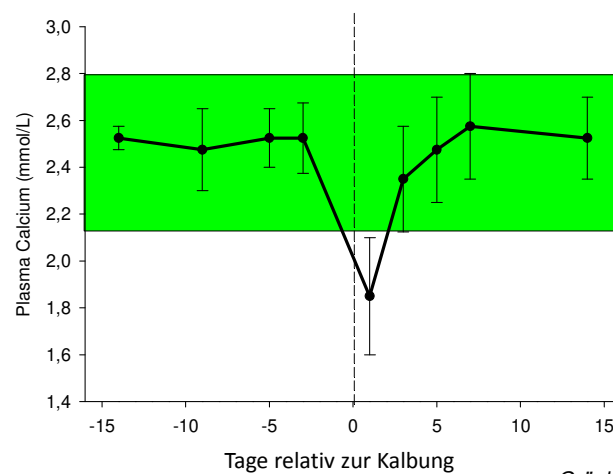


## Prävention der Hypokalzämie: Die Do's and Don'ts

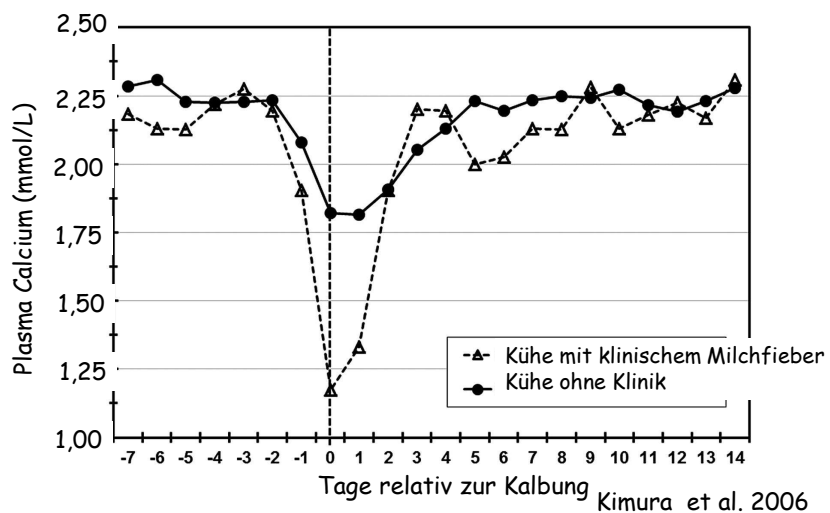
Walter Grünberg

## Plasma Kalzium bei Kühen um die Geburt



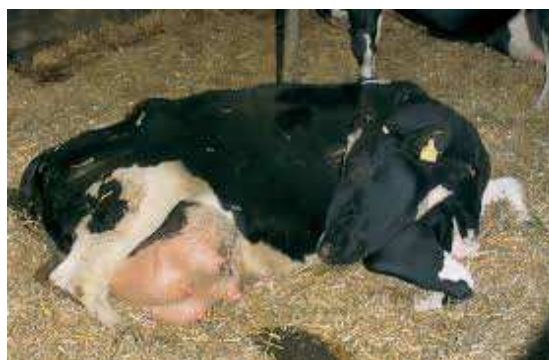
Grünberg et al. 2011

## Klinische und subklinische Hypokalzämie



## Klinische und subklinische Hypokalzämie

### Klinische Hypokalzämie



# Subklinische Hypokalzämie

## Bedeutung

### Epidemiologische Evidenz

- **Ketose**  
*Curtis et al. 1983*  
*Reinhardt et al. 2011*
- **Erhöhtes Erkrankungsrisiko**
  - Z.B. Labmagenverlagerung  
*Chapinal et al. 2011*
- **Gebärmutter**
  - Nachgeburtsverhaltung  
*Goff und Horst 1997*
  - (Endo)Metritis  
*Martinez et al. 2011*
- **Erhöhtes Merzungsrisiko**  
*Caixeta et al. 2017*  
*Venjakob et al. 2018*
- **Fruchtbarkeitstörung**  
*Seifi et al. 2011*  
*Roberts et al. 2012*

