

**Vergleichende Meta-Analyse über die Beziehung zwischen der
faecalen Calcium- und Phosphorausscheidung bei Säugetieren**

von Linda Franziska Böswald

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München**

**Vergleichende Meta-Analyse über die Beziehung zwischen der
faecalen Calcium- und Phosphorausscheidung bei Säugetieren**

von Linda Franziska Böswald
aus München

München 2018

**Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München**

Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik

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

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatterin: Univ.-Prof. Dr. Ellen Kienzle

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Petra Kölle

Tag der Promotion: 27. Juli 2018

Meiner Familie

Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

- Böswald, L. F., Dobenecker, B., Clauss, M., Kienzle, E. (2016). Faecal calcium and phosphorus excretion in mammals. Vortrag auf dem 20. Kongress der ESVCN, Berlin, Deutschland.
- Böswald, L. F., Dobenecker, B., Clauss, M., Kienzle, E. (2017). Dietary and faecal Ca/P ratios in mammals. Vortrag auf dem 21. Kongress der ESVCN, Cirencester, UK.
Verleihung des Helmut-Meyer-Awards für die beste Präsentation 2017 auf dem ESVCN Kongress 2017 in Cirencester für obigen Vortrag.

Inhaltsverzeichnis

1. ÜBERSICHTEN	3
1.1. Abkürzungsverzeichnis	3
1.2. Abbildungsverzeichnis	5
1.4. Tabellenverzeichnis	7
2. EINLEITUNG	9
3. SCHRIFTTUM.....	13
3.1. Allgemeines zur endokrinen Regulation des Ca- und P-Stoffwechsels	13
3.1.1. Parathormon (PTH)	13
3.1.2. Vitamin D	13
3.1.3. Calcitonin	14
3.1.4. FGF-23	15
3.2. Quantitativer Ca- und P-Stoffwechsel	17
3.2.1. Absorption von Ca und P	17
3.2.2. Einflussfaktoren auf die Verfügbarkeit von Ca und P.....	18
3.3. Spezies-spezifische Besonderheiten	23
3.3.1. Omnivoren.....	23
3.3.2. Karnivoren.....	25
3.3.3. Herbivoren.....	27
3.4. Ca- und P-Bedarf verschiedener Spezies	33
4. PUBLIKATION	35
5. DISKUSSION	65
5.1. Überlegungen zur Methodik.....	65
5.1.1. Vergleichbarkeit der Methodik der einbezogenen Versuche.....	65
5.1.2. Bezugsgröße metabolisches Körpergewicht.....	66
5.1.3. Beschränkung des Ca/P-Verhältnisses	66
5.2. Diskussion der Hypothesen	67
5.2.1. Bildung unlöslicher Ca/P-Komplexe.....	67
5.2.2. Einfluss der Ca- bzw. P-Quelle	68
5.2.3. Regulation der Ca- und P-Homöostase über den Knochenstoffwechsel	69
5.2.4. Zusammenhang zwischen mikrobieller Masse und faecaler P-Ausscheidung	69
5.2.5. Besonderheit im Ca-Stoffwechsel beim Dickdarmverdauer	70
5.2.6. Besonderheit im P-Stoffwechsel beim Wiederkäuer	70
6. ZUSAMMENFASSUNG	73
7. SUMMARY	75

ÜBERSICHTEN

8. LITERATURVERZEICHNIS.....	77
9. TABELLENANHANG	93
10. DANKSAGUNG.....	95

1. ÜBERSICHTEN

1.1. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
25(OH)D	25-Hydroxycholecalciferol
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxycholecalciferol
BW	body weight / Körpergewicht
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Calcium
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Tricalciumphosphat
Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)	Hydroxylapatit
CI	confidence intervall / Konfidenzintervall
et al.	et alii / und andere
FGF-23	Fibroblast growth factor 23 / Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
GfE	Gesellschaft für Ernährungsphysiologie
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
l	Liter
LHF	large hindgut fermenter / große Dickdarmverdauer
MBW	metabolic body weight / metabolisches Körpergewicht
mg	Milligramm
mmol	Millimol
Na	Natrium
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	Natriumdihydrogenphosphat
NaPi-II	Natrium-abhängiger Transporter für anorganisches Phosphat
NRC	National Research Council
P	Phosphor
PO ₄ ³⁻	Orthophosphat
PTH	Parathormon
SD	Standard deviation / Standardabweichung
SHF	small hindgut fermenters / kleine Dickdarmverdauer
sV	scheinbare Verdaulichkeit
sV(Ca)	scheinbare Verdaulichkeit von Calcium
sV(TS)	scheinbare Verdaulichkeit der Trockensubstanz
vs.	versus

z.B.

zum Beispiel

1.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildungen in der Publikation:

- Figure 1** Relationship between relative Ca intake and relative faecal Ca excretion (both in mg/kg body weight (BW)^{0.75}/d) in different species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Graphs showing data of a) carnivores (C); b) omnivores (O); c) large hindgut fermenters (LHF) and small hindgut fermenters (LHF); d) ruminants (R) and hippos (H).
- Figure 2** P intake plotted against faecal P excretion (both in mg/kg body weight (BW)^{0.75}/d) in different species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Graphs showing data of a) carnivores (C); b) omnivores (O); c) large hindgut fermenters (LHF) and small hindgut fermenters (LHF); d) ruminants (R) and hippos (H).
- Figure 3** Faecal Ca plotted against faecal P excretion (both in mg/kg body weight (BW)^{0.75}/d) in different species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Graphs showing data of a) carnivores (C); b) omnivores (O); c) large hindgut fermenters (LHF) and small hindgut fermenters (LHF); d) ruminants (R) and hippos (H).
- Figure 4** Relationship between intestinal Ca concentration and intestinal P concentration (both in mmol/l) throughout the intestine in chickens (modified after Hurwitz & Bar 1971).

1.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle I Übersicht über den Ca-Bedarf verschiedener Spezies. Neben der in der Literatur angegebenen Einheit wurde der Bedarf zur besseren Vergleichbarkeit mithilfe eines Durchschnittsgewichts auf mg pro kg metabolisches Körpergewicht ($\text{mg/kg KM}^{0.75}$) umgerechnet.

Tabelle II Übersicht über den P-Bedarf verschiedener Spezies. Neben der in der Literatur angegebenen Einheit wurde der Bedarf zur besseren Vergleichbarkeit mithilfe eines Durchschnittsgewichts auf mg pro kg metabolisches Körpergewicht ($\text{mg/kg KM}^{0.75}$) umgerechnet.

Tabellen in der Publikation:

Table 1 Mean dietary and faecal Ca/P ratios and their differences in various species groups.

Table 2 Comparison of regression lines of Ca intake plotted against faecal Ca excretion (both in $\text{mg/kg}^{0.75}/\text{d}$) in the various species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Slopes and intercepts are given with 95% confidence intervals (CI).

Table 3 Comparison of regression lines of P intake plotted against faecal P excretion (both in $\text{mg/kg}^{0.75}/\text{d}$) in the various species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Slopes and intercepts are given with 95% confidence intervals (CI).

Table 4 Comparison of regression lines of faecal Ca excretion plotted against faecal P excretion (both in $\text{mg/kg}^{0.75}/\text{d}$) in the various species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Slopes and intercepts are given with 95% confidence intervals (CI).



2. EINLEITUNG

In einer vorausgegangenen Meta-Analyse wurden mittels spezieller statistischer Verfahren anhand von Literaturdaten Besonderheiten im Calcium- (Ca) und Phosphor- (P) Stoffwechsel bei Fleischfressern gezeigt (Mack et al. 2015). Entgegen bisherigen Annahmen (Gershoff et al. 1957, Schünemann et al. 1989) ergab die Analyse von Daten aus Verdauungsversuchen, dass Veränderungen der quantitativen intestinalen Ca-Absorption bei Hund und Katze nur eine untergeordnete Rolle bei der Regulation der Ca-Homöostase zu spielen scheinen. Die Arbeit von Schmitt et al. (2017) bestätigte dieses Ergebnis.

Weiterhin fiel auf, dass die faecale Ausscheidung von Ca und P bei Hund und Katze überraschend eng aneinander gekoppelt ist (Mack et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit sollten die statistischen Verfahren, die durch Mack et al. (2015) angewendet wurden, vergleichend auf andere Haus- und Wildtierspezies ausgeweitet werden.

Tierversuche im Bereich der Tierernährung, insbesondere Verdauungsversuche, sind in ihrem Versuchsaufbau relativ einheitlich (GfE 2017), was die Nutzung bereits gewonnener Daten in einer Meta-Analyse ermöglicht. Unter Berücksichtigung der Forderung nach Reduktion, Verfeinerung und Ersatz von Tierversuchen durch andere Methoden („Three Rs“, reduction, refinement, replacement, Russel & Burch 1959) ist es zu begrüßen, wenn eine neuartige wissenschaftliche Fragestellung mittels innovativer statistischer Berechnungsverfahren mit bereits gewonnenen Daten ohne die Durchführung eines Tierversuchs beantwortet werden kann. Daher sollte überprüft werden, ob die Durchführung einer Meta-Analyse mittels Umrechnung vorhandener Literaturdaten in eine einheitliche Dimension und Anwendung der oben genannten statistischen Verfahren weiteren Erkenntnisgewinn zulässt, für den nicht eigens ein erneuter Tierversuch erforderlich ist.

Dabei sollte das Hauptaugenmerk auf eine vergleichende speziesübergreifende Darstellung des quantitativen intestinalen Ca- und P-Haushalts gerichtet werden. Da bereits Daten zu Hund und Katze vorlagen (Mack et al. 2015), galt es in der vorliegenden Arbeit vor allem zu untersuchen, wie sich andere Spezies(-gruppen) im Vergleich verhalten und ob hier Unterschiede dargestellt werden können.

Die folgenden Hypothesen sollten mittels statistischer Auswertung der Daten von karnivoren, omnivoren und herbivoren Spezies überprüft werden:

- Nach Mack et al. (2015) könnte die Bildung unlöslicher Ca-P-Verbindungen im intestinalen Milieu die lineare Beziehung zwischen faecaler Ca- und P-Ausscheidung bei Hund und Katze mit erklären. Das Ca/P-Verhältnis im Kot müsste in diesem Fall das Verhältnis der Atommassen von Ca und P in den unlöslichen Molekülen widerspiegeln. Das Vorliegen von Tricalciumphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, kann als wahrscheinlich angesehen werden, was ein Ca/P-Gewichtsverhältnis von 2/1 bedeuten würde.
- Eine weitere Annahme war, dass vor allem bei Karnivoren der Knochenumbau (bone turnover) eine bedeutende Rolle in der Ca- und P-Homöostase spielt, während andere Mechanismen wie z.B. die Regulation der intestinalen Absorption weniger wichtig sind. Wenn der Knochenumbau eine wichtige quantitative Rolle im Ca- und P-Stoffwechsel spielt, ist es notwendig, dass beide Mineralien in einer konstanten Relation absorbiert werden. Die daraus resultierende Hypothese war, dass sich eine große quantitative Bedeutung des Knochenumbaus am Ca- und P-Stoffwechsel in einem konstanten Verhältnis der faecalen Ausscheidung von Ca und P und einer entsprechend straffen Korrelation dieser Parameter zeigen würde. Dies müsste sich bei Karnivoren deutlicher zeigen als bei anderen Speziesgruppen.
- Die faecale P-Ausscheidung könnte mit der Mikroflora im Gastrointestinaltrakt zusammenhängen, die einen beträchtlichen P-Bedarf für die Fermentation hat und dieses in Form von mikrobiellen Phospholipiden und Nukleinsäuren bindet (Ternouth 1990). Sofern dieser Faktor quantitativ wichtig ist, wäre bei Herbivoren mit beträchtlicher mikrobieller Fermentationsaktivität eine relativ höhere faecale P-Ausscheidung als bei Karnivoren und Omnivoren zu erwarten.
- Weiterhin war zu erwarten, dass sich eine Besonderheit der Dickdarmverdauung hinsichtlich der Ca-Homöostase abbilden lässt. Dickdarmverdauung haben extrem hohe Ca-Verdaulichkeiten (Cheeke & Amberg 1973, Schryver et al. 1983, Stanik 2006, Clauss et al. 2012, Hagen et al. 2015), die möglicherweise dazu dienen, die Bildung von unlöslichen Ca-P-Verbindungen im Dickdarm zu minimieren, sodass ausreichend gelöstes P für die Mikroorganismen zur Verfügung steht (Clauss et al.

2007 und 2009, Clauss & Hummel 2008). Dies müsste sich durch die Regressionsgleichungen von faecaler Ca- und P-Ausscheidung abbilden lassen.

- Anders als die andere untersuchten Speziesgruppen rezyklisieren Wiederkäuer P über den Speichel in ihre Fermentationskammer Pansen (Ternouth 1990). Auch diese physiologische Besonderheit müsste zu einer Veränderung der faecalen P-Ausscheidung in Relation zur faecalen Ca-Ausscheidung führen und sich über entsprechende Regressionsberechnungen abbilden lassen.



3. SCHRIFTTUM

3.1. Allgemeines zur endokrinen Regulation des Ca- und P-Stoffwechsels

Im Folgenden werden die allgemeinen Vorstellungen und Erkenntnisse zur Regulation der Homöostase von Calcium (Ca) und Phosphor (P) erörtert.

3.1.1. Parathormon (PTH)

PTH ist ein in den Nebenschilddrüsen gebildetes Peptidhormon, welches bei erniedrigter Ca-Plasmakonzentration aus den Speichergranula freigesetzt wird (Schoenmakers et al. 1999). Diese Freisetzung wird extrem streng kontrolliert, da die Plasma-Ca-Konzentration konstant gehalten werden muss.

Die renale Ca-Exkretion wird bei PTH-Ausschüttung durch erhöhte tubuläre Rückresorption vermindert (Randall et al. 2002, Kopic & Geibel 2013). So kann innerhalb kurzer Zeit die Plasma-Ca-Konzentration erhöht werden (Schoenmakers et al. 1999). Zudem stimuliert PTH die Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D in die aktive Form 1,25-Hydroxy-Vitamin D in der Niere. Auf diesem Weg wird auch indirekt die Ca-Absorption gesteigert. Gleichzeitig bewirkt PTH eine Phosphaturie (Kopic & Geibel 2013).

Bei der Wirkung auf den Knochenstoffwechsel spielt der Rhythmus der PTH-Ausschüttung eine Rolle. Eine in Wellen verlaufende Ausschüttung scheint den Aufbau von Knochenmasse zu fördern, während eine dauerhafte PTH-Sekretion zu Knochenabbau führt (Kopic & Geibel 2013).

3.1.2. Vitamin D

Vitamin D kann in der Nahrung als Cholecalciferol (Vitamin D₃) und aus pflanzlichen Quellen Ergocalciferol (Vitamin D₂) vorliegen. Beide Formen sind fettlöslich und werden mit Triglyceriden über Chylomikronen absorbiert. Vitamin D₂ kann von allen Säugetieren in die stoffwechselaktive Form Vitamin D₃ umgewandelt werden (Cheeke & Dierenfeld 2010). Beim Menschen und manchen Tierarten kann Vitamin D₃ auch durch UV-Strahlung in der Haut aus Praevitamin D gebildet werden. In der Leber erfolgt, unabhängig von der Herkunft des Vitamin D, eine Hydroxylierung zu 25-Hydroxyvitamin D (Calcidiol, 25(OH)D₃). In der Niere entsteht, beeinflusst u.a. durch PTH, in einer

weiteren Hydroxylierung durch das Enzym 25-OH-D-1 α -Hydroxylase die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol, 1,25(OH) $_2$ D $_3$). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ bewirkt an den Darmzellen eine Erhöhung der Ca-Absorption, indem die Synthese des Ca-bindenden Proteins Calbindin stimuliert wird (u.a. van Cromphaut et al. 2001). Als limitierender Faktor der Absorptionsrate wird beim aktiven Ca-Transport durch die Transportkanäle der Ca-Einstrom angesehen (Bouillon et al. 2003).

Vitamin D wird zwar als Vitamin benannt, ist jedoch in der Form 1,25(OH) $_2$ D $_3$ seiner Funktion nach den Steroidhormonen zuzuordnen (Vieth 2003, Cheeke & Dierenfeld 2010).

Zusammen mit PTH fördert 1,25(OH) $_2$ D $_3$ die Freisetzung von Ca und P aus dem Knochen (NRC 1987). Vitamin D-Rezeptoren werden in Osteoblasten, Osteoklasten und Chondrozyten exprimiert (Kopic & Geibel 2013).

In der Niere reguliert 1,25(OH) $_2$ D $_3$ die tubuläre Ca-Rückresorption. Durch vermehrten Einbau von Ca-Transportproteinen wird die Ca-Rückresorption erhöht (Kopic & Geibel 2013).

Weitere bekannte Einflussfaktoren, die die Bildung von 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in der Niere stimulieren, sind niedrige Plasma-Ca-Spiegel, PTH, Östrogen, Prolactin. Hohe Plasma-Ca-Spiegel hemmen die Bildung von 1,25(OH) $_2$ D $_3$ und es besteht ein negatives Feedback bei hohen Konzentrationen von 1,25(OH) $_2$ D $_3$ selbst (NRC 1987).

3.1.3. Calcitonin

Calcitonin wird in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet und wirkt an Knochen und Nieren. Es vermindert die Freisetzung von Ca aus den Knochen und erhöht die renale Ausscheidung von Ca und P (in Form von PO $_4^{3-}$). Das Peptid wird ausgeschüttet, wenn die Ca-Plasmakonzentration erhöht ist (Randall et al. 2002). Calcitonin senkt die Plasmakonzentration von Ca und P (Copp 1970).

Im Nierengewebe finden sich spezifische Calcitonin-Rezeptoren. Bei Ratten wurde nach einer Perfusion einer Niere mit Calcitonin ein akuter Abfall der Serum-Ca-Konzentration sowie eine Hypocalciurie festgestellt (Quamme 1980). Als Langzeitwirkung wurden in Versuchen an Ratten (u.a. Mosekilde

et al. 1994) und in klinischen Studien am Menschen (u.a. Gruber et al. 1984) Knochen-protective, antiresorptive Eigenschaften von Calcitonin gezeigt.

3.1.4. FGF-23

Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (englisch: fibroblast growth factor 23, FGF-23) ist ein Protein mit Signalfunktionen im Körper, welches das erste Mal an Mäusen beschrieben wurde (Yamashita et al. 2000).

Die Sekretion von FGF-23 wird durch Erhöhung des Ca- oder P-Spiegels stimuliert, vor allem jedoch wenn das Serum-Ca-P-Produkt eine bestimmte Obergrenze erreicht (Quinn et al. 2013). Auf diese Weise wird laut den Autoren ein Überschuss der beiden Elemente im Blut verhindert.

FGF-23 reduziert die Serum-Vitamin D-Konzentration über einen Eingriff in den renalen Enzym-vermittelten Vitamin D-Syntheseschritt (Shimada et al. 2003). Weiterhin kommt es zu einer Reduktion der PTH-Spiegel durch FGF-23 (Hardcastle et al. 2015).

In der Niere wird durch FGF-23 die renale Reabsorption von P verhindert (Bowe et al. 2001, Hardcastle et al. 2015), was zu vermehrter renaler P-Ausscheidung und damit zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie beiträgt. Auch die intestinale P-Absorption wird durch FGF-23 reduziert (Hardcastle et al. 2015).

3.2. Quantitativer Ca- und P-Stoffwechsel

Die grundlegenden Transportwege von Ca und P sowie die Regulationsmechanismen der Homöostase dürften sich spezieübergreifend weitgehend gleichen, während die jeweilige quantitative Bedeutung, Regulation und Effizienz der einzelnen Mechanismen sich teils stark unterscheiden (Stanik 2006, Schmitt et al. 2017). Daher werden im Folgenden zunächst allgemeine Betrachtungen zur Ca- und P-Homöostase angestellt, bevor auf die jeweiligen Besonderheiten verschiedener Spezies(-gruppen) eingegangen wird.

