst, R. L., Goff, J. P., Reinhardt, T. A., Buxton, D. R. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. J. Dairy Sci. 1997, 80: 1269-1280

- Horst, R. L. Regulation of calcium and phosphorus homeostasis in the dairy cow. *J. Dairy Sci.* 1986, 69: 604-16
- Horst, R. L., Goff, J. P., Reinhardt, T. A. Role of Vitamin D in calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis. *Acta Vet Scand Suppl.* 2003, 97: 35-50
- Horst, R. L., Goff, J. P., Gill, S., Dallorso, M. E., Pawlak, E. Using *Solanum glaucophyllum* as a source of 1,25-dihydroxyvitamin D to prevent hypocalcaemia in dairy cows. *Acta Vet Scand Suppl.* 2003, 98
- Hodnett, D. W., Jorgensen, N. A., Deluca, H. F. 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ plus 25-hydroxyvitamin D₃ reduces parturient paresis in dairy cows fed high dietary calcium. *J. Dairy Sci.* 1992, 75: 485-491
- Houe, B., Østergaard, S., Thilsing-Hansen, T., Jørgensen, R. J., Larsen, T., Sørensen, J. T., Agger, J. F., Blom, J. Y. Milk fever and subclinical hypocalcaemia – an evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for decision support system for disease control. *Acta Vet Scand.* 2001, 42: 1-29
- Hove, K., Horst, R. L., Littledike, E. T. 1 α -OHD₃ and 1,25(OH)₂D₃ administration to cows: A comparison of peroral and intramuscular treatment. *J. Dairy Sci.* 1981, 64: Suppl. 1, 156
- Hove, K., Horst, R. L., Littledike, E. T. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,24,25-trihydroxyvitamin D₃, and 1,25,26-trihydroxyvitamin D₃ on mineral metabolism and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1983, 66: 59-66
- Hove, K., Kristiansen, T. Oral 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in prevention of milk fever. *Acta Vet Scand.* 1984, 25: 510-525
- Hove, K. Cyclic changes in plasma calcium and the calcium homeostatic endocrine system of the postparturient dairy cow. *J. Dairy Sci.* 1986, 69: 2072-2082
- Ilek, J., Doubek, J. Hypocalcämie und Lebersteatose in der Ätiologie des Festliegens bei Milchkühen. In: Gropp, J., Ribbeck, R. (Hrsg.). *Atypisches Festliegen beim Rind.* Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2002; ISBN: 3-00-008948-9; 2002. pp. 301-302
- Jönsson, G. Profylaktisk behandling av paresis puerparalis med peroral tillförsel av D-vitamin. *Nord. Vet.-Med.* 1960, 12: 105-112

- Jönsson, G. und Pehrson, B. Trials with prophylactic treatment of parturient paresis. *Vet. Rec.* 1970, 87(19): 575-578
- Jørgensen, R. J. Combating milk fever. *J. Dairy Sci.* 1974, 57: 933
- Jørgensen, N. A., Horst, R. L., DeLuca, H. F., Ogilvie, M. L. 25-hydroxycholecalciferol for prevention of "milk fever" in dairy cows. *Vet Rec.* 1978, 103: 136-138
- Jørgensen, R. Proceedings: Hypocalcaemia, acidosis and calcium homeostasis. An Abildgaard Symposium held at the Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark; 16. + 17.08.2001. pp. 107-124
- Kehrle, S. (2011), Einsatz verschiedener Präparationen eines Extraktes von *Solanum glaucophyllum* zur Prävention der hypocalcämischen Gebärparese des Rindes. In: Diss. med. vet., Tierärztl. Fak., München
- Kimura, K., Reinhardt, T. A., Goff, J. P. Parturition and Hypocalcaemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2006, 89: 2588-2595
- Kraft, W., Dürr, U. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.*, 6. Auflage edn. Schattauer Verlag, Stuttgart 2005
- Kunz, W. Influence of *Solanum malacoxylon* (Sendtner) on serum calcium, phosphorus and magnesium levels in cattle after parenteral and oral application. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 1977, 90: 69-72
- Kunz, W., Hänichen, T. *Solanum malacoxylon*: studies of tolerance of doses recommended for the prophylaxis of parturient paresis. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 1981, 94(21): 421-424
- Kunz, W., Hänichen, T. *Solanum malacoxylon*: investigation on the systemic tolerance of doses recommended for prophylaxis of parturient paresis. *Anim Res Dev.* 1983, 17: 88-93
- Lean, I. J., Wade, L. K., Rajczyk, Z. K. Managing dynamic change: Disease prevention and increased production in the periparturient cow. In: Proceedings: 20th World Buiatrics Congress, Sydney, 1998 pp. 799-807
- Liesegang, A. Milk fever in Switzerland. Hypocalcaemia, acidosis and calcium homeostasis: An Abildgaard Symposium held at The Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark (August 16.-August 17, 2001)