### Mechanistische Evidenz

- **Immunsuppression**
  - Gestörte Leukozytenfunktion  
*Kimura et al. 2006*
- **Gestörter Energiestoffwechsel**
  - Verminderte Insulinsekretion  
*Martinez et al. 2014*
  - Erhöhte NEFAs
- **Motilitätsstörung Verdauungstrakt**  
*Huber et al. 1981*  
*Daniel 1983*

## Inzidenz der Hypokalzämie

- **Klinisches Milchfieber:**  
≈ 3 - 7% aller Kalbungen
- **Subklinische Hypokalzämie\*:**  
≈ 40% aller Kalbungen  
> 50% aller Kalbungen multiparer Kühe

*USDA 2014*  
*Reinhardt et al. 2011*  
*Venjakob et al. 2017*

\* Plasma [Ca] < 2,0 – 2,2 mmol/L

## Wirtschaftliche Bedeutung peripartaler Hypokalzämie

- **Klinisches Milchfieber  $\approx$  300 US\$/ Fall**
  - Therapiekosten
  - Personalkosten
  - Produktionsverluste
  - Komplikationen
- **Subklinisches Milchfieber  $\approx$  125 US\$/ Fall**
  - Verminderte Milchleistung
  - Erhöhtes Erkrankungsrisiko

*Oetzel 2013*





**Wirtschaftlicher Schaden  
aus subklinischer  
Hypokalzämie überwiegt**



## Ziele der Prophylaxe

### Hypokalzämie –Prophylaxe vs. Festlieger-Prophylaxe

## Ziele

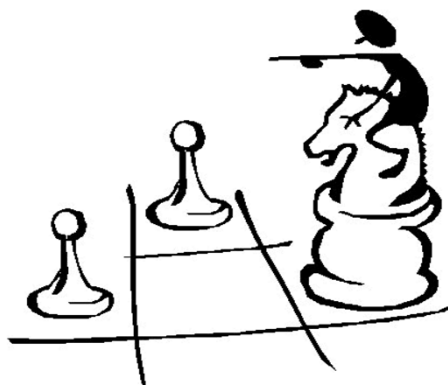
- **Festlieger-Prophylaxe**
  - Reduktion der Festliegerinzidenz 
- **Hypokalzämie-Prophylaxe**
  - Reduktion der Festliegerinzidenz 
  - Peripartalen Hypokalzämie so kurz und gering wie möglich zu halten 
  - Verminderung negativer Auswirkungen peripartaler subklinischer Hypokalzämie 

## Das (noch) fehlende Glied

**Kann durch eine Reduktion von Inzidenz und Schweregrad der peripartalen Hypokalzämie eine Verbesserung von Gesundheit, Fruchtbarkeit, Produktivität erzielt werden?**



## Maßnahmen zur Prävention der peripartalen Hypokalzämie



## **Einfluss der Mineralstoffversorgung auf den Kalziumhaushalt**

- **Magnesium**
- **Kalium**
- **Phosphor**

## **Magnesium & Hypokalzämie**

- **Magnesiumversorgung beeinflusst**
  - PTH-Sekretion aus Nebenschilddrüsen
  - Gewebsantwort auf PTH (?)
- **Ausreichende Mg-Versorgung der Trockensteher sicherstellen**
  - 3-4 g/kg TM
  - Bevorzuge säuernde gegenüber alkalisierenden Mg-Salzen (?)
    - MgO, MgOH → alkalisierend
    - MgSO<sub>4</sub> → „saurer Salz“

## Kalium & Hypokalzämie

- **Hoher Kaliumgehalt in der Ration hat alkalisierende Wirkung**
  - „Pseudohypoparathyreoidismus“
    - Verringerte Gewebsantwort auf PTH bei alkalotischer Stoffwechsellage *Goff et al. 2014*
  - Hemmt Ca-Mobilisation aus dem Knochen
- **Kaliumgehalt der Trockensteherration so gering wie möglich halten**