3.2.1. Absorption von Ca und P

Grundsätzlich können Ca und P nur in löslicher, ionisierter Form absorbiert werden, das heißt als Ca^{2+} bzw. P_i (Breves & Schröder 1991).

3.2.1.1. Ca-Absorption

Die Vitamin D-medierte, aktive Ca-Absorption findet vor allem im Duodenum transzellulär entgegen des elektrochemischen Gradienten statt. Durch das in den Darmzellen befindliche Protein Calbindin werden Ca^{2+} -Ionen gebunden. Dieser transzelluläre Absorptionsweg kann durch eine begrenzte Kapazität der Ca-Transportproteine gesättigt werden (Bronner 1998, Kopic & Geibel 2013).

In Jejunum und Ileum wird Ca vor allem durch passive paracelluläre Absorption aufgenommen, die keiner Sättigung unterliegt (Bronner 1998, Kopic & Geibel 2013). Die passive Absorptionsrate hängt von der Ca-Löslichkeit, der Transportrate des Nahrungsbreis sowie der Permeabilität der Darmwand ab (Bronner 1998). Neuere Untersuchungen geben Hinweise, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durch Beeinflussung der Durchlässigkeit der tight junctions zwischen den Zellen auch an der Regulation der paracellulären Ca-Absorption beteiligt sein könnte (Kopic & Geibel 2013).

Auch im Dickdarm wird Ca durch aktive und passive Prozesse absorbiert (Bronner & Pansu 1999).

3.2.1.2. P-Absorption

P wird im Magen-Darm-Trakt von Monogastriern sowohl passiv als auch aktiv über $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vermittelte Natrium (Na)-Co-Transporter absorbiert. Im Dünndarm findet die meiste P-Absorption statt (Breves & Schröder 1991).

Die P-Aufnahme durch die Enterozyten wird durch NaPi-IIa, NaPi-IIb und NaPi-IIc Transporter vermittelt, deren Expression in der Darmwand als limitierender Faktor der P-Absorption angesehen wird. Zudem scheinen Typ-III-Transportsysteme eine Rolle zu spielen. Die verschiedenen Transporter unterscheiden sich u.a. in den Mechanismen der Aktivierung und der chemischen Form von P, die bevorzugt aufgenommen wird. Dies ist für die Transporter NaPi-IIa und NaPi-IIb beispielsweise Phosphat in der chemischen Form $\text{Na}^+:\text{HPO}_4^{2-}$, während die Typ-III-Transportsysteme hauptsächlich Phosphat in der Form H_2PO_4^- transportieren (Marks et al. 2010).

Weiterhin kann zwischen regulierter, Na-abhängiger und kaum regulierter, Na-unabhängiger P-Absorption unterschieden werden (Marks et al. 2010).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kann die intestinale P-Absorption steigern (Haussler et al. 1976, Danisi et al. 1990).

3.2.2. Einflussfaktoren auf die Verfügbarkeit von Ca und P

Es gibt einige Faktoren der Rationszusammensetzung auf die Verfügbarkeit von Ca und/oder P, die bei verschiedenen Spezies(-gruppen) unterschiedlich ins Gewicht fallen. Dieses Kapitel soll eine allgemeine Übersicht über die wichtigsten Einflussfaktoren geben, während in den spezies-spezifischen Besonderheiten (Kapitel 3.3.) detaillierter auf einige dieser Faktoren eingegangen werden soll.

3.2.2.1. Löslichkeit

Bei P kann zwischen organischen und anorganischen Quellen unterschieden werden, wobei anorganisches P leichter löslich (Lineva et al. 2017) und damit vermutlich besser zur Absorption verfügbar ist.

3.2.2.2. Phytat

Phytat ist eine Verbindung pflanzlichen Ursprungs (myo-Inositolhexaphosphorsäureester), die Ca, P und andere Mineralien binden und damit unverfügbar machen kann (Selle et al. 2009, Humer et al.

2015). Bei niedrigem pH-Wert wie z.B. im Magen sind Phytatverbindungen noch löslich, während sie im Darmmilieu mit höheren pH-Werten als unlösliche Komplexe ausfallen (Humer et al. 2015).

Der Phytat-P-Gehalt in Futtermitteln pflanzlichen Ursprungs (v.a. Getreide) steht teilweise in linearer Beziehung zum gesamten P-Gehalt (Eeckhout & De Paepe 1984, Pallauf & Rimbach 2009). Praktische Bedeutung hat dies vor allem bei Monogastriern, die vermehrt mit solchen Futtermitteln ernährt werden und keine endogene Phytase zur Spaltung der Phytatverbindungen bilden (Pallauf & Rimbach 2009). In den Vormägen von Vormagenverdauern kann Phytat durch Phytase-bildende Mikroorganismen gespalten werden, sodass P für die Fermentation zur Verfügung steht (Humer & Zebeli 2015).

Das Enzym Phytase ist in der Lage, diese Verbindung zu spalten und so die Absorption der Mineralien zu ermöglichen. Für den Einsatz im Nutztierbereich wird häufig mikrobielle Phytase gewonnen und den Futtermitteln zugesetzt (Simons et al. 1990). Dadurch soll die P-Verfügbarkeit erhöht, sowie die Umweltbelastung durch überschüssig ausgeschiedenes P minimiert werden (Schröder et al. 1996, Bedford 2000).

Hohe Ca-Gehalte im Futter stehen im Verdacht, einen Einfluss auf die Effektivität der zugesetzten Phytase hinsichtlich der Verbesserung der P-Verdaulichkeit zu haben (Pallauf & Rimbach 2009, Selle et al. 2009). Es wird spekuliert, dass sowohl lösliche als auch unlösliche Ca-Phytat-Verbindungen entstehen und/oder eine hohe Ca-Konzentration den intestinalen pH-Wert über den für die Phytase optimalen Bereich hebt, sodass die Enzymaktivität eingeschränkt ist (Selle et al. 2009). Poulsen et al. (2010) ermittelten in einem Versuch an wachsenden Schweinen allerdings bei konstanter P-Versorgung nur einen geringen Effekt steigender Ca-Gehalte im Futter auf die Effizienz der zugesetzten Phytase.

3.2.2.3. Verdaulichkeit der Trockensubstanz

Die Trockensubstanzverdaulichkeit wird maßgeblich vom Fasergehalt der Ration bestimmt. Herbivore Spezies sind effizienter bei der Ausnutzung von faserhaltigem Futter, während bei Omni- und Karnivoren eine Faserzulage in deutlich geringerer Trockensubstanzverdaulichkeit resultiert (Burrows et al.

1982). Beim Hund konnte eine negative Beziehung zwischen der faecalen Trockensubstanzausscheidung und der $sV(\text{Ca})$ ermittelt werden (Kienzle et al. 2017, siehe Kapitel 3.3.2.1.)

3.2.2.4. Oxalat

Oxalat aus Grünfuttermitteln kann ähnlich wie Phytat Mineralien binden. Es wurde ein Einfluss auf die Ca- und Magnesium-Verfügbarkeit beschrieben (Soetan & Oyewole 2009).

3.2.2.5. Ca/P-Komplexe

Hohe Ca-Aufnahmen können durch die Bildung von unlöslichen Ca/P-Komplexen die P-Verdaulichkeit senken (Versuch an **Ratten**: Govers & Van der Meet 1993). In Abhängigkeit vom intestinalen pH-Wert liegt Phosphat in unterschiedlichen Formen vor, was die Löslichkeit von intestinalen Ca-P-Verbindungen beeinflusst (Sheikh et al. 1989).

Hurwitz & Bar (1971) fanden bei jungen **Hühnern** eine konstante Beziehung zwischen Ca und P über die Darmabschnitte hinweg (Duodenum, Jejunum, Anfang und Ende des Ileums). Anhand der Steigung der Regressionsgeraden und dem sich daraus ergebenden Verhältnis der Atomgewichte von Ca und P schlossen Humer et al. (2015) aus diesen Daten auf das Vorliegen von Tricalciumphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Bei Säugetieren ist bislang keine Literatur bekannt, die auf die Natur der Ca/P-Komplexe eingeht. Ritskes-Hoitinga et al. (2004) schließen aus Bilanzen beim **Kaninchen** auf die Bildung von unlöslichen Ca/P-Komplexen, die die $sV(\text{Ca})$ reduzieren, äußern sich jedoch nicht dazu, welche Ca/P-Verbindung(en) vorliegen könnte(n).

3.2.2.6. Fett

Bei einigen Spezies kann ein hoher Fettgehalt im Futter die Verfügbarkeit von Ca durch die Bildung von Ca-Seifen senken. Sowohl die Verdaulichkeit des Fettes als auch die von Ca sind in diesem Fall reduziert (z.B. Frommelt 2015; siehe Kapitel 3.3.1.1.)

3.2.2.7. Kohlenhydrate

Werden fermentierbare Kohlenhydrate wie z.B. resistente Stärke oder Inulin im Dickdarm mikrobiell verstoffwechselt, entstehen kurzkettige Fettsäuren, die den pH-Wert im Darmlumen absenken. Dadurch ist der lösliche Anteil von einigen Mineralien, u.a. von Ca, erhöht und ihre Absorption kann dadurch insgesamt höher ausfallen (Younes et al. 2001).

3.3. Spezies-spezifische Besonderheiten

Es gibt deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Tierarten bzw. Speziesgruppen hinsichtlich der Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Ca- und P-Homöostase. Obwohl die grundlegenden Aspekte vergleichbar sind, unterscheidet sich die quantitative Bedeutung der Absorptions- und Exkretionsmechanismen. Im Folgenden werden jeweils einige bekannte Besonderheiten im Ca- und P-Stoffwechsel benannt und zusammenfassend erklärt.

3.3.1. Omnivoren

3.3.1.1. Mensch und kleine Versuchstiere

Die meisten allgemeinen Aussagen zum Ca- und P-Stoffwechsel wurden anhand der Ergebnisse von Versuchen an kleinen Labornagern (Ratten, Mäuse) und klinischen Studien an Menschen getroffen.

Die Ca-Absorption findet beim **Menschen** vor allem im Duodenum statt, während geringere Mengen auch in Jejunum und Ileum absorbiert werden (Pape 2014). In Jejunum und Ileum überwiegt die passive Absorption bei adäquater und hoher Ca-Aufnahme. Bis zu 10% der Ca-Absorption findet auf aktivem und passivem Wege im Dickdarm statt (Bronner & Pansu 1999). Auch bei der **Ratte** ist das Duodenum Ort der höchsten Absorptionsrate von Ca (Krawitt & Schedl 1968). Bei jung-adulten Ratten überwiegt die Transporter-vermittelte gegenüber der passiven Ca-Absorption (Ghishan et al. 1980).

Beim **Menschen** wird von einer GesamtabSORPTION von etwa 500mg Ca²⁺ pro Tag, sowie einer Sekretion von ca. 325mg Ca²⁺ berichtet (Pape 2014). Man nimmt eine versorgungs- und bedarfsabhängige Regulation der Ca-Absorption an. Niedrige Ca-Aufnahmen und hohe 1,25(OH)₂D₃-Spiegel induzieren Calbindin-Expression in den Darmzellen (Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes 1997, Kopic & Geibel 2013, Pape 2014). Bei hoher Ca-Aufnahme wird die Expression der Ca-Transportmoleküle für die transzelluläre Absorption durch eine reduzierte 1,25(OH)₂D₃-Aktivität verringert (Bronner 2003). Auch bei der **Ratte** scheint eine Regulation der Ca-Absorption möglich zu sein. Unter einer Ca-armen Fütterung wurde eine gesteigerte aktive Ca-Absorption im Dünndarm gezeigt (Walling & Rothman 1969).

Die P-Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt ist bei der **Ratte** im Jejunum am höchsten. Kleinere Mengen P werden in Duodenum und Ileum absorbiert (Breves & Schröder 1991).

In einer Studie an Vitamin D-Rezeptor Knockout **Mäusen** und Wildtyp-Kontrolltieren wurde der Darm als primäres Zielorgan von Vitamin D identifiziert. Im Dünndarm scheint eine Vitamin D-medierte, aktive Absorption von Ca stattzufinden (van Cromphaut et al. 2001).

Beim **Menschen** wird Vitamin D bei – in Anhängigkeit von der Pigmentation (Clemens et al. 1982) – ausreichend langer und intensiver UV-Exposition Vitamin D in der Haut synthetisiert (Loomis 1967, Vieth 2003). Daher ist bei ausreichender UV-Exposition keine Zufuhr von Vitamin D über die Nahrung erforderlich.

Hypophosphatämie induziert beim Monogastrier die Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Niere. Es kommt zu erhöhter intestinaler Ca- und P-Absorption und in der Folge zu Hypercalcämie (Breves & Schröder 1991).

Versuche an **Ratten** (Kaup et al. 1990, Papakonstaninou et al. 2003, Frommelt 2015) und Mäusen (Pilvi et al. 2007) ergaben einen negativen Einfluss von Fett auf die Ca-Verdaulichkeit durch die Bildung von Seifen. Ähnliche Effekte konnten auch am **Menschen** beschrieben werden (Soares et al. 2014).

Lactose, Sucrose und andere Disaccharide erhöhen, möglicherweise durch Beeinflussung der Permeabilität der Zellwände, die Ca-Absorption im Dünndarm der **Ratte** (Armbrecht & Wasserman 1976, Schaafsma & Visser 1980). Weitere Versuche an Ratten zeigten, dass Kohlenhydrate, die im Dünndarm nicht aut-enzymatisch verdaut werden können (beispielsweise Lactulose, Xylitol, Raffinose, Raftilose), die Ca-Absorption in diesem Darmabschnitt stimulieren (Brommage et al. 1993). Bergheim (1926) stellte die Hypothese auf, dass Lactose die Ca- und P-Absorption dadurch vermittelt, dass Lactose-Fermentation durch die Darmflora den pH-Wert des Nahrungsbreis senkt und so die Aufnahme der Mineralien verbessert. Ähnliches wurde in Versuchen mit resistenter Stärke und Inulin bei Ratten festgestellt (Younes et al. 2001).

Hohe Fructosegehalte im Futter stimulieren bei **Ratten** die P-Absorption (NRC 1995).

Die faecale P-Ausscheidung wird beim **Menschen** stark durch die faecale Ca-Ausscheidung beeinflusst (Heaney & Nordin 2002). Vermutlich liegt dieser Beziehung die Bildung unlöslicher Ca/P-Komplexe zugrunde.

3.3.1.2. Schwein

Der Großteil der P-Absorption beim Schwein findet im Jejunum statt, während im Duodenum wenig P absorbiert wird und im Ileum kaum noch P-Absorption stattfindet (Breves & Schröder 1991).

Schweine werden mit phytathaltigen Futtermitteln gefüttert, können dieses als Monogastrier mit vernachlässigbarer Phytaseaktivität aber im Magen-Darm-Trakt nicht abbauen. Somit bleibt der Großteil des Phytat-P nicht oder nur schlecht verfügbar (Yi & Kornegay 1996, Rodehutsord et al. 1997, Humer et al. 2015). Da P in der Schweinefütterung ein teurer Rohstoff ist und eine exzessive P-Ausscheidung über die Gülle zu einer Umweltbelastung führt (Letourneau-Montminy 2011), wird versucht, den P-Bedarf der Schweine möglichst ohne Überschüsse zu decken (Schröder et al. 1996). Zu diesem Zweck können Futtermittel so behandelt werden, dass sich der Gehalt an Phytat reduziert bzw. es wird Phytase zum Futter zugesetzt, um die Verdaulichkeit zu erhöhen (Humer et al. 2015). Zugesetzte mikrobielle Phytase hat in vielen Versuchen positive Effekte auf die Wachstumsleistung von Schweinen gezeigt, sowohl bei niedriger als auch mit adäquater P-Zufuhr (Selle & Ravindran 2008). Einflussfaktoren sind hierbei unter anderem die Herkunft und die Dosis der Phytase (Paditz et al. 2004).

3.3.2. Karnivoren

3.3.2.1. Hund

Im Dünndarm wird bei Hunden laut Untersuchungen von Schönemann et al. (1989) in der Nettobilanz mehr Ca sezerniert als absorbiert. Erst im Dickdarm findet eine Nettoabsorption von Ca statt, die in der genannten Arbeit im Colon ca. 20% betrug.

Schünemann et al. (1989) fütterten sowohl Ca-arme als auch bedarfsdeckende Rationen und maßen Nettoabsorption bzw. -sekretion in den einzelnen Darmabschnitten. Unter allen Rationen lag im Dickdarm eine positive Ca-Nettoabsorption vor, jedoch fiel auf, dass diese bei Fütterung der Ca-Mangel-Ration signifikant am höchsten war. Daraus wurde geschlussfolgert, dass adulte Hunde ihre Ca-Homöostase primär über den Dickdarm regulieren. Es wurde ein aktiver, steuerbarer Ca-Transport durch die Dickdarmwand vermutet.

Neuere Studien ergaben, dass adulte Beagles und Foxhound-Mischlinge unter Fütterung einer Ca-armen Ration über längere Zeit (6 Monate) negative Ca-Bilanzen hatten. Es wurden allerdings gleichzeitig hohe Konzentrationen von Knochenmarkern (Serum-crosslaps) gefunden, deren Anstieg Resorption von Knochen bedeutet (Schmitt et al. 2017). Die negativen Ca-Bilanzen deuten darauf hin, dass bei einer Ca-Versorgung unter dem Bedarf keine Erhöhung der Absorptionsrate erfolgt. Stattdessen erscheint es wahrscheinlich, dass Knochenabbau wesentlich zur Aufrechterhaltung eines konstanten Ca-Spiegels im Blut beiträgt.

Bei Hunden wurde ein signifikanter Effekt der Trockensubstanzverdaulichkeit ($sV(TS)$) auf die scheinbare Ca-Verdaulichkeit ($sV(Ca)$) gezeigt. Bei niedriger $sV(TS)$ sank die $sV(Ca)$ sowohl bei Fütterung von Versuchsrationen mit entsprechenden Faservorlagen als auch bei Fütterung von kommerziellem Nass- und Trockenfutter (Kienzle et al. 2006 und 2017).

Die renale Ca-Ausscheidung von Hunden ist relativ niedrig und scheint konstant zu sein (Chen & Neuman 1955).

Phosphor wird beim Hund schon im Dünndarm zu einem relativ konstanten Anteil von ca. 30% netto- absorbiert. Die Nettoabsorptionsrate aus dem Dickdarm variiert in Abhängigkeit von der Verdaulichkeit der Eiweiß- bzw. Phosphorquelle (Schünemann et al. 1989).

3.3.2.2. Katze

Bei der Katze verhält sich die Beziehung von Ca-Aufnahme und faecaler Ca-Ausscheidung wie beim Hund. Mit steigender Aufnahme über die Nahrung steigt auch die faecale Ausscheidung (Mack et al. 2015, Paßlack et al. 2016).

Die Ca-Ausscheidung über den Harn scheint bei der Katze von der Ca-Aufnahme über die Nahrung nicht beeinflusst zu werden (Paßlack et al. 2016, Paßlack & Zentek 2013), vielmehr steht die faecale Ausscheidung im Vordergrund (Paßlack et al. 2016).

Durch die Bildung von unlöslichen Ca-Magnesium-P-Komplexen beeinflussen sich diese Mengenelemente in höheren Konzentrationen gegenseitig negativ in ihrer Verfügbarkeit (Pastoor 1993).

Wie beim Hund (Kapitel 3.3.2.1.) scheint bei der Katze die sV(TS) einen signifikanten Einfluss auf die sV(Ca) zu haben (Prola et al. 2010).

Bei Katzen gibt es Hinweise, dass die P-Exkretion vorrangig über die renale Ausscheidung reguliert wird (Paßlack et al. 2016). Die renale P-Ausscheidung steigt bei der Katze mit der aufgenommenen P-Menge an (Pastoor 1993) und hängt von der P-Quelle ab (Demmel 2011, Hertel-Böhnke 2018).

