

Aus der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstände: Prof. Dr. W. Klee und Prof. Dr. H. Zerbe

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. R. Mansfeld

**Untersuchungen zur Wirksamkeit von Florfenicol (Nuflor® Minidose) zur  
Metaphylaxe von Enzootischer Bronchopneumonie in einem  
Fressererzeugerbetrieb**

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

vorgelegt von  
Sebastian Rolf Felkel

aus  
München

München 2010

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Mansfeld

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Klee

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

Meiner Familie,

Werner und Reinhard

## Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	1
2 Literatur	2
2.1 Enzootische Bronchopneumonie (EBP) der Rinder	2
2.1.1 Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge des Rindes	3
2.1.2 Multifaktorielle Ätiologie und Pathogenese der EBP	4
2.1.2.1 Nichtinfektiöse Faktoren	6
2.1.2.2 Virale Erreger	7
2.1.2.3 Bakterielle Erreger	11
2.1.2.4 Andere mikrobielle Erreger	14
2.1.3 Klinisches Bild	14
2.1.4 Diagnose	16
2.1.5 Differentialdiagnosen	16
2.1.6 Bekämpfung der EBP	17
2.1.6.1 Therapie	18
2.1.6.2 Prophylaxe	18
2.1.6.3 Metaphylaxe	19
2.2 Florfenicol	20
2.2.1 Struktur	22
2.2.2 Pharmakodynamik	23
2.2.3 Pharmakokinetik	23
2.2.4 Nebenwirkungen	23
2.2.5 Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation boviner Atemwegserreger	24
2.3 Tulathromycin	25
2.3.1 Struktur	25
2.3.2 Pharmakodynamik	26
2.3.3 Pharmakokinetik	27
2.3.4 Nebenwirkungen	28
2.3.5 Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation boviner Atemwegserreger	28

---

2.4	Die Akute-Phase-Reaktion	29
2.4.1	Akute-Phase-Proteine	31
2.4.2	Haptoglobin	32
3	Material und Methoden	35
3.1	Material	35
3.1.1	Versuchsbetrieb	35
3.1.2	Tiergut	36
3.2	Methoden	36
3.2.1	Behandlungsgruppen	36
3.2.2	Ausschluss von Tieren aus der Studie	38
3.2.3	Versuchsgruppe	38
3.2.4	Kontrollgruppe	39
3.2.5	Bestimmung der Lebendmasse der Tiere	39
3.2.6	Klinische Untersuchungen und Behandlungsregime	40
3.2.7	Versuchszeitraum und Untersuchungsintervall	45
3.2.8	Dokumentation der Nebenwirkungen	46
3.2.9	Blutentnahme	46
3.2.10	Haptoglobinbestimmung	47
3.3	Statistische Methoden	47
4	Ergebnisse	49
4.1	Tierzahlen	49
4.2	Erfolg der Metaphylaxe	49
4.3	EBP-Inzidenz	50
4.4	Dauer der EBP-Erkrankung	51
4.5	Vergleich der Lebendmasseentwicklung	52
4.5.1	Lebendmasseentwicklung im Untersuchungszeitraum	52
4.5.2	Tägliche Zunahme von Wägetermin zu Wägetermin im Untersuchungszeitraum	53
4.5.3	Tägliche Zunahme im Zeitraum Tag 60 bis zum Verkaufstag der Tiere	55
4.5.4	Tägliche Zunahme im Zeitraum Tag 1 bis zum Verkaufstag der Tiere	56
4.6	Vergleich des Haptoglobin-Serum-Spiegels	57
4.6.1	Haptoglobin-Serum-Spiegel vor Anwendung der Ausschlusskriterien zu Beginn der Studie	57

---

4.6.2	Haptoglobin-Serum-Spiegel nach Anwendung der Ausschlusskriterien	58
4.7	Nebenwirkungen der metaphylaktischen Behandlung	60
4.7.1	Anzahl der Tiere mit Nebenwirkungen	60
4.7.2	Dauer der Nebenwirkungen	62
4.8	Auftreten von respiratorischer Symptomatik und Durchfall	64
4.9	Vergleich des Haptoglobin-Serum-Spiegels zwischen den vor der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tieren mit den vor der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tieren	64
4.10	Vergleich der Haptoglobin-Serum-Spiegel zu verschiedenen Zeitpunkten der nach der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere mit denen der nach der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere	65
4.11	Ergebnis der Poweranalyse	67
5	Diskussion	68
5.1	Diskussion der Methoden	68
5.1.1	Tiere und Gruppeneinteilung	68
5.1.2	Metaphylaktische Behandlung, klinische Untersuchung, Blutentnahme und Haptoglobinbestimmung	69
5.1.3	Poweranalyse	70
5.2	Diskussion der Ergebnisse	70
5.2.1	Erfolg der Metaphylaxe	70
5.2.2	Morbiditätsraten	71
5.2.3	Dauer der EBP Erkrankung	72
5.2.4	Lebendmasseentwicklung	73
5.2.5	Haptoglobin-Serum-Spiegel in den Behandlungsgruppen	75
5.2.6	Nebenwirkungen der metaphylaktischen Behandlung	78
5.2.7	Auftreten von respiratorischer Symptomatik und Durchfall	79
5.2.8	Haptoglobin-Serum-Spiegel der an EBP erkrankten Tiere und der nicht an EBP erkrankten Tiere	80
5.2.9	Schlussfolgerungen	81
6	Zusammenfassung	82
7	Summary	83
8	Literaturverzeichnis	84
9	Anhang	102
11	Danksagung	104

**Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen**

Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
APP	Akute-Phase-Protein(e)
APR	Akute-Phase-Reaktion
BHV <sub>1</sub>	Bovines Herpes-Virus-1
BRSV	Bovines Respiratorisches Syncytial-Virus
BVDV	Bovines Virus-Diarrhoe-Virus
d	Tag(e)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EBP	Enzootische Bronchopneumonie der Rinder
et al.	Und andere (et alii)
ggr.	Geringgradig
<i>H. somni</i>	<i>Histophilus somni</i>
IBR	Infektiöse Bovine Rhinotracheitis
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
LM	Lebendmasse
log	Logarithmus
LPS	Lipopolysaccharid
<i>M. bovis</i>	<i>Mycoplasma bovis</i>
<i>M. haemolytica</i>	<i>Mannheimia haemolytica</i>
MAT	Milchaustauscher
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium-Ionen
N	Grundgesamtheit der Stichprobe
n	Tierzahl
NSAID	Nicht-steroidales Antiphlogistikum
obB.	Ohne besonderen Befund
<i>P. multocida</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
pH	-log [H <sup>+</sup> ]
PI-Tier	Persistent infiziertes Tier
PI <sub>3</sub> V	Parainfluenza-3-Virus
Q <sub>0,25</sub>	1. Quartil
Q <sub>0,75</sub>	3. Quartil

---

s	Standardabweichung
t	Zeit
Tab.	Tabelle
MR	Mischration
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
vgl.	Vergleiche
$\bar{x}$	Arithmetischer Mittelwert
$X_{\max}$	Maximalwert
$X_{\min}$	Minimalwert



**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Ursache–Wirkungs-Relationen: Enzootische Bronchopneumonie der Rinder (modifiziert nach WIZIGMANN et al., 1976; WILKINS et al., 2002; KRIEBEL, 2007; MAYR, 2007).....	5
Abb. 2:	Strukturformeln von Chloramphenicol, Thiamphenicol und Florfenicol (modifiziert nach ADAMS et al., 1987).....	22
Abb. 3:	Strukturformeln der Isomere A und B des Tulathromycins (nach NOWAKOWSKI et al., 2004) .....	26
Abb. 4:	Lage und Aufteilung der Stallfläche.....	37
Abb. 5:	Anzahl der EBP-Erkrankungsfälle nach der Metaphylaxe in den beiden Behandlungsgruppen.....	51
Abb. 6:	Vergleich der Erkrankungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum Tag 4 bis einschließlich Tag 21 .....	52
Abb. 7:	Tägliche Zunahme der Behandlungsgruppen von Wägetermin zu Wägetermin im Untersuchungszeitraum .....	55
Abb. 8:	Haptoglobin-Serum-Spiegel vor Anwendung der Ausschlusskriterien am Studientag 1 .....	57
Abb. 9:	Haptoglobin-Serum-Spiegel in den Behandlungsgruppen nach Anwendung der Ausschlusskriterien.....	59
Abb. 10:	Anzahl der Tiere mit Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle in den Behandlungsgruppen.....	60
Abb. 11:	Verteilung der beobachteten Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle nach der metaphylaktischen Behandlung in den beiden Behandlungsgruppen.....	61
Abb. 12:	Durchschnittliche Dauer der beobachteten Nebenwirkungen im Bereich der Injektionsstelle über den Zeitraum von 13 Tagen nach der metaphylaktischen Behandlung in den Behandlungsgruppen (arithmetische Mittelwerte).....	62
Abb. 13:	Haptoglobin-Serum-Spiegel der nach der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere und der nach der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere.....	67

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Vergleich Rinderlunge - Pferdelunge (nach ALTMANN und DITTMER, 1971) .....3
Tab. 2:	Durchschnittliche Menge und Konzentration der MAT-Tränke pro Kalb und Tag .....35
Tab. 3:	Wägetermine.....39
Tab. 4:	Parameter, die als <i>grippeartige Parameter</i> zusammengefasst berücksichtigt wurden und deren numerische Codes addiert den Score A ergeben.....41
Tab. 5:	Parameter, die als <i>andere klinische Parameter</i> zusammengefasst berücksichtigt wurden und deren numerische Codes addiert den Score B ergeben .....42
Tab. 6:	Versuchszeitraum und Untersuchungsintervall.....45
Tab. 7:	Zeitpunkte der Blutentnahme zur Bestimmung des Haptoglobin-Serum-Spiegels..46
Tab. 8:	EBP-Erkrankungsfälle nach der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3, im Zeitraum der täglich durchgeführten klinischen Untersuchungen der Tiere bis einschließlich Tag 19 .....50
Tab. 9:	Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 1. Wägung (Tag 1) bis 4. Wägung (Tag 60).....53
Tab. 10:	Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 1. Wägung (Tag 1) bis 2. Wägung (Tag 22).....53
Tab. 11:	Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 2. Wägung (Tag 22) bis 3. Wägung (Tag 42) .....54
Tab. 12:	Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 3. Wägung (Tag 42) bis 4. Wägung (Tag 60) .....54
Tab. 13:	Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 4. Wägung (Tag 60) bis zur Wägung am Verkaufstag des einzelnen Tieres .....56
Tab. 14:	Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 1. Wägung (Tag 1) bis zur Wägung am Verkaufstag des einzelnen Tieres ( $\bar{x} = 109$ . Tag; $s = \pm 19,4$ Tage) .....56
Tab. 15:	Haptoglobin-Serum-Spiegel [mg/ml] der Tiere nach Anwendung der Ausschlusskriterien.....58
Tab. 16:	Anzahl der Tiere mit Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle in den Behandlungsgruppen.....60
Tab. 17:	Häufigkeiten der beobachteten Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle nach der metaphylaktischen Behandlung .....61

---

Tab. 18:	Größe [mm] der beobachteten Schwellungen im Bereich der Injektionsstelle über den Zeitraum von 13 Tagen nach der Applikation von Florfenicol in der Versuchsgruppe.....	62
Tab. 19:	Befunde der lokalen Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle 13 Tage nach der metaphylaktischen Behandlung in der mit Florfenicol behandelten Gruppe (Tag 16) .....	63
Tab. 20:	Größe [mm] der beobachteten Schwellungen im Bereich der Injektionsstelle 13 Tage nach der metaphylaktischen Behandlung in der mit Florfenicol behandelten Gruppe (Tag 16) .....	63
Tab. 21:	Anzahl der Tiere, die während des Versuches an Durchfall und an EBP erkrankten .....	64
Tab. 22:	Haptoglobin-Serum-Spiegel [mg/ml] der vor der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere und der vor der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere.....	65
Tab. 23:	Haptoglobin-Serum-Spiegel [mg/ml] der nach der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere und der nach der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere ....	66

## 1 Einleitung

Die Enzootische Bronchopneumonie der Rinder (EBP) stellt eine klassische Faktorenkrankheit dar, die weltweit zu den Hauptursachen für Verluste bei Kälbern und Junggrindern in Mastbetrieben zählt (NORSTROEM et al., 2000; SMITH, 2000; CALLAN und GARRY, 2002; LEKEUX, 2006; SNOWDER et al., 2006; ENGELS, 2009; SCHNEIDER et al., 2009). Neben Totalverlusten werden hohe wirtschaftliche Einbußen vor allem durch Verminderung der Tageszunahmen, Aufwendungen für tierärztliche Behandlung und Mehrkosten für Futter und Haltung verursacht (WIZIGMANN et al., 1976; VAN DER FELS-KLERX et al., 2002).

Da bakterielle Sekundärinfektionen allgemein als Hauptursache der häufig schweren Schädigungen des Respirationstraktes angesehen werden, kommt der Auswahl eines geeigneten Antiinfektivums große Bedeutung zu. Florfenicol stellt ein wirksames Breitspektrumantibiotikum dar, das erfolgreich zur therapeutischen Bekämpfung der EBP eingesetzt wird (HÜTT und GOOSSENS, 2001; ASLAN et al., 2002; SHIN et al., 2005; CATRY et al., 2008). Durch die Erweiterung der Zulassung auf den metaphylaktischen Einsatz wird die Minimierung der verabreichten Medikamentenmenge gefördert und durch die parenterale Applikation werden effektive Wirkstoffkonzentrationen über einen ausreichend langen Zeitraum sichergestellt. In dieser Studie wird die metaphylaktische Wirksamkeit der neu eingeführten Formulierung von Florfenicol (Nuflor<sup>®</sup> Minidose) im Vergleich zu einem etablierten Verfahren, Tulathromycin (Draxxin<sup>®</sup>), in einem Fresserzuegerbetrieb bestimmt. Zusätzlich wird zu 5 Zeitpunkten die Konzentration des Entzündungsproteins Haptoglobin festgestellt und mit der respiratorischen Symptomatik in Beziehung gesetzt. Haptoglobin stellt ein Akute-Phase-Protein dar, das nach den Ergebnissen von unterschiedlichen Studien als geeigneter Parameter angesehen wird, subklinisch erkrankte Tiere zu erfassen (PETERSEN et al., 2004; PETERSEN et al. 2005; ANGEN 2009). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es festzustellen, ob sich die Wirksamkeit der metaphylaktischen Behandlung mit Florfenicol gegenüber einem etablierten Verfahren unter Verwendung von Tulathromycin unterscheidet. Dafür werden die Erkrankungsraten, die Erkrankungsdauer und die körperliche Entwicklung in beiden Behandlungsgruppen festgestellt und miteinander verglichen. Außerdem soll untersucht werden, ob das Akute-Phase-Protein Haptoglobin einen geeigneten Indikator darstellt, um sowohl subklinisch als auch klinisch erkrankte Kälber von gesunden zu unterscheiden. Damit würde ein frühzeitiger Therapiebeginn ermöglicht, der insbesondere bei der EBP häufig über Behandlungserfolg und Misserfolg entscheidet (KASKE, 2006; STÖBER, 2006).

## 2 Literatur

### 2.1 Enzootische Bronchopneumonie (EBP) der Rinder

Als klassische Faktorenkrankheit, die in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung gewonnen hat (NORSTROEM et al., 2000; SMITH, 2000; CALLAN und GARRY, 2002; LEKEUX, 2006; SNOWDER et al., 2006; ENGELS, 2009; SCHNEIDER et al., 2009) betrifft die EBP vor allem Kälber und Jungrinder ab einem Alter von 3 Wochen bis zu 1 Jahr (KASKE, 2006): Erwachsene Tiere erkranken nur selten an der EBP (RADEMACHER, 2007). Dies hängt sowohl mit der Prädisposition des bovinen Respirationstraktes zusammen (ALTMANN und DITTMER, 1971; KRON, 2003; STÖBER, 2006), als auch mit dem Strukturwandel in der Rinderproduktion in den letzten Jahrzehnten. Mit zunehmender Intensivierung der Haltungsbedingungen änderten sich auch die Krankheitsbilder in den Tierbeständen. Während bis vor einigen Jahrzehnten monokausale Erkrankungen dominierten, die sich ätiologisch einheitlich durch spezifische, kontagiöse Pathogene charakterisieren lassen (zum Beispiel die Rinderpest, Maul- und Klauenseuche), sind diese Erkrankungen aufgrund stetiger Verbesserung der Wirksamkeit von Präventivmaßnahmen in den Industrieländern im Gegensatz zu multifaktoriellen Erkrankungen in den Hintergrund getreten. Bei den multifaktoriell bedingten Erkrankungen spielen der Stress der Tiere und die damit verbundene Immunsuppression eine entscheidende Rolle, die es den vor allem fakultativ pathogenen Erregern ermöglicht, die Erkrankung zu provozieren. Da bei der EBP eine Vielzahl verschiedener Erreger beteiligt ist, stellen sich die Symptome eher unspezifisch dar, meist als Bronchopneumonie unterschiedlichen Schweregrades. Die Epidemiologie der multifaktoriellen Krankheiten ist relativ gut vorhersagbar, da diese in der Regel synchron zu typischen Produktionsabläufen im Bestand auftreten, im Allgemeinen immer dann, wenn der Stress für die Tiere besonders groß ist (WILKINS et al., 2002). Deshalb werden bei der EBP klassischerweise 2 Formen unterschieden:

1. Die saisonal bedingte Form wird ausgelöst durch Unzulänglichkeiten des Mikroklimas bei der Stallhaltung und tritt vermehrt zu Beginn und während der kalten Jahreszeit auf. Diese Form betrifft im Stall gehaltene Rinder aller Produktionszweige und Altersklassen, sie wird jedoch vermehrt in Aufzuchtbetrieben angetroffen. 1 - 2 Wochen nach der respiratorischen Belastung kommt es zum klinischen Ausbruch der Krankheit, häufig in Form von wochenlangen Durchseuchungen. Die Morbidität kann > 80 % betragen. In Abhängigkeit von Therapiemaßnahmen und Begleitumständen liegt die Letalität zwischen < 5 % und > 20 % (STÖBER, 2006).

2. Die unabhängig von der Jahreszeit auftretende Form ist immer dann anzutreffen, wenn die Rinder außerordentlichen Belastungen ausgesetzt sind (zum Beispiel bei Vermarktung, Futterumstellung, Umgruppierung, Transport). Betroffen sind hauptsächlich Mastkälber und Jungrinder in Zukaufsbetrieben, bei denen sich die Erkrankung in der Regel in den ersten drei bis vier Wochen nach Zukauf klinisch manifestiert (*crowding*-assoziierte Form) (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007).

### 2.1.1 Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge des Rindes

Im Vergleich zu den Lungen anderer Säugetiere weist die Lunge des Rindes einige Besonderheiten auf, die diese Spezies besonders anfällig für Atemwegserkrankungen machen. Zur Verdeutlichung sind einige Eigenschaften der Rinder- und Pferdelage gegenübergestellt (Tabelle (Tab.) 1).

**Tabelle 1:** Vergleich Rinderlunge - Pferdelage (nach ALTMANN und DITTMER, 1971)

	<b>Rind</b>	<b>Pferd</b>
Körpermasse [kg]	500	500
Relative Lungenmasse [%]	0,5	0,7
Lungenvolumen [ml]	12.400	42.000
Atemzugvolumen [ml]	3.600	6.000
In Ruhe genutztes Lungenvolumen [%]	29	14,3
Mittlere Atemfrequenz / min	30	11

Die Lungenreifung beginnt beim Rind ca. 4 Wochen post natum und ist erst mit Ende des 1. Lebensjahres abgeschlossen (MAHLKOW-NERGE, 2008). Aus dieser langsam fortschreitenden Lungenreifung der Kälber resultiert eine entsprechend geminderte Abwehrkraft (geringer Gehalt an Lysozym, geringe Makrophagendichte) (STÖBER, 2006). Zudem ist die Größe der Rinderlunge im Vergleich zur Körpermasse gering. Erschwerend kommt hinzu, dass die Alveolen im Vergleich zu anderen Säugetieren nur von einer geringen Zahl von Blutgefäßen umgeben sind, wodurch die Möglichkeit des Gasaustausches eingeschränkt ist. Um dennoch eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff zu erzielen, muss die gesamte Lungenfläche ständig belüftet werden. Die bereits im Ruhezustand recht hohe Atemfrequenz resultiert aus dem im Vergleich zur Körpermasse relativ geringen Atemzugvolumen. Bereits leichte, sowohl körperliche als auch metabolische Belastungen führen aufgrund des geringen Reservevolumens zu einem Anstieg der Atemfrequenz, wodurch die Lunge gegenüber allen in der Atemluft enthaltenen Noxen stärker

exponiert wird. Die strukturell stark gegliederte und segmentierte Lunge begünstigt zudem die Entstehung von interstitiellen Emphysemen und Atelektasen (KRON, 2003; MAHLKOWNERGE, 2008; STÖBER, 2006).

## 2.1.2 Multifaktorielle Ätiologie und Pathogenese der EBP

Als multikausal bedingte und polyfaktoriell ausgelöste infektiöse Faktorenkrankheit sind für das Zustandekommen der klinisch fassbaren EBP die Wechselbeziehungen zwischen folgenden 3 Komponenten verantwortlich:

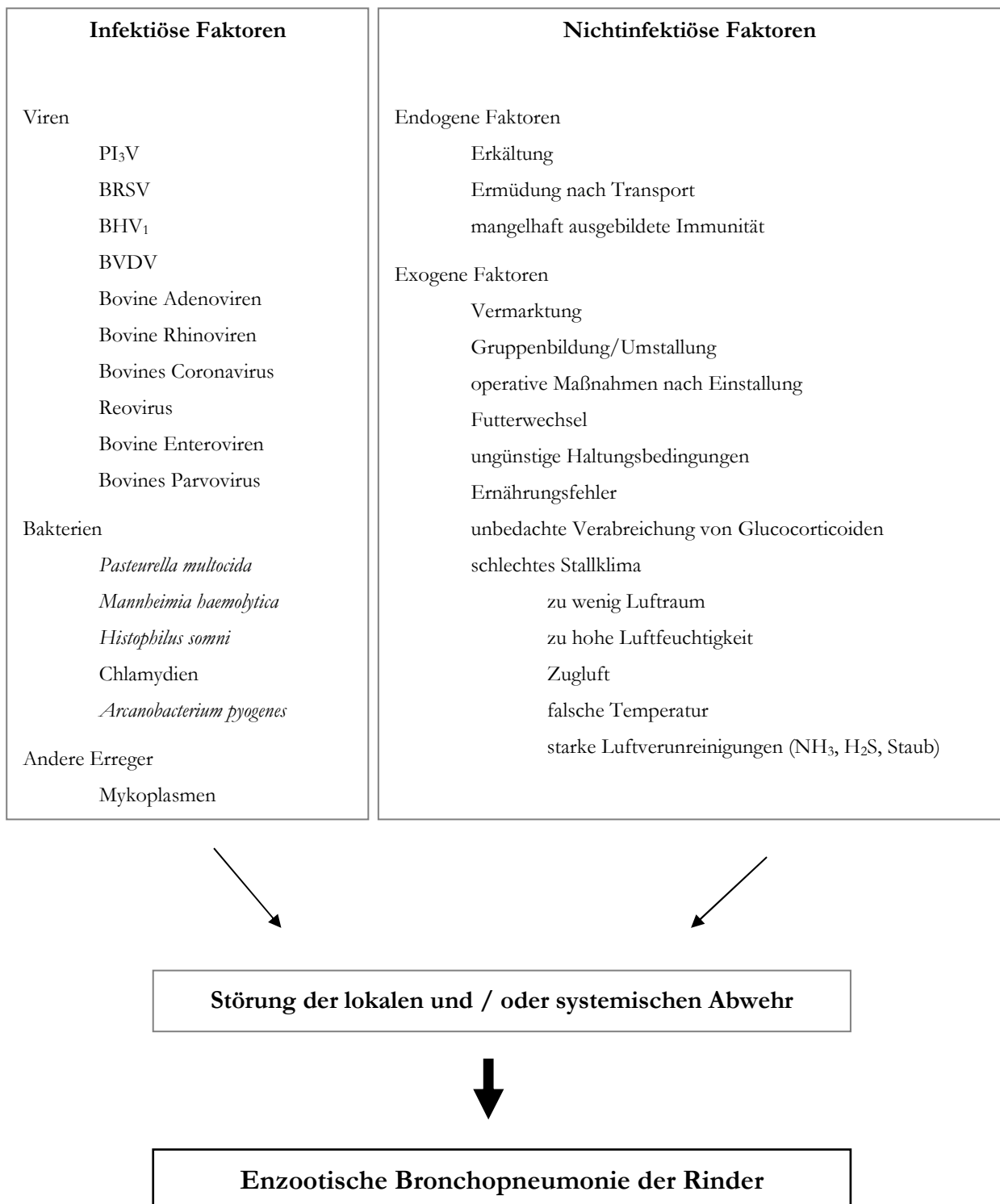
- Umwelt
- Individuum
- Pathogene

Eine Komponente allein ist nicht in der Lage das Krankheitsgeschehen auszulösen. Bei den beteiligten Erregern handelt es sich vorwiegend um ubiquitäre, opportunistische Keime, die auch bei gesunden Individuen nachgewiesen werden können. Der Ausbruch der Krankheit ist durch synergistische und antagonistische Wechselbeziehungen innerhalb dieser drei Komponenten gekennzeichnet (BOWLAND und SHEWEN, 2000; LEKEUX, 2006; STÖBER, 2006; MAYR, 2007; SNOWDER, 2008).

Die patientenbedingten Risikofaktoren lassen sich nach LEKEUX (1993) weiter unterteilen in:

- Reifegrad des Respirationsapparates
- Funktionelle Widerstandskraft des Respirationsapparates
- Allgemeinzustand des Tieres
- Immunstatus des Tieres

Abbildung (Abb.) 1 soll die beim Zustandekommen der EBP der Rinder relevanten Ursache–Wirkungs-Relationen veranschaulichen.



**Abbildung 1:** Ursache–Wirkungs-Relationen: Enzootische Bronchopneumonie der Rinder (modifiziert nach WIZIGMANN et al., 1976; WILKINS et al., 2002; KRIEBEL, 2007; MAYR, 2007)



### 2.1.2.1 Nichtinfektiöse Faktoren

Den nichtinfektiösen Faktoren wird in der Fachliteratur die entscheidende Rolle für die Entstehung der EBP zugeschrieben (WILKINS et al., 2002; RADEMACHER, 2007). Diese ist in der direkten oder stressbedingten Schwächung der Infektionsabwehr des Wirtsorganismus begründet (STÖBER, 2006; MITCHELL et al., 2008). Ein hoher Schadgasgehalt der Stallluft (Schwefelwasserstoff ( $H_2S$ ) und Ammoniak ( $NH_3$ )) beispielsweise behindert die mukoziliäre Aktivität und beeinträchtigt dadurch die Reinigung des Respirationsepithels (STÖBER, 2006). Stress bedingt im Organismus eine erhöhte Glucocorticoidausschüttung, die zur Hemmung des phagozytären Systems und zu verminderter Immunglobulinbildung führt (SCHLENKER und LYHS, 1991), wodurch das Haften und die Vermehrung der respironoziven Pathogene ermöglicht und begünstigt werden (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007). Die Anzahl der am Geschehen und an der Entstehung der EBP beteiligten nichtinfektiösen Faktoren ist sehr groß, aus epidemiologischer Sicht kann man sie in endogene und exogene Faktoren unterteilen.

Unter den endogenen Faktoren ist besonders die aufgrund morphologischer und physiologischer Eigenschaften bedingte Disposition der Rinderlunge zu infektionsbedingten Erkrankungen hervorzuheben (siehe Kapitel 2.1.1) (STÖBER, 2006).

Wegen der besonderen immunologischen Verhältnisse beim Rind hängt die Abwehrkraft der Kälber maßgeblich von den über das Kolostrum aufgenommenen maternalen Antikörpern ab.

Zur Ausbildung einer leistungsfähigen Immunität ist insbesondere die ausreichende Versorgung des Kalbes mit Kolostrum des Muttertieres am ersten Lebenstag von Bedeutung (VAN DER FELS-KLERX et al., 2000; RADEMACHER, 2007). Ferner spielen endogene Stressoren, wie hormonelle Dysfunktion und eine mangelhaft ausgebildete Immunität bei der Entstehung der EBP eine Rolle (STÖBER, 2006; THOMSON und WHITE, 2006; MAYR, 2007) (Abb. 1).

Bei den die Entstehung der EBP begünstigenden exogenen Faktoren handelt es sich um suboptimale Haltungsfaktoren, die sich negativ auf die Gesundheit und den Immunstatus der Kälber auswirken. Mängel des Stallklimas wie hohe Luftfeuchtigkeit, hoher Gehalt an Schadgasen in der Stallluft ( $NH_3$  und  $H_2S$ ) und hohe Staubbelastung, zum Beispiel bedingt durch schlechte Luftaustauschvorrichtungen (Ventilation) (VAN DER FELS-KLERX et al., 2000), schädigen entweder direkt den bovinen Respirationstrakt oder begünstigen durch stressbedingte Immunsuppression das Haften und Vermehren von infektiösen Noxen (CALLAN und GARRY, 2002; SNOWDER et al., 2006).

Ebenso wirken sich Zugluft, mangelhafte Stallhygiene, eine hohe Belegungsichte und Fütterungsfehler negativ auf die Abwehrlage der Kälber aus (HODGSON et al., 2005; STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007).

Bei der *crowding*-assoziierten Form der EBP kommen Stressoren wie Einfangen und Festhalten (*handling*), Transport, Zusammenbringen von Tieren aus unterschiedlichen Herkunftsbetrieben und Adaption an die neuen sozialen Verhältnisse für den Ausbruch der Krankheit begünstigend hinzu (VAN DER FELS-KLERX et al., 2000; CALLAN und GARRY, 2002; STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007).

VAN DER FELS-KLERX et al. (2000) stellten bei ihren Untersuchungen fest, dass die Gewichtung der einzelnen Faktoren mit dem Alter der Kälber korreliert. Bei 0 - 3 Monate alten Kälbern traten die meisten schweren EBP-Fälle bei den Tieren auf, die am ersten Lebenstag keine ausreichende Menge an Kolostrum erhalten hatten. Bei den Kälbern im Alter von 3 - 6 Monaten spielte die Exposition einer neuen Antigenvielfalt durch Zukauf von Tieren aus anderen Beständen die größte Rolle.

### 2.1.2.2 Virale Erreger

Unter dem Einfluss der durch die endogenen und exogenen Faktoren bedingten Schwächung der körpereigenen Infektionsabwehr kommt es zum Haften und zur Proliferation der Erreger im Organismus. Dabei kommt den Viren eine wegbereitende Rolle zu, die durch „Vorschädigung“ der lokalen und systemischen Infektionsabwehr bedingt ist (GERSHWIN et al., 2005). Die beim Zustandekommen der EBP beteiligten viralen Noxen lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

Viren, die auch monokausal ein relativ spezifisches Krankheitsbild auslösen können (Parainfluenza-3-Virus (PI<sub>3</sub>V), Bovines Virus-Diarrhoe-Virus (BVDV), Bovines Herpes-Virus-1 (BHV<sub>1</sub>), Bovines Respiratorisches Syncytial-Virus (BRSV)) und Viren, die vor allem an Mischinfektionen beteiligt sind, zum Teil fakultativ pathogen sind und in der Regel nicht oder nur selten in der Lage sind, als alleinige Erreger respiratorische Symptome auszulösen (RADEMACHER, 2007). Zu dieser genannten Gruppe findet man in der Fachliteratur eine Vielzahl unterschiedlicher viraler Noxen, die je nach Autor oder Behandlungsgruppe differiert. Häufig werden aus an EBP erkrankten Rindern Adenoviren, Reoviren, Rhinoviren und Coronaviren isoliert (WILKINS et al., 2002; STÖBER, 2006).

Die meisten Viren siedeln sich primär im oberen Respirationstrakt des Tieres an, von wo aus sie lokal vor allem die nicht-zellgebundenen Abwehrfunktionen der Schleimhäute und die systemische Infektionsabwehr des Wirtes schwächen. Dadurch ermöglichen sie es weiteren Pathogenen, vor allem Bakterien, in den unteren Respirationstrakt zu gelangen und sich dort zu vermehren (ZECCHINON et al., 2005). Die im Folgenden dargestellten viral bedingten pathologischen Veränderungen sind verantwortlich für katarrhalisch-entzündliche Prozesse der

Schleimhäute der luftführenden sowie gasaustauschenden Bereiche des Respirationstraktes (GONZALEZ und MAHESWARAN, 1993; MOSIER et al., 1992; WEEKLEY et al., 1998; STÖBER, 2006):

- Dezimierung der Surfactantschicht
- Verminderung der mikrobiziden Wirkung der Schleimhautkomponenten wie zum Beispiel Lysozym
- Zellyse von Pneumocyten und Endothelzellen
- Hemmung der mukoziliären Clearance durch Lyse der Epithelzellen und deren Zilien
- Hemmung der alveolären Clearance durch Schädigung der Alveolarmakrophagen

Bei dem **BRSV** handelt es sich um ein behülltes Virus der Subfamilie Pneumovirinae aus der Familie der Paramyxoviridae. Das Virus ist auf der ganzen Welt verbreitet, die serologische Prävalenz in deutschen Rinderbeständen beträgt 60 - 80 % (FREY, 2003a), wobei die Infektion grundsätzlich Rinder aller Altersstufen betrifft. Zur klinischen Manifestation kommt es vor allem bei Kälbern im Alter von bis zu 6 Monaten (GERSHWIN et al., 2000) nach einer Inkubationszeit von 3 bis 5 Tagen (BELKNAP, 1993). Die Letalität beträgt bis zu 20 %, vermehrte Krankheitsausbrüche werden während der kalten Jahreszeit beobachtet (FREY, 2003a; STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007). Das Fehlen der Ausbildung einer belastbaren Immunität nach überstandener Erstinfektion sowie klinisch inapparent infizierte Tiere begünstigen die Viruspersistenz im Bestand, was erneute Krankheitsausbrüche ermöglicht, die meist durch eine mildere Symptomatik gekennzeichnet sind (FREY, 2003a; STÖBER, 2006). Der Verlauf einer Infektion mit dem BRSV ist aus klinischer Sicht nicht einheitlich, weshalb subklinische, milde und schwere Formen unterschieden werden (PIRIE et al., 1981; RADEMACHER, 2007).

Bei der milden, gutartigen Form mit leichter respiratorischer Symptomatik erholen sich die Tiere in der Regel nach 2 bis 3 Tagen (BAKER et al., 1997). Die schwere, bösartige Verlaufsform geht mit schwerer Bronchopneumonie einher, deren Leitsymptomatik durch hochgradige Atemnot gekennzeichnet ist. Hierbei spielt die sekundäre Infektion mit Bakterien eine untergeordnete Rolle (ELLIS et al., 1966; KIMMAN et al., 1989b; BRYSON, 1993). Die Pathogenese der bösartigen Verlaufsform ist bisher weitgehend ungeklärt. Es wird eine allergische Immunreaktion vermutet (RADEMACHER, 2007; STÖBER, 2006), da in den Lungen infizierter Tiere wesentlich größere Mengen an degranulierten Mastzellen anzutreffen sind als bei gesunden (KIMMAN et al., 1989c).

Die Tiere infizieren sich auf aerogenem Weg. Nach einer primären Virusvermehrung erfolgt auf lympho-hämatogenem und kanalikulärem Weg die Ausbreitung in die Lungenalveolen (FREY, 2003a). Das Virus befällt die Epithelzellen der Luftwege und der Alveolarzellen und führt

schließlich zum Verlust des Flimmerepithels im Respirationstrakt (BAKER et al., 1997; STÖBER, 2006). Aufgrund der veränderten Oberflächenstruktur der infizierten Zellen kommt es zur Aktivierung der Komplementkaskade, deren Komponenten auf hämatogenem Weg in der Lunge verteilt werden (KIMMAN et al., 1989a). Durch die folgende Degranulation der Mastzellen wird Histamin freigesetzt, welches über die Bindung an spezifische Rezeptoren der Lunge zu Spasmen in den luftführenden Atemwegen führt. Es entwickeln sich Emphyse und durch die Erweiterung der Venolen wird die Entstehung von Lungenödemen begünstigt (KIMMAN et al., 1989a).

Die Hypothese der Beteiligung eines allergischen Geschehens bei der schweren Verlaufsform wird durch die relativ guten Erfolge einer frühzeitig eingeleiteten „antiallergischen“ Therapie gestärkt, was bei der Medikation berücksichtigt werden sollte (RADEMACHER, 2007).

Der direkte Nachweis des Virus gelingt nicht immer und wird mittels Immunfluoreszenztest aus Schleimhautzellen des Respirationstraktes oder aus Organmaterial durchgeführt. Der serologische Nachweis hat keine Aussagekraft, da die Prävalenz an Antikörpern auch unter Rindern, die nie an BRSV erkrankten, hoch ist (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007).

Wie das BRSV stammt auch das **PI<sub>3</sub>V** aus der Familie der Paramyxoviridae und stellt nach STÖBER (2006) das wichtigste infektiöse Agens der leichteren, „viral“-katarrhalischen Form der EBP dar. Der Durchseuchungsgrad der hiesigen Rinderpopulation ist mit bis zu 90 % (WIZIGMANN, 1971) sehr hoch. Das Virus befällt das Flimmerepithel des Respirationstraktes und verursacht neben klinisch inapparenten Infektionen auch Entzündungen der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes. Durch Befall der Alveolen werden Pneumonien ausgelöst, die ohne bakterielle Sekundärinfektion einen milden Verlauf nehmen. Durch Nekrose der Zellen kommt es zur Entstehung eines serofibrinösen Exsudates in den Luftwegen (STÖBER, 2006).

Das **BHV<sub>1</sub>** ist Auslöser einer selbstständigen respiratorischen Erkrankung, der Infektiösen Bovinen Rhinotracheitis (IBR). Dabei handelt es sich um eine akute, fieberhafte Entzündung der Schleimhäute der oberen Luftwege (FREY, 2003b). Das Virus ist weltweit verbreitet, der Durchseuchungsgrad schwankt regional sehr stark und beträgt je nach Land bis zu 1/3 aller Rinder. Die anzeigepflichtige Seuche wird durch kranke und latent infizierte Tiere in den Bestand eingeschleppt, die das Virusreservoir darstellen. Nach einer Inkubationszeit von 2 - 6 Tagen kommt es zu mehrere Tage andauerndem hohem Fieber (42 °C), die Tiere zeigen Nasen- und/oder Augenausfluss, die mit Rötungen des Flotzmauls, der Nasen-Schleimhäute und Konjunktiven einhergehen (MAYR und KAADEN, 2007). Charakteristisch sind bräunlich-gelbe Beläge auf den respiratorischen Schleimhäuten, die durch Einengung der luftführenden Wege zu atemsynchronen Röchelgeräuschen führen (RADEMACHER, 2007). Bei älteren Tieren ist die

Krankheit durch einen milden Krankheitsverlauf und durch eine hohe Morbidität gekennzeichnet (bis zu 100 %). Nach 10 - 14 Tagen ist sie in der Regel überstanden.

Wesentlich schwerer erkranken junge Tiere, vornehmlich solche ohne maternalen Antikörper (AK)-Schutz und Jungrinder im Alter von 4 Monaten nach Verschwinden der maternalen AK. Durch bakterielle Sekundärinfektion bedingte Komplikationen führen in der Folge häufig zu Pneumonien, die mit einer Morbidität zwischen 5 % und 25 % und einer Letalität von bis zu 100 % einhergehen.

Aus seuchenhygienischer Sicht ist zu beachten, dass jedes infizierte Rind lebenslang Virusträger ist und als temporärer Virusausscheider eine potentielle Infektionsquelle für andere Rinder bleibt. Das Virus persistiert nach dem akuten Stadium der Erkrankung in Ganglien und peripheren Nerven, wo es durch provozierende Reize reaktiviert werden kann, was zu erneuter Virusausscheidung führt (MAYR und KAADEN, 2007). Neben der humoralen induziert die überstandene Infektion auch eine zelluläre Immunität, die jedoch keinen Schutz vor einer erneuten Infektion bietet. Lediglich die Symptome und Dauer und Menge der Virusausscheidung sind vermindert (LEMKE, 2006). Der Virusnachweis kann im akuten Stadium mittels einer Nasentupferprobe versucht werden, zur serologischen Sicherung der Diagnose wird eine gepaarte Serumprobe im Abstand von 3 Wochen entnommen. Diese weist im positiven Fall ein erstes negatives und ein zweites positives Ergebnis auf (RADEMACHER, 2007).

Dem selbst nur schwach respiropathogenen **BVDV** kommt im Zusammenhang mit viralen Mischinfektionen im Erregerkomplex der EBP aufgrund des stark immunsupprimierenden Charakters besondere Bedeutung zu (CHASE et al., 2004; STÖBER, 2006). Das Virus aus der Familie der Flaviviridae ist weltweit verbreitet und wird häufig aus den Lungen pneumoniekranke Kälber isoliert. Der Durchseuchungsgrad erreicht in Regionen mit intensiver Rinderhaltung mehr als 50 %. Eine Infektion mit dem Virus kann sowohl post- als auch pränatal erfolgen. Bei der postnatalen Infektion, die meist auf oronasalem Wege stattfindet, verläuft die Erkrankung bei immunkompetenten Rindern meist subklinisch. Es wird aber auch eine schwere Verlaufsform mit hämorrhagischen Diathesen beschrieben, die mit dem BVDV Typ 2 in Verbindung gebracht wird. Abhängig vom Zeitpunkt der Infektion der Frucht im Mutterleib kann es zu Graviditätsstörungen oder zu immuntoleranten, persistent infizierten Tieren (PI-Tieren) kommen. Diese Tiere scheiden das Virus zeitlebens aus und stellen dadurch eine Gefahr für den Bestand dar. Durch Mutation des nichtcytopathogenen Biotyps in den cytopathogenen entsteht die letale Mucosal Disease, die bei PI-Tieren aller Altersstufen ausbrechen kann, in praxi jedoch meist bei Kälbern angetroffen wird. Die Diagnose am lebenden Tier wird zuverlässig durch Virusisolierung in Zellkulturen gesichert (MOENNIG, 2003).

Die ätiologische Bedeutung der 9 bovinen Serotypen des **Adenovirus** im Erregerkomplex der EBP scheint gering zu sein, sie sind auch bei Gesunden auf den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes anzutreffen. Adenoviren sind ubiquitär verbreitet und zeichnen sich vor allem durch subklinische Infektionen aus. Klinisch manifeste Infektionen sind fast ausschließlich bei Kälbern im Alter von 1-4 Monaten anzutreffen, die sich durch eine milde respiratorische Symptomatik auszeichnen. Die Infektion hinterlässt eine gute Immunität, die Seroprävalenz beträgt bei älteren Tieren bis zu 90 % (MAYR und KAADEN, 2007).

Ebenso sind die 3 bovinen Typen der **Rhinoviren** sowohl auf der Schleimhaut von respiratorisch kranken als auch bei gesunden Kälbern anzutreffen. Durch experimentelle Übertragung ist es schwierig, respiratorische Symptome zu provozieren, auch in Kombination mit anderen respiratorischen Keimen scheint ihre Pathogenität gering zu sein (STÖBER, 2006).

Wie die bovinen Typen der Adeno- und Rhinoviren, zeichnen sich ebenso das bovine **Reovirus** und das bovine **Parvovirus** durch eine geringe monokausale Respiropathogenität aus. Insbesondere beim Reovirus ist erst nach einer zusätzlichen Infektion mit Pasteurellen mit klinischen Symptomen des Respirationstraktes zu rechnen. Im Gegensatz dazu wird dem vorrangig enteropathogenen **Coronavirus** der Rinder auch die Fähigkeit zugesprochen, bei Kälbern und Jungtieren klinisch manifeste respiratorische Störungen auszulösen (STÖBER, 2006).

Das frühe Stadium der EBP ist durch eine virale Infektion gekennzeichnet und wird vom Bild einer „harmlosen“ katarrhalischen oder interstitiellen Virus-Bronchopneumonie beherrscht, deren Prognose bei ausbleibender Sekundärinfektion durch Bakterien und Optimierung der Umweltbedingungen günstig ist (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007).

### 2.1.2.3 Bakterielle Erreger

Wie bei den Viren wird auch eine große Anzahl bakterieller Erreger mit der EBP in Verbindung gebracht (Abb. 1). Im Gegensatz zu den viralen Noxen, die primär an der Entwicklung der EBP beteiligt sind, kommt den Bakterien im Komplex der EBP die verlaufsbestimmende sowie die Schwere der Erkrankung bestimmende Rolle zu (WILKINS et al., 2002; RADEMACHER, 2007). Unter ihnen wird den beiden Gattungen *Pasteurella* und *Mannheimia* aus der Familie der gramnegativen *Pasteurellaceae* die größte Bedeutung als bakterielle Sekundärerreger zugeschrieben. Beide Spezies verfügen über eine Vielzahl von Stämmen, die sich in ihrer Virulenz maßgeblich unterscheiden (RADEMACHER, 2007; SELBITZ, 2007), so dass einige auch bei gesunden Rindern auf der naso-pharyngealen Schleimhaut angetroffen werden (STÖBER, 2006). In

Verbindung mit respiratorischen Erkrankungen des Rindes werden vor allem die Isolate ***Mannheimia haemolytica*** (*M. haemolytica*) A1 und A6 sowie ***Pasteurella multocida*** (*P. multocida*) gebracht (EWERS et al., 2004; LEMKE, 2006; RADEMACHER, 2007).

Die Familie der Pasteurellaceae zeichnet sich durch eine Reihe von Virulenzfaktoren aus, die ihnen im Zusammenhang mit den die Wirtsabwehr schwächenden Faktoren (nichtinfektiöse und virale, siehe Kapitel 2.1.2.1 und 2.1.2.2), die Entfaltung ihrer schädlichen Wirkung im Wirtsorganismus ermöglichen (MARSCHANG, 1998; STÖBER, 2006; SELBITZ, 2007). Zu den Virulenzfaktoren zählen:

- Kapsel
- Proteine der äußeren Membran (OMP)
- Fimbrien
- Neuraminidase
- Endotoxine
- Exotoxine

Die Kälber infizieren sich im frühen Lebensalter mit den Keimen (*M. haemolytica*, *P. multocida* und *Histophilus somni* (*H. somni*, früher *Haemophilus somnus*), welche als opportunistische Pathogene die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes besiedeln. Der obere Respirationstrakt gesunder, ungestresster Rinder wird nur von einer geringen Anzahl von ***M. haemolytica*** A 1-Isolaten besiedelt. Unter den Bedingungen einer leistungsfähigen Infektionsabwehr sind diese Erreger kaum in der Lage, in den unteren Bereich des Respirationstraktes vorzudringen (WILKINS et al., 2002; EWERS et al., 2004). Durch antikörpervermittelte Phagozytose wird die Replikationsrate stark eingeschränkt (IRSIK, 2007).

Bei immunsupprimierten Tieren kommt es aus bisher noch ungeklärten Gründen zur raschen Proliferation des virulenten Serotyps A 1 von *M. haemolytica* im oberen Respirationstrakt und Verdrängung der anderen Serotypen. Im Folgenden invadieren die Pathogene die Lunge bis zum Übertritt in die Alveolarräume. Durch Freisetzung des Endotoxins Lipopolysaccharid (LPS) und des wiederkäuerspezifischen Exotoxins Leukotoxin wird eine Reihe inflammatorischer Prozesse in Gang gesetzt. So kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und der Koagulationskaskade. Durch Stimulierung der Monocyten und Makrophagen werden chemotaktisch wirksame Cytokine produziert, die den massiven Einstrom neutrophiler Granulocyten zur Folge haben. Durch anschließende Lysis der Neutrophilen werden lysosomale Stoffwechselprodukte frei, die neben bakteriziden Effekten auch die Neutrophilen selbst und das angrenzende Lungengewebe zerstören. Als Folge der neutrophilen-induzierten Schädigung von Endothelzellen treten exsudative und thrombotische Vorgänge auf, die im Zuge der für die EBP

pathognomonischen Akkumulation von Fibrin mit nachfolgender Nekrose der Alveolarräume zu einer fibronekrotisierenden Pneumonie führen (WILKINS et al., 2002; EWERS et al., 2004).

Über die Pathogenese bei einer Infektion mit *P. multocida* ist bisher nur wenig bekannt (WILKINS et al., 2002). Für das Geschehen der EBP in deutschen Rinderbeständen wird vorrangig die Beteiligung des Kapseltyps A postuliert (STÖBER, 2006). Neben dem LPS besitzen einige Stämme das Dermonekrotoxin (DNT), welches nach intratrachealer Applikation bei Kälbern zur Ausbildung von lobulären bis lobulärkonfluierenden Pneumonien führt (SCHIMMEL et al., 1992).

Ferner werden die Bedeutung des Enzyms Neuraminidase als ein die Haftung an den Zellen des Respirationstraktes begünstigender Faktor und immun- und entzündungsmodulierende Eigenschaften von *P. multocida* im Geschehen der EBP diskutiert (DABO et al., 2007).

*H. somni* wird ebenso wie die Pasteurellen vom oberen Respirationstrakt in die Lungen inhaliert und ist aufgrund der geschwächten Infektionsabwehr in der Lage, sich hier zu vermehren. Zusätzlich zum LPS besitzt *H. somni* eine Vielzahl weiterer Virulenzfaktoren, die es ihm zum Beispiel ermöglichen, der Phagozytose zu entgehen und cytotoxische Veränderungen in den Endothelzellen zu bewirken (WILKINS et al., 2002). GERSHWIN et al. (2005) konnten einen Synergismus zwischen *H. somni* mit vorangegangener BRSV-Infektion nachweisen. So verlaufen *H. somni*-Infektionen mit vorangegangener BRSV-Infektion schwerer als ohne BRSV-Infektion.

In 10 % der Fälle gelingt es dem Erreger in die Blutbahn einzubrechen, was eine tödliche Septikämie zur Folge hat (STÖBER, 2006). Als **weitere bakterielle Erreger** werden vor allem in chronischen Fällen Eitererreger isoliert, wie zum Beispiel *Arcanobacterium pyogenes*, der sich vornehmlich aus absterbendem Lungengewebe und aus Abszessen isolieren lässt (RADEMACHER, 2007). Ferner werden Neisserien als strikt aerobe und fakultativ pathogene Kommensalen auf den Schleimhäuten sehr häufig im Tracheobronchialsekret lungenkranker Kälber isoliert, wobei deren Keimgehalt mit der Schwere der Erkrankung zunimmt. Ebenso werden Vertreter der Erwinia-Spezies angetroffen, die jedoch auch im Tracheobronchialsekret gesunder Kälber enthalten sind (SCHOLZ et al., 1987).

Als saprophytäre Keime kommen Chlamydien, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, die *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*-Gruppe, *Enterobacteriaceae* und *Proteus* hinzu (MAYR, 1976; STÖBER, 2006).

Mit zunehmender Dauer einer schweren Erkrankung wird die wirtseigene Infektionsabwehr immer mehr in Mitleidenschaft gezogen, so dass die Variabilität der isolierbaren Keime im Respirationstrakt zunimmt. Die bakteriellen Sekundärerreger führen in ihrer Gesamtheit zu direkter und indirekter Schädigung des Respirationstraktes und sorgen durch die Aktivierung der inflammatorischen Prozesse dafür, dass sich die schädigenden Prozesse selbstständig aufrechterhalten.



#### 2.1.2.4 Andere mikrobielle Erreger

Neben oben genannten Erregern werden aus den Lungen von an EBP erkrankten Kälbern regelmäßig Mykoplasmen isoliert (ARCANGIOLI et al., 2008). Die größte Bedeutung kommt dabei *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) zu, das bei Kälbern zu Bronchopneumonien mit nachfolgenden Polyarthritiden führen kann, was zum Terminus „Pneumo-Arthritis-Syndrom“ geführt hat. Die Besiedlung der Gelenke erfolgt auf hämatogenem Weg, ausgehend von der Lunge. Ferner wurde *Mycoplasma dispar* aus Lungen pneumoniekranke Kälber isoliert. Der Erreger wird vornehmlich durch klinisch unauffällige Träger in den Bestand gebracht und wird dann ausgehustet oder ausgeatmet, wodurch weitere Rinder infiziert werden (SELBITZ, 2007). Im Gegensatz zu den bakteriellen Sekundärerregern wird *M. bovis* bereits im frühen Krankheitsstadium der EBP angetroffen, vor allem in Verbindung mit PI<sub>3</sub>V, BRSV und dem Virus der Bovinen Virusdiarrhoe (ARCANGIOLI et al., 2008). Die Prävalenz von *M. bovis* bei Rindern beträgt zwischen 0 und 67 %, aktuell scheint die Bedeutung von *M. bovis* im Komplex der EBP in Europa zuzunehmen. So nimmt man allgemein an, dass es ähnlich den viralen Noxen entweder ein primäres Pathogen darstellt oder die Bedeutung eines das Krankheitsgeschehen initiiierenden Faktors einnimmt (ARCANGIOLI et al., 2008). Nach SELBITZ (2007) wird die Bedeutung von *M. bovis* für das Krankheitsgeschehen der EBP unterschätzt und GAGEA et al. (2006) sehen in dem Pathogen sogar die Hauptursache für pneumoniebedingte Todesfälle von Kälbern in den kanadischen Rindermastbetrieben.

#### 2.1.3 Klinisches Bild

Die EBP, als klassische infektiöse Faktorenkrankheit, zeichnet sich durch eine nicht einheitliche Symptomatik aus, was in der Vielzahl und der Variabilität der am Krankheitsgeschehen beteiligten Noxen begründet ist. So haben das Spektrum der Primär- und Sekundärerreger, nichtinfektiöse Faktoren, Art, Umfang, vorliegende Komplikationen und Stadium der Atemwegsirritationen wesentlichen Einfluss auf die Klinik. Daneben spielt auch das Alter der betroffenen Tiere eine Rolle (STÖBER, 2006; MAYR und KAADEN, 2007). Dennoch lässt die EBP eine Gruppe von Hauptsymptomen erkennen. Diese stellen sich ca. 5 - 14 Tage nach Einwirken der Stressoren (SCHÄFER et al., 1992) als plötzlich auftretende, mehr oder weniger schwere, fieberhafte Respirationsstörungen bei mehreren Tieren einer Gruppe dar, welche sich häufig explosionsartig im gesamten Bestand ausbreiten (WIZIGMANN et al., 1976). Die Morbidität kann bei diesen, sich unter Umständen über Wochen hinziehenden Stalldurchseuchungen, bis 80 % betragen; die Mortalität liegt abhängig von Begleitumständen und

therapeutischem Aufwand zwischen  $< 5\%$  und  $> 20\%$  (STÖBER, 2006). Nach WIZIGMANN et al. (1976) und STÖBER (2006) lässt sich die EBP in drei Stadien einteilen:

1. Stadium: Bronchopneumonia catarrhalis et Pneumonia interstitialis acuta

Die zu Beginn der Erkrankung und beim leichteren Verlauf der EBP beobachteten Symptome entsprechen denen einer katarrhalischen oder interstitiellen Virus-Bronchopneumonie. Die Tiere zeigen eine erhöhte Atemfrequenz mit mäßigem bis deutlichem Fieber, serösen Nasenausfluss und Husten. Das Verhalten und der Appetit sind wenig beeinträchtigt, die Auskultation der Lunge ergibt weitgehend unauffällige Befunde. Spontanheilungen sind in diesem Stadium nicht selten, bleibende Schäden an den Lungen sind nicht zu erwarten.

2. Stadium: Bronchopneumonia fibrinosa

Durch bakterielle Sekundärinfektion oder Beteiligung von Mykoplasmen verkomplizierte Krankheitsfälle ähneln dem klinischen Bild einer fibrinösen Pneumonie. Es kommt zur inspiratorischen, später auch gemischten Dyspnoe, die häufig von starkem Husten begleitet wird. Der Nasenausfluss nimmt zunehmend zähflüssigen bis eitrigen Charakter an, die Tiere haben Fieber. Bei der Auskultation der Lunge ist kranioventral Röhrenatmen erkennbar, das meist von Knatter- und Pfeifgeräuschen begleitet wird. Im dorsalen Bereich ist gelegentlich Knistern zu vernehmen (Emphysem). Die Futteraufnahme geht zurück, die Kälber sind träge.

3. Stadium: Bronchopneumonia purulenta acuta

Das verschleppte Stadium sowie komplizierte oder rezidivierende Fälle sind gekennzeichnet durch umfangreiche, häufig eitrig veränderte Lungenveränderungen, die folgende Symptomatik erkennen lassen: Die Futteraufnahme sistiert, das Verhalten ist hochgradig gestört. Die Tiere sind niedergeschlagen und aufgrund zunehmender Atemnot wird der Hals beim Liegen gestreckt. Der eitrig Nasenausfluss kann von übel riechendem Geruch begleitet sein, das Haarkleid ist struppig. Bei der Auskultation ist deutliches Röhrenatmen festzustellen, im weiteren Verlauf kommt es zu pleuritischen Schaben. Dieses Krankheitsstadium ist durch einen progressiven Verlauf mit ungünstigen Heilungsaussichten gekennzeichnet. Chronisch erkrankte Tiere entwickeln sich zu Kümmerern, die periodisch akute Schübe einer exsudativen bakteriellen Pneumonie zeigen können. In diesen Fällen besteht kaum Aussicht auf Heilung (REINHOLD, 1997).

### 2.1.4 Diagnose

Der klinischen Untersuchung kommt unter Berücksichtigung der epidemiologischen Faktoren bei der Befunderhebung die größte Bedeutung zu. Durch Adspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation und Ermittlung der Rektaltemperatur lässt sich eine symptomatische Diagnose stellen und der Krankheitsgrad des Tieres grob abschätzen (STÖBER, 1990a). Mit Hilfe von weitergehenden Untersuchungen kann eine ätiologische Diagnose gestellt werden, deren Aussagewert von einigen Autoren in Frage gestellt wird (STÖBER, 2006). Zum Nachweis der beteiligten Viren bietet sich eine Nasentupferprobe an. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der Virusnachweis nur in den ersten Tagen der Erkrankung möglich ist (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007; KASKE, 2008). Alternativ kann im Abstand von 3 Wochen eine gepaarte Serumprobe entnommen werden, die einer serologischen Untersuchung unterzogen wird, um eventuell stattgefundene Serokonversionen nachzuweisen. Zur Klärung der bakteriellen Ätiologie ist das Durchführen von Trachealschleim- oder Bronchotracheal-Spülproben möglich (STÖBER, 2006). Ferner steht zur Klärung des Ausmaßes der Entzündung eine Reihe von Methoden zur Verfügung, wie Lungenfunktionstests, röntgenologische und sonographische Untersuchungen, arterielle Blutgasanalysen und endoskopische Darstellung des oberen Respirationstraktes bis zur Bifurkation der Trachea (STÖBER, 1990a; LEKEUX et al., 1993).

### 2.1.5 Differentialdiagnosen

Von tierseuchenrechtlicher Relevanz ist die Abgrenzung der EBP zur anzeigepflichtigen IBR (siehe Kapitel 2.1.2.2), was in der Regel keine allzu großen Schwierigkeiten bereitet. Im Gegensatz zur EBP bleibt das Krankheitsbild der IBR auf den oberen Respirationstrakt beschränkt. Die Tiere zeigen zu Beginn der Erkrankung über mehrere Tage hohes Fieber (bis 42 °C), begleitet von gestörtem Allgemeinbefinden, was bei der EBP erst im fortgeschrittenen Stadium zu beobachten ist. Die Auskultation der Lunge ergibt keine auffälligen Befunde, Konjunktiven und Nasenschleimhaut sind durch Hyperämie stark gerötet, häufig ist auch das Flotzmaul betroffen (red nose). In vielen Fällen kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung auf den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes zu den für die IBR charakteristischen gelblichen Belägen. Die klinische Verdachtsdiagnose wird serologisch oder durch Virusisolierung aus Nasen- oder Konjunktivaltupfern gesichert (STÖBER, 2006; HOFMANN, 2007; RADEMACHER, 2007).

Die Abgrenzung zu einer monokausalen Infektion mit dem BRSV ist vor allem für die rasche Einleitung einer adäquaten Medikation wichtig, insbesondere bei der schweren Verlaufsform der

BRSV-Infektion. Die Tiere haben hohes Fieber (bis 42 °C). Vereinzelt kommt es zu Todesfällen, die Tiere ersticken regelrecht aufgrund schwerster Atemnot. Bei einigen Tieren kann man subkutane Emphyse vor allem im Hals- und Brustbereich feststellen. Die Auskultation der Lunge ergibt hochgradig verschärfte Atemgeräusche, die Verdachtsdiagnose wird durch den Virusnachweis unterstützt. Dieser gelingt am besten in der Anfangsphase der Erkrankung mittels eines langen Nasentupfers gewonnener Nasen-Schleimhautzellen. Bei der pathologischen Untersuchung verendeter oder getöteter Tiere können einige sehr charakteristische Befunde erhoben werden (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007):

- Hyperämische bis blutige Trachealschleimhaut (im Gegensatz dazu weisen die Schleimhäute der oberen Luftwege bei an IBR oder EBP erkrankten Rindern nekrotisierende Beläge auf)
- Hochgradige alveoläre und interstitielle Lungenemphyse

Zusätzlich sind differentialdiagnostisch vor allem bestandsweise gehäuft auftretende Atemwegserkrankungen infektiöser und nichtinfektiöser Genese abzuklären. Dies gelingt mittels einer gründlichen klinischen Untersuchung der betroffenen Tiere unter Berücksichtigung aller Begleitumstände. So treten Infektionen mit Lungenwürmern bei Jungrindern erst ab dem 6. Lebensmonat auf, bei Weide- oder Laufstallhaltung. Die Diagnose wird serologisch oder durch den Nachweis der Larven im Kot gestellt. Nichtinfektiöse Lungenödeme und -emphyse können ebenso enzootisch auftreten, deren Ursachen sind in der Regel allergische Reaktionen oder Überanstrengung. Das mitunter alle Tiere des Bestandes betreffende Weideödem und -emphysem ist an Weidehaltung gebunden und unterscheidet sich deutlich durch seinen Verlauf von der EBP (STÖBER, 2006).

Systemische Erkrankungen, die von respiratorischen Symptomen begleitet werden, wie zum Beispiel Septikämie, Herzfehler, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und Intoxikationen, zeichnen sich durch weitere pathologische Befunde anderer Organsysteme aus (WILKINS et al., 2002).

### **2.1.6 Bekämpfung der EBP**

Die Bekämpfung der Rindergrippe stellt ein ebenso komplexes Geschehen dar wie die Krankheit selbst. Da der Faktor Stress in der Tierproduktion nie komplett ausgeschaltet werden kann, werden ebenso wenig Atemwegserkrankungen gänzlich ausgeremert werden können. Aus diesem Grund muss eine effektive Bekämpfung die Gesamtheit aller den Erregerdruck senkenden und

die Immunität des Kalbes stabilisierenden Faktoren erfassen (siehe Kapitel 2.1.6.2) (LEKEUX, 2006; RADEMACHER, 2007).

### **2.1.6.1 Therapie**

Da eine wirksame antivirale Therapie aktuell nicht verfügbar ist, stehen neben einer antibakteriellen Therapie zur Bekämpfung des Infektionsdruckes die Minimierung von Stress und die Sicherstellung eines für den Atmungsapparat günstigen Stallklimas im Vordergrund. Bei der Medikation kommt der frühzeitigen Therapie und der Sicherstellung eines lange genug wirksamen Blutspiegels wesentliche Bedeutung zu (STÖBER, 2006; KASKE 2006). Begleitend sind Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und Sekretolytika gegen überschießende Entzündungsreaktionen indiziert. Bei massiver Lungeninfektion sollten kurz wirksame steroidale Antiphlogistika zum Einsatz kommen. Bei der Verabreichung von Glukokortikoiden ist es wichtig darauf zu achten, dass diese eine kürzere Wirkungsdauer besitzen als das gleichzeitig verabreichte Antiinfektivum, um einen überbrückenden Schutz des Immunsystems gegenüber der immunsupprimierenden Wirkung sicher zu stellen. Zusätzlich sind Bronchospasmolytika angezeigt, von denen jedoch momentan kein Präparat für lebensmittelliefernde Tiere zugelassen ist (BAKER et al., 1997; STÖBER, 2006). Durch Berücksichtigung dieser Behandlungsstrategie stellt sich bei ca. 85 % - 90 % der Patienten innerhalb von 24 Stunden eine Verbesserung des klinischen Bildes ein (RADOSTITS et al., 2007).

Dennoch auftretende Therapiemisserfolge sind auf Wechsel des Erregerspektrums, Mängel in der Diagnostik (DIRKSEN, 1980; STÖBER, 2006) oder auf eine Verzögerung des Therapiebeginns (DIRKSEN und STÖBER, 1982) zurückzuführen.

### **2.1.6.2 Prophylaxe**

Die Prophylaxe der EBP besteht im Wesentlichen aus der Minimierung der infektiösen und der Ausschaltung der nichtinfektiösen Faktoren (STÖBER, 2006). Aufgrund des sehr komplexen Erregerspektrums der EBP ist es schwierig durch eine Impfung eine belastbare Immunität der Tiere zu induzieren. Dies ist vor allem davon abhängig, ob die Vakzine das Erregerspektrum der beteiligten Keime abdeckt. Außerdem wird die prophylaktische, parenterale Impfung sehr junger Kälber durch das Vorhandensein der maternalen Antikörper erschwert, die die Ausbildung einer Immunität abschwächen oder sogar verhindern können (KASKE und KUNZ, 2007). Es sind verschiedene Vakzinen auf dem Markt verfügbar, deren Erfolg kontrovers diskutiert wird

(RADEMACHER, 2007). Eine Alternative zur prophylaktischen, parenteralen Impfung sehr junger Kälber stellt die lokale intranasale oder intratracheale Vakzination dar (KASKE und KUNZ, 2007). Durch die Applikation im Atmungstrakt wird eine lokale Immunität stimuliert und die Interaktion mit den maternalen AK umgangen (STEIN, 2007). Durch eine Muttertierschutzimpfung wird das Kolostrum vermehrt mit Antikörpern gegen BRSV, PI<sub>3</sub>V und *M. haemolytica* angereichert (STÖBER, 2006; BRUNNER, 2007). Sowohl über stallspezifische Pasteurellen-Vakzinen als auch über Notimpfungen gegen BRSV liegen zum Teil erfolgreiche Berichte vor. Diese Erfolge sollten allerdings kritisch beurteilt werden, da so gut wie keine Ergebnisse von Kontrollgruppen verfügbar sind (MOOS, 2006a). Vor der Durchführung einer Vakzination sollte ein konsequent einzuhaltendes Impfkonzepth erarbeitet werden, das alle Tiere einer Gruppe erfasst. Ausgelassene Tiere innerhalb der Gruppe können den Erfolg einer solchen Vakzination durch Erregervermehrung und das Ausbilden von Lungenerkrankungen erheblich stören (KASKE und KUNZ, 2007; RADEMACHER, 2007). Zusätzlich muss der Landwirt darüber aufgeklärt werden, dass auch nach erfolgter lückenloser Impfung die Möglichkeit besteht, dass nicht alle Tiere eine belastbare Immunität ausbilden. Der Landwirt darf seine Pflichten in der Kontrolle der atemwegsschädigenden Faktoren nicht vernachlässigen, denn dadurch würde eine rechtzeitige Diagnose und Therapie der Erkrankung verhindert. Das heißt, Impferfolg und das Engagement des Landwirtes durch begleitende Maßnahmen, wie zum Beispiel Kontrolle der das Stallklima beeinflussenden Faktoren, Durchführung von Hygienemaßnahmen, Sicherstellung der rechtzeitigen und ausreichenden Kolostrumaufnahme der Kälber, intensive Beobachtung der Kälber, keine Überbelegung der Boxen, die Effektivität des Impfprogrammes zu unterstützen, gehen Hand in Hand. Eine Impfmaßnahme kann keine schlechten Haltungsbedingungen kompensieren (EWY et al., 2003; MOOS, 2006b; RADEMACHER, 2007).

Über den Einsatz von Paramunitätsinducern, die über eine Steigerung der Phagozytosefähigkeit, Stimulation der Lymphocyten und eine vermehrte Bildung von Interferon wirken sollen, liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (LEMKE, 2006).

### 2.1.6.3 Metaphylaxe

Der Begriff Metaphylaxe ist eine recht selten gebrauchte Bezeichnung, die zudem wenig differenziert eingesetzt wird, was die Abgrenzung zur Prophylaxe erschwert. Bei der Prophylaxe handelt es sich um reine Präventivmaßnahmen, ohne dass die Diagnose bei einigen Tieren der Gruppe bereits etabliert ist. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Metaphylaxe um die Applikation von Pharmazeutika in der gesamten Tiergruppe zu einem Zeitpunkt, zu dem einzelne

Tiere dieser Gruppe Symptome der entsprechenden Krankheit zeigen, und eine Ausbreitung der Infektion auf die meisten Tiere zu erwarten ist. Die metaphylaktische Anwendung soll die Weiterverbreitung der Erreger in der Tiergruppe verhindern und auf diesem Weg (SCHWARZ et al., 2001):

- die Anzahl der Erkrankungsfälle und Todesfälle senken
- den Einsatz an antiinfektiven Substanzen verringern
- die Behandlungskosten mindern, die bei der Therapie einer großen Zahl von Erkrankungsfällen anfallen würden

Eine Metaphylaxe gegen die EBP ist in Fressererzeugerbetrieben weit verbreitet und ihre Effektivität hat sich in vielen Feldstudien bewiesen (GOOSSENS, 2006; VAN DONKERSGOED et al., 2008). CATRY et al. (2008) konnten zudem nachweisen, dass die Metaphylaxe im Kampf gegen die EBP der Prophylaxe bezüglich sinnvoller und minimierter Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen überlegen ist.

Die Verabreichung des Wirkstoffes erfolgt bei der Metaphylaxe entweder per os, über die Tränke oder das Futter, oder parenteral (CATRY et al., 2008). Obwohl die Applikation über die Tränke und das Futter eine Reihe von im Folgenden aufgeführten Risiken birgt, wird sie dennoch häufig angewandt:

- Inhomogene Verteilung des Präparates im Futter
- Inkompatibilitäten des Arzneimittels mit bestimmten Futterkomponenten
- Unlöslichkeit des Präparates im Trinkwasser der Tiere
- Insuffiziente Aufnahme des Präparates als Konsequenz des herabgesetzten Appetenzverhaltens bereits erkrankter Tiere oder aufgrund geringer Schmackhaftigkeit

Durch diese Faktoren kann die Wirkung des Antiinfektivums im Tier eingeschränkt werden. Zusätzlich stellt die Begünstigung des Entstehens neuer Resistenzen ein weiteres nicht zu unterschätzendes Risiko dar, insbesondere dann, wenn die therapeutisch wirksame Konzentration der Substanz im Tier nicht oder nicht ausreichend lange erreicht wird. Die parenterale Applikation schließt diese Nachteile aus und stellt das Erreichen des nötigen Wirkungsspiegels in jedem Tier sicher (SCHWARZ et al., 2001).

## 2.2 Florfenicol

Florfenicol stellt ein synthetisches Langzeit-Antibiotikum dar, das ausschließlich für den Einsatz in der Veterinärmedizin entwickelt wurde. Als Vertreter der Phenole gehört es wie

Chloramphenicol und Thiamphenicol zu den Breitspektrum-Antibiotika. Nachdem man das Auftreten der aplastischen Anämie beim Menschen mit Chloramphenicol assoziiert hatte, wurde die Anwendung des Wirkstoffes bei lebensmittelliefernden Tieren verboten. Der Bedarf an einer Substanz, die zugleich die positiven Eigenschaften von Chloramphenicol beibehalten und die negativen durch eine effektive Wirksamkeit auch gegen chloramphenicolresistente Erreger und eine sichere Anwendung ersetzen sollte, führte zur Entwicklung von Florfenicol. Die Firma Essex Tierarznei (Niederlassung der Essex Pharma GmbH, Thomas Dehler-Strasse 27, D-81737 München), brachte den Wirkstoff erstmals 1995 unter dem Namen Nuflor<sup>®</sup> auf den deutschen Markt. Die Anwendung war vorerst auf die therapeutische Bekämpfung der Erreger boviner Atemwegserkrankungen (*M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni*) beschränkt. Mit Nuflor<sup>®</sup> Schwein, das ab Ende des Jahres 2000 erhältlich war, erweiterte sich das Angebot auf die therapeutische Anwendung gegen Erreger porciner Atemwegserkrankungen (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*; Essex Tierarznei Fachinformation). Feldstudien, die die gute Wirksamkeit eines Antiinfektivums in Kombination mit einem NSAID in der Therapie der EBP nachwiesen (LOCKWOOD et al., 2003; LEKEUX, 2006), führten zur Entwicklung des Kombinationspräparates Resflor<sup>®</sup>. Dieses enthält neben Florfenicol den Wirkstoff Flunixin. Nach der Erweiterung der Zulassung von Nuflor<sup>®</sup> für die metaphylaktische Anwendung gegen die EBP beim Rind ist seit August 2008 das in dieser Studie angewandte Präparat Nuflor<sup>®</sup> Minidose erhältlich. Dieses Präparat enthält wie Nuflor<sup>®</sup> den Wirkstoff Florfenicol und findet therapeutische und metaphylaktische Anwendung beim Rind gegen bakterielle Erreger von Atemwegsinfektionen (*M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni*). Aufgrund der Verbesserung der Galenik konnten folgende Vorteile gegenüber Nuflor<sup>®</sup> erzielt werden: Die höhere Wirkstoffkonzentration und das dadurch bedingte geringere Applikationsvolumen ermöglichen die Reduktion der notwendigen Applikationen von zwei auf eine.