## Phosphor & Hypokalzämie

- **Hohe Phosphorversorgung von Trockenstehern prädisponiert zu Milchfieber**
  - Erhöhtes Hypokalzämierisiko bei P-Versorgung > 4,2 g/kg TM *DeGaris und Lean 2007*
- **Reduktion des Hypokalzämierisikos bei negativer P-Bilanz der Trockensteher**
  - Verstärkte Knochenmobilisation und Aktivierung von Vitamin D<sub>3</sub> unabhängig von PTH *Cohrs et al. 2018*
  - Bedarf sehr niedriger P-Mengen in der Ration (< 2,0 g/kg TM)
    - Kaum zu erreichen



## **Maßnahmen zur Milchfieberprophylaxe auf dem Prüfstand**

- **Kalziumarme Fütterung und Kalziumbinder**
- **DCAD / Saure Salze**
- **Orale Kalziumgaben um die Geburt**
- **Kalziuminfusion IV / SC**
- **Teilweises Ausmelken**

## **Maßnahmen zur Milchfieberprophylaxe auf dem Prüfstand**

- **Kalziumarme Fütterung und Kalziumbinder**
- **DCAD / Saure Salze**
- **Orale Kalziumgaben um die Geburt**
- **Kalziuminfusion IV / SC**
- **Teilweises Ausmelken**

## Kalziumarme Fütterung vor der Kalbung

- **Ca-Bedarf von trockenstehenden Milchrindern (600 kg)  $\approx$  38 - 40 g Ca/d**
- **Zur Induktion negativer Ca-Bilanz bei Trockenstehern:**
  - **tägl. Ca-Aufnahme  $<$  40 g Ca / Kuh**
  - Bei TM-Aufnahme  $\approx$  12-16 kg/Tag  $\rightarrow$   $<$ 3 g Ca /kg TM
  - Ration mit 4,5 g Ca kg/TM induziert keine negative Ca-Bilanz
- **Ausgewogene Trockensteherration mit  $<$  4 g Ca / kg TM kaum zu formulieren**

*Goff und Koszewski 2018*

## Zeolith-A



- **Na-Aluminiumsilikate**
- **Binden Kalzium in der Ration**
  - $\rightarrow$  Intestinale Ca –Absorption nimmt ab
- **Binden auch andere Minerale**
  - P, Mg....
- **Erhebliche Geschmacksbeeinträchtigung**
  - Futteraufnahme-reduktion

*Thilsing-Hansen et al. 2002  
Grabherr et al. 2008*

## Pansengeschützte Reiskleie

- **Kleien reich an Phytat**
  - Bindet Ca
- **Phytat muss im Pansen vor Abbau geschützt werden**
  - Formaldehyd-Behandlung



CalFix®

## Pansengeschützte Reiskleie

- **1 kg Reiskleie bindet 8-10 g Ca im Futter**
- **Bis zu 3 kg Reiskleie /Tier/Tag empfohlen**
  - Bindet  $\approx$  25 g Ca im Futter Martin-Tereso et al. 2011
  - **Tägl. Ca-Aufnahme sollte 50-55 g nicht überschreiten**
  - **Kombination mit möglichst knapper Kalziumversorgung erforderlich**
- **Muss für 2-3 Wochen a.p gefüttert werden**

## **Pansengeschützte Reiskleie**

- **Ausreichende Energiedichte**
  - >6 Mj NEL/kg
- **Keine Beeinträchtigung der Futteraufnahme**
- **Keine negativen Effekte auf andere Minerale bekannt**
- **Hoher Phosphatgehalt (2%) mit schlechter Bioverfügbarkeit**
  - Beeinflusst Kalziumhaushalt nicht negativ

## **Strategien zur Milchfieberprophylaxe auf dem Prüfstand**

- Kalziumarme Fütterung und Kalziumbinder
- **DCAD / Saure Salze**
- **Orale Kalziumgaben um die Geburt**
- **Kalziuminfusion IV / SC**
- **Teilweises Ausmelken**