3.3.3. Herbivoren

Eine getrennte Betrachtung von Dickdarmverdauern und Wiederkäuern ist nötig, da die Verdauungsphysiologie sich bei diesen Speziesgruppen grundlegend unterscheidet.

3.3.3.1. Dickdarmverdauer

Zu den großen gehören beispielsweise Pferde, Elefanten, Nashörner und Tapire. **Pferde** und auch **Spitzmaulnashörner** (*Diceros bicornis*) haben auffallend hohe sV(Ca) (Pagan 1998, Clauss et al. 2007). Vermutlich dient die hohe sV dazu, bei sehr Ca-reichem Futterangebot schon im Dünndarm viel Ca aus dem Darmlumen zu entfernen, damit in der Fermentationskammer Dickdarm P nicht an Ca gebunden sondern für eine effiziente mikrobielle Fermentation sowie die Absorption verfügbar ist (Schryver 1983, Clauss et al. 2007, Clauss & Hummel 2008, Hagen et al. 2015). Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass hohe Mengen an Ca die P-Verdaulichkeit beim **Pferd** negativ beeinflussen und vor allem bei knapper P-Versorgung kritisch sind (van Doorn et al. 2004b).

Die Lokalisation der intestinalen Ca-Absorption beim **Pferd** ist vor allem der Dünndarm, während nur noch geringe Mengen im distalen Abschnitt des großen Colons absorbiert werden. Überschüssiges Ca wird renal ausgeschieden, sodass die Bilanz beim adulten Tier in der Regel ausgeglichen ist. Wenn die

renale Ausscheidungskapazität jedoch überschritten wird, kann eine positive Ca-Bilanz zustande kommen (NRC 2007a).

Beim **Pferd** scheint Vitamin D nur eine geringe Rolle in der Ca- und P-Homöostase zu spielen (Bredenbach et al. 1998). Es wird angenommen, dass die Absorption von Ca auch deutlich über dem Nettopbedarf Vitamin D-unabhängig erfolgt und die Regulation der Homöostase primär über die renale Ausscheidung erfolgt (Kienzle & Zorn 2006).

Phytase-Zulagen verbessern bei **Pferden** offenbar vor allem die Ca-, weniger die P-Verfügbarkeit (van Doorn et al. 2004a).

Es wird ein Einfluss von in Pflanzenmaterial enthaltenem Oxalat auf die Ca-Verdaulichkeit vermutet. Stewart et al. (2010) sowie Cheeke & Dierenfeld (2010) geben an, dass Oxalat-gebundenes Ca für **Pferde** nicht verfügbar ist, während Meyer & Coenen (2002) eine Schwelle der negativen Beeinflussung bei 2% der Futter-TS sehen und Hintz et al. (1984) keinen Unterschied in der Ca-Verfügbarkeit aus Luzerneheu mit verschiedenem Oxalatgehalt feststellten.

Kaninchen unterscheiden sich zwar von den Pferden im Hinblick auf die Lokalisation der Fermentation im Dickdarm (Caecum bzw. Colon; Cheeke & Dierenfeld 2010), ihr Ca-Stoffwechsel stimmt jedoch größtenteils mit dem des Pferdes überein. Fast die gesamte Menge an über die Nahrung aufgenommenem Ca wird absorbiert. Ca kann bei dieser Spezies sowohl im Magen als auch im Dünndarm absorbiert werden (Stanik 2006). Überschüssiges Ca wird über den Harn ausgeschieden (Kennedy 1965, Cheeke & Amberg 1973, Clauss et al. 2012).

Besonders für das **Kaninchen** ist jedoch die sehr starke Schwankung der Ca-Blutwerte und die Korrelation des Serum-Ca-Spiegel mit der Ca-Aufnahme (Chapin & Smith 1967, Redrobe 2002). Es wurde spekuliert, dass eine verhältnismäßig große Fraktion an Ca im Plasma von den Nieren filtriert werden kann, während die tubuläre Rückresorption gering ist. Letztere konnte experimentell durch Vitamin D erhöht werden (Kennedy 1965).

Wie auch beim Pferd spielt Vitamin D beim **Kaninchen** vermutlich keine wichtige Rolle bei der Ca-Absorption (Cheeke & Dierenfeld 2010).

Die Bildung unlöslicher Ca/P-Komplexe hat bei **Kaninchen** einen negativen Effekt auf die Verdaulichkeit (Ritskes-Hoitinga et al. 2004).

3.3.3.2. Wiederkäuer

Beim **Rind** findet sowohl praeduodenal als auch im Dünndarm Ca-Absorption statt (Stanik, 2006).

Bei Milchkühen kann es zu einer Hypocalcämie (Milchfieber) bei Laktationsbeginn kommen. Hierbei handelt es sich um eine Regulationsstörung im Ca-Stoffwechsel zum Zeitpunkt eines extrem hohen Ca-Leistungsbedarfs. Die PTH-vermittelte Mobilisation von Ca aus den Knochen dient physiologischer Weise dazu, genug Ca für die Milchleistung bereit zu stellen. Da dieser Prozess erst einmal in Gang kommen muss, kann es zur Prophylaxe von Hypocalcämie bei der Milchkuh sinnvoll sein, schon vor der Abkalbung Ca restriktiv zu füttern, um die Mobilisation einzuleiten (Cheeke & Dierenfeld 2010).

Ähnlich wie bei Pferden scheint die Ca-Verdaulichkeit bei Wiederkäuern durch Oxalat beeinflusst zu werden. In einer Studie an **Rindern** wurde eine bis zu 20% niedrigere Ca-Verfügbarkeit aus Oxalatreichen Heusorten festgestellt, verglichen mit Oxalat-armem Heu (Blaney et al. 1982).

Bei Wiederkäuern spielt die P-Rezyklisierung eine große Rolle. Ihr Speichel, der in großen Mengen produziert wird und als alkalischer Puffer in den Vormägen dient, enthält hohe Konzentrationen an PO_4^{3-} (Stevens & Hume 1995). Die Konzentration an P im Speichel ist positiv mit der P-Konzentration im Plasma korreliert (Breves & Schröder 1991) und wird damit indirekt über die P- und TS-Aufnahme beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass die hauptsächlich durch P aus dem Speichel zustande kommende P-Konzentration in den Vormägen auch während defizitärer P-Versorgung lange Zeit aufrechterhalten werden kann, um den Bedarf der Mikroorganismen zu decken (Ternouth et al. 1990).

Auch die Zusammensetzung der Ration spielt in dem Zusammenhang eine Rolle, da faserreiche Futtermittel intensiver gekaut und eingespeichelt werden (u.a. Yang & Beauchemin 2006, NRC 2016).

Werden **Rinder** und **Schafe** mit rohfaserreichen Rationen gefüttert, findet die Regulation der P-Homöostase in erster Linie über die Sekretion mit dem Speichel statt, während die renale P-Ausscheidung gering ist. Vor allem bei Fütterung von schlecht verdaulichem Raufutter mit geringem P-Gehalt ist es durchaus sinnvoll, dass die renalen P-Verluste gering gehalten werden (Scott & McLean 1981). Bei überwiegender Fütterung von Kraftfutter konnte eine höhere renale P-Ausscheidung gezeigt werden (Scott et al. 1971, Scott 1972).

Im Pansen scheint keine aktive P-Absorption stattzufinden, allenfalls eine passive Diffusion entlang eines chemischen Gradienten bei P-Depletion. Die P-Absorption findet bei Wiederkäuern wie auch bei Monogastriern v.a. im Dünndarm statt (Breves & Schröder 1991).

Hohe Fettaufnahmen können beim Rind die P-Verdaulichkeit senken (Palmquist 1991).

Endogene P-Verluste beim Wiederkäuer bestehen zum Großteil aus P aus dem Speichel, der nicht wieder absorbiert wurde (Challa et al. 1989) und sind deutlich höher als die renale P-Ausscheidung. Allerdings kann die P-Ausscheidung über den Urin bei Fütterung von hochkalorischem Kraftfutter ansteigen (Reed et al. 1965).

Die Mikroorganismen in den Vormägen benötigen P, um erfolgreich die Nahrungsbestandteile fermentieren zu können (Komisarczuk et al. 1987, Ternouth 1990). Der mikrobielle P-Bedarf kann den P-Bedarf des Wiederkäuers selbst sogar übersteigen (Hristov & Pfeffer 2005). Eine P-Zufuhr über dem Bedarf (ruminale P-Konzentration von 208mg/l auf 398mg/l gesteigert) führte in einer Untersuchung von Witt & Owens (1983) allerdings nicht zu einer gesteigerten Cellulosefermentation im Pansen von **Mastbullen**.

Die Spaltung von Phytatverbindungen durch mikrobielle Phytase in den Vormägen trägt beim Wiederkäuer wesentlich dazu bei, dass genug P verfügbar ist. Allenfalls bei Hochleistungstieren kann dies nicht ausreichen, um den hohen P-Bedarf von Wiederkäuer und Pansenflora zu decken (Humer & Zebeli 2015).

Es gab Versuche zur Schätzung des mikrobiellen P-Bedarfs im Pansen, jedoch vernachlässigen diese Bedarfswerte die durch den Speichel zugeführte Menge an P, was die Aussagekraft einschränkt (Hristov & Pfeffer 2005).

Alles in allem kann bis zu 3% der Gesamtmenge an P im Körper im Magen-Darm-Trakt lokalisiert sein und als schnell verfügbarer P-Pool dienen (Ternouth 1990).

Beim Wiederkäuer führt Hypophosphatämie zwar auch zu Hypercalcämie, jedoch wird dies im Gegensatz zum Monogastrier nicht über eine Reaktion des Plasmaspiegels an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vermittelt (Breves & Schröder 1991). Calcitonin stimuliert bei wiederkäuenden Spezies die P-Sekretion im Speichel, während die Ca-Sekretion reduziert wird (Ternouth 1990). PTH kann bei **Wiederkäuern** neben der Ca-Konzentration auch die Konzentration von P im Plasma erhöhen. Ein Effekt auf die P-Konzentration im Speichel wurde aber nicht gefunden (Ternouth 1990).

3.4. Ca- und P-Bedarf verschiedener Spezies

Der Bedarf verschiedener Tierarten an Ca und P ist aufgrund verschiedener Bezugsgrößen in den Standardwerken nicht einfach zu vergleichen. Erst die Umrechnung aller Angaben in die Einheit mg pro kg metabolisches Körpergewicht ($\text{kg KM}^{0,75}$) lässt einen aussagekräftigen Vergleich der Größenordnung zu.

Tabelle I: Übersicht über den Ca-Bedarf verschiedener Spezies. Neben der in der Literatur angegebenen Einheit wurde der Bedarf zur besseren Vergleichbarkeit mithilfe eines Durchschnittsgewichts auf mg pro kg metabolisches Körpergewicht ($\text{mg/kg KM}^{0,75}$) umgerechnet.

Calcium	Bedarf	Quelle	Bedarf umgerechnet in $\text{mg/kg KM}^{0,75}$	
Hund	0,13g/kg $\text{KM}^{0,75}$	NRC 2006	130	
Katze	0,071g/kg $\text{KM}^{0,67}$	NRC 2006	64	berechnet mit 3,5kg KM
Nerz	0,3-1,0% Futter-Trockensubstanz	NRC 1982	155-387	berechnet mit durchschnittlich 1,5kg KM, ME Bedarf 140kcal/kg, Energiegehalt im Futter 4005 kcal/kg Trockensubstanz
Schwein Zuchteber	15g	GfE 2006	350	berechnet mit 150kg KM
Rind Erhaltung	15,4mg/kg KM	NRC 2016	73	berechnet mit 500kg KM
Schaf (Zibbe Erhaltung)	3g/ Tag für 100kg KM	NRC 2007b	100	berechnet mit 100kg KM
Ziege (Zibbe Erhaltung)	2,3g/ Tag für 70kg KM	NRC 2007b	95	berechnet mit 70kg KM
Pferd	17,4g/ Tag	GfE 2014	165	berechnet mit 500kg KM
Kaninchen	0,4-0,45% Futter	NRC 1977	96-108	Energiegehalt im Futter 2500kcal/kg, 1kg KM, 60kcal Energieaufnahme/ Tag
Ratte	5 g/kg Laborfutter	NRC 1995	185	berechnet mit 15g Futteraufnahme/ Tag, 300g KM
Meerschweinchen	8 g/kg Laborfutter	NRC 1995	260	berechnet mit 30g Futteraufnahme/ Tag, 900g KM

Tabelle II: Übersicht über den P-Bedarf verschiedener Spezies. Neben der in der Literatur angegebenen Einheit wurde der Bedarf zur besseren Vergleichbarkeit mithilfe eines Durchschnittsgewichts auf mg pro kg metabolisches Körpergewicht ($\text{mg/kg KM}^{0,75}$) umgerechnet.

Phosphor	Bedarf	Quelle	Bedarf umgerechnet in $\text{mg/kg KM}^{0,75}$	
Hund	0,1 g/kg $\text{KM}^{0,75}$	NRC 2006	100	
Katze	0,063 g/kg $\text{KM}^{0,67}$	NRC 2006	57	berechnet mit 3,5kg KM
Nerz	0,4-0,8 % Futter-Trockensubstanz	NRC 1982	155-309	berechnet mit durchschnittlich 1,5kg KM, ME Bedarf 140kcal/kg, Energiegehalt im Futter 4005 kcal/kg Trockensubstanz
Schwein, Zuchteber	12 g/d Total-P	GfE 2006	280	berechnet mit 150kg KM
Rind Erhaltung	16 mg/kg KM	NRC 2016	76	berechnet mit 500kg KM
Schaf (Zibbe Erhaltung)	2,7g/ Tag für 100kg KM	NRC 2007b	85	berechnet mit 100kg KM
Ziege (Zibbe Erhaltung)	1,9g/ Tag für 70kg KM	NRC 2007b	79	berechnet mit 70kg KM
Pferd	12g/ Tag	GfE 2014	114	berechnet mit 500kg KM
Kaninchen	0,22-0,37% Futter	NRC 1977	53-89	Energiegehalt im Futter 2500kcal/kg, 1kg KM, 60kcal Energieaufnahme/ Tag
Ratte	3 g/kg Laborfutter	NRC 1995	111	berechnet mit 15g Futteraufnahme/ Tag, 300g KM
Meerschweinchen	4 g/kg Laborfutter	NRC 1995	130	berechnet mit 30g Futteraufnahme/ Tag, 900g KM

4. PUBLIKATION

Received: 31 July 2017; accepted: 20 October 2017

Article first published online: 26 November 2017

DOI: 10.1111/jpn.12844

Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition © 2017 Blackwell Verlag GmbH

A comparative meta-analysis on the relationship of faecal calcium and phosphorus excretion in mammals

L. F. Böswald¹, B. Dobenecker¹, M. Clauss², E. Kienzle¹

¹Chair of Animal Nutrition and Dietetics, Department of Veterinary Science, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; ²Clinic for Zoo Animals, Exotic Pets and Wild-life, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Switzerland.

Running head: faecal calcium and phosphorus excretion in mammals

Keywords: Calcium, phosphorus, digestibility, comparative, bone turnover

Correspondence:

Prof. Dr. E. Kienzle, Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik, Veterinärwissenschaftliches Department, LMU München, Schönleutnerstr. 8, D 85764 Oberschleißheim, Tel.: +49 (0) 89 / 2180 – 78700; Fax: +49 (0) 89 2180 – 78702; Email: kienzle@tiph.vetmed.uni-muenchen.de

Summary

In order to investigate the relationship between faecal calcium (Ca) and phosphorus (P) excretion in different mammalian species a meta-analysis on digestibility data derived from literature was conducted. 73 studies on carnivores, omnivores, large and small hindgut fermenters, ruminants and hippos (a total of 21 mammalian species, precondition for inclusion dietary Ca/P ratio 1.5/1 – 3.0/1) were analysed for Ca and P digestibility. Dietary Ca/P ratios were lower than faecal Ca/P ratios in carnivores, omnivores, ruminants and hippos. In hindgut fermenters, dietary Ca/P ratios were higher than faecal Ca/P ratios, indicating higher intestinal Ca absorption in these species. In all species investigated there was a significant positive relationship between Ca intake and faecal Ca excretion and between P intake and faecal P excretion. In the biologically relevant range these equations predicted lower faecal Ca losses in hindgut fermenters than ruminants, for faecal P vice versa. In all species faecal Ca and P excretion correlated significantly. In carnivores this highly linear correlation was exceptionally strong ($R^2 = 0.92$). Yet the linearity of the correlation was questionable in omnivores and ruminants. Possibly, the strong linear correlation of faecal Ca and P excretion in carnivores is due to the formation of insoluble Ca/P-complexes in their relatively short and simple gastrointestinal tract. Another hypothesis is that in carnivores Ca homeostasis relies on modifying bone turnover to a higher degree than on changes of intestinal Ca absorption. For the formation of bone matrix, a constant ratio of Ca and P absorption is of advantage.

Introduction

In a meta-analysis on calcium (Ca) and phosphorus (P) intake versus faecal excretion in dogs and cats, Mack et al. (2015) observed a close linear relationship between faecal Ca and P excretion ($R^2 = 0.94$ in dogs), regardless of the Ca/P ratio and the source of Ca and P in the food. A possible explanation could be the formation of insoluble Ca/P-complexes. Whether similar close relationships can be observed in mammalian species other than domestic carnivores has, to our knowledge, not been investigated. A comparative investigation of the relationship between faecal Ca and P excretion may help to understand differences and similarities between species. One hypothesis is that the regression equation of faecal Ca and P excretion reflects the intestinal formation of insoluble Ca/P complexes. In chickens, a constant ratio of intestinal Ca/P has been found (Hurwitz and Bar 1971) and interpreted as the formation of insoluble $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (Humer et al. 2015). The atomic weight ratio of Ca to P in this complex is 2 to 1 which should be represented in the regression equation of faecal Ca and P excretion if the complex actually is a major determinant of mineral excretion.

Another assumption is that microbial activity in the gastro-intestinal tract is correlated to faecal P excretion because phosphorus might be bound in microbial mass. Herbivorous species would therefore excrete relatively more P from microbiota via faeces than carnivorous species with less intestinal microbial activity.

In hindgut fermenting herbivores, efficient Ca absorption in the small intestine is presumed to render P available for microbial fermentation in the large intestine (Clauss et al. 2007, 2009; Hagen et al. 2015). Hindgut fermenters regulate Ca homeostasis by excreting Ca via urine; faecal Ca concentrations are therefore lower, and apparent digestibility coefficients for Ca are typically high. Therefore, their efficient Ca absorption should result in a steeper slope of the regression line between faecal Ca excretion and faecal P excretion when compared to other species. Schryver et al. (1983) presented Ca and P balance data in support of this assumption.

Ruminants may be different because they recycle P into the rumen via saliva to provide P to their microorganisms (Dias et al. 2009; Engelhardt and Breves 2005) and therefore might not need to remove

Ca from the digestive tract; their faeces typically contain higher Ca concentrations and Ca/P ratios than those of hindgut fermenters (Schryver et al. 1983). In addition, in ruminants, renal P excretion shows considerable inter-individual variation that appears to be higher than in other species (Taube 2006; Taube et al. 2010). Both could affect the relationship between faecal Ca and P excretion.