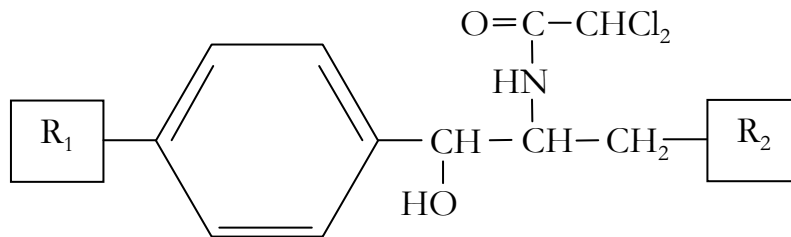
Durch die verringerte Viskosität besitzt Nuflor<sup>®</sup> Minidose auch bei niedrigen Temperaturen eine einfache Spritzbarkeit, was insbesondere bei der vermehrt in der kalten Jahreszeit auftretenden Form der EBP die Anwendung erleichtert.

Die Wartezeit von Nuflor<sup>®</sup> Minidose beträgt 64 Tage auf essbare Gewebe nach subkutaner Applikation, bei einer Anwendungsmenge von 40 mg Florfenicol/kg Lebendmasse (LM), was einer Menge von 4ml Nuflor<sup>®</sup>/45kg LM entspricht. Das Präparat ist bei Zuchtbullen und bei laktierenden Rindern, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht anzuwenden (Nuflor<sup>®</sup> Minidose Fachinformation).



### 2.2.1 Struktur

Florfenicol ist ein D-d-threo-3-fluoro-2-dichloroacetamido-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1-propanolol, das in Struktur und molekularer Größe deutliche Ähnlichkeit zu Chloramphenicol und Thiamphenicol aufweist (Abb. 2).



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Chloramphenicol	-NO <sub>2</sub>	-OH
Thiamphenicol	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH
Florfenicol	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-F

**Abbildung 2:** Strukturformeln von Chloramphenicol, Thiamphenicol und Florfenicol (modifiziert nach ADAMS et al., 1987)

Da die Nitrogruppe des aromatischen Ringes des Chloramphenicols mit dem Auftreten der aplastischen Anämie beim Menschen in Verbindung gebracht wird, ersetzte man diese bei Thiamphenicol und Florfenicol durch eine Methylsulfonylgruppe. Durch Substitution der Hydroxylgruppe in C-3-Position des Florfenicols mit einem Fluoratom wird die bakterielle Resistenzbildung, die auf der Aktivität einer Chloramphenicol-Acetyltransferase beruht, ausgeschlossen. Somit ist Florfenicol auch wirksam gegen chloramphenicol- und thiamphenicolresistente Erreger (NAGABHUSHAN et al., 1992). Das neutrale Molekül besitzt im pH-Bereich von 3-9 keine ionisierbaren Gruppen, in stark saurem Milieu erfolgt eine Positivladung des Amid-Stickstoffes. Das bedingt die eingeschränkte Löslichkeit in Wasser, wässrigen Lösungen und alkalischem Milieu. Eine hohe Löslichkeit weist Florfenicol dagegen in polaren, organischen Lösungen, wie N-Methyl-Pyrrolidon und Polyäthylenglykol auf. Aufgrund der guten Lipidlösungseigenschaften zeichnet sich der Wirkstoff durch eine gute Gewebegängigkeit aus (SAMS, 1995).

### 2.2.2 Pharmakodynamik

Allen 3 phenolischen Agenzien liegt aufgrund der ähnlichen Struktur derselbe Wirkungsmechanismus zugrunde. So kommt es bei florfenicol-sensiblen Bakterien zur Wechselwirkung mit den Untereinheiten der Ribosomen. Die Propandiolseitenkette des Moleküls bindet reversibel an die 50S-Subunit der Ribosomen im Peptidyltransferasezentrum. Durch Hemmung des Enzyms kommt es zur Störung der Bindung der Aminosäuresubstrate an den Enzymkomplex, und die Peptidkettenverlängerung wird inhibiert. Durch Unterdrückung der ribosomalen Proteinsynthese der Bakterien liegt dem Florfenicol ein bakteriostatischer Wirkungsmechanismus zugrunde, der in einem breiten Wirkungsspektrum gegen grampositive sowie gramnegative Bakterien resultiert (KROKER, 2006). In In-vitro-Untersuchungen konnte ein bakterizider Effekt gegen die als bakterielle Haupterreger erachteten Keime der EBP, *M. haemolytica*, *P. multocida* und *H. somni*, nachgewiesen werden (VARMA, 1995).

### 2.2.3 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Florfenicol zeichnen sich durch eine gute Bioverfügbarkeit und eine exzellente Gewebepenetration aus. Nach subkutaner Applikation in der empfohlenen Dosis von 40 mg/kg LM beim Rind wird der wirksame Blutspiegel über den MHK90-Werten von 0,5 µg/ml und 1,0 µg/ml über 90,7 beziehungsweise 33,8 Stunden aufrechterhalten. Die maximale mittlere Serumkonzentration (C<sub>max</sub>) beträgt 1,8 µg/ml und wird ca. 7 Stunden (T<sub>max</sub>) nach der Applikation erreicht. Die Metabolisierung des Wirkstoffes erfolgt in der Leber über Glucuronidierung, die Ausscheidung als Florfenicol, Florfenicolamin und Florfenicoloxaminsäure geschieht hauptsächlich auf renalem Weg und zu einem geringen Anteil über die Faeces (Nuflor<sup>®</sup> Minidose Fachinformation). Die Halbwertszeit wird von KROKER (2006) mit 18 Stunden angegeben.

### 2.2.4 Nebenwirkungen

Florfenicol wird von Rindern in therapeutischen Dosen gut vertragen. Als Folge lokaler Irritation können nach Applikation des maximal empfohlenen Volumens von 10ml pro Injektion an der Injektionsstelle vorübergehende Schmerzempfindlichkeit und eine klinisch auffällige Schwellung beobachtet werden. Erstgenannte dauert unter Umständen einige Tage an; Schwellungen gehen mit der Zeit zurück, können aber bis zu 61 Tage anhalten. Außerdem kann es zu herabgesetzter

Futteraufnahme und zu einer vorübergehenden Koterweichung während der Behandlung kommen, von der sich die Tiere nach Abschluss der Therapie wieder vollkommen erholen (Nuflor<sup>®</sup> Minidose Fachinformation).

### 2.2.5 Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation boviner Atemwegserreger

Zahlreiche, international durchgeführte klinische Studien mit unterschiedlichen Tierzahlen und unter industriellen und konventionellen Haltungsbedingungen belegen die therapeutische Wirksamkeit von Florfenicol (HÜTT und GOOSSENS, 2001; ASLAN et al., 2002; SHIN et al., 2005; CATRY et al., 2008). Es ist ein zuverlässiges und effektives Antiinfektivum ohne nennenswerte lokale oder systemische Nebenwirkungen, und es konnte nachgewiesen werden, dass es bei der Bekämpfung der EBP zur Senkung des Fiebers (HOAR et al., 1998, QUINTAVALLA et al., 1997; CATRY et al., 2008) und Abnahme der klinischen respiratorischen Symptome (ALMAJANO et al., 1998; HOAR et al., 1998; QUINTAVALLA et al., 1997) führt.

Beim Vergleich des metaphylaktischen Behandlungserfolges mit Tilmicosin konnte die mit Florfenicol behandelte Gruppe durch eine geringere Mortalitätsrate, weniger chronische Erkrankungsfälle und höhere Tageszunahmen überzeugen (JIM et al., 1999).

Neben der guten Verträglichkeit in Kombination mit Sekretolytika (SCHMIDT et al., 1998) und NSAIDs (LOCKWOOD et al., 2003; LEKEUX, 2006) bestätigte sich die antimikrobielle Aktivität auch in der Anwendung gegen andere Erkrankungskomplexe, wie die Infektiöse Bovine Keratokonjunktivitis (ANGELOS et al., 2000; GOKCE et al., 2002) und die Infektiöse Bovine Pododermatitis (COSGROVE et al., 1998; SCHWARZ et al., 2004).

Wie zuvor bereits erwähnt, ist Florfenicol auch wirksam gegenüber chloramphenicolresistenten Stämmen, deren Resistenz auf Chloramphenicol-Acetyltransferasen oder auf Chloramphenicol-Exportern (CmlA, CmlB) beruht. Bei der Entwicklung von Resistenzen gegenüber Florfenicol können Bakterien nicht auf vorhandene Chloramphenicol-Resistenzgene zurückgreifen, wodurch eine verzögerte Resistenzentwicklung gegenüber Florfenicol zu erwarten ist. Das erste und bisher einzige Florfenicol-Resistenzgen der bovinen respiratorischen Zielorganismen (*P. multocida*, *M. haemolytica*) in Deutschland wurde 2005 nachgewiesen, nachdem vereinzelt florfenicolresistente Pasteurellaceae in Frankreich und Deutschland aufgetreten waren. Dabei handelt es sich um ein plasmidkodiertes Gen, das die Möglichkeit der horizontalen Verbreitung begünstigt (SCHWARZ und KEHRENBURG, 2006; KEHRENBURG et al., 2008). Im aktuellen GERMAP 2008 (Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland) des Bundesamtes für Verbraucherschutz und

Lebensmittelsicherheit, erwiesen sich alle *P. multocida*-Isolate aus dem Zeitraum 2004/2005 als sensibel gegenüber Florfenicol (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2008).

Florfenicol besitzt nach 14 Jahren immer noch eine hervorragende Resistenzsituation bei den Zielorganismen (PRIEBE, 2003; PRIEBE und SCHWARZ, 2003). Eine bemerkenswerte Wirkungseinschränkung ist aktuell nicht zu erwarten (WALLMANN, 2005).

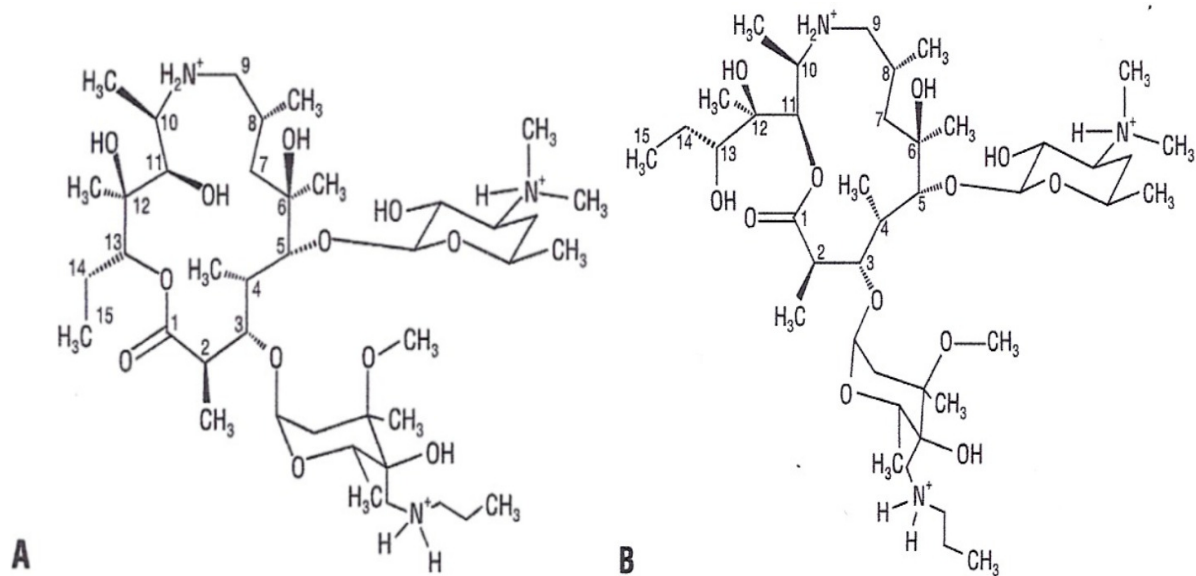
## 2.3 Tulathromycin

Tulathromycin ist der erste Vertreter der in der Veterinärmedizin eingesetzten Triamilide, die eine Untergruppe der Makrolid-Antibiotika darstellen (TRAEDER und GROTHUES, 2004). Von anderen Makroliden hebt sich das halbsynthetisch hergestellte Tulathromycin vor allem durch seine guten pharmakokinetischen Eigenschaften (unter anderem sehr lange Halbwertszeit) und durch die Möglichkeit einer einmaligen Injektion ab (NOWAKOWSKI et al., 2004; KROKER, 2006). Es zeigt eine antibiotische Aktivität gegenüber allen gängigen Erregern von Atemwegserkrankungen bei Rind und Schwein, die in zahlreichen Feldstudien bestätigt wurde (WELLMAN und O'CONNOR, 2007). In Deutschland ist Tulathromycin unter dem Handelsnamen Draxxin<sup>®</sup> seit 2003 als 10 %ige Injektionslösung zur therapeutischen und metaphylaktischen Behandlung von bakteriellen Atemwegsinfektionen bei Rind und Schwein zugelassen. Aufgrund von antibiotischer Wirkung auf *Moraxella bovis* erfolgte eine Erweiterung der Zulassung für die Therapie der Infektiösen Bovinen Keratokonjunktivitis. Die Lösung ist beim Rind subkutan zu applizieren in einer empfohlenen Dosis von 2,5 mg/kg LM, was einer Menge von 1ml Draxxin<sup>®</sup> pro 40 kg LM entspricht. Die Wartezeit auf essbare Gewebe beträgt 49 Tage (European Medicines Agency, 2008).

### 2.3.1 Struktur

Die chemische Struktur der Makrolide zeichnet sich durch einen zentralen Macrolactonring aus, der eine oder mehrere neutrale Zucker beziehungsweise Aminozucker glykosidisch bindet, die für die antiinfektive Wirkung essentiell sind. Die Klassifizierung der Makrolide erfolgt anhand der Anzahl der C-Atome im Lactonring, so weist das Makrolid Erythromycin zum Beispiel 14 C-Atome auf, die Anzahl der C-Atome bei Tulathromycin A hingegen beträgt 15 (KROKER, 2006). Mit zunehmender Länge der C-Kette steigt die Lipophilie des Moleküls, was die Gewebepenetration und damit das hohe Verteilungsvolumen begünstigt. Makrolide weisen einen

basischen Charakter auf und reagieren instabil gegenüber Säuren und Laugen. Aufgrund ihrer strukturellen Heterogenität liegen die einzelnen Makrolide in verschiedenen Isomeren vor. So unterscheidet man beim Tulathromycin das Isomer A, bei dem der Lactonring aus 15 C-Atomen besteht und das Isomer B, das einen 13-gliedrigen Lactonring aufweist (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Strukturformeln der Isomere A und B des Tulathromycins (nach NOWAKOWSKI et al., 2004)

In Lösungen nehmen beide eine stabile Mischung im Verhältnis von 9:1 ein. Als erstes Triamilid weist Tulathromycin eine dritte polare Aminogruppe am 4. C-Atom auf (Erythromycin besitzt eine Aminogruppe). Dadurch wird die Basizität des Moleküls erhöht und die Fähigkeit verbessert, Bakterienzellmembranen zu penetrieren (TRAEDER und GROTHUES, 2004).

### 2.3.2 Pharmakodynamik

Wie bei Florfenicol beruht die bakteriostatische Wirkung von Tulathromycin in der Inhibition der lebensnotwendigen bakteriellen Proteinsynthese. Durch kovalente Bindung der 50S-Untereinheit der Ribosomen im Peptidyltransferasezentrum der bakteriellen RNA wird der Transfer der Peptidyl-transfer(t)RNA von der Akzeptor- zur Donorstelle am Ribosom unterbunden. Während der Translokation kommt es so zur Störung der Elongationsphase durch Trennung der Peptidyl-tRNA vom Ribosom (KROKER, 2006; European Medicines Agency, 2008). In-vitro-Versuche mit Tulathromycin bestätigen zudem eine höhere bakterizide Wirkung als die des Makrolids Tilmicosin. Die Wirksamkeit von Tulathromycin gegen tilmicosinresistente

*P. multocida*-Isolate bestätigt die Studie von NORCIA et al. (2004). Dieser Vorteil ist auf die 3 Aminogruppen des Triamilids zurückzuführen, die die Penetration der äußeren Membran gramnegativer Bakterien begünstigen (TRAEDER und GROTHUES, 2004; EVANS, 2005). Aufgrund ihrer instabilen Eigenschaften gegenüber Säuren und Laugen spielt der pH-Wert des umgebenden Mediums bei der antimikrobiellen Wirksamkeit eine entscheidende Rolle: Bei pH-Werten  $\leq 7$  nimmt das Molekül eine positive Ladung an, wodurch die Lipophilie gesenkt wird und eine verminderte Penetration der Bakterienmembranen die Folge ist. Dieser Umstand führt zu einer herabgesetzten Akkumulation des Wirkstoffes im Bakterium, so dass die MHK in oben genanntem pH-Bereich wesentlich höher ausfällt als im Alkalischen (pH  $\geq 7,2$ ). Beim Wechsel des pH-Wertes des umgebenden Mediums vom Sauren (pH = 6,0) ins Alkalische (pH  $\geq 7,2$ ) erfolgt die Abnahme der positiven Ladungen und die partielle Ionisation des Moleküls. Gleichzeitig steigt die Lipophilie, wodurch die Penetration der Bakterienmembranen begünstigt wird. Unter diesen Bedingungen gelangt der Wirkstoff wesentlich leichter und in größeren Mengen in die Bakterien, wo er seine antibiotische Wirkung entfaltet. Dadurch kommt es zu einer Potenzierung der antibiotischen Aktivität und zu einem Abfall der MHK von Tulathromycin, abhängig vom jeweiligen Bakterienisolat, von 512  $\mu\text{g}/\text{ml}$  auf bis zu 0,125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Da die Aminogruppen von Tulathromycin im Alkalischen vollständig ionisiert vorliegen und demzufolge 3-fach positiv geladen sind, sind sie in diesem Zustand in der Lage Magnesium-Ionen ( $\text{Mg}^{2+}$ ) aus der äußeren bakteriellen LPS-Membran zu verdrängen und somit die Struktur des LPS zu zerstören (NORCIA et al., 2004).

Untersuchungen konnten die Akkumulation von Tulathromycin in den Zellen des monocytären Phagocytensystems nachweisen (NIGHTINGALE, 1997). Der Wirkstoff gelangt im Rahmen eines Entzündungsgeschehens und damit verbundener Migration von Entzündungszellen mit diesen in das entzündete Gewebe, wo er seine antibiotische Wirkung entfaltet. Bakterielle Toxine, wie zum Beispiel das Leukotoxin von *M. haemolytica*, führen zur Lyse der mit Tulathromycin beladenen Phagozyten, wodurch es zu einer erhöhten Freisetzung, Anreicherung und Verteilung des Wirkstoffes am Infektionsort kommt. Dies hat eine wesentlich höhere Wirkstoffkonzentration im erkrankten als im gesunden Gewebe zur Folge, was eine effektive Bekämpfung der Erreger ermöglicht (TRAEDER und GROTHUES, 2004).

### 2.3.3 Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin ist charakterisiert durch eine rasche Resorption nach einmaliger parenteraler, subkutaner Applikation in der empfohlenen Dosis von

2,5 mg/kg LM, einer weiten Verteilung und einer langsamen, aber vollständigen Elimination (TRAEDER und GROTHUES, 2004; KROKER 2006). So wird die Höchstkonzentration ( $C_{max}$ ) von 0,5 - 0,6  $\mu\text{g/ml}$  im Plasma nach ca. 30 Minuten ( $T_{max}$ ) erreicht (KROKER 2006), die Bioverfügbarkeit ( $f$ ) wird beim Rind nach subkutaner Applikation mit  $> 80 \%$  angegeben (NOWAKOWSKI et al., 2004). Der Wirkstoff akkumuliert in der Lunge und erreicht hier eine wesentlich höhere Konzentration als im Plasma. So konnten NOWAKOWSKI et al. (2004) in der Lunge 15 Tage nach subkutaner Applikation in der empfohlenen Dosis von 2,5 mg/kg LM eine 220mal höhere Konzentration als im Plasma nachweisen. Das Verteilungsvolumen erreicht 11 - 13 l/kg (KROKER, 2006), die Metabolisierung findet durch N-Demethylation und N-Oxidation zu einem geringen Anteil ( $< 10 \%$ ) in der Leber statt (TRAEDER und GROTHUES, 2004).

Die lange Wirkungsdauer aufgrund der langsamen Ausscheidung von Tulathromycin spiegelt sich in einer langen Halbwertszeit im Plasma (90 Stunden) (KROKER, 2006) und in der Lunge ( $> 7$  Tage, NOWAKOWSKI et al., 2004) wider. Die Exkretion erfolgt über Niere und Darm, zu etwa 90 % in aktiver Form über die Galle (TRAEDER und GROTHUES, 2004).

### **2.3.4 Nebenwirkungen**

Verschiedene Studien zeigen, dass Tulathromycin in der empfohlenen Dosis vom Rind sehr gut vertragen wird. Die einzigen von TRAEDER und GROTHUES (2004) beobachteten Nebenwirkungen waren Schwellungen an der Injektionsstelle, die bei 14 % der behandelten Rinder auftraten. Nach KROKER (2006) können diese bis zu 30 Tage anhalten und unter Umständen von lokalen Schmerzreaktionen begleitet sein. Kardiotoxische Wirkungen waren nach KROKER (2006) erst bei sehr hohen Überdosierungen zu beobachten. BENCHAOUI et al. (2004) und TRAEDER und GROTHUES (2004) konnten nach intravenöser Applikation kein kardiotoxisches Potential feststellen. Das hepatotoxische Potential der Makrolide wird als gering eingestuft (PERITI et al., 1993).

### **2.3.5 Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation boviner Atemwegserreger**

Das Wirkungsspektrum der Makrolide umfasst grampositive Bakterien, einige gramnegative und Anaerobier sowie zellwandlose Bakterien wie Mykoplasmen. Die In-Vitro- und In-Vivo-Wirksamkeit von Tulathromycin gegenüber allen gängigen bakteriellen Pathogenen, die bei Schwein und Rind zu Erkrankungen des Respirationstraktes führen, hat sich in zahlreichen

Studien bestätigt (NORCIA et al., 2004; NANJIANI et al., 2005; KILGORE et al., 2005; ROONEY et al., 2005; SKOGERBOE et al., 2005; SCHUNICHT et al., 2007). Zudem konnten Vergleichsstudien die Tulathromycinempfindlichkeit von tilmicosinresistenten Erregern nachweisen (NORCIA et al., 2004; TRAEDER u. GROTHUES, 2004). Resistenzen gegenüber Makroliden sind meist plasmidvermittelt und können rasch entstehen. Folgende Resistenzmechanismen sind von Bedeutung:

1. Die enzymatische Modifikation des Bindungsortes am Ribosom, welche zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und Streptograminen führt (LECLERQ et al., 1988).
2. Einige Vertreter der Staphylokokken verfügen über einen aktiven Pumpmechanismus, der zum Efflux der Makrolide aus der Bakterienzelle führt. Tulathromycin weist jedoch eine wesentlich geringere Affinität zu diesem Pumpmechanismus auf als andere Makrolide, wie zum Beispiel Erythromycin (NORCIA et al., 2004; EVANS, 2005).
3. Durch Hydrolyse kann es zur enzymatischen Inaktivierung oder zum Abbau der Makrolide kommen (BARTHÉLÉMY et al., 1984).
4. Eine Mutation der Gene, die die ribosomale RNA oder andere ribosomale Eiweiße kodieren, die jedoch gegenüber den Makroliden weniger häufig vorkommt (ANADÓN und REEVE-JOHNSON, 1999).

GODINHO (2008) untersuchte 170 bovine Isolate der respiropathogenen Keime *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* und *M. bovis* auf die Sensibilität gegenüber Tulathromycin. Dabei erwiesen sich alle der aus dem Zeitraum 2004 - 2006 in Europa gesammelten bovinen Isolate als sensibel.

## 2.4 Die Akute-Phase-Reaktion

Der Organismus einer großen Anzahl von Spezies, darunter Säugetiere, Vögel, Fische und Reptilien reagiert auf jegliche Art von Gewebeschädigung mit der Standardantwort „Entzündung“ (PETERSEN et al., 2004). Als Teil dieses vielschichtigen Vorganges stellt die Akute-Phase-Reaktion (APR) die am frühesten einsetzende humorale, unspezifische Antwort auf Störung der Homöostase dar. Diese kann neben einer Infektion durch immunologische Vorgänge, Traumata, Verbrennungen, Tumorwachstum und andere pathologische Prozesse bedingt sein. Im Verlauf der APR kommt es zu einer Kaskade zellulärer Reaktionen, die vom Ort der Beeinträchtigung ihren Ausgang nehmen und auf den gesamten Organismus übergreifen. Dabei spielen Cytokine als zelluläre Botenstoffe eine zentrale Rolle, die komplexe hormonelle, metabolische und physische Veränderungen im Organismus vermitteln. Die Gesamtheit dieser



messbaren Veränderungen als Antwort auf die lokale Cytokinproduktion stellt die eigentliche APR dar (BAUMANN und GAULDIE, 1994).

Die biologische Bedeutung dieses Mechanismus liegt in der frühzeitig eingeleiteten Abwehr der Gefahren, die von Infektionen und Gewebeverletzungen ausgehen können, indem

- Blutungen gestoppt werden (MEURER und WOLF, 2007)
- Gewebeschädigungen verhindert oder minimiert werden (BAUMANN und GAULDIE, 1994; KRÜGER et al., 1995)
- Pathogene inaktiviert und eliminiert werden (BAUMANN und GAULDIE, 1994; MEURER und WOLF, 2007)
- Schädliche Moleküle und Gewebetrümmern beseitigt werden (BAUMANN und GAULDIE, 1994; MEURER und WOLF, 2007)
- Reparaturmechanismen zur Wiederherstellung des physiologischen Gleichgewichts eingeleitet werden (BAUMANN und GAULDIE, 1994; MOSHAGE, 1997).

Die Auslösung der APR erfolgt auf zellulärer Ebene am Ort der Gewebeschädigung. Durch Beschädigung oder Nekrose körpereigener Zellen kommt es zur Freisetzung intrazellulärer Mediatoren, wie zum Beispiel freier Sauerstoff-Radikale. Dadurch werden in der Nähe befindliche immunkompetente Zellen zur Produktion und Sekretion von Cytokinen angeregt. Dazu sind prinzipiell alle Zellen befähigt, insbesondere jedoch Monocyten und gewebständige Makrophagen, denen dadurch eine die APR-initiiierende Bedeutung zukommt. Dabei werden vor allem die proinflammatorischen Cytokine Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) frei, die eine Reaktionskaskade in Gang setzen (BAUMANN und GAULDIE, 1994). In Verbindung mit den Zielzellen kommt es zu einer Vielzahl lokaler und systemischer Veränderungen:

Am Ort der Gewebeschädigung kommt es unter anderem zu:

- Plättchenaggregation
- Stimulation des Einstromes von Entzündungszellen durch Freisetzung chemotaktisch aktiver Mediatoren, Dilatation und vermehrte Durchlässigkeit von Gefäßen

Die systemischen Veränderungen äußern sich unter anderem in:

- Fieber durch cytokinvermittelte Erhöhung des Temperatursollwertes im Hypothalamus
- Leukocytose
- Aktivierung des Komplementsystems
- Änderung bestimmter Mineralkonzentrationen
- Charakteristischen Veränderungen im Leberstoffwechsel

Im Rahmen der Modifikation des Leberstoffwechsels kommt es zur Erhöhung oder Senkung einer Vielzahl von Proteinen, die als Akute-Phase-Proteine (APP) vielfältige Aufgaben während der APR erfüllen (GODSON et al., 1996).

### 2.4.1 Akute-Phase-Proteine

Bei den Akute-Phase-Proteinen (APP) handelt es sich um Plasmaproteine, die während der Akute-Phase-Reaktion (APR) einen Konzentrationsanstieg um mindestens 25 % erfahren oder neu nachweisbar sind. Zu diesen Akute-Phase-positiven Proteinen zählen zum Beispiel:

- Haptoglobin
- C-reaktives Protein (CRP)
- Serum-Amyloid A
- Fibrinogen
- Komplementfaktoren

Gleichzeitig sinkt der Plasmaspiegel einiger anderer Proteine, die als Akute-Phase-negative Proteine bezeichnet werden. Vertreter dieser Gruppe sind zum Beispiel:

- Albumin
- Retinol-bindendes Protein
- Transferrin (Ausnahme: Hühnervögel nach Xie et al. (2002))

Strukturell handelt es sich bei den APP bis auf Serum-Amyloid-A, CRP und Albumin um Glykoproteine (WIESNER und RIBBECK, 2000a; PSCHYREMBEL, 2002).

Als Teil der systemischen Antwort der APR erfahren die Hepatocyten eine cytokininduzierte Veränderung ihres Metabolismus, der zu einer veränderten Zusammensetzung der Plasmaproteine (APP) führt. Die Induktion dieser Stoffwechselveränderungen in der Leber, die als zentrales Organ der APR angesehen wird, erfolgt durch eine Vielzahl zellulärer Botenstoffe, die wichtigsten dabei stellen die sogenannten Alarmcytokine IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  dar. Durch veränderte Genexpression kommt es zur vermehrten Synthese der positiven APP und zur verminderten Synthese der Akute-Phase-negativen Proteine (JANEWAY et al., 2002; MURATA et al., 2004; PETERSEN et al., 2004).

Als zentrale Komponenten der APR übernehmen die APP vielfältige Aufgaben, die letztendlich eine rasche Wiederherstellung der Homöostase verfolgen. Klassische APP sind Faktoren des Komplementsystems, Proteine des Blutgerinnungs- und fibrinolytischen Systems, Transporter-Proteine und Agentien der unspezifischen Abwehr.

Zwischen den einzelnen Spezies liegen deutliche Unterschiede in der Dominanz der einzelnen APP vor. Daraus resultiert der speziesabhängige Nutzen des betreffenden APP in der Diagnostik, Prognostik und Überprüfung des Behandlungserfolges (PETERSEN et al., 2004; MEURER und WOLF, 2007). So ist Haptoglobin zum Beispiel unter physiologischen Bedingungen im Rinderplasma nicht nachweisbar, während der APR erfährt es dagegen einen drastischen Anstieg. Im Gegensatz dazu findet man Haptoglobin auch unter physiologischen Bedingungen im caninen Plasma (ECKERSALL und CONNER, 1988).

In der Humanmedizin wird die Bestimmung von APP schon seit ca. 50 Jahren für die Diagnostik von Infektionen, Etablierung von Prognosen und Überprüfung des Behandlungserfolges genutzt (MURATA et al., 2004). Anwendung finden hier vor allem das CRP (MEURER und WOLF, 2007), Haptoglobin und Serum-Amyloid-A (KUSHNER et al., 1987). Die Etablierung der Bestimmung von APP liegt darin begründet, dass APP einige Vorteile aufweisen gegenüber herkömmlichen Blut-Analysen bei einer Entzündung. So besitzen die APP eine größere Stabilität gegenüber zellulären Komponenten, was das Einfrieren der Proben ermöglicht. Die Bestimmung der APP ist auch bei Patienten mit insuffizientem Knochenmark durchführbar und erwies sich als sensitiver als hämatologische Analysen (HORADAGODA et al., 1999). Daraus ergeben sich umfassende Möglichkeiten der APP in der Prognostik und Diagnostik, die man sich seit einigen Jahren auch in der Veterinärmedizin zunutze macht. So ist es mittels der Bestimmung von APP möglich, den Therapieerfolg bei entzündlichen Reaktionen zu überwachen (MEURER und WOLF, 2007), zudem kann der Konzentrationsanstieg bestimmter APP als Maß für die Entzündung verwendet werden (BAUMANN und GAULDIE, 1994). In der Pferdemedizin wird die Bestimmung von Serum-Amyloid-A im Rahmen des allgemeinen Gesundheitsscreenings zur Diagnostik verwendet, und in der Kleintiermedizin erwies sich CRP als ein geeigneter diagnostischer Parameter beim Hund (ECKERSALL und CONNER, 1988; MEURER und WOLF, 2007).

## 2.4.2 Haptoglobin

Das APP Haptoglobin ist ein Glykoprotein, das ähnlich den Immunglobulinen aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Ketten besteht, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (PETERSEN et al., 2004). Beim Menschen sind 16 Subtypen bekannt, wohingegen bei Pferd, Schwein und Rind jeweils nur ein Haptoglobin-Typ vorkommt (WIESNER und RIBBECK, 2000c; PETERSEN et al., 2004). Bovines Haptoglobin hat in etwa ein Gewicht von 125 Kilodalton (kDa) und kommt im Serum zusammen mit Albumin als makromolekulares Protein mit einem Gewicht zwischen 1000 und

2000 kDa vor. Im Gegensatz zu den übrigen Haussäugetieren ist die Konzentration des Serum-Haptoglobins beim Rind unter normalen Bedingungen sehr niedrig bis nicht nachweisbar (0,05 - 0,1 mg/ml) (SVENSSON et al., 2007). Dabei muss berücksichtigt werden, dass das angewandte Testprinzip maßgeblichen Einfluss auf den ermittelten Wert hat (GODSON et al., 1996). Erst durch die cytokinbedingte Stimulierung der Synthese in den bovinen Hepatocyten, bei der IL-6 eine wesentliche Rolle zu spielen scheint (GRELL et al., 2005), steigt die Haptoglobinkonzentration im Blut innerhalb von 48h auf bis das 100fache an (ECKERSALL und CONNER, 1990; HEEGAARD et al., 2000; GÅNHEIM et al., 2003; HODGSON et al., 2005).

Neben immunmodulatorischen Eigenschaften liegt die biologische Aktivität des Haptoglobins vor allem in der Komplexbildung des freien Hämoglobins begründet, welches aus beschädigten und toten Erythrocyten freigesetzt wird. Auf diesem Wege beugt es Eisen (Fe)-Verlusten vor (WIESNER und RIBBECK, 2000c; MURATA et al., 2004; PETERSEN et al., 2004) und wirkt bakteriostatisch, indem es Fe-abhängigen Bakterien den Nährboden entzieht (WEISS, 1990; STEEL und WHITEHEAD, 1994; PETERSEN et al., 2004). Durch Verhinderung peroxidativer Prozesse fungiert es als Antioxidans (GRUYS et al., 1993; DOBRYSZYKA, 1997; MURATA et al., 2004) und schützt die Niere vor Schädigung durch freies Fe (DOBRYSZYKA, 1997; WIESNER und RIBBECK, 2000c). Die Ausscheidung von Hämoglobin auf renalem Weg tritt erst auf, wenn die Bindungskapazität des Haptoglobins gesättigt ist, was zum Beispiel in akuten hämolytischen Krisen infolge einer Babesiose auftreten kann. Die Hämoglobin-Haptoglobinkomplexe gelangen über das retikuloendotheliale System in die Leber, wo sie von Kupffer-Sternzellen metabolisiert werden (WIESNER und RIBBECK, 2000c). Die Halbwertszeit wird mit 1 - 3 Tagen angegeben (SALONEN et al., 1996).

Die internationalen Studien über die prognostische und diagnostische Bedeutung von Haptoglobin für die EBP kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. WITTUM et al. (1996) und YOUNG et al. (1996) betonen die geringe Aussagekraft des Haptoglobins bezüglich seines diagnostischen Nutzens für die Detektion von an EBP erkrankten Kälbern, was den Ergebnissen von ANGEN et al. (2009) widerspricht. Einige Autoren sehen das Haptoglobin auch als geeigneten Marker zur Erkennung subklinisch erkrankter Tiere an (PETERSEN et al., 2004; PETERSEN et al., 2005). Haptoglobin erweist sich zudem in den Studien von HORADAGODA et al. (1999) und CHAN et al. (2004) als geeignet, um zwischen akuten und chronischen Prozessen zu unterscheiden. Die positive Korrelation des Haptoglobin-Spiegels mit Symptomatik und Schwere der bakteriellen respiratorischen Infektion wird auch von AICH et al. (2009) beobachtet. HEEGAARD et al. (2000) stellen nach experimenteller BRSV-Infektion einen positiven Zusammenhang mit den pathologischen Befunden der Lungen fest. GODSON et al.