## **DCAD – „Saure Salze“**

### **Dietary Cation-Anion Difference (DCAD)**

- **Minerale im Futter beeinflussen den Säure-Basenhaushalt**
  - Kationen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) alkalisieren
  - Anionen ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ) säuern
- **Ansäuern des Organismus führt zu Mobilisation von Ca und P aus dem Knochen**

## **Das DCAD-Konzept**

**Verschiebung des Verhältnisses Kationen zu Anionen zugunsten der Anionen in der Trockensteherration durch:**

- **Reduktion des Kationengehaltes**
  - $\text{K}^+$
- **Erhöhung des Anionengehaltes**
  - $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$

**→ Reduktion der DCAD**

## Gebräuchliche „Saure Salze“

### • Chloride

- $\text{NH}_4\text{Cl} \dots \text{NH}_4^+ + \text{Cl}^-$
- $\text{CaCl}_2 \dots \text{Ca}^{2+} + 2\text{Cl}^-$
- $\text{MgCl}_2 \dots \text{Mg}^{2+} + 2\text{Cl}^-$
- $\text{HCl} \dots \text{H}^+ + \text{Cl}^-$

### • Sulfate

- $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \dots 2 \text{NH}_4^+ + \text{SO}_4^{2-}$
- $\text{CaSO}_4 \dots \text{Ca}^{2+} + \text{SO}_4^{2-}$
- $\text{MgSO}_4 \dots \text{Mg}^{2+} + \text{SO}_4^{2-}$

## Berechnung der DCAD einer Ration

- **Bestimme Gehalt wesentlicher Anionen und Kationen in der Ration**
  - Na, K, Cl, S
  - Futtermittelanalyse
- **Konvertiere Mengen in Ladungen** (von g/kg in mEq/kg)
  - Bei **DCAD** geht es um **LADUNGEN** nicht um Mengen!
- **Subtrahiere negative von positiven Ladungen**

## Berechnung der DCAD einer Ration

- Na (g/kg DM) x 43,5 = +.....mEq/kg TM
- K (g/kg DM) x 25,6 = +.....mEq/kg TM
- Cl (g/kg DM) x 28,2 = - .....mEq/kg TM
- S (g/kg DM) x 62,4 = - .....mEq/kg TM

---

• **Summe → DCAD = .....mEq/kg TM**

**Zielgröße = -100 to -250 mEq/kg TM**

## Berechnung der DCAD einer Ration

- Na (g/kg DM) x 43,5 = +.....mEq/kg TM
- K (g/kg DM) x 25,6 = +.....mEq/kg TM
- Cl (g/kg DM) x 28,2 = - .....mEq/kg TM
- S (g/kg DM) x 62,4 = - .....mEq/kg TM

---

• **Summe → DCAD = .....mEq/kg TM**

**Zielgröße = -100 to -250 mEq/kg TM**

DCAD um oder unter 0  
sollte angestrebt werden

## Wirkungsweise DCAD

- **Nicht abschließend geklärt**
- **Metabolische Azidose induziert Kalziummobilisation**
  - **Ca-Mobilisation aus dem Knochen**
    - PTH-Sekretion
    - Verbesserte Gewebsantwort auf PTH
  - **Ca-Absorption aus dem MD-Trakt**
    - Aktivierung von Vitamin D durch PTH
  - **Erhöhte renale Ca-Ausscheidung**

→ **Erhöhter Ca-Flux ABER KEIN Anstieg der Blut-[Ca] VOR der Kalbung**

## Renale Kalziumausscheidung

	Renale Ca-Ausscheidung (g / 24h)	
	DCAD= +120	DCAD= -90
Ante partum	0.5 ± 0.2	3.1 ± 1.2
7 Tage p.p.	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.5