One factor that may be of relevance with respect to faecal Ca and P ratios is bone turnover. To maintain physiologic Ca and P blood levels, mammals can either directly rely on absorption from the gastrointestinal tract, or they can use their osseous tissue stores (i.e., change their bone turnover). Changes in bone turnover set free, or remove, both Ca and P in a fixed ratio into respectively from the serum. Therefore, the species-specific quantitative importance of bone turnover for Ca and P homeostasis may play an important role for the stability of the ratio of faecal Ca and P excretion. Species that rely more on bone turnover should be less prone to variation in faecal Ca/P excretion within certain limits of dietary Ca/P ratios. On the other hand, species that rely more on changes in gastro-intestinal absorption of Ca and P to regulate homeostasis should display a larger range of faecal Ca/P ratios. There is some evidence that species-specific differences in the use of bone turnover for Ca/P homeostasis may exist. For example, in dogs bone turnover appears to have a very high priority in the regulation of Ca homeostasis (Schmitt et al. accepted for publication 2017), whereas in rats, finely tuned Vitamin D-dependent regulation of intestinal Ca absorption (Freund and Bronner 1975) seems to be at least as important as allocating Ca from the skeleton (Garcia-Lopez and Miller 1991).

We aimed to investigate quantitative aspects of faecal Ca and P excretion in relation to dietary intakes in various mammalian species. In doing so, our aim was to classify animals into groups according to their digestive physiology and to gain further insights into comparative mechanisms of Ca and P metabolism by comparing correlations between dietary intake and faecal excretion of Ca and P as well as of faecal Ca and P excretion.

Materials and Methods

Data Collection: The analysed studies were collected mostly from the databases Animal Production Database, CAB Abstracts, Google Scholar, Medline, PubMed, Science Direct and directly from the online archives of several nutrition journals. Key words in the search were among others: calcium digestibility, phosphorus digestibility, mineral digestibility, mineral availability, combinations of the latter and also combinations with addition of the target species. Horse data were taken from a previous meta-analysis (Kienzle and Burger 2011).

Of the search results, only those articles were included into the meta-analysis that contained complete data-sets of a digestion trial in adult animals with body weight (BW), dietary calcium and phosphorus concentrations, calcium and phosphorus intake, apparent digestibility and faecal excretion, or where a calculation of these parameters was possible.

Data on 21 species, stemming from 73 studies, were included in this meta-analysis (a complete literature list is given in the online supplementary material). Due to the wide range of studies and trials, both observations on individuals and group means were included. Species were grouped according to their digestive physiology: Carnivores (dogs and cats), omnivores (rats (*Rattus norvegicus*) and pigs), small hindgut fermenters (SHF) (rabbits, guinea pigs (*Cavia porcellus*), degus (*Octodon degus*) and chinchillas (*Chinchilla lanigera*)), large hindgut fermenters (LHF) (horses, Asian elephants (*Elephas maximus*), Black, Indian and Sumatran rhinos (*Diceros bicornis*, *Rhinoceros unicornis*, *Diceros sumatrensis*), Malayan and Lowland tapirs (*Tapirus indicus*, *Tapirus terrestris*)), ruminants (beef cattle, goats, sheep, blackbuck antelopes (*Antilope cervicapra*)) and non-ruminant foregut fermenters, i.e. hippos (common and pygmy hippos (*Hippopotamus amphibius*, *Hexaprotodon liberiensis*)).

Data handling and statistics: For comparison of regression lines, observations from trials with a dietary Ca/P ratio from 1.5/1 to 3.0/1 were selected. Extreme cases, like experiments using highly indigestible mineral sources (e. g. porous concrete in chinchillas as in Hansen 2012) and the use of phytase-supplemented diets in pigs, were excluded from statistical analyses. Some outliers with values differing from the mean by more than two times the standard deviation (SD) were excluded from sta-

tistical operations (Cheeke and Amberg 1973, Goss and Schmidt 1930, Schwarm 2004). The range of dietary and faecal Ca/P ratios was calculated for the different species groups. ANOVA testing was used to compare the groups (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, using SigmaPlot (Systat Software, San Jose, CA, USA)). Calcium intake and faecal calcium excretion in mg/kg BW^{0.75}/d were plotted against each other in a modified Lucas-test (Lucas 1964). The same was done for phosphorus intake and faecal phosphorus excretion. Faecal calcium excretion was plotted against faecal phosphorus excretion for each species group using BiAS. (BiAS. for Windows, Version 11.05, 2017, epsilon-Verlag, Frankfurt, Germany).

The slopes of the regression lines of faecal calcium excretion against faecal phosphorus excretion (mg/kg BW^{0.75}/d) were compared using SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and BiAS. with the test of Ho (BiAS. for Windows, Version 11.05, 2017, epsilon-Verlag, Frankfurt, Germany). The significance level was set to <0.05.

Results

There were significant differences in dietary and faecal Ca/P ratios between the species groups ($p < 0.05$, Table 1). Carnivore and omnivore diets had lower ratios than herbivore diets. Ruminants, hippos and carnivores had higher faecal Ca/P ratios as compared to hindgut fermenters and omnivores. In carnivores and omnivores, faecal Ca/P ratios were higher than dietary Ca/P ratios whereas in hindgut fermenters Ca/P ratios were lower in faeces than in the diets. In ruminants and hippos, faecal Ca/P ratios were numerically higher than dietary Ca/P ratios but the difference was not as high as in carnivores, and the confidence interval for the difference included zero.

In all species there was a significant positive relationship between calcium intake and faecal calcium excretion as well as between phosphorus intake and faecal phosphorus excretion (Figure 1 and 2).

Hindgut fermenters and ruminants did not differ significantly in the slopes of the regression lines of Ca intake plotted against faecal Ca excretion (Table 2). There were significant differences ($p < 0.05$) between carnivores and omnivores, with a higher slope for the carnivores. Omnivores had a lower slope and carnivores a higher slope than hindgut fermenters and ruminants. The slope of the regression equation between Ca intake and faecal Ca excretion in hippos was numerically even higher than in carnivores. The difference to the omnivores and the ruminants was significant (Table 2). The comparison of the slopes of the regression lines of P intake plotted against faecal P excretion is given in Table 3. The slope of the regression equation was lower in ruminants compared to all other species groups except the hippos.

Figure 3 shows that across all species, there was a positive relationship between faecal calcium and phosphorus excretion (Table 4). Omnivores had the steepest slopes, carnivores and hindgut fermenters had lower slopes while ruminants and hippos had the lowest slopes.

Discussion

Quantitative differences between species groups' major pathways of Ca and P excretion can be demonstrated comparing the regression lines of Ca intake vs. faecal Ca, P intake vs. faecal P and faecal Ca vs. faecal P excretion by means of their slopes.

It was hypothesized that microbial mass may be correlated with faecal P excretion due to its binding of intestinal P. In carnivores, intestinal microbial mass is presumably smaller and therefore has probably only limited effect on faecal P excretion. This is different in ruminants, where a substantial amount of P is bound in microbial nucleic acids and phospholipids (reviewed by Ternouth 1990). Comparing the regression lines of P intake vs. faecal P excretion of carnivores and ruminants, a significant difference could be observed (Table 3). Contrary to what was expected, ruminants showed lower slopes and therefore relatively less faecal P excretion than carnivores. This may be explained with efficient P recycling in the gastrointestinal tract of ruminants and an alternative way of excretion of surplus P via urine as discussed by Bravo et al. (2003). Also, in this respect, carnivores and omnivores did not differ significantly from hindgut fermenters, even though the latter have a substantial microbial mass in the hindgut. Therefore it seems unlikely that intestinal microbial mass has a major quantitative impact on faecal P excretion. Possibly the abundant P supply in the observations included in this meta-analysis masks any potential effect of microbially bound P on overall P excretion. Another explanation could be that while ruminants' and hindgut fermenters' ingesta contains more microbially bound P, phytate-bound P will pass the intestinal tract of carnivores and omnivores mostly unutilized (reviewed by Humer et al 2015).

As expected, hindgut fermenters had significantly steeper slopes of the regression lines of faecal Ca vs. faecal P excretion than ruminants, which excrete relatively less faecal P (see Table 4). The difference between these herbivorous species groups can also be quantified by evaluating dietary and faecal Ca/P ratios. Schryver et al. (1983) found that ruminant herbivores excrete faeces higher in Ca and Ca/P ratio than equids, tapirs, rhinoceroses and elephants. The results of the present meta-analysis are in accordance with this (see Table 1). Ruminants and hippos show markedly higher faecal than dietary Ca/P ratios while hindgut fermenters' faecal Ca/P ratios are lower than the dietary ratios. This trend

was also observed by Hintz et al. (1976) in ruminants (bison, Persian gazelle, camelids) and equids (onager, Przewalski horse, zebra) fed the same complete pelleted diet.

A possible explanation is a relatively high P digestibility in ruminants. Contrary to the results of the present study where the slopes of Ca intake vs. faecal Ca excretion in ruminants are similar to those of hindgut fermenters (Table 2), literature data on ruminants suggest rather low Ca digestibilities (NRC 2016). Hindgut fermenters on the other hand absorb Ca efficiently in the small intestine without down-regulation in times of excess (reviewed by Stanik 2006) which leads to lower faecal Ca/P ratios (in the mean 1.35 and 1.43 in large and small hindgut fermenters respectively, difference to a mean of 2.45 in ruminants significant; $p < 0.05$; Table 1) and renal excretion of excess amounts. Renal Ca excretion plays a major role in the Ca homeostasis of hindgut fermenters (Cheeke and Amberg 1973, reviewed by Kienzle and Zorn 2006 as well as Stanik 2006). In equids urinary Ca concentration is strongly influenced by dietary Ca intake and rises considerably when a certain dietary Ca supply is exceeded (meta-analysis by Kienzle and Burger 2011). Thus, if the Ca concentration is already decreased in the hindgut, less insoluble Ca/P complexes will be formed in the hindgut. This is presumed to make P available to the hindgut microbiome (Clauss and Hummel 2008) and therefore facilitate fermentation. In contrast to hindgut fermenters, ruminants excrete only small amounts of Ca via urine and the amount of Ca excreted renally does not depend on dietary Ca intake (reviewed by Stanik 2006, Braithwaite and Riazuddin 1971). The regression equations given in Table 2 support these theories by predicting higher faecal Ca excretions for ruminants than for large hindgut fermenters within a range of Ca intake between zero and $4127 \text{ mg/kg BW}^{0.75}$ where the regression equations cross each other. The upper limit of this range is unlikely to be biologically relevant. The regression equation for small hindgut fermenters predicts lower faecal calcium excretion than in ruminants in all ranges of intake. In confirmation of the hypothesis formulated in the introduction the predicted faecal P excretion is lower for ruminants than for large hindgut fermenters provided the P intake is above $134 \text{ mg/kg BW}^{0.75}$. The same is true for small hindgut fermenters and ruminants with a higher faecal P excretion in the small hindgut fermenters if P intake exceeds $82 \text{ mg/kg BW}^{0.75}$.

Faecal excretion is believed to be the main pathway of P excretion in adult ruminants (Huber 2003). Yet the true P digestibility of 67% according to the regression equation in Table 3 (calculated as described by Mack et al. (2015) using the modified Lucas test (Lucas 1964) as follows: true digestibility in % = $(1 - \text{slope}) \cdot 100$) is higher than in all other species groups investigated. It is known that individual differences in renal P excretion are exceptionally high in beef cattle (Taube et al. 2010) and sheep (Field et al. 1983) possibly due to genetic influences (Ternouth 1990). Given the high P digestibility the interpretation by Bravo et al. (2003) that renal excretion serves as an alternative pathway of P excretion in ruminants seems to be plausible.

In the group of carnivores tested in this study, faecal Ca/P ratios were clearly higher than the dietary Ca/P ratios (2.17 as compared to 1.31; see Table 1), suggesting higher P absorption in relation to Ca absorption. Additionally, there was a strong linear correlation of Ca intake and faecal Ca excretion in these carnivores (see Table 2). This indicates that, contrary to former theories (Gershoff et al. 1958), adult cats and dogs do not seem to be able to efficiently decrease the percentage of intestinally absorbed Ca dependent on Ca supply as already shown by Mack et al. (2015). Unlike hindgut fermenters, carnivores do not excrete significant amounts of Ca via urine. Urinary excretion of a constant, small amount of Ca in dogs (Chen and Neuman 1955) and cats (Passlack and Zentek 2013) is not correlated with dietary Ca intake. P homeostasis on the other hand is also regulated by renal excretion in dogs (Pitts and Alexander, 1944) and cats (Pessinger 1996; Dobenecker et al. 2017). An inverse plasma Ca/P balance stimulates PTH-mediated P excretion via urine (Hogben and Bollman 1951, García-Rodríguez et al. 2003). In carnivores the linear correlation between faecal Ca excretion and faecal P excretion with minimum variance (see Table 4) shows that in these species the absorption of both minerals happens in a more constant ratio than in the other species groups investigated.

In omnivores the linearity of the regressions between Ca intake and faecal Ca excretion as well as between P intake and faecal P excretion is questionable. Like in carnivores, the faecal Ca/P ratio is clearly higher than the dietary ratio (1.90 as compared to 1.31; see Table 1), suggesting a higher absorption of P than Ca. Though a regression between faecal Ca and P could be established, it proved not to be very strong in omnivores (see Table 4). This may be due to the influence of a higher diversity of

possible mechanisms involved in regulating Ca and P homeostasis in omnivores, especially as compared to carnivores. In the species investigated in the omnivore group, renal Ca excretion does not play a significant role (Cheeke and Amberg 1973). By contrast, renal P excretion contributes to maintaining P homeostasis in a larger percentage (McIntosh and Scott 1975, Scott and McIntosh 1975, Hagemoser et al. 2000). Active regulation of intestinal Ca and P absorption may possibly be more efficient in omnivores than in carnivores. An up-regulation of intestinal Ca and P absorption has been observed in adaptation to low Ca diets in growing rats (Armbrecht et al. 1980). Low Ca diets (40% of NRC 1989 requirement) resulted in lower bone Ca contents and also higher intestinal Ca absorption in rats as compared to a diet meeting 100% of Ca requirement (Garcia-Lopez and Miller 1991). In addition, phytate as a chelate forming agent limits P availability in typically grain-based omnivore diets (Humer et al. 2015) and also often carnivore diets in captivity. While ruminants and hindgut fermenters are able to utilize phytate-P to a reasonable degree by microbial enzymatic degradation in their respective fermentation chambers (Raun et al. 1956, Matsui et al. 1999), omnivores lack the necessary microbiota for phytate degradation. The observations analysed in the present study only consisted of trials without supplemental microbial phytase, so it can be assumed that dietary phytate content has considerable impact on faecal P excretion in the omnivore group investigated.

Another factor influencing the availability of Ca and P is the formation of insoluble Ca/P complexes (Hurwitz and Bar 1971, Pastoor 1994, Mack et al. 2015). Due to the different anatomy and physiology of the gastrointestinal tract of the species groups investigated, the impact of Ca/P complexes can be expected to be quite different. In the comparably short and simple gastrointestinal tract of carnivores and omnivores (Stevens and Hume 1998) these complexes most likely influence Ca and P availability to a higher degree than it can be expected in the more complex gastrointestinal tract of herbivores. It has been shown that high dietary Ca concentrations decrease P digestibility in dogs (Jenkins and Phillips 1960; Dobenecker 2002) and cats (Pastoor 1993, Pessinger 1996).

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ is the most likely Ca/P compound to precipitate in the intestine. The ratio of the atomic weights of Ca and P is $120.3/62.0 = 1.9$, thus a regression equation for faecal P in the form of this molecule would be $y = 0.52 \cdot x$ with y standing for faecal P excretion and x for faecal Ca excretion.

The regression equation derived from the carnivore data (Table 4) matches this predictive equation strikingly well, indicating that $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ may be the main faecal Ca/P complex in these species. These findings are similar to what Humer et al. (2015) interpreted from findings of Hurwitz and Bar (1971) in chicken. Further investigations concerning the identification of proposed Ca/P complexes and their molecular structure are needed to prove this hypothesis.

It is current knowledge that in most mammalian species bones are reservoirs for Ca and P. Bone turnover is, in varying degrees, involved in rendering these minerals available in times of high requirement (Nakamura et al. 1992, Glade 1993, Damir et al. 1994). There are, however, differences between species as to how important bone turnover is for Ca homeostasis. In growing and mature rats, bone turnover is one of several mechanisms of maintaining Ca homeostasis (Talbot et al. 1998). It has already been demonstrated that bone turnover is active in mature dogs (Kallfelz and Wentworth 1969) and that in lactating bitches the mobilisation of Ca from the skeleton is more efficient for maintenance of Ca homeostasis than in other species, e.g. rats (Miller et al. 1989). In young adult dogs challenged with low Ca supply, bone proved to be the main source of Ca for maintenance of a constant plasma Ca (Wong and Klein 1984). Even during long-term trials with low Ca supply, adult dogs had negative Ca balances and did not increase intestinal Ca absorption. However, bone markers indicating resorption (serum crosslaps) were increased in adult beagles on low Ca diets (Schmitt et al. accepted for publication 2017), suggesting that dogs rely heavily on bone turnover as a quantitatively important regulatory mechanism of Ca homeostasis.

The close relationship between faecal Ca and faecal P can be explained with bone turnover being involved in the regulation of Ca homeostasis. In all species investigated there was a linear correlation of variable strength (see Table 4), indicating that Ca and P absorption takes place in a more or less fixed ratio. Only if both minerals are present in a fixed ratio, they can be integrated into bone tissue in the form of hydroxyapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$). In carnivores the correlation between faecal Ca and faecal P was highly significant and showed the least variation of all species groups investigated. This strongly hints at the quantitatively more important role of bone turnover in Ca and P homeostasis in carnivores. In herbivores and omnivores with considerably more variance of the regression, bone turnover may

not be of such high importance. The similarity between carnivores and chickens regarding the relationship of faecal and intestinal Ca and P (see Figure 4) can be interpreted in favour of this hypothesis as birds are known to regulate their Ca metabolism to a great degree via bone turnover (Dacke et al. 1993). In laying hens, medullary bone serves as a short-term storage for Ca consumed during the day which can be mobilised at night for egg shell production (Etches 1987).

References

- Armbrecht, H. J., Zenser, T. V., Gross, C. J., & Davis, B. B. (1980). Adaptation to dietary calcium and phosphorus restriction changes with age in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 239, 5, E322-E327.
- Boyd, O. F., Crum, C. L., & Lyman, J. F. (1932). The absorption of calcium soaps and the relation of dietary fat to calcium utilization in the white rat. *Journal of Biological Chemistry*, 95, 29-41.
- Braithwaite, G. D., & Riazuddin, S. H. (1971). The effect of age and level of dietary calcium intake on calcium metabolism in sheep. *British Journal of Nutrition*, 26, 2, 215-225.
- Bravo, D., Sauvant, D., Bogaert, C., & Meschy, F. (2003). III. Quantitative aspects of phosphorus excretion in ruminants. *Reproduction Nutrition Development*, 43, 3, 285-300.
- Challa, J., & Braithwaite, G. D. (1988). Phosphorus and calcium metabolism in growing calves with special emphasis on phosphorus homeostasis: 1. Studies of the effect of changes in the dietary phosphorus intake on phosphorus and calcium metabolism. *The Journal of Agricultural Science*, 110, 3, 573-581.
- Cheeke, P. R., & Amberg, J. W. (1973). Comparative Calcium Excretion by Rats and Rabbits. *Journal of Animal Science*, 37, 450-454.
- Chen, P. S., & Neuman, W. F. (1955). Renal excretion of calcium by the dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 180, 3, 623-631.
- Clauss, M., Castell, J. C., Kienzle, E., Schramel, P., Dierenfeld, E. S., Flach, E. J., Behlert, O., Streich, W. J., Hummel, J., & Hatt, J.-M. (2007). Mineral absorption in the black rhinoceroses (*Diceros bicornis*) as compared to the domestic horse. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 91, 193-204.
- Clauss, M., & Hummel, J. (2008). Getting it out of the (digestive) system: hindgut fermenters and calcium. *Proceedings of the Comparative Nutrition Society 2008*, 30-36.