(1996) beobachten keinen Anstieg nach primärer viraler Infektion (BHV<sub>1</sub>), jedoch nach bakterieller Sekundärinfektion, weshalb sie Haptoglobin als geeigneten Marker ansehen, um zwischen Infektionen bakterieller und viraler Genese zu unterscheiden. Widersprüchlich dazu sind die Ergebnisse anderer Studien, bei denen die experimentelle Infektion mit dem BRSV auch zu einem signifikanten Anstieg des Haptoglobin-Spiegels führt (HÖFNER et al., 1994; HEEGAARD et al., 2000). Eine Senkung des Haptoglobin-Spiegels im bovinen Blut nach antimikrobieller Therapie stellen WITTUM et al. (1996) und SMITH et al. (1998) fest. Zur Kontrolle des antiinfektiven Behandlungserfolges wird Haptoglobin von CARTER et al. (2002), BERRY et al. (2004) und HUMBLET et al. (2004) vorgeschlagen, die mit der Verbesserung der klinischen Parameter eine Senkung des Haptoglobin-Spiegels beobachten. Dagegen können HELLOWIG et al. (2000) in ihren Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und Rückgang des Haptoglobin-Spiegels erkennen.

Auch andere Faktoren haben Einfluss auf den Haptoglobin-Spiegel, was bei der Interpretation der Befunde berücksichtigt werden muss. So führen Leberfunktionsstörungen (zum Beispiel Ikterus) und Hämolyse, wie bereits oben erwähnt, zu einer Senkung des Haptoglobin-Spiegels (WIESNER und RIBBECK; 2000c; CHAN et al., 2004; PETERSEN et al., 2004). Ursachen für eine Haptoglobin-Spiegelerhöhung können Vakzinierung (HODGSON, 2005), Hungern, transportbedingter Stress und Nierenfunktionsstörungen sein (UCHIDA et al., 1993; PETERSEN et al., 2004). Nach den Untersuchungen von CHAN et al. (2004) haben Alter und Geschlecht keinen Einfluss auf den Haptoglobin-Spiegel.

Die hämatologische Bestimmung des Haptoglobins kann sowohl aus dem Serum als auch aus dem Plasma erfolgen. Aus den Untersuchungen verschiedener Studien geht hervor, dass je nach Bestimmungsmethode unterschiedliche Haptoglobin-Spiegel gemessen wurden. Dieser Umstand mag im Vorliegen des Haptoglobins in unterschiedlich komplexierter oder oligo-beziehungsweise polymerisierter Form und den daraus resultierenden Differenzen in der Quantifizierung begründet sein. Um die Datenvergleichbarkeit zu gewährleisten, sollte deshalb bei Studien oder Messungen über einen längeren Zeitraum dieselbe Methodik angewandt werden (GODSON et al., 1996). Die quantitative Bestimmung des bovinen Haptoglobins kann mittels folgender Methoden durchgeführt werden (MURATA et al., 2004):

- Haptoglobin-Haemoglobin Binding Assay
- Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
- Immunodiffusionsassay
- Kapilläre Elektrophorese

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Material

##### 3.1.1 Versuchsbetrieb

Die Versuche zu dieser Studie wurden in einem Rinderbetrieb im bayerischen Oberland durchgeführt, der auf die Fressererzeugung spezialisiert ist. Der Betrieb ist in 10 Stalleinheiten gegliedert, die über 16 Boxen (6x2 Boxen und 4x1 Box) verfügen. Die Belegung der insgesamt 394 Tierplätze erfolgt im Rotationsverfahren. Männliche Kälber, vornehmlich der Rasse Deutsches Fleckvieh, die aus verschiedenen Herkunftsbetrieben stammen, werden auf dem 43 km entfernt gelegenen Kälbermarkt erworben. Die Tiere sind ca. 3 – 7 Wochen alt und werden in Gruppen zu je 40 - 50 Tieren aufgestellt. Nach 14 – 16 Wochen im Betrieb erreichen die Rinder ein Gewicht von 200 – 220 kg Lebendmasse (LM) und werden an Bullenmastbetriebe in ganz Deutschland versteigert. Dort werden die Tiere weitere 11 – 13 Monate gemästet, in denen sie ein Schlachtgewicht von 700 – 750 kg erreichen.

Die Fütterung der Tiere im Versuchsbetrieb erfolgte während der ersten 6 – 7 Wochen mit Milchaustauscher (MAT). Dabei kam während der ersten 4 Wochen ein MAT mit 50 % Magermilchpulver zum Einsatz, in den folgenden 2 – 3 Wochen lag der Magermilchpulveranteil bei 30 %. Der Fettgehalt der eingesetzten Milchaustauscher lag bei 18 %. Die tägliche Menge und Konzentration der MAT-Tränke geht aus Tab. 2 hervor.

**Tabelle 2:** Durchschnittliche Menge und Konzentration der MAT-Tränke pro Kalb und Tag

Woche im Betrieb	MAT-Tränke pro Fütterung [l]	MAT-Tränke pro Tag [l]	Konzentration MAT-Tränke [g/l]
1	1,5	3	100
2	2,0	4	110
3	2,5	5	120
4	2,5	5	125
5	2,5	5	125
6	2,5	5	125
7	2,5	5	125

MAT = Milchaustauscher

Die Warmtränke (39 – 40 °C) wurde den Tieren zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends, über Nuckeleimer angeboten. Dazu wurden die Tiere im Fressgitter fixiert. Nach der Tränke wurden die Eimer mit heißem Wasser ausgewaschen.

Nach dem Absetzen wurden die Tiere nach LM in zwei Gruppen sortiert, um eine optimale Fütterung zu ermöglichen. Die Kälber erhielten eine Mischration (MR) (32 % Weizen, 32 %

Körnermais, 32 % Sojaschrot, 4 % Mineralstoffe) und Heu. Die Temperatur in den Ställen wurde konstant auf 19 - 21 °C gehalten. Für den Luftaustausch sorgten neben einer Unterflurabsaugung durch den Spaltenboden in den Buchten Ventilatoren, Fenster und Türen.

Nach jedem Mastdurchgang werden der Stall und die Nuckeleimer gereinigt und desinfiziert. Darauf bleibt der Stall für 5 – 8 Tage leer, bevor neue Tiere eingestallt werden.

### 3.1.2 Tiergut

Den Versuchspool bildeten 80 männliche Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh, die zu Studienbeginn ein Alter von 3 bis 10 Wochen ( $\bar{x}$  = 6,6 Wochen,  $s = \pm 11$  Tage) erreicht hatten. Die Tiere stammten aus insgesamt 67 Betrieben. Das Wiegen der Tiere im Versuchsbetrieb vor der Einstellung ergab eine LM zwischen 77 und 112 kg ( $\bar{x}$  = 90,15 kg;  $s = \pm 7,04$  kg).

Alle Tiere wurden gegen den Rinderrippe-Komplex intranasal mit einer kombinierten Lebendvaccine aktiv immunisiert, die neben attenuiertem Parainfluenza-3-Virus (PI<sub>3</sub>V) zusätzlich attenuiertes Bovines Respiratorisches Syncytial-Virus (BRSV) enthält (Risposal<sup>®</sup> BRSV+PI3 Intranasal, Pfizer). Die Grundimmunisierung erfolgte am Tag 1 der Studie (14.10.2008), die Boosterung am Tag 28 (10.11.2008).

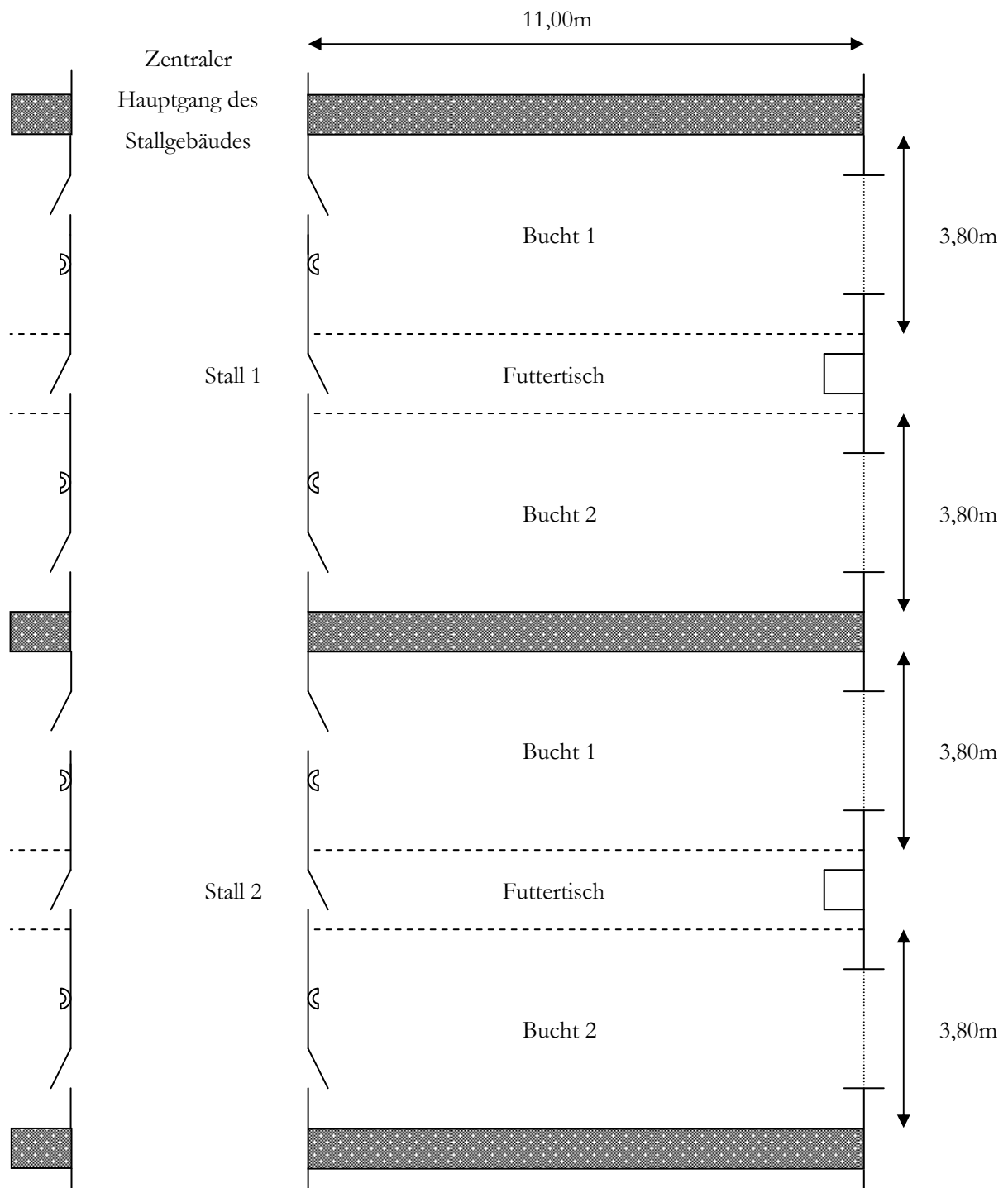
## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Behandlungsgruppen

Die Tiere wurden zufällig einer der beiden Gruppen (Versuchsgruppe und Kontrollgruppe) zugeteilt, die aus je 40 Tieren bestanden. Eine Blindung der Studie hat nicht stattgefunden. Jede Gruppe wurde auf einen Stall mit 2 Buchten verteilt, so dass in jeder Bucht 20 Tiere untergebracht waren. Die Tiere der Kontrollgruppe wurden in Stall 1 untergebracht, die Tiere der Versuchsgruppe in Stall 2 (Abb. 4). Die beiden Ställe lagen rechts des zentralen Hauptganges nebeneinander und waren durch eine Wand voneinander getrennt. Die räumlichen Maße beider Ställe waren identisch (Abb. 4). Die mit Spaltenboden ausgestatteten Buchten waren voneinander durch je ein Fressgitter und den zentral gelegenen Futtertisch abgegrenzt. Jede Bucht verfügte über eine Nippeltränke, die eine Wasserversorgung ad libitum sicherstellte.

Die Tiere der Versuchsgruppe erhielten als metaphylaktische Behandlung den Wirkstoff Florfenicol (Nuflor<sup>®</sup> Minidose, Intervet; Niederlassung der Intervet Deutschland GmbH, Feldstraße 1a, 85716 Unterschleißheim), die Tiere der Kontrollgruppe den Wirkstoff

Tulathromycin (Draxxin<sup>®</sup>, Pfizer; Niederlassung der Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr. 1, D-76139, Karlsruhe).



**Abbildung 4:** Lage und Aufteilung der Stallfläche: ☺ = Tränke, | = Stallwand, ■ = Stalltrennwand, - - - - = Fressgitter, □ = Ventilator, ⊥ = Fenster



### 3.2.2 Ausschluss von Tieren aus der Studie

Tiere, die bei der Einstellungsuntersuchung mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:

- Symptome, die auf das Vorliegen anderer Erkrankungen als Enzootische Bronchopneumonie der Rinder (EBP) hindeuten (z.B. Durchfall, Nabelkomplikationen, zentralnervöse Störungen, Polyarthritiden)
- Tier weist abnormale anatomische Verhältnisse auf

Desweiteren wurden Tiere ausgeschlossen, wenn sie bei den weiteren Untersuchungen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Temperatur  $< 40,0$  °C und Score A = 2 (Tab. 4) und Appetenzverhalten bei Fütterung nicht vorhanden
- Nabelentzündung
- Vorliegen von klinischen Symptomen, die auf das Vorhandensein anderer Infektionskrankheiten hindeuten (z.B. zentralnervöse Störungen, Polyarthritiden)
- Durchfall und eingesunkene Augen

### 3.2.3 Versuchsgruppe

Die 40 Tiere der Versuchsgruppe wurden nach dem in Punkt 3.2.1 beschriebenen Schema aufgestellt. Die metaphylaktische Behandlung aller Tiere dieser Gruppe erfolgte am Tag 3 der Studie mit dem Wirkstoff Florfenicol (Nuflor<sup>®</sup> Minidose) in einer Dosierung von 40 mg Florfenicol/kg LM, was einer Menge von 4 ml Nuflor<sup>®</sup> Minidose/45kg LM entspricht. Die Applikation wurde subkutan kranial der linken Schulter durchgeführt. Zur Ermittlung der benötigten Wirkstoffmenge wurden die Daten der LM der Tiere von Tag 1 der Studie zu Grunde gelegt.

### 3.2.4 Kontrollgruppe

Die 40 Tiere der Kontrollgruppe wurden wie die Tiere der Versuchsgruppe nach dem in Punkt 3.2.1 beschriebenen Schema aufgestellt. Die Tiere dieser Gruppe erhielten als metaphylaktische Behandlung am Tag 3 der Studie den Wirkstoff Tulathromycin (Draxxin<sup>®</sup>) in einer Dosierung von 2,5 mg/kg LM, was einer Menge von 1 ml Draxxin<sup>®</sup> pro 40 kg LM entspricht. Die benötigte Wirkstoffmenge wurde anhand der Daten der LM der Tiere am Tag 1 der Studie ermittelt, die Applikation erfolgte subkutan, kranial der linken Schulter.

### 3.2.5 Bestimmung der Lebendmasse der Tiere

Die LM der Tiere wurde insgesamt fünfmal mit Hilfe einer betriebseigenen Viehwaage ermittelt. Die erste Wägung fand am Tag 1 vor der Einstellung der Tiere statt, die folgenden 3 erfolgten während des Versuchszeitraumes im Abstand von 18 – 21 Tagen (Tab. 3). Die 5. Wägung fand am Tag des Verkaufs des einzelnen Tieres statt. Da die Tiere je nach erreichter LM an unterschiedlichen Tagen verkauft wurden, erfolgte das Wiegen an unterschiedlichen Tagen im Zeitraum von 81 bis 183 ( $\bar{x} = 111$  Tage;  $s = \pm 22$  Tage) erreichten Masttagen.

**Tabelle 3:** Wägetermine

Termin	Datum	Tag	Zeitlicher Abstand zum vorangegangenen Termin
1	14.10.08	1	
2	04.11.08	22	21
3	24.11.08	42	20
4	12.12.08	60	18
5	02.1. – 14.04.09	81 - 183	21 – 123

### 3.2.6 Klinische Untersuchungen und Behandlungsregime

Im Rahmen dieser Studie wurden 3 verschiedene klinische Untersuchungen an den Tieren vorgenommen:

- Einstellungsuntersuchung
- Adspektorische Untersuchung und Bestimmung der Körperinnentemperatur
- Spezielle Untersuchung

Am Tag 1 der Studie wurde eine Einstellungsuntersuchung bei allen Tieren durchgeführt um eventuelle Ausschlusskriterien zu ermitteln und um den allgemeinen Gesundheitszustand der Tiere zu beurteilen. Die Befunde wurden dokumentiert (Anhang 1). Die adspektorische Untersuchung der Tiere erfolgte, indem die Kälber vom Futtertisch aus beurteilt wurden. Bei der rektalen Bestimmung der Körperinnentemperatur morgens und abends während der Fütterung wurde die Kotkonsistenz auf das Vorliegen von Durchfall kontrolliert. Jedem Tier wurde dazu ein Befundbogen *adspektorische Untersuchung, Temperatur und spezielle Untersuchung* zugeordnet (Anhang 2).

Die spezielle Untersuchung bestand in der Auskultation der Lunge. Diese wurde ausschließlich bei den Tieren durchgeführt, die bei der adspektorischen Untersuchung desselben Tages einen oder mehrere auffällige Befunde der *grippartigen Parameter* erkennen ließen (Tab. 4).

Die untersuchten Parameter wurden in 2 Gruppen unterteilt. Die in der Fachliteratur primär mit der EBP in Verbindung gebrachten Befunde wurden in dieser Studie unter „*grippearartige Parameter*“ zusammengefasst (STÖBER, 1990a; STÖBER, 2006). Alle anderen Befunde wurden unter dem Begriff „*andere klinische Parameter*“ dokumentiert. Die Beurteilung der *anderen klinischen Parameter* diente dazu, den Gesundheits- und Allgemeinzustand der Tiere besser beurteilen zu können und Hinweise auf eventuell vorhandene weitere Krankheiten zu erhalten. Die Befunde der Parameter sind mit numerischen Codes versehen, so dass sich durch Addition dieser Codes innerhalb der *grippearartigen Parameter* ein Score A ergab und entsprechend innerhalb der *anderen klinischen Parameter* ein Score B. Auf der Grundlage dieser beiden Scores wurden die Tiere in die Kategorien *lungenkrank, gesund* und *anderweitig krank* eingeteilt (siehe S. 45).

Tab. 4 stellt die Codierung der Parameter dar, die als *grippearartige Parameter* zusammengefasst berücksichtigt werden.

**Tabelle 4:** Parameter, die als *grippeartige Parameter* zusammengefasst berücksichtigt wurden und deren numerische Codes addiert den Score A ergeben

Klinischer Parameter	Befunde	Numerischer Code
Hustenanzahl/35 Minuten	< 2x	0
	≥ 2x	1
Dyspnoe	Nicht vorhanden	0
	Inspiratorisch	1
	Expiratorisch	2
Atemfrequenz/Minute	< 40	0
	≥ 40	1
Nasenausfluss	Nicht vorhanden/serös	0
	Ggr. mukös/mukopurulent/purulent	1
	Mgr.-hgr. mukös/mukopurulent/purulent	2
Rektaltemperatur	< 40,0 °C	0
	≥ 40,0 °C	3
Appetenzverhalten bei Fütterung	Vorhanden	0
	Nicht vorhanden	1
Auskultation	ObB. – ggr. verschärfte Atemgeräusche	0
	Mgr. verschärfte Atemgeräusche	1
	Hgr. verschärfte Atemgeräusche	2

obB. = ohne besonderen Befund; ggr. = geringgradig; mgr. = mittelgradig; hgr. = hochgradig

Tab. 5 gibt Auskunft über die Codierung der Parameter, die im Rahmen der *anderen klinischen Parameter* untersucht werden.

**Tabelle 5:** Parameter, die als *andere klinische Parameter* zusammengefasst berücksichtigt wurden und deren numerische Codes addiert den Score B ergeben

Klinischer Parameter	Befunde	Numerischer Code
Tränenfluss	Nicht vorhanden	0
	Vorhanden	1
Eingesunkene Augen	Nein	0
	Ja	1
Ernährungszustand*	<u>Gut</u> (Lenden schwach eingedellt, runde Körperkonturen im Bereich Schwanzansatz, Sitzbeinhöcker, Glutaenmuskulatur)	0
	<u>Mäßig</u> (Lenden leicht eingesunken, glatte Konturen im Bereich Schwanzansatz, Sitzbeinhöcker, Glutaenmuskulatur, flache Beckenausgangsgruben)	1
	<u>Schlecht</u> (Lenden deutlich eingesunken, Lendenwirbelquerfortsätze stehen deutlich hervor, kantige Körperkonturen im Bereich Schwanzansatz, Sitzbeinhöcker, Beckenausgangsgruben deutlich eingesunken)	2
Haarkleid	Glänzend	0
	Stumpf	1
	Struppig	2
Ohrspiel	Vorhanden	0
	Nicht vorhanden	1
Haltung	ObB.	0
	Kyphose/Lordose/Abblatten	1
	Kopf gesenkt und Hals gestreckt	2
	Festliegend	3
Durchfall	Nicht vorhanden	0
	Vorhanden	1
Gelenke	ObB.	0
	1 geschwollen	1
	> 1 geschwollen	2
Hautturgor	Erhalten	0
	Herabgesetzt	1
Nabelpalpationsbefund	ObB./Bruch	0
	Bruchpforte $\geq$ Daumen	1
	Geschwollen	1
	Druckempfindlich	1
	Warm	1

obB. = ohne besonderen Befund; \*Einteilung in Anlehnung an STÖBER (1990b)

Im Folgenden werden die *grippeartigen Parameter* näher erläutert:

- Husten

Ein positiver Befund lag vor, wenn ein Tier während der adspektorischen Untersuchung aller Tiere der Box direkt hintereinander mindestens zweimal hustete. Die Dauer der Untersuchung pro Box betrug 35 Minuten.

- **Dyspnoe**

Krankhaft erschwerte Atmung lag vor, wenn die Tiere geweitete Nüstern und Maulatmung zeigten oder vorwiegend abdominale anstelle von costoabdominaler Atmung beobachtet wurde. Nach LEKEUX et al. (2002) zeigen Tiere im kompensierten Stadium der EBP vorrangig inspiratorische Dyspnoe, im dekompenzierten Krankheitsstadium dagegen expiratorische Dyspnoe. Der Befund *inspiratorische Dyspnoe* wurde erhoben, wenn während der Inspiration ein Einsinken der Zwischenrippenräume zu beobachten war. Der Befund *expiratorische Dyspnoe* lag vor, wenn während der Expiration ein Vorwölben der Zwischenrippenräume zu erkennen war (WIESNER und RIBBECK, 2000b).
- **Atemfrequenz**

Nach KASKE (2008) stellt die Atemfrequenz einen sensitiven Parameter zur Einschätzung des respiratorischen Status dar. Durch das Auszählen der Atemzüge über eine Minute wurde die Atemfrequenz bestimmt.
- **Nasenausfluss**

Da der Nasenausfluss im Anfangsstadium der Erkrankung serös ist, im fortgeschrittenen Stadium infolge bakterieller Sekundärinfektion zunehmend mukösen bis purulenten Charakter annimmt (RADEMACHER, 2007), wurde der Befund *Nasenausfluss nicht vorhanden/serös* mit einem Code von 0 bewertet. Der Befund *Nasenausfluss geringgradig mukös/mukopurulent/purulent* erhielt den Code 1 und der Befund *Nasenausfluss mittelgradig - hochgradig mukös/mukopurulent/purulent* erhielt den Code 2 (Tab. 4).
- **Rektaltemperatur**

Die Körpertemperatur wurde zweimal täglich (morgens zwischen 6:00 und 8:00 Uhr, abends zwischen 17:00 und 19:00 Uhr) mit Hilfe eines digitalen Thermometers (GLA M700 Digital Thermometer, GLA Agricultural Electronics, California, USA) bestimmt. Die Untersuchung erfolgte sowohl morgens als auch abends, da die Körpertemperatur beim Rind in den Abendstunden gewöhnlich um 0,5 – 1,0 °C höher ausfällt (STÖBER, 1990b). Von *Fieber* wird beim Jungrind in der Regel ab einer Rektaltemperatur von 39,6 °C gesprochen (STÖBER, 1990b). In dieser Studie wird *Fieber* als eine Rektaltemperatur  $\geq 40,0$  °C definiert, das mit dem Code 3 bewertet wird.
- **Appetenzverhalten bei Fütterung**

Abnahme der Futteraufnahme bei schwerem Krankheitsverlauf und zunehmende Abgeschlagenheit sind typische Befunde im Symptomenkomplex der EBP (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007). Da das Merkmal *Abgeschlagenheit* einen sehr subjektiven

und kaum quantifizierbaren Parameter darstellt und die Bestimmung der täglich aufgenommenen Futtermenge jedes einzelnen Tieres praktisch kaum durchführbar ist, wurde in dieser Studie das Appetenzverhalten bei der Fütterung beurteilt. Als Indikator für das Appetenzverhalten wurde deshalb das Aufsuchen der frischen MAT-Tränke beziehungsweise dessen Ausbleiben bei der Fütterung je einmal morgens zwischen 6:00 und 8:00 Uhr und einmal abends zwischen 17:00 und 19:00 beurteilt.

- **Auskultation**

Eine auskultatorische Untersuchung der Lunge wurde ausschließlich im Rahmen der speziellen Untersuchung bei den Tieren durchgeführt, die bei der adspektorischen Untersuchung einen auffälligen Score A aufwiesen. Dabei wurde die Qualität der Atemgeräusche beurteilt und die Atemfrequenz für die Dauer einer Minute ausgezählt (Tab. 4).

Nach den Befunden der Untersuchungen wurden Score A und Score B ermittelt und es erfolgte die Einteilung des Gesundheitsstatus der Tiere in folgende Kategorien:

- *lungenkrank*

- Score A  $\geq$  3 und kein Vorliegen von klinischen Symptomen, die auf das Vorhandensein anderer Infektionskrankheiten hindeuten (z.B. zentralnervöse Störungen, Polyarthritiden), keine eingesunkenen Augen, kein Durchfall, kein herabgesetzter Hautturgor und keine Nabelerkrankung

- *gesund*

- Temperatur  $<$  40,0 °C und Score A  $<$  2
- Score A = 2 und Appetenzverhalten bei Fütterung vorhanden

- *anderweitig krank*

- Temperatur  $<$  40,0 °C und Score A = 2 und Appetenzverhalten bei Fütterung nicht vorhanden
- Nabelentzündung
- Durchfall und eingesunkene Augen
- Vorliegen von klinischen Symptomen, die auf das Vorhandensein anderer Infektionskrankheiten hindeuten (z.B. zentralnervöse Störungen, Polyarthritiden)

Die als *lungenkrank* klassifizierten Tiere erhielten eine betriebsübliche Standardtherapie, die in der Verabreichung eines Breitspektrum-Antibiotikums (Cefquinom) und eines Nicht-steroidalen Antiphlogistikums (NSAID) (Flunixin-Meglumin) bestand. Zeigten die Patienten trotz Medikation keine Besserung der respiratorischen Symptomatik oder traten im weiteren Verlauf

der Studie erneut respiratorische Symptome auf, so wurde auf ein anderes Antiinfektivum ausgewichen. Unabhängig von der Klassifikation als *lungenkrank* nach Score A, wurden Tiere, die vom Betriebsleiter als lungenkrank eingestuft wurden, antibiotisch und bei Bedarf zusätzlich mit einem NSAID und mit einem Bronchosekretolytikum versorgt

Die Dauer der EBP-Erkrankung [d] wurde bestimmt, indem die Anzahl der aufeinanderfolgenden Untersuchungstage addiert wurde, an denen der Score A des betreffenden Tieres im Zeitraum Tag 4 – Tag 21 zum ersten Mal  $\geq 3$  betrug.

Die Durchfallbefunde wurden nach der rektalen Temperaturkontrolle am Abend des Untersuchungstages dem Betriebsleiter mitgeteilt, der darauf eine antiinfektive Behandlung der betreffenden Tiere veranlasste (Sulfadoxin und Trimethoprim).

### 3.2.7 Versuchszeitraum und Untersuchungsintervall

Die klinischen Untersuchungen zu dieser Studie fanden in einem Zeitraum von insgesamt 60 Tagen statt. Am Tag 1 erfolgte die Einstellungsuntersuchung. Während der ersten 3 Wochen wurden alle Tiere täglich adspektorisch untersucht und ihre Körperinnentemperatur gemessen. Weitere adspektorische Untersuchungen inklusive der Bestimmung der Körperinnentemperatur erfolgten an den Tagen 23, 25, 27, 29 und 30. Die Abschlussuntersuchung (adspektorische Untersuchung ohne Bestimmung der Körperinnentemperatur) wurde am Tag 60 durchgeführt (Tab. 6). Die spezielle Untersuchung fand im Anschluss an die adspektorische Untersuchung bei den Tieren statt, deren Score A  $\geq 1$  betrug. Insgesamt wurden bei jedem Tier eine Einstellungsuntersuchung und 27 adspektorische Untersuchungen durchgeführt.

**Tabelle 6:** Versuchszeitraum und Untersuchungsintervall

Tag 1 – 21 14.10. – 3.11.08	Tag 21 – 29 3.11. – 11.11.08	Tag 30 12.11.08	Tag 60 12.12.08
Tägliche Untersuchung	Untersuchung jeden 2. Tag	Weitere Untersuchung	Abschluss-Untersuchung



### 3.2.8 Dokumentation der Nebenwirkungen

Die Kontrolle der Nebenwirkungen wurde während der morgendlichen MAT-Tränke durch Palpation der Injektionsstelle, kranial der linken Schulter, beurteilt. Dabei wurden die im Folgenden aufgeführten Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle dokumentiert:

- Palpationsschmerz
  - nicht vorhanden
  - vorhanden
- Gewebeverhärtung
  - nicht vorhanden
  - vorhanden
- Schwellung
  - nicht vorhanden
  - vorhanden
    - Länge (mm)
    - Breite (mm)
    - Höhe (mm)

Die räumlichen Ausmaße der Schwellung (Länge, Breite, Höhe) wurden mit einem Maßband ermittelt. Die Erfassung der Nebenwirkungen wurde im Zeitraum von Tag 4 bis einschließlich Tag 16 durchgeführt.

### 3.2.9 Blutentnahme

Die Blutentnahme zur Serumgewinnung für die Haptoglobinbestimmung wurde zu fünf verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt (Tab. 7).

**Tabelle 7:** Zeitpunkte der Blutentnahme zur Bestimmung des Haptoglobin-Serum-Spiegels

	Blutentnahme				
	1.	2.	3.	4.	5.
Tag	1	3	10	16	25
Datum	14.10.08	16.10.08	23.10.08	31.10.08	7.11.08

Nach Fixierung der Tiere in den Fressgittern wurde mit Hilfe von Serum-Monovetten<sup>®</sup> (Niederlassung der Sarstedt AG und Co., Rommelsdorfer Straße 1, 51588 Nümbrecht) 9 ml Blut pro Tier aus der Vena jugularis entnommen. Anschließend wurden

die Blutproben für 15 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute im Stall zentrifugiert und das gewonnene Serum in Eppendorfgefäße abpipettiert. Zur Konservierung wurden die Serumproben bei - 20 °C tiefgefroren.

### 3.2.10 Haptoglobinbestimmung

Nach Abschluss der klinischen Untersuchungen dieser Studie wurde aus den gewonnenen Serumproben der Haptoglobin-Spiegel bestimmt. Pro Tier und Probenzeitpunkt wurde der Haptoglobin-Serum-Spiegel aus dem arithmetischen Mittel des Doppelansatzes berechnet. Zum Einsatz kam der Testkit *Phase<sup>TM</sup>-Range-Haptoglobin-Assay* der Firma Tridelta Development Limited (Greystones, Irland), der in Deutschland über die Firma Bio Répair (Niederlassung der Bio Répair GmbH, Blumenstraße 4, 74889 Sinsheim) zu beziehen ist. Der Test ist für den quantitativen Nachweis von Haptoglobin aus Plasma- und Serumproben verschiedener Spezies geeignet. Das Testverfahren beruht auf der Erhaltung der Peroxidase-Aktivität des Hämoglobins in Gegenwart von Haptoglobin. Freies Hämoglobin besitzt eine Peroxidase-Aktivität, die durch einen niedrigen pH-Wert gehemmt wird. In Gegenwart von Haptoglobin in der Probe entsteht ein Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex, der auch bei einem niedrigen pH-Wert die Peroxidase-Aktivität bewahrt. Der Grad der Peroxidase-Aktivität des Komplexes ist direkt proportional zu der in der Probe vorhandenen Menge an Haptoglobin. Indem die Ergebnisse der Peroxidase-Aktivität mit einer bekannten Haptoglobin Standardreihe verglichen werden, kann die Menge an vorhandenem Haptoglobin direkt bestimmt werden. Diese Auswertung kann sowohl manuell, als auch mit Hilfe eines Automaten vorgenommen werden.

### 3.3 Statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsdaten fand das Computerprogramm SPSS 16 für Windows Anwendung. Für den Vergleich des Verlaufes des Haptoglobin-Serum-Spiegels zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe wurde ein *random effects repeated measures model* mittels SAS, Version 9.1 berechnet. Mit Hilfe dieses Modells ist es möglich, Daten aus wiederholten Messungen innerhalb eines Tieres statistisch auszuwerten. Für alle statistischen Tests wurde als Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 5\%$  ( $P < 0,05$ ) als signifikant,  $P \leq 0,01$  als hochsignifikant und  $P \leq 0,001$  als höchstsignifikant gesetzt.

Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Assoziation folgender Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt:

- *Behandlungsgruppe und ab Tag 4 erkrankt an EBP*
- *Behandlungsgruppe und ab Tag 4 erkrankt an EBP und an Durchfall erkrankt im gesamten Versuchszeitraum*

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Tabellen und Graphiken, die mit dem Programm Microsoft Office Excel 2007 erstellt wurden.

Zur Prüfung des Signifikanzniveaus der im Folgenden dargestellten Merkmale fand der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben Anwendung:

- Dauer der EBP-Symptomatik in den Behandlungsgruppen
- Entwicklung der Lebendmasse (LM) in den Behandlungsgruppen
- Haptoglobin-Serum-Spiegel
  - in den Behandlungsgruppen
  - der an EBP erkrankten Tiere im Vergleich zu den nicht an EBP erkrankten Tieren

In der deskriptiven Statistik wurden der kleinste Wert ( $X_{\min}$ ), das 1. Quartil ( $Q_{0,25}$ ), der Median, das 3. Quartil ( $Q_{0,75}$ ) und der größte Wert ( $X_{\max}$ ) verwendet. Zusätzlich wurde für die Beschreibung der Dauer der EBP-Symptomatik und der Entwicklung der LM in den Behandlungsgruppen das arithmetische Mittel ( $\bar{x}$ ) angegeben, um die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien zu gewährleisten.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse der nichtparametrischen Tests erfolgte mittels Box-Plots. Ein Box-Plot stellt einen Kasten dar, der vom ersten Quartil bis zum 3. Quartil reicht. Seine innere Linie markiert den Median. Die vom Kasten abgehenden Linien markieren den kleinsten beziehungsweise größten Wert, sofern sie keine Ausreißer darstellen. Mit einem leeren Kreis sind diejenigen Werte gekennzeichnet, die mehr als eineinhalb Kastenlängen vom Median entfernt liegen (Ausreißer). Sterne weisen auf Werte hin, die um mehr als drei Kastenlängen vom Median entfernt sind (Extremwerte) (BÜHL, 2006) (Abb. 7).