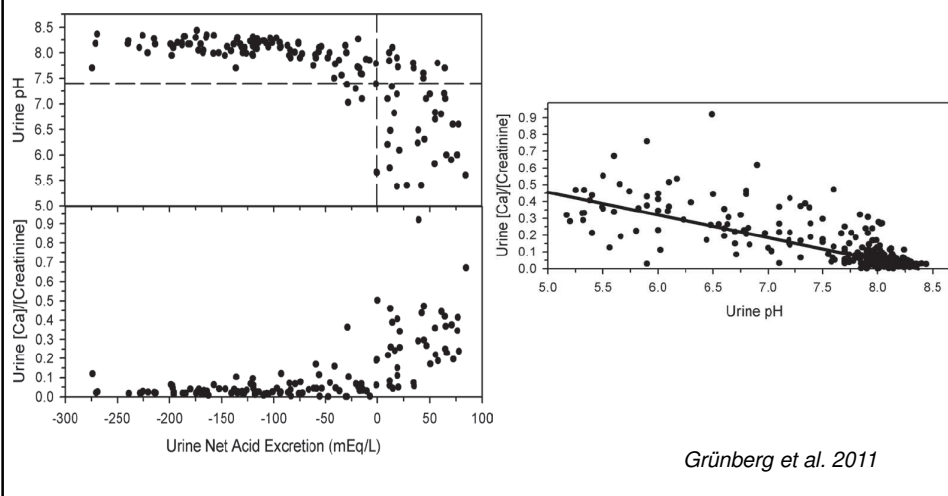
Grünberg et al. 2011



## Parameter zur Einschätzung des Ausmaßes der Ansäuerung

- **DCAD der Ration**
  - Säuerndes Potential
- **Harn-pH**
  - Leicht zu messen
  - Bedarf deutlicher Ansäuerung der Ration
- **Netto Säure-Basenausscheidung (NSBA)**
  - Sehr sensibler Parameter
  - Aufwändiger zu bestimmen (Titration)

## Harn-pH, NS(B)A und renale Ca-Ausscheidung



## Das DCAD Konzept

### Voraussetzungen

- **Salze müssen gleichmäßig eingemischt werden**
  - Schlechte Schmackhaftigkeit
  - Kontinuierliche, gleichmäßige Aufnahme erforderlich
  - Idealerweise TMR
- **K-Gehalt der Basisration so gering wie möglich**
  - Hoher K-Gehalt bedarf großer Mengen saurer Salze um K zu antagonisieren
    - Risiko der Futteraufnahmereduktion!
  - Ungeeignet bei Trockensteherrationen mit K-Gehalt über 25 g/kg TM

## Schiffbruch mit Sauren Salzen

- **Menge an Sauren Salzen muss auf jeweilige Ration abgestimmt werden**
  - Keine „Standardmineralfuttermischung“
- **Säuernder Effekt muss am Tier kontrolliert werden**
  - Harn pH regelmäßig prüfen
    - Bei pH > 7,0 ist keine ausreichende Wirkung
    - Problemlösung erforderlich!!

## Schiffbruch mit Sauren Salzen

- **Futteraufnahme im Auge behalten**
  - Keine wesentliche Futteraufnahmereduktion der Trockensteher tolerieren
- **Kalziumübersorgung vermeiden!**
  - Besonders problematisch bei mangelhaft säuernder Wirkung!
  - Viel Ca in der Ration erhöht die DCAD
    - 2-wertiges Kation
  - Ca > 15 g /kg TM führt zu reduzierter Futteraufnahme
  - 7-8 g Ca kg/TM ist ausreichend

## Strategien zur Milchfieberprophylaxe auf dem Prüfstand

- Kalziumarme Fütterung und Kalziumbinder
- DCAD / Saure Salze
- **Orale Kalziumgaben um die Geburt**
- Kalziuminfusion IV / SC
- Teilweises Ausmelken