- Clauss, M., Lang-Deuerling, S., Kienzle, E., Medici, E. P., & Hummel, J. (2009). Mineral absorption in tapirs (*Tapirus* spp.) as compared to the domestic horse. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 93, 768–776.
- Dacke, C. G., Arkle, S., Cook, D.J., Wormstone, I. M., Jones, S., Zaidi, M., & Bascal, Z. A. (1993). Medullary bone and avian calcium regulation. *Journal of Experimental Biology*, 184, 1, 63-88.
- Damir, H. A., Phillippo, M., Thorp, B. H., Milne, J. S., Dick, L., & Inevison, I. M. (1994). Effects of dietary acidity on calcium balance and mobilisation, bone morphology and 1, 25 dihydroxyvitamin D in prepartal dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 56, 3, 310-318.
- Dias, R. S., Lopez, S., Silva, T., Pardo, R. M. P., Silva Filho, J. C., Vitti, D. M. S. S., Kebreab, E., & France, J. (2009). Rumen phosphorus metabolism in sheep. *The Journal of Agricultural Science*, 147, 4, 391-398.
- Dierenfeld, E. S., Wildman, R. E., & Romo, S. (2000). Feed intake, diet utilization, and composition of browses consumed by the Sumatran rhino (*Dicerorhinus sumatrensis*) in a North American zoo. *Zoo Biology*, 19, 3, 169-180.
- Dobenecker, B. (2002). Influence of calcium and phosphorus intake on the apparent digestibility of these minerals in growing dogs. *The Journal of Nutrition*, 132, 6, 1665S-1667S.
- Dobenecker, B., Webel, A., Reese, S., & Kienzle, E. (2017). Effect of a high phosphorus diet on indicators of renal health in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, doi:1098612X17710589.
- Engelhardt, W., & Breves, G. (2005). *Physiologie der Haustiere*. 2. Edition, Enke Verlag, Stuttgart, Germany, ISBN 3-8304-1039-5.
- Etches, R. J. (1987). Calcium logistics in the laying hen. *The Journal of Nutrition*, 117, 3, 619-628.
- Field, A. C., Kamphues, J., & Woolliams, J. A. (1983). The effect of dietary intake of calcium and phosphorus on the absorption and excretion of phosphorus in chimaera-derived sheep. *The Journal of Agricultural Science*, 101, 3, 597-602.

- Freund, T., & Bronner, F. (1975). Regulation of intestinal calcium-binding protein calcium intake in the rat. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 228, 3, 861-869.
- García-Lopez, S., & Miller, G. D. (1991). Bioavailability of calcium from four different sources. *Nutrition Research*, 11, 10, 1187-1196.
- García-Rodríguez, M. B., Pérez-García, C. C., Ríos-Granja, M. Á., Cano-Rábano, M. J., Peña-Penabad, M., Gallego-Morales, D., García-Partida, P., & Diez-Prieto, I. (2003). Renal handling of calcium and phosphorus in experimental renal hyperparathyroidism in dogs. *Veterinary Research*, 34, 4, 379-387.
- Gershoff, S. N., Legg, M. A., & Hegsted, D. M. (1958). Adaptation to different calcium intakes in dogs. *Journal of Nutrition*, 64, 303-312.
- Glade, M. J. (1993). Effects of gestation, lactation, and maternal calcium intake on mechanical strength of equine bone. *Journal of the American College of Nutrition*, 12, 4, 372-377.
- Goss, H., & Schmidt, C. L. (1930). Calcium and phosphorus metabolism in rats during pregnancy and lactation and the influence of the reaction of the diet thereon. *Journal of Biological Chemistry*, 86, 1, 417-432.
- Govers, M. J., & Van der Meet, R. (1993). Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. *Gut*, 34, 3, 365-370.
- Grayzel, D. M., & Miller, E. G. (1928). The pH of the Contents of the Gastrointestinal Tract in Dogs, in relation to Diet and Rickets. *Journal of Biological Chemistry*, 76, 423-36.
- Hagemoser, W. A., Goff, J. P., Sanderson, T. P., & Haynes, J. S. (2000). Osteopenic disease in growing pigs: diagnostic methods using serum and urine calcium and phosphorus values, parathormone assay, and bone analysis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 12, 6, 525-534.

- Hagen, K. B., Tschudin, A., Liesegang, A., Hatt, J.-M., & Clauss, M. (2015). Organic matter and macromineral digestibility in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) as compared to other hindgut fermenters. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 99, 1197-1209.
- Hansen, S. (2012). Untersuchungen zum Ca-Stoffwechsel sowie zur Zahnlangenenentwicklung und -zusammensetzung von Chinchillas bei Variation der Ca-Zufuhr und des Angebots von Nagematerial. Doctoral thesis, Hanover Veterinary School, Hanover.
- Heer, F., Dobenecker, B., & Kienzle, E. (2017). Effect of cation–anion balance in feed on urine pH in rabbits in comparison with other species. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, doi:10.1111/jpn.12653.
- Hintz, H. F., Sedgewick, C. J., Schryver, & H. F. (1976). Some observations on digestion of a pelleted diet by ruminants and non-ruminants. *International Zoo Yearbook*, 16, 1, 54-57.
- Hogben, C. A. M., & Bollman, J. L. (1951). Renal reabsorption of phosphate: Normal and thyroparathyroidectomized dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 164, 3, 670-681.
- Huber, K. (2003). Molekulare Grundlagen der Phosphor-Homoeostase beim kleinen Wiederkaeuer. Habilitation, Hanover Veterinary School, Hanover.
- Humer, E., Schwarz, C., & Schedle, K. (2015). Phytate in pig and poultry nutrition. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 99, 4, 605-625.
- Hurwitz, S., & Bar, A. (1971). Calcium and phosphorus interrelationships in the intestine of the fowl. *The Journal of Nutrition*, 101, 5, 677-685.
- Jenkins, K. J., & Phillips, P. H. (1960). The mineral requirements of the dog. 2. The relation of calcium, phosphorus and fat levels to minimal calcium and phosphorus requirements. *Journal of Nutrition*, 70, 241-246.
- Kallfelz, F. A., & Wentworth, R. A. (1969). Evaluation of bone calcium accretion rate as a function of age in beagle dogs. *Journal of Nutrition*, 99, 459-464.

- Kienzle, E., & Zorn, N. (2006). Bioavailability of minerals in the horse. Proceedings of the 3rd European Equine Nutrition & Health Congress, 27-36.
- Kienzle, E., & Burger, A. (2011). Maintenance requirements of macro-elements in horses. *Übersichten Tierernährung*, 39, 67-104.
- Kienzle, E., Brenten, T., & Dobenecker, B. (2016). Faecal calcium losses in adult dogs eating complete pet food increase with faecal dry matter excretion. Proceedings of the 20th Congress of the ESVCN, Berlin, p 99.
- Lei, X. G., Ku, P. K., Miller, E. R., Yokoyama, M. T., & Ullrey, D. E. (1994). Calcium level affects the efficacy of supplemental microbial phytase in corn-soybean meal diets of weanling pigs. *Journal of Animal Science*, 72, 1, 139-143.
- Lucas, H. L. (1964). Stochastic elements in biological models; their sources and significance. In: J. Gurland (ed.), *Stochastic Models in Medicine and Biology*. Proceedings of a symposium conducted by Mathematics Research Centre, United States Army, at the University of Wisconsin, Madison, June 12–14, 1963. The University of Wisconsin Press, Madison, WI, pp. 355–385.
- Mack, J. K., Alexander, L. G., Morris, P. J., Dobenecker, B., & Kienzle, E. (2015). Demonstration of uniformity of calcium absorption in adult dogs and cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 99, 5, 801-809.
- Matsui, T., Murakami, Y., Yano, H., Fujikawa, H., Osawa, T., & Asai, Y. (1999). Phytate and phosphorus movements in the digestive tract of horses. *Equine Veterinary Journal*, 31, 30, 505-507.
- McIntosh, G. H., & Scott, D. (1975). Renal regulation of phosphate excretion in the pig. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 60, 4, 299-305.
- Miller, M. A., Omura, T. H., & Miller, S. C. (1989). Increased cancellous bone remodeling during lactation in beagles. *Bone*, 10, 4, 279-285.

Nakamura, T., Suzuki, K., Hirai, T., Kurokawa, T., & Orimo, H. (1992). Increased bone volume and reduced bone turnover in vitamin D-replete rabbits by the administration of 24R, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone*, 13, 3, 229-236.

National Research Council (2016). *Nutrient Requirements of Beef Cattle: Eighth Revised Edition*. Washington, DC: The National Academies Press.

Passlack, N., & Zentek, J. (2013). Urinary calcium and oxalate excretion in healthy adult cats are not affected by increasing dietary levels of bone meal in a canned diet. *PloS one*, 8, 8, e70530.

Pastoor, F. J. H. (1993). *Interactions of Dietary Minerals in the Cat: Interacties Tussen Mineralen in de Voeding Bij de Kat*. Doctoral thesis, University Utrecht.

Pastoor, F. J. H., Van't Klooster, A. T., Mathot, J. N. J. J., & Beynen, A. C. (1994). Increasing calcium intakes lower urinary concentrations of phosphorus and magnesium in adult ovariectomized cats. *Journal of Nutrition*, 124, 299-299.

Pessinger, C. (1996). *Untersuchungen zum Phosphorbedarf adulter Katzen*. Doctoral thesis, Ludwig-Maximilians-Universität Munich.

Pitts, R. F., & Alexander, R. S. (1944). The renal reabsorptive mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dogs. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 142, 5, 648-662.

Raun, A., Cheng, E., Burroughs, W. (1956). Ruminant nutrition, phytate phosphorus hydrolysis and availability to rumen microorganisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 4, 10, 869-871.

Schmitt, S., Mack, J., Kienzle, E., Alexander, L. G., Morris, P. J., Colyer, A., & Dobenecker, B. (2017). Low efficiency of quantitative intestinal calcium absorption from low calcium diets in adult dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, accepted for publication.

Schryver, H. F., Foose, T. J., Williams, J., & Hintz, H. F. (1983). Calcium excretion in feces of ungulates. *Comparative Biochemistry and Physiology*, A, 74, 375-379.

Schwarm, A. (2004). Verdauungskoeffizienten und Retentionszeiten bei Hippopotamidae in Menschenobhut. Diploma thesis, Freie Universität Berlin.

Scott, D. (1972). Excretion of phosphorus and acid in the urine of sheep and calves fed either roughage or concentrate diets. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 57, 4, 379-392.

Scott, D., & McIntosh, G. H. (1975). Changes in blood composition and in urinary mineral excretion in the pig in response to acute acid-base disturbance. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 60, 2, 131-140.

Scott, D., & McLean, A. F. (1981). Control of mineral absorption in ruminants. *Proceedings of the Nutrition Society*, 40, 3, 257-266.

Scott, D., Whitelaw, F. G., & Kay, M. (1971). Renal excretion of acid in calves fed either roughage or concentrate diets. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 56, 1, 18-32.

Stanik, K. (2006). Tierartlich vergleichende Literatur und experimentelle Arbeiten zu Effekten unterschiedlicher Calcium-Aufnahmen auf die Calcium-Homoeostase beim arbeitenden Pferd. Doctoral thesis, Hanover Veterinary School, Hanover.

Stevens, C. E., & Hume, I. D. (1998). Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients. *Physiological Reviews*, 78, 2, 393-427.

Talbott, S. M., Rothkopf, M. M., & Shapses, S. A. (1998). Dietary restriction of energy and calcium alters bone turnover and density in younger and older female rats. *The Journal of Nutrition*, 128, 3, 640-645.

Taube, V. A. (2006). Untersuchungen zum Phosphor-Haushalt von Mastbullen bei Variation des Rohfasergehaltes in der Ration und Einsatz von Calciumchlorid. Doctoral thesis, Hanover Veterinary School, Hanover, DVG-Service.

Taube, V. A., Rohn, K., Kreienbrock, L., & Kamphues, J. (2010). Individual differences in the phosphorus metabolism of fattening bulls—testing effects of crude fibre and calcium chloride in the diet. *Archives of Animal Nutrition*, 64, 2, 111-120.

Ternouth, J. H. (1990). Phosphorus and beef production in northern Australia. 3. Phosphorus in cattle—a review. *Tropical Grasslands*, 24, 3, 159-69.

Tomas, F. M. (1974). Phosphorus homeostasis in sheep. III. Relationship between the amount of salivary phosphorus secreted and the quantities of phosphorus excreted via the urine and faeces. *Crop and Pasture Science*, 25, 3, 495-507.

Wong, K. M., & Klein, L. (1984). Circadian variations in contributions of bone and intestine to plasma calcium in dogs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246, 5, R688-R692.

Table 1: Mean dietary and faecal Ca/P ratios and their differences in various species groups.

all data	n	dietary Ca/P			faecal Ca/P		
		mean	SD	CI 95%	mean	SD	CI 95%
Carnivore	601	1.31 ^a	0.64	(1.26; 1.36)	2.17 ^a	1.13	(2.16; 2.18)
Omnivore	125	1.31 ^a	1.67	(1.02; 1.60)	1.90 ^b	1.73	(1.60; 2.20)
LHF	396	2.25 ^b	1.54	(2.10; 2.40)	1.35 ^c	0.89	(1.25; 1.45)
SHF	293	2.49 ^c	1.39	(2.33; 2.65)	1.43 ^c	0.85	(1.33; 1.53)
Ruminant	64	2.16 ^b	0.78	(1.97; 2.35)	2.45 ^a	1.14	(2.17; 2.73)
Hippo	14	2.56 ^{b,c}	1.00	(2.03; 3.09)	2.80 ^a	1.07	(2.24; 3.36)
1.5 ≤ dietary Ca/P ≤ 3.0	n	dietary Ca/P			faecal Ca/P		
		mean	SD	CI 95%	mean	SD	CI 95%
Carnivore	155	1.87 ^{a,b}	0.29	(1.82; 1.91)	2.60 ^a	1.40	(2.37; 2.82)
Omnivore	28	1.74 ^a	0.15	(1.69; 1.80)	2.98 ^a	2.60	(1.97; 3.99)
LHF	178	2.08 ^c	0.42	(2.02; 2.16)	1.17 ^b	0.51	(1.09; 1.24)
SHF	85	2.69 ^d	0.35	(2.61; 2.76)	1.38 ^c	0.25	(1.33; 1.43)
Ruminant	44	2.16 ^c	0.38	(2.04; 2.27)	2.33 ^a	0.57	(2.16; 2.51)
Hippo	8	2.02 ^c	0.35	(1.73; 2.31)	2.45 ^a	0.45	(2.07; 2.83)

Means in the same column not sharing a superscript are significantly different ($p < 0.05$).

SD = standard deviation, CI = confidence interval

Table 2: Comparison of regression lines of Ca intake plotted against faecal Ca excretion (both in mg/kg^{0.75} /d) in the various species groups. Only observations with 1.5 ≤ dietary Ca/P ≤ 3.0 were taken into account. Slopes and intercepts are given with 95% confidence intervals (CI).

	Ca intake - faecal Ca excretion			
	n	slope (\pmCI)	intercept (\pmCI)	R²
Carnivores	227	0.83 ^a (0.80; 0.87)	12.72 ^a (-6.34; 31.77)	0.91
Omnivores	30	0.36 ^b (0.31; 0.42)	102.42 ^b (75.27; 129.57)	0.88
LHF	212	0.59 ^{c,d} (0.53; 0.65)	-47.23 ^c (-80.20; -14.27)	0.67
SHF	85	0.53 ^c (0.40; 0.67)	4.11 ^d (-44.28; 52.50)	0.43
Ruminants	95	0.56 ^c (0.50; 0.61)	76.57 ^e (46.50; 106.65)	0.82
Hippos	8	1.07 ^{a,d} (0.60; 1.54)	-52.33 ^{a,c} (-159.81; 55.16)	0.84

Means in the same column not sharing a superscript are significantly different ($p < 0.05$).

LHF = large hindgut fermenters; SHF = small hindgut fermenters.

Table 3: Comparison of regression lines of P intake plotted against faecal P excretion (both in mg/kg^{0.75} /d) in the various species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Slopes and intercepts are given with 95% confidence intervals (CI).

	P intake - faecal P excretion			
	n	slope (CI)	intercept (CI)	R²
Carnivores	183	0.79 ^a (0.75; 0.83)	-15.76 ^a (-29.97; -1.56)	0.89
Omnivores	28	0.67 ^a (0.54; 0.81)	-20.79 ^b (-61.89; 20.32)	0.80
LHF	186	0.82 ^a (0.75; 0.89)	4.24 ^c (-15.00; 23.48)	0.76
SHF	85	0.81 ^a (0.59; 1.02)	30.47 ^d (1.93; 59.01)	0.40
Ruminants	47	0.33 ^b (0.26; 0.40)	69.73 ^e (43.49; 95.97)	0.66
Hippos	8	0.70 ^{a,b} (0.27 ; 1.13)	-2.36 ^{a,b,c} (-48.32; 43.60)	0.73

Means in the same column not sharing a superscript are significantly different ($p < 0.05$).

LHF = large hindgut fermenters; SHF = small hindgut fermenters.

Table 4: Comparison of regression lines of faecal Ca excretion plotted against faecal P excretion (both in mg/kg^{0.75} /d) in the various species groups. Only observations with 1.5 ≤ dietary Ca/P ≤ 3.0 were taken into account. Slopes and intercepts are given with 95% confidence intervals (CI).

faecal Ca excretion - faecal P excretion				
	n	slope (CI)	intercept (CI)	R ²
Carnivores	155	0.51 ^{a,b,c} (0.48; 0.53)	-14.78 ^a (-28.58; -0.98)	0.92
Omnivores	28	0.78 ^{a,c} (0.47; 1.08)	-58.72 (-146.88; 29.43)	0.53
LHF	178	0.51 ^{a,b} (0.47; 0.55)	78.10 ^c (64.28; 91.92)	0.80
SHF	85	0.45 ^a (0.39; 0.51)	49.24 ^d (37.06; 61.41)	0.73
Ruminants	44	0.28 ^d (0.21; 0.35)	60.79 ^e (29.84; 91.74)	0.62
Hippos	8	0.32 ^{a,d} (0.26; 0.38)	11.13 ^{a,b,e} (0.37; 21.41)	0.98

Means in the same column not sharing a superscript are significantly different (p < 0.05).

LHF = large hindgut fermenters; SHF = small hindgut fermenters.

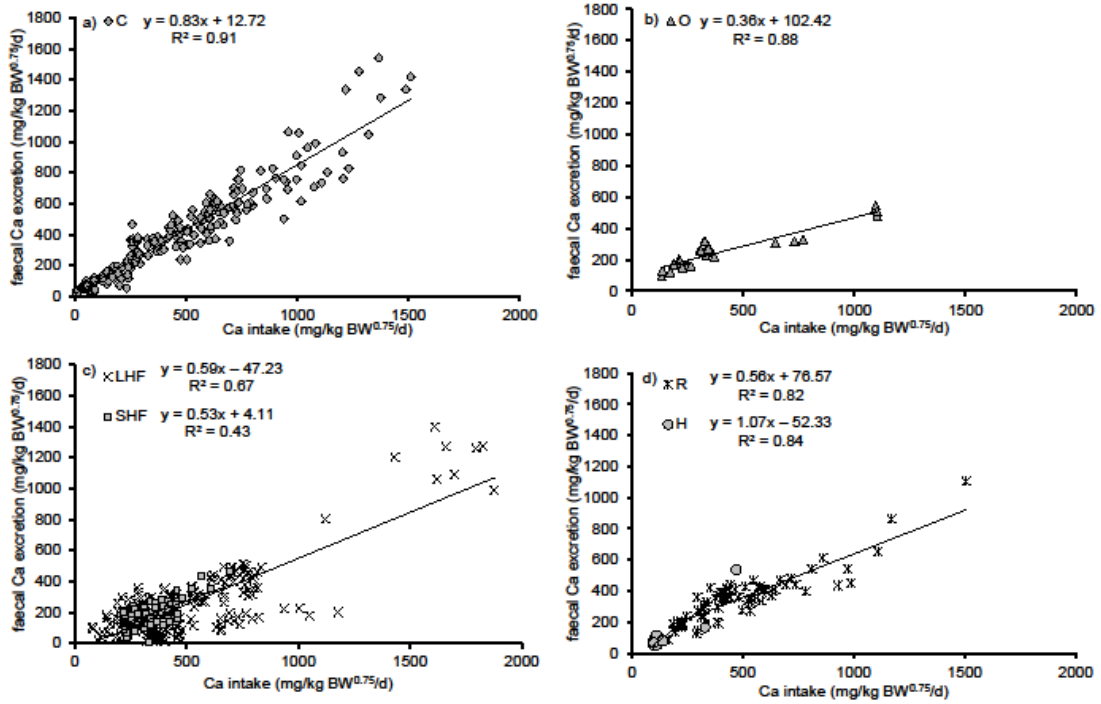


Figure 1: Relationship between relative Ca intake and relative faecal Ca excretion (both in mg/kg body weight (BW)^{0.75}/d) in different species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Graphs showing data of a) carnivores (C); b) omnivores (O); c) large hindgut fermenters (LHF) and small hindgut fermenters (SHF); d) ruminants (R) and hippos (H).