Anschließend wurde eine retrospektive Poweranalyse durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Tierzahlen

Bei der statistischen Auswertung dieser Studie wurden die Daten von 71 Tieren berücksichtigt. Es ergaben sich für die mit Florfenicol behandelte Gruppe eine Anzahl von 34 Tieren und für die mit Tulathromycin behandelte Gruppe eine Anzahl von 37 Tieren. Die Daten von neun der ursprünglich 80 Tiere wurden nach Anwendung der Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 3.2.2) aus der Studie entfernt. Davon stammten 6 Kälber aus der mit Florfenicol behandelten Gruppe und 3 Kälber aus der mit Tulathromycin behandelten Gruppe. Bei der Einstellungsuntersuchung wiesen in der mit Florfenicol behandelten Gruppe 2 Tiere das Ausschlusskriterium *akute sNabelentzündung* auf und ein Tier erfüllte das Ausschlusskriterium *Durchfall*. In der mit Tulathromycin behandelten Gruppe zeigte ein Tier bei der Einstellungsuntersuchung das Ausschlusskriterium *Durchfall*. Bei den Untersuchungen während der Studie erfüllten 2 Tiere in der mit Florfenicol behandelten Gruppe das Ausschlusskriterium *Durchfall und eingesunkene Augen* und bei einem Tier wurde als *andere Erkrankung als Enzootische Bronchopneumonie der Rinder (EBP)* eine Otitis festgestellt. In der mit Tulathromycin behandelten Gruppe wies ein Tier den Ausschlussbefund *Durchfall und eingesunkene Augen* auf, ein zweites Tier litt an einer Pansentympanie, weshalb seine Daten ebenfalls nicht in die statistische Auswertung dieser Studie einbezogen wurden. Kein Tier starb während des Versuchszeitraumes. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien lag das Alter der Tiere ( $n = 71$ ) zum Zeitpunkt der Einstallung zwischen 3 Wochen und 10 Wochen ( $\bar{x} = 6,7$  Wochen,  $s = \pm 11$  Tage). Das Alter der Tiere in der mit Florfenicol behandelten Gruppe ( $n = 34$ ) betrug 3 Wochen bis 9 Wochen ( $\bar{x} = 6,5$  Wochen,  $s = \pm 10$  Tage). In der mit Tulathromycin behandelten Gruppe ( $n = 37$ ) wiesen die Tiere ein Alter zwischen 3 Wochen und 10 Wochen ( $\bar{x} = 6,8$  Wochen,  $s = \pm 11$  Tage) auf. Die Tiere in der mit Florfenicol behandelten Gruppe stammten aus 30 Herkunftsbetrieben, die Tiere in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe aus 32 Herkunftsbetrieben.

### 4.2 Erfolg der Metaphylaxe

Ein Erfolg lag vor, wenn ein Tier nach der in Kapitel 3.2.6 festgelegten Definition bei allen klinischen Untersuchungen, die ab dem Tag nach der metaphylaktischen Behandlung (ab Tag 4, vgl. Kapitel 3.2.3 und 3.2.4) durchgeführt wurden, als *gesund* galt. In der mit Florfenicol behandelten Gruppe lag für 14 Tiere ein metaphylaktischer Behandlungserfolg vor. In der mit

Tulathromycin behandelten Gruppe wurde für 23 Tiere ein metaphylaktischer Behandlungserfolg dokumentiert.

### 4.3 EBP-Inzidenz

In die statistische Auswertung der EBP-Inzidenz in den beiden Behandlungsgruppen wurden ausschließlich Daten einbezogen, die sich auf die EBP-Ersterkrankung des einzelnen Tieres beziehen. Zum Zeitpunkt der Einstellungsuntersuchung erfüllte keines der Tiere die Kriterien für die Diagnose *an EBP erkrankt* (vgl. Kapitel 3.2.6). Bis zum Zeitpunkt der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3 erkrankten insgesamt 5 Tiere an EBP, davon befanden sich ein Tier in der mit Florfenicol behandelten Gruppe ( $n = 34$ ) und 4 Tiere in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe ( $n = 37$ ).

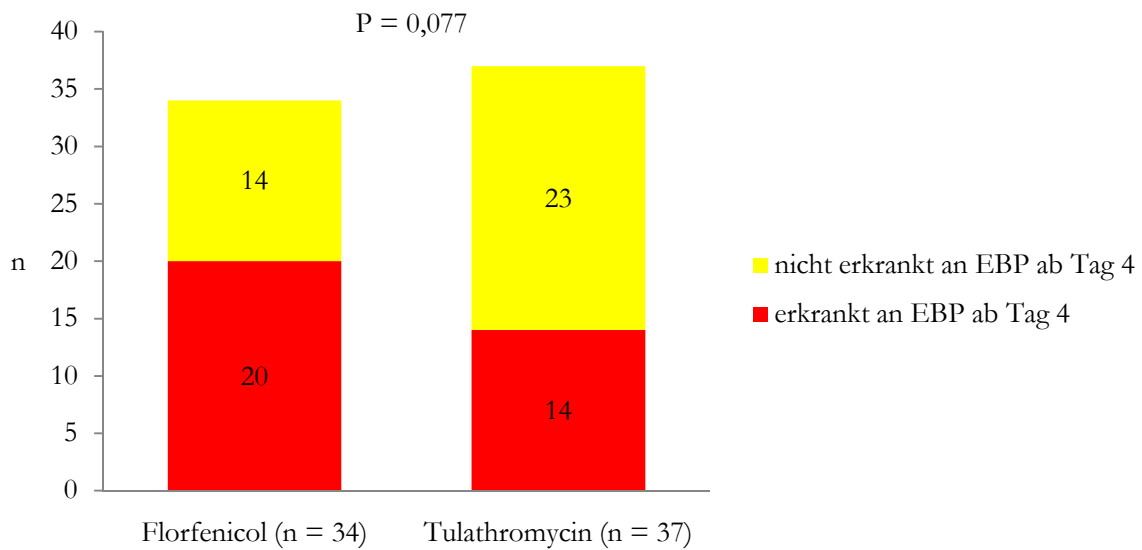
Die EBP-Erkrankungsfälle im Zeitintervall der täglichen klinischen Untersuchung bis einschließlich Tag 19 nach der metaphylaktischen Behandlung sind in Tab. 8 dargestellt.

**Tabelle 8:** EBP-Erkrankungsfälle nach der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3, im Zeitraum der täglich durchgeführten klinischen Untersuchungen der Tiere bis einschließlich Tag 19

Behandlungsgruppe	4 – Tagesintervall			
	4. – 7. Tag	8. – 11. Tag	12. – 15. Tag	16. – 19. Tag
Florfenicol ( $n = 34$ )	5	0	1	6
Tulathromycin ( $n = 37$ )	1	0	1	4

Während der Untersuchungstage 20, 21, 23, 25, 27, 29 und 30 kamen in jeder Behandlungsgruppe je 7 Erkrankungsfälle hinzu. Aufgrund der hohen EBP-Inzidenz in diesem Zeitraum veranlasste der Betriebsleiter ab Tag 20 eine Bestandsbehandlung (Amoxicillin), die den Tieren beider Behandlungsgruppen über die MAT-Tränke über die Dauer von 5 Tagen verabreicht wurde.

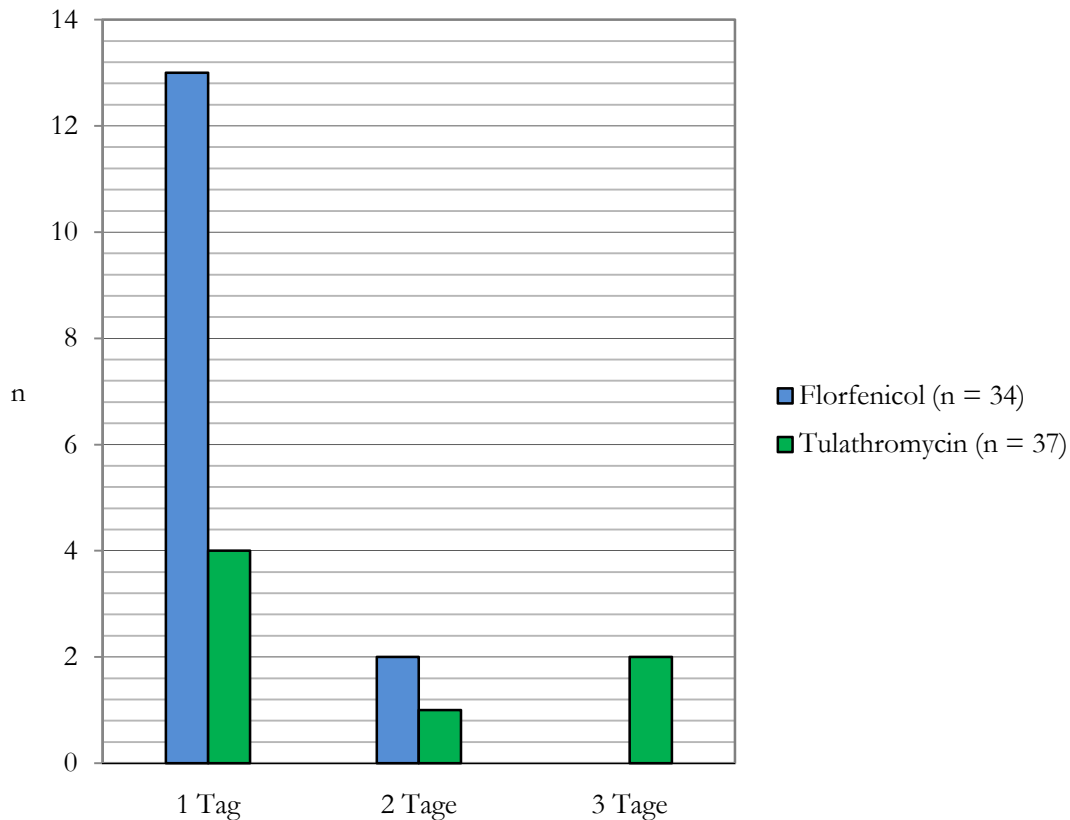
Insgesamt traten im Zeitraum Tag 4 bis einschließlich Tag 30 in der Versuchsgruppe 19 EBP-Erkrankungsfälle auf und in der Kontrollgruppe 13. Am letzten Untersuchungstag, Tag 60, fiel in beiden Behandlungsgruppen je ein Tier mit EBP auf. Insgesamt erkrankten nach der metaphylaktischen Behandlung an Tag 3 in der mit Florfenicol behandelten Gruppe ( $n = 34$ ) im Verlauf der Studie 20 Tiere an EBP (58,8 %), in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe ( $n = 37$ ) erkrankten 14 Tiere an EBP (37,8 %) (Abb. 5).



**Abbildung 5:** Anzahl der EBP-Erkrankungsfälle nach der Metaphylaxe in den beiden Behandlungsgruppen

#### 4.4 Dauer der EBP-Erkrankung

Die Dauer der EBP-Erkrankung (Score  $A \geq 3$ ; vgl. Kapitel 3.2.6) im Zeitraum Tag 4 bis einschließlich Tag 21 lag bei den meisten der Tiere in beiden Gruppen bei einem Tag. In der mit Florfenicol behandelten Gruppe erkrankte keines der Kälber länger als 2 Tage an EBP, in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe erkrankten 2 Tiere über die Dauer von 3 Tagen an EBP (Abb. 6). Der arithmetische Mittelwert der EBP-Erkrankungsdauer im Zeitraum Tag 4 bis einschließlich Tag 21 beträgt in der mit Florfenicol behandelten Gruppe 1,1 Tage und in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe 1,7 Tage. Der Unterschied zwischen der mit Florfenicol behandelten Gruppe und der mit Tulathromycin behandelten Gruppe bezüglich der Erkrankungsdauer ist statistisch nicht signifikant ( $P = 0,092$ ) (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]). Abb. 6 stellt die Erkrankungsdauer in den beiden Gruppen graphisch dar.



**Abbildung 6:** Vergleich der Erkrankungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum Tag 4 bis einschließlich Tag 21

## 4.5 Vergleich der Lebendmasseentwicklung

### 4.5.1 Lebendmasseentwicklung im Untersuchungszeitraum

Im gesamten Untersuchungszeitraum von Tag 1 bis Tag 60 legten die Tiere in der mit Florfenicol behandelten Gruppe im Durchschnitt 51,88 kg an LM pro Tier zu, die Tiere in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe nahmen insgesamt 53,08 kg an LM pro Tier zu. Die tägliche Zunahme von Tag 1 bis Tag 60 pro Tier war mit 0,88 kg in beiden Behandlungsgruppen gleich (Median) (Tab. 9).

**Tabelle 9:** Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 1. Wägung (Tag 1) bis 4. Wägung (Tag 60)

Behandlungs- gruppe	$X_{\min}$	$Q_{0,25}$	Median	$Q_{0,75}$	$X_{\max}$	$\bar{x}$	P
Florfenicol (n = 34)	0,56	0,73	0,88	1,01	1,27	0,88	0,641
Tulathromycin (n = 37)	0,39	0,81	0,88	0,98	1,53	0,90	

Der Unterschied der täglichen Zunahme zwischen der mit Florfenicol behandelten Gruppe und der mit Tulathromycin behandelten Gruppe ist statistisch nicht signifikant ( $P = 0,641$ ) (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]).

#### 4.5.2 Tägliche Zunahme von Wägetermin zu Wägetermin im Untersuchungszeitraum

Zu Beginn des Versuches, im Zeitraum zwischen der 1. Wägung (Tag 1) und der 2. Wägung (Tag 22) betrug die mittlere tägliche Zunahme der Tiere in der mit Florfenicol behandelten Gruppe 0,62 kg. Die Tiere in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe legten zwischen der 1. und 2. Wägung täglich 0,81 kg zu. Der Unterschied in der täglichen Zunahme von Tag 1 bis Tag 22 zwischen der mit Florfenicol behandelten Gruppe und der mit Tulathromycin behandelten Gruppe von 0,19 kg ist statistisch höchstsignifikant (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 10).

**Tabelle 10:** Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 1. Wägung (Tag 1) bis 2. Wägung (Tag 22)

Behandlungs- gruppe	$X_{\min}$	$Q_{0,25}$	Median	$Q_{0,75}$	$X_{\max}$	$\bar{x}$	P
Florfenicol (n = 34)	-0,10	0,39	0,62	0,71	1,05	0,56	<b>0,001</b>
Tulathromycin (n = 37)	0,19	0,67	0,81	1,00	2,38	0,82	

Im Zeitintervall von 20 Tagen zwischen der 2. Wägung (Tag 22) und der 3. Wägung (Tag 42) erhöhte sich die durchschnittliche Tageszunahme in der mit Florfenicol behandelten Gruppe um 58,1 %, die tägliche Zunahme in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe erhöhte sich um 17,3 %. In der täglichen Zunahme im Zeitraum 2. Wägung bis 3. Wägung besteht zwischen der mit Florfenicol behandelten Gruppe und der mit Tulathromycin behandelten Gruppe kein



statistisch signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 11).

**Tabelle 11:** Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 2. Wägung (Tag 22) bis 3. Wägung (Tag 42)

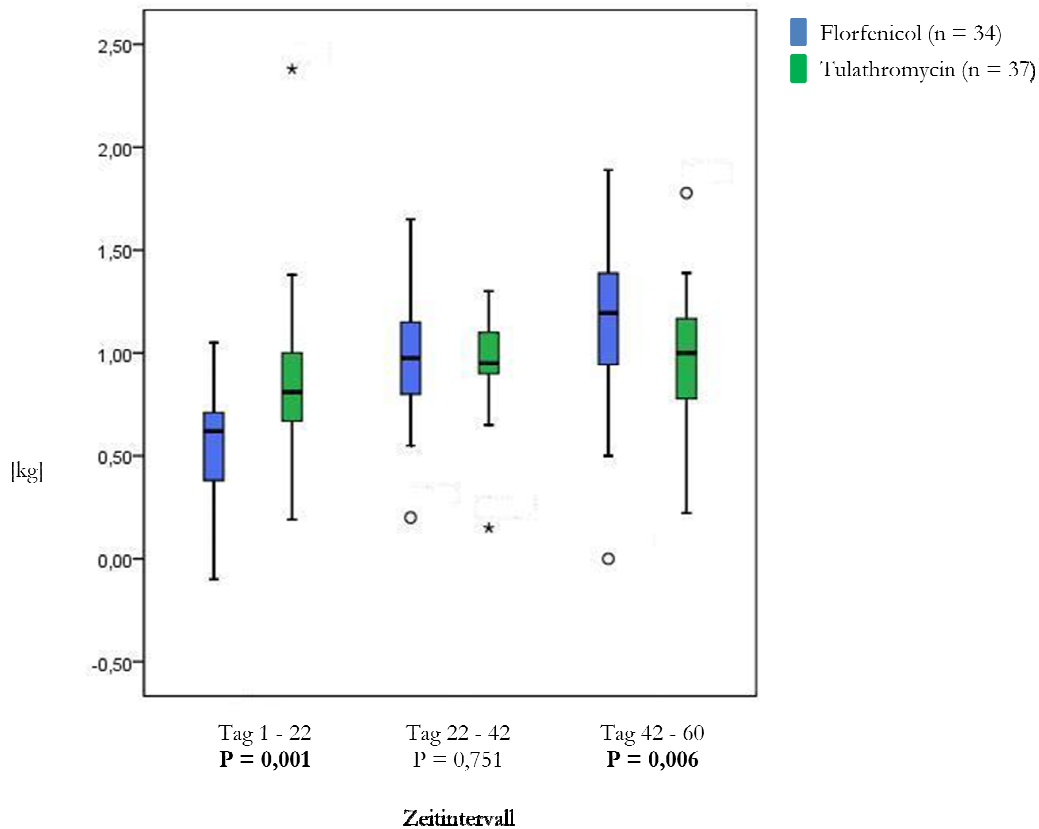
Behandlungsgruppe	$X_{\min}$	$Q_{0,25}$	Median	$Q_{0,75}$	$X_{\max}$	$\bar{x}$	P
Florfenicol (n = 34)	0,20	0,80	0,98	1,15	1,65	0,99	0,751
Tulathromycin (n = 37)	0,15	0,90	0,95	1,10	1,30	0,96	

Während der letzten 18 Tage des Versuchszeitraumes zwischen Wägetermin 3 (Tag 42) und Wägetermin 4 (Tag 60) erhöhten sich die Zunahme in beiden Behandlungsgruppen erneut. In der mit Florfenicol behandelten Gruppe lag diese um 21,4 % höher als im vorangegangenen Wägeintervall und in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe um 5,3 %. Die tägliche Zunahme lag im Intervall 3. bis 4. Wägung in der mit Florfenicol behandelten Gruppe bei 1,19 kg pro Tier und in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe bei 1,00 kg pro Tier. Der Unterschied in der täglichen Zunahme von 0,19 kg pro Tier zwischen der mit Florfenicol und der mit Tulathromycin behandelten Gruppe ist statistisch hochsignifikant (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 12).

**Tabelle 12:** Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 3. Wägung (Tag 42) bis 4. Wägung (Tag 60)

Behandlungsgruppe	$X_{\min}$	$Q_{0,25}$	Median	$Q_{0,75}$	$X_{\max}$	$\bar{x}$	P
Florfenicol (n = 34)	0,00	0,96	1,19	1,39	1,89	1,14	0,006
Tulathromycin (n = 37)	0,22	0,72	1,00	1,17	1,78	0,92	

Abb. 7 stellt die tägliche Zunahme in den beiden Behandlungsgruppen von Wägetermin zu Wägetermin vergleichend dar.



**Abbildung 7:** Tägliche Zunahme der Behandlungsgruppen von Wägetermin zu Wägetermin im Untersuchungszeitraum

#### 4.5.3 Tägliche Zunahme im Zeitraum Tag 60 bis zum Verkaufstag der Tiere

Im Zeitintervall Tag 60 bis zum Tag des Verkaufes des einzelnen Tieres ( $\bar{x} = 109$ . Tag;  $s = \pm 19,4$  Tage) fiel die durchschnittliche tägliche Zunahme in beiden Behandlungsgruppen am höchsten aus. Im Vergleich zur durchschnittlichen Tageszunahme im Zeitraum des vorangegangenen Wägungsintervalls (Tag 42 – Tag 60) erhöhte sich die tägliche Zunahme in der mit Florfenicol behandelten Gruppe von 1,19 kg um 18,5 % auf 1,41 kg und in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe von 1,00 kg um 34,0 % auf 1,34 kg. Der Unterschied von 0,07 kg in der täglichen Zunahme zwischen Tag 60 und dem Verkaufstag des einzelnen Tieres ist statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 13).

**Tabelle 13:** Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 4. Wägung (Tag 60) bis zur Wägung am Verkaufstag des einzelnen Tieres

Behandlungsgruppe	$X_{\min}$	$Q_{0,25}$	Median	$Q_{0,75}$	$X_{\max}$	$\bar{x}$	P
Florfenicol (n = 34)	0,79	1,21	1,41	1,60	2,47	1,44	0,303
Tulathromycin (n = 37)	0,75	1,20	1,34	1,46	2,75	1,35	

#### 4.5.4 Tägliche Zunahme im Zeitraum Tag 1 bis zum Verkaufstag der Tiere

Die durchschnittliche tägliche Zunahme der Tiere im Zeitraum 1. Wägung (Tag 1) bis zur letzten Wägung am Verkaufstag der Tiere ( $\bar{x} = 109$ . Tag;  $s = \pm 19,4$  Tage) unterscheidet sich zwischen der mit Florfenicol behandelten Gruppe und der mit Tulathromycin behandelten Gruppe nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 14).

**Tabelle 14:** Vergleich der täglichen Zunahme [kg] zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Zeitraum 1. Wägung (Tag 1) bis zur Wägung am Verkaufstag des einzelnen Tieres ( $\bar{x} = 109$ . Tag;  $s = \pm 19,4$  Tage)

Behandlungsgruppe	$X_{\min}$	$Q_{0,25}$	Median	$Q_{0,75}$	$X_{\max}$	$\bar{x}$	P
Florfenicol (n = 34)	0,86	1,06	1,13	1,17	1,49	1,11	0,213
Tulathromycin (n = 37)	0,85	1,00	1,07	1,13	1,51	1,10	

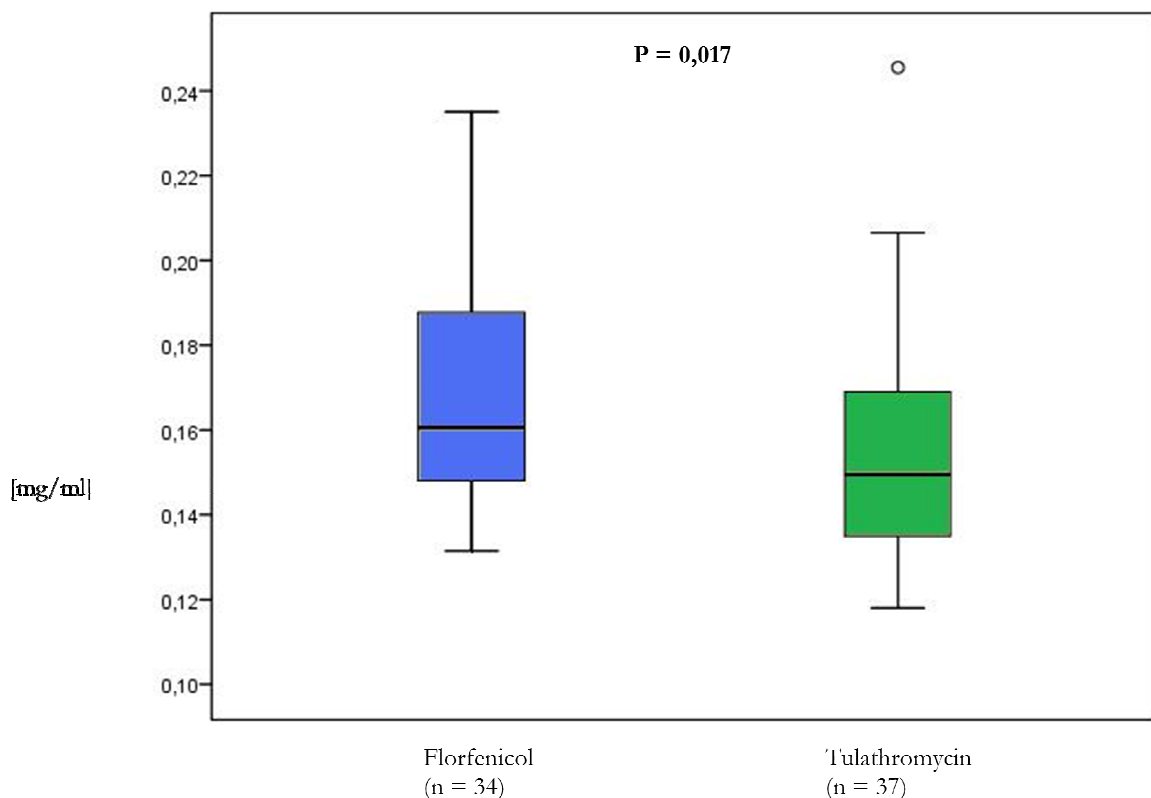
Die Tiere der mit Florfenicol behandelten Gruppe nahmen im gesamten Aufenthaltszeitraum im Versuchsbetrieb täglich 1,13 kg LM zu, die Tiere der mit Tulathromycin behandelten Gruppe 1,07 kg LM.

Insgesamt ist festzustellen, dass sich die Zunahme zwischen den Behandlungsgruppen im Untersuchungszeitraum von Tag 1 bis Tag 60 nicht statistisch signifikant unterschieden. Ebenso lag kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Zunahme im Zeitraum Einstallung bis zum Verlassen des Betriebes am Verkaufstag vor. Bei differenzierter Betrachtung fällt auf, dass zu Beginn des Versuches die Zunahme in der mit Florfenicol behandelten Gruppe statistisch signifikant geringer ausfiel als in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe. Gegen Ende des Versuchszeitraumes fiel die Zunahme in der mit Florfenicol behandelten Gruppe auf statistisch signifikantem Niveau höher aus, als in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe.

## 4.6 Vergleich des Haptoglobin-Serum-Spiegels

### 4.6.1 Haptoglobin-Serum-Spiegel vor Anwendung der Ausschlusskriterien zu Beginn der Studie

Vor Anwendung der Ausschlusskriterien wies der Haptoglobin-Serum-Spiegel an Tag 1 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Abb. 8). Der Haptoglobin-Serum-Spiegel betrug am Tag 1 0,1605 mg/ml in der mit Florfenicol behandelten Gruppe und 0,1495 mg/ml in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe. Maxima und Minima betrugen in der mit Florfenicol behandelten Gruppe 0,235 mg/ml und 0,132 mg/ml und in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe 0,246 mg/ml und 0,118 mg/ml. Sämtliche erfassten Werte lagen im Bereich der Referenzwerte für das Kriterium *krank* (0,1 – 3,0 mg/ml) des in dieser Studie verwendeten Haptoglobin Test Kits *Phase<sup>TM</sup>-Range-Haptoglobin-Assay* der Firma Tridelata Development Limited.



**Abbildung 8:** Haptoglobin-Serum-Spiegel vor Anwendung der Ausschlusskriterien am Studientag 1

#### 4.6.2 Haptoglobin-Serum-Spiegel nach Anwendung der Ausschlusskriterien

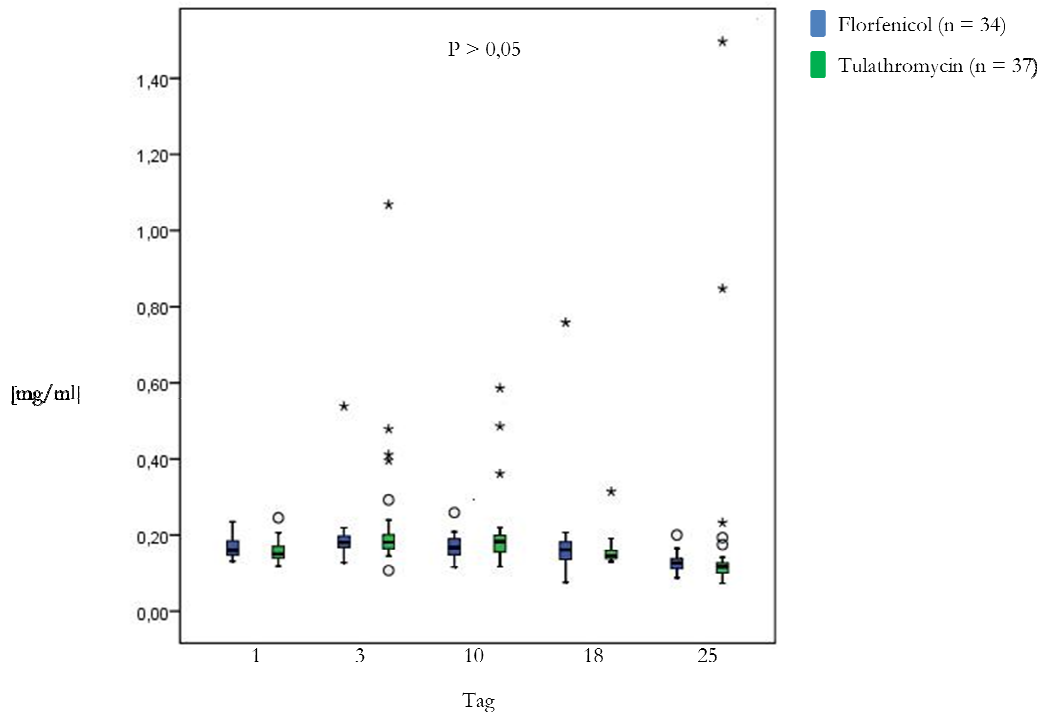
Nach Anwendung der Ausschlusskriterien bestand an allen Tagen, an denen der Haptoglobin-Serum-Spiegel gemessen wurde (Tag 1; 3; 10; 18; 25) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der mit Florfenicol behandelten Gruppe und der mit Tulathromycin behandelten Gruppe (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 15 und Abb. 9).

**Tabelle 15:** Haptoglobin-Serum-Spiegel [mg/ml] der Tiere nach Anwendung der Ausschlusskriterien

Tag	Behandlungsgruppe*	X <sub>min</sub>	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	X <sub>max</sub>	P
1	Florfenicol	0,132	0,148	0,1605	0,185	0,235	0,083
	Tulathromycin	0,118	0,140	0,1505	0,171	0,246	
3	Florfenicol	0,128	0,168	0,1810	0,196	0,539	0,904
	Tulathromycin	0,107	0,165	0,1815	0,201	1,069	
10	Florfenicol	0,116	0,149	0,1673	0,190	0,260	0,055
	Tulathromycin	0,117	0,156	0,1830	0,199	0,586	
18	Florfenicol	0,076	0,136	0,1615	0,180	0,759	0,444
	Tulathromycin	0,131	0,139	0,1460	0,160	0,314	
25	Florfenicol	0,088	0,112	0,1270	0,138	0,201	0,115
	Tulathromycin	0,074	0,101	0,1170	0,127	1,497	

\*Florfenicol (n = 34), Tulathromycin (n = 37)

Die höchsten mittleren Haptoglobin-Serum-Spiegel erreichte die mit Florfenicol behandelte Gruppe bei der 2. Beprobung am Tag 3 mit 0,1810 mg/ml und die mit Tulathromycin behandelte Gruppe am Tag 10 mit 0,1830 mg/ml. Die Haptoglobin-Serum-Spiegel sanken danach in beiden Gruppen bei den weiteren Untersuchungen ab und erreichten die geringsten Werte zum Zeitpunkt der letzten Beprobung am Tag 25 mit 0,1270 mg/ml in der mit Florfenicol behandelten Gruppe und mit 0,1170 mg/ml in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe. Die Medianwerte beider Behandlungsgruppen befanden sich zu jedem Beprobungszeitpunkt über dem unteren Referenzwert für das Kriterium *krank* (0,1 – 3,0 mg/ml) des in dieser Studie verwendeten Haptoglobin Test Kits.



**Abbildung 9:** Haptoglobin-Serum-Spiegel in den Behandlungsgruppen nach Anwendung der Ausschlusskriterien

Beim Vergleich des Verlaufes der Haptoglobin-Serum-Spiegel zwischen den beiden Behandlungsgruppen in einem *random effects repeated measures model* (SAS, ProcMixed), besteht kein Zusammenhang zwischen Zugehörigkeit zur Versuchs- beziehungsweise Kontrollgruppe und der Haptoglobin-Konzentration ( $P = 0,445$ ).

## 4.7 Nebenwirkungen der metaphylaktischen Behandlung

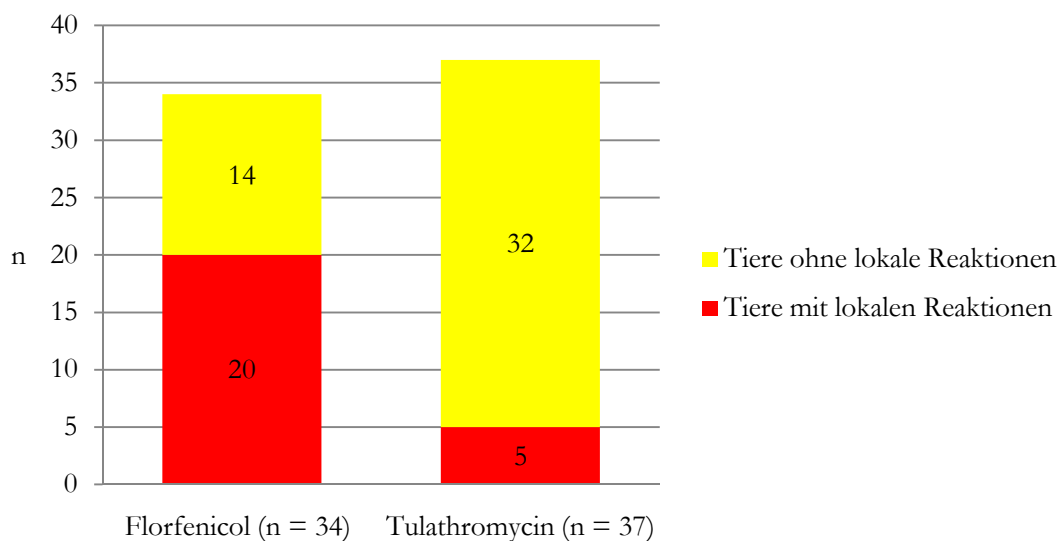
### 4.7.1 Anzahl der Tiere mit Nebenwirkungen

Von den 34 Tieren der Versuchsgruppe traten bei 14 Tieren (41,8 %) Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle von Florfenicol auf, bei den 37 Tieren der Kontrollgruppe zeigten 5 Tiere (13,51 %) Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle von Tulathromycin (Tab. 16 und Abb. 10).

**Tabelle 16:** Anzahl der Tiere mit Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle in den Behandlungsgruppen

Behandlungsgruppe	keine Reaktionen		Reaktionen vorhanden		Gesamt	
	n	%	N	%	n	%
Florfenicol	14	41,18	20	58,82	34	100,0
Tulathromycin	32	86,49	5	13,51	37	100,0

Abb. 10 stellt die Häufigkeit des Auftretens von lokalen Nebenwirkungen in den beiden Gruppen dar.



**Abbildung 10:** Anzahl der Tiere mit Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle in den Behandlungsgruppen

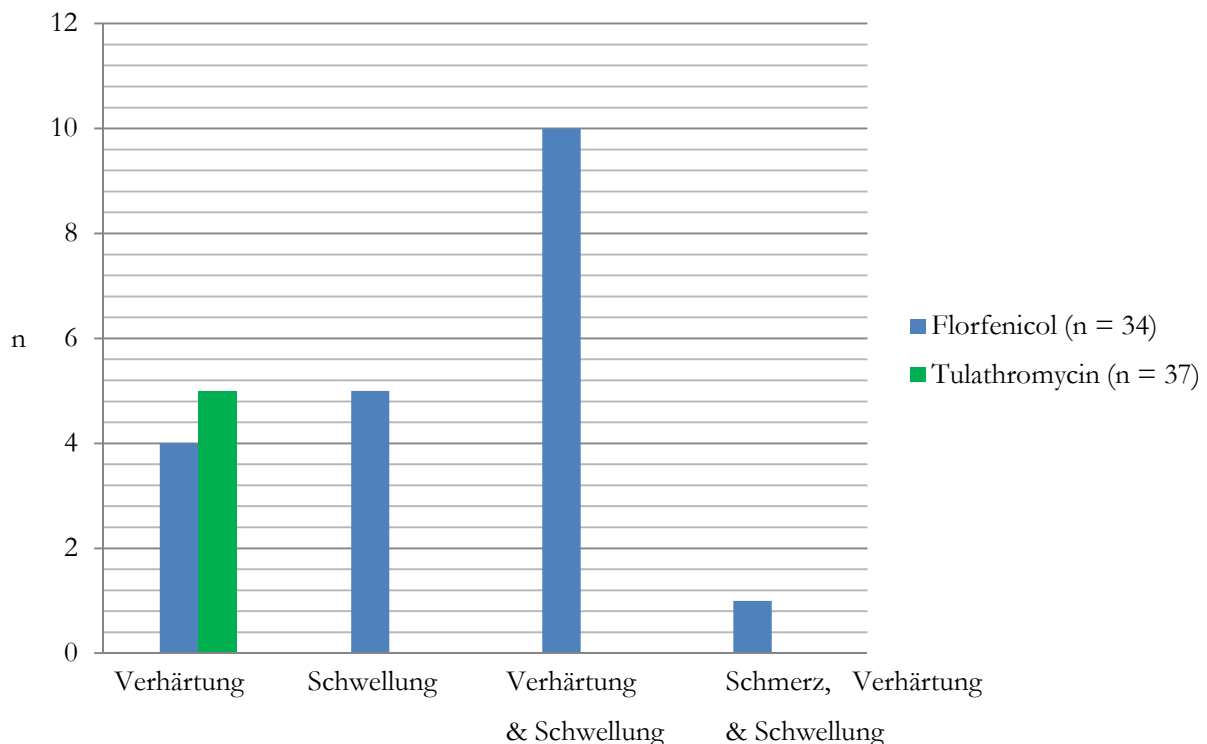
In der mit Florfenicol behandelten Gruppe (n = 34) traten am häufigsten die Nebenwirkungen *Verhärtung und Schwellung* (10 Tiere) auf, gefolgt von den Symptomen *Schwellung* (5 Tiere) und *Verhärtung* (4 Tiere). Ein Tier wies im Dokumentationszeitraum der Nebenwirkungen neben den Symptomen *Verhärtung* und *Schwellung* auch das Symptom *Schmerz* auf (Tab. 17 und Abb. 11). In

der mit Tulathromycin behandelten Gruppe zeigten alle Tiere, bei denen Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle vorlagen das Symptom *Verhärtung* (5 Tiere).