- Liesegang, A., Chiappi, C., Kessler, J., Wanner, M. Einfluss des Kalziumangebots sowie der Verfütterung von Anionen auf den Knochenmetabolismus der Milchkuh im Zeitraum der Geburt. Klinisch-äthiologische Aspekte des atypischen Festliegens. In: Gropp, J., Ribbeck, R. (Hrsg.). Atypisches Festliegen beim Rind. Kongressband Internationaler Workshop. 2. Leipziger Tierärztekongress. 17.- 19.01.2002; ISBN: 3-00-008948-9; 2002. pp. 306-307
- Littlelike, E. T., Horst, R. L. Problems with vitamin D injection for prevention of milk fever: Toxicity of large doses and increased incidence of small doses. *J. Dairy Sci.* 1980, 63: 89
- Littlelike, E. T., Young, W. C., Beitz, D.C. Common metabolic diseases of cattle: Ketosis, Milk fever, grass tetany, and downer cow complex. *J. Dairy Sci.* 1981, 64: 1465-1482
- Martig, J. Hypokalzämische Gebärlähmung. In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, 4. Auflage edn. Dirksen, G., Gründer, H. D., Stöber, M., eds.: Paul-Parey Verlag, Berlin 2002: 1245-1254
- Mc Dougall, S. Effects of periparturient diseases and conditions on the reproductive performance of New Zealand Dairy cows. *New Zealand Veterinary Journal* 2001, 49: 60-67
- McMurray, C. H., Desmond, A. R., Gordon, F., Humphreys, D. J. The potential use of *Solanum malacoxylon* in the prevention of parturient paresis in dairy cows. In: Abstracts of fifth International Conference on production disease in farm animals, Uppsala, Schweden 1983, 22-25
- Mee, J.F. Incidence of periparturient clinical hypocalcaemia on six research dairy farms. In: Research Report. Teagasc, Moorepark. Research and Development Division, Ireland, 1993
- Miettinen, P. Is nine gram of calcium enough for treatment of parturient paresis? *Acta Vet Scand* 1993, 89: 137-138
- Moore, S. J., VandeHaar, M. J., Sharma, B. K., Pilbeam, T. E., Beede, D. K., Bucholtz, H. F., Liesman, J. S., Horst, R. L., Goff, J. P. Effects of altering dietary cation-anion difference on calcium and energy metabolism in peripartum cows. *J. Dairy Sci.* 2000, 83: 2095-2104

- Murray, R. D., Horsfield, J. D., McCormick W. D., H. J. Williams, H. J. und, Ward, D. Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. *Vet. Rec.* 2008, 163: 561-565
- Naito, Y., Watanabe, E., Sato, R., Murakami, D. Effects of large amounts of vitamin D₃ injection on plasma vitamin D₃ metabolites in lactating cows. *Jap. J. Vet Sci.* 1987, 49: 121-127
- Naito, Y., Sato, A., Sato, R., Taniguchi, K., Murakami, D. Effects of 1 α -hydroxyvitamin D₃ injection on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in lactating cows. *Jap. J. Vet. Sci.* 1987, 49: 477-483
- Naito, Y., Shindo, N., Sato, R., Muratami, D. Plasma osteocalcin in preparturient and postparturient cows: Correlation with plasma 1,25-Dihydroxyvitamin D, calcium and inorganic phosphorus. *J. Dairy Sci.* 1990, 73: 3471-3484
- Neuhaus, H. J. (1980). Langzeituntersuchungen zur dosisabhängigen Wirkung eines konzentrierten Vitamin D-Präparats auf einige Parameter des Mineralstoffwechsels des Rindes und Schweines. In: *Diss. med. vet., Tierärztl. Fak. Leipzig*
- Oberheide, I., Wilkens, M., Azem, E., Schröder, B., Breves, G. Influence of supplementation of 25-hydroxyvitamin D₃ combined with an acidifying diet in the calcium metabolism in periparturient dairy cows. *Proc Soc Nutr Physiol* 2010, 19
- Oetzel, G.R. (1988) Parturient paresis and hypocalcemia in ruminant livestock. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 4: 351-364
- Oetzel, G. H. Meta-Analysis of nutritional risk factors for milk fever in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 1991, 74: 3900-3912
- Oetzel, G.R. Effect of calcium chloride gel treatment in dairy cows on incidence of periparturient diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996, 209(5): 958-961
- Oetzel, R., H.A. Schoon, H. A. und Fürll M. .Einfluß unterschiedlicher Calcium-Chlorid-Formulierungen auf den Calcium-Blutspiegel und die Ca-Ausscheidung mit dem Harn sowie die Verträglichkeit bei Kühen. Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind. *Leipziger Samstagsakademie, Medizinische Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig (ATF)1998, 72-80*