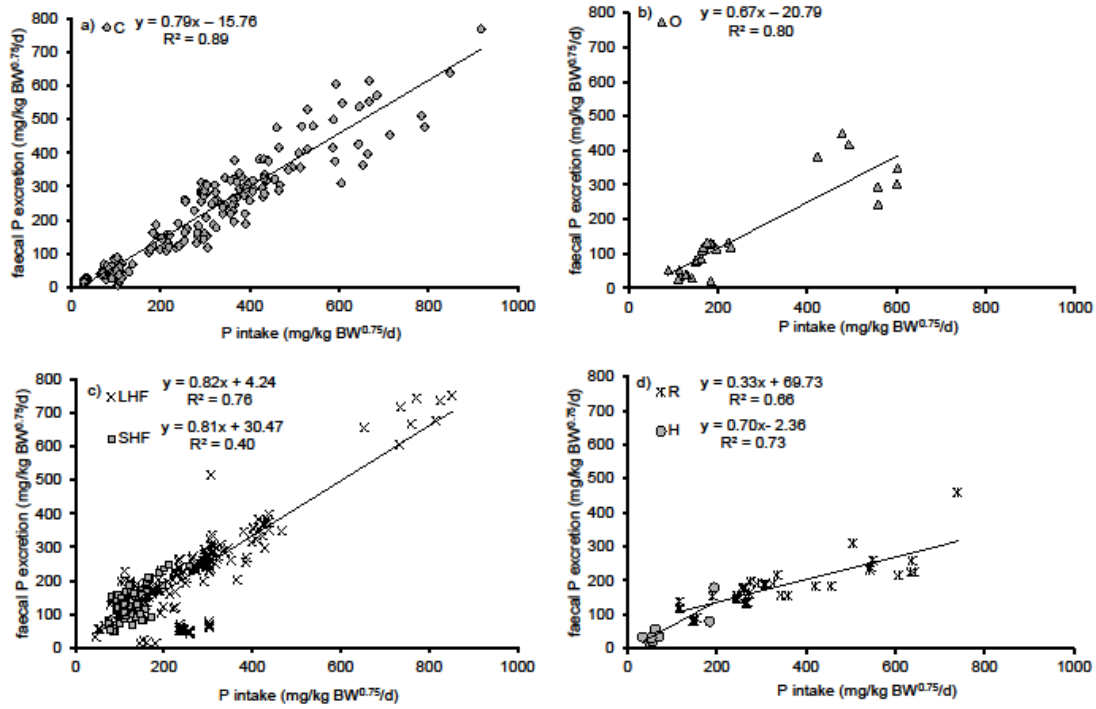


Figure 2: P intake plotted against faecal P excretion (both in mg/kg body weight (BW)^{0.75}/d) in different species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Graphs showing data of a) carnivores (C); b) omnivores (O); c) large hindgut fermenters (LHF) and small hindgut fermenters (SHF); d) ruminants (R) and hippos (H).

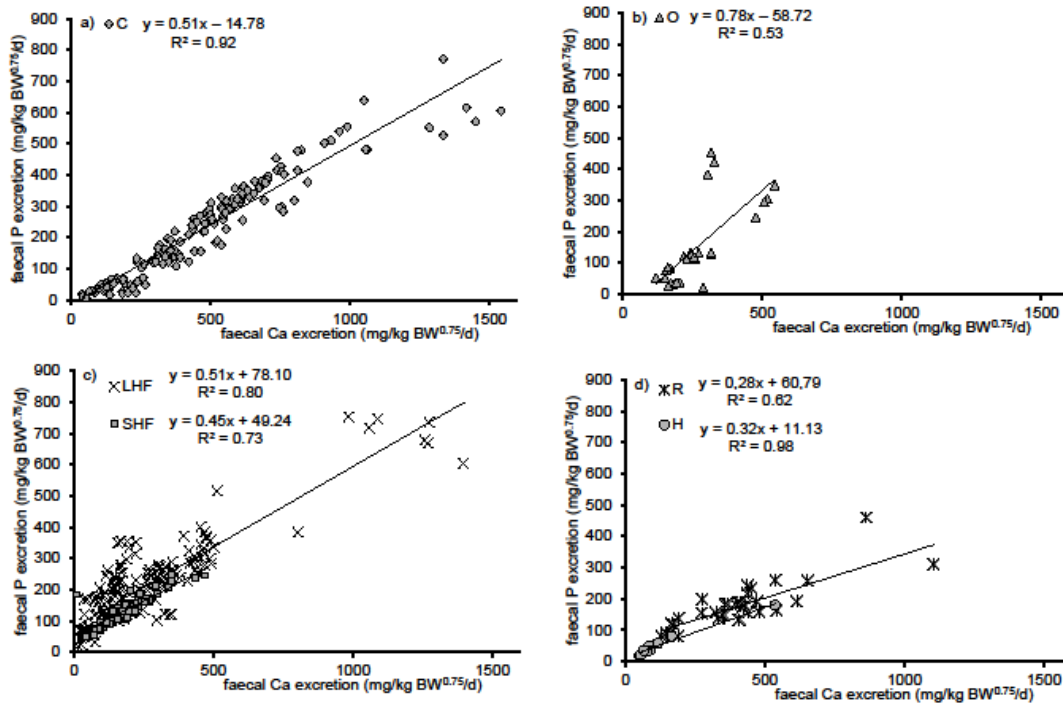


Figure 3: Faecal Ca plotted against faecal P excretion (both in mg/kg body weight (BW)^{0.75}/d) in different species groups. Only observations with $1.5 \leq \text{dietary Ca/P} \leq 3.0$ were taken into account. Graphs showing data of a) carnivores (C); b) omnivores (O); c) large hindgut fermenters (LHF) and small hindgut fermenters (SHF); d) ruminants (R) and hippos (H).

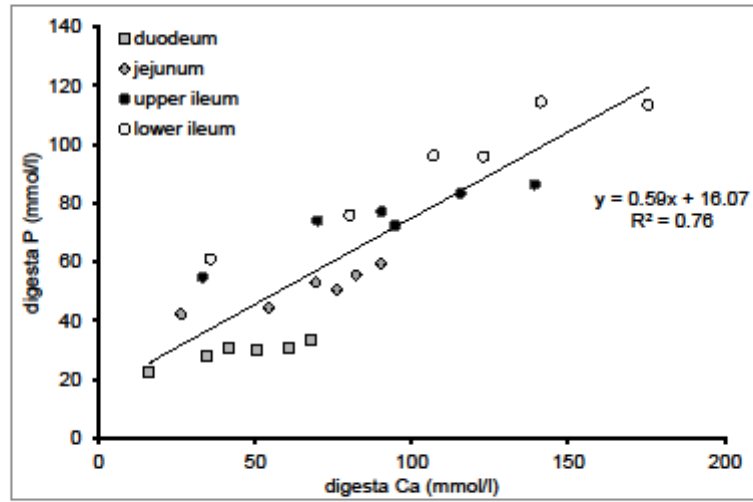


Figure 4: Relationship between intestinal Ca concentration and intestinal P concentration (both in mmol/l) throughout the intestine in chickens (modified after Hurwitz & Bar 1971).

Online supporting information

Die Liste mit den Quellenangaben aller in der Meta-Analyse verwendeten Studien, die als Ergänzung zur Publikation unter [jpn12844-sup-0001-DataS1-references.docx](#) hinterlegt ist, ist auf der beigelegten CD zu finden.

5. DISKUSSION

5.1. Überlegungen zur Methodik

5.1.1. Vergleichbarkeit der Methodik der einbezogenen Versuche

Die Studien, deren Daten in die Meta-Analyse einbezogen wurden, wurden in einer Literaturrecherche gesammelt und ausgewertet. Dabei waren die Einschlusskriterien das Vorliegen von Bilanzdaten zu Aufnahme und faecaler Ausscheidung von Ca und P sowie das Körpergewicht der Tiere, um gegebenenfalls in die gemeinsame Einheit mg/kg KM^{0,75} umrechnen zu können.

Es wurden ausschließlich Verdauungsversuche (GfE 2017) ausgewertet, bei denen eine vollständige Quantifizierung von Futteraufnahme und Kotmenge über mehrere Tage erfolgt ist bzw. in mehrtägigen Versuchen mit validierten Markern zur Ermittlung der Verdaulichkeit gearbeitet wurde. Vor der mehrtägigen Versuchsphase, in der der Kot gesammelt wurde, erfolgte jeweils eine mindestens mehrtägige Anfütterung mit dem Versuchsfutter. Studien, in denen ausschließlich einmalige Proben (sog. „grab samples“ o.ä.) zur Analyse vorlagen, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen. Auch Versuche, in denen äußerst ungewöhnliche Mineralienquellen eingesetzt wurden (z.B. Porenbeton, Hansen 2012), wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Alle Futter- und Kotproben wurden für die Bestimmung von Ca und P trocken oder nass verascht. Durch die Veraschung als grundlegenden Analyseschritt ist die Erfassung des Gesamtgehalts beider Mineralien gewährleistet, unabhängig davon, in welcher chemischen Form sie ursprünglich vorlagen.

Ca kann dann gravimetrisch, flammenphotometrisch oder mittels Atomabsorptionsspektroskopie gemessen werden (Gettkandt 1956, VDLUFA 2007), P als Orthophosphat gravimetrisch oder colorimetrisch (Gericke & Kurmies 1952). Die Ergebnisse dieser chemischen Messmethoden sind quantitativ gut vergleichbar.

Insgesamt lassen sich Daten aus verschiedenen Verdauungsversuchen daher für eine gemeinsame statistische Auswertung im Hinblick auf neue Fragestellungen nutzen.

5.1.2. Bezugsgröße metabolisches Körpergewicht

Die in den jeweiligen Literaturstellen angegebenen Werte zur Aufnahme und Ausscheidung von Ca und P variierten hinsichtlich ihrer Einheit. Für die statistischen Berechnungen wurden alle Angaben in die Bezugsgröße metabolisches Körpergewicht ($\text{kg KM}^{0,75}$) umgerechnet.

Dies ermöglicht die Berücksichtigung der in Relation zum Körpergewicht niedrigeren stoffwechselaktiven Masse von schweren, großen Tieren im Vergleich zu leichteren, kleineren Tieren. Nach Kienzle & Burger (2011) ist die Verwendung der Bezugsgröße $\text{mg/kg KM}^{0,75}$ für Mineralstoffe angemessen, wenn die Allometrie des Nährstoffbedarfs verschieden schwerer Individuen betrachtet wird. So ist beispielsweise die Nährstoffdichte in der Nahrung von Herbivoren verschiedener Körpergröße recht ähnlich, ohne dass dies bei den größeren Vertretern zu Mangelerscheinungen führt. Die lineare Berechnung des Nährstoffbedarf bezogen auf die KM würde demnach zu einer Überschätzung des Bedarfs größerer Individuen bzw. einer Unterschätzung des Bedarfs kleinerer Individuen führen.

Es ist folglich aus Gründen der Vergleichbarkeit sowohl zwischen den Spezies, mit Daten der vorausgegangenen Meta-Analyse von Mack et al. (2015) als auch mit gängigen Bedarfswerten (NRC 2006) sinnvoll, die gemeinsame Einheit $\text{mg/kg KM}^{0,75}$ zu wählen.

5.1.3. Beschränkung des Ca/P-Verhältnisses

Für die statistische Auswertung wurde die Einschränkung auf Versuche mit einem Ca/P-Verhältnis im Futter von 1,5/1 – 3,0/1 vorgenommen. Dadurch wurde nur eine Teilmenge der insgesamt vorliegenden Daten analysiert.

Die Eingrenzung unter Vorgabe eines Bereichs des Ca/P-Verhältnisses begründet sich in der Datenverteilung und damit der Vergleichbarkeit zwischen den Speziesgruppen und Einzelversuchen. Es wurde ein Bereich gewählt, in dem ausreichend Daten aller Speziesgruppen vorlagen. Gleichzeitig wurden extrem enge ($<1,5/1$) und weite ($>3,0/1$) Ca/P-Verhältnisse in den Versuchsrationen nicht mit in die Meta-Analyse aufgenommen. Aus diesen Bereichen lagen nicht zu allen Speziesgruppen ausreichend Datensätze vor, als dass eine aussagekräftige vergleichende Betrachtung möglich gewesen wäre. Beispielsweise lagen die Ca/P-Verhältnisse von Fleischfresser-Rationen teils unter 1/1, wohingegen

keine Rationen mit einem Ca/P-Verhältnis >3 vorkamen. Bei Pflanzenfressern war die Verteilung umgekehrt, es gab einige sehr weite Ca/P-Verhältnisse in den Rationen wohingegen kaum enge Ca/P-Verhältnisse in den Rationen vorlagen.

Des Weiteren kann bei extrem weiten Ca/P-Verhältnissen im Futter durch hohe Ca-Mengen nicht erwartet werden, dass sich eine Veränderung hin zu einem engen Ca/P-Verhältnis im Kot zeigen könnte. Für eine solche Veränderung des Ca/P-Verhältnisses müsste P in sehr hohen Mengen in den Verdauungskanal sezerniert werden, was sogar beim Wiederkäuer höchst unwahrscheinlich ist.

Aus diesem Grund wurde ein mittlerer Bereich des Ca/P-Verhältnisses im Futter gewählt, in dem der Großteil der Datensätze aller Speziesgruppen lag und der eine optimale Vergleichbarkeit gewährleistet.

5.2. Diskussion der Hypothesen

Grundsätzlich bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass sich Spezies-spezifische Besonderheiten bzw. Unterschiede im Ca- und P-Stoffwechsel mittels modifizierter Lucas-Tests (Lucas et al. 1961, Burger 2011, Mack et al. 2015) darstellen und quantifizieren lassen.

5.2.1. Bildung unlöslicher Ca/P-Komplexe

Die Bildung unlöslicher Ca-P-Verbindungen in gastrointestinalen Lumen wurde wiederholt postuliert (Hurwitz & Bar 1971, Pastoor 1994, Mack et al. 2015). Die Hypothese war, dass bei Karnivoren mit einem vergleichsweise kurzen und einfach aufgebauten Gastrointestinaltrakt (Stevens & Hume 1995) das Löslichkeitsverhalten von Ca-P-Verbindungen einen größeren Einfluss auf deren Verfügbarkeit hat als bei Speziesgruppen mit einem längeren, komplexeren Gastrointestinaltrakt.

Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen mit einer streng linearen Korrelation von faecaler Ca- und P-Ausscheidung bei Karnivoren ($R^2 = 0,92$, siehe Table 4 in der Publikation) diese Überlegung.

Zur Natur der vermuteten intestinalen Ca-P-Verbindungen bei Säugetieren existieren bislang keine Untersuchungen. Es kann aufgrund des intestinalen Milieus als wahrscheinlich angenommen werden, dass Tricalciumphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, vorliegt. Das Verhältnis der Atommassen von Ca und P in diesen

Molekül ist 1,9, was bei der Betrachtung von faecaler Ca-Ausscheidung auf der x-Achse und faecaler P-Ausscheidung auf der y-Achse zu einer Regressionsgleichung von $y(x) = 0,52 \cdot x$ führen würde. Die Übereinstimmung mit der aus den vorliegenden Daten der Karnivoren ermittelten Regressionsgleichung von $0,51 \cdot x - 14,78$ ($R^2 = 0,92$, siehe Table 4 in der Publikation) ist ausnehmend hoch und kann als Bestätigung der Hypothese betrachtet werden.

5.2.2. Einfluss der Ca- bzw. P-Quelle

Unterschiedlich gute Verfügbarkeiten verschiedener Quellen von Ca und P sind bekannt. So wird beispielsweise organisches Phosphat langsamer absorbiert als anorganische Phosphat-Zusätze (Mensch: Takeda et al. 2017, Hund: Siedler & Dobenecker 2016). Daher kann angenommen werden, dass die Mineralienquelle einen Einfluss auf die Beziehung zwischen Ca-Aufnahme und faecaler Ca-Absorption bzw. P-Aufnahme und faecaler P-Absorption haben könnte.

Mack et al. (2015) zeigten detailliert, dass die verschiedenen Futtermittel die lineare Korrelation zwischen Ca-Aufnahme und faecaler Ca-Ausscheidung bei Hund und Katze nicht signifikant beeinflussen. Es muss hervorgehoben werden, dass auch in der vorliegenden Arbeit für Ca und P beim Fleischfresser jeweils eine hochsignifikante lineare Korrelation zwischen Aufnahme und faecaler Ausscheidung ermittelt werden konnte ($R^2 = 0,91$ für Ca und $R^2 = 0,89$ für P), obwohl in den analysierten Literaturdaten alle Arten von Ca- und P-Quellen miteinbezogen wurden.

Bei den Omnivoren hingegen zeigte sich eine deutlich größere Streuung in der Regressionsberechnung von P-Aufnahme und faecaler P-Ausscheidung (siehe Figure 2 in der Publikation) als bei den anderen Speziesgruppen, vor allem im Bereich hoher P-Aufnahmen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist das Vorliegen von Phytat-gebundenem P in typischen Getreide-basierten Rationen. Anders als bei Dickdarmverdauern und Wiederkäuern kann bei omnivoren Monogastriern Phytat-gebundenes P nicht gespalten werden und ist damit sehr schlecht verfügbar (Humer et al. 2015), was eine relativ hohe faecale P-Ausscheidung zur Folge hat.

5.2.3. Regulation der Ca- und P-Homöostase über den Knochenstoffwechsel

Knochensubstanz ist einem stetigen Umbau unterworfen (bone turnover). Aus diesem Reservoir können Ca und P bei erhöhtem Bedarf zu einem gewissen Grad bereitgestellt werden (Nakamura et al. 1992, Glade 1993, Damir et al. 1994), wobei dies nicht bei allen Spezies gleich effizient geschieht (Kimmel & Jee 1982).

Beispielsweise spielt bei laktierenden Hündinnen die Mobilisation von Ca aus dem Skelett eine noch größere Rolle als bei anderen Spezies (Miller et al. 1989). Auch adulte Hunde im Erhaltungstoffwechsel haben einen auffallend aktiven Knochenumbau (Kimmel & Jee 1982). Hinzukommt, dass in einer Ca-Mangelsituation die Ca-Plasmakonzentration mittels Freisetzung von Ca aus dem Knochen konstant gehalten wird (Wong & Klein 1984, Schmitt et al. 2017). Entgegen früherer Annahmen (Gershoff et al. 1957, Schünemann et al. 1989) zeigte sich bei langzeitiger Fütterung einer Ca-defizitären Ration keine erhöhte intestinale Ca-Absorption, sondern es wurden im Gegenteil negative Ca-Bilanzen beobachtet (Schmitt et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit heben die Karnivoren sich in Bezug auf die hochsignifikante lineare Korrelation zwischen faecaler Ca- und P-Ausscheidung deutlich von den anderen untersuchten Speziesgruppen ab. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei Karnivoren die Regulation der Ca- und P-Homöostase vorrangig über den Knochenstoffwechsel reguliert wird. Dafür wäre es notwendig, dass Ca und P in einem konstanten Verhältnis aufgenommen werden, welches in etwa dem Ca/P-Verhältnis im Knochen ($\sim 2/1$, Köber et al. 2017) entspricht. Nur dann können beide Mineralien in der Form Hydroxylapatit in die Knochensubstanz eingebaut werden.