**Tabelle 17:** Häufigkeiten der beobachteten Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle nach der metaphylaktischen Behandlung

Behandlungsgruppe	Verhärtung		Schwellung		Verhärtung & Schwellung		Verhärtung, Schwellung & Schmerz		Tiere mit Nebenwirkungen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Florfenicol (n = 34)	4	20,0	5	25,0	10	50,0	1	5,0	20	100,0
Tulathromycin (n = 37)	5	100,0	0	0	0	0	0	0	5	100,0

Die Verteilung der dokumentierten Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle des metaphylaktisch eingesetzten Präparates in den beiden Behandlungsgruppen ist Abb. 11 zu entnehmen.



**Abbildung 11:** Verteilung der beobachteten Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle nach der metaphylaktischen Behandlung in den beiden Behandlungsgruppen

Die Ausdehnung der registrierten Schwellungen im Bereich der Injektionsstelle ist in Tab. 18 dargestellt. Die mittlere Größe der Schwellungen, die bei den 16 Tieren der mit Florfenicol behandelten Gruppe auftraten, lag bei  $51,5 \times 36,5 \times 16,5 \text{ mm}^3$ .



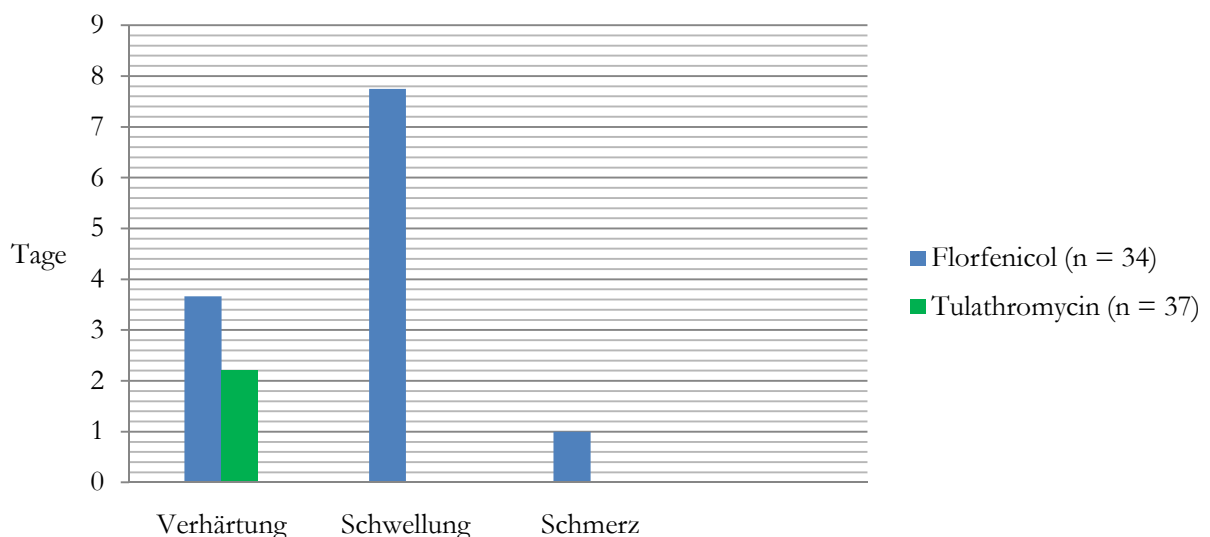
**Tabelle 18:** Größe [mm] der beobachteten Schwellungen im Bereich der Injektionsstelle über den Zeitraum von 13 Tagen nach der Applikation von Florfenicol in der Versuchsgruppe

n	Zeitraum	$\bar{x} \pm s$			$X_{\max}^*$			$X_{\min}^*$			Spannweite		
		L	B	H	L	B	H	L	B	H	L	B	H
16	Tag 4 – 16	51,5 ± 18	36,5 ± 14	16,5 ± 7	100	100	50	20	10	10	80	90	40

\* die Werte beziehen sich auf verschiedene Tiere, L = Länge, B = Breite, H = Höhe

#### 4.7.2 Dauer der Nebenwirkungen

In der mit Florfenicol behandelten Gruppe bestanden als lokale Reaktion auf die metaphylaktische Behandlung das Symptom *Schwellung* im arithmetischen Mittel am längsten ( $\bar{x} = 7,8$  Tage;  $s = \pm 2,5$  Tage) (Abb. 12).



**Abbildung 12:** Durchschnittliche Dauer der beobachteten Nebenwirkungen im Bereich der Injektionsstelle über den Zeitraum von 13 Tagen nach der metaphylaktischen Behandlung in den Behandlungsgruppen (arithmetische Mittelwerte)

*Verhärtung* wurde im Bereich der Injektionsstelle im Durchschnitt über den Zeitraum von  $\bar{x} = 3,7$  Tagen ( $s = \pm 2,9$  Tage) beobachtet. *Schmerz* wurde an einem Tag beobachtet. In der mit Tulathromycin behandelten Gruppe wurde der Befund *Verhärtung* über einen Zeitraum von  $\bar{x} = 2,2$  Tagen ( $s = \pm 1,6$  Tage) dokumentiert. Die Dauer der längsten Beobachtung des Befundes *Verhärtung* betrug in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe 5 Tage.

Am letzten Tag der Dokumentation der Nebenwirkungen, Tag 16, waren die in Tab. 19 aufgeführten lokalen Reaktionen in der mit Florfenicol behandelten Gruppe zu erkennen. Insgesamt zeigten 8 Tiere lokale Reaktionen, je 4 Tiere wiesen Schwellungen und Verhärtungen im Bereich der Injektionsstelle auf. Die Kälber der mit Tulathromycin behandelten Gruppe wiesen zu diesem Zeitpunkt keine palpatorisch erkennbaren lokalen Nebenwirkungen mehr auf.

**Tabelle 19:** Befunde der lokalen Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle 13 Tage nach der metaphylaktischen Behandlung in der mit Florfenicol behandelten Gruppe (Tag 16)

Behandlungs- gruppe	Verhärtung		Schwellung		Tiere mit Nebenwirkungen	
	n	%	n	%	n	%
Florfenicol (n = 34)	4	50,0	4	50,0	8	100,0

Die Größe der dokumentierten Schwellungen ist in Tab. 20 angegeben. Im arithmetischen Mittel lag die Ausdehnung des ödematisierten Gewebes bei  $60,0 \times 30,0 \times 12,5 \text{ mm}^3$ . Die größte Schwellung wies Maße von  $60 \times 40 \times 20 \text{ mm}^3$  auf, die kleinste war  $40 \times 20 \times 10 \text{ mm}^3$  groß.

**Tabelle 20:** Größe [mm] der beobachteten Schwellungen im Bereich der Injektionsstelle 13 Tage nach der metaphylaktischen Behandlung in der mit Florfenicol behandelten Gruppe (Tag 16)

n	$\bar{x} \pm s$			$X_{\max}$			$X_{\min}$			Spannweite		
	L	B	H	L	B	H	L	B	H	L	B	H
4	$60,0 \pm 11,6$	$30,0 \pm 11,6$	$12,5 \pm 5,0$	60	40	20	40	20	10	20	20	10

L = Länge, B = Breite, H = Höhe

#### 4.8 Auftreten von respiratorischer Symptomatik und Durchfall

Von den im gesamten Versuchszeitraum nicht an Durchfall erkrankten Tieren ( $n = 23$ ), erkrankten in der mit Florfenicol behandelten Gruppe mehr Tiere an EBP ( $n = 9$ ) als in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe ( $n = 5$ ). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $P = 0,349$ ) (Chi-Quadrat nach Pearson; asymptotische Signifikanz [2-seitig]). Von den Tieren, die im Versuchszeitraum an Durchfall erkrankten ( $n = 48$ ), erkrankten in der mit Florfenicol behandelten Gruppe mehr Tiere an EBP ( $n = 11$ ) als in der mit Tulathromycin behandelten Gruppe ( $n = 9$ ). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $P = 0,184$ ) (Chi-Quadrat nach Pearson; Asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 21).

**Tabelle 21:** Anzahl der Tiere, die während des Versuches an Durchfall und an EBP erkrankten

Im gesamten Versuchszeitraum erkrankt an Durchfall			Ab Tag 4 erkrankt an EBP					
			Nein		Ja		Gesamt	
			n	%	n	%	n	%
Nein	Gruppe	Florfenicol ( $n = 34$ )	4	11,8	9	26,5	13	38,2
		Tulathromycin ( $n = 37$ )	5	13,5	5	13,5	10	27,0
		Gesamt ( $n = 71$ )	9	12,7	14	19,7	23	32,4
Ja	Gruppe	Florfenicol ( $n = 34$ )	10	29,4	11	32,4	21	61,8
		Tulathromycin ( $n = 37$ )	18	48,6	9	24,3	27	73,0
		Gesamt ( $n = 71$ )	28	39,4	20	28,2	48	67,6

#### 4.9 Vergleich des Haptoglobin-Serum-Spiegels zwischen den vor der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tieren mit den vor der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tieren

Zu allen Beprobungszeitpunkten lag kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Haptoglobin-Serum-Spiegels zwischen den Tieren vor, die vor der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3 (vgl. Kapitel 3.2.3 und 3.2.4) an EBP erkrankten ( $n = 5$ ) und den Tieren, die vor der metaphylaktischen Behandlung nicht an EBP erkrankten ( $n = 66$ ) ( $P > 0,05$ ) (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 22).

Die Ergebnisse der Untersuchung 2 Tage vor der metaphylaktischen Behandlung (Tag 1) ergaben in der Gruppe *bis Tag 4 an EBP erkrankt* einen Median von 0,1745 mg Haptoglobin/ml Serum, die Haptoglobinkonzentration im Serum der Gruppe *bis Tag 4 nicht an EBP erkrankt* erreichte einen Wert von 0,1530 mg/ml. Am Tag der Metaphylaxe (Tag 3) erreichten die Haptoglobin-

Serum-Spiegel in beiden Gruppen ihren höchsten Wert von 0,1810 mg/ml in der Gruppe der bis Tag 4 nicht an EBP erkrankten Tiere und von 0,1935 mg/ml in der Gruppe der bis Tag 4 an EBP erkrankten Tiere. In den folgenden Untersuchungen fielen die Werte des Haptoglobin-Serum-Spiegels in beiden Gruppen stetig ab. Bei der letzten Untersuchung am Tag 25 erreichten sie in der Gruppe der bis Tag 4 an EBP erkrankten Tiere ihre geringste Konzentration von 0,1235 mg/ml und in der Gruppe der bis Tag 4 nicht an EBP erkrankten Tiere ihre geringste Konzentration von 0,1195 mg/ml. Die Medianwerte lagen zu jedem Beprobungszeitpunkt über dem Referenzwert für das Kriterium *krank* (0,1 – 3,0 mg/ml) des in dieser Studie verwendeten Haptoglobin Test Kits.

**Tabelle 22:** Haptoglobin-Serum-Spiegel [mg/ml] der vor der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere und der vor der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere

Tag	Bis Tag 4 an EBP erkrankt*	X <sub>min</sub>	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	X <sub>max</sub>	P
1	Nein	0,118	0,145	0,1530	0,175	0,246	0,955
	Ja	0,121	0,138	0,1745	0,177	0,194	
3	Nein	0,107	0,166	0,1810	0,198	1,069	0,212
	Ja	0,172	0,173	0,1935	0,293	0,539	
10	Nein	0,116	0,153	0,1726	0,196	0,586	0,762
	Ja	0,117	0,174	0,1830	0,188	0,361	
18	Nein	0,076	0,138	0,1468	0,169	0,759	0,225
	Ja	0,131	0,137	0,1380	0,150	0,156	
25	Nein	0,074	0,103	0,1195	0,136	1,497	0,728
	Ja	0,093	0,100	0,1235	0,175	0,201	

\*Nein (n = 66), Ja (n = 5)

#### 4.10 Vergleich der Haptoglobin-Serum-Spiegel zu verschiedenen Zeitpunkten der nach der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere mit denen der nach der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere

Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Haptoglobin-Serum-Spiegels zwischen den Tieren vor, die nach der Metaphylaxe (ab Tag 4) an EBP erkrankten (n = 34) und den Tieren, die nach der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten (n = 37) (Mann-Whitney-U-Test; asymptotische Signifikanz [2-seitig]) (Tab. 23 und Abb. 13).

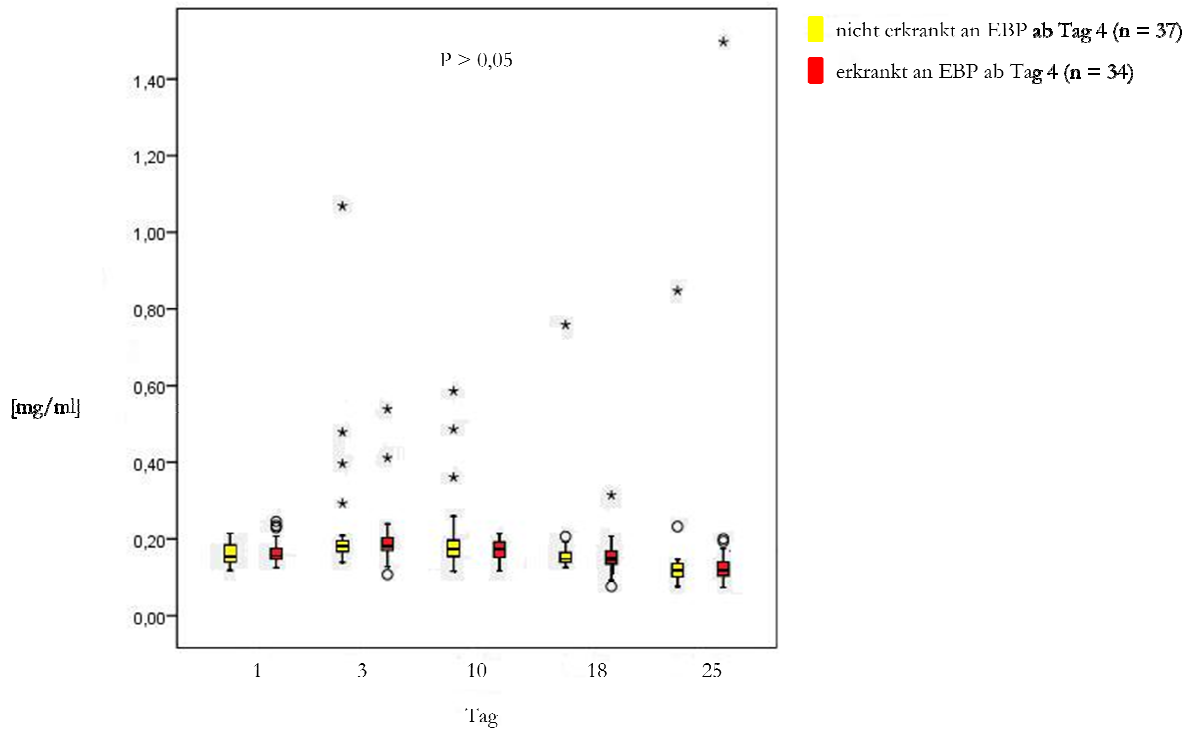
**Tabelle 23:** Haptoglobin-Serum-Spiegel [mg/ml] der nach der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere und der nach der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere

Tag	Ab Tag 4 an EBP erkrankt*	X <sub>min</sub>	Q <sub>0,25</sub>	Median	Q <sub>0,75</sub>	X <sub>max</sub>	P
1	Nein	0,118	0,140	0,1530	0,185	0,215	0,468
	Ja	0,125	0,148	0,1555	0,175	0,246	
3	Nein	0,139	0,166	0,1815	0,194	1,069	0,765
	Ja	0,107	0,170	0,1815	0,202	0,539	
10	Nein	0,116	0,154	0,1730	0,198	0,586	0,700
	Ja	0,117	0,154	0,1735	0,192	0,215	
18	Nein	0,126	0,139	0,1465	0,165	0,759	0,527
	Ja	0,076	0,134	0,1483	0,169	0,314	
25	Nein	0,076	0,102	0,1195	0,136	0,848	0,581
	Ja	0,074	0,105	0,1195	0,138	1,497	

\*Nein (n = 37), Ja (n = 34)

Sowohl die an EBP erkrankten als auch die nicht an EBP erkrankten Kälber erreichten den höchsten Haptoglobin-Serum-Spiegel am Tag 3 der Studie mit 0,1815 mg/ml. In beiden Gruppen fielen darauf die Haptoglobin-Serum-Spiegel und erreichten ihre tiefsten Werte bei der letzten Probennahme am Tag 25 mit 0,1195 mg/ml. Alle Mittelwerte und Medianwerte befanden sich oberhalb des Referenzwertes für das Kriterium *krank* (0,1 – 3,0 mg/ml) nach dem in dieser Studie verwendeten Haptoglobin Test Kit.

Abb. 13 stellt die Haptoglobin-Serum-Spiegel der ab Tag 4 an EBP erkrankten und der ab Tag 4 nicht an EBP erkrankten Tiere zu allen in dieser Studie durchgeführten Messzeitpunkten vergleichend dar.



**Abbildung 13:** Haptoglobin-Serum-Spiegel der nach der Metaphylaxe an EBP erkrankten Tiere und der nach der Metaphylaxe nicht an EBP erkrankten Tiere

#### 4.11 Ergebnis der Poweranalyse

Die retrospektive Poweranalyse ergab, dass bei 58,8 % erkrankter Tiere in Gruppe 1 und 37,8 % in Gruppe 2 die Power, diesen Unterschied als signifikant zu erkennen bei 34 % lag. Geht man von einem klinisch relevanten Unterschied von 20 % gegenüber dem Ausgangswert in Gruppe 1, wie in vorliegender Studie festgestellt, aus, würden 106 Tiere pro Gruppe benötigt, damit dieser Unterschied mit einer Power von 80 % und einem alpha von 5 % als statistisch signifikant nachzuweisen wäre.

## 5 Diskussion

Die Enzootische Bronchopneumonie der Rinder (EBP) stellt die wichtigste Atemwegserkrankung bei Rindern dar. Insbesondere in der Kälberaufzucht und -mast führt sie weltweit zu hohen wirtschaftlichen Verlusten (VAN DER FELLS-KLERX et al., 2002; LEKEUX, 2006). Deshalb kommt insbesondere den präventiven Bekämpfungsmaßnahmen dieser plurikausal bedingten und multifaktoriell ausgelösten Faktorenerkrankung große Bedeutung zu.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit der metaphylaktischen Anwendung von Florfenicol gegen die EBP gegenüber Tulathromycin in einer kontrollierten Feldstudie mit insgesamt 80 Kälbern zu untersuchen. Der Behandlungserfolg wurde bestimmt, indem die Morbiditätsraten sowie die Erkrankungsdauer und Nebenwirkungen der metaphylaktischen Behandlung der beiden Gruppen festgestellt und miteinander verglichen wurden. Desweiteren wurden die Lebendmasseentwicklung und der Haptoglobin-Serum-Spiegel beider Gruppen verglichen. Anschließend wurden die Haptoglobin-Serum-Spiegel der an EBP erkrankten Tiere mit den nicht an EBP erkrankten Tieren in Beziehung gesetzt.

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Tiere und Gruppeneinteilung

Von den zu Beginn des Versuches 80 Tieren wurden durch Anwendung der Ausschlusskriterien insgesamt 9 Tiere von der Studie ausgeschlossen. Durch den Ausschluss von Tieren aus der Studie, die Symptome anderer Erkrankungen als EBP zeigten, sollte deren Einfluss auf die EBP ausgeschlossen werden. Die in dieser Studie angewandten Ausschlusskriterien orientieren sich an vergleichbaren Studien zur EBP (KILGORE et al., 2005; CATRY et al., 2008; VAN DONKERSGOED et al., 2008).

Die Rahmenbedingungen des Versuches entsprachen den in der Praxis üblichen Haltungsbedingungen, da die Untersuchungen an den Kälbern eines Mastdurchganges im Betrieb durchgeführt wurden. Als Versuchszeitraum wurden 60 Tage, von Mitte Oktober (14.10.08) bis Mitte Dezember (12.12.08) gewählt, da Herbst und Winter Jahreszeiten darstellen, in denen insbesondere Rindermastbetriebe vermehrt mit EBP-Erkrankungen konfrontiert werden (vgl. Kapitel 2.1). Die Einteilung der Tiere in die beiden Behandlungsgruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Die beiden Behandlungsgruppen wurden in separaten Ställen untergebracht, um Interaktionen zwischen den Tieren beider Gruppen auszuschließen.

### 5.1.2 Metaphylaktische Behandlung, klinische Untersuchung, Blutentnahme und Haptoglobinbestimmung

Um eine einheitliche Beurteilung der Untersuchungsparameter zu gewährleisten, wurde die Anzahl der die Tiere untersuchenden Personen so gering wie möglich gehalten. Die Einstellungsuntersuchung wurde von 2 Personen durchgeführt, alle weiteren klinischen Untersuchungen dieser Studie wurden von ein und derselben Person durchgeführt. Während der ersten 3 Wochen der Studie wurden alle Tiere einmal täglich untersucht, um sowohl vor, als auch innerhalb der unmittelbar auf die metaphylaktische Behandlung (Tag 3) folgenden Zeit so viele Daten wie möglich von jedem Tier zu gewinnen. Es folgten weitere Untersuchungen der Tiere an den Tagen 23, 25, 27, 29 und 30, da der unmittelbare Wirkungszeitraum der metaphylaktischen Behandlung als abgeschlossen angesehen wurde, die weitere Entwicklung des Gesundheitszustandes der Tiere jedoch von Interesse war. Die Festsetzung des Untersuchungsintervalls in diesem Versuch orientiert sich an vergleichbaren Studien zur EBP (vgl. beispielsweise ROONEY et al., 2005; GOOSSENS, 2006).

An Tag 60 wurde eine letzte klinische Untersuchung der Tiere durchgeführt, um zu Studienende einen abschließenden Eindruck vom Gesundheitszustand der Tiere zu erhalten.

Als tägliche Untersuchung wurde für diese Studie die adspektorische Untersuchung festgelegt, welche außerhalb der Buchten vom Futtertisch aus vorgenommen werden konnte, um die Beunruhigung der Tiere so gering wie möglich zu halten. Eine Beunruhigung der Tiere hätte eine Verfälschung einiger Untersuchungsparameter zur Folge gehabt (z.B. Atemfrequenz).

Das Messen der rektalen Körpertemperatur sowie die Durchführung der speziellen Untersuchung der betreffenden Tiere (vgl. Kapitel 3.2.6) erfolgte während der Fütterungszeiten jeweils morgens und abends, zu denen die Tiere im Fressgitter fixiert waren. Durch dieses Zeitmanagement konnten unnötige Beunruhigungen der Tiere durch zusätzliches Einfangen und Fixieren im Fressgitter vermieden werden. Die im Rahmen der klinischen Untersuchungen in diesem Versuch erhobenen Parameter werden in Kapitel 3.2.6 beschrieben. Als Schwellenwert für den Befund *Fieber* wurde in diesem Versuch 40,0 °C festgelegt. Nach STÖBER (1990b) liegt der Befund *Fieber* beim Kalb und Jungrind ab einer Rektaltemperatur von > 39,5 °C vor. Durch den in diesem Versuch etwas höher festgelegten Wert sollte Fehlinterpretationen durch kurzzeitig erhöhte Temperaturwerte entgegengewirkt werden. Eine noch höhere Festlegung des Schwellenwertes wurde für nicht sinnvoll erachtet, da dann kranke Tiere durch den relativ sensitiven und früh erhöhten Parameter Temperatur zu spät erfasst würden (vgl. dazu die Studien von SMITHERMAN et al., 1998; THOMPSON et al., 2006; SCHUNICHT et al., 2007). Auf die Erregerisolierung als diagnostisches Hilfsmittel wurde in diesem Versuch verzichtet, da die



Aussagekraft solcher Untersuchungen von vielen Autoren angezweifelt wird (vgl. Kapitel 2.1.4). Zudem stellt die Probengewinnung mit Hilfe von Bronchotrachealspülproben neben zusätzlichem finanziellem, zeitlichem und personellem Aufwand als invasives diagnostisches Verfahren keine ungefährliche Methode für den Patienten dar.

Die zeitlichen Abstände der Blutentnahme zur Bestimmung des Haptoglobin-Serum-Spiegels (vgl. Kapitel 3.2.9) orientieren sich an den Studien von GRELL et al. (2005) und SVENSSON et al. (2007). Durch die Verwendung desselben Testprinzips zur Haptoglobinbestimmung aller im Rahmen dieses Versuches gewonnenen Serumproben war die Vergleichbarkeit der Serum-Spiegel innerhalb dieser Studie gegeben (vgl. Kapitel 2.4.2).

### 5.1.3 Poweranalyse

Da eine Vorhersage der im Versuchszeitraum zu erwartenden EBP-Erkrankungsfälle nicht möglich, und die maximal mögliche Stichprobengröße durch die Größe der Ställe und die im Versuchsbetrieb übliche Gruppengröße vorgegeben war, wurde für die ergänzende Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung eine retrospektive Poweranalyse durchgeführt. Aus dieser geht hervor, dass für eine sichere Beurteilung der zwischen den Behandlungsgruppen festgestellten Unterschiede weitere Untersuchungen mit größeren Tierzahlen erforderlich wären.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Erfolg der Metaphylaxe

Ein metaphylaktischer Behandlungserfolg lag vor, wenn ein Tier bei allen klinischen Untersuchungen, die nach der metaphylaktischen Behandlung durchgeführt wurden, als *gesund* galt (vgl. Kapitel 3.2.6). Die Anzahl der Erfolge der metaphylaktischen Behandlung war in der Kontrollgruppe höher als in der Versuchsgruppe. Das neu eingeführte metaphylaktische Verfahren mit dem Wirkstoff Florfenicol erwies sich in diesem Versuch als erfolgreich, da beim Vergleich mit dem etablierten Wirkstoff Tulathromycin keine signifikant schlechteren Wirkungen erzielt wurden. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich die in dieser Studie zum Einsatz gekommenen Wirkstoffe Florfenicol und Tulathromycin in ihrer metaphylaktischen Wirksamkeit nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Dafür spricht auch die fast identische Zunahme der beiden Behandlungsgruppen über den gesamten Versuchszeitraum (vgl. Kapitel 4.5.1 und 5.2.4). Die Resultate dieses Versuches bestätigen die Wirksamkeit des metaphylaktischen Einsatzes von Florfenicol zur Bekämpfung der EBP, wie sie auch in anderen Studien beschrieben wird (JIM et

al., 1999; CATRY et al., 2008). Die Beobachtungen von GOOSSENS (2006), der in seinen Untersuchungen zur metaphylaktischen Wirksamkeit von Tulathromycin und Florfenicol gegen die EBP einen statistisch signifikant höheren Behandlungserfolg von Tulathromycin gegenüber Florfenicol feststellte, wurden in diesem Versuch nicht bestätigt.

## 5.2.2 Morbiditätsraten

In diesem Versuch wurden ausschließlich Daten der EBP-Ersterkrankungsfälle berücksichtigt, da nach der Definition des metaphylaktischen Behandlungserfolges (siehe Kapitel 5.2.1) Rezidive nicht von Interesse waren. Bei der Einstellungsuntersuchung machten alle Tiere einen gesunden Eindruck, keines der Kälber erfüllte am Tag der Einstallung die Kriterien für die Diagnose *an EBP erkrankt*. Dass am Tag 1 noch keines der Tiere die klinischen Kriterien für die Diagnose *an EBP erkrankt* erfüllte, geht mit den Angaben des ersten Auftretens von klinischen Symptomen 5 - 14 Tage nach der respiratorischen Belastung konform (SCHÄFER et al., 1992). Bei der Auswahl der Tiere auf dem Kälbermarkt wurde auf den Erwerb von gesund erscheinendem Tiermaterial Wert gelegt. Bis zum Zeitpunkt der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3 erkrankten 5 Tiere an EBP, was nach SCHÄFER et al. (1992) zu erwarten war. Der Zeitraum zwischen dem Transport vom Kälbermarkt zum Versuchsbetrieb und der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3 betrug zwar weniger als 5 Tage, jedoch müssen als respiratorische Faktoren ebenfalls der davor stattgefundenen Transport der Tiere vom Herkunftsbetrieb zum Kälbermarkt und die damit verbundenen Stressoren (Umstellung, Konfrontation des Immunsystems mit neuen Erregern etc.) berücksichtigt werden (STÖBER, 2006; RADEMACHER, 2007).

Die unmittelbar nach der metaphylaktischen Behandlung (Tag 4 – 7) vermehrt in der Florfenicol-Gruppe aufgetretenen EBP-Erkrankungsfälle ( $n = 5$ ) im Vergleich zur Tulathromycin-Gruppe ( $n = 1$ ) (vgl. Kapitel 4.3) deuten darauf hin, dass im unmittelbaren Wirkungszeitraum des metaphylaktischen Präparates dem Tulathromycin eine gewisse Überlegenheit zugesprochen werden kann. Im weiteren Verlauf waren die Erkrankungsraten in beiden Versuchsgruppen gleich und gegen Ende des täglichen Untersuchungszeitraumes (Tag 16 – 19) traten in beiden Behandlungsgruppen vermehrt Erkrankungsfälle auf. Deshalb veranlasste der Betriebsleiter ab Tag 20 eine Bestandsbehandlung über die Milchaustauscher (MAT)-Tränke über die Dauer von 5 Tagen in beiden Behandlungsgruppen vorzunehmen. Die im folgenden Zeitraum aufgetretenen Krankheitsfälle können deshalb nicht unmittelbar mit der Wirkung der metaphylaktischen Behandlung in Verbindung gebracht werden. Sie veränderten das Verhältnis der Morbiditätsrate

in beiden Behandlungsgruppen jedoch nicht, da an den sich anschließenden Untersuchungstagen in jeder Gruppe 7 neue Erkrankungsfälle dokumentiert wurden.

Somit erkrankten nach der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3 20 Tiere in der Florfenicol-Gruppe ( $n = 34$ ) an EBP und 14 Tiere in der Tulathromycin-Gruppe ( $n = 37$ ). Die zu Beginn des Versuches beobachtete tendenzielle Überlegenheit von Tulathromycin hat sich statistisch über den gesamten Versuchszeitraum nicht bestätigt ( $P = 0,077$ ). Die höhere EBP-Inzidenz im Versuchsbetrieb im Vergleich zu einem Fressererzeugerbetrieb aus der unmittelbaren Nachbarschaft ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit im Kälbermanagement begründet. Der Vergleichsbetrieb sieht ein striktes Rein-Raus-Verfahren vor, im Gegensatz zur rotationsartigen Belegung im Versuchsbetrieb.

In beiden Betrieben konnten trotz Anwendung kombinierter Bekämpfungsmaßnahmen gegen die EBP (angemessene Haltungsbedingungen, Immunprophylaxe, etc., vgl. Kapitel 3.1.1) Erkrankungsfälle nicht vermieden werden. Diese Tatsache bestätigt sowohl die Beobachtungen von LEKEUX (2006), nach denen Atemwegserkrankungen in der modernen Tierproduktion nicht gänzlich ausgemerzt werden können, als auch die Aussage von RADEMACHER (2007), nach der eine effektive Bekämpfung die Gesamtheit aller den Erregerdruck senkenden und die Immunität des Kalbes stabilisierenden Faktoren erfassen muss.

### 5.2.3 Dauer der EBP Erkrankung

Die Dauer der EBP-Erkrankung wurde nach der in Kapitel 3.2.6 beschriebenen Methode im Zeitraum von Tag 4 bis einschließlich Tag 21 bestimmt. In der Florfenicol-Gruppe betrug der Anteil der Tiere, die einen Tag erkrankten, 86,7 %, in der Tulathromycin-Gruppe waren es 57,1 %. Die Dauer der EBP-Erkrankung der übrigen Tiere in der Florfenicol-Gruppe betrug 2 Tage. In der Tulathromycin-Gruppe erkrankten 14,3 % der Tiere über einen Zeitraum von 2 Tagen und 28,6 % über einen Zeitraum von 3 Tagen.

Damit betrug die überwiegende Erkrankungsdauer in beiden Behandlungsgruppen einen Tag. In der Tulathromycin-Gruppe erkrankten mehr Tiere über einen Zeitraum von 3 Tagen als über 2 Tage. In der Florfenicol-Gruppe betrug die Erkrankungsdauer bei keinem Tier mehr als 2 Tage. Der Unterschied der Erkrankungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant, jedoch deuten die dargestellten Ergebnisse auf eine gewisse Überlegenheit bezüglich der Dauer der Erkrankung in der Florfenicol-Gruppe hin ( $P = 0,092$ ). Die Ergebnisse der Lebendmasseentwicklung veranschaulichen, dass die in dieser Studie in der Tulathromycin-Gruppe beobachtete, etwas längere Erkrankungsdauer nicht zu einer geringeren Zunahme im

Vergleich zur Florfenicol-Gruppe im gesamten Versuchszeitraum (Tag 1 – Tag 60) führte. Ebenso wenig führte die längere Erkrankungsdauer in der Tulathromycin-Gruppe zu statistisch signifikant höheren Haptoglobin-Serum-Spiegeln als in der Florfenicol-Gruppe.

Die Ergebnisse der Erkrankungsdauer dieses Versuches mit den Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen ist kaum möglich, da in anderen Studien meist nur eine Einteilung in Tiere erfolgt, die auf die metaphylaktische Behandlung ansprechen (*responders*) und in Tiere, die nicht auf die metaphylaktische Behandlung ansprechen (*non-responders*) (vgl. BECHTOL et al., 2005; ROONEY et al., 2005; GOOSSENS, 2006). In anderen Studien wird lediglich die Anzahl der erkrankten Tiere aufgeführt, die weitere therapeutische Behandlungen benötigten (JIM et al., 1999; CATRY et al., 2008). Die Erkrankungsdauer von 1 Tag bei 86,7 % der EBP-Erkrankungsfälle in der Florfenicol-Gruppe entspricht jedoch den Angaben von RADOSTITS et al. (2007), die nach einer adäquaten Therapie eine Verbesserung des klinischen Bildes bei 85 – 90 % der Patienten bestätigen.

#### 5.2.4 Lebendmasseentwicklung

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes (Tag 1 - Tag 60) unterschied sich die tägliche Zunahme der Versuchs- und der Kontrollgruppe nicht signifikant. Die tägliche Zunahme ist mit 0,88 kg (Median) in beiden Gruppen gleich. Das Ergebnis zeigt, dass die etwas höhere EBP-Morbiditätsrate in der Florfenicol-Gruppe (vgl. Kapitel 5.2.1 und 5.2.2) nicht zu einer geringeren Zunahme in dieser Gruppe geführt hat.

Im Versuchszeitraum von Tag 1 – Tag 22 lag die tägliche Zunahme in der Florfenicol-Gruppe mit 0,62 kg um 0,19 kg unter der der Tulathromycin-Gruppe (0,81 kg). Zu Beginn des Versuches nahmen die Kälber in der Kontrollgruppe statistisch signifikant mehr an Lebendmasse (LM) zu, als die Tiere in der Versuchsgruppe. Die höhere EBP-Inzidenz während der ersten Tage in der Florfenicol-Gruppe stellt für dieses Ergebnis eine naheliegende Erklärung dar (vgl. dazu die Beobachtungen von VAN DER FELS-KLERX et al., 2002; THOMPSON et al., 2006; CATRY et al., 2008).

In der Tulathromycin-Gruppe dagegen erkrankten die meisten Kälber gegen Mitte bis Ende des Versuchszeitraumes. In einer vergleichbaren Studie (CATRY et al., 2008) beträgt die tägliche Zunahme der Florfenicol-Gruppe (hauptsächlich vertretene Rasse: Holstein-Friesian, LM zu Beginn der Studie: 61 – 64 kg, Alter zu Studienbeginn: < 3 Monate) innerhalb der ersten 21 Tage mit  $\bar{x} = 0,88$  kg genauso viel beziehungsweise mit  $\bar{x} = 1,1$  kg etwas mehr als in diesem Versuch. Die höhere Zunahme mag dadurch zu erklären sein, dass die Tiere im Versuch von CATRY et al.

bereits 7 - 9 Wochen vor Studienbeginn in den Versuchsbetrieb eingestallt worden waren. Dadurch fielen wesentliche stressbedingte und das Immunsystem schwächende, die Zunahme mindernde Faktoren wie Transport, Umstallung, Anpassung an die neue Umgebung, Adaption an das neue Futter, Ausbildung einer neuen Rangordnung, Konfrontation mit fremden Pathogenen etc. (vgl. Kapitel 2.1) nicht mehr in den Versuchszeitraum.

