

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 119 (1977)

Heft: 1

Artikel: Experimentelle Hypocalcämie bei Kühen : Auswirkungen auf verschiedene Blutparameter

Autor: Berger, U. / Gerber, H.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-588852>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 17.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Aus der Klinik für Nutztiere und Pferde der Universität Bern
(Prof. Dr. H. Gerber)

Experimentelle Hypocalcämie bei Kühen: Auswirkungen auf verschiedene Blutparameter¹

Von U. Berger und H. Gerber²

Ausgehend von den Arbeiten von Payne et al. (1963), Ramberg et al. (1967) und Blum et al. (1973), entwickelten wir ein Verfahren zur Erzeugung einer experimentellen Hypocalcaemie an Kühen. Dabei untersuchten wir den klinischen Verlauf, das Verhalten verschiedener blutchemischer und hämatologischer Parameter sowie bei einigen Tieren des Elektrokardiogramms. Insbesondere überprüften wir die Hypothese von Keller et al. (1972), welche bei spontaner Hypocalcämie auf Grund einer signifikanten Korrelation zwischen erniedrigter Serum-Calcium-Konzentration und dem Anstieg der Serum-Creatinphosphokinase-Aktivität vermuteten, ein Calciumdefizit könnte die Membranpermeabilität der Muskelzelle im Sinne einer vermehrten Durchlässigkeit direkt beeinflussen. Diese Hypothese wird gestützt durch verschiedene Arbeiten (Cardinet, 1971; Hower et al. 1974a, 1974b; Manery, 1969; Stoner et al. 1971).

Material und Methoden

Die Versuche wurden an acht klinisch gesunden Schlachtkühen durchgeführt, von denen sechs der Simmentaler- und zwei der Braunviehrasse angehörten. Das Alter schwankte zwischen vier und acht Jahren, das Gewicht zwischen 572 und 750 kg. Die Kühe waren unträchtig und praktisch trockengestellt. Sie wurden in besonders tief eingestreuten Einzelständen gehalten. Die Futterration war zusammengesetzt aus Heu ad libitum und Getreidekraftfutter.

Um störende Einflüsse durch transportbedingte Muskelschäden zu vermeiden, standen die Tiere während mindestens dreier Tage vor den Versuchen in unseren Stallungen. Nach der letzten Blutentnahme blieben sie mindestens weitere drei Tage unter Kontrolle.

Versuchsordnung und -durchführung

Ein bis zwei Tage vor Versuchsbeginn wurde den Kühen 40 mg Xylazin (Rompun® «Bayer»), ungefähr der empfohlenen Dosis II entsprechend, intramuskulär injiziert. Nach Eintritt der Sedation legten wir beidseits Venenkatheter (Vygon, Stericath 131–20) in die Venae jugulares ein. Anschliessend wurde die erste Blutprobe entnommen. Die Katheter wurden bis zum Versuch täglich zweimal auf ihre Durchgängigkeit geprüft und mit ungefähr 1 ml einer Heparinlösung (Liquemin «Roche», 1:10 verdünnt) als Anti-

¹ Nach der durch die Veterinär-medizinische Fakultät Bern mit dem 1. Fakultätspreis ausgezeichneten Arbeit von U. Berger.

² Adresse der Autoren: Dr. U. Berger und Prof. Dr. H. Gerber, Postfach 2735, CH-3001 Bern.

koagulans gefüllt. Nach der Entnahme einer zweiten Blutprobe wurde der Versuch durch Ansetzen der EDTA-Infusion in die rechte V. jugularis begonnen.

Zur Infusion wurde eine 0,3molare wässrige Lösung von Äthylen-Diamin-Tetraacetat (EDTA) verwendet, die mit 5 N NaOH neutralisiert worden war. Mit einer Schlauchquetschpumpe (Ismatec mini micro II) erreichten wir die berechnete, konstante Infusionsrate von 192 ml/h.

Die Infusion wurde abgebrochen, wenn der klinische Zustand der Kuh lebensbedrohlich erschien (Koma, Seitenlage oder starke Dyspnoe mit stöhnender Maulatmung).

Um Traumen bei Aufstehversuchen möglichst zu vermeiden, wurden den Kühen, sobald deutliche Symptome von Hypocalcämie eintraten, die Hinterbeine unterhalb der Tarsi mittels gepolsterter Manschetten auf ungefähr 40 cm Abstand zusammengebunden. Diese Fesselung wurde belassen, bis sich die Tiere klinisch weitgehend erholt hatten und sich ohne Schwierigkeiten spontan erheben konnten. Wie erwähnt, wurde die EDTA-Infusion bei Eintreten bestimmter klinischer Symptome abgebrochen. Dies geschah nach einer Infusionsdauer, welche zwischen 4 und 8½ Stunden schwankte. Deshalb wurde, um die verschiedenen Werte vergleichen zu können, der Zeitpunkt am Ende der Infusion als Zeit 0 angenommen, und die Werte aus denjenigen Proben wurden gemittelt, die während der ersten Stunde (- 1 h), der zweiten Stunde (- 2 h), der dritten Stunde (- 3 h), der vierten und fünften Stunde (- 5 h), der sechsten und siebten Stunde (- 7 h) und der achten und neunten Stunde (- 9 h) vor Ende Infusion entnommen worden waren. In derselben Weise wurden die Werte nach Ende Infusion erfasst (+ 1 h, + 2 h, + 3 h, + 4 h, + 6 h, + 8 h und + 11 h). Dazu kommen die Werte aus den beim Einlegen der Katheter entnommenen Proben (- 48 h), bei drei Kühen auch Werte aus den einen Tag nach Ende Infusion entnommenen Proben (+ 24 h) sowie der Anfangswert. Dieser wurde zur Signifikanzberechnung den veränderten Werten während und nach der Infusion mit dem t-Test gegenübergestellt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wird als knapp signifikant, eine solche von $p < 0,01$ als signifikant und eine solche von $p < 0,001$ als hochsignifikant bezeichnet.

Beim Einsetzen der Katheter wurde die erste Probe entnommen. Der zweiten Entnahme, bei Beginn der Infusion, folgten weitere, vorerst in Intervallen von zwei Stunden. Beim Einsetzen deutlicher Hypocalcämiesymptome wurden die Zwischenzeiten auf eine Stunde, 1-2 Stunden vor und nach dem Abbruch der Infusion auf 30 oder 15 Minuten verkürzt und im weiteren Verlauf mit der Verbesserung des klinischen Zustandes wieder auf 1 und 2 Stunden verlängert. Nach der Probenentnahme wurde der Katheter jedesmal mit Heparinlösung gefüllt.