5.2.4. Zusammenhang zwischen mikrobieller Masse und faecaler P-Ausscheidung

Die intestinale mikrobielle Masse benötigt P für ihre Fermentationsaktivität (Ternouth 1990). Eine Hypothese war deshalb, dass mikrobiell gebundenes P nicht absorbiert wird und die mikrobielle Masse mit der faecalen P-Ausscheidung korreliert. Spezies mit mehr alloenzymatischer Fermentation im Gastrointestinaltrakt, also vor allem Wiederkäuer aber auch Dickdarmverdauer, würden demzufolge

relativ mehr P im Kot ausscheiden als Omnivoren und Karnivoren, deren Gastrointestinaltrakt weniger Mikroorganismen enthält (Stevens & Hume 1995).

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Die Steigung der Regressionsgeraden von P-Aufnahme und faecaler P-Ausscheidung war bei Wiederkäuern niedriger als bei Karnivoren (siehe Table 3 in der Publikation). Zudem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Karnivoren, Omnivoren und Dickdarmverdauern gefunden werden.

Es ist allerdings denkbar, dass bei knapper bzw. defizitärer P-Versorgung ein Zusammenhang zwischen mikrobieller Masse und faecaler P-Ausscheidung in Erscheinung tritt. Dies kann anhand der vorliegenden Daten von Herbivoren mit überwiegend bedarfsdeckender bis reichlicher P-Versorgung nicht überprüft werden

5.2.5. Besonderheit im Ca-Stoffwechsel beim Dickdarmverdauer

Die hohe Ca-Verdaulichkeit bei Dickdarmverdauern wie Pferden (Schryver et al. 1983, Stanik 2006), Kaninchen (Cheeke & Amberg 1973, Clauss et al. 2012, Hagen et al. 2015), Tapiren (Clauss et al. 2009) und Nashörnern (Clauss et al. 2007) ist bekannt. Als gängige Erklärung dient die Beseitigung von überschüssigem Ca aus dem intestinalen Lumen, sodass ausreichend freies P für die Mikroorganismen im Dickdarm vorliegt (Clauss et al. 2007 und 2009, Clauss & Hummel 2008). Überschüssiges Ca wird bei Dickdarmverdauern über den Harn ausgeschieden (Cheeke & Amberg 1973, Kienzle & Zorn 2006, Stanik 2006).

Durch die Daten der vorliegenden Arbeit lässt sich diese Besonderheit der Dickdarmverdauer quantitativ erfassen. Die mit der Regressionsgleichung für Ca-Aufnahme vs. faecaler Ca-Ausscheidung vorhergesagte faecale Ca-Exkretion (siehe Table 2 in der Publikation) war bei Dickdarmverdauern kleiner als bei den anderen untersuchten Speziesgruppen.

5.2.6. Besonderheit im P-Stoffwechsel beim Wiederkäuer

Beim Wiederkäuer spielt die Rezyklisierung über den Speichel in die Fermentationskammer Pansen eine wichtige Rolle bei der Sicherstellung einer ausreichenden Menge an verfügbarem P für die mik-

robielle Aktivität (Ternouth 1990). Vermutlich wird überschüssiges P bei dieser Speziesgruppe renal ausgeschieden (Field et al. 1983, Bravo et al. 2003, Taube et al. 2010).

Es wurde vermutet, dass sich diese Besonderheit im P-Stoffwechsel der Wiederkäuer im speziesübergreifenden Vergleich der Regressionsgleichungen zeigt.

Die Steigung der Regressionsgeraden von faecaler Ca- und faecaler P-Ausscheidung war bei Wiederkäuern signifikant niedriger als bei Dickdarmverdauern, Karnivoren und Omnivoren (siehe Table 4 in der Publikation). In Relation zur faecalen Ca-Ausscheidung wird demnach bei Wiederkäuern am wenigsten P ausgeschieden.

Die vergleichsweise effiziente Reabsorption von P aus dem Gastrointestinaltrakt spiegelte sich außerdem in einer geringeren durchschnittlichen faecalen P-Ausscheidung von Wiederkäuern gegenüber Dickdarmverdauern wider (Regressionsgleichungen siehe Table 3 in der Publikation). Im Vergleich zu kleinen Dickdarmverdauern galt dieses Prinzip in einem Bereich von P-Aufnahmen $>82\text{mg/kg KM}^{0,75}$, im Vergleich zu großen Dickdarmverdauern $>134\text{mg/kg KM}^{0,75}$. Auch die über die Regressionsgerade berechnete wahre Verdaulichkeit von P war höher als bei den anderen untersuchten Speziesgruppen (67%, siehe Table 3 in der Publikation).



6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Meta-Analyse wurde die Beziehung von faecaler Calcium- (Ca) und Phosphor- (P) Ausscheidung untersucht. Ziel war es, prinzipielle Unterschiede zwischen verschiedenen Speziesgruppen mittels neuer statistischer Auswertungen darzustellen. Es wurden Daten aus der Literatur über 22 Säugetierspezies gesammelt, die aus 105 Studien stammen. Um eine optimale Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen, wurden ausschließlich Datensätze in die Statistik mit einbezogen, bei denen das Ca/P-Verhältnis im Futter zwischen 1,5/1 und 3,0/1 lag (73 Studien, 21 Spezies).

Bei Karnivoren, Omnivoren, Wiederkäuern und Hippopotamidae waren die Ca/P-Verhältnisse im Kot größer als die Ca/P-Verhältnisse im Futter. Bei Dickdarmverdauern waren die Ca/P-Verhältnisse im Futter größer als die Ca/P-Verhältnisse im Kot. Letzteres spiegelt die höhere scheinbare Ca-Verdaulichkeit bei Dickdarmverdauern wider.

Eine signifikante positive Beziehung zwischen Ca-Aufnahme und faecaler Ca-Ausscheidung sowie zwischen P-Aufnahme und faecaler P-Ausscheidung konnte für alle untersuchten Tierarten aufgestellt werden. Im biologisch relevanten Bereich der Aufnahmen ergaben Schätzungen mit den aufgestellten Regressionsgleichungen bei Dickdarmverdauern eine niedrigere faecale Ca-Ausscheidung als bei Wiederkäuern. Für P ergaben die Schätzungen anhand der Regressionsgleichungen ein umgekehrtes Muster.

Eine signifikante Korrelation zwischen faecaler Ca- und P-Ausscheidung wurde bei allen untersuchten Tierarten gefunden. Karnivoren zeigten hier eine strenge Linearität, während die Linearität der Beziehung bei Omnivoren und Wiederkäuern fraglich war. Zudem war bei den Karnivoren die Korrelation zwischen faecaler Ca- und P-Ausscheidung deutlich straffer ($R^2 = 0,92$) als bei den übrigen untersuchten Speziesgruppen.

Eine mögliche Erklärung für den starken linearen Zusammenhang von faecaler Ca- und P-Ausscheidung beim Karnivoren ist die Bildung unlöslicher Ca/P-Komplexe im vergleichsweise kurzen und einfach aufgebauten Gastrointestinaltrakt dieser Tierarten. Das Ca/P-Verhältnis der faecalen Aus-

scheidung von 1,9/1 bei den Karnivoren bestätigt die Vermutung, dass es sich bei den Komplexen um die Verbindung Tricalciumphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, handeln könnte.

Eine weitere Hypothese ist, dass bei den Karnivoren die Ca- und P-Homöostase quantitativ vorrangig über den Knochenumbau (bone turnover) reguliert wird. Für den Einbau beider Mineralien in den Knochen wäre es notwendig, dass Ca und P in einem konstanten Verhältnis absorbiert werden.

7. SUMMARY

The present meta-analysis was designed to investigate the relationship between faecal calcium (Ca) and phosphorus (P) excretion. The aim was to demonstrate basic differences between several species groups using novel statistic operations. Digestibility data on Ca and P from 105 studies on 22 species were gathered in an extensive literature search. In order to achieve optimum comparability, the pre-condition for inclusion into statistical operations was set to a dietary Ca/P ratio of 1.5/1 – 3.0/1, leaving 73 studies on 21 species.

Dietary and faecal Ca/P ratios were calculated and compared for each species. Faecal Ca/P ratios were higher than dietary Ca/P ratios in carnivores, omnivores, ruminants and hippos. In small and large hindgut fermenters, faecal Ca/P ratios were lower than the dietary ratios, suggesting a relatively high apparent Ca absorption in hindgut fermenting species.

For all species groups, a significant positive relationship between Ca intake and faecal Ca excretion could be established. The same was true for P intake and faecal P excretion. Via those regression equations, it was possible to predict lower faecal Ca excretion in hindgut fermenters than in foregut fermenters in a biologically relevant range of Ca intakes. With the same method, the predicted faecal P losses were smaller in foregut fermenters than in hindgut fermenters.

All species included in the present investigation displayed a significant correlation between faecal Ca and P excretion. The group with the strongest correlation and the highest degree of linearity ($R^2 = 0.92$) was the carnivore group while in omnivores and ruminants, the correlation was weaker. Possibly, the strong linear correlation between faecal Ca and P excretion in carnivores is due to the formation of insoluble Ca/P complexes in their comparably short and simply structured gastrointestinal tract. The carnivores' faecal Ca/P ratio of 1.9/1 supports the assumption that the complexes may be tricalciumphosphate, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Carnivores might also regulate their Ca and P homeostasis via bone turnover to a higher degree than the other species groups investigated. Bone turnover however depends on a more or less fixed ratio of Ca and P to be built into bones, which is consistent with the present data showing the clear correlation

between Ca and P in the faeces and thus of their absorption. The other species groups with a weaker correlation between faecal Ca and P absorption may depend less on bone turnover for Ca and P homeostasis than carnivores do.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Armbrecht, H. J., Wasserman, R. H., 1976. Enhancement of Ca⁺⁺ uptake by lactose in the rat small intestine. *The Journal of Nutrition*, 106(9), 1265-1271.
- Bedford, M. R., 2000. Exogenous enzymes in monogastric nutrition—their current value and future benefits. *Animal Feed Science and Technology*, 86(1), 1-13.
- Bergheim, O., 1926. Intestinal Chemistry: V. Carbohydrates and calcium and phosphorus absorption. *Journal of Biological Chemistry*, 70, 29-33.
- Blaney, B. J., Gartner, R. J. W., Head, T. A., 1982. The effects of oxalate in tropical grasses on calcium, phosphorus and magnesium availability to cattle. *The Journal of Agricultural Science*, 99(03), 533-539.
- Bouillon, R., Van Cromphaut, S., Carmeliet, G., 2003. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms. *Journal of cellular biochemistry*, 88(2), 332-339.
- Bowe, A. E., Finnegan, R., de Beur, S. M. J., Cho, J., Levine, M. A., Kumar, R., Schiavi, S. C., 2001. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochemical and biophysical research communications*, 284(4), 977-981.
- Bravo, D., Sauvant, D., Bogaert, C., Meschy, F., 2003. III. Quantitative aspects of phosphorus excretion in ruminants. *Reproduction Nutrition Development*, 43, 3, 285-300.
- Breidenbach, A., Schlumbohm, C., Harmeyer, J., 1998. Peculiarities of vitamin D and of the calcium and phosphate homeostatic system in horses. *Veterinary research*, 29(2), 173-186.
- Breves, G., Schröder, B., 1991. Comparative aspects of gastrointestinal phosphorus metabolism. *Nutrition Research Reviews*, 4, 125-140.
- Brommage, R., Binacua, C., Antille, S., Carrié, A.-L., 1993. Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. *The Journal of Nutrition*, 123, 2186-2194.

- Bronner, F., 1998. Calcium absorption - a paradigm for mineral absorption. *The Journal of Nutrition*, 128(5), 917-920.
- Bronner, F., 2003. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 387-393.
- Bronner, F., Pansu, D., 1999. Nutritional aspects of calcium absorption. *The Journal of Nutrition*, 129(1), 9-12.
- Burger, A., 2011. Literatur-Studie zur faktoriellen Ableitung des Mengenelement-Bedarfs für Erhaltung beim Pferd. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Burrows, C. F., Kronfeld, D. S., Banta, C. A., Merritt, A. M., 1982. Effects of fiber on digestibility and transit time in dogs. *The Journal of Nutrition*, 112(9), 1726-1732.
- Challa J., Braithwaite G., Dhanoa M., 1989. Phosphorus homoeostasis in growing calves. *The Journal of Agricultural Science*, 112(2), 217-226.
- Chapin, R. E., Smith, S. E., 1967. Calcium requirement of growing rabbits. *Journal of Animal Science*, 26(1), 67-71.
- Cheeke, P. R., Amberg, J. W., 1973. Comparative calcium excretion by rats and rabbits. *Journal of Animal Science*, 37(2), 450-454.
- Cheeke P. R., Dierenfeld E. S., 2010. *Comparative animal nutrition and metabolism*. cabi, S.213ff, ISBN-13: 978-1-84593-631-0.
- Chen P. S. Jr., Neuman W. F., 1955. Renal excretion of calcium by the dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 180.3: 623-631.
- Clauss M., Castell J. C., Kienzle E., Schramel P., Dierenfeld E. S., Flach E. J., Behlert O., Streich W. J., Hummel J., Hatt J.-M., 2007. Mineral absorption in the black rhinoceros (*Diceros bicornis*) as compared with the domestic horse. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 91:193-204.

- Clauss, M., Hummel, J., 2008. Getting it out of the (digestive) system: hindgut fermenters and calcium. Proceedings of the Comparative Nutrition Society , Vol. 7, No. 3, p. 36.
- Clauss, M., Lang-Deuerling, S., Kienzle, E., Medici, E. P., Hummel, J., 2009. Mineral absorption in tapirs (*Tapirus spp.*) as compared to the domestic horse. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 93(6), 768-776.
- Clauss, M., Burger, B., Liesegang, A., Del Chicca, F., Kaufmann-Bart, M., Riond, B., Hässig, M., Hatt, J. M., 2012. Influence of diet on calcium metabolism, tissue calcification and urinary sludge in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 96(5), 798-807.
- Clemens, T. L., Henderson, S. L., Adams, J. S., Holick, M. F., 1982. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. The Lancet, 319(8263), 74-76.
- Copp, D. H., 1970. Endocrine regulation of calcium metabolism. Annual Review of Physiology, 32(1), 61-86.
- Damir, H. A., Phillippo, M., Thorp, B. H., Milne, J. S., Dick, L., Inevison, I. M., 1994. Effects of dietary acidity on calcium balance and mobilisation, bone morphology and 1, 25 dihydroxyvitamin D in prepartal dairy cows. Research in Veterinary Science, 56, 3, 310-318.
- Danisi, G., Caverzasio, J., Trechsel, U., Bonjour, J. P., Straub, R. W., 1990. Phosphate transport adaptation in rat jejunum and plasma level of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. Scandinavian journal of gastroenterology, 25(3), 210-215.
- Demmel, A., 2011. Der Einfluss der alimentären Phosphorversorgung auf ausgewählte Nierenfunktionsparameter bei Katzen. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Eeckhout, W., De Paepe, M., 1994. Total phosphorus, phytate-phosphorus and phytase activity in plant feedstuffs. Animal Feed Science and Technology, 47(1-2), 19-29.

- Field, A. C., Kamphues, J., Woolliams, J. A., 1983. The effect of dietary intake of calcium and phosphorus on the absorption and excretion of phosphorus in chimaera-derived sheep. *The Journal of Agricultural Science*, 101, 3, 597-602.
- Frommelt, L., 2015. Einfluss einer kohlenhydratarmen Fütterung auf den Stickstoff-Stoffwechsel und die Kalziumverfügbarkeit bei Ratten. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Gericke, S., Kurmies, B., 1952. Colorimetrische Bestimmung der Phosphorsäure mit Vanadat-Molybdat. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 137, 15-22.
- Gershoff S. N., Legg M. A., Hegsted D. M., 1958. Adaptation to different calcium intakes in dogs. *The Journal of Nutrition*, 64:303-312.
- Gesellschaft für Ernährungsphysiologie, GfE, 2006. Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung von Schweinen. DLG-Verlag GmbH, Frankfurt am Main, ISBN 3-7690-0683-6 • 978-3-769030683-4, S. 125.
- Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (GfE), 2014. Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung von Pferden. DLG-Verlag GmbH, Frankfurt am Main, ISBN 978-3-7690-0805-0.
- Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (GfE), 2017. Stellungnahme zur Unerlässlichkeit von Tierversuchen und zur Eignung von Ersatzmethoden in der Tierernährungsforschung. *Proceedings der Society of Nutrition Physiology*, 26, 218-244.
- Gettkandt, G., 1956. Ein Beitrag zur flammenphotometrischen Calcium-Bestimmung in Pflanzenschen. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 74(2), 135-139.
- Ghishan, F. K., Jenkins, J. T., Younoszai, M. K., 1980. Maturation of calcium transport in the rat small and large intestine. *The Journal of Nutrition*, 110(8), 1622-1628.
- Glade, M. J., 1993. Effects of gestation, lactation, and maternal calcium intake on mechanical strength of equine bone. *Journal of the American College of Nutrition*, 12, 4, 372-377.

- Govers, M. J., Van der Meet, R., 1993. Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. *Gut*, 34(3), 365-370.
- Gruber, H. E., Ivey, J. L., Baylink, D. J., Matthews, M., Nelp, W. B., Sisom, K., Chesnut, C. H., 1984. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 33(4), 295-303.
- Hagen, K. B., Tschudin, A., Liesegang, A., Hatt, J. M., Clauss, M., 2015. Organic matter and macro-mineral digestibility in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) as compared to other hindgut fermenters. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 99(6), 1197-1209.
- Hansen, S., 2012. Untersuchungen zum Ca-Stoffwechsel sowie zur Zahnlängenentwicklung und-zusammensetzung von Chinchillas bei Variation der Ca-Zufuhr und des Angebots von Nagematerial, Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Hardcastle, M. R., Dittmer, K. E., 2015. Fibroblast growth factor 23: a new dimension to diseases of calcium-phosphorus metabolism. *Veterinary Pathology*, 52(5), 770-784.
- Haussler, M. R., Baylink, D., Hughes, M. R., Brumbaugh, P. F., Wergedal, J. E., Shen, F. H., Nielsen, R. L., Counts, S. J., Bursac, K. M., McCain, T. A., 1976. The Assay of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. *Clinical Endocrinology*, 5(s1).
- Heaney, R. P., Nordin, B. E. C., 2002. Calcium effects on phosphorus absorption: implications for the prevention and co-therapy of osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(3), 239-244.
- Hertel-Böhnke, P., 2018. Einfluss der Phosphorquelle und des Calcium-Phosphor-Verhältnisses bei Phosphorübersorgung auf Parameter der Nierengesundheit bei der Katze. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Hintz, H. F., Schryver, H. F., Doty, J., Lakin, C., Zimmerman, R. A., 1984. Oxalic acid content of alfalfa hays and its influence on the availability of calcium, phosphorus and magnesium to ponies. *Journal of Animal Science*, 58(4), 939-942.