Zwischen der 2. und 3. Wägung (Tag 22 - Tag 42) unterschied sich die tägliche Zunahme zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. In der Florfenicol-Gruppe erhöhte sich die tägliche Zunahme um 58,1 %, in der Tulathromycin-Gruppe um 17,3 % im Vergleich zum vorangegangenen Wägungsintervall. Aufgrund der deutlichen Steigerung der Zunahme in der Florfenicol-Gruppe wurde die geringere Zunahme innerhalb der ersten 22 Tage des Versuches kompensiert und erreichte einen geringfügig höheren Wert (0,98 kg) als die Tulathromycin-Gruppe (0,95 kg). Die starke Zunahme der Versuchsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe im Zeitraum Tag 22 – Tag 42 könnte in der abnehmenden Inzidenz der EBP nach dem Beginn der Studie in der Florfenicol-Gruppe begründet sein. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die EBP-Inzidenz in der Kontrollgruppe ab Mitte des Untersuchungszeitraumes (Tag 16, vgl. Kapitel 4.3) angestiegen ist.

Gegen Ende des Versuchszeitraumes, zwischen Tag 42 und 60, lag zwischen der täglichen Zunahme der Versuchs- und Kontrollgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der Florfenicol-Gruppe erfolgte eine weitere Steigerung der täglichen Zunahme um 21,4 % auf 1,19 kg, in der Tulathromycin-Gruppe erfolgte eine Steigerung um 5,3 % auf 1,00 kg. Somit nahmen die Tiere der Versuchsgruppe gegen Ende des Versuchszeitraumes mehr an Gewicht zu, als die Tiere der Kontrollgruppe. Da im Zeitraum zwischen Tag 30 und Tag 60 lediglich eine klinische Untersuchung an den Tieren durchgeführt wurde (Tag 60), liegen nur sehr geringe Informationen über EBP-Erkrankungsfälle und andere Erkrankungen in diesem Zeitraum vor. Die geringere Zunahme in der Kontrollgruppe im Gegensatz zur Versuchsgruppe lässt vermuten, dass in diesem Zeitraum mehr Tiere in der Tulathromycin-Gruppe erkrankten. Im Zeitraum zwischen der 4. Wägung am Tag 60 und der letzten Wägung am Verkaufstag ( $\bar{x} = 109$ . Tag;  $s = \pm 19$  Tage) der Tiere steigerten beide Behandlungsgruppen ihre tägliche Zunahme, so dass ihre Zunahme in dieser Zeit am höchsten war. Die Tiere der Versuchsgruppe erhöhten ihre tägliche Zunahme um 18,5 % auf 1,41 kg ( $\bar{x} = 1,44$  kg) LM und die Tiere der Kontrollgruppe erreichten durch eine Erhöhung von 34,0 % eine tägliche Zunahme von 1,34 kg ( $\bar{x} = 1,35$  kg) LM. In einer vergleichbaren Studie (GALYEAN et al., 1995) weisen die 57 Fleischrind-Kälber vergleichbare Lebendmassen auf, nach prophylaktischer Behandlung von Tilmicosin liegt die tägliche Zunahme jedoch nur bei  $\bar{x} = 1,28$  kg.

Der Unterschied in der täglichen Zunahme im Zeitraum Tag 60 bis zum Verkaufstag der Tiere zwischen der Versuchs- und Kontrollgruppe ist statistisch nicht signifikant. Über den klinischen Status der Tiere in diesem Zeitraum liegen keine Daten vor, da die Abschlussuntersuchung der Tiere am Tag 60 durchgeführt wurde. Eine höhere Steigerung der Zunahme lag in der Kontrollgruppe vor, was auf eine geringere Erkrankungsrate in diesem Intervall im Vergleich zum vorangegangenen (Tag 42 – Tag 60) in der Tulathromycin-Gruppe hindeuten könnte. Der Unterschied in der täglichen Zunahme der Kälber zwischen den beiden Gruppen vom Tag der Einstellung in den Versuchsbetrieb bis zum Tag des Verkaufes ( $\bar{x} = 109$  Tage;  $s = \pm 19$  Tage), ist mit 0,06 kg LM sehr gering und statistisch nicht signifikant. Die tägliche Zunahme in der Florfenicol-Gruppe betrug demnach 1,13 kg LM und die der Tulathromycin-Gruppe 1,07 kg LM. Nach diesen Ergebnissen führte die Auswahl zwischen Florfenicol und Tulathromycin zur metaphylaktischen Behandlung der EBP bei den Kälbern dieses Versuches zu keinem statistisch signifikanten Unterschied in der Lebendmasseentwicklung der Behandlungsgruppen. Diese Schlussfolgerung entspricht zum Teil den Beobachtungen von ROONEY et al. (2005), die in ihrer Studie den metaphylaktischen Behandlungserfolg von Tulathromycin und Florfenicol miteinander vergleichen. In einem von zwei Versuchsbetrieben (je 250 männliche kastrierte Rinder, die zu Versuchsbeginn ein Alter von 3 – 10 Monaten haben, bei einer LM von 164 – 330 kg) ist die tägliche Zunahme in der Florfenicol-Gruppe und in der Tulathromycin-Gruppe gleich (1,6 kg), in dem anderen Versuchsbetrieb ist die tägliche Zunahme zu Gunsten der Tulathromycin-Gruppe höher ( $P = 0,022$ ).

### 5.2.5 Haptoglobin-Serum-Spiegel in den Behandlungsgruppen

Vor Anwendung der Ausschlusskriterien ( $N = 80$ ) unterschied sich der Haptoglobin-Serum-Spiegel am Tag 1 zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe statistisch signifikant. Mit 0,1605 mg/ml war er in der Florfenicol-Gruppe ( $n = 40$ ) um 0,0110 mg/ml höher als in der Tulathromycin-Gruppe ( $n = 40$ ) 0,1495 mg/ml.

Nach Entfernen der betreffenden Tiere durch Anwendung der Ausschlusskriterien lag kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Haptoglobin-Serum-Spiegels zwischen der Versuchs- ( $n = 34$ ) und Kontrollgruppe ( $n = 37$ ) vor. Die mittleren Haptoglobin-Serum-Spiegel betragen in der Florfenicol-Gruppe 0,1605 mg/ml und in der Tulathromycin-Gruppe 0,1505 mg/ml.

Alle ermittelten Werte des Haptoglobin-Serum-Spiegels lagen am Tag 1 sowohl vor als auch nach Anwendung der Ausschlusskriterien über dem Schwellenwert für die Unterscheidung zwischen

gesunden und erkrankten Rindern von 0,1 mg/ml nach dem in dieser Studie verwendeten Testkit.

SVENSSON et al. (2007), die in ihrer Untersuchung dasselbe Testprinzip zur Bestimmung des Haptoglobin-Serum-Spiegels anwandten, sehen für Kälber einer vergleichbaren Altersgruppe einen Schwellenbereich von 0,08 - 0,10 mg/ml als geeignet an. Dieses Ergebnis bestätigt die Gültigkeit der Referenzwerte des angewandten Testkits für die Altersgruppe der in diesem Versuch vorhandenen Kälber.

Die Ergebnisse dieses Versuches widersprechen den Untersuchungsergebnissen von ECKERSALL und CONNER (1988), die Haptoglobin im bovinen Blut unter normalen Bedingungen nicht nachweisen können. Die Tatsache, dass die Haptoglobin-Serum-Spiegel vor und nach Anwendung der Ausschlusskriterien am Tag 1 in beiden Behandlungsgruppen über dem Schwellenwert von 0,1 mg/ml lagen, läßt vermuten, dass einige Tiere zum Zeitpunkt der Blutprobenentnahme eine Akute-Phase-Reaktion (APR) durchmachten. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da die Tiere an Tag 1 den unter *crowding* und *handling* zusammengefassten Stressoren ausgesetzt waren (vgl. Kapitel 2.1.2.1), die einen erhöhten Haptoglobin-Serum-Spiegel begünstigen (PETERSEN et al. 2004). Bei der Betrachtung der Minimalwerte wird ersichtlich, dass sowohl vor als auch nach Anwendung der Ausschlusskriterien alle gemessenen Werte > 0,1 mg/ml betragen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Bereich der physiologischen Werte innerhalb desselben Testverfahrens in Abhängigkeit vom betreffenden Labor schwanken kann. Es ist anzunehmen, dass dies die Ursache für die hohen Haptoglobin-Serum-Spiegel darstellt, da andere Faktoren ausgeschlossen werden können. Die mittlere Abweichung des Doppelansatzes vom Mittelwert liegt mit 4,7 % deutlich unter dem kritischen Wert von 10 % und bestätigt das sorgfältige Vorgehen bei der Bestimmung des Haptoglobin-Spiegels aus den Serum-Proben. Die ebenfalls am Tag 1 durchgeführte aktive Immunisierung aller Tiere kann als Ursache für die hohen Haptoglobin-Serum-Spiegel ausgeschlossen werden, da diese erst nach der Blutprobenentnahme durchgeführt wurde.

Die Beobachtung, dass die Tiere in der Florfenicol-Gruppe vor Anwendung der Ausschlusskriterien statistisch signifikant höhere Haptoglobin-Serum-Spiegel aufwiesen, deutet darauf hin, dass die Ausgangssituation in den beiden Behandlungsgruppen eventuell nicht identisch war. Demzufolge hätten ungünstigere Voraussetzungen für Florfenicol bestanden, wenn man annimmt, dass der signifikant höhere Haptoglobin-Serum-Spiegel durch eine größere Anzahl von subklinisch erkrankten Tieren in der Versuchsgruppe bedingt war. Durch Anwendung der Ausschlusskriterien und Entfernen der betreffenden Tiere aus dem Versuch wurde die unterschiedliche Ausgangssituation behoben.

Beim Vergleich der Haptoglobin-Serum-Spiegel vor Ausschluss der entsprechenden Tiere ( $N = 80$ ) mit denen nach Anwendung der Ausschlusskriterien ( $n = 71$ ), fällt jedoch auf, dass sich der Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Versuchsgruppe nicht verändert hat. Zu erwarten gewesen wäre, dass durch Anwendung der Ausschlusskriterien, diejenigen Tiere aus der Studie entfernt worden wären, die einen sehr hohen Haptoglobin-Serum-Spiegel aufwiesen. Da der Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Florfenicol-Gruppe vor Anwendung der Ausschlusskriterien signifikant höher war, hätte dies die Konsequenz gehabt, dass mehr Tiere aus der Florfenicol-Gruppe entfernt worden wären. Dadurch wäre der Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Versuchsgruppe gesunken, der Unterschied zum Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Tulathromycin-Gruppe wäre geringer ausgefallen, was das nicht statistisch signifikante Ergebnis nach Anwendung der Ausschlusskriterien erklärt hätte. Doch das ist nicht der Fall. Der geringere Unterschied im Haptoglobin-Serum-Spiegel zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe ist dadurch zu erklären, dass das ausgeschlossene Tier aus der Kontrollgruppe einen verhältnismäßig geringen Haptoglobin-Serum-Spiegel aufwies. Dieser lag mit  $0,126 \text{ mg/ml}$  zwischen  $X_{\min} = 0,118 \text{ mg/ml}$  und  $Q_{0,25} = 0,135 \text{ mg/ml}$  der Auswertung der Kontrollgruppe vor Anwendung der Ausschlusskriterien. Dadurch stieg der durchschnittliche Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Kontrollgruppe, was dazu führte, dass der verbleibende Unterschied nicht mehr statistisch signifikant war. Dies bedeutet, dass durch die Anwendung der Ausschlusskriterien zwar eine eventuell ungleiche Ausgangssituation beider Behandlungsgruppen behoben wurde, der Haptoglobin-Serum-Spiegel sich in diesem Fall jedoch nicht als Indikator akuter Erkrankungen geeignet erwies.

Weitere Bestimmungen des Haptoglobin-Serum-Spiegels in Versuchs- und Kontrollgruppe fanden an den Tagen 3, 10, 18 und 25 statt. Weder die Analysen der Unterschiede der Haptoglobin-Serum-Spiegel zu den jeweiligen Zeitpunkten der Probenentnahme, noch der Verlauf der Haptoglobin-Serum-Spiegel über die 5 Untersuchungszeitpunkte ergaben statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt bewegten sich die Werte in der Florfenicol-Gruppe zwischen  $0,1270 \text{ mg/ml}$  (Tag 25) und  $0,1810 \text{ mg/ml}$  (Tag 3).

Wie bei der ersten Messung am Tag 1, lagen auch alle Haptoglobin-Serum-Werte zu den Analysezeitpunkten 2 und 3 (Tage 3 und 10) über dem Schwellenwert von  $0,1 \text{ mg/ml}$  für den akuten Bereich. Bei der Analyse nach der metaphylaktischen Behandlung am Tag 10 fiel der Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Florfenicol-Gruppe geringer aus als vor der metaphylaktischen Behandlung am Tag 3. Ebenso waren die Haptoglobin-Serum-Spiegel nach Abschluss der Bestandsbehandlung (Tag 25) in beiden Gruppen geringer als vor Beginn der Bestandsbehandlung. Dieser Abfall des Haptoglobin-Serum-Spiegels könnte auf die medikationsbedingte Reduktion der Cytokinproduktion zurückzuführen sein (vgl. dazu



WITTUM et al., 1996 und SMITH et al., 1998). Einer medikationsbedingten Senkung des Haptoglobin-Serum-Spiegels widerspricht dagegen der Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Tulathromycin-Gruppe, der nach der metaphylaktischen Behandlung (Tag 10) einen höheren Wert aufwies, als vor der metaphylaktischen Behandlung (Tag 3). Bei der vorletzten Analyse am Tag 18 wiesen 2 Tiere Werte unter dem Schwellenwert auf, bei der letzten Analyse am Tag 25 lagen die Werte von 4 Tieren aus der Florfenicol-Gruppe und von 9 Tieren aus der Tulathromycin-Gruppe unter dem Schwellenwert von 0,1 mg/ml. Auch diese Ergebnisse liegen noch über dem Normalbereich von 0,0 – 0,05 mg/ml des Haptoglobin Test Kits. Auf mögliche Erklärungen wurde in diesem Kapitel bereits eingegangen (S. 83). Tendenziell höhere Haptoglobin-Serum-Spiegel lagen in der Tulathromycin-Gruppe mit 0,1830 mg/ml zu 0,1673 mg/ml in der Florfenicol-Gruppe am Tag 10 vor ( $P = 0,055$ ). Mit der EBP-Morbiditätsrate im Zeitfenster Tag 12 - 15 lässt sich dieses Ergebnis nicht erklären, da in diesem Zeitraum in beiden Behandlungsgruppen je ein Tier an EBP erkrankte. Beim weiteren Vergleich der EBP-Morbiditätsrate mit dem Haptoglobin-Serum-Spiegel hätte man in den Analysen 1 und 2 (Tage 1 und 3) höhere Ergebnisse in der Versuchsgruppe erwartet, da während der Tage 4 – 7 mehr Tiere in der Florfenicol-Gruppe erkrankten ( $n = 5$ ) als in der Tulathromycin-Gruppe ( $n = 1$ ). Die höchsten Haptoglobin-Serum-Spiegel hätte man demnach in der 4. Analyse erwartet (Tag 18), da im Zeitraum Tag 16 – Tag 19 absolut die meisten Tiere in beiden Behandlungsgruppen erkrankten ( $n = 6$  in der Florfenicol-Gruppe und  $n = 4$  in der Tulathromycin-Gruppe). Als mögliche Ursache für die höchsten Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Florfenicol-Gruppe und die relativ hohen Werte in der Tulathromycin-Gruppe am Tag 3 könnte die aktive Vakzinierung am Tag 1 in Frage kommen (vgl. HODGSON, 2005).

### **5.2.6 Nebenwirkungen der metaphylaktischen Behandlung**

Der beobachtete Anteil von 41,8 % der Tiere in der Versuchsgruppe mit lokalen Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle erscheint auf den ersten Blick sehr hoch. Zieht man jedoch die Art und Weise in Betracht, mit der die Reaktionen Schwellung, Verhärtung und Schmerz bestimmt wurden, so relativiert sich dieser Wert. Die Veränderungen im Bereich der Injektionsstelle wurden durch sorgfältige Palpation derselben ermittelt, wodurch auch adspektorisch nicht erkennbare Veränderungen wie Schwellungen erfasst wurden. Nach eigener Erfahrung findet eine solche Kontrolle unter Praxisbedingungen nicht statt. Hier fallen lediglich solche Tiere auf, die adspektorische Veränderungen in Form von Schwellungen vorweisen, die sich über das Haarkleid der Tiere deutlich hervor wölben.

Der Vergleich der Anzahl der registrierten Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe ließ einen Unterschied von 28,3 % erkennen. Dabei muss das unterschiedliche Injektionsvolumen der beiden Präparate berücksichtigt werden. Dieses fiel mit  $\bar{x} = 7,5$  ml in der Florfenicol-Gruppe (4 ml Nuflor<sup>®</sup> Minidose/45kg LM) deutlich höher aus, als mit  $\bar{x} = 2,3$  ml in der Tulathromycin-Gruppe (1 ml Draxxin<sup>®</sup>/40kg LM). Dadurch ließe sich auch die längere Dauer der beobachteten Nebenwirkungen erklären. Eine Beeinträchtigung der Tiere durch die Nebenwirkungen der metaphylaktischen Präparate konnte in keiner Behandlungsgruppe festgestellt werden.

Sowohl die in der Tulathromycin-Gruppe als auch die in der Florfenicol-Gruppe dokumentierten Nebenwirkungen im Bereich der Injektionsstelle entsprechen weitgehend den beobachteten lokalen Reaktionen in der Fachliteratur (NANDIHALLI, 1998; TERHUNE, 2005a,b,c; KROKER, 2006). Der Anteil der Tiere mit lokalen Reaktionen in der Tulathromycin-Gruppe stimmt mit den Beobachtungen von TRAEDEK und GROTHUES (2004) überein. Die Ergebnisse des Versuches bestätigen die gute Verträglichkeit von Florfenicol und Tulathromycin nach subkutaner Verabreichung in der therapeutischen Dosis bei Rindern.

### 5.2.7 Auftreten von respiratorischer Symptomatik und Durchfall

In diesem Versuch traten unter den an Durchfall erkrankten Tieren keine statistisch signifikant höheren EBP-Inzidenzen auf im Vergleich zu den Tieren, die nicht an Durchfall erkrankten. Es wäre zu erwarten gewesen, dass Tiere, bei denen Durchfall beobachtet wurde, aufgrund der zusätzlichen Belastung des Immunsystems, eher dazu neigten an EBP zu erkranken. Eine mögliche Erklärung für das beobachtete Ergebnis ist folgende: Die Untersuchung der Kotkonsistenz zweimal täglich während der rektalen Bestimmung der Körperinnentemperatur ermöglichte eine sehr sorgfältige Dokumentation des Befundes *an Durchfall erkrankt*. Dadurch wurde eine frühzeitige Durchfalltherapie ermöglicht (vgl. Kapitel 3.2.6). Unter Praxisbedingungen stützt sich der Befund *Durchfall* bei Kälbern in Gruppenhaltung in der Regel primär auf die Begutachtung der Kotreste auf dem Spaltenboden und eine sorgfältige Adspektion des Afterbereiches der einzelnen Tiere wird häufig vernachlässigt. Deshalb fallen an Durchfall erkrankte Tiere unter Feldbedingungen eher in fortgeschrittenerem Krankheitsstadium auf, wenn die Infektionsabwehr bereits deutlicher in Mitleidenschaft gezogen ist.

### 5.2.8 Haptoglobin-Serum-Spiegel der an EBP erkrankten Tiere und der nicht an EBP erkrankten Tiere

Der Haptoglobin-Serum-Spiegel wurde vor der metaphylaktischen Behandlung an den Tagen 1 und 3 bestimmt. In Abhängigkeit davon, ob die Tiere im Versuchszeitraum Tag 1 – 3 an EBP erkrankten oder nicht, wurden die Daten miteinander verglichen. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes von 3 Tagen war davon auszugehen, dass in der Gruppe der erkrankten Tiere der Haptoglobin-Serum-Spiegel zum Zeitpunkt der ersten beiden Probennahmen (Tag 1 und 3) statistisch signifikant höher ausfallen würde (vgl. die Untersuchungen von HUMBLET et al., 2004; PETERSEN et al., 2004; ANGEN et al. 2009). Diese Vermutung hat sich nicht bestätigt. Am Tag 3 lag der Haptoglobin-Serum-Spiegel in der Gruppe der vor Tag 4 an EBP erkrankten Tiere mit 0,1935 mg/ml um 0,0125 mg über dem mittleren Haptoglobin-Serum-Spiegel der nicht an EBP erkrankten Tiere vor Tag 4 (0,1810 mg/ml). Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Der Haptoglobin-Serum-Spiegel der Kälber, die nach der metaphylaktischen Behandlung an EBP erkrankten weist ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Kälbern auf, die ab Tag 4 nicht an EBP erkrankten. Die Haptoglobin-Serum-Spiegel fielen auch am Tag 10 im Vergleich zu den anderen Messzeitpunkten nicht deutlich geringer aus, obwohl im Zeitraum Tag 8 bis einschließlich Tag 11 in keiner der Behandlungsgruppen neue EBP-Erkrankungsfälle auftraten. Dies lässt darauf schließen, dass der Haptoglobin-Serum-Spiegel neben infektiösen Prozessen von weiteren Einflussfaktoren abhängt und bestätigt damit die Ergebnisse von CHAN et al. (2004) und PETERSEN et al. (2004). Die Haptoglobin-Serum-Spiegel der nicht an EBP erkrankten Tiere liegen im Durchschnitt über dem von SVENSSON et al. (2007) vorgeschlagenen Referenzbereich für Haptoglobin unter normalen Bedingungen (0,05 – 0,1 mg/ml). Als Erklärung für diese Differenz scheidet die Anwendung eines anderen Testprinzips aus, da auch in der Studie von SVENSSON et al. (2007) *ein Phase Range Haptoglobin Assay Kit* eingesetzt wurde. Vergleicht man die Haptoglobin-Serum-Spiegel der an EBP erkrankten Tiere mit den Haptoglobin-Serum-Spiegeln in vergleichbaren Studien, so fallen die in diesem Versuch erhaltenen Werte eher gering aus. Nach dem angewandten Test Kit liegt der akute Bereich zwischen 0,1-3,0 mg/ml. Einige Autoren legen ihn mit 1,6 - 4,8 mg/ml noch höher fest (ECKERSALL und CONNER, 1990; HEEGAARD et al., 2000; GÄNHEIM et al., 2003; HODGSON et al., 2005). Auf die Problematik der Vergleichbarkeit von Haptoglobin-Serum-Werten in Abhängigkeit vom angewandten Testverfahren wurde bereits hingewiesen. In diesem Versuch betrug der maximale Wert der vor der Metaphylaxe an EBP erkrankten Kälber 0,539 mg/ml und 1,497 mg/ml in der Gruppe der nach der metaphylaktischen Behandlung an EBP erkrankten Tiere.

Die Ergebnisse dieser Studie können die Beobachtungen von HUMBLET et al. (2004) und AICH et al. (2009) nicht bestätigen, wonach der Haptoglobin-Serum-Spiegel bei Rindern mit Symptomatik einer respiratorischen Infektion statistisch signifikant höher ausfällt als bei Rindern ohne respiratorische Symptomatik. Ebenso wenig bietet sich Haptoglobin nach den Ergebnissen dieses Versuches als geeigneter Marker zur Erkennung subklinisch erkrankter Tiere an und widerspricht den Ergebnissen von PETERSEN et al. (2004) und PETERSEN et al. (2005). Die Ergebnisse des vorliegenden Versuches tendieren zu den Beobachtungen von WITTUM et al. (1996) und YOUNG et al. (1996), die die geringe Aussagekraft des Haptoglobin-Serum-Spiegels bezüglich seines diagnostischen Nutzens für die Detektion von an EBP erkrankten Kälbern betonen.

### **5.2.9 Schlussfolgerungen**

Ein Teil der Kälber erkrankte nicht an EBP. Beim Vergleich der metaphylaktischen Wirksamkeit von Florfenicol mit dem etablierten Wirkstoff Tulathromycin ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei differenzierter Betrachtung fielen einige periodische Unterschiede in den EBP-Inzidenzen und in der Zunahme der Lebendmasse auf. Zu Beginn des Versuchszeitraumes traten mehr EBP-Erkrankungsfälle in der Florfenicol-Gruppe auf, die Zunahme war geringer. Gegen Ende des Versuchszeitraumes legten die Tiere der Tulathromycin-Gruppe weniger an Lebendmasse zu. Lokale Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vorhanden, in der Florfenicol-Gruppe erschienen sie etwas stärker ausgeprägt. Die Dauer der EBP-Erkrankung fiel in der Florfenicol-Gruppe tendenziell kürzer aus. Im Gesamtergebnis erwies sich die Anwendung von Florfenicol als ein mit der Wirksamkeit von Tulathromycin vergleichbares Verfahren zur metaphylaktischen Bekämpfung der EBP.

Die Bestimmung von Haptoglobin im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den an EBP erkrankten und den nicht an EBP erkrankten Tieren. In dieser Studie erwies sich deshalb die Haptoglobin-Konzentration im Serum als ungeeigneter Indikator um sowohl subklinisch, als auch klinisch kranke Kälber von gesunden zu unterscheiden.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung zur Enzootischen Bronchopneumonie der Rinder (EBP) wurde der Erfolg einer metaphylaktischen Behandlung mit Florfenicol im Vergleich mit einem etablierten Verfahren unter Anwendung von Tulathromycin untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Erkrankungsraten, die Erkrankungsdauer, die Nebenwirkungen und die Lebendmasseentwicklung in beiden Behandlungsgruppen bestimmt und miteinander verglichen. Zusätzlich sollte festgestellt werden, ob der Haptoglobin-Serum-Spiegel einen Parameter darstellt, der es ermöglicht zwischen an EBP erkrankten und gesunden Kälbern zu unterscheiden. Für diese Auswertung wurden Blutproben an den Tagen 1, 3, 10, 18 und 25 analysiert. Die Untersuchungen dieser Studie wurden in einem Fressererzeugerbetrieb mit Zukauf über den Zeitraum von 60 Tagen von Oktober bis Dezember 2008 durchgeführt. Die 80 männlichen Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh hatten zu Studienbeginn ein Alter von 3 bis 10 Wochen ( $\bar{x}$  = 6,6 Wochen,  $s$  =  $\pm$  11 Tage) und eine Lebendmasse zwischen 77 und 112 kg ( $\bar{x}$  = 90,15 kg). Alle Tiere wurden einer Einstellungsuntersuchung unterzogen und von der Studie ausgeschlossen, wenn die klinischen Befunde das Vorliegen anderer Krankheiten als EBP vermuten ließen. Anschließend erfolgte die Aufteilung der Kälber nach dem Zufallsprinzip auf 2 Behandlungsgruppen. Nachdem erste EBP-Erkrankungsfälle aufgetreten waren, erfolgte am Tag 3 der Studie die metaphylaktische Behandlung, indem den Tieren in Gruppe 1 Florfenicol in einer Dosierung von 40 mg/kg LM subkutan verabreicht wurde und die Tiere der Gruppe 2 Tulathromycin subkutan in einer Dosierung von 2,5 mg/kg LM erhielten. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben keinen signifikanten Unterschied im metaphylaktischen Behandlungserfolg gegen die EBP zwischen der Florfenicol- und Tulathromycin-Gruppe. Es lag kein signifikanter Unterschied in den EBP-Morbiditätsraten zwischen der Florfenicol-Gruppe ( $n$  = 34) und der Tulathromycin-Gruppe ( $n$  = 37) vor. Die Dauer der EBP-Erkrankung war in der Florfenicol-Gruppe tendenziell kürzer ( $P$  = 0,092). Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsgruppen vorhanden, dadurch verursachte Beeinträchtigungen der Tiere wurden nicht festgestellt. Bezogen auf den gesamten Versuchszeitraum erwiesen sich die Unterschiede bezüglich der täglichen Lebendmassezunahme als nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied im Haptoglobin-Serum-Spiegel zwischen den an EBP erkrankten und den nicht an EBP erkrankten Tieren war nicht festzustellen. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen geht hervor, dass Florfenicol zur Metaphylaxe von EBP bei Kälbern angewandt werden kann und eine vergleichbare Wirksamkeit mit dem etablierten Wirkstoff Tulathromycin gegeben ist. Der Haptoglobin-Serum-Spiegel erwies sich als ungeeigneter Parameter um zwischen sowohl subklinisch als auch klinisch an EBP erkrankten Kälbern und gesunden Kälbern zu unterscheiden.

## 7 Summary

The aim of this study was to evaluate the efficacy of florfenicol injectable solution in comparison to the established substance tulathromycin against bovine respiratory disease (BRD) by metaphylactic treatment. The efficacy was investigated by determining and comparing morbidity, duration of illness, side effects of the metaphylactic treatment and weight gain in each metaphylactically treated group. Additionally it was investigated if the haptoglobin-serum-level represents an appropriate parameter to reveal BRD diseased calves from not diseased calves by analyzing blood samples on study day 1, 3, 10, 18 and 25.

The trial was conducted in 2 feeder calf herds at the same farm in Bavaria (Germany) during a period of 60 days from October to December 2008. At arrival the mean body weight of the 80 male calves, aged between 3 and 10 weeks ( $\bar{x}$  = 6.6 weeks,  $s = \pm 11$  days), ranged between 77 and 112 kg ( $\bar{x}$  = 90.15 kg). All calves were examined at the beginning and excluded from the study if the results of the examination revealed signs of other diseases except BRD. Calves were allocated randomly to 2 treatment groups and administered metaphylactic treatment subcutaneously 2 days after allocation (study day 3). Group 1 ( $n = 37$ ) received florfenicol at the dose of 40 mg/kg body weight and group 2 ( $n = 39$ ) received tulathromycin at the dose of 2.5 mg/kg body weight.

The results of this study do not reveal any difference in the metaphylactic efficacy against BRD between florfenicol and tulathromycin. There was no significant difference in the morbidity rates between the florfenicol group ( $n = 34$ ) and the tulathromycin group ( $n = 37$ ). A tendency towards a shorter duration of illness was observed in the florfenicol group ( $P = 0.092$ ).

Side effects of the metaphylactic treatment were recorded in both trial groups without causing interference with the animals' welfare. There was no significant difference in the average daily gain of weight during the period of this study between the florfenicol and tulathromycin group. A significant difference in the serum concentration of haptoglobin between calves with signs of respiratory disease and calves without respiratory signs was not found.

Compared with tulathromycin the results of this study show florfenicol to be an effective choice when injected subcutaneously as a single dosage of 40 mg/kg body weight for metaphylactic treatment against BRD in feeder calves.

As a consequence the determination of the bovine serum haptoglobin level did not confirm haptoglobin as an appropriate parameter in revealing BRD diseased calves from not diseased calves.

## 8 Literaturverzeichnis

- Adams, P.E., Varma, K.J., Powers, T.E., Lamendola J.F., 1987. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in male veal calves given repeated doses. *Am J Vet Res* 48, 1725-1732.
- Aich, P., Babiuk, L.A., Potter, A.A., Griebel, P., 2009. Biomarkers for prediction of bovine respiratory disease outcome. *Omics* 13, 1-11.
- Almajano, J., Calvo, E., Madelenat, A., Rios, A., 1998. Efficacy of florfenicol compared to a penicillin-streptomycin/dexamethasone formulation in the treatment of bovine respiratory syndrome. *Med Vet* 15,148-157.
- Altmann, P.L., Dittmer, D.S., 1971. Respiratory and circulation. *Faseb* 1971; (56-57), 110-11.
- Anadón, A, Reeve-Johnson, L., 1999. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine. *Res Vet Sci* 66, 197-203.
- Angelos, J.A., Dueger, E.L., George, L.W., Carrier, T.K., Mihalyi, J.E., Cosgrove, S.B., Johnson, J.C., 2000. Efficacy of florfenicol for treatment of naturally occurring infectious bovine keratoconjunctivitis. *J Am Vet Med Assoc* 216, 62-64.
- Angen ,Ø., Thomsen, J., Larsen, L.E., Larsen, J., Kokotovic, B., Heegaard, P.M.H., Enemark, J.M.D., 2009. Respiratory disease in calves: Microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. *Vet Microbiol* 137, 165-171.
- Arcangioli, M.A., Duet, A., Meyer, G., Dernburg, A., Bézille, P., Poumarat, F., Le Grand, D., 2008. The role of *mycoplasma bovis* in bovine respiratory disease outbreaks in veal calf feedlots. *Vet J* 177, 89–93.
- Aslan, V., Maden, M., Erganis, O., Birdane, F.M., Corlu, M., 2002. Clinical efficacy of florfenicol in the treatment of calf respiratory tract infections. *Vet Q* 24, 35-39.

- Baker, J.C., Ellis, J.A., Clark, E.G., 1997. Bovine respiratory syncytial virus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 13, 425-454.
- Barthélémy, P., Autissier, G., Gerbaud, P., 1984. Enzymatic hydrolysis of erythromycin by a strain of *Escherichia coli*. *J Antibiot* 37, 1692-1696.
- Baumann, H., Gauldie, J., 1994. The acute phase response. *Immunol Today* 15, 74-80.
- Bechtol, D.T., Johnson, E.G., Lechtenberg, K.F., TerHune, T.N., 2005. Field study of tulathromycin for the treatment of cattle with bovine respiratory disease (BRD). Freedom of information summary. New animal drug application (NADA), 141 – 244.
- Belknap, E.B., 1993. Recognizing the clinical signs of BRSV infection. *Vet Med* 88, 886-887.
- Benchouai, H.A., Nowakowski, M., Sherington, J., Rowan, T.G., Sunderland, S.J., 2004. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J Vet Pharmacol Ther* 27, 203-210.
- Berry, B.A., Confer, A.W., Krehbiel, C.R., Gill, D.R., Smith, R.A., Montelongo, 2004. Effects of dietary energy and starch concentrations for newly received feedlot calves: II. Acute phase protein response. *J Anim Sci* 82, 845–850.
- Bowland, S.L., Shewen, P.E., 2000. Bovine respiratory disease: Commercial vaccines currently available in Canada. *Can Vet J* 41, 33-48.
- Brunner, R., 2007. Neue Möglichkeiten bei der Immunprophylaxe gegen Atemwegsinfektionen beim Kalb. Vortrag vom 7.11.2007, Güstrow-LKV.
- Bryson, D.G., 1993. Necropsy findings associated with BRSV pneumonia. *Vet Med* 88, 894-899.
- Bühl, A., 2006. Datenexploration. In: *SPSS 14 Einführung in die moderne Datenanalyse*. 10. Aufl., Pearson Studium, München, 227 – 240.



- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2008. GERMAP, Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.  
[http://www.bvl.bund.de/nm\\_1140012/DE/08\\_\\_PresseInfothek/00\\_\\_doks\\_\\_downloads/Germap\\_\\_2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Germap\\_2008.pdf](http://www.bvl.bund.de/nm_1140012/DE/08__PresseInfothek/00__doks__downloads/Germap__2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Germap_2008.pdf)
- Callan, R.J., Garry, F.B., 2002. Biosecurity and bovine respiratory disease. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 18, 57-77.
- Carter, J.N., Meredith G.L., Montelongo, M., Gill, D.R., Krehbiel, C.R., Payton, M.E., Confer, A.W., 2002. Relationship of vitamin E supplementation and antimicrobial treatment with acute-phase protein responses in cattle affected by naturally acquired respiratory tract disease. *Am J Vet Res* 63, 1111–1117.
- Catry, B., Duchateau, L., Van De Ven, J., Laevens, H., Opsomer, G., Haesebrouck, F., De Kruif, A., 2008. Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 479–487.
- Chan, J.P., Chu, C.C., Fung, H.P., Chuang, S.T., Lin, Y.C., Chu, R.M., Lee, S.L., 2004. Serum haptoglobin concentration in cattle. *J Vet Med Sci* 66, 43-46.
- Chase, C.C., Elmowalid, G., Yousif, A.A., 2004. The immune response to bovine viral diarrhea virus: a constantly changing picture. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 20, 95–114.
- Cosgrove, S.B., Johnson, J.C., Simmons, R.D., Katz, T.L., 1998. In vivo and in vitro efficacy of Nuflor® (florfenicol) in the treatment of bovine infectious pododermatitis. In: Proceedings of the 20<sup>th</sup> WBC, Sydney, Australia.
- Dabo, S.M., Taylor, J.D., Confer, A.W., 2007. *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev* 8, 129-150.
- Dirksen, G., 1980. Probleme der Erkennung, Unterscheidung und Behandlung der Enzootischen Bronchitiden und Pneumonien des Rindes. *Prakt Tierarzt* 62, Sonderheft, 30-33.