- Olson, W. G., Jorgensen, N. A., Bringe, A. N., Schultz, L. H., Deluca, H. F. 25-Hydroxycholecalciferol(25-OH-D3). 3. Effect of dosage on soft tissue integrity and vitamin D activity of tissue and milk from dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1974, 57: 677-682
- Pehrson, B., Svensson, C., Jonsson, M. A comparative study of the effectiveness of calcium propionate and calcium chloride for the prevention of parturient paresis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1998, 81: 2011-2016
- Prapong, S., Reinhardt, A. T., Goff, J. P., Horst, R. L. Ca²⁺-AdenosineTriphosphatase protein expression in the mammary gland of periparturient cows. *J. Dairy Sci.* 2005, 88: 1741-1744
- Queen, W.G., G.Y. Miller, G. Y., Masterson, M. A. Effects of oral administration of a calcium-containing gel on serum calcium concentration in postparturient dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, 202(4), 607-609
- Radostits, O. M., Gay, C. C., Blood, D. C., Hinchcliff, K. W. Parturient paresis and downer cow syndrome. In: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses.*, 9th edn: W.B. Saunders, London 2000, 1421-1440
- Rambeck, W. A., Zucker, H. Vitamin D3 and vitamin D3 metabolite-like activity in *Trisetum flavescens*. *Zentralbl Veterinärmed A* 1981, 28: 436-441
- Rambeck, W. A., Zucker, H. Vitamin D3 und 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der kalzinogenen Pflanze *Trisetum flavescens* (Goldhafer). *Tierärztl. Umschau* 1985, 11: 921-924
- Rambeck, W. A., Zucker, H. Vitamin- D- Metabolite als Ursache der durch Goldhafer ausgelösten Rinder- Kalzinose. *Übers Tierern* 1986, 14: 179-198
- Ramberg, C. F. Jr., Johnson, E. K., Fargo, R. D., Kronfeld, D. S. Calcium homeostasis in cows, with special reference to parturient hypocalcemia. *Am J Physiol* 1984, 246: R698-704
- Reinhardt, T. A., Lippolis, J. D., McCluskey, B. J., Goff, J. P., Horst, R. L. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal* 2011, 188: 122-124
- Ringarp, N., Rydberg, D., Damberg, O., Bostrom, B. Versuch einer vorbeugenden Behandlung der Puerperalparese bei Kühen mittels peroraler Zufuhr von Kalziumchlorid-Gel. *Zbl. Vet. Med.* 1967 A 14, 242-251

- Rings, M. B., Rings, D. M., Welker, B. Milk fever: Seeking new solutions to an old problem. *Food Anim Comp.* 1997, 19: 175-180
- Roesch, V. (2000) Untersuchungen zur Gebärparese bei Fleckviehkühen unter besonderer Berücksichtigung ausgewählter Parameter des Energiestoffwechsels und der Leberfunktion. In: Diss. med. vet., Tierärztl. Fak., Gießen
- Rossow, N., Seffner, W. In Rossow, N., Horvath Z.: Innere Krankheiten der Haustiere. VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1988
- Roux, R., Davicco, J. M., Carillo, B. J., Barlet, J. P. Solanum glaucophyllum in pregnant cows. Effect on colostrum mineral composition and plasma calcium and phosphorus levels in dams and newborn calves. *Ann Biol anim Bioch Biophys* 1979, 19(1A): 91-101
- Sachs, M., Bar, A., Cohen, R., Mazur, Y., Mayer, E., Hurwitz, S. Use of 1alpha-hydroxycholecalciferol in the prevention of bovine parturient paresis. *Amer. J. Vet. Res.* 1977, 38: 2039-2041
- Sachs, M., Bar, A., Hurwitz, S. Prophylaxe der hypocalcämischen Gebärparese des Rindes mit Hilfe von Vitamin D-Metaboliten. *Prakt. Tierarzt.* 1982, 63: 95-101
- Sachs, M., Perlman, R., Bar, A. Use of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in the prevention of bovine parturient paresis. IX. Early and late effects of a single injection. *J. Dairy Sci.* 1987, 70: 1671-1675
- Sachs, M., Bar, A., Nir, O., Ochovsky, D., Machnai, B., Meir, E., Weiner, B. Z., Mazor, Z. Efficacy of 1 alpha hydroxyvitamin D3 in the prevention of bovine parturient paresis. *Vet. Rec.* 1987, 120: 39-42
- Schlötterer-Wieser, S. (2008) Untersuchungen zum Einsatz eines Vitamin D-haltigen Pflanzenprodukts von Solanum glaucophyllum zur Prävention der hypocalcämischen Gebärparese des Rindes. In: Diss. med. vet. Tierärztl. Fak., München
- Seidel, H., Pufe, M., Müller, I., Grün, E., Kolb, E., Schuhmacher, U.. Behavior of various biochemical and physiological parameters in the perinatal period of cows. *Arch Exp Vet Med.* 1973, 27: 589-600
- Simon, U. Golden oat grass and enzootic calcinosis of cattle in the alpine region. In: *Europ Grass Fed.* 1980, 7113-7124