- Humer E., Schwarz C., Schedle K., 2015. Phytate in pig and poultry nutrition. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 99(4), 605-625.
- Humer, E., Zebeli, Q., 2015. Phytate in feed ingredients and potentials for improving the utilization of phosphorus in ruminant nutrition. *Animal Feed Science and Technology*, 209, 1-15.
- Hurwitz, S., Bar, A., 1971. Calcium and Phosphorus Interrelationships in the Intestine of the Fowl. *The Journal of Nutrition*, 101(5), 677-685.
- Hristov, A. N., Pfeffer, E., 2005 *Nitrogen and Phosphorus Nutrition of Cattle: Reducing the Environmental Impact of Cattle Operations*. CABI Publishing, Oxfordshire, UK.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 1997. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC): National Academies Press (US).
- Kaup, S. M., Behling, A. R., Choquette, L., Greger, J. L., 1990. Calcium and magnesium utilization in rats: effect of dietary butterfat and calcium and of age. *The Journal of Nutrition*, 120(3), 266-273.
- Kennedy, A., 1965. The urinary excretion of calcium by normal rabbits. *Journal of Comparative Pathology*, 75(1), 69-74.
- Kienzle, E., Dobenecker, B., Wichert, B., Schuster, S., 2006. Effect of fecal water and dry matter excretion on fecal mineral excretion in dogs studied in a fiber model. *The Journal of Nutrition*, 136(7), 2001S-2003S.
- Kienzle, E., Burger, A., 2011. Der Erhaltungsbedarf des Pferdes an Mengenelementen. *Übersichten zur Tierernährung*, 39, 67-104.
- Kienzle, E., Zorn, N., 2006. Bioavailability of minerals in the horse. *Proceedings of the 3rd European Equine Nutrition & Health Congress*, S. 27-36.

- Kienzle, E., Brenten, T., Dobenecker, B., 2017. Impact of faecal DM excretion on faecal calcium losses in dogs eating complete moist and dry pet foods—food digestibility is a major determinant of calcium requirements. *Journal of Nutritional Science*, 6.
- Kimmel, D. B., Jee, W. S. S., 1982. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *The Anatomical Record*, 203(1), 31-45.
- Köber, N., Schmitt, S., Kienzle, E., Dobenecker, B., 2017. Bones and gristle as a source of calcium in BARF-rations. *Proceedings des 21. ESVCN Congress, Cirencester, Great Britain*.
- Komisarczuk, S., Durand M., Beaumatin P., Hannequart G., 1987. Effects of phosphorus deficiency on rumen microbial activity associated with the solid and liquid phase of a fermenter (RUSITECH). *Reproduction, Nutrition, Development* 27, 907-919.
- Kopic, S., Geibel, J. P., 2013. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiological Reviews*, 93(1), 189-268.
- Krawitt, E. L., Schedl, H. P., 1968. In vivo calcium transport by rat small intestine. *American Journal of Physiology - Legacy Content*, 214(2), 232-236.
- Letourneau-Montminy M. P., Narcy A., Lescoat P., Magnin M., Bernier J. F., Sauvant D., Jondreville C., Pomar, C., 2011. Modeling the fate of dietary phosphorus in the digestive tract of growing pigs. *Journal of Animal Science*, 89(11), 3596-3611.
- Lineva, A., Kienzle, E., Dobenecker, B., 2017. Investigations on dietary phosphorus solubility in water and acid medium from foods and mineral sources used for dog and cat nutrition. *Proceedings des 21. ESVCN Congress, Cirencester, Great Britain*.
- Loomis, W. F., 1967. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science*, 157(3788), 501-506.
- Lucas, H. L. Jr, Smart, W. W. G. Jr, Cipolloni, M. A., Gross, H. D., 1961. Relations between digestibility and composition of feeds and foods, S-45 Report, North Carolina State College (Mimeo).

- Mack, J. K., Alexander, L. G., Morris, P. J., Dobenecker, B., Kienzle, E., 2015. Demonstration of uniformity of calcium absorption in adult dogs and cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 99, 5, 801-809.
- Marks, J., Debnam, E. S., Unwin, R. J., 2010. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 299(2), F285-F296.
- Meyer, H., Coenen, M., 2002. *Pferdefütterung*. 4., erweiterte und aktualisierte Auflage, Parey Verlag, Berlin.
- Miller, M. A., Omura, T. H., Miller, S. C., 1989. Increased cancellous bone remodeling during lactation in beagles. *Bone*, 10, 4, 279-285.
- Mosekilde, L., Danielsen, C. C., Gasser, J., 1994. The effect on vertebral bone mass and strength of long term treatment with antiresorptive agents (estrogen and calcitonin), human parathyroid hormone-(1-38), and combination therapy, assessed in aged ovariectomized rats. *Endocrinology*, 134(5), 2126-2134.
- Nakamura, T., Suzuki, K., Hirai, T., Kurokawa, T., Orimo, H., 1992. Increased bone volume and reduced bone turnover in vitamin D-replete rabbits by the administration of 24R, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone*, 13, 3, 229-236.
- National Research Council, NRC, 1977. *Nutrient Requirements of Rabbits*. Zweite überarbeitete Auflage, National Academic Press, Washington D.C., ISBN: 0-309-59877-X, S. 14.
- National Research Council, NRC, 1982. *Nutrient Requirements of Mink and Foxes*. Zweite überarbeitete Auflage, National Academic Press, Washington D.C., ISBN: 0-309-59734-X.
- National Research Council, NRC, 1987. *Vitamin Tolerance of Animals*. National Academic Press, Washington D.C., ISBN: 0-309-59567-3.
- National Research Council, NRC, 1995. *Nutrient Requirements of Laboratory Animals*. Vierte überarbeitete Auflage, National Academy Press, Washington D. C., ISBN: 0-309-05126-6.

- National Research Council, NRC, 2006. Nutrient Requirements of Dogs and Cats. National Academy Press, Washington D. C., ISBN 0-309-08628-0.
- National Research Council, NRC, 2007a. Nutrient Requirements of Horses. 6. überarbeitete Auflage, National Academy Press, Washington D. C., ISBN-10: 0-309-10212-X.
- National Research Council, NRC, 2007b. Nutrient Requirements of Small Ruminants – sheep, goats, cervids, and new world camelids. Vierte überarbeitete Auflage, National Academy Press, Washington D. C., ISBN 0-309-10213-8.
- National Research Council, NRC, 2012. Nutrient Requirements of Swine. National Academy Press, Washington D. C., ISBN 978-0-309-22423-9.
- National Research Council, NRC, 2016. Nutrient Requirements of Beef Cattle. Achte überarbeitete Auflage, National Academy Press, Washington DC, ISBN 0-309-31706-9.
- Paditz, K., Kluth, H., Rodehutschord, M., 2004. Relationship between graded doses of three microbial phytases and digestible phosphorus in pigs. *Animal Science*, 78, 3, 429-438.
- Pagan, J. D., 1998. Nutrient digestibility in horses. *Advances in Equine Nutrition*, 77-83.
- Pallauf, J., Rimbach, G., 1997. Nutritional significance of phytic acid and phytase. *Archives of Animal Nutrition*, 50(4), 301-319.
- Palmquist, D. L., 1991. Influence of Source and Amount of Dietary Fat on Digestibility in Lactating Cows¹, 2. *Journal of Dairy Science*, 74(4), 1354-1360.
- Papakonstantinou, E., Flatt, W. P., Huth, P. J., Harris, R., 2003. High dietary calcium reduces body fat content, digestibility of fat, and serum vitamin D in rats. *Obesity Research*, 11(3), 387-394.
- Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., 2014. *Physiologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York.
- Passlack, N., Zentek, J., 2013. Urinary calcium and oxalate excretion in healthy adult cats are not affected by increasing dietary levels of bone meal in a canned diet. *PloS one*, 8(8), e70530.

- Paßlack, N., Schmiedchen, B., Raila, J., Schweigert, F. J., Stumpff, F., Kohn, B., Neumann, K., Zentek, J., 2016. Impact of Increasing Dietary Calcium Levels on Calcium Excretion and Vitamin D Metabolites in the Blood of Healthy Adult Cats. *PloS one*, 11(2), e0149190.
- Pastoor, F. J. H., 1993. Interactions of dietary minerals in the cat. Doktorarbeit, Tiermedizinische Fakultät, Universität Utrecht.
- Pastoor, F. J. H., Van't Klooster, A. T., Mathot, J. N. J. J., Beynen, A. C., 1994. Increasing calcium intakes lower urinary concentrations of phosphorus and magnesium in adult ovariectomized cats. *The Journal of Nutrition*, 124(2), 299-304.
- Pilvi, T. K., Korpela, R., Huttunen, M., Vapaatalo, H., Mervaala, E. M., 2007. High-calcium diet with whey protein attenuates body-weight gain in high-fat-fed C57Bl/6J mice. *British Journal of Nutrition*, 98(5), 900-907.
- Poulsen, H. D., Carlson, D., Nørgaard, J. V., Blaabjerg, K., 2010. Phosphorus digestibility is highly influenced by phytase but slightly by calcium in growing pigs. *Livestock Science*, 134(1), 100-102.
- Prola, L., Dobenecker, B., Mussa, P. P., & Kienzle, E., 2010. Influence of cellulose fibre length on faecal quality, mineral excretion and nutrient digestibility in cat. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 94(3), 362-367.
- Quamme, G. A., 1980. Effect of calcitonin on calcium and magnesium transport in rat nephron. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 238(6), E573-E578.
- Quinn, S. J., Thomsen, A. R., Pang, J. L., Kantham, L., Bräuner-Osborne, H., Pollak, M., Goltzmann, D., Brown, E. M., 2013. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 304(3), E310-E320.
- Randall D. J., Eckert R., Burggren W., French K., 2002. *Tierphysiologie*. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, übersetzt und bearbeitet von Raimund Apfelbach.

- Redrobe, S., 2002. Calcium metabolism in rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, Vol. 11, No. 2, pp. 94-101, WB Saunders.
- Reed, W. D. C., Elliott, R. C., Topps, J. H., 1965. Phosphorus excretion of cattle fed on high-energy diets. *Nature*, 208, 953-954.
- Ritskes-Hoitinga, J., Grooten, H. N. A., Wienk, K. J. H., Peters, M. J. T. M., Lemmens, A. G., Beynen, A. C., 2004. Lowering dietary phosphorus concentrations reduces kidney calcification, but does not adversely affect growth, mineral metabolism, and bone development in growing rabbits. *British Journal of Nutrition*, 91(3), 367-376.
- Rodehutschord, M., Faust, M., Hof, C., 1997. Digestibility of phosphorus in protein-rich ingredients for pig diets. *Archives of Animal Nutrition*, 50, 3, 201-211.
- Russell, W. M. S., Burch, R. L., 1959. *The principles of humane experimental technique*. Verlag Methuen, London.
- Schaafsma, G., Visser, R., 1980. Nutritional interrelationships between calcium, phosphorus and lactose in rats. *The Journal of Nutrition*, 110(6), 1101-1111.
- Schmitt, S., Mack, J., Kienzle, E., Alexander, L. G., Morris, P. J., Colyer, A., Dobenecker, B., 2017. Faecal calcium excretion does not decrease during long-term feeding of a low-calcium diet in adult dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. doi: 10.1111/jpn.12837.
- Schoenmakers, I., Nap, R. C., Mal, J. A., Hazewinkel, H. A. W., 1999. Calcium metabolism: an overview of its hormonal regulation and interrelation with skeletal integrity. *Veterinary Quarterly*, 21(4), 147-153.
- Schünemann, C., Lass, N., Meyer, H., 1989. Intestinaler Stoffwechsel von Calcium, Magnesium und Phosphor beim Hund. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 61(1-5), 193-205.
- Schröder, B., Breves, G, Rodehutschord, M., 1996. Mechanisms of intestinal phosphorus absorption and availability of dietary phosphorus in pigs. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 103, 6, 209-214.

- Schryver H. F., Foose T. J., Williams J., Hintz H. F., 1983. Calcium excretion in feces of ungulates. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 74(2), 375-379.
- Scott, D., 1972. Excretion of phosphorus and acid in the urine of sheep and calves fed either roughage or concentrate diets. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 57(4), 379-392.
- Scott, D., McLean, A. F., 1981. Control of mineral absorption in ruminants. *Proceedings of the Nutrition Society*, 40(03), 257-266.
- Scott, D., Whitelaw, F. G., Kay, M., 1971. Renal excretion of acid in calves fed either roughage or concentrate diets. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 56(1), 18-32.
- Selle, P. H., Cowieson, A. J., Ravindran, V., 2009. Consequences of calcium interactions with phytate and phytase for poultry and pigs. *Livestock Science*, 124(1), 126-141.
- Selle, P. H., Ravindran, V., 2008. Phytate-degrading enzymes in pig nutrition. *Livestock Science*, 113(2), 99-122.
- Sheikh, M. S., Maguire, J. A., Emmett, M., Santa Ana, C. A., Nicar, M. J., Schiller, L. R., Fordtran, J. S., 1989. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *Journal of Clinical Investigation*, 83(1), 66.
- Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukumoto, S., Yamashita, T., 2004. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(3), 429-435.
- Siedler, S., Dobenecker, B., 2016. The source of phosphorus influences serum PTH, apparent digestibility and blood levels of calcium and phosphorus in dogs fed high phosphorus diets with balanced Ca/P ratio. *Proceedings des Waltham International Nutritional Sciences Symposium, USA*, S. 21.

- Simons, P. C. M., Versteegh, H. A., Jongbloed, A., Kemme, P. A., Slump, P., Bos, K. D., Wolters, M. G. E., Beudeker R. F., Verschoor, G. J., 1990. Improvement of phosphorus availability by microbial phytase in broilers and pigs. *British Journal of Nutrition*, 64(02), 525-540.
- Soares, M. J., Pathak, K., Calton, E. K., 2014. Calcium and vitamin D in the regulation of energy balance: where do we stand?. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 4938-4945.
- Soetan, K. O., Oyewole, O. E., 2009. The need for adequate processing to reduce the anti-nutritional factors in plants used as human foods and animal feeds: A review. *African Journal of Food Science*, 3(9), 223-232.
- Stanik, K., 2006. Tierartlich vergleichende Literatur und experimentelle Arbeiten zu Effekten unterschiedlicher Calcium-Aufnahmen auf die Calcium-Homöostase beim arbeitenden Pferd. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Stevens C. E., Hume I. D., 1995. *Comparative physiology of the vertebrate digestive system*. 2. Auflage, Cambridge University Press, ISBN 0 521 61714 6.
- Stewart, J., Liyou, O., Wilson, G., 2010. Bighead in horses—not an ancient disease. *The Australian Equine Veterinarian*, 29, 55-62.
- Takeda, E., Yamamoto, H., Taketani, Y., 2017. Effects of natural and added phosphorus compounds in foods in health and disease. In: Guitérrez, O. M., Lakanrar-Zadeh, K., & Mehrotra, R., 2017. *Clinical Aspects of Natural and Added Phosphorus in Foods*. Springer Science+Business Verlag, Media New York. Doi 10.1007/978-1-4939-6566-3.
- Taube, V. A., Rohn, K., Kreienbrock, L., Kamphues, J., 2010. Individual differences in the phosphorus metabolism of fattening bulls – testing effects of crude fibre and calcium chloride in the diet. *Archives of Animal Nutrition*, 64, 2, 111-120.
- Ternouth, J. H., 1990. Phosphorus and beef production in northern Australia. 3. Phosphorus in cattle—a review. *Tropical Grasslands*, 24(3), 159-69.

- Van Cromphaut, S. J., Dewerchin, M., Hoenderop, J. G., Stockmans, I., Van Herck, E., Kato, S., René, J. M., Collen, D., Carmeliet, P., Bouillon, R., Carmeliet, G., 2001. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor–knockout mice: functional and molecular aspects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(23), 13324-13329.
- Van Doorn, D. A., Everts, H., Wouterse, H., Beynen, A. C., 2004a. The apparent digestibility of phytate phosphorus and the influence of supplemental phytase in horses. *Journal of Animal Science*, 82(6), 1756-1763.
- Van Doorn, D., Spek, M. E., Everts, H., Wouterse, H., Beynen, A. C., 2004b. The influence of calcium intake on phosphorus digestibility in mature ponies. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 88(11-12), 412-418.
- VDLUFA, 2007. *VDLUFA-Methodenbuch Band III Die chemische Untersuchung von Futtermitteln*. 3. Auflage 1976, inkl. 7. Ergänzungslieferung 2007, VDLUFA-Verlag Darmstadt.
- Vieth, R., 2003. Effects of Vitamin D on bone and natural selection of skin color: how much vitamin D nutrition are we talking about? *Bone Loss and Osteoporosis*, S. 139-154. Springer US.
- Walling, M. W., Rothman, S. S., 1969. Phosphate-independent, carrier-mediated active transport of calcium by rat intestine. *American Journal of Physiology - Legacy Content*, 217(4), 1144-1148.
- Webel, A., 2011. *Der Einfluss der alimentären Phosphorversorgung auf ausgewählte Nierenfunktionsparameter bei Katzen*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Witt, K. E., Owens, F. N., 1983. Phosphorus: ruminal availability and effects on digestion. *Journal of Animal Science*, 56(4), 930-937.
- Wong, K. M., Klein, L., 1984. Circadian variations in contributions of bone and intestine to plasma calcium in dogs. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246, 5, R688-R692.

- Yamashita, T., Yoshioka, M., Itoh, N., 2000. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 277(2), 494-498.
- Yang, W. Z., Beauchemin, K. A., 2006. Effects of physically effective fiber on chewing activity and ruminal pH of dairy cows fed diets based on barley silage. *Journal of Dairy Science*, 89(1), 217-228.
- Yi Z., Kornegay E. T., 1996. Sites of phytase activity in the gastrointestinal tract of young pigs. *Animal Feed Science and Technology*, 61(1-4), 361-368.
- Younes, H., Coudray, C., Bellanger, J., Demigné, C., Rayssiguier, Y., Rémésy, C., 2001. Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *British Journal of Nutrition*, 86(4), 479-485.



9. TABELLENANHANG

Eine umfassende tabellarische Auflistung aller in der Meta-Analyse verwendeten Daten sowie deren Quellenangaben in Form einer Literaturliste sind auf der beigelegten CD zu finden.



10. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Ellen Kienzle für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie die engagierte und zuverlässige Betreuung und Förderung bedanken. Ohne ihren wertvollen akademischen Rat wäre diese Arbeit nicht entstanden. Ich bedanke mich für die geduldige Anleitung zum selbstständigen wissenschaftlichen Schreiben, durch die ich viel lernen konnte, sowie die ansteckende Begeisterung am Umgang mit Daten.

Frau Dr. Britta Dobenecker danke ich dafür, dass sie mir zum damaligen frühen Zeitpunkt das Thema der vorliegenden Arbeit nahe gebracht hat. Ich bin Dir auch über die Dissertation hinaus für die Begleitung beim Einstieg ins wissenschaftliche Arbeiten und die Zusammenarbeit an verschiedenen spannenden Projekten sehr dankbar. Dass ich Dich jederzeit um Rat fragen kann, weiß ich sehr zu schätzen.

Herrn Prof. Dr. Marcus Clauss danke ich herzlich für die konstruktive Zusammenarbeit beim Erstellen der Publikation. Ihre wertvollen Denkanstöße haben einen großen Beitrag zur Entstehung der diskutierten Hypothesen geleistet. Dadurch habe ich eine Faszination für Bereiche der vergleichenden Ernährungsphysiologie gewonnen, die ich vorher nicht kennengelernt hatte.

Auch Herrn PD Dr. Sven Reese danke ich für die Anleitung zum Arbeiten mit dem Programm BiAS.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der LMU in Oberschleißheim für die angenehme Arbeitsatmosphäre und den Spaß, den man mit Euch haben kann.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie ganz besonders dafür, dass mir die lange Zeit des Studiums ermöglicht wurde und ich stets Unterstützung erfahre. Wäre nicht früh meine Neugier auf das Lernen geweckt und gefördert worden, wäre ich nicht da, wo ich heute stehe. Auch meinen vierbeinigen Begleitern, die mich während Schule, Studium und Arbeit auch mal abgelenkt haben, danke ich dafür, dass sie mich indirekt zu meinem Fachgebiet gebracht haben.