

Aus der Klinik für Schweine
in Oberschleißheim
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. Karl Heinritzi)
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Untersuchungen zur Festlegung tierschutzkonformer
Injektionsvolumina bei Schweinen**

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

von
Sabine Elicker
aus
München

München 2006

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Referent: Univ.-Prof. Dr. K. Heinritzi
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. B. Aigner

Tag der Promotion:
28.07.06

Meiner Familie
und Frau Dr. C. Höß

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
2	Literaturübersicht	11
2.1	Injektionen.....	11
2.1.1	Technik der intramuskulären Injektion	12
2.1.2	Injektionsstellen beim Schwein.....	13
2.1.3	Gewebeschäden bedingt durch Instrumentarium und Injektionsflüssigkeit.....	15
2.1.4	Zwischenfälle bei i.m. Injektion	17
2.2	Lokale Verträglichkeit von Arzneimitteln und Arzneihilfsstoffen bei i.m. Injektion.....	18
2.2.1	Isotonie.....	18
2.2.2	pH-Wert.....	18
2.2.3	Konzentration.....	19
2.2.4	Volumen	19
2.2.5	Injektionsgeschwindigkeit	20
2.2.6	Hilfsstoffe	20
2.2.7	Wirkstoffe	21
2.2.8	Wiederholte Injektion	23
2.2.9	Beurteilung der Lokalverträglichkeit	23
2.2.10	Symptome lokaler Reizung	23
2.3	Akute Phase Proteine.....	24
2.3.1	Definition der akuten Phase Reaktion	24
2.3.2	Haptoglobin.....	26
2.3.2.1	Aufbau, Funktion und Synthese.....	26
2.3.2.2	Physiologische Einflussfaktoren auf die Haptoglobinkonzentration	27
2.3.2.2.1	Alter, Geschlecht und Rasse	29
2.3.2.2.2	Haltungsbedingungen und Gesundheitszustand der Herde	30
2.3.2.2.3	Stress	30
2.3.2.3	Pathologische Einflussfaktoren auf die Haptoglobinkonzentration.....	31
2.3.2.3.1	Entzündungen und Verletzungen	31
2.3.2.3.2	Infektionen	31
2.3.2.4	Nutzung in der Veterinärmedizin.....	35
2.4	Blutentnahme beim Schwein.....	36
2.4.1	Blutentnahmestellen beim Schwein.....	37

2.4.2	Instrumentarium und Technik der Blutentnahme	37
2.4.3	Komplikationen bei der Blutentnahme	38
2.5	Labordiagnostische Parameter	38
2.5.1	Leukozyten	38
2.5.2	Aspartataminotransferase (AST).....	39
2.5.3	Kreatinkinase (CK).....	40
2.6	Schmerz beim Tier.....	41
2.6.1	Schmerzverhalten von Schweinen.....	42
2.6.2	Physiologische Parameter zur Beurteilung von Schmerzen	42
3	Material und Methode	43
3.1	Ziel der Untersuchung.....	43
3.2	Auswahl der Tiere.....	43
3.3	Versuchsbetrieb.....	44
3.4	Die angewendeten Injektionspräparate	44
3.5	Anzeige des Versuchsvorhabens.....	45
3.6	Gruppeneinteilung.....	45
3.7	Blutprobenentnahme.....	48
3.8	Bestimmung der Laborparameter	48
3.9	Messung des Akute Phase Proteins Haptoglobin	49
3.10	Messung der Leukozyten	51
3.11	Messung von AST und CK.....	51
3.12	Injektion der Medikamente.....	51
3.13	Klinische Untersuchung	54
3.14	Pathologisch-anatomische Untersuchung	55
3.15	Histologische Untersuchung	57
3.16	Statistische Auswertung.....	58
4	Ergebnisse	59
4.1	Ergebnisse der Blutparameter.....	59
4.1.1	Haptoglobin.....	59
4.1.2	Antibiotika	62
4.1.2.1	Leukozyten	62
4.1.2.2	Aspartataminotransferase (AST)	63
4.1.2.3	Kreatinkinase (CK).....	65

4.1.3	Mykoplasmenimpfstoffe.....	68
4.1.3.1	Leukozyten	68
4.1.3.2	Aspartataminotransferase (AST)	72
4.1.3.3	Kreatinkinase (CK).....	75
4.1.4	Ingelvac® PRRS MLV	78
4.2	Ergebnisse der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen	82
4.2.1	Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle.....	82
4.2.1.1	Antibiotika	82
4.2.1.2	Mykoplasmenimpfstoffe	84
4.2.1.3	Ingelvac® PRRS MLV	86
4.2.2	Makroskopische Befunde	86
4.2.2.1	Antibiotika	86
4.2.2.2	Mykoplasmenimpfstoffe	95
4.2.2.3	Ingelvac® PRRS MLV	105
4.2.3	Ergebnisse der histologischen Untersuchung	110
4.2.3.1	Antibiotika	110
4.2.3.2	Mykoplasmenimpfstoffe	111
4.2.3.2.1	Stellamune® Mycoplasma.....	111
4.2.3.2.2	Suvaxyn® M.hyo	112
4.2.3.2.3	M ⁺ PAC®	112
4.2.3.3	Ingelvac® PRRS MLV	112
5	Diskussion.....	116
5.1	Blutparameter	116
5.1.1	Haptoglobin.....	116
5.1.2	Antibiotika	117
5.1.2.1	Leukozyten	117
5.1.2.2	Aspartataminotransferase (AST)	118
5.1.2.3	Kreatinkinase (CK).....	119
5.1.3	Mykoplasmenimpfstoffe.....	120
5.1.3.1	Leukozyten	120
5.1.3.2	Aspartataminotransferase (AST)	121
5.1.3.3	Kreatinkinase (CK).....	122
5.1.4	Ingelvac® PRRS MLV	123
5.1.4.1	Leukozyten	123

5.1.4.2	Aspartataminotransferase (AST)	123
5.1.4.3	Kreatinkinase (CK).....	124
5.2	Klinische Untersuchung der Injektionsstelle	124
5.2.1	Antibiotika	124
5.2.2	Mykoplasmenimpfstoffe.....	126
5.2.3	Ingelvac® PRRS MLV	127
5.3	Morphologische Befunde.....	128
5.3.1	Antibiotika	128
5.3.2	Mykoplasmenimpfstoffe.....	130
5.3.3	Ingelvac® PRRS MLV	132
6	Schlussfolgerung	133
7	Zusammenfassung	135
8	Summary	137
9	Abbildungsverzeichnis	139
10	Tabellenverzeichnis.....	143
11	Literaturverzeichnis.....	152
12	Anhang	168
	Danksagung.....	213
	Lebenslauf	214

Abkürzungsverzeichnis

ALOH	Aluminiumhydroxid
AST	Aspartataminotransferase
CK	Kreatinkinase
d	Tag
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
G/l	giga/Liter
Gl.	Glandula
h	Stunde
Hp	Haptoglobin
IE/ml	Internationale Einheiten/Milliliter
Kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
Lnn.	Lymphonodi
Lt	Lebenstag
Lw	Lebenswoche
Myo	Mycoplasma
N.	Nervus
NaCl	Kochsalzlösung
Nn.	Nervi
OTZ	Oxytetryklin
p.i.	post injectionem
p.n.	post natum
PMWS	Post weaning multisystemic wasting syndrome
PRRS	Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome
RNA	Ribonukleinsäure
SDS-PAGE	Sodiumdodecylsulfat-Polyacrylamidgel-Elektrophorese
SPF	spezifisch pathogen frei
Stell. myc.	Stellamune [®] Mycolasma
Terramycin [®]	Terramycin [®] 100
U/l	Unit/Liter

U/g	Unit/Gramm
U/min	Umdrehungen/Minute
WF	wean-to-finish
WNF	wean-nursery-finish
Wo	Woche

1 Einleitung

Im Rahmen der Prophylaxe und Therapie werden in der Tiermedizin eine Reihe Injektionsbehandlungen durchgeführt. Insbesondere bei landwirtschaftlichen Nutztieren wird bei der gewichtsabhängigen Dosierung von Pharmazeutika aufgrund des hohen Körpergewichts oftmals ein großes Injektionsvolumen erforderlich, von dem schon aufgrund des Volumenreizes zu erwarten ist, dass es zu Gewebsschädigungen und demzufolge zu injektionsbedingten Schmerzen kommt. Die Problematik erhöht sich noch, wenn Arzneimittel im Rahmen der Zulassung und der Qualitätskontrolle in Überdosierungen geprüft werden müssen. Hierbei werden Arzneimittel in einem derart hohen Volumen an der Injektionsstelle verabreicht, so dass mit deutlichen Schmerzen und Leiden bei den Versuchstieren zu rechnen ist. Besonders bedenklich stellt sich dabei die Situation bei einigen Tierversuchen zur Impfstoffprüfung dar. Hier werden im Rahmen der Zulassung und Chargenprüfung Tierversuche an den Zieltierarten verlangt, die das doppelte bis zehnfache des vorgeschriebenen Injektionsvolumens erfordern. Bei Substanzen und Hilfsstoffen mit geweber reizender Wirkung, wie beispielsweise adjuvanshaltige Impfstoffe oder Antibiotika in öliger Formulierung, ist diese Vorgehensweise von besonderer tierschutzrechtlicher Relevanz.

Insgesamt wurden in den letzten fünf Jahren zwischen 8.300 und 13.000 Schweinen in Deutschland für Tierversuche nach § 7 Tierschutzgesetz verwendet.

Ziel dieser Arbeit ist es, Empfehlungen für tierschutzkonforme Richtwerte von Injektionsvolumina bei intramuskulärer Injektion zu erarbeiten. Neben der klinischen und pathologischen Beurteilung der Injektionsstellen sollen auch Laborparameter (z.B. Enzymprofile zur Beurteilung der Muskelschädigung, Entzündungsparameter) untersucht werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Injektionen

Bei der Prophylaxe und Therapie von Krankheiten der landwirtschaftlichen Nutztiere werden Tierarzneimittel größtenteils parenteral durch eine subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht. Hierbei können durch verhältnismäßig hohe Injektionsvolumina und die rasche Applikation der Arzneimittel Gewebeerstörungen auftreten. Dies ist insbesondere dann zu erwarten, wenn Arzneimittel bei sehr jungen Tieren eingesetzt werden.

Im Bereich der Versuchstierkunde sind daher für alle gängigen Versuchstierarten bereits sehr detaillierte Vorschläge zu Injektionstechniken und Injektionsvolumina veröffentlicht (VAN ZUTPHEN et al. 1993; GV-SOLAS und TVT, 1999; DIEHL et al., 2001), die im Rahmen von Tierversuchsgenehmigungen auch sehr genau eingehalten werden. Im Bereich der landwirtschaftlichen Nutztiere gibt es derartige Vorschriften bisher noch nicht. Das Arbeitspapier „Empfohlene maximale Injektionsvolumina bei Versuchstieren“ (GV-SOLAS und TVT, 1999) gibt für Minipigs von 40 kg einen maximalen Wert von 0,6 ml bei intramuskulärer Injektion an. Daraus ist zu schließen, dass in Tierversuchen, aber auch in der tierärztlichen Praxis sehr häufig zu große Injektionsvolumina verabreicht werden müssen um therapeutisch wirksam zu sein.

Bei der Zulassung von Tierarzneimitteln sind im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Tierversuche an den Zieltierarten durchzuführen, bei denen das Arzneimittel entsprechend der Arzneibuchmonographie „Impfstoffe für Tiere“ (EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH, 2002), in der beantragten Dosis und in Überdosierung einzusetzen ist. Außerdem werden für immunologische Tierarzneimittel Unbedenklichkeitsversuche gefordert, die mindestens an einer der empfindlichsten Zieltierarten und zumindest auf dem empfohlenen Verabreichungsweg mit dem größten Risiko durchgeführt werden müssen. Ferner wird für Untersuchungen zur Zulassung von pharmazeutischen Tierarzneimitteln gefordert, die Verträglichkeit bei der Zieltierart durch eine genügend breit gefasste verträgliche Dosierung festzustellen, die eine angemessene Sicherheitsspanne bietet.

2.1.1 Technik der intramuskulären Injektion

Jede intramuskuläre Injektion ist ein chirurgischer Eingriff, der mit Gewebetrennung, oft auch mit Gewebeverschleppung und –zertrümmerung verbunden ist und dazu dient Injektionsflüssigkeiten in ein Gewebe zu applizieren.

Bei Schweinen ist eine Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle sowie eine Verwendung von sterilen Kanülen zwar nicht zwingend notwendig (PLONAIT, 2004), dennoch sollten gewisse Anforderungen an das Instrumentarium, den Patienten und die Injektionstechnik beachtet werden, um Komplikationen durch eine Injektion zu vermeiden (ZELLER, 1958).

ZELLER (1958) empfiehlt nach der Injektion Kanülen und Spritzen gründlich von anhaftenden Schmutz-, Blut- und Serumteilchen zu reinigen, denn sonst kann eine Keimfreiheit nach Sterilisation nicht erreicht werden. Außerdem ist darauf zu achten, dass die Injektionsflüssigkeit nicht durch wiederholte Entnahme verunreinigt wird.

Bei Massenbehandlungen sollten die Kanülen von Bucht zu Bucht gewechselt und sichtbar verschmutzte Haut mit Zellstoff gereinigt werden (PLONAIT, 2004). Nach v. CRAMON (1980) kann eine Reinigung mit Alkohol sowie eine Desinfektion bei schmieriger Körperoberfläche durchgeführt werden. Da eine Sterilisation der Haut unter praktischen Verhältnissen jedoch nicht zu erreichen ist, ist eine routinemäßige Behandlung der Injektionsstelle mit desinfizierenden Mitteln überflüssig. Auch von einem grundsätzlichen Scheren der Injektionsstelle kann beim Schwein abgesehen werden, da bei geschorener Haut ganze Haarbüschel mit den ausgestanzten Hautpartikeln unter die Haut geschleppt werden können (ZELLER, 1958).

Da für die intramuskuläre Injektion beim Schwein meist Dosierspritzen oder Schlauchverbindungen verwendet werden, ist die bei anderen Spezies übliche Überprüfung einer unabsichtlichen intravenösen Injektion nicht möglich. Zur Arbeitserleichterung und Arbeitssicherung können bei unzugänglich aufgestellten Schweinen stabförmige Kanülenträger verwendet werden (PLONAIT, 2004). Durch diese Hilfsmittel muss der Konus der Injektionsnadel nicht ständig mit den Fingern erfasst werden, doch es sollte trotzdem darauf geachtet werden, dass von einer Händereinigung so oft wie möglich Gebrauch gemacht wird (ZELLER, 1958).

Um eine intramuskuläre Applikation der Injektionsflüssigkeit zu gewährleisten, sollte neben der Wahl der richtigen Injektionsstelle auch auf die richtige Kanülenlänge geachtet werden (MEYER, 1991).

Nur bei Saug- und Absatzferkeln erfolgt die intramuskuläre Injektion am fixierten Tier, bei Mast- und Zuchttieren wird der Eingriff in der Regel am freilaufenden Tier vorgenommen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Injektion auf der dem Tierarzt abgewandte Seite ausgeführt wird um das Tier von der Richtung des Eingriffes zu überraschen und es so am Ausweichen auf die andere Seite zu hindern (PLONAIT, 2004).

2.1.2 Injektionsstellen beim Schwein

Injektionsflüssigkeiten können Schweinen subkutan, intrakutan, intramuskulär, intraabdominal und intravenös verabreicht werden. Wobei parenteral zu verabreichende Medikamente in der Schweinepraxis hauptsächlich intramuskulär appliziert werden.

Die subkutane Injektion wird ebenso wie die intramuskuläre Injektion am häufigsten und zweckmäßigsten kaudal des Ohransatzes vorgenommen (PAULICK et al., 1967), da sich dort ausreichend lockeres Bindegewebe befindet. SCHULZE und BOLLWAHN (1962) empfehlen die Kanüle am höchsten Punkt des Ohrgrundes, dicht kaudal vom Ohransatz, in ventraler Richtung einzustechen. Um eine subkutane Injektion sicherzustellen, ist auf die freie Beweglichkeit der Kanüle unter der Haut zu achten. Nach PLONAIT (2004) kann eine subkutane Injektion am fixierten Schwein auch in das lose Gewebe kaudal des Ellenbogens oder in die Kniefalte erfolgen.

Erfolgt der Einstich zu weit distal können der Ohrzipfel der Gl. parotis, gegebenenfalls aber auch die Lnn. parotidici oder die Lnn. retropharyngici laterales verletzt werden (PAULICK et al., 1967). Der Ohrgrund oder Anteile der Ohrmuskulatur können bei zu weit kranial angesetzter Kanüle getroffen werden (PAULICK et al., 1967).

Bei Ferkeln kann die subkutane Injektion auch in die Kniefalte, die von der Fascia trunci superficialis et profunda und subkutanem Bindegewebe, durchsetzt mit

Faserzügen des M. cutaneus maximus gebildet wird, erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass besonders streng subkutan zu injizierende Stoffe nicht in dem beim Schwein relativ kräftigen M. cutaneus maximus (PAULICK et al., 1967) appliziert werden, da dies zu Gewebeunverträglichkeiten führen kann.

Für die intrakutane Injektion wird am fixierten Schwein eine Hautfalte auf der Höhe der Ohrmuschelwölbung gebildet und eine dünne Kanüle flach in die gespannte Haut geschoben. Hierfür eignen sich besonders Tuberkulinspritzen. Durch die Applikation bildet sich eine linsengroße Quaddel (PLONAIT, 2004).

Intradermale Druckinjektionen gewinnen bei Vakzinationen zunehmend an Bedeutung, da sie im am ganzen Tierkörper durchgeführt werden können und die Tiere nicht fixiert werden müssen.

Der ideale Applikationsort für die intramuskuläre Injektion beim Schwein stellt die gut bemuskelte Nackenregion dar (MEYER, 1991). Der stärkste Muskel dieser Region ist der M. biventer cervicis, in dessen Zentrum die Injektion erfolgen sollte. Nach v. CRAMON (1980) ist dieser Bereich auch für Saugferkel geeignet. Die intramuskuläre Deponierung des Inokulum ist nicht nur abhängig von der richtigen Injektionsstelle, sondern es muss bei der Wahl der Kanülenlänge auch die Körpergröße der Schweine berücksichtigt werden (MEYER, 1991).

Bei Saugferkeln erfolgt der Einstich fingerbreit caudal des höchsten Punktes des Ohrgrundes im rechten Winkel zur Körperoberfläche. Für die Injektion wird das Ferkel von einer Hilfsperson, mit einem Griff über den Kopf fixiert und damit gleichzeitig auch das auf der Injektionsstelle liegende Ohr nach vorne gehalten (v. CRAMON, 1980).

Nach MEYER (1991) erfolgt beim Absatzferkel die intramuskuläre Injektion am zweckmäßigsten im Niveau des höchsten Punktes des Ohrgrundes, maximal fingerbreit hinter dessen kaudalen Rand, mittels einer 3,5 (+/- 0,5) cm langen Kanüle bei waagrecht lateromedialer Führung. Für Saugferkel, Mast- und Zuchttiere treffen diese Angaben proportional zu.

Auch nach SCHULZE et al. (1980) liegt der empfohlene Applikationsort nahe am höchsten Punkt des Ohrgrundes.

Da Schweine in dieser Region weder Nackenband noch Nackenschleimbeutel oder großkalibrige Gefäße haben, treffen auch Injektion ein bis drei Finger breit kaudal

des Ohrgrundes mit ausreichender Sicherheit ins Muskelgewebe (PAULICK et al., 1967; v. CRAMON, 1980; SCHULZE et al., 1980). Um aber nicht in den Bereich des Kopf-Hals-Skelettes, des hier relativ dicken Unterhautfettgewebes oder die Parotis zu kommen, muss der Einstich in diesem recht eng umschriebenen Bezirk erfolgen (PAULICK et al., 1967; v. CRAMON, 1980; SCHULZE et al., 1980). Ein weiterer Ort der intramuskulären Applikation wäre die Oberschenkelmuskulatur (PLONAIT, 2004). Da aber Verfärbungen und Gewebeveränderungen bis zur Schlachtung zurückbleiben können, sollte sie möglichst vermieden werden.

Größere Flüssigkeitsmengen aber auch gewebereizende Medikamente können ohne bleibende Schäden intraabdominal verabreicht werden. Die intraabdominale Injektion beschränkt sich auf Ferkel und Läuferschweine bis 25 kg, da die Tiere an den Hinterbeinen hängend gehalten werden müssen um einen Einstich in den Darm zu vermeiden. Die Einstichstelle liegt kraniallateral des letzten Zitzenpaares, wobei die Kanüle in kranio-medialer Richtung geführt wird (PLONAIT, 2004).

Nach PLONAIT (2004) erfolgt die intravenöse Applikationen von Injektionsflüssigkeiten beim Schwein vor allem in die Vena auricularis lateralis. Dafür ist es notwendig das Tier mit einer Oberkieferschlinge zu fixieren, da das Durchstechen der Venenwand häufig Schmerzreaktionen auslöst. Zur Punktion muss das Gefäß durch einem Staustrick an der Ohrbasis oder durch manuelle Kompression gestaut werden. Die Kanüle sollte möglichst weit distal in die Ohrvene eingestochen werden, damit gegebenen Falles eine Wiederholung der Injektion möglich ist. Es ist auch möglich intravenöse Injektionen in die Vena cava cranialis bzw. Vena jugularis zu applizieren. Bei dieser Technik besteht jedoch keine Kontrolle über das Ausmaß und die Konsequenzen einer paravenösen Injektion.

2.1.3 Gewebeschäden bedingt durch Instrumentarium und Injektionsflüssigkeit

Obwohl Schweine gegenüber Injektionsinfektionen relativ unempfindlich sind (AMMANN, 1954; ZELLER, 1958) kann es durch nicht streng an die jeweils

empfohlene Gewebeart orientierte Applikation zu verschiedenen Injektionsschäden in Form von regionalen Unverträglichkeiten kommen.

Um diese iatrogenen Injektionsschäden zu vermeiden, ist eine genaue Kenntnis der anatomischen Verhältnisse im Bereich der Injektionsstelle nötig (PAULICK et al., 1967).

Nach AMMANN (1954) ist dabei eine unabsichtliche subkutane Injektion sehr viel häufiger die Ursache von Komplikationen als eine irrtümlich intramuskuläre Applikation, da sich in der weniger gut durchbluteten Subcutis eine Gewebeschädigung durch reizende Injektionsmittel stärker auswirken kann.

Aber auch die Wahl der falschen Injektionsstelle kann zu Veränderungen führen. So könnte ein Einstich nach kranial das Periost des Hinterhaupts und nach ventral den Parotiszipfel treffen.

Seit der Einführung der „Ein-Weg-Instrumente“ Mitte der fünfziger Jahre und deren Durchsetzung in der tierärztlichen Praxis in den Siebziger Jahren, sind örtliche Gewebeschädigungen durch das Instrumentarium seltener geworden (OPITZ, 1977).

Nach AMMANN (1954) begünstigen stumpfe Kanülen und vor allem solche mit Haken an der Spitze durch die vermehrte Traumatisierung des Gewebes das Angehen von Infektionen. Kanülen mit einem zu kurzen, scharfen Schliff sowie einem weiten Lumen führen zur Ausstanzung und Verschleppung von Hautpartikeln (ALTER, 1939).

Ebenso können mangelhafte Verträglichkeit des Medikamentes, als auch Verschmutzungen von Haut oder Injektionskanüle zu einer Abszessbildung führen. Dabei fallen klinisch meist nur Infektionen der Subkutis auf, während tiefliegende Abszesse erst bei der Schlachtung zutage treten (PLONAIT, 2004).

Nach v. CRAMON (1980) kann es auch nach Reinigung und Desinfektion der kotverschmutzten langen Sitzbeinmuskulatur bei an Durchfall erkrankten Saugferkeln zu einer Abszedierung durch Keimverschleppung kommen.

Dabei ist eine besonders gefürchtete Komplikation die Infektion mit Anaerobieren. Die Sporen dieser Keime sind ubiquitär verbreitet und bleiben in Alkohol jeglicher Konzentration monatelang keimfähig (BAUMANN, 1954).

So kam es bei Saugferkeln nach einer Injektion von Eisenpräparaten zu einer tödlichen Clostridium perfringens-Infektion. Dabei stellten BOLLWAHN und

ÜBERSCHÄR (1969) fest, dass diese Infektion hauptsächlich bei an Durchfall erkrankten Tieren auftrat.

ROEMMELE (1961) beschreibt einen Fall bei fünf Kühen, bei denen es nach einer Injektion von Nephritinlösung zu einer Pararanschbranderkrankung kam.

Durch Materialfehler oder durch Abwehrbewegungen des Tieres kann es zum Abbrechen der Injektionsnadel kommen. Meist bricht die Kanüle am Übergang zum Konusteil, der bei der Injektion einer besonderen Belastung ausgesetzt ist.

Um ein Abwandern der abgebrochenen Nadel in tiefere Gewebeschichten zu verhindern, sollte versucht werden sie in geeigneter Weise schnellstmöglich aus dem Gewebe zu entfernen (BAUMANN, 1954; GABKA, 1988).

2.1.4 Zwischenfälle bei i.m. Injektion

Zu den wichtigsten Komplikationen nach intramuskulären Injektionen zählen nach EIKMEIER (1973) Spritzenabszesse bzw. Phlegmone, Anstechen eines Gefäßes, Verletzungen eines Nervens, Abbrechen der Injektionskanüle und so genannte aseptische Nekrosen.

Es wird vermutet, dass aseptische Nekrosen durch Gewebeunverträglichkeiten gegenüber dem applizierten Mittel ausgelöst werden. Exogene Infektionen durch Erregerverschleppung spielen dabei keine Rolle. Anders wie bei einem Spritzenabszess oder einer Nervenschädigung treten die Krankheitssymptome bei einer aseptischen Nekrose erst nach einiger Zeit auf. Meist sind es jedoch bleibende Schäden.

Unsaubere intramuskuläre Injektion können insbesondere bei gefäßverengenden Substanzen durch die Bildung eines „locus minoris resistentiae“ (ROEMMELE, 1961), eine lokale Infektion in Form einer Phlegmone, eines Abszeßes oder einer Gangrän bedingen (AMMANN, 1954). Eine zu schnelle Applikation von Injektionsflüssigkeit kann durch Gewebs- und Gefäßzerreißen zur Bildung von Hämatomen führen, welche die Entstehung von Abszessen und Nekrosen begünstigen (ALTER, 1939).

Zu eventuell tödlich verlaufenden Fettembolien kann es durch die Injektion von öligen Medikamenten in Venen kommen (MÜNNICH, 1958).

Bei Saugferkeln kann eine zu tiefe intramuskuläre Injektion in den M. semitendinosus, den M. semimembranosus oder in den M. biceps femoris den N. ischiadicus bzw. die aus ihm hervorgehenden Nn. Tibialis et fibularis schädigen oder zu einer schmerzhaften Verletzung des Periost oder des Os femoris führen (PAULICK et al., 1967).

Nach BOLLWAHN und ÜBERSCHÄR (1969) können bei neugeborenen Saugferkeln nach i.m. Injektionen von Eisenpräparaten anaphylaktischen Reaktionen mit Todesfälle auftreten, wenn die Sauen während der Trächtigkeit ein Futter mit wenig Vitamin E und reich an ungesättigten Fettsäuren bekommen haben.

2.2 Lokale Verträglichkeit von Arzneimitteln und Arzneihilfsstoffen bei i.m. Injektion

Die Lokalverträglichkeit von Injektionsflüssigkeiten ist abhängig von ihrer Tonizität, dem pH-Wert der Zubereitung, der Konzentration und den Reinigungsqualitäten der Wirk- und Hilfsstoffe sowie dem Injektionsvolumen und der Injektionsgeschwindigkeit (KERN, 1987).

2.2.1 Isotonie

Als physiologische Kochsalzlösung wird 0,9% NaCl-Lösung verwendet. Eine starke Erniedrigung dieser Kochsalzkonzentration führt zum Platzen der Erythrozyten und somit zur Hämolyse, wobei die roten Blutkörperchen bei einer Erhöhung der Konzentration schrumpfen. Grundsätzlich werden aber leicht hypertone Lösungen von den Geweben besser vertragen. Um ein Zerplatzen der Zellen zu bewirken muss der NaCl-Gehalt auf unter 0,55% bis 0,6% sinken. Dazu muss eine physiologische Kochsalzlösung auf 2/3 ihrer Ausgangskonzentration mittels Aqua dest. verdünnt werden (KERN, 1987).

2.2.2 pH-Wert

Nach KERN (1987) ist es schwer eine genaue pH-Wert-Begrenzung anzugeben, innerhalb der es keine Zellschädigung gibt. Grundsätzlich sind die Abweichungen vom physiologischen pH-Wert bei Lösungen für die intravenöse Applikation, durch

die Pufferwirkung des Blutes, unbedenklicher als bei Lösungen die i.m. oder s.c. verabreicht werden.

2.2.3 Konzentration

STEINESS et al. (1978) konnten mit einer i.m. injizierten 0,9% NaCl-Lösung weder beim Kaninchen (Dosis 2 ml), noch beim Schwein (Dosis 2 ml) makroskopisch oder mikroskopisch erkennbare Gewebeeränderungen verursachen. Beim Schwein konnte allerdings ein Anstieg der Serum-CK-Werte festgestellt werden. Dieser ist wahrscheinlich auf die Manipulation der Tiere zurückzuführen (KERN, 1987).

Es konnte aber nachgewiesen werden, dass die Lokalverträglichkeit einer Kochsalzlösung konzentrationsabhängig ist. So fanden SIDELL et al. (1974) beim Menschen einen deutlichen Anstieg der CK-Werte im Serum in linearer Abhängigkeit von der i.m. verabreichten Kochsalzkonzentration.

Auch STEINESS et al. (1978) konnten in ihrer Untersuchung am Kaninchen mit Verdünnungen eines Diazepampräparates (5 mg/ml), welches in der Dosierung 2 ml/Tier sowohl beim Kaninchen als auch beim Schwein an der Injektionsstelle Nekrosen verursacht, einen Einfluss der Konzentration nachweisen. So nimmt die Fläche unter der CK-Konzentrationskurve mit zunehmender Verdünnung des Arzneimittels bis auf 0 ab.

2.2.4 Volumen

Das Volumen hat vor allem einen Einfluss auf das Ausmaß der Gewebeschädigung (SIDELL et al. 1974).

So steigt beim Menschen das Ausmaß der Muskelschädigung nach einer i.m. Injektion von Pralidoximchlorid in konstanter Konzentration (300 mg/ml, pH-Wert zwischen 3,9 und 5,1), gemessen am Anstieg der Serum-CK-Aktivität, deutlich mit dem applizierten Volumen an.

Bei Schweinen (Gewicht 60-80 kg KM), die drei und sechs Tage p.i. von 1 ml/20 kg KM (1,5 - 4,0 ml pro Injektionsstelle) eines humanmedizinischen Handelspräparates (0,25 Digoxin/ml in einem Vehikel von 40% Propylenglykol + 10% Äthanol) getötet wurden, fanden STEINESS et al. (1974) große nekrotische Bezirke, deren Ausdehnung (36 - 330 cm³) von injiziertem Volumen abhängig zu sein schien.

2.2.5 Injektionsgeschwindigkeit

Der Einfluss der Injektionsgeschwindigkeit auf das Ausmaß lokaler Schädigung, hat im Vergleich zu den anderen Faktoren eine geringere Bedeutung.

Bei schneller Injektion (1 ml/Sekunde) von 0,9% NaCl-Lösung in den Volumina von 2 ml und 6 ml wurden beim Kaninchen makroskopisch erkennbare Blutungen in dem an den Stichkanal angrenzenden Gewebe beobachtet. Diese Blutungen fehlten bei zehnfach langsamerer Injektion. Es bestand aber kein Unterschied bezüglich der verschiedenen Volumina. Die histologische Untersuchung des Stichkanals zeigte Blutungen und Zerreißen einiger Muskelfasern (KERN, 1987).

2.2.6 Hilfsstoffe

Da Injektionszubereitungen ohne die Verwendung von Lösungs- oder Suspendierungshilfsmitteln nicht hergestellt werden können, ergibt sich die Lokalverträglichkeit eines Fertigpräparates aus der Summe der Reizungseigenschaften von Hilfs- und Wirkstoffen (KERN, 1987).

Zudem hängt diese substanzspezifische Eigenschaft häufig stark von der verwendeten Konzentration ab.

So verursachen Lösungen von Glycerinformal (33 und 50%ig in physiologischer NaCl) oder Propylenglykol (40% in Wasser) bei Kaninchen, Hennen und Schweinen schwerwiegende Muskelschäden in Form von Nekrosen, umgeben von einer Demarkationszone. Beim Schwein können zusätzlich Verkalkungen der Muskelfasern gefunden werden (RASMUSSEN und SVENDSEN, 1976; STEINESS et al., 1974; STEINESS et al., 1978; SVENDSEN et al., 1979).

Polyethylenglykole (PEG) mit niedrigem Molekulargewicht (200 - 600) verursachen ischämische Nekrosen, wenn die Injektionsflüssigkeit in die Muskelfasern eindringt. Zu diesem Ergebnis kamen CARPENTER und SHAFFER (1952) nach i.m. Injektion von PEG 300 (2 ml/kg KM) bei Ratten.

Braune Degenerationen mit kleinen Nekrosen rufen die als nichtionogene Netzmittel verwendeten Substanzen Polyoxyethylensorbatin-Monolaurat und Polyoxyethylenaurylether bei Kaninchen (5%ige Lösung mit 1 ml i.m.) hervor (SHINTANI et al., 1967).

Der Hilfsstoff Polyvinylpyrrolidon (PVP) soll die durch Wirkstoffe verursachte Lokalreaktion mindern. RASMUSSEN und LADEFOGED (1974) konnten aber beim Vergleich zweier handelsüblicher Oxytetracyklin-Lösungen (100 mg OTZ/ml mit 17,5% PVP und 50 mg OTZ/ml) nach sechs Tagen keinen Unterschied in der Lokalreaktion feststellen. Der Abheilungsvorgang schien jedoch 14 Tage p.i. bei dem 10%igen OTZ-Präparat durch den Zusatz des PVP vergleichsweise begünstigt worden zu sein. Dagegen sah LADAGE et al. (1980) bei Ratten eine bessere Lokalverträglichkeit bei der Oxytetracyklin-Injektionslösung die PVP als Hilfslösungsmittel enthielt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die öligen Vehikel selbst in hohen Dosen wie 0,5 ml/kg KM bezüglich ihrer Lokalverträglichkeit bei i.m. günstiger abschneiden. Sie sind sogar in der Lage bei einigen Stoffen, die als Basen in diesen Vehikeln löslich sind, die durch handelsübliche wässrige Lösungen von Salzen dieser Stoffe verursachten Nekrosen deutlich zu reduzieren bzw. zu verhindern (KERN, 1987).

2.2.7 Wirkstoffe

Große Bedeutung haben in der Veterinärmedizin die Lokalreaktionen nach i.m. Injektion von antibakteriellen Präparaten zu denen es zahlreiche Untersuchungen gibt. RASMUSSEN (1980) hat in seiner Zusammenfassung eine Übersicht über die wichtigsten Substanzen und deren Lösungsmitteln gegeben.

Danach verursachen nur Penicillin G als Natrium-, Kalium- oder Procain-Salz keine Nekrosen. Aber schon Depot-Penicilline sind weniger gewebeverträglich.

Nach einer Injektion von 5 ml Procainpenicillin G (300.000 IE/ml) fand GEYER (1982) beim Kalb gering- bis mittelgradige Nekrosen.

Die Untersuchungsergebnisse lassen aber auch Speziesunterschiede erkennen. So ruft Streptomycin bei Hennen stärkere Reaktionen als bei Kühen und Schweinen hervor. Dagegen sind bei Oxytetracyklin mikroskopisch beim Schwein stärkere Reaktionen festzustellen als bei Hennen.

Ausführliche Untersuchungen von HANSON (1961) an Kaninchen ergaben, dass die schwersten Veränderungen durch Chloramphenicolsuccinat und Tetracyclin, die relativ leichtesten nach Oxytetracyclin hervorgerufen werden.

YAMANAKA et al. (1992) verglichen vier ölige Adjuvantien miteinander und konnten histologisch akute Entzündungen (72 h p.i.) mit Ansammlungen von Makrophagen und Fibrosen (4 Wochen p.i.) feststellen. Außerdem sahen sie einen Unterschied im Ausmaß der Reaktion bei den angewandten Mitteln.

Aber auch nach der i.m. Injektion von öligen Vitaminlösungen werden Lokalreaktionen mit Schwellung und Störung des Allgemeinbefindens beschrieben (BEHRENS et al., 1975).

Impfstoffe können ebenfalls Gewebereaktionen hervorrufen. So konnten GREEN et al. (1987) beim Vergleich zweier Clostridienimpfstoffe, die sie bei 40 Schafen und 40 Ziegen anwandten, deutliche Umfangsvermehrung sieben Tage p.i. an der Injektionsstelle bei beiden Tierarten feststellen. Diese Veränderungen waren auch noch 28 Tage p.i. zu sehen.

In der Arbeit von STRAW et al. (1985) wurden die Gewebereaktionen von Haemophilus pleuropneumoniae Impfstoffen mit sechs verschiedenen Adjuvantien beim Schwein beurteilt. Als Adjuvantien wurden vier Mineralöle, ein Erdnussöl sowie Aluminiumhydroxid verwendet. Die Mineralöle waren extrem gewebereizend und verursachten granulomatöse Entzündungen, die auch noch acht Wochen p.i. erkennbar waren. Die Veränderung durch das Aluminiumhydroxid waren geringer aber ebenso noch acht Wochen p.i. zu sehen. Nur das Erdnussöl verursachte kaum Gewebereaktionen.

Anhand von Actinobacillus pleuropneumoniae Impfstoffen untersuchten WILLSON et al. (1995) die Wirkung verschiedener Adjuvantien auf das Gewebe nach i.m. Injektion beim Schwein. Die verwendeten Adjuvantien waren pflanzliche Öle, wie Erdnuß- oder Sesamöl, Mineralöl (Marcol-52), sowie andere Adjuvantien, wie Aluminiumhydroxid und Polyethylenglycol. Ihre Untersuchung beschränkte sich aber nicht nur auf die Gewebeverträglichkeit der Stoffe, sondern sie beurteilten auch ihre Fähigkeit eine belastbare Immunität auszubilden. Mit dem mineralöhlhaltigen Impfstoff konnte eine sehr gute Antikörperreaktion hervorgerufen werden, aber er hatte eine schlechte Gewebeverträglichkeit. Die Antikörperbildung bei Impfstoffen mit pflanzlichen Ölen als Adjuvans war nur gering und einige von ihnen waren zudem gewebereizend. Mit ANEX/Amphigen und ANEX/Emulsion-Plus konnte allerdings eine gute Immunantwort ohne Gewebeirritation erreicht werden.

2.2.8 Wiederholte Injektion

Durch Wiederholung der Injektion in dieselbe Muskelpartie nach 24 Stunden steigt nicht nur das flächenmäßige Ausmaß und die Stärke der Reaktion, sondern auch die Zahl der Nekrosen. Dies hatte HANSON (1961) am Beispiel des untersuchten Chloramphenicols und des Tetrazyklins festgestellt.

2.2.9 Beurteilung der Lokalverträglichkeit

Ein verhältnismäßig grober, manchmal aber auch der letztlich entscheidende, Maßstab ist die rein klinische Beobachtung der Lokalverträglichkeit. Dies gilt insbesondere für den Menschen, bei dem eine makroskopische oder histologische Untersuchung der Injektionsstelle allgemein nicht durchführbar ist.

In Laborversuchen werden zur Beurteilung der Lokalverträglichkeit meist Kaninchen (HANSON, 1961; STEINESS et al. 1978; SVENDSEN et al. 1979; WETZEL, 1985) oder Ratten (CARPENTER und SHAFFER, 1952) verwendet. Da Speziesunterschiede aber nicht ausgeschlossen werden können, ist eine genaue Aussage über die Gewebeverträglichkeit eines Medikamentes nur durch makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Injektionsstelle an der Zieltierart möglich.

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Lokalverträglichkeit ist die Kombination der makroskopischen und histologischen Befunde beim Kaninchen mit dem Ausmaß des Anstieges der CK-Aktivität im Blutserum (STEINESS et al. 1978; KERN, 1987). Mit dieser Methode lassen sich recht gut vergleichende Beurteilungen verschiedener Konzentrationen oder Zubereitungen eines Stoffes vornehmen (STEINESS et al. 1978). Dabei ist aber das Injektionsvolumen konstant zu halten.

2.2.10 Symptome lokaler Reizung

Durch Adspektion und Palpation kann die Reaktion im Gewebe, besonders nach einer tiefen i.m. Injektion, nur unvollkommen beurteilt werden. Deswegen wird als qualitativ wichtigste Reaktion die Nekrose an der Injektionsstelle angesehen.

So hat SVENDSEN (1972) sehr eingehend die histologischen Reaktionen bei Schweinen und Kühen beschrieben.

2.3 Akute Phase Proteine

Als Akute-Phase-Proteine werden Moleküle bezeichnet die infolge einer Akute-Phase-Reaktion ansteigen. Dabei werden Proteine, wie das Haptoglobin, die bei einer Akute-Phase-Reaktion einen 2-4 fachen Anstieg ihrer Ausgangskonzentration aufweisen, zu den moderaten Akute-Phase-Proteine gerechnet. Zu den Minor-Akute-Phase-Proteinen zählt das Ceruloplasmin bei dem mit einem Anstieg von 50% oder mehr ausgegangen werden kann.

Proteine, die im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion bis zum 1000 fachen ansteigen bilden die dritte Gruppe. Beim Menschen können diese Major-Proteine sogar über das 1000 fache ansteigen (KUSHNER, 1988; KRÜGER et al., 1995; STEEL und WHITEHEAD, 1994; ECKERSALL, 2000). Hinsichtlich dieser Hauptproteine bestehen allerdings sehr große tierartspezifische Unterschiede (ECKERSALL, 1988; KENT, 1992).

So zählen beim Schwein das C-reaktive Protein (PEPYS, 1981; BÜRGER et al., 1992; KENT, 1992; LAMPREAVE et al., 1994; SCHRÖDL et al., 1998; HORADAGODA et al., 1999), aber auch das Haptoglobin sowie das Pig-major-Akute-Phase-Protein (pig-MAP) zu den „major“ Akute-Phase-Proteinen (LAMPREAVE et al. 1994; JACOBSON et al. 2000; PETERSEN und NIELSEN, 2000). Im Gegensatz zu den negativen Akute-Phase-Proteinen, wie beispielsweise Albumin, bei denen es zu einem Abfall der Plasmakonzentration kommt, steigen diese Proteine innerhalb von Stunden nach Beginn einer Akute-Phase-Reaktion signifikant an (ALAVA et al. 1997).

2.3.1 Definition der akuten Phase Reaktion

Der Begriff „Akute-Phase“ wurde im Jahre 1941 von Abernethy und Avery geprägt (HEINRICH et al., 1990) und bezeichnet die frühesten und sofort einsetzenden Reaktionsschritte der unspezifischen Immunabwehr auf Störungen der Homeostase durch unterschiedliche Pathogene (BAUMANN und GAULDIE, 1994). Ihr Ziel ist die Isolation der Pathogene und deren Zerstörung um weitere Gewebeschäden zu verhindern und die normale Funktion des Gewebes wieder herzustellen (ECKERSALL, 1991; GRUYS et al. 1994).

Nach HIGGINS und LEES (1984) kommt es hierbei lokal zur Aktivierung verschiedener Abwehrmechanismen, deren Wirkung äußerlich als Rötung oder Schwellung sichtbar werden können. Zunächst werden Leukozyten und Makrophagen aktiviert, von denen Zytokine und andere Mediatoren ausgeschüttet werden (ECKERSALL, 1995; KRÜGER, 1995; GRUYS und TOUSSAINT, 2001). So kommt es zum Beispiel durch Mastzelldegranulation zur Ausschüttung von Serotonin und Histamin. Durch diese Mediatoren kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade oder des Komplementsystems und zu einer Permeabilitätserhöhung im Kapillarsystem. Dies führt durch den Austritt von Plasma und Proteinen zu einem lokalen Gewebeödem (HIGGINS und LEES, 1984; LEES, 1991).

Durch die gesteigerte Permeabilität sowie die Vasodilatation ist die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten erleichtert. So gelangen die neutrophilen Granulozyten ebenso wie die mononukleären Zellen, durch die chemotaktische Wirkung verschiedener Mediatoren, insbesondere der Leukotriene, per Diapedesis in das Entzündungsgebiet (LEES, 1991; BAUMANN und GAULDIE, 1994; PLAYFAIR und BARON, 1995). Die sehr stark chemotaktisch wirkenden Leukotriene gehören wie die Thromboxane und die Prostaglandine zu den Eikosanoiden, die Derivate der Arachidonsäure mit hormonähnlicher Wirkung sind. Diese Stoffe werden nicht wie die Hormone über die Blutbahn in die Gewebe in denen sie ihre Wirkung entfalten sollen transportiert, sondern werden mittels verschiedener Enzymsysteme vor Ort aus Arachidonsäure gebildet. Sie entfalten noch im selben Gewebe ihre Wirkung und werden dann nach einer Halbwertszeit nur wenigen Sekunden bis Minuten abgebaut (VOET und VOET, 2002; LEHNINGER, 2001). Die Halbwertszeit für Haptoglobin wird beim Schwein mit zwei bis vier Tagen angegeben (HALL et al., 1992).

Die Aufgabe der Thromboxane, die überwiegend in den Blutplättchen gebildet werden, besteht in der Thrombozytenaggregation. Dagegen haben die Prostaglandine eine vielfältige Funktion, denn sie führen zur Vasodilatation, sowie zur Temperaturerhöhung und tragen wie der Mediator Bradykinin zur Schmerzentstehung bei (LEES, 1991; PLAYFAIR und BARON, 1995). Nach BAUMANN und GAULDIE (1994) werden der Arachidonsäurestoffwechsel und die Enzymkaskade mittels verschiedener Zytokine aktiviert. Zu den wichtigsten Zytokinen

zählen hier Il-1 (Interleukin-1), Il-6 (Interleukin-6) sowie der TnF_{α} (Tumor-Nekrose-Faktor α). Diese Mediatoren werden von Monozyten und Makrophagen gebildet und haben auch eine systemische Wirkung (BAUMANN und GAULDIE, 1994). So vermitteln Interleukine ausgehend von den Prostaglandinen eine Sollwertverstellung der Körpertemperatur im Hypothalamus (ABRAHAM et al., 1998). Außerdem kommt es durch die systemische Wirkung der Zytokine auf den Leberzellstoffwechsel zu einer gesteigerten Synthese der Akute-Phase-Proteine (HEINRICH et al., 1990). Für Haptoglobin konnte bei Untersuchungen an Zellkulturen porciner Hepatozyten eine Abhängigkeit der Haptoglobinsynthese in den Leberzellen von Il-6 nachgewiesen werden (GONZALEZ-RAMON et al., 2000).

2.3.2 Haptoglobin

Das akute Phase Protein Haptoglobin wurde 1938 als ein Hämoglobin bindender Bestandteil des menschlichen Blutes durch POLONOVSKI und JAYLE entdeckt (BUNDSCHUH et al., 1988).

2.3.2.1 Aufbau, Funktion und Synthese

Haptoglobin findet man im Blut aller Säugetiere (KNURA-DESZCZKA et al., 2001). Es ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von von 85 bis 400 Kilodalton (ALSEMGEEST et al., 1990), das anhand der elektrophoretischen Auftrennung in der α_2 -Globulinfraktion wieder gefunden wird (SHIM et al., 1971; ECKERSALL und CONNOR, 1990). Das Molekül besteht aus zwei Untereinheiten, einer alpha- und einer beta-Kette (MORIMATSU et al., 1991), die beide aus Polypeptidverbindungen aufgebaut sind (SHIM et al. 1971). Es gehört wie das kupferbindende Caeruloplasmin zu der Gruppe der metallbindenden Proteine, und kann das eisenhaltige Hämoglobin, welches beim Zerfall von Erythrozyten frei wird, binden. Dieser Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex kann von der Niere nicht filtriert werden, wodurch ein Eisenverlust über die Niere vorgebeugt wird (STEEL und WHITEHEAD, 1994). Der Abbau dieses Komplexes ist in der Leber möglich und das so frei gewordene Eisen steht dann der Hämoglobinsynthese wieder zur Verfügung. Somit wird der Verlust von Eisen verhindert und freies Eisen minimiert, welches sonst für die bakterielle Nutzung verfügbar wäre. Außerdem wird die Peroxidation von Lipiden

durch freies Hämoglobin und die Bildung von Hydroxyradikalen vermieden (PEPYS, 1981; KNURA-DESZCZKA et al., 2001). Durch den hohen Gehalt an m-RNA im Fettgewebe wird dem Haptoglobin eine wichtige Funktion als Antioxidans nachgesagt (HEINRICH et al., 1990). So wurde bei Untersuchungen von Absatzferkeln ein direkter Zusammenhang zwischen vermehrtem oxidativem Stress und der Erhöhung der Haptoglobinkonzentration festgestellt (SCHMITZ et al., 2003). Somit wird das Haptoglobin als ein wichtiger Faktor im Gleichgewicht oxidativer Prozesse erachtet. Da es die Bildung neuer Gefäße über die Stimulation der Endothelzellendifferenzierung fördern soll, wird das Haptoglobin auch als angiogenetischer Faktor angesehen (CID et al., 1993; DOBRYSZYCKA, 1997).

Die Synthese des Haptoglobins findet hauptsächlich in der Leber statt (ECKERSALL, 1995). Haptoglobin m-RNA kann aber auch in anderen Geweben wie den Eierstöcken, der Gebärmutter, den Epithelzellen der Lunge sowie im Fettgewebe gefunden werden. Als eine Hauptquelle für extrahepatische Haptoglobinsynthese wird von FRIEDRICHS et al. (1995) insbesondere das Fett- und Lungengewebe angesehen. Sie konnten bei einer Maus 30 Stunden nach der Injektion von Lipopolysacchariden einen 6 fachen Anstieg der Haptoglobin m-RNA im Fettgewebe nachweisen. Mittels einer in situ Hybridisierung konnten sie die Adipozyten für die Expression der Haptoglobin m-RNA verantwortlich machen.

2.3.2.2 Physiologische Einflussfaktoren auf die Haptoglobinkonzentration

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit den physiologischen Einflussfaktoren auf den Parameter Haptoglobin. Bei diesen Untersuchungen stehen das Alter, Geschlecht, Rasse und Haltungsbedingungen im Vordergrund. Eine Übersicht über die in der Literatur bekannten Beziehungen zwischen physiologischen Parameter und der Haptoglobinplasmakonzentration beim Schwein gibt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 1: Physiologische Einflussfaktoren auf Haptoglobinkonzentration (modifiziert nach DIEPERS, 1998)

Physiologischer Parameter	Einfluss auf die Haptoglobinkonzentration	Anzahl der Tiere/Alter	Autor (Jahr)
Alter	Verdopplung der Hp-Konzentration innerhalb der ersten 2-3 Lebenstage und nochmalige Verdopplung bis zur 2-3. Lebenswoche, zwischen Mastschweinen und Zuchtieren besteht dann kein signifikanter Unterschied mehr	14 Neugeborene 13 Ferkel (2-3 d) 17 Ferkel (6 d) 64 Ferkel (2-3 Wo) 37 Ferkel (3-4 Wo) 29 Ferkel (4-7 Wo) 31 Masttiere 76 Zuchttiere	Richter (1974)
	Alterseinfluß bis zur 3. Lebenswoche		Knura-Deszczka et al. (2001)
Geschlecht	Kein signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Masttieren	37 weibliche und 38 männliche Masttiere	Piñeiro et al. (2000)
		Masttiere	Knura-Deszczka et al. (2001)
Rasse	Kein Einfluß der Rasse	Masttiere	Knura-Deszczka et al. (2001)
Haltungsbedingungen	Signifikanter Unterschied zwischen Betrieben mit guten hygienischen Bedingungen zu Betrieben mit schlechtem hygienischen Bedingungen	32 Masttiere	Piñeiro et al. (2000)
		128 Masttiere	Gymnich et al. (2002)
		398 Masttiere	Chen et al. (2003)

Gesundheits- status der Herde	Signifikanter Unterschied zwischen Betrieben mit hohem Gesundheitsstatus zu Betrieben mit schlechtem Gesundheitsstatus	438 Masttiere	Petersen und Nielsen (2000)
		160 Masttiere	Piñeiro et al. (2000)
		128 Masttiere	Gymnich et al. (2002)
		398 Masttiere	Chen et al. (2003)
Tägliche Gewichts- zunahme	Ab der 7. Lebenswoche kann man anhand der Hp-Konzentration zwischen Tieren mit hohem Gewicht zu den Tieren mit geringem Gewicht am Ende der Studie unterscheiden	40 Absatzferkel	Eurell et al. (1992)
	Signifikanter Unterschied zwischen Tieren mit einer tägl. Zunahme >500g zu Tieren mit einer geringeren tägl. Zunahme	16 Masttiere	Knura-Deszczka (2000)
	Signifikanter Unterschied zwischen Tieren mit einer tägl. Zunahme >350g zu Tieren mit einer geringeren tägl. Zunahme	128 Masttiere	Gymnich et al. (2002)
Stress	Signifikanter Unterschied zwischen Tieren die unter guten Bedingungen transportiert wurden zu Tieren die unter schlechten Bedingungen transportiert wurden	Keine Angaben	Piñeiro et al. (2000)
	Transportstress hat keinen Einfluß	128 Masttiere	Gymnich et al. (2002)
	Maximum der Haptoglobinkonzentration am 85 Ld bei WNF-Gruppe bzw. 130 Ld bei WF-Gruppe	40 Schweine	Grellner et al. (2002)

2.3.2.2.1 Alter, Geschlecht und Rasse

Nach RICHTER (1974) und KNURA-DESCZCKA et al. (2001) scheint eine Altersabhängigkeit nur innerhalb der ersten Lebenswochen zu bestehen. Einen Einfluss von Geschlecht und Rasse konnte bei Masttieren nicht nachgewiesen werden (PINEIRO et al., 2000; KNURA-DESCZCKA et al., 2001).

2.3.2.2.2 Haltungsbefingungen und Gesundheitszustand der Herde

Die mittlere Serumkonzentration von Haptoglobin scheint von Betrieb zu Betrieb unterschiedlich zu sein.

So konnten KNURA-DESCZCKA et al. (2001) in ihrer Arbeit signifikante Unterschiede in der Haptoglobinkonzentration bei der Untersuchung von Schweinen in zwei Betrieben mit großen Unterschieden hinsichtlich des Hygieneumfeldes und des Managements messen.

Auch GYMNICH (2001) stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten Haptoglobinwerten und Mängel im Hygienestatus sowie geringerer Tageszunahmen fest.

Zu diesem Ergebnis kamen auch CHEN et al. (2003). Da sie aber keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Krankheiten und Gesundheitszuständen einzelner Schweine feststellen konnten, sehen sie die Haptoglobinkonzentration nur als möglichen Parameter um den Gesundheitszustand einer Schweineherde beurteilen zu können.

2.3.2.2.3 Stress

PINEIRO et al. (2000) konnten signifikante Unterschiede bei der Haptoglobinkonzentration hinsichtlich unterschiedlich schlechter bzw. guter Transportbedingungen feststellen.

Nach GYMNICH (2001) hatte Transportstress, trotz erhöhter Glucocorticoidwerte keinen Einfluss auf die Haptoglobinkonzentration im Serum.

Nach Untersuchungen von GRELLNER et al. (2002), in denen zwei verschiedene Aufzuchtssysteme hinsichtlich der Akute-Phase-Proteine und des Cortisols in Bezug auf die Stresserkennung verglichen wurden, kann Haptoglobin als möglicher Stressindikator in Schweineherden angesehen werden. Da zwischen den Schwankungen beider Werte im Untersuchungszeitraum nicht immer eine Korrelation bestand, lassen sich durch eine Kombination beider allerdings verlässlichere Aussagen treffen, als mit nur einem dieser Werte.

2.3.2.3 Pathologische Einflussfaktoren auf die Haptoglobinkonzentration

Auch die Auswirkungen, die unterschiedliche Entzündungsprozesse, Verletzungen sowie verschiedene Infektionen des Organismus auf die Serumhaptoglobinkonzentration von Schweinen haben, wurden von vielen Autoren untersucht.

2.3.2.3.1 Entzündungen und Verletzungen

Sowohl LAMPREAVE et al. (1994) als auch ECKERSALL et al. (1996) konnten nach der Injektion von Terpentinöl ähnliche Beobachtungen hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Serumhaptoglobinkonzentrationsveränderungen machen. So stellten LAMPREAVE et al. (1994) zwei Tage nach der Injektion einen 5 – 7 fache Anstieg der Haptoglobinwerte fest. Werte die wieder in der Höhe des Ausgangswertes lagen, konnten eine Woche nach der Injektion gemessen werden.

Aber auch operative Eingriffe, wie die Kastration männlicher Ferkel, führen zu einem Anstieg der Haptoglobinwerte. So konnte LACKNER (2003) einen Tag nach der Kastration bei vier Tage alten Ferkeln einen 23 fachen bzw. bei 28 Tage alten Tieren einen 8,9 fachen Anstieg der Serumhaptoglobinkonzentration messen. Die dauerhafte Erhöhung der Haptoglobinwerte bei Ferkeln die mit 28 Tagen kastriert wurden, führt LACKNER (2003) auf anhaltende Entzündungsprozesse, vermehrte Wundheilungsstörungen sowie einer verlängerten Heilungsdauer bei diesen Tieren zurück.

Außerdem beobachteten PETERSEN und NIELSEN (2000) bei Schlachtschweinen mit durch Kanibalismus hervorgerufenen Verletzungen an Ohren und Schwanz sowie lahm gehenden Tieren signifikant erhöhte Haptoglobinwerte.

KNURA-DESCZKA et al. (2001) konnten nachweisen, dass Mastschweine mit klinischen Erkrankungen in Form von Durchfall- oder Atemwegserkrankungen, im Mittel eine signifikant höhere Haptoglobinplasmakonzentration haben.

2.3.2.3.2 Infektionen

Nach HALL et al. (1992) scheint die Haptoglobinkonzentration geeignet zu sein, eine subklinische *Actinobacillus pleuropneumoniae* Infektionen zu erkennen und zu behandeln.

So hatten vier Monate alte Schweine mit einer chronischen Feldinfektion 2 – 3 fach erhöhte Haptoglobinwerte, Schweine mit einer akuten Feldinfektionen sogar 4 fach

so hohe Werte gegenüber der Vergleichsgruppe, bestehend aus vier Monate alten SPF - Schweinen.

Bei einer experimentellen Infektion mit *Actinobacillus pleuropneumoniae* konnte ein signifikanter Konzentrationsanstieg nach 28 Stunden gemessen werden, der bis zum 13. Tag signifikant erhöht blieb. Erfolgt eine gezielte Antibiotikabehandlung stiegen die Maximalwerte der behandelten Schweine nicht auf die der unbehandelten Tiere und sie sinken schon nach 44 Stunden ab. Somit könnte Haptoglobin ein geeignetes Instrument zur Beurteilung des Behandlungserfolges darstellen.

Auch bei Tieren mit enzootischer Pneumonie fanden AMORY et al. (2000) signifikant erhöhte Haptoglobinspiegel, wobei die Art der Lungenveränderungen keine Auswirkung hatte.

MAGNUSSON et al. (1999) stellten einen signifikanten Anstieg der Haptoglobinkonzentration 7 Tage nach einer Infektion mit *Mycoplasma hyorhinis* fest. Die Erhöhung der Haptoglobinwerte war schon am dritten Tag post infectionem bemerkbar, wobei klinische Anzeichen einer Arthritis erst am Tag sieben bzw. Tag zehn beobachtet wurden.

Einen direkten Zusammenhang zwischen der klinischen Ausprägung einer Rhinitis atrophicans und der Höhe der Haptoglobinkonzentration konnten FRANCISCO et al. (1996) erkennen. Aus diesem Grund stellten sie die Höhe der Haptoglobinkonzentration in direkter Beziehung zur Art und Menge des einwirkenden Pathogens.

Nach der Infektion einer SPF-Herde mit *Streptococcus suis* konnten KNURA-DESCZKA et al. (2002) schon nach 24 Stunden einen 2½ fachen Anstieg der Serumwerte feststellen. Maximalwerte wurden am vierten Tag p.i. erreicht und sie blieben bis zum Versuchende zehn Tage erhöht. Da ein Anstieg der Haptoglobinkonzentration im Serum gemessen werden konnte bevor die Schweine alle klinischen Erscheinungen zeigten, sehen sie das Haptoglobin als einen frühen und sensitiven Parameter für eine *Streptococcus suis* Infektion an.

Bei der Untersuchungen von Schlachtkörpern konnten TOUSSAINT et al. (2000) bei Tieren mit Abszessen die höchsten Haptoglobinwerte von 5,03 mg/ml nachweisen, während bