

Hypophosphatämie: Fakten & Fiktionen

Walter Grünberg

Phosphat und Rinderfütterung im Brennpunkt

- **Phosphatbelastung der Umwelt**
 - Exzessive Phosphatversorgung
 - Erhöhter Phosphatgehalt in Gülle
- **Steigende Kosten für Phosphat auf Grund schwindender Ressourcen**
- **Bedenken bez. negativer Auswirkungen von knapper Phosphatversorgung auf Leistung und Gesundheit bei Milchrindern**

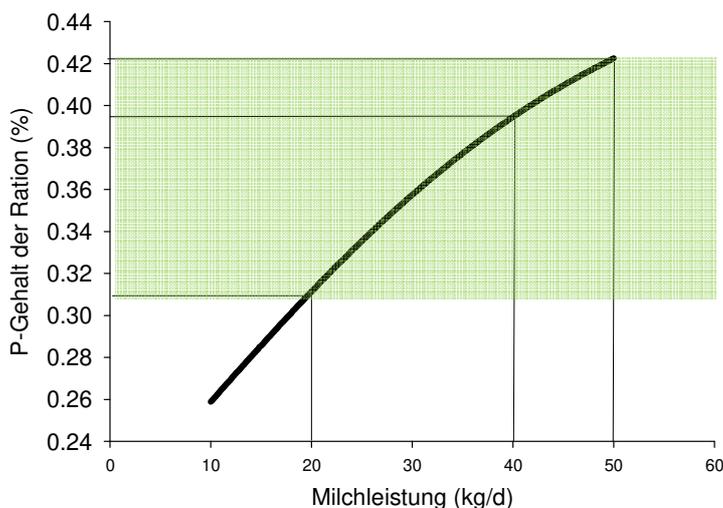


P-Versorgungsempfehlung für Milchrinder im internationalen Vergleich

Milk (kg/d)	DMI (kg/d)	UK		D		USA		NL	
		g P/d	% DM						
15	17	56	0,33	46	0,27	51	0,30	40	0,24
25	20,3	77	0,38	65	0,32	65	0,32	55	0,27
35	23,6	99	0,42	84	0,36	83	0,35	69	0,29
45	26,9	121	0,45	103	0,38	96	0,36	83	0,31
55	30	142	0,47	121	0,40	114	0,38	97	0,32

Modifiziert nach Pfeffer et al. 2005

P-Versorgungsempfehlung für Milchrinder (GfE 2001)



P-Versorgungsempfehlung für trockenstehende Milchrinder

- **2,5 – 3,0 g/kg (0.25-0.30%) DM (US)**
- **2,5 – 2,8 g/kg (0.25-0.28%) DM (D)**
- **2,0 – 2,5 g/kg (0.20-0.25%) DM (NL)**
- **Vermeide P-Übersorgung (> 4,2 g/kg TM zum Ende der Trächtigkeit)**

Phosphorversorgung von Milchkühen

Dennoch ein Thema?



Plasma [Ca] und [Pi] bei festliegenden Kühen im peripartalen Zeitraum

Status Kalzium / Phos.		Studie			
Ca	P	Bostedt et al. 1973	Bostedt et al. 1979	Stolla 2000	Metzner and Klee 2005
[Ca] ↓	[Pi] ↓	60,2%	67,5%	64,4%	62,4
[Ca] ↓	[Pi] →	10,8%	12,1%	1,0%	4,1%
[Ca] →	[Pi] ↓	18,2%	13,7%	28,7%	18,4%
[Ca] →	[Pi] →	10,8%	6,7%	5,9%	15,1%

Plasma [Ca] und [Pi] bei festliegenden Kühen im peripartalen Zeitraum

Status Kalzium / Phos.		Studie			
Ca	P	Bostedt et al.	Bostedt et al.	Stolla 2000	Metzner and Klee 2005
[Ca] ↓	[Pi] ↓	60,2%	67,5%	64,4%	62,4
[Ca] ↓	[Pi] →	10,8%	12,1%	1,0%	4,1%
[Ca] →	[Pi] ↓	18,2%	13,7%	28,7%	18,4%
[Ca] →	[Pi] →	10,8%	6,7%	5,9%	15,1%

>80% aller peripartalen Festlieger sind hypophosphatämisch...

Phosphat und peripartales Festliegen

Table 1

Median values of the variables [age, calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), potassium (K)] compared between the positive response (PR) and negative response (NR-ADC) groups in the study

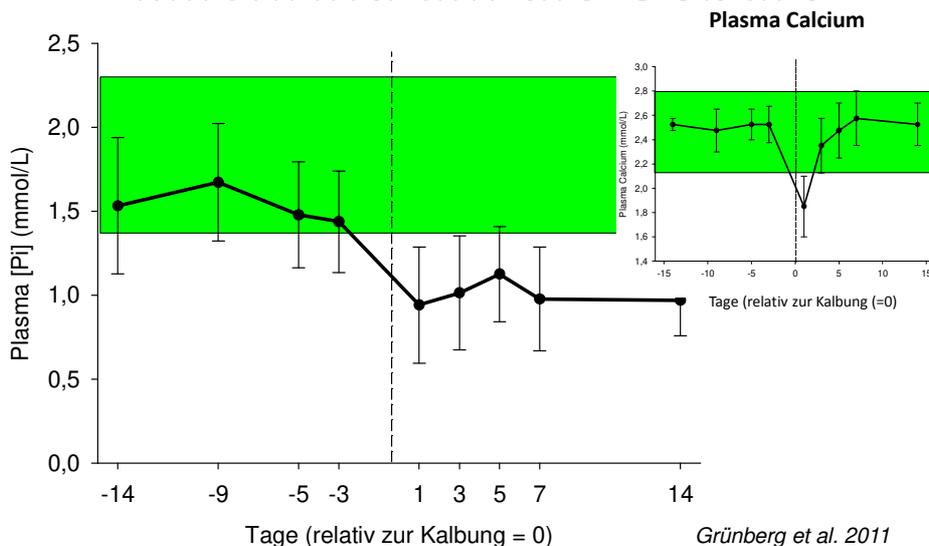
Variables	Age (years)		Ca (mmol/L)		P (mmol/L)		Mg (mmol/L)		K (mmol/L)	
	PR	ADC	PR	ADC	PR	ADC	PR	ADC	PR	ADC
Median	8.0	8.1	1.41	1.40	.85 ^a	.50 ^a	1.11	1.03	4.20	4.14
Cows (n)	50	36	50	36	50	36	50	36	50	36
P-value	0.387		0.378		0.019		0.260		0.326	

^a Median values with superscripts are significantly different at the 0.05 level (Wilcoxon Rank-Sum Test)

PR= Positive responders
ADC= Alert Downer Cows

Ménard und Thompson 2007

Plasma-Phosphat beim Milchrind um die Geburt



Inzidenz peripartaler Hypophosphatämie

Stoffwechselüberwachung klinisch gesunder Milchkühe

- 54% am Tag der Kalbung *Staufenbiel 2002*
- Über 15% in den ersten 10 Laktationstagen
- 10% zwischen dem 10 und 20 Laktationstag

*Macrae et al. 2006
Macrae et al. 2012*

Inzidenz peripartaler Hypophosphatämie

Stoffwechselüberwachung klinisch gesunder Milchkühe

- 54% am Tag der Kalbung
- Über 15% in den ersten 10 Laktationstagen
- 10% zwischen dem 10 und 20 Laktationstag

*Macrae et al. 2006
Macrae et al. 2012*

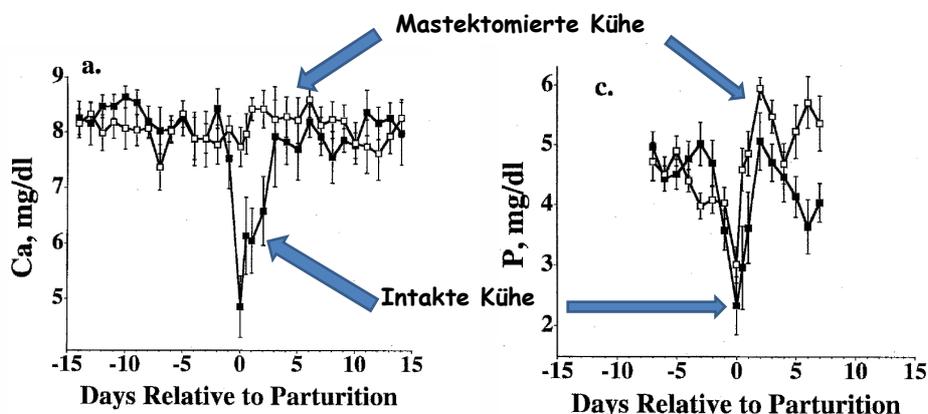
**Puerperale Hypophosphatämie,
na und??**

Ursachen puerperaler Hypophosphatämie

- P-Verluste über das Euter
- Verminderte Futteraufnahme
- Verminderte Magen-Darm-Motilität
 - Niedrige Ca und Kalium im Blut
- Hormonelle Umstellungen
 - PTH
 - Cortisol
 -
- Trägheit der Gegenregulation
- ...



Kalzium und Phosphat bei intakten und mastektomierten Kühen um die Geburt



Goff et al. 2002

Klinik der akuten Hypophosphatämie

Fakt oder Fiktion?

- Puerperale Hämoglobinurie
- Atypische Gebärpause
- Downer Cow-Syndrom
- ...

Phosphat und Puerperale Hämoglobinurie (PPH)

- PPH empirisch mit Hypophosphatämie in Zusammenhang gebracht *MacWilliams et al. 1982*
- Hypophosphatämie wird mit intrazellulärer Phosphatdepletion der Erythrozyten assoziiert
 - Verminderte ATP-Synthese und erhöhtes osmotisches Hämolyserisiko *Weed et al. 1969*
Ogawa et al. 1987

Phosphat und Puerperale Hämoglobinurie (PPH)

- PPH wurde auch ohne Hypophosphatämie beschrieben *Jubb et al. 1990*
- Experimentell induzierte Hypophosphatämie verursacht akute aber selbstlimitierende Hämolyse ohne Hämoglobinurie *Ogawa et al. 1989*
- Häufig kein Behandlungserfolg mit P-Salzen *Jubb et al. 1990*
- P-Konzentration in Plasma und Erythrozyten stehen in keinem festen Verhältnis zueinander *Grünberg et al. 2015*

Phosphat und das Downer Cow Syndrom



Führt Hypophosphatämie zum Festliegen?

Phosphat und peripartales Festliegen

- Zusammenhang zwischen Hypophosphatämie und Festliegen bisher nicht belegt
- Experimentell induzierte Hypophosphatämie führt weder zu Muskelschwäche noch zu Festliegen



Rodehudtscore et al. 1994
Puggaard et al. 2014
Grünberg et al. 2015

Was passiert wenn man Milchkühe vorübergehend phosphatdepletiert?

Einige Studienergebnisse der letzten Jahre....

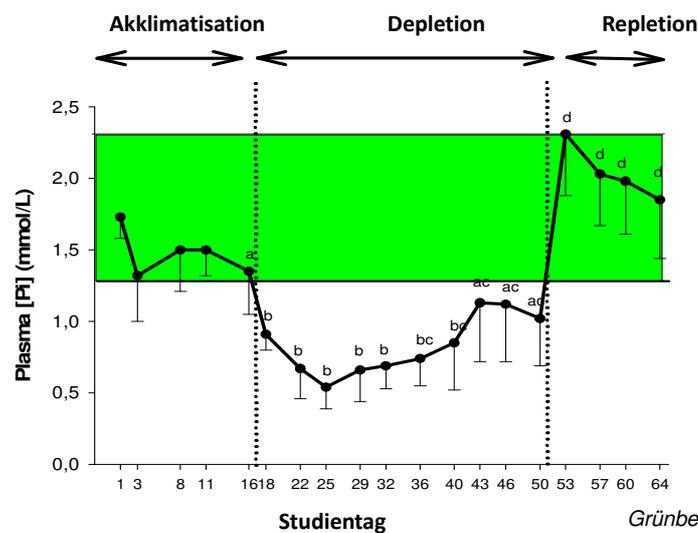


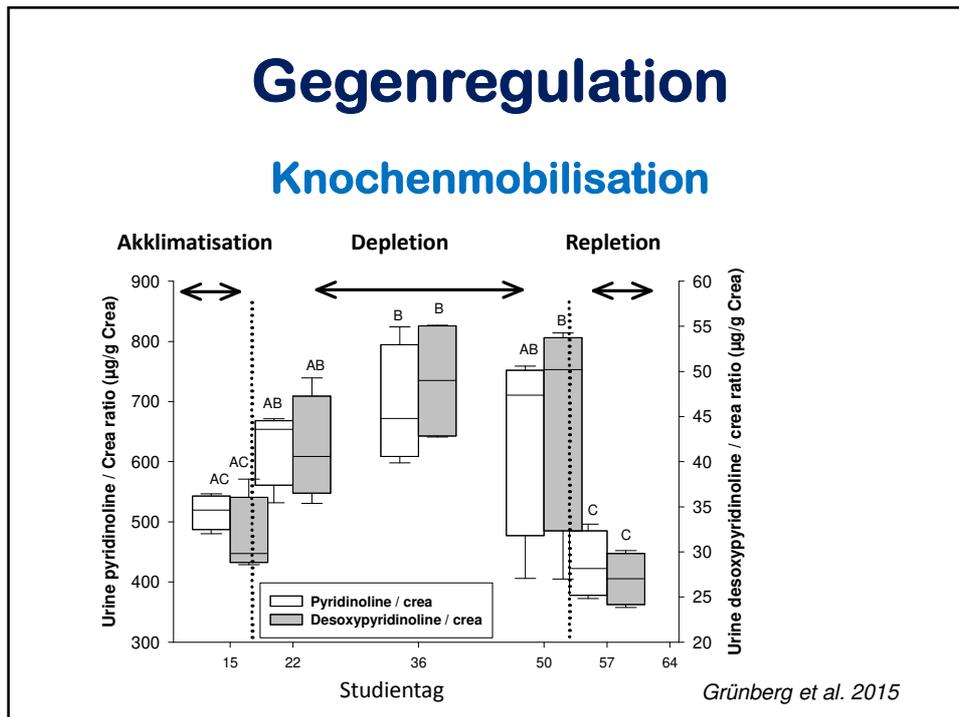
Phosphatdepletion nicht-peripartaler Milchkühe

- P-arme Ration über 5 Wochen, Mitte der Laktation
 - Ration mit 1.8 g P/kg DM
- Anschließend P-Repletion über 2 Wochen
 - Ration mit 4.7 g P/kg TM



Phosphatdepletion nicht-peripartaler Milchkühe



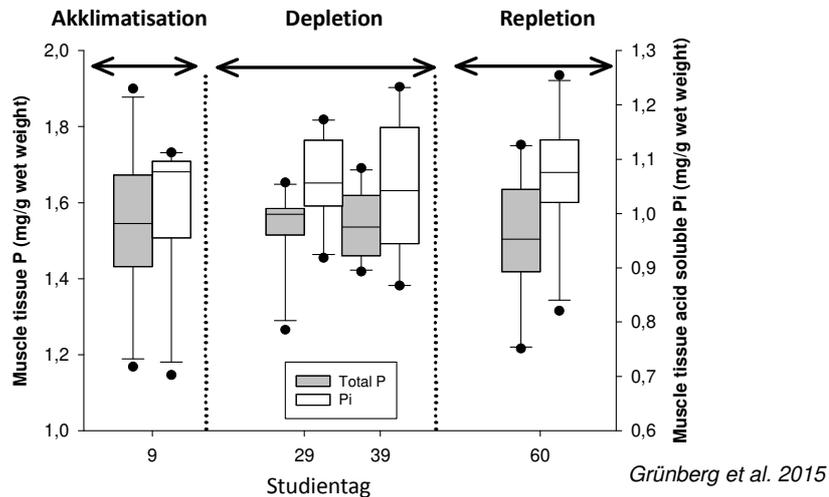


Klinische Beobachtung

- **Keine Verhaltensänderung**
- **Keine klinische Erkrankungen**
- **Kein merklicher Rückgang von Futteraufnahme oder Milchleistung**
 - Futteraufnahme: $20,4 \pm 2,5$ kg TM/d
 - Milchleistung: $23,6 \pm 3,7$ kg/d
- **Keine offensichtlichen Muskelfunktionsstörungen**
- **Keine Anämie oder Hämolyse**



Phosphor im Muskelgewebe

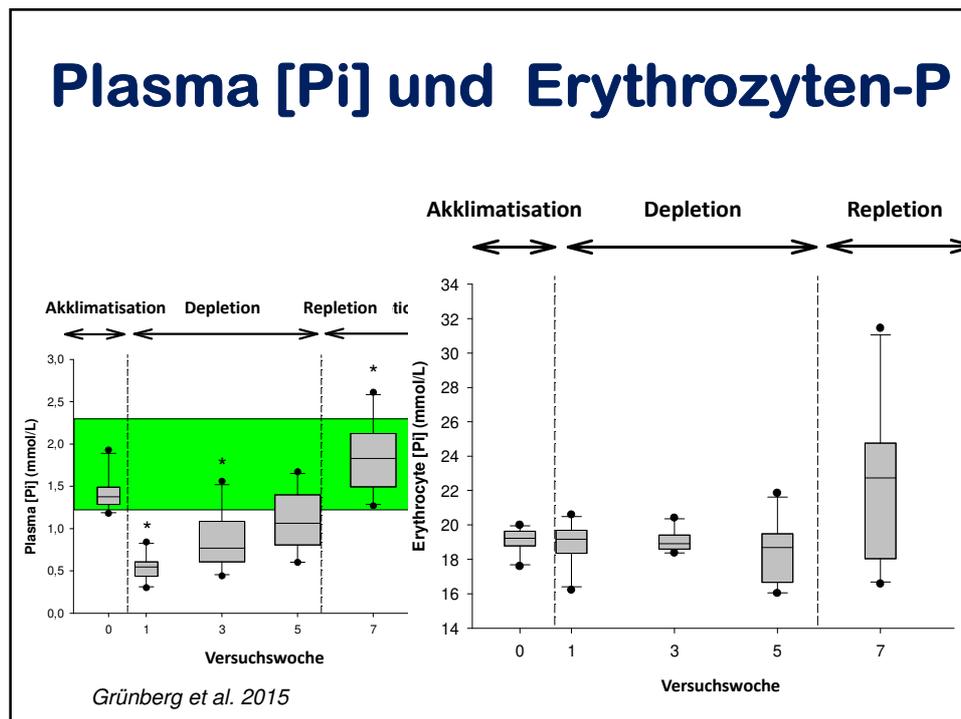


Elektromyographie



- **Keine Anzeichen von Muskelschwäche**
- **EMG gibt keinen Hinweis auf Energiedefizit** (ATP oder Kreatinphosphat-Depletion)
- **Gehäuftes Auftreten von pathologischer Spontanaktivität (PSA) in Muskelfasern**
 - Hinweis auf Membranstabilität oder Neuromyopathie

Grünberg et al. 2015



Phosphatdepletion während der Transitphase

- **Zwei Gruppen**
 - Gruppe C
 - Gruppe LP (low-phosphate)
 - Identische Haltungsbedingungen
 - Identischen Basisration

- **Phosphatdepletion von 4 Wochen vor bis 4 Wochen nach der Kalbung**



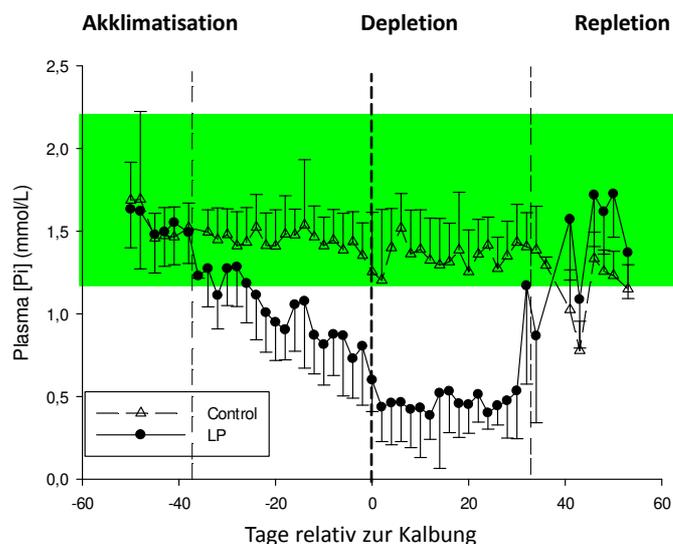
Phosphatdepletion während der Transitphase

Phosphatgehalte der Ration

- **Akklimatisation (Trockensteher)**
 - 2,8 g P/kg TM beide Gruppen
- **Trockensteher (4 Wochen)**
 - Gruppe LP: 1,5 g P/kg TM
 - Gruppe C: 2,8 g P/kg TM
- **Frühlaktation (4 Wochen)**
 - Gruppe LP: 2,0 g P/kg TM
 - Gruppe C: 4,2 g P/kg TM
- **Repletion (2 Wochen)**
 - 4,2 g P/kg TM beide Gruppen



Phosphatdepletion peripartaler Milchkühe

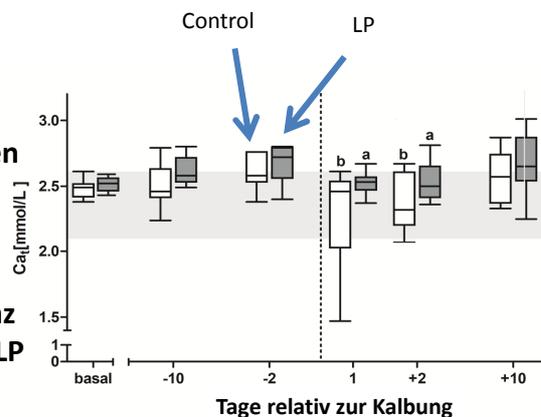


Klinische Beobachtung

- **Bis zur Kalbung keine Besonderheiten**
 - Keine Erkrankungen
 - Keine Futteraufnahmereduktion
 - Keine Anzeichen von Muskelfunktionsstörungen
- **Peripartale Periode**
 - **Gruppe C:** 4 /18 Kühe mit klinischem Milchfieber
 - **Gruppe LP:** Unauffällig, kein Milchfieber, kein Festliegen

Peripartale Kalziumhomöostase bei P-depletierten Milchkühen

- **Plasma [Ca] in den ersten 48h p.p. in Gruppe LP signifikant über den Werten von Gruppe C**
 - Differenz 10-15%
- **Höhere Milchfieberinzidenz in Gruppe C als in Gruppe LP**



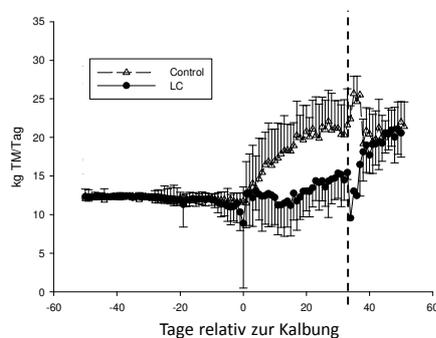
Cohrs et al. 2018

Klinische Beobachtung

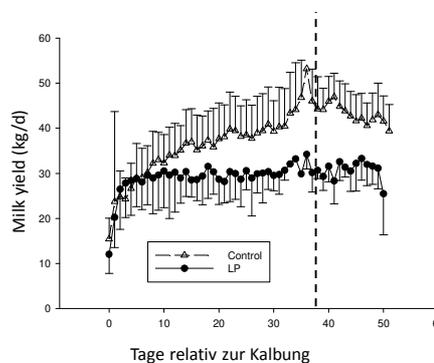
- **Frühlaktation**
 - Nach der ersten Laktationswochen keine Steigerung der Futtermittelaufnahme in Gruppe LP
 - Deutlich geringere Milchleistung ab der 2. Laktationswochen in Gruppe LP
 - Häufigeres Auftreten von Ketose in Gruppe LP
 - 5 Fälle von PPH in Gruppe LP
 - 5/18 Kühe in der 2. Laktationswoche

Futtermittelaufnahme und Milchleistung

Futtermittelaufnahme



Milchleistung

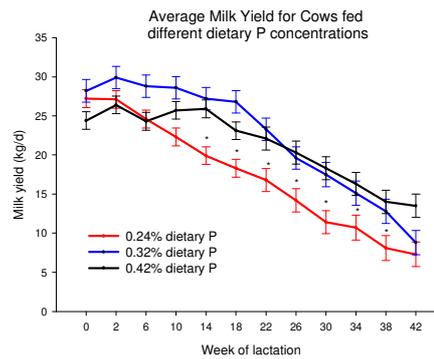
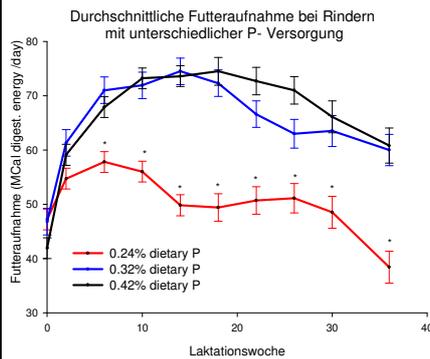


Eisenberg et al. 2018

Phosphat und Futteraufnahme



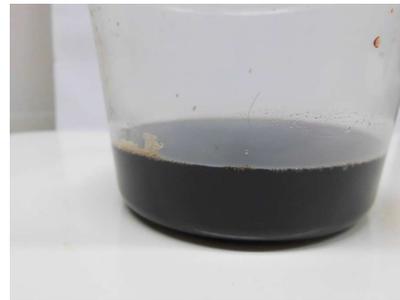
Futteraufnahme und Körpergewicht



Call et al. 1987

Puerperale Hämoglobinurie

- Bei 5 Kühen der Gruppe LP
- Immer in der 2. Laktationswoche
- Dauer der Erkrankung: 3 – 5 Tage



Puerperale Hämoglobinurie

- **Klinisch unauffällig bis PCV < 15%**
- **Zwei Kühe aus Studie entfernt → Bluttransfusion**
 - 1 x erfolglose oral Behandlung mit NaH_2PO_4 über Tage
 - Rasche Korrektur der Hypophosphatämie ohne Effekt auf Erys
- **Drei Kühe verbleiben in LP-Gruppen ohne Behandlung**
 - Hämolyse stoppt ohne Behandlung und trotz weiterer P-Depletion nach 4-5 Tagen
 - Danach normale regenerative Aktivität der Erythrozyten ohne P-Supplementierung

Puerperale Hämoglobinurie

Vorläufiges Fazit

- **Hämolyse passiert in engem Zeitfenster nach der Kalbung**
- **Prädispositon?**
 - P-Depletion scheint eine Rolle zu spielen
 - Keine Beziehung zu Plasma [Pi] innerhalb der P-depletierten Gruppe
 - Keine Beziehung zu Cu-Gehalt der Leber
 - Andere Faktoren?
- **Zerstörung spezifischer Erythrozyten?**
 - Kann nicht durch P-Supplementierung kontrolliert werden
 - Nach Abbau spezifischer Erythrozyten auch ohne P-Supplementierung normale Erythrozytenregeneration

Ein Fazit zwischendurch....

- Phosphorübersversorgung insbesondere bei Trockenstehern vermeiden
- Weiterhin keine Belege für Phosphor als Kausalfaktor für Festliegen
- Puerperium / Frühlaktation „kritische Periode“ der Phosphorhomöostase der Milchkuh
- Mehr Fokus auf die Rolle von P im Stoffwechsel in der Frühlaktation

Puerperal Hypophosphatämie

Behandeln oder nicht....?



Behandlung der Hypophosphatämie

- **Verabreichung von Phosphatsalzen**
 - NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4
 - CaHPO_4 , $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$
 - KH_2PO_4
 - MgHPO_4
 -
- **Verabreichung**
 - Parenteral
 - Oral

Behandlung akuter (nicht-chronischer) Hypophosphatämie

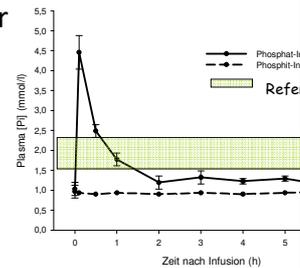
Ziele

- **Rasche und nachhaltige Korrektur der Hypophosphatämie**
- **Beheben der (vermuteten) Symptome von akuter Hypophosphatämie**

Behandlung akuter Hypophosphatämie

Intravenöse Bolusinfusion

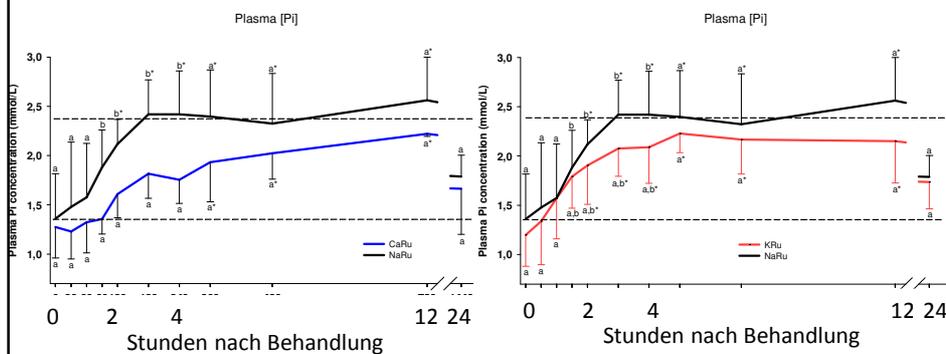
- **Verabreichung von P als Phosphatsalz erforderlich**
 - Organische P-Verbindungen, PO_3 , PO_2 zur P-Supplementierung ungeeignet
- **Keine zugelassenen Präparate auf Phosphatsalzbasis zur parenteralen Behandlung für das Rind**
 - „off-label“-Gebrauch
- **Bolusinfusion nur sehr kurz wirksam**
- **Keine Kombination mit anderen Elektrolyten**



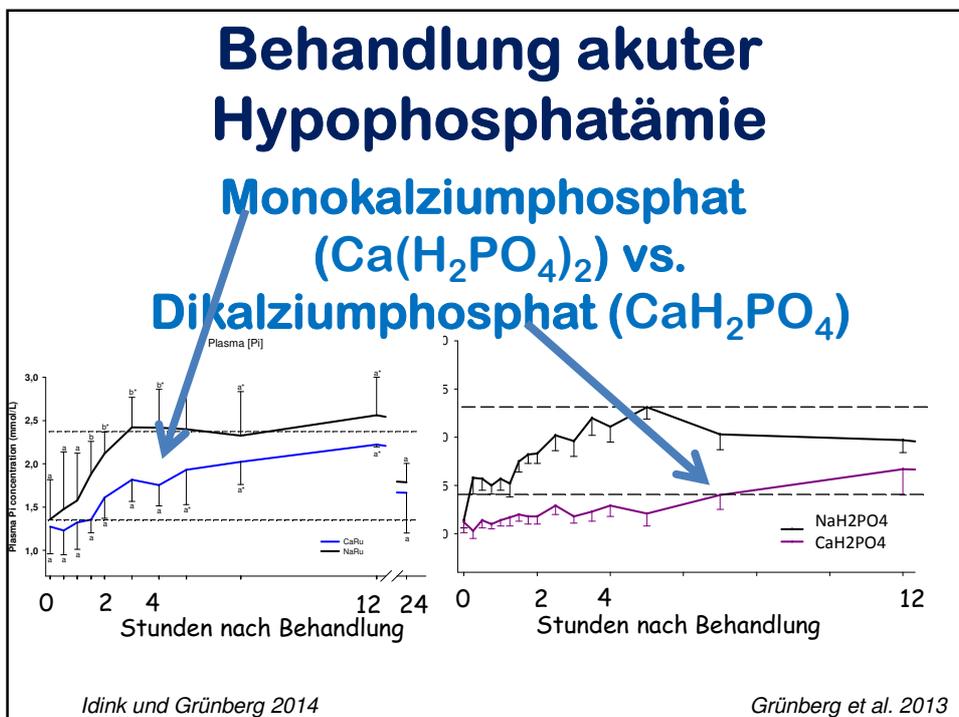
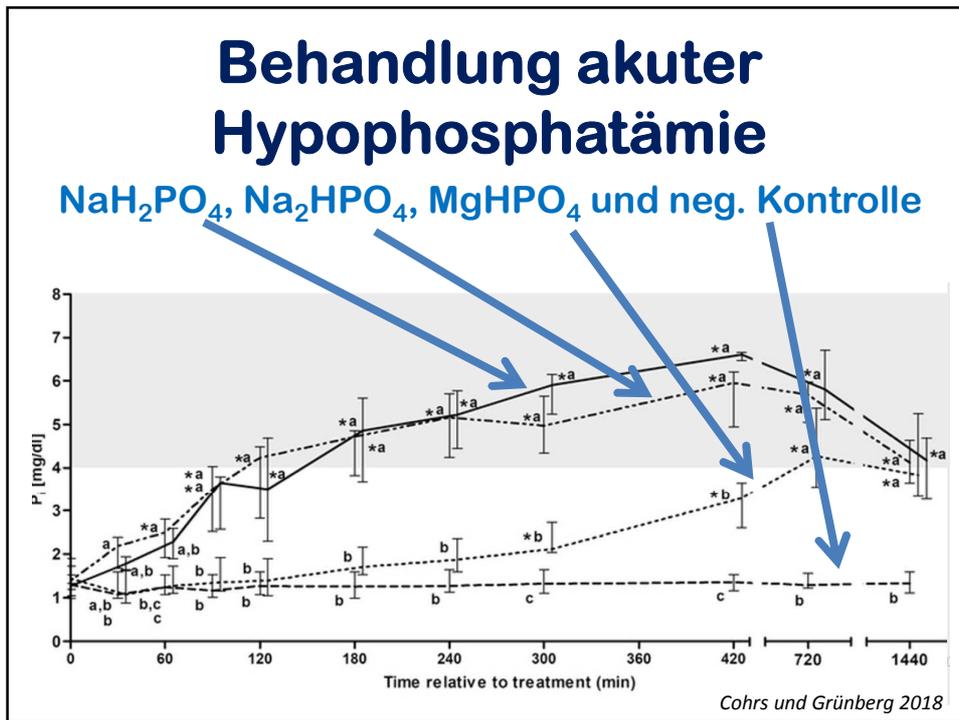
Behandlung akuter Hypophosphatämie

Oral

NaH_2PO_4 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ KH_2PO_4



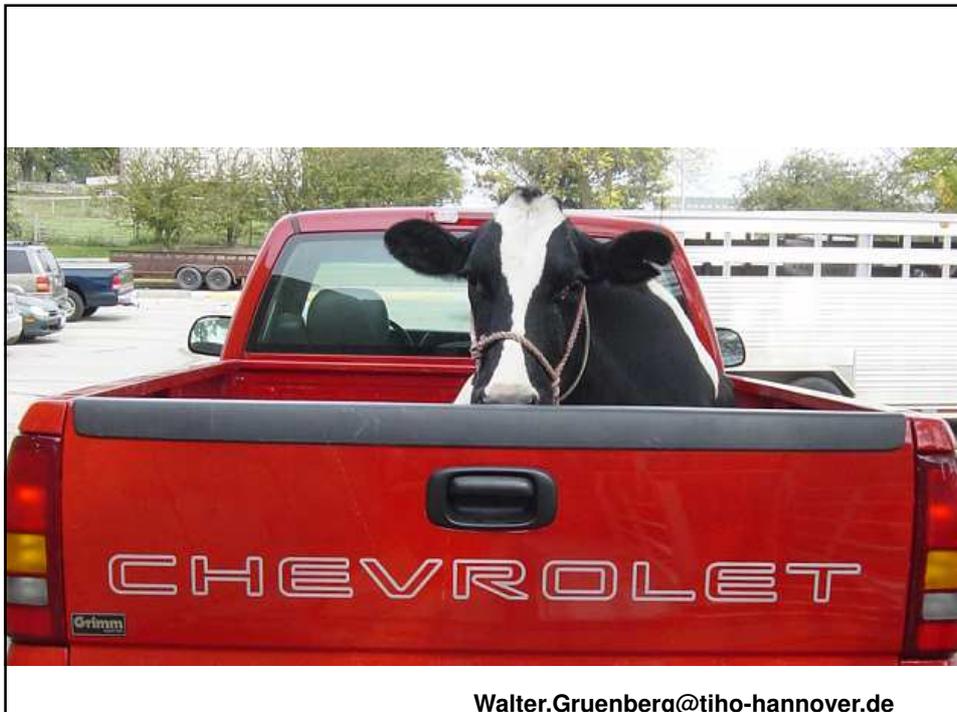
Idink und Grünberg 2014



Behandlung akuter Hypophosphatämie

**Behandlungsempfehlung: 50-60 g P oral alle 12-24h
als**

- $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \rightarrow 250-300 \text{ g}$ oder
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow 280-340 \text{ g}$ (1. Wahl)
- $\text{KH}_2\text{PO}_4 \rightarrow 200-250 \text{ g}$ (in Verbindung von Hypokaliämie)
- $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \rightarrow 200-240 \text{ g}$ (weniger effektiv, aber mit Ca)
- $\text{CaHPO}_4 \rightarrow 300-330 \text{ g}$ (ungeeignet zur raschen Korrektur der Hypophosphatämie)
- $\text{MgHPO}_4 \rightarrow 300-330 \text{ g}$ (ungeeignet zur raschen Korrektur der Hypophosphatämie)



Walter.Gruenberg@tiho-hannover.de