- Dirksen, G., Stöber, M., 1982. Ursachen von Misserfolgen bei der Behandlung der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes. *Prakt Tierarzt* 63, Sonderheft, 104-108.
- Dobryszka, W., 1997. Biological functions of haptoglobin - new pieces to an old puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35, 647-654.
- Eckersall, P.D., Conner, J.G., 1988. Bovine and canine acute phase proteins. *Vet Res Commun* 12, 169-178.
- Eckersall, P.D., Conner, J.G., 1990. Plasma Haptoglobin in cattle (*Bos taurus*) exists as polymers in association with Albumin. *Comp Biochem Physiol B* 96(2), 309-314.
- Ellis, J., Philibert, H. West, K., 1966. Fatal pneumonia in adult dairy cattle associated with active infection with bovine respiratory syncytial virus. *Can Vet J* 37, 103-105.
- Engels, H. 2009. Rinder Grippe: Was tun bei Husten & Co? *Tiergesundheit aktuell*, Ausgabe Rind, 1, 16-20.
- European Medicines Agency (EMA), 2008. Product Information Draxxin.
- Evans, N.A., 2005. Tulathromycin: An overview of a new triamilide antimicrobial for livestock respiratory disease. *Vet Ther* 6, 83-95.
- Ewers, C., Lübke-Becker, A., Wieler, L.H., 2004. *Mannheimia haemolytica* und die Pathogenese der Enzootischen Bronchopneumonie. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 117, 97-115.
- Ewy, A., Boessinger, M., Horber, H., Jäggi, T., Jost, M., Meyre, S., Raaflaub, M., 2003. Kälbermast mit gesunden Tieren. *UFA-Revue* 9, 45-48.
- Frey, H.-R., 2003a. Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion. In: Liess, B., Kaaden, O.R., *Virusinfektionen bei Haus- und Nutztieren*. 2. Aufl., Schlütersche, Hannover, 43-44.
- Frey, H.-R., 2003b. Bovine-Herpesvirus-Typ-1-Infektionen. In: Liess, B., Kaaden, O.R., *Virusinfektionen bei Haus- und Nutztieren*. 2. Aufl., Schlütersche, Hannover, 26-29.

- Gagea, M.I., Bateman, K.G., Van Dreumel, T., McEwen, B.J., Carman, S., Archambault, M., Shannahan, R.A., Caswell, J.L., 2006. Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *J Vet Diagn Invest* 18, 18-28.
- Galyean, M.L., Gunter, S.A., Malcolm-Callis K.J., 1995. Effects of arrival medication with tilmicosin phosphate on health and performance of newly received beef cattle. *J Anim Sci* 73, 1219-1226.
- Gershwin, L.J., Gunther, R.A., Anderson, M.L., Woolums, A.R., McArthur-Vaughan, K., Randel, K.E., Boyle, G.A., Friebertshauser, K.E., McInturff, P.S., 2000. Bovine respiratory syncytial virus-specific IgE is associated with interleukin-2 and -4, and interferon- $\gamma$  expression in pulmonary lymph of experimentally infected calves. *Am J Vet Res* 61, 291-298.
- Gershwin, L.J., Berghaus, L.J., Arnold, K., Anderson, M.L., Corbeil, L.B., 2005. Immune mechanisms of pathogenetic synergy in concurrent bovine pulmonary infection with *Haemophilus somnus* and bovine respiratory syncytial virus. *Vet Immunol Immunopathol* 107, 119-130.
- Godinho, K.S., 2008. Susceptibility testing of tulathromycin: Interpretative breakpoints and susceptibility of field isolates. *Vet Microbiol* 129, 426-432.
- Godson, D.L., Campos, M., Attah-Poku, S.K., Redmond, M.J., Cordeiro, D.M., Sethi, M.S., Harland, R.J., Babiuk, L.A., 1996. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Vet Immunol Immunopathol* 51, 277-292.
- Gokce, H.L., Cital, M., Genc, O., Erdogan, H.M., Gunes, V., Kankavi, O., 2002. A comparison of the efficacy of florfenicol and oxytetracycline in the treatment of naturally occurring infectious bovine keratoconjunctivitis. *Ir Vet J* 55, 573-576.
- Gonzalez, C.T., Maheswaeen, S.K., 1993. The role of induced virulence factors produced by *Pasteurella haemolytica* in the pathogenesis of bovine pneumonic pasteurellosis: review and hypotheses. *Br Vet J* 149, 183-193.
- Goossens, L., 2006. Vergleichende Wirksamkeit von Tulathromycin und Florfenicol bei Kälbern mit Bronchopneumonie. *Vet-Med Report, Sonderausgabe V5*, 30, 5.

- Grell, S.N., Tjørnehøj, K., Larsen, L.E., Heegaard, P.M.H., 2005. Marked induction of IL-6, haptoglobin and IFN $\gamma$  following experimental BRSV infection in young calves. *Vet Immunol Immunopathol* 103, 235–245.
- Gruys, E., Van Ederen A.M., Alsemgeest, S.P.M., Kalsbeek, H.C., Wensing, T., 1993. Acute phase protein values in blood of cattle as indicator of animals with pathological processes. *Archiv für Lebensmittelhygiene*, 44, 107-111.
- Gånheim, C., Hulten, C., Carlsson, U., Kindahl, H., Niskanen, R., Persson, K., Waller, K.P., 2003. The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and or *Mannheimia haemolytica*. *J Vet Med Ser B* 50, 183–190.
- Heegaard, P.M.H., Godson, D.L., Toussaint, M.J.M., Tjørnehøj K., Larsen, L.E., Viuff, B., Rønsholt, L., 2000. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet Immunol Immunopathol* 77, 151-159.
- Hellwig, D.J., Morris, J.B., Johnson, Z., Hunsaker, B.D., 2000. Serum acute-phase inflammation proteins as a means of assessing effectiveness of Flunixin-Meglumine therapy for bovine respiratory disease. *Research Series - Arkansas Agricultural Experiment Station* 478, 13-15.
- Hoar, B.R., Jelinski, M.D., Ribble, C.S., Janzen, E.D., Johnson, J.C., 1998. A comparison of the clinical field efficacy and safety of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada. *Can Vet J* 39, 161-166.
- Hodgson, J.C., 2005. Acute phase response as indicators of disease severity, recovery or vaccine efficacy in bovids infected with *Pasteurella multocida*. 5<sup>th</sup> international colloquium on animal acute phase proteins, 15-17.
- Hodgson, P.D., Aich, P., Manuja, A., Hokamp, K., Roche, F.M., Brinkman, F.S.L., Potter, A., Babiuk, L.A., Griebel, P.J., 2005. Effect of stress on viral-bacterial synergy in bovine respiratory disease: novel mechanisms to regulate inflammation. *Comp Funct Genomics* 6, 244-250.

- Höfner, M.C., Fosbery, M.W., Eckersall, P.D., Donaldson, A.I., 1994. Haptoglobin response of cattle infected with foot-and-mouth disease virus. *Res Vet Sci* 57, 125–128.
- Hofmann, W., 2007. Farbatlas Rinderkrankheiten. 1. Aufl., Ulmer, Stuttgart, 46.
- Horadagoda, N.U., Knox, K.M.G., Gibbs, H.A., Reid, S.W.J., Horadagoda, A., Edwards, S.E.R., Eckersall, P.D., 1999. Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet Rec* 144, 437-441.
- Hütt, A., Goossens, L.A., 2001. Bakterielle Pathogene und ihre Antibiotikaempfindlichkeit bei respiratorischen Erkrankungen des Rindes. *Prakt Tierarzt* 82, 936-947.
- Humblet, M.F., Coghe, J., Lekeux, P., Godeau, J.M., 2004. Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Res Vet Sci* 77, 41–47.
- Irsik, M.B., 2007. Bovine respiratory disease associated with *Mannheimia haemolytica* or *Pasteurella multocida*. Electronic Data Information Source of UF/IFAS Extension VM-163, 1–3.
- Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M., 2002. Die angeborene Immunität. In: *Immunologie*. 5. Aufl., Spektrum, Heidelberg-Berlin, 37-96.
- Jim, G., Booker, C.W., Guichon, P.T., Schunicht, O.C., Wildman, B.K., Johnson, J.C., Lockwood, P.W., 1999. A comparison of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. *Can Vet J* 40, 179-84.
- Kaske, M., 2006. Klinik und Pharmakotherapie der Kälbergrippe. Vortrag vom 16. September 2006 zur Vorstellung der neuen Rinderklinik der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.  
[http://www.tihohannover.de/rikli/allgemein/tieraerzte/fortbildung/tdot\\_kaske.pdf](http://www.tihohannover.de/rikli/allgemein/tieraerzte/fortbildung/tdot_kaske.pdf)
- Kaske, M., 2008., Aktuelle Aspekte zur Kälbergrippe. Vortrag auf dem BPT-Kongress 2008 in Hannover.  
[http://www.tihohannover.de/rikli/allgemein/tieraerzte/fortbildung/bpt08\\_kaske.pdf](http://www.tihohannover.de/rikli/allgemein/tieraerzte/fortbildung/bpt08_kaske.pdf)

- Kaske, M., Kunz, H.J., 2007: Gesundheits- und Handlungsmanagement in der Kälberaufzucht. *Nutztierpr aktuell* 20, 12-19.
- Kehrenberg, C., Wallmann, J., Schwarz, S., 2008. Molecular analysis of florfenicol-resistant *Pasteurella multocida* isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 62, 951–955.
- Kilgore, W.R., Spensley, M.S., Sun, F., Nutsch, R.G., Rooney, K.A., Skogerboe, T.L., 2005. Clinical effectiveness of tulathromycin, a novel triamilide antimicrobial, for the control of respiratory disease in cattle at high risk for developing bovine respiratory disease. *Vet Ther* 6, 136 – 142.
- Kimman, T.G., Daha, M.R., Brinkhof, J.M., Westenbrink, F., 1989a. Activation of complement by bovine respiratory syncytial virus-infected cells. *Vet Immunol Immunopathol* 21, 311–325.
- Kimman, T.G., Straver, P.J., Zimmer 1989b:  
Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves morphologic and serologic findings. *Am J Vet Res* 50, 684-693.
- Kimman, T.G., Terpstra, G.K., Daha, M.R., Westenbrink, F., 1989c  
Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves: Evidence for the involvement of complement and mast cell mediators. *Am J Vet Res* 50, 694-700.
- Kriebel, K., 2007. Epidemiologische Untersuchungen zur Enzootischen Bronchopneumonie der Rinder in einem Praxisgebiet in Oberbayern. *Diss med vet*, München.
- Kroker, W., 2006. Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen.  
In: Löscher, W., Ungemach, F.R., Kroker, W., *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. 7. Aufl., Parey, Stuttgart, 234-278.
- Kron, A., 2003. Effektive Therapieregime bei respiratorischen Erkrankungen des Rindes. *Vet-Med Report Sonderausgabe V5*, 27, 11.

- Krüger, M., Schrödl, W., Lindner, A., Kunze, R., 1995: C-reaktives Protein (CRP) - ein Akute-Phase-Protein mit labordiagnostischer Bedeutung in der Veterinärmedizin. *Tierärztliche Praxis* 23, 236-240.
- Kushner, I., Mackiewicz, A., 1987. Acute phase proteins as disease markers. *Dis Markers* 5, 1-11.
- Leclercq, R., Derlot, E., Duval, J., Courvalin, P., 1988. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319, 157-161.
- Lekeux, P., 1993. Pulmonary function in healthy, exercising and diseased animals. *VDT Publications, special issue*, 1-14.
- Lekeux, P., 2006. Eine Behandlungsstrategie in der Therapie des Rindergrippekomplexes: Das Grundprinzip der Kombination eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums mit einem Antibiotikum. *Proceedings of the 24<sup>th</sup> WBC, Nice, France*.
- Lekeux, P., Borceux, J.P., Boutet, P., 2002. Recent advances in bovine pneumology. *Proceedings of the 22<sup>nd</sup> WBC, Hannover, Deutschland*.
- Lekeux, P., Close, R., Art, T., 1993. Pulmonary function testing in veterinary medicine. In: Lekeux, P., *Pulmonary function in healthy, exercising and diseased animals. VDT Publications, special issue*, 15-43.
- Lemke, I., 2006. Schutzimpfungen beim Rind. In: Selbitz, H.J., Moos, M., *Tierärztliche Impfpraxis*. 3. Aufl., Enke, Stuttgart, 21-34.
- Lockwood, P.W., Johnson, J.C., Katz, T.L., 2003. Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *Vet Rec* 152, 392-394.
- Mahlkow-Nerge, K., 2008. Rindergrippe vorbeugen durch optimierte Haltung und Versorgung. *Tiergesundheit aktuell, Ausgabe Rind*, 1, 2-6.
- Marschang, F., 1998. Allgemeine Darstellung der Pasteurellen-Erkrankungen. In: *Pasteurellen-Erkrankungen im modernen Rinderbetrieb*. 1. Aufl., H. Hofmann GmbH, Berlin, 15-44.

- Mayr, A., 1976. Bekämpfung der Crowding Disease bei der Kälber- und Bullenmast. *Tierärztl Umsch* 31, 479-488.
- Mayr, A., 2007. Grundlagen der Allgemeinen Medizinischen Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. In: Rolle, M., Mayr, A., Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 8. Aufl., Enke, Stuttgart, 1-59.
- Mayr, A., Kaaden, O.R., 2007. Viruskrankheiten der Tiere. In: Rolle, M., Mayr, A., Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 8. Aufl., Enke, Stuttgart, 136-343.
- Meurer, D.G., Wolf, S., 2007. Pathologie der Entzündung. In: Allgemeine Pathologie, Kompendium für die Veterinärmedizin. 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart, 183-222.
- Mitchell, G.B., Clark, M.E., Siwicky, M., Caswell, J.L., 2008. Stress alters the cellular and proteomic compartments of bovine bronchoalveolar lavage fluid. *Vet Immunol Immunopathol* 125, 111-125.
- Moennig, V., 2003. Bovine Virusdiarrhoe oder Mucosal Disease (BVD oder MD). In: Liess, B., Kaaden, O.R., Virusinfektionen bei Haus- und Nutztieren. 2. Aufl., Schlütersche, Hannover, 34-37.
- Moos, M., 2006a. Herstellung und Anwendung bestandsspezifischer Impfstoffe. In: Selbitz, H.J., Moos, M., Tierärztliche Impfpraxis. 3. Aufl., Enke, Stuttgart, 141-143.
- Moos, M., 2006b. Ziele von Schutzimpfungen, Einordnung in die Seuchenbekämpfung. In: Selbitz, H.J., Moos, M., Tierärztliche Impfpraxis. 3. Aufl., Enke, Stuttgart, 2-4.
- Moshage, H., 1997. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 181, 257-266.
- Mosier, D.A., 1992. Prevention and control of pasteurellosis. In: Pasteurellosis in production animals: proceedings of an international workshop. Bali, Kongreßbericht.
- Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M., 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J* 168, 28-40.



- Nagabhushan, T., Miller, G.H., Varma, K.J., 1992. Chloramphenicol and analogues in offprints. In: Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology. 4<sup>th</sup> ed.
- Nandihalli, U.B., 1998. Injection site irritation study. Freedom of information summary. New animal drug application (NADA), 141-063.
- Nanjiani, I.A., Mickelvie, J., Benchaoui, H.A., Godinho K.S., Sherington, J., Sunderland, S.J., Weatherley, A.J., Rowan, T.G., 2005. Evaluation of the therapeutic activity of tulathromycin against swine respiratory disease on farms in Europe. *Vet Ther* 6, 203-213.
- Nightingale, C.H., 1997. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. *Pediatr Infect Dis J* 16, 438-443.
- Norcia, L.J.L., Silvia, A.M., Santoro, S.L., Retsema, J., Letavic, M.A., Bronk, B.S., Lundy, K.M., Yang, B., Evans, N.A., Hayashi, S.F., 2004. In vitro microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. *J Antibiot (Tokyo)* 57, 280-288.
- Norstroem, M.E., Skjerve, E., Jarp, J., 2000. Risk factors for epidemic respiratory disease in Norwegian cattle herds. *Prev Vet Med* 44, 87-96.
- Nowakowski, M.A., Inskeep, P.B., Risk, J.E., Skogerboe, T.L., Benchaoui, H.A., Meinert, T.R., Sherington, J., Sunderland, S.J., 2004. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. *Vet Ther* 5, 60-74.
- Periti, P., Mazzei, T., Mini, E., Novelli, A., 1993. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf* 9, 346 – 364.
- Petersen, B., Sauerwein, H., Gymnich, S., Hiss, S., Knura, S., Winkelmann, J., Lübbe, W., 2005. Haptoglobin – Ein Screeningparameter im präventiven Gesundheitsmanagement bei Schwein und Rind. Informationsbroschüre der Landwirtschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 4. Aufl.  
<http://www.uni-bonn.de/usl/docs/fachinfo.html>

- Petersen, H.H., Nielsen, J.P., Heegaard, P.M.H., 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res* 35, 163–187.
- Pirie, H.M., Petrie, L., Pringle, C.R., Allen, M., Kennedy, G.J., 1981. Acute fatal pneumonia in calves due to respiratory syncytial virus. *Vet Rec* 108, 411-416.
- Priebe, S., 2003. Untersuchungen zur *in-vitro* Empfindlichkeit boviner und porciner Erreger Infektionen des Respirationstraktes gegenüber Florfenicol. *Diss med vet*, Hannover.
- Priebe, S., Schwarz, S., 2003. In vitro activities of florfenicol against bovine and porcine respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 47, 2703–2705.
- Pschyrembel, W., 2002. *Klinisches Wörterbuch*. 259. Aufl., de Gruyter, Berlin, 36.
- Quintavalla, F., Pagani, C., Guareschi, D., Katz, T., Lockwood, P.W., Crivello, M., 1997. Efficacy and safety of florfenicol. Clinical evaluation in respiratory diseases of young beef cattle. *ODV* 18, 67-72.
- Rademacher, G., 2007. Infektionskrankheiten. In: *Kälberkrankheiten*. 3. Aufl., Ulmer, Stuttgart, 39-82.
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., Constable, P.D., 2007. Diseases of the respiratory system. In: *Veterinary Medicine a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*. 10<sup>th</sup> ed, Saunders Elsevier, Edinburgh, 471-542.
- Reinhold, P., 1997. Grundlagen und Besonderheiten der Lungenfunktion beim Rind. *Tierärztl Umsch* 52, 584-592.
- Rooney, K.A., Nutsch, R.G., Skogerboe, T.L., Weigel, D.J., Gajewski, K., Kilgore, W.R., 2005. Efficacy of tulathromycin compared with tilmicosin and florfenicol for the control of respiratory disease in cattle at high risk of developing bovine respiratory disease. *Vet Ther* 6, 154-166.

- Salonen, M., Hirvonen, J., Pyorala, S., Sankari S., Sandholm, M., 1996. Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. Res Vet Sci 60, 88–91.
- Sams, R.A., 1995. Florfenicol: Chemie und Metabolismus eines neuen Breitspektrum-Antibiotikums. Tierärztl Umsch 50, 703-707.
- Schäfer, M., Paentzer, M., Uhlig, A., 1992. Klinische Formen der enzootischen Pneumonie bei Kälbern und ihre Auswirkungen auf die Atmung. Deutsche tierärztliche Wochenschrift 99, 200-204.
- Schimmel, D., Erler, W., Putschke, R., Jacob, B., 1992. Zur Bedeutung des Dermonekrotoxins sowie des Dermonekrotoxoids von *Pasteurella multocida* D für das Kalb. Berl Münch Tierärztl Wschr 105, 233-235.
- Schlenker, G., Lyhs, L., 1991. Interaktionen zwischen zentralem Nervensystem und dem Immunsystem. Berl Münch Tierärztl Wschr 104, 236-239.
- Schmidt, H. Philipp, H., Hamel, U., Quirke, J.F., 1998. Treatment of acute respiratory tract diseases in cattle with Bisolvon® in combination with either enrofloxacin, cefquinome, ceftiofur or florfenicol. Tierärztl Prax Ausg G Großtiere Nutztiere 26, 127-132.
- Schneider, M.J., Tait Jr., R.G., Busby, W.D., Reecy, J.M., 2009. An evaluation of bovine respiratory disease complex in feedlot cattle: Impact on performance and carcass traits using treatment records and lung lesion scores. J Anim Scionline Publication, Jan 30. <http://jas.fass.org>
- Scholz, H., Amtsberg, G., Westermilies, U., Binder, A., Kirchhoff, H., 1987. Untersuchungen zur Bronchopneumonie des Rindes. 1. Versuchsanstellung und mikrobieller Status von Nasen- und Tracheobronchialsekret. Tierärztl Umsch 42, 272-280.
- Schunicht, O.C., Booker, C.W., Guichon, P.T., Jim, G.K., Wildman, B.K., Pittman, T.J., Perret, T., 2007. An evaluation of the relative efficacy of tulathromycin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in Nebraska. Can Vet J 48, 600-606.

- Schwarz, S., Kehrenberg, C., 2006. Ergebnisse der Resistenzsurveillance im Veterinärbereich: Aktuelle Daten zur Florfenicolempfindlichkeit bei Zielorganismen und Kommensalen. 20. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Symposium II, 19.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., Cloeckart, A., 2004. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev* 28, 519–542.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Walsh, T.R., 2001. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *Int J Antimicrob Agents* 17, 431–437.
- Selbitz, H.J., 2007. Bakterielle Krankheiten der Tiere. In: Rolle, M., Mayr, A., Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 8. Aufl., Enke, Stuttgart, 393-558.
- Shin, S.J., Kang, S.G., Nabin, R., Kang, M.L., Yoo, H.S., 2005. Evaluation of the antimicrobial activity of florfenicol against bacteria isolated from bovine and porcine respiratory disease. *Vet Microbiol* 106, 73–77.
- Skogerboe, T.L., Weigel, D.J., Rooney, K.A., GHajewski, K., Nutsch, R.G., Kilgore, W.R., 2005. Comparative efficacy of tulathromycin versus florfenicol and tilmicosin against undifferentiated bovine respiratory disease in feedlot cattle. *Vet Ther* 6, 180-196.
- Smith, R.A., 2000. Effects of feedlot disease on economics, production and carcass value. Proceedings of the 33<sup>rd</sup> Annual Convention of the American Association of Bovine Practitioners.
- Smith, B.I., Donovan, G.A., Risco, C.A., Young, C.R., Stanker, L.H., 1998. Serum haptoglobin concentrations in Holstein dairy cattle with toxic puerperal metritis. *Vet Rec*, 142, 83-85.
- Smitherman, P., McLintock, R., Goossens, L., 1998. Erfahrungen mit Florfenicol (Nuflor<sup>®</sup>) bei der Behandlung der enzootischen Bronchopneumonie sowie Durchfallerkrankungen beim Rind. *Tierärztl Umsch* 53, 620-623.

- Snowder, G.D., 2008. Advances in respiratory disease research. Online Presentation, National Center for foreign animal and zoonotic disease defense; ASAS/ADAS, Indianapolis. <http://www.brdsymposium.org/presentationsForDL/BRDS%20Wed%20pdfs/Genetics,%20Environment%20and%20BRD%20Snowder.pdf>
- Snowder, G.D., Van Vleck, L.D., Cundiff, L.V., Bennet, G.L., 2006. Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Environmental, genetic, and economic factors. *J Anim Sci* 84, 1999-2008.
- Steel, D.M., Whitehead, A.S. 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 15, 81-88.
- Stein, M., 2007. Schutz vor Rindergrippe in der Kälberaufzucht. *Animal health online* 01/07. <http://www.animal-health-online.de/drms/rinder/ahointranasal.pdf>
- Stöber, M., 1990a. Atmungsapparat. In: Rosenberger, G., *Die klinische Untersuchung des Rindes*. 3. Aufl., Paul Parey, Berlin-Hamburg, 242-287.
- Stöber, M., 1990b. Kennzeichen, Anamnese, Grundregeln der Untersuchungstechnik, Allgemeine Untersuchung. In: Rosenberger, G., *Die klinische Untersuchung des Rindes*. 3. Aufl., Paul Parey, Berlin-Hamburg, 75-141.
- Stöber, M., 2006. Krankheiten der Atmungsorgane, des Zwerchfells und der Brustwand. In: Dirksen, G.H., Gründer H.D., Stöber, M., *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Aufl., Parey, Stuttgart, 271-356.
- Svensson, C., Liberg, P., Hultgren, J., 2007. Evaluating the efficacy of serum haptoglobin concentration as an indicator of respiratory-tract disease in dairy calves. *Vet J* 174, 288-294.
- TerHune, T.N., 2005a. Acute tolerance of tulathromycin 10% injectable solution in ruminant cattle. Freedom of information summary. New animal drug application (NADA), 141 – 244.
- TerHune, T.N., 2005b. Injection Site Tolerance of Tulathromycin 10% Injectable Solution Administered Subcutaneously in Ruminant Cattle. Freedom of information summary. New animal drug application (NADA), 141 – 244.

- TerHune, T.N., 2005c. Margin of Safety of Tulathromycin 10% Injectable Solution in Ruminant Cattle. Freedom of information summary. New animal drug application (NADA), 141 – 244.
- Thompson, P.N., Stone, A., Schultheiss, W.A., 2006. Use of treatment records and lung lesion scoring to estimate the effect of respiratory disease on growth during early and late finishing periods in South African feedlot cattle. *J Anim Sci* 84, 488-498.
- Thomson, D.U., White, B.J., 2006. Backgrounding Beef Cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 22, 373-398.
- Traeder, W., Grothues, M., 2004. Pharmakologische Eigenschaften und Wirksamkeit von Tulathromycin, dem ersten Vertreter der Triamilid-Antibiotika. *Tierärztl Umsch* 59, 102-113.
- Uchida, E., Katoh, N., Takahashi, K., 1993. Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition. *J Vet Med Sci* 55, 893-894.
- Van Der Fels-Klerx, H.J., Horst, H.S., Dijkhuizen, A.A., 2000. Risk factors for bovine respiratory disease in dairy youngstock in The Netherlands: the perception of experts. *Livest Prod Sci* 66, 35-46.
- Van Der Fels-Klerx, H.J., Saatkamp, H.W., Verhoeff, J., Dijkhuizen, A.A., 2002. Effects of bovine respiratory disease on the productivity of dairy heifers quantified by experts. *Livest Prod Sci* 75, 157-166.
- Van Donkersgoed, J., Merrill, J., Hendrick, S., 2008. Comparative efficacy of tilmicosin versus tulathromycin as a metaphylactic antimicrobial in feedlot calves at moderate risk for respiratory disease. *Vet Ther* 9, 291-297.
- Varma, K.J. 1995. Mikrobiologie, Pharmakokinetik und Sicherheit von Florfenicol beim Rind. *Tierärztl Umsch* 50, 613-620.

- Wallmann, J., 2005. Ergebnisse zur Antibiotikaempfindlichkeit bei Rindern und Schweinen mit einer akuten respiratorischen Erkrankung isolierten pathogenen Erregern. *Nutztierpr aktuell* 13, 4-12.
- Weekley, L.B., Veit, H.P., Eyre, P., 1998. Bovine pneumonic pasteurellosis. Part I pathophysiology. *Comp Food Anim Med Managm* 20, 33-46.
- Weiss, E., 1990. Allgemeinreaktion bei der Entzündung. In: Stünzi, H.E., Weiss, E., *Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Veterinärmedizin*. 8. Aufl., Paul Parey Verlag, Berlin Hamburg, S. 240-241.
- Wellman, N.G., O'Connor, A.M., 2007. Meta-analysis of treatment of cattle with bovine respiratory disease with tulathromycin. *J Vet Pharmacol Ther* 30, 234–241.
- Wiesner, E., Ribbeck R., 2000a. Akute-Phase-Proteine. In: *Lexikon der Veterinärmedizin*. 4. Aufl., Enke, Stuttgart, 40.
- Wiesner, E., Ribbeck R., 2000b. Dyspnoe. In: *Lexikon der Veterinärmedizin*. 4. Aufl., Enke, Stuttgart, 376.
- Wiesner, E., Ribbeck R., 2000c. Haptoglobin. In: *Lexikon der Veterinärmedizin*. 4. Aufl., Enke, Stuttgart, 617.
- Wilkins, P.A., Baker, J.C., Ames, T.R., 2002. Diseases of the respiratory system. In: Smith, B.P., *Large Animal Internal Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed, Mosby, St. Louis, 479-592.
- Wittum, T.E., Young, C.R., Stanker, L.H., Griffin, D.D., Perino, L.J., Littledike, E.T., 1996. Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle. *Am J Vet Res*, 57, 646-649.
- Wizigmann, G., 1971. Zur Bekämpfung der Rinderrippe durch Immunprophylaxe und zur Frage einer eventuellen Kombination dieser Prophylaxe mit anderen Impfungen. *Prakt Tierarzt* 13, 577-581.

- Wizigmann, G., Dirksen, G., Sandersleben, J.V., Geisel, O., Held, T., Mayr, A., 1976. Über die Enzootische Bronchopneumonie des Rindes („Rindergrippe“). *Tierärztl Umsch* 8, 343-352.
- Xie, H., Huff, G.R., Huff, W.E., Balog, J.M., Holt, P., Rath, N.C., 2002. Identification of ovotransferrin as an acute phase protein in chickens. *Poultry Science* 81, 112–120.
- Young, C.R., Wittum, T.E., Stanker, L.H., Perino, L.J., Griffin, D.D., Littledike, ET., 1996. Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle. *Am J Vet Res* 57, 138–41.
- Zecchinon, L., Fett, T., Desmecht, D., 2005. How *Mannheimia haemolytica* defeats host defence through a kiss of death mechanism. *Vet Res* 36, 133-156.



# 9 Anhang

## Anhang 1: Befundbogen der Einstellungsuntersuchung

Tiernr.: \_\_\_\_\_

Ohrmarke: \_\_\_\_\_

Gruppe: \_\_\_\_\_

Stall: \_\_\_\_\_

Bucht: \_\_\_\_\_

Anatomic		Husten	Dyspnoe	AF/min	NA	°C	Σ	Tränenfluss	Augen	HAT	Nabel	Gelenke S, E, C H, K, T	EZ	Haltung	Haarkleid	Ohrspiel	Durchfall	Σ	Beh.	LM
ObB.	Ab-normal	<20 ≥2:1	Nein:0 Insp.:1 Exsp.:2	<40:0 ≥40:1	Nein/serös:0 Ggr. muk/mukpur/pur:1 Mgr.-hgr. muk/mukpur/pur:2	<40,0:0 ≥40,0:3	<b>S C O R E A</b>	Nein:0 Ja:1	ObB.:0 Eingesunken:1	ObB.:0 ↓:1	ObB.:0 Bruch≥1Finger:1 Geschw.:1 Druckempfindlich:1 Warm:1	ObB.=0 1geschw.:1 >1geschw.:2 Warm:1	Gut:0 Mäßig:1 Mager:2	ObB.:0 Kyphose:1 Lordose:1 Abblatten:1 Kopf gesenkt, Hals gestr.:2 Festliegend:3	Glänzend:0 Stumpf:1 Struppig:2	Ja:0 Nein:1	Nein:0 Ja:1	<b>S C O R E B</b>	Nein:0 Ja:1	[kg]
												Vr Vl Hr Hl								

Legende: Tiernr. = Tiernummer, ObB. = ohne besonderen Befund, Husten <2 = innerhalb von 35 min. weniger als 2 Hustenstöße direkt hintereinander, Husten ≥2 = innerhalb von 35 min. mindestens 2 Hustenstöße direkt hintereinander, Insp. = inspiratorisch, Exsp. = expiratorisch, AF = Atemfrequenz, NA = Nasenausfluss, ggr. = geringgradig, muk = mukös, mukpur = mukopurulent, pur = purulent, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig, HAT = Hautturgor, ↓ = herabgesetzt, geschw. = geschwollen, S = Schulter, E = Ellbogen, C = Karpus, H = Hüfte, K = Knie, T = Tarsus, Vr = vorne rechts, Vl = vorne links, Hr = hinten rechts, Hl = hinten links, EZ = Ernährungszustand, gestr. = gestreckt, Beh = Behandlung, LM = Lebendmasse

**Anhang 2:** Befundbogen *adspektorische Untersuchung, Temperatur und spezielle Untersuchung*; aus Platzgründen ist der Befundbogen nur bis einschließlich Tag 9 abgedruckt; die Studientage, an denen weitere Untersuchungen stattfanden, sind Kapitel 3.2.7 zu entnehmen

Tiernr.:

Ohrmarke:

Gruppe:

Stall:

Bucht:

d	Datum	Hu- sten	Dys- pnoe	AF / min	NA	°C		APV	Σ	Auskul- tation	Trä- nen	Augen	EZ	Haarkleid	Ohr- spiel	Haltung	Durch- fall	Gelenke S, E, C H, K, T	Σ	Beh.	
		<2:0 ≥2:1	Nein:0 Insp.:1 Exsp.:2	<40:0 ≥40:1	Nein/serös:0 Ggr. muk/mukpur/pur:1 Mgr.-hgr. muk/mukpur/pur:2	<40,0:0 ≥40,0:3 M	<40,0:0 ≥40,0:3 A	Ja:0 Nein:1	S C O R E A	ObB.- ggr.vers.:0 Mgr.vers.:1 Hgr.vers.:2	Nein:0 Ja:1	Nicht ingesunken:0 Eingesunken:1	Gut:0 Mäßig:1 Mager:2	Glänzend:0 Stumpf:1 Struppig:2	Ja:0 Nein:1	ObB.:0 Kyphose:1 Lordose:1 Abblatten:1 Kopf gesenkt, Hals gestreckt:2 Festliegend:3	Nein:0 Ja:1	ObB.=0 1geschw.:1 >1geschw.:2 Warm:1	S C O R E B	Nein:0 Ja:1	
2	15.10.08							M A										Vr Vr Hr Hr			
3	16.10.08							M A											Vr Vr Hr Hr		
4	17.10.08							M A											Vr Vr Hr Hr		
5	18.10.08							M A											Vr Vr Hr Hr		
6	19.10.08							M A											Vr Vr Hr Hr		
7	20.10.08							M A											Vr Vr Hr Hr		
8	22.10.08							M A											Vr Vr Hr Hr		
9	24.10.08							M A											Vr Vr Hr Hr		

Legende: Tiernr. = Tiernummer, d = Studientag, Insp. = inspiratorisch, Exsp. = expiratorisch, AF = Atemfrequenz, NA = Nasenausfluss, ggr. = geringgradig, muk = mukös, mukpur = mukopurulent, pur = purulent, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig, M = morgens, A = abends, APV = Appetenzverhalten bei Fütterung, ObB. = ohne besonderen Befund, vers. = verschärft, EZ = Ernährungszustand, Vr = vorne rechts, Vl = vorne links, Hr = hinten rechts, Hl = hinten links, Beh = Behandlung

## 11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rolf Mansfeld für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite und verständnisvolle Betreuung.

Ebenso möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Rainer Martin bedanken, ohne dessen Hilfe und Unterstützung ich diese Arbeit wohl kaum zu Stande gebracht hätte. Besonderer Dank gebührt ihm für sein unermüdliches Engagement zur Absicherung meiner finanziellen Situation.

Mein freundschaftlicher Dank geht an Herrn Dr. Paul Münsterer, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und der mich mit seiner lebenswerten Art und Hilfsbereitschaft seit den Anfängen meines Tiermedizin-Studiums begleitet hat und hoffentlich noch lange begleiten wird.

Bei der Familie Schönacher möchte ich mich sehr herzlich für die verständnisvolle Unterstützung bei meiner Arbeit und die leckeren Kuchen und Kaffees bedanken.

An Gretl Schwarzkopf geht mein spezieller Dank für die Sorge um mein leibliches und seelisches Wohl während meiner Zeit im Betrieb.

An die Fa. Intervet sowie im Speziellen an Frau Dr. Franz geht mein Dank für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

An Frau Dr. Carola Sauter-Louis geht mein Dank für die freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Den Mitarbeitern des Labors der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung in Oberschleißheim danke ich für die Auswertung meiner Blutproben.

Ein besonderer Dank gebührt Dieter, ohne dessen Unterstützung diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre.

An Susanne und Reinhard geht ein großes Dankeschön, die mir zu jeder möglichen und unmöglichen Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit und die allzeit gewährte Unterstützung auf allen erdenklichen Bereichen.

Schließlich möchte ich meiner Freundin Sabine für die Unterstützung und ihr großes Verständnis von Herzen danken.