## Orale Kalziumgaben um die Geburt

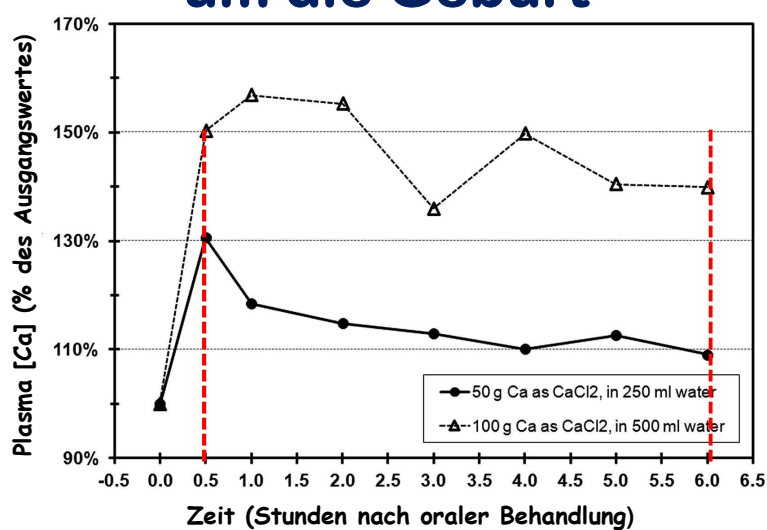
### Dosis-Empfehlungen

- **50 – 100 g elementares Ca im 12 h-Intervall - mindestens zweimalig**
  - $\text{CaCl}_2$  (140g  $\text{CaCl}_2 \approx 50\text{g Ca}$ )
  - Ca-Propionat
  - Ca-Glukonat
  - ...

*Goff et al. 1993  
Queen et al. 1993  
Oetzel 1995*

- **Erste Behandlung bei ersten Anzeichen beginnender Geburt**

## Orale Kalziumgaben um die Geburt



## Kalziumverbindungen zur oralen Eingabe

### Kalziumchlorid - $\text{CaCl}_2$

- **Sehr gut löslich**
  - Schnell Verfügbar
- **Säuernde Wirkung nach Absorption**
  - Stimuliert azidotische Stoffwechsellage
  - Keine Pansenazidose!
- **Hoher Ca-Gehalt**
  - Vergleichsweise geringes Volumen erforderlich
- **Bitterer Geschmack**
- **Reizend**
  - Direkter Schleimhautkontakt ist zu vermeiden

## Kalziumverbindungen zur oralen Eingabe

### Ca-Glukonat / Ca-Propionat

- **Schlechter löslich**
  - verzögerter Wirkungseintritt
- **Niedrigerer Ca-Gehalt des Moleküls**
  - größeres Volumen erforderlich
- **Geschmacksneutral**
- **Nicht Schleimhautreizend**
  - Sicher in der Handhabung
- **Glucoplastische Substanzen**
  - Wirkungsnachweis fehlt bisher

## Strategien zur Milchfieberprophylaxe auf dem Prüfstand

- Kalziumarme Fütterung und Kalziumbinder
- DCAD / Saure Salze
- Orale Kalziumgaben um die Geburt
- **Kalziuminfusion IV / SC**
- Teilweises Ausmelken

## Intravenöse Kalziuminfusion

- **Standardbehandlung festliegender hypokalzämischer Rinder**
- **Standard-Dosis: 15-20 mg/kg**  
– 8-12g Ca /Kuh
- **Kontrollierte Infusionsgeschwindigkeit**  
≈10 min /500 ml (23% Ca-Gluconat)

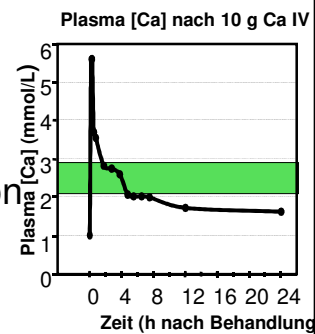


## Intravenöse Kalziuminfusion

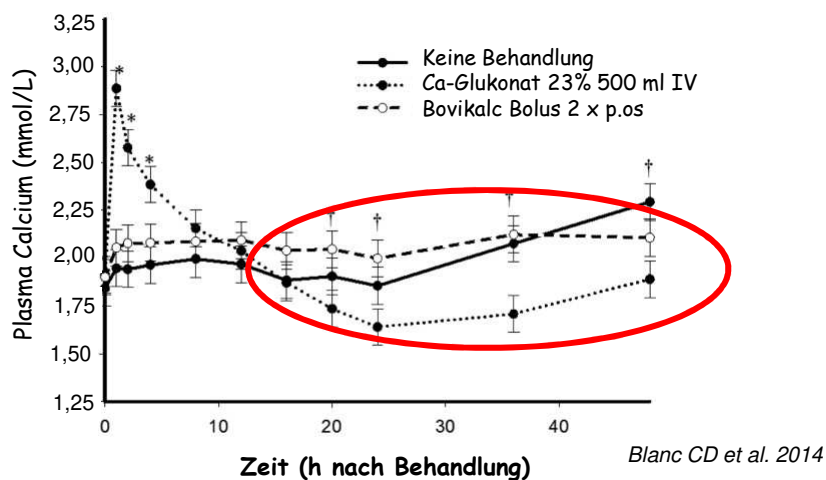
### Transiente Umwandlung einer Hypokalzämie in eine Hyperkalzämie

#### Unterbrechung der PTH- Sekretion

- PTH ↓
- Aktivierung von Vitamin D ↓
- verringerte Knochenmobilisation
- Verringerte intestinale Ca-Absorption



## Prophylaktische intravenöse Kalziuminfusion

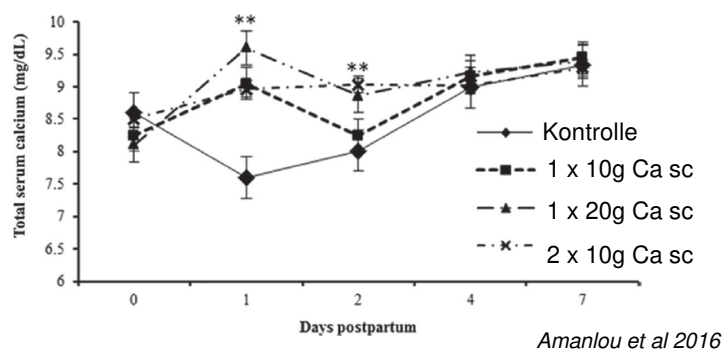


## Prophylaktische subcutane Kalziuminfusion

- **Empfohlene Dosierung wie intravenöse Behandlung**
  - 500 ml einer 23% Ca-Glukonatlösung
- **Führt nicht zu massiver Hyperkalzämie**
  - Weniger störend auf Regelkreise der Kalziumhomöostase als intravenöse Behandlung

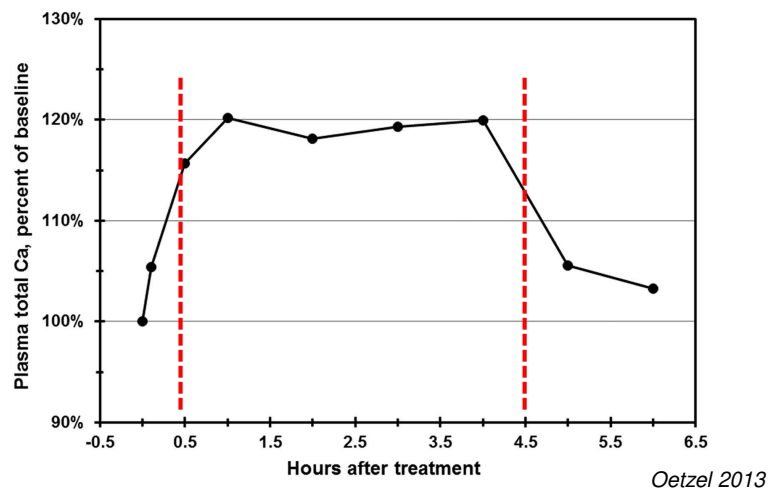
## Prophylaktische subkutane Kalziuminfusion