Spiekers, H., Nußbaum, H., Pothast, V. Erfolgreiche Milchviehfütterung, 5. Auflage 2009
edn. DLG-Verlag

Thilsing-Hansen, T., Jorgensen, R. J., Ostergaard, S. Milk fever control principles: A
review. *Acta Vet Scand* 2002, 43: 1-19

Thilsing-Hansen, T., Jorgensen, R. J., Enemark, J. M., Zelvyte, R., Sederevicius, A. The
effect of zeolite A supplementation in the dry period on blood mineral status around
calving. *Acta Vet Scand Suppl.* 2003, 97: 87-95

Tokarnia, C. H., Dobereiner, J., Peixoto, P. V. Poisonous plants affecting livestock in
Brazil. *Toxicon* 2002, 40: 1635-1660

Vagg, M. J., Allen, W. M., Davies, D. C., Sansom, B. F., Edwards, H. J., Pott, J. M., Riley,
C. J. Field trial to determine the efficacy of two doses of 1α -hydroxycholecalciferol in
prevention of milk fever. *Vet. Rec.* 1981, 109: 273-275

Wasserman, R. H., Corradino, R. A., Krook, L., Hughes, M. R., Haussler, M. R.. Studies
on the 1α , 25-dihydroxycholecalciferol-like activity in a calcinogenic plant. *Cestrum*
diurnum, in the chick. *J Nutr* 1976, 106: 457-465

Weighton, C. Vitamin D in milk fever in cattle. *Vet. Rec.* 1958, 70: 1006-1011

Wentink, G. H. und Van Den Ingh T.S.G.A.M. Oral administration of calcium chloride-
containing products: testing for deleterious side-effects. *Vet. Q.* 1992, 14(2), 76-79

Wolf, M., Dirksen, G. Über eine enzootische Kalzinose beim Rind. *Dtsch. Tierärztl.*
Wochenschr. 1976, 83: 398-401

Worker, N. A., Carrillo, B. J. "Enteque seco", calcification and wasting in grazing animals
in the Argentine. *Nature* 1967, 215: 72-74

Yamagishi, N., Ayukawa, Y., Lee, I., Oboshi, K., Naito, Y. Calcium metabolism in cows
receiving an intramuscular injection of $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ combined with
prostaglandin F(2 α) closely before parturition. *J Vet Sci* 2005, 6: 165-167

Yamagishi, N., Namioka, T., Okura, N., Sato, S., Kim, D., Furuhashi, K., Naito, Y.
Application of a reservoir-type calcitriol transdermal patch in dairy cattle. *J Vet Sci* 2009,
71: 845-848

Zepperitz, H. Untersuchungen zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der Gebärparese
des Rindes unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens des ionisierten Calciums im

Blut und des Einsatzes von Vitamin D₃ und 25- bzw. 1 α -Hydroxycholecalciferol.
[Habilschr. Med. vet.] Aus der Medizinischen Tierklinik der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Universität Leipzig; 1992

Zucker, H., Gropp, B. Vitamin D-Bestimmung über die Eischalenbildung bei der
japanischen Wachtel. Naturwiss. 1968, 55: 447-455

Zucker, H., Stark, H., Rambeck, W. A. Light-dependent synthesis of cholecalciferol in a
green plant. Nature 1980, 283: 68-69