Im Labor wurden von jeder Probe je drei Kunststoffröhrchen à 1,5 ml mit dem sofort gewonnenen Plasma gefüllt und bei - 20°C für die Enzymaktivitätsbestimmungen eingefroren. Diese wurden am nächsten Tag durchgeführt. Der Rest des Plasmas wurde für die Elektrolytbestimmungen auf zwei 10-ml-Kunststoffröhrchen verteilt und ebenfalls eingefroren.

Bestimmungen

Es wurden folgende Bestimmungen nach den in unserem Labor üblichen Methoden durchgeführt (s. Tab. 1). Der Blutstatus umfasste den Hämatokritwert (PVC, in Vol. %), die Hämoglobinkonzentration (Hb, in g/100 ml), die Erythrocytenzahl (E, $\times 10^6/\mu\text{l}$), die Gesamtleukocytenzahl (L, $/\mu\text{l}$) und die Differenzierung der Leukocyten.

Bei der Auswertung wurden Basophile und Monocyten vernachlässigt und kleine und grosse Lymphocyten zusammen betrachtet.

Wir gehen auf die im Labor unserer Klinik üblichen Methoden nicht näher ein. Zur Bestimmung des gesamten nicht an EDTA gebundenen Calciums (Ca titr.) und des nicht an EDTA gebundenen Magnesiums (Mg titr.) verwendeten wir die Methode der EDTA-Titration nach Todd (1959). Als Eichlösungen benützten wir dabei die Lösungen 10 mMol MgO und 10 mMol CaCO₃ unseres Labors.

Tab. 1 Bestimmungen und Bestimmungsmethoden

Parameter	Abkürzung	Einheit	Prinzip der Bestimmungsmethode
Konzentration im Plasma:			
gesamtes Calcium	Ca	mg/100 ml	Atomabsorptionsspektrophotometer EEL Atomic 140
titriertes Calcium	Ca titr.	mg/100 ml	EDTA-Titration (Todd, 1959)
gesamtes Magnesium	Mg	mg/100 ml	Atomabsorptionsspektrophotometer
titriertes Magnesium	Mg titr.	mg/100 ml	EDTA-Titration
Phosphor	P	mg/100 ml	Spektrallinienphotometer Eppendorf, Methode Schweizerhall
Natrium	Na	mÄq/l	Flammenphotometer Eppendorf
Kalium	K	mÄq/l	Flammenphotometer Eppendorf
Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase	ALD	mU/ml	Spektrophotometer Beckmann Boehringer-Biochemica-Test
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	GOT	mU/ml	Spektrophotometer Beckmann Boehringer-Biochemica-Test
Creatinphosphokinase aktiviert	CPK akt.	mU/ml	Spektrophotometer Beckmann Boehringer-Biochemica-Test
Konzentration im Vollblut:			
Glucose		mg/100 ml	GOD-Methode, Photometer, Bohringer-Biochemica-Test

Die Elektrokardiogramme wurden mit einem Elektrokardiographen «Cardiopan 531» aufgezeichnet. Es wurden die von Spörri (1944) beschriebenen Ableitungen verwendet. Die nach der Formel von Spörri (1944) aus der Herzfrequenz berechnete theoretische Systolendauer verglichen wir mit den von uns aufgezeichneten Werten.

Resultate

Calciumkonzentration im Plasma

Titriertes Calcium: Von einem Anfangswert von $8,83 \pm 0,78$ mg/100 ml sank die Konzentration von Ca titr. gleichmässig auf $2,61 \pm 0,48$ mg/100 ml bei Abbruch der Infusion.

Schon innerhalb einer Stunde danach stieg die Konzentration signifikant an auf $3,83 \pm 0,81$ mg/100 ml. In der 7. und 8. Stunde nach Ende Infusion (+ 8 h) war die Konzentration gegenüber dem Anfangswert mit einem Wert von $6,26 \pm 0,97$ mg/100 ml signifikant erniedrigt, hatte aber nach 24 Stunden mit

Werten von 9,07 mg/100 ml, 8,40 mg/100 ml und 7,77 mg/100 ml wieder den Bereich des Anfangswertes erreicht.

Totales Calcium: In geringerem Ausmass sank auch die Gesamtcalciumkonzentration, wobei aber erst der Wert von $7,60 \pm 0,80$ mg/100 ml im Intervall (-2 h) gegenüber dem Ausgangswert von $9,50 \pm 0,92$ mg/100 ml knapp signifikant erniedrigt war. Die minimale Konzentration wurde in den Zeitintervallen (+1 h) und (+2 h) mit $6,79 \pm 0,92$ mg/100 ml erreicht. Die drei Werte nach 24 Stunden betragen 9,80 mg/100 ml, 7,80 mg/100 ml und 7,40 mg/100 ml.

Abb. 1 zeigt den mittleren Verlauf der Ca- und Ca titr.-Konzentration. Die grosse Streubreite im Bereich von (-8 h) bis (-3 h) ist auf die individuell stark unterschiedliche Infusionsdauer zurückzuführen.

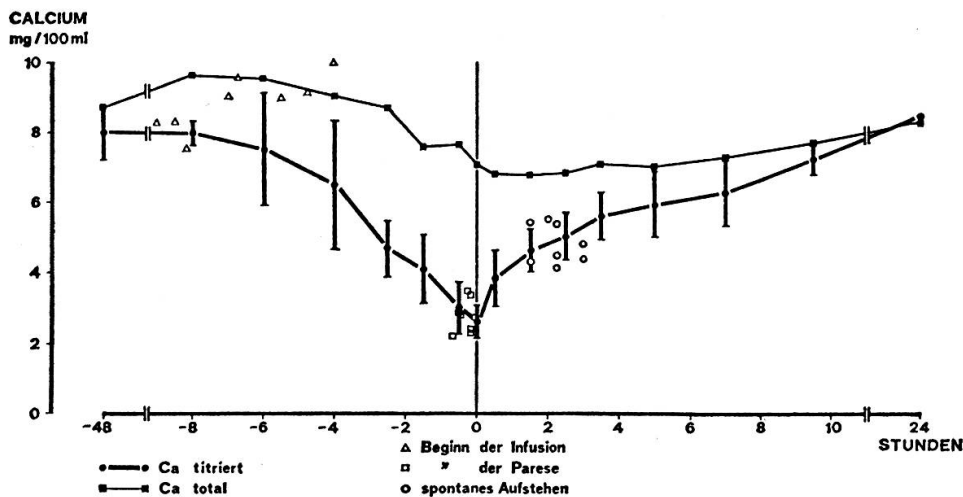


Abb. 1 Verlaufskurve der Mittelwerte der Plasma-Calcium-Konzentration (gesamtes und titriertes Calcium).