Kein negativer Effekt auf  
Blut-Kalziumspiegel





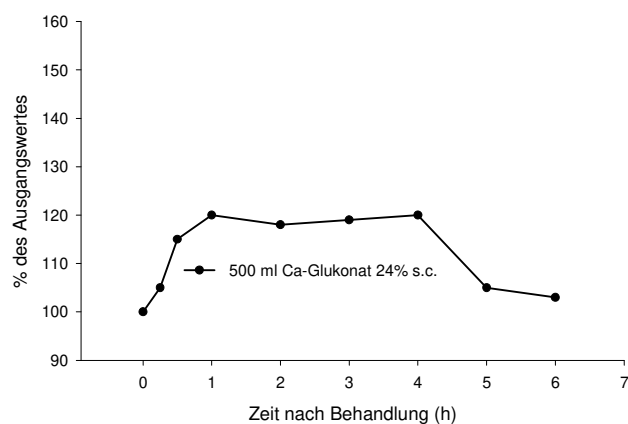
## Prophylaktische subcutane Kalziuminfusion



## Prophylaktische subcutane Kalziuminfusion

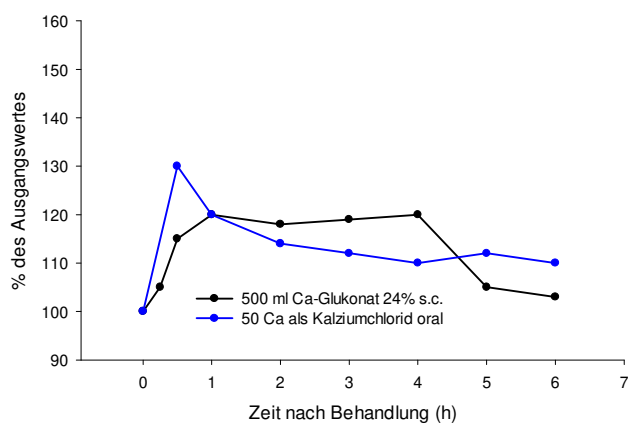
- **Arbeitsintensiv**
- **Verteilung auf mehrere Injektionsstellen erforderlich**
  - < 80 ml pro Injektionsstelle
- **Nicht alle Lösungen zur S.C. Applikation geeignet**
  - Stark saure Lösungen, Glukose, ...

## Vergleich Kalzium subcutan vs. Kalzium oral



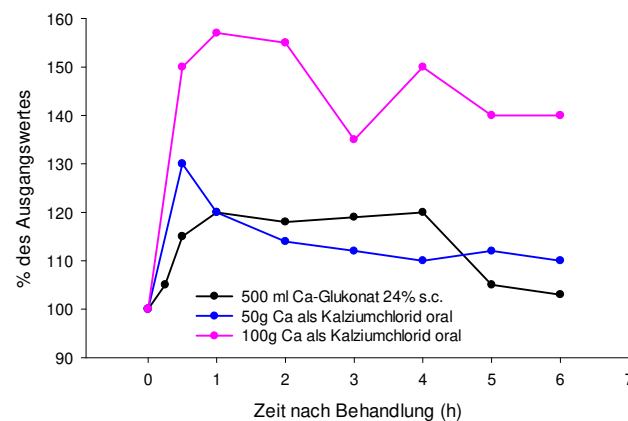
nach Goff 1999

## Vergleich Kalzium subcutan vs. Kalzium oral



nach Goff 1999

## Vergleich Kalzium subcutan vs. Kalzium oral



nach Goff 1999

## Strategien zur Milchfieberprophylaxe auf dem Prüfstand

- Kalziumarme Fütterung und Kalziumbinder
- DCAD / Saure Salze
- Orale Kalziumgaben um die Geburt
- Kalziuminfusion IV / SC
- **Teilweises Ausmelken**

## Teilweises Ausmelken

### Empfehlung

- **Bei multiparen Kühen nur etwa 30-50% der erwarteten Milchmenge in den ersten 2-3 Tagen ausmelken**
- **Soll Milchproduktion durch erhöhten Druck im Drüsengewebe reduzieren**
  - Verminderte Kalziumverluste

## Teilweises Ausmelken

- **Wenige Studien, aber bisher kein Effekt auf Blut-[Ca] in der Frühlaktation nachgewiesen**  
*Smith und Niedermeier 1948*  
*Salgado-Hernandez et al. 2014*
- **Verlust von Kolostrum**
- **Kein negativer Effekt auf Eutergesundheit in den ersten 90 Tagen nachgewiesen**  
*Krug et al. 2018*