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 3-1: Bolus des <i>S. glaucophyllum</i> -Präparats | 42 |
| Abbildung 5-1: Mittelwerte der Calciumkonzentrationen im Serum in mmol/l der drei Versuchsgruppen | 63 |
| Abbildung 5-2: Mittelwerte der Phosphorkonzentrationen im Serum in mmol/l der drei Versuchsgruppen | 66 |
| Abbildung 5-3: Werte der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentrationen im Serum in pg/ml der drei Versuchsgruppen | 70 |
| Abbildung 5-4: Mittelwerte der Calciumkonzentrationen in der Milch in mmol/l der drei Versuchsgruppen | 72 |
| Abbildung 5-5: Mittelwerte der Phosphorkonzentrationen in der Milch in mmol/l der drei Versuchsgruppen | 73 |

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 2.1: Inzidenz von Milchfieber in verschiedenen Ländern | 10 |
| Tabelle 3.1: Tiere der Solanum Gruppe: Alter, erwartete Kalbung, BCS, Betrieb und Haltungsform | 37 |
| Tabelle 3.2: Tiere der Bovikalc Gruppe: Alter, erwartete Kalbung, BCS, Betrieb und Haltungsform | 38 |
| Tabelle 3.3: Tiere der Kontroll Gruppe: Alter, erwartete Kalbung, BCS, Betrieb und Haltungsform | 39 |
| Tabelle 4.1: Calciumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW ± SA) ... | 47 |
| Tabelle 4.2: Phosphorwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW ± SA) . | 48 |
| Tabelle 4.3: Magnesiumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW ± SA) | 49 |
| Tabelle 4.4: Natriumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW ± SA) ... | 50 |
| Tabelle 4.5: Kaliumwerte der drei Versuchsgruppen im Serum in mmol/l (MW ± SA) | 51 |
| Tabelle 4.6: 1,25(OH) ₂ D ₃ -Werte der drei Versuchsgruppen im Serum in pg/ml | 52 |
| Tabelle 4.7: Calciumwerte der drei Versuchsgruppen in der Milch in mmol/l (MW ± SA) | 53 |
| Tabelle 4.8: Phosphorwerte der drei Versuchsgruppen in der Milch in mmol/l (MW ± SA) | 54 |
| Tabelle 4.9: Magnesiumwerte der drei Versuchsgruppen in der Milch in mmol/l (MW ± SA)..... | 55 |
| Tabelle 4.10: Calcium- und Phosphorwerte im Serum der Kühe mit eingeleiteter Geburt in mmol/l | 56 |
| Tabelle 4.11: Calcium- und Phosphorwerte im Serum der verendeten Kuh in mmol/l..... | 56 |
| Tabelle 4.12: Calciumwerte und Zeitpunkte der Blutentnahmen im Bezug auf die Geburt der Kühe aus der Solanum Gruppe, die nicht im Zeitfenster gekalbt haben | 57 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 4.13: Phosphorwerte und Zeitpunkte der Blutentnahmen im Bezug auf die Geburt der Kühe aus der Solanum Gruppe, die nicht im Zeitfenster gekalbt haben | 57 |
|--|----|

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. E. Kienzle für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung während Planung und Durchführung dieser Arbeit herzlich bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. W. A. Rambeck möchte ich mich recht herzlich für seine Geduld bei allen auftretenden Fragen, für die kompetente, nette Betreuung, für die schnelle Korrektur und für seine ständige Erreichbarkeit bedanken.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Julia Fritz, die das Gelingen dieser Arbeit durch ihre wertvollen Anregungen, ihre jederzeit gewährte Unterstützung und ihr Engagement ermöglichte.

Auch ganz herzlich möchte ich mich vor allem bei den Landwirten Bradl, Friedl, Held, Meitinger und Streber sowie bei ihren Familie für die Bereitstellung der Versuchstiere, für die Mitarbeit und für die Geduld und das Vertrauen während des Versuchs bedanken.

Bei der Herbonis AG, Basel, Schweiz bedanken wir uns für die Bereitstellung der Pflanzenextrakte und für die umfassende Zusammenarbeit.

Ein herzliches Dankeschön geht an die Mitarbeiter des Lehrstuhls für Tierernährung. Ohne deren Hilfe und Anleitung wäre die Analyse der Proben erschwert gewesen. Besonderer Dank gilt Elke Kleiner und Christian Overdiek, die stets für fachliche Fragen ein offenes Ohr hatten und durch ihren Humor die Arbeit erleichterten.

Bei meinen Mitdoktoranden Susanne Kehrle und Fabian Wendel möchte ich mich recht herzlich für die tolle Zeit bedanken. Auch in schwierigen Phasen der Doktorarbeit hattet ihr immer ein offenes Ohr für mich.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinen Eltern und bei meiner Freundin Maria für die jahrelange und liebevolle Unterstützung während meines Studiums und der Dissertation. Ohne Euch wäre das alles nicht möglich gewesen.