Klinische Beobachtungen

Im Verlauf der experimentellen Hypocalcämie traten folgende Symptome in nachstehender Reihenfolge auf:

Leichtes bis mässig starkes Muskelzittern trat vorübergehend frühestens 7 Stunden vor Ende Infusion auf (Kuh IV: Ca titr. bei [-7 h] 6,82 mg/100 ml). Es wurde in verschiedenen Körperregionen, besonders in der Schultergegend, beobachtet.

Ungefähr 3 Stunden vor Ende Infusion, bei einer Ca titr.-Konzentration von 4 bis 5,5 mg/100 ml, kam es zu einer rasch zunehmenden Herabsetzung der Vormagenmotorik, und diese war 30 bis 60 Minuten vor Ende Infusion vollständig stillgelegt.

Ebenfalls ungefähr 3 Stunden vor Ende Infusion setzte eine von caudal nach cranial fortschreitende Abnahme der Hautsensibilität ein, gleichzeitig fiel in diesen Regionen die herabgesetzte Körperoberflächentemperatur auf.

Weitere in den letzten 2 Stunden vor Ende Infusion (bei einer Ca titr.-Konzentration unter 3 bis 5 mg/100 ml) einsetzende Symptome waren: Un-

physiologische Stellungen und Gliedmassenhaltungen, rasch zunehmendes Schwanken, Mühe beim Aufstehen, ausbleibender Ructus und in der Folge leichtgradige Tympanie, leeres Kauen. Einige der Kühe, die vorher wegen der häufigen Manipulationen öfter auf- und niedergegangen waren, blieben in diesem Zustand, wenn auch mit viel Mühe, stehen, den Eindruck von Angst vor dem Abliegen erweckend.

Schliesslich wurde im Lauf der letzten Stunde, bei den meisten Tieren jedoch erst innerhalb der letzten Viertelstunde, der Allgemeinzustand sehr schnell schlechter: Es kam zu stärkerem Schwanken, das schliesslich zu normalem oder abruptem Abliegen führte, oft gefolgt von erfolglosen, mehr oder weniger heftigen Aufstehversuchen. Die Parese trat bei einer Ca titr.-Konzentration von durchschnittlich $2,78 \pm 0,47$ mg/100 ml ein. Häufig lagen die Tiere dann in der typischen Milchfieberhaltung mit zurückgelegtem Kopf, bald aber komatös in Seitenlage. Sie zeigten zum Teil Ruderbewegungen der Gliedmassen, die Streckmuskulatur war teilweise gespannt, das Maul geöffnet und die Zunge vorgefallen. Die Atmung war dyspnoisch, stöhnend und oft stark arrhythmisch. Meist war ein deutlicher ventrikulärer Venenpuls zu beobachten. Bei einigen Kühen war der Anus schlaff und offenstehend. Der Eintritt dieses Zustandes veranlasste uns, wie gesagt, die Infusion abubrechen.

Entsprechend dem sehr schnellen Anstieg der Ca titr.-Konzentration verbesserte sich auch der klinische Zustand innerhalb von Minuten; nach durchschnittlich $1\frac{1}{2}$ bis 3 Stunden standen die Kühe spontan auf (bei einer Ca titr.-Konzentration von $4,88 \pm 0,57$ mg/100 ml), und nach 2 bis 4 Stunden hatte sich die Vormagenmotorik ebenfalls wieder normalisiert.

Weder zeigten die Kühe nach 24 Stunden irgendwelche Symptome von Hypocalcämie, noch litten sie an Komplikationen irgendwelcher Art.

Enzymaktivitäten im Plasma

CPK akt.: Zur Zeit (- 48 h) betrug die Aktivität der CPK akt. $15,44 \pm 8,35$ mU/ml; bei Infusionsbeginn (Anfangswert) $21,10 \pm 9,48$ mU/ml. Der Anstieg gegen Ende der Infusion auf $29,07 \pm 9,27$ war gegenüber dem Anfangswert nicht signifikant. Während des Intervalls (+ 1 h) kam es dagegen zu einem signifikanten Anstieg auf $38,36 \pm 9,43$ mU/ml. Im weiteren Verlauf nahm die Aktivität zu bis zu einem Maximum bei (+ 8 h) und (+ 11 h) mit Werten zwischen 67 und 118 mU/ml. Die nach 24 Stunden bestimmten Aktivitäten betragen 84 mU/ml und 93 mU/ml und zeigten gegenüber den individuellen maximalen Werten sinkende Tendenz (vgl. Abb. 2).

ALD: Mit $10,25 \pm 5,04$ mU/ml bei (- 48 h), $9,75 \pm 4,03$ als Anfangswert und $10,88 \pm 6,85$ mU/ml zur Zeit 0 blieb die ALD-Aktivität vor und während der Infusion ziemlich konstant. Dabei fiel, wie auch bei der anschliessenden Zunahme, die grosse Streubreite auf. Der Wert im Intervall (+ 8 h) war nach einem langsamen, gleichmässigen Anstieg vom Abbruch der Infusion an mit $16,14 \pm 4,41$ mU/ml gegenüber dem Anfangswert knapp signifikant erhöht.

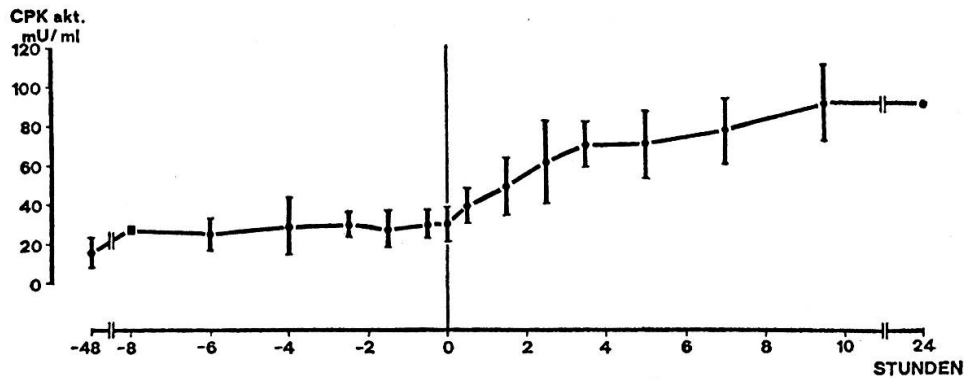


Abb. 2 Verlaufskurve der Mittelwerte der Aktivitäten der CPK akt. im Plasma.

Die drei nach 24 Stunden bestimmten Aktivitäten betragen 21 mU/ml, 23 mU/ml und 43 mU/ml, stiegen also weiter an.

GOT: Bei (-48 h) betrug die GOT-Aktivität $41,75 \pm 14,08$ mU/ml, der Anfangswert betrug $35,0 \pm 7,09$ mU/ml. Nach statistisch nicht gesicherten Schwankungen während der Infusion, mit steigender Tendenz gegen das Ende, stieg die Aktivität im Intervall (+1 h) signifikant an auf $49,21 \pm 11,29$ mU/ml und erreichte bei (+4 h) mit $63,0 \pm 9,75$ mU/ml den maximalen Wert. Die 3 nach 24 Stunden bestimmten Aktivitäten betragen 28 mU/ml, 76 mU/ml und 84 mU/ml.

Plasma-Elektrolyt-Konzentrationen

Natrium: In der beobachteten Zeit vor, während und nach der Infusion ergaben sich nur geringe, nicht signifikante Schwankungen. Die Konzentration betrug $135,63 \pm 5,48$ mÄq/l als Anfangswert und $140,50 \pm 2,4$ mÄq/l zur Zeit 0.

Kalium: Vom Anfangswert von $3,80 \pm 0,33$ mÄq/l stieg die K-Konzentration während der zweiten Hälfte der Infusionszeit leicht und statistisch nicht gesichert an auf $3,96 \pm 0,60$ mÄq/l. Nach Abbruch der Infusion kam es zu einem gegenüber dem Anfangswert knapp signifikanten, gegenüber dem Wert zur Zeit 0 signifikanten Absinken auf den maximal erniedrigten Wert von $3,00 \pm 0,60$ mÄq/l im Intervall (+4 h). Auch die 24-Stunden-Werte liegen mit 3,10 mÄq/l, 3,60 mÄq/l und 3,80 mÄq/l im Mittel noch unter dem Anfangswert.

Gesamtes Magnesium: Während der beobachteten Zeit zeigte die Magnesiumkonzentration mit einem Anfangswert von $2,36 \pm 0,26$ mg/100 ml und mit Werten von $2,19 \pm 0,24$ mg/100 ml in der ersten Stunde nach Ende Infusion und von $2,55 \pm 0,14$ mg/100 ml nach 24 Stunden nur unbedeutende, statistisch nicht signifikante Schwankungen mit leicht ansteigender Tendenz nach Abbruch der Infusion.

Titriertes Magnesium: Die Konzentration von Mg titr. verlief parallel zu derjenigen des gesamten Magnesiums. Der Anfangswert betrug $2,92 \pm 0,17$ mg/100 ml, die Konzentration zur Zeit (+1 h) $2,76 \pm 0,22$ mg/100 ml, diejenige in den nach 24 Stunden entnommenen Proben 2,79 mg/100 ml, 2,99 mg/100 ml und 3,25 mg/100 ml.

Phosphor: Gegenüber dem Anfangswert von $5,25 \pm 1,73$ mg/100 ml war die Konzentration von P zur Zeit 0 mit $3,46 \pm 1,03$ mg/100 ml knapp signifikant erniedrigt. Die maximale und statistisch signifikante Abnahme auf $2,89 \pm 1,11$ mg/100 ml trat im Zeitintervall (+3 h) ein.

Anschließend stieg die Konzentration zuerst rasch, dann langsamer an und hatte nach 24 Stunden mit Werten von 4,2 mg/100 ml, 5,9 mg/100 ml und 8,0 mg/100 ml den Bereich des Anfangswertes wieder erreicht.

Glucose

Beim Einlegen der Venenkatheter, 48 Stunden vor Versuchsbeginn, war die Glucosekonzentration mit $121,86 \pm 24,55$ mg/100 ml hochsignifikant erhöht gegenüber der Anfangskonzentration von $50,84 \pm 5,77$ mg/100 ml. Bei Abbruch der Infusion kam es zu einem sehr raschen, hochsignifikanten Anstieg auf $63,40 \pm 9,27$ mg/100 ml beziehungsweise auf $67,60 \pm 9,02$ mg/100 ml in der darauf folgenden Stunde. Der Wert war in der 2. Stunde mit $60,88 \pm 9,30$ mg/100 ml noch knapp signifikant erhöht, sank aber rasch wieder ab, so dass schon der nächste Wert im Bereich der Anfangskonzentration lag, welche vorübergehend unbedeutend und statistisch nicht gesichert leicht unterschritten wurde. Die 24-Stunden-Werte lagen wieder im Bereich des Anfangswertes.

Rotes Blutbild

Gegenüber der Erythrocytenzahl von $6,31 \pm 0,24 \times 10^6/\mu\text{l}$ bei Beginn der Infusion war der Wert 48 Stunden vorher mit $5,34 \pm 0,48 \times 10^6/\mu\text{l}$ signifikant erniedrigt, derjenige nach Ende Infusion statistisch nicht signifikant erhöht mit $6,67 \pm 0,54 \times 10^6/\mu\text{l}$.

Hämatokritwert und Hämoglobinkonzentration waren 48 Stunden vor dem Versuch gegenüber den Werten zu Beginn der Infusion in ähnlichem Ausmass signifikant erniedrigt. Die Hb-Konzentration stieg nach Ende Infusion knapp signifikant an, der Hämatokritwert zeigte steigende Tendenz.

Weisses Blutbild

Die Gesamtleukocytenzahl lag 48 Stunden vor dem Versuch tiefer, nach Abbruch der Infusion höher als zu Beginn. Beide Abweichungen sind statistisch nicht gesichert.

Die Lymphocytenzahl bei Versuchsbeginn war gegenüber derjenigen 48 Stunden vorher knapp signifikant höher. Während der Infusion kam es zu einem nicht signifikanten Absinken. Ähnliche, statistisch nicht gesicherte Tendenzen zeigten auch die Zahlen der eosinophilen Granulocyten. Stab- und segmentkernige Neutrophile verhielten sich umgekehrt.

Elektrokardiogramme

Die zunehmende Hypocalcämie führte zu einer bei tiefer Ca-Konzentration ausgeprägteren Verlängerung der Systolendauer, welche allein auf eine Verlängerung der ST-Strecke zurückzuführen war. Bei Ende Infusion (Ca titr. $2,61 \pm 0,48$ mg/100 ml) war die Systolendauer im Mittel der drei Ableitungen um 25% länger als der nach Spörri (1944) berechnete Wert. Im Intervall (+ 6 h) (Ca titr. $5,92 \pm 0,95$ mg/100 ml) betrug die Verlängerung noch 8,5% und war nach 24 Stunden verschwunden.

QRS-Komplex und T-Zacke blieben bei allen Aufzeichnungen unverändert.

Diskussion

Um die zu infundierende Menge EDTA festzulegen, gingen wir von den Arbeiten von Ramberg et al. (1967) aus. Diese erzeugten mit einer Infusionsrate von 10,7 g EDTA/h Hypocalcämien an Kühen. Diese Menge von EDTA/h entspricht einem stündlichen Ca-Bindungsvermögen von 1,15 g. Dabei betrug die Versuchsdauer zwischen 6 und 73 Stunden, und die Autoren beobachteten insbesondere drei Phasen beim Absinken des nichtchelierten Calciums, nämlich ein rasches Absinken bis auf ungefähr 6 mg/100 ml innerhalb der ersten 3 bis 7 Stunden, ein sehr langsames weiteres Absinken während der folgenden 4 bis 68 Stunden und schliesslich während 3 bis 12 Stunden den raschen Abfall auf Werte von $3,24 \pm 0,26$ mg/100 ml bei Eintreten von Parese. Bei diesen Ver-

suchen entspricht die an EDTA gebundene Menge Calcium ungefähr derjenigen, die zur Produktion von einem Kilogramm Milch pro Stunde benötigt würde, liegt also ungefähr im physiologischen Bereich bei Einsetzen der Laktation.

Da in unserem Fall aus technischen Gründen ein schnellerer Versuchsverlauf notwendig war, verdoppelten wir die obige Infusionsrate auf 21,4 g EDTA/h und fanden dabei während unserer Versuche von 4 bis 8½ Stunden Dauer keine Anhaltspunkte für ein dreiphasiges oder sonstwie gegliedertes Absinken des Ca titr.

Daneben untersuchten Ramberg et al. (1967), ob Nebenwirkungen bei EDTA-Infusionen auftreten: Sie infundierten drei Kühen während 24 Stunden, einer Kuh während 72 Stunden EDTA in der von ihnen gewählten Rate, gaben aber gleichzeitig durch die andere Jugularvene CaCl₂-Lösung in entsprechender Menge. Dabei stellten sie keine wesentlichen Veränderungen fest.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass die von uns beobachteten Symptome weitgehend mit der bekannten Symptomatik der hypocalcämischen Gebärparese übereinstimmen. Der Zustand unserer Tiere bei Abbruch der Infusion entspricht ziemlich genau demjenigen schwer erkrankter Kühe.

In Übereinstimmung mit Ramberg et al. (1967) fanden wir, dass sich die ersten Symptome wie Muskelzittern, herabgesetzte Oberflächensensibilität und -temperatur zu zeigen begannen, wenn die Konzentration von Ca titr. unter 6 bis 7 mg/100 ml sank. Die Symptome erwiesen sich bei allen Tieren bis 2 bis 3 Stunden vor Ende der Infusion als leichtgradig. Dies entspricht den Beobachtungen von Mayer et al. (1966), welche spontane und experimentelle Hypocalcämie ohne ausgeprägte klinische Symptome bis zu einem Absinken der Plasma-Calcium-Konzentration auf 4 bis 5 mg/100 ml beschreiben. Ähnliche Beobachtungen stammen von Luthman und Jonson (1973), welche bei Schafen mit EDTA-Infusionen Serum-Calcium-Werte um 5 mg/100 ml herbeiführten mit sehr geringen klinischen Symptomen und normalem Appetit.

Unsere Tiere zeigten Parese bei einer Konzentration von Ca titr. von $2,78 \pm 0,47$ mg/100 ml. Dieser Wert liegt tiefer als der von Ramberg et al. (1967) angegebene von $3,24 \pm 0,26$ mg/100 ml. Der Unterschied dürfte mit der von uns gewählten schnelleren Infusionsrate zu erklären sein, eventuell mit Unterschieden in Rassen und Methoden.

Es fiel uns auf, dass fast ausnahmslos alle aufgeführten Symptome mindestens vorübergehend bei allen Tieren auftraten, ferner, dass die Ca titr.-Konzentrationen bei Abbruch der Infusion, also beim Eintritt eines bestimmten klinischen Zustandes, in dem engen Bereich von $2,61 \pm 0,48$ mg/100 ml lagen. Das bedeutet, dass in unseren Versuchen die Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die anschließende Erholung genau mit dem Absinken und Wiederansteigen der Ca titr.-Konzentration übereinstimmten. Die unterschiedliche Infusionsdauer bis zu gleichen klinischen Zuständen und Ca titr.-Konzentrationen führen wir wie Blum et al. (1973) zurück auf Verschiedenheiten in Rasse, Gewicht und Alter der Versuchstiere. Payne et al. (1963) erzeugten

durch Infusion von Na-Oxalat sehr schnell hochgradige Hypocalcämien, beschreiben aber, dass klinische Symptome erst eintraten, als sich die Calcium-Konzentration zu normalisieren begann.

Keller et al. (1972) fanden bei 15 Kühen mit schwerer hypocalcämischer Gebärparese mit Somnolenz oder Koma eine signifikant negative Korrelation zwischen Serum-Ca-Konzentration und CPK-Aktivität und stellten die Hypothese auf, es komme zu einer hypocalcämiebedingten direkten Membranschädigung im Sinne einer vermehrten Durchlässigkeit für Enzyme. Bostedt (1973b, 1974) erwähnt später diese Möglichkeit ebenfalls, nachdem er an Kühen mit Gebärparese gegenüber normalen Kühen 24 Stunden post partum bei allen neun von ihm untersuchten Enzymen Aktivitätssteigerungen festgestellt hatte, welche zum grössten Teil, offenbar aber nicht ausschliesslich, auf Muskel- und andere Organschäden zurückzuführen sind.

Für die Überprüfung der Hypothese erzeugten wir die Hypocalcämie experimentell, so dass die in ihrem Ausmass nicht abschätzbaren Geburtstraumen als Störfaktor wegfallen. Auch liessen wir unsere Versuchstiere zwischen dem Transport in die Klinik und den Versuchen 3 bis 10 Tage ruhen, so dass sich nur noch Traumen störend auswirken konnten, welche sich die Kühe bei heftigem Zubodengehen oder bei entsprechenden Wende- oder Aufstehversuchen zugezogen haben könnten. Wir versuchten, durch besonders sorgfältiges Einstreuen und Zusammenbinden der Hintergliedmassen mit Polstermanschetten, sobald die Tiere unphysiologisch standen oder stark schwankten, dieses Risiko möglichst klein zu halten. Die rasche Erholung und das spontane Aufstehen aller Tiere innerhalb 3 Stunden nach Abbruch der Infusion beweisen, dass sich kein Tier ernsthafte Schäden zuzog. Trotzdem können wir kleinere Schäden der Muskulatur, zum Beispiel Überdehnungen und Zerreiassungen durch unphysiologische Überbelastung, nicht völlig ausschliessen.

Die von uns gefundenen signifikanten Aktivitätszunahmen der CPK akt. und der GOT sowie der knapp signifikante Anstieg der ALD traten gegen Ende und nach Abbruch der EDTA-Infusionen auf, also zur Zeit der höchstgradigen Hypocalcämien. Nach 24 Stunden zeigte die CPK akt. eine sinkende Tendenz, die GOT blieb ungefähr konstant, und nur die ALD stieg weiter an. Nach Bostedt (1974) kommt es bei Kühen mit Geburtstraumen nach dem initialen Anstieg zu weiteren, sehr deutlichen Zunahmen in den folgenden Tagen. Keller et al. (1971) zeigen, dass bei Laparotomie die CPK-Aktivität nach 24 Stunden, die der GOT und der ALD nach 72 bis 96 Stunden maximal ansteigt. Wir halten deshalb bei unseren Versuchen den Anteil der durch Traumen verursachten Enzymaktivitäten im Plasma für unbedeutend.

Kowalczyk und Mayer (1972) fanden in Muskelbiopsien von Kühen mit Gebärparese eine Abnahme des Ca- und des K-Gehalts und eine Zunahme des Na-Gehalts. Während sie daneben im Plasma ausser den herabgesetzten Ca-Konzentrationen nur unbedeutende Veränderungen fanden, beobachteten wir nach steigender Tendenz bei Abbruch der Infusion eine knapp signifikante Abnahme der K-Konzentration in der vierten Stunde nachher. Spontane Fälle

von Hypocalcämie und gleichzeitiger Hypokaliämie werden von Seidel et al. (1964) beschrieben. Auch Breazile und Williams (1967) erwähnen das Vorkommen von Hypokaliämie bei verschiedenen paretischen Zuständen. Wie bekannt ist, setzt eine tiefe extracelluläre Calcium-Konzentration die Membranpermeabilität für Natrium und Kalium herauf (Breazile und Williams, 1967). Wir haben bei Ende Infusion eine steigende Tendenz der K-Konzentration gefunden. Darin dürfte der vermehrte Austritt von intracellulärem Kalium zum Ausdruck gekommen sein. Wahrscheinlich ist der Anstieg nicht deutlicher, weil die K-Regulation beim Ruminanten besonders effektiv arbeitet (Spörri und Stünzi, 1969). Der knapp signifikante Abfall in der vierten Stunde nach Ende Infusion, bei Werten von Ca titr. zwischen 5 und 6 mg/100 ml, lässt sich mindestens teilweise erklären mit einem Wiedereinsetzen des K-Influx in die Zellen, nachdem sich bei soweit angestiegenem Ca die Membranen wieder stabilisiert haben.

Wir haben die grössten Aktivitätszunahmen bei der CPK akt. gefunden, deutliche, aber mengenmässig geringere, bei der GOT und die schwächsten bei der ALD. Dieses unterschiedliche Verhalten stimmt mit demjenigen der Molekulargewichte dieser Enzyme überein, indem das MG der CPK 81 000 beträgt (Dixon und Webb, 1966). Daraus lässt sich schliessen dass an der durch Hypocalcämie geschädigten Membran wahrscheinlich kleinere Moleküle leichter durchtreten als grössere.

Unsere Ergebnisse – zusammen mit den oben aufgeführten Tatsachen und Überlegungen – erlauben die Annahme, dass die Ursache der erhöhten Enzymaktivitäten im Plasma tatsächlich in einer hypocalcämiebedingten Erhöhung der Permeabilität der Muskelzellmembran liegen dürfte. Dabei scheint nach unseren Untersuchungen die vermehrte Durchlässigkeit für Enzyme erst unter einer Plasma-Ca-Konzentration zwischen 3 und 4 mg/100 ml einzutreten.

Wir haben während und nach Ende der EDTA-Infusion eine zeitweise signifikante Abnahme der P-Konzentration festgestellt. Dies stimmt mit den Befunden von Payne et al. (1963) und Smith und Brown (1963) überein. Auch der Verlauf der P-Konzentration während und nach der EDTA-Infusion von Smith und Brown (1963) stimmt mit unserer Kurve überein. An spontanen Fällen haben verschiedene Autoren Hypophosphatämien beschrieben, wobei die beobachteten Veränderungen von alleiniger Erniedrigung der P-Konzentration («atypische Form der Gebärparese» nach Hallgren, 1962 zit. Hofmann und El Amrousi, 1970) bis zu gleichzeitig erniedrigten Ca-, K-, P- und Mg-Werten reichen (Bostedt, 1973a; Seidel et al., 1964; Blum und Fischer, 1974).

Ramberg et al. (1967) fanden, dass innerhalb 15 Minuten, Blum et al. (1974) innerhalb von Sekunden nach Beginn einer EDTA-Infusion die Parathormonkonzentration zunahm und während der ganzen Infusionsdauer ein Mehrfaches des Ausgangswertes betrug. Daraus ergibt sich, dass das Absinken der P-Konzentration als Folge der renalen Parathormonwirkung zu verstehen ist: Durch die Hemmung der Rückresorption in den Tubuli kommt es zu einer erhöhten Phosphatausscheidung (Schneider, 1966).

Unsere Werte von Mg titr. liegen durchschnittlich 0,5 mg/100 ml über denjenigen von Mg. Dagegen liegen die Werte von Ca titr., verglichen mit den Ca-Konzentrationen 48 Stunden vor der Infusion und bei Infusionsbeginn, durchschnittlich 0,7 mg/100 ml tiefer. Die Ursache dieses Fehlers, welchen wir im Verlauf der Versuche feststellten, konnten wir nicht eruieren. Immerhin lässt sich auf Grund der Verlaufskurve von Mg titr.

eindeutig aussagen, dass die von uns gefundenen Veränderungen nicht auf einer EDTA-bedingten Hypomagnesiämie beruhen.

Die hochsignifikante Erhöhung der Blutglucose in der ersten, bei Einsetzen der Venenkatheter entnommenen Probe ist nach Sagner et al. (1968) auf die intramuskuläre Injektion von 2 ml Rompun zurückzuführen. Der von uns gefundene Glucoseanstieg während des Absinkens des Ca titr. auf Werte um 3 bis 4 mg/100 ml stimmt mit den Beobachtungen von Blum et al. (1973) überein. Auch Luthman und Jonson (1973) fanden bei Schafen einen Zusammenhang zwischen Hypocalcämie und erhöhter Glucosekonzentration, während Ramberg et al. (1967) bei langsamen Dauerinfusionen von EDTA nach 50 beziehungsweise 73 Stunden schwere Hypoglykämien fanden.

Blum et al. (1973) stellten einen hochsignifikanten Abfall der Glucosekonzentration bei paretischen Kühen während einer Infusion von Calcium fest. Dieser war verbunden mit einer Zunahme der Plasma-Insulin-Konzentration. Die gleichen Autoren bestätigen andernorts diese Hypothese der Abhängigkeit der Insulinfreisetzung von der Calciumkonzentration. Daneben führen sie, wie auch Littleclike et al. (1970), den Glucoseanstieg auf erhöhte Cortisonsekretion zurück.

Nach Blum und Fischer (1974) besteht kein Zusammenhang zwischen den ZNS-Symptomen (Koma), welche bei der Gebärdparese auftreten, und der Hyperglykämie. Unsere Resultate bestätigen diesen Befund insofern, als ZNS-Symptome bei der Rompunbedingten, sehr ausgeprägten Hyperglykämie viel weniger deutlich aufzutreten pflegen als bei einer Hypocalcämie. *Für die Praxis von Bedeutung ist die Tatsache, dass Glucoseinfusionen bei Hypocalcämie nicht indiziert sind.*

Die von uns gefundenen signifikant erniedrigten Werte für Hämatokrit, Hämoglobinkonzentrationen und Erythrocytenzahl vor dem Versuch sind unseres Erachtens auf die 24 bis 48 Stunden vorher erfolgten Transporte und geänderten Haltungsbedingungen, vor allem auch mit reduzierter Futteraufnahme, zurückzuführen.

Die durchwegs steigende Tendenz dieser Parameter während und nach der Infusion weist auf eine leichte Hämokonzentration hin. Die Ursache liegt wohl in erster Linie bei der zeitweise völlig unterbrochenen Wasseraufnahme unserer Versuchskühe.

Die mit Ausnahme der tiefen Lymphocytenzahl 48 Stunden vor dem Versuch statistisch nicht gesicherten Veränderungen im weissen Blutbild, also die Zunahme der Gesamtleukocytenzahl während der Infusion bei gleichzeitigem Absinken der Lymphocyten- und Eosinophilen-Zahlen und Ansteigen der Zahlen der stab- und segmentkernigen Neutrophilen, dürften als die von Schalm (1965) beschriebene Reaktion bei Stress, beziehungsweise NNR-Hormon-Freisetzung, betrachtet werden.

Unsere Befunde, dass es durch die Hypocalcämie zu einer QT-Verlängerung infolge einer alleinigen Verlängerung der ST-Strecke kommt, decken sich mit denjenigen von Spörri und Raggenbass (1940) und Spörri und Volkart (1957). Auch diese Autoren stellten eine nicht lineare, inverse Beziehung zwischen QT-Dauer und Ca-Konzentration, mit stärkerer Verlängerung von QT bei tieferen Ca-Werten, fest und erwähnten die Möglichkeit, aus der QT-Verlängerung auf die Ca-Konzentration zu schliessen. Nach Holzmann (1965) ist die Verlängerung der QT-Dauer durch die verlängerte ST-Strecke ein typischer Befund bei Vorliegen von Hypocalcämie.

Zusammenfassung

An acht Kühen wurde durch EDTA-Infusionen während 4 bis 8½ Stunden eine hochgradige Hypocalcämie erzeugt.

Die Auswirkungen auf klinischen Zustand, Plasma-Elektrolyt-Konzentrationen, Aktivitäten von ALD, GOT und CPK im Plasma, Blutglucose, einige hämatologische Parameter und das Elektrokardiogramm wurden untersucht.

Die wichtigsten Veränderungen bestanden in:

- signifikanten Aktivitätszunahmen der untersuchten Enzyme,
- signifikantem Absinken der P- und K-Konzentrationen,

- einem signifikanten Anstieg der Glucosekonzentration,
- einer deutlichen Verlängerung der ST-Strecke im Elektrokardiogramm.

Anhand der Resultate wird die Möglichkeit diskutiert, dass die Hypocalcämie die Permeabilität der Muskelzellmembran direkt beeinflussen und zu einem vermehrten Austritt von Enzymen führen könne.

Résumé

A l'aide d'infusions d'EDTA durant 4 à 8½ heures une sévère hypocalcémie a été provoquée chez 8 vaches.

On a examiné les effets sur l'état clinique, le taux des électrolytes plasmatiques, les activités des enzymes ALD, GOT et CPK dans le plasma, le glucose, quelques paramètres hématologiques et l'électrocardiogramme.

Les résultats les plus importants consistaient en:

- une hausse significative des activités enzymatiques
- une baisse significative des taux du phosphore et du potassium
- une hausse significative du taux du glucose
- une prolongation distincte de ST dans l'électrocardiogramme

On discute la possibilité que l'hypocalcémie influence directement la perméabilité de la membrane cellulaire musculaire, ce qui provoquerait un efflux augmenté des enzymes dans le plasma.

Riassunto

E stata provocata in 8 vacche una grave ipocalcemia con una infusione di EDTA durata da 4 a 8½ ore.

Sono state esaminate le conseguenze sullo stato clinico, il tasso degli elettroliti plasmatici, le attività enzimatiche ALD, GOT e CPK nel plasma, il glucosio, alcuni parametri ematologici e l'elettrocardiogramma.

I risultati di maggior interesse consistevano in:

- aumento significativo delle attività enzimatiche
- abbassamento significativo del tasso di fosforo e di potassio
- aumento significativo del tasso di glucosio
- evidente prolungamento del tratto ST nell'elettrocardiogramma.

Si discute la possibilità che l'ipocalcemia influenzi direttamente la permeabilità della membrana cellulare muscolare, cosa che provocherebbe un flusso aumentato degli enzimi nel plasma.

Summary

In eight cows EDTA-infusions of 4 to 8½ hours duration led to a severe hypocalcaemia.

The effects on the clinical status, on plasma electrolyte levels, plasma activities of ALD, GOT and CPK, blood glucose concentrations, some haematological parameters and the electrocardiogram were studied.

The most important alterations consisted in:

- significant increases of plasma enzyme activities,
- significant decreases of phosphorus and potassium levels,
- significant increases of glucose levels,
- distinct prolongation of the ST-duration in the ECG.

The possibility is discussed that hypocalcaemia directly influences muscle cell permeability and that this leads to an increased outflow of enzymes.

Literatur

Blum J. W., Wilson R. B. and Kronfeld D. S.: Präpartale Hyperinsulinämie und kalziumabhängige Insulinsekretion bei der Kuh. Schweiz. med. Wschr. 103, 849–852 (1973). –

Blum J. W., Fischer J. A., Schwoerer D., Hunziker W. and Eisenwanger U.: Acute parathyroid hormone response: sensitivity, relationship to hypocalcemia, and rapidity. *Endocrinol.* 95, 715–721 (1974). – Blum J. W. und Fischer J. A.: Ätiologie, Pathophysiologie und Prophylaxe der hypocalcämischen Gebärpärese des Rindes – Eine Übersicht. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 116, 603–628 (1974). – Bostedt H.: Blutserumuntersuchungen bei festliegenden Rindern in der frühpuerperalen Periode. 1. Mitteilung: Untersuchungen über den Gehalt an Calcium, anorganischem Phosphor und Magnesium im Blutserum festliegender Rinder. *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* 86, 344–349 (1973a). – Bostedt H.: Blutserumuntersuchungen bei festliegenden Rindern in der frühpuerperalen Periode. 2. Mitteilung: Untersuchungen über den Serumenzymgehalt festliegender Rinder. *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* 86, 387–392 (1973b). – Bostedt H.: Enzymaktivitäten im Blutserum von Rindern in der Zeit um die Geburt. *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* 87, 365–371 (1974). – Breazile J. E. and Williams E. I.: The role of cations in neuromuscular functions. *J. amer. vet. med. Ass.* 151, 1662–1672 (1967). – Cardinet G. H.: In: *Clinical biochemistry of domestic animals*. Editors: Kaneko J. J. and Cornelius C. E. Academic Press, New York and London (1971), p. 166. – Dixon M. and Webb E. C.: *Enzymes*. Longmans, Green and Co. Ltd. (1966). – Hofmann W. und El Amrousi S.: Untersuchungen über das Festliegen der Rinder. 2. Mitteilung: Klinische und biochemische Befunde. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 77, 73–96 (1970). Holzmann M.: *Klinische Elektrokardiographie*. 5. Aufl. (1965), p. 304. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. – Hower J., Maruhn D. und Struck H.: Kreatin-Kinase-Aktivität und Hypocalcämie. *Dtsch. med. Wschr.* 99, 14–15 (1974a). – Hower J., Struck H., Tackmann W. und Bohlmann H.-G.: Myopathie and elevated serum enzymes in a case of hypoparathyroidism. *Z. Kinderheilk.* 116, 193–196 (1974b). – Keller P., Gerber H. und Martig J.: Zum Verhalten von Serumenzymen bei Muskelschäden des Rindes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 113, 627–636 (1971). – Keller P., Martig J., Gerber H. und Pauli B.: Beitrag zum Verhalten einiger Serumenzyme bei stoffwechselbedingten Geburtsfolgekrankheiten des Rindes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 114, 157–166 (1972). – Kowalczyk D. F. and Mayer G. P.: Cation concentration in skeletal muscle of paretic and nonparetic cows. *Amer. J. vet. Res.* 33, 751–757 (1972). – Littlelike E. T., Whip S. C., Witzel D. A. and Baetz A. L.: Insulin, corticoids, and parturient paresis. In: *Parturient Hypocalcemia*. Academic Press, New York and London (1970). – Luthman J. and Jonson G.: The relationship between serum calcium and plasma non-esterified fatty acids in normal and hypocalcemic cows and sheep. *Acta vet. scand.* 13, 42–55 (1973). – Manery J. F.: Calcium and membranes. In: *Mineral metabolism*. Editors: Comar C. L. and Bronner F. Academic Press, New York and London (1969), p. 426ff. – Mayer G. P., Ramberg C. F. and Kronfeld D. S.: Hypocalcemia without paresis in cows. *J. amer. vet. med. Ass.* 149, 402–405 (1966). – Payne J. M., Sansom B. F. and Manston R.: The responses of cows to experimentally induced hypocalcemia. I. Acute experimental hypocalcemia. *Vet. Rec.* 75, 588–592 (1963). – Ramberg C. F. jr., Mayer G. P., Kronfeld D. S., Aurbach G. D., Sherwood L. M. and Potts J. T. jr.: Plasma calcium and parathyroid hormone responses to EDTA-infusion in the cow. *Amer. J. Physiol.* 213/4, 878–882 (1967). – Sagner G., Hoffmeister F. und Kroneberg G.: *Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin* (Bay Va 1470). *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 75, 565–572 (1968). – Schalm O. W.: *Veterinary hematology*. Baillière, Tindall & Cassell Ltd., London (1965), p. 440ff. – Schneider M.: *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1966), p. 388ff. – Seidel H., Schroeter J. und Kolb E.: Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Magnesium-Bestimmungen im Serum von festliegenden Rindern. *Mh. vet. Med.* 19, 926–932 (1964). – Smith V. H. and Brown W. H.: Response of some blood constituents to infusions of disodium ethylenediamine tetraacetate in intact cattle. *J. Dairy Sci.* 64, 223–226 (1963). – Spörri H.: Der Einfluss der Tuberkulose auf das Elektrokardiogramm. *Arch. wiss. prakt. Tierheilk.* 79, 1–57 (1944). – Spörri H. und Raggenbass A.: Der Einfluss der Calciumtherapie der Gebärpärese auf das Elektrokardiogramm. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 82, 325–332 (1940). – Spörri H. und Volkart J.: Untersuchungen über den Calciumgehalt des Blutes, die Calciumausscheidung im Harn und das Elektrokardiogramm bei der Gebärpärese des Rindes. *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* 70, 261–280 (1957). – Spörri H. und Stünzi H. (Herausgeber): *Pathophysiologie der Haustiere*. Paul Parey, Berlin und Hamburg (1969), p. 333. – Stoner R. E., Williams J. B., Connor T. B. and Brager S. H.: Inverse relationship between serum calcium concentration and serum lactic dehydrogenase activity. *Metabolism* 20, 464–473 (1971). – Todd J. R.: The determination of calcium and magnesium in blood serum by direct titration. *Brit. vet. J.* 115, 86–89 (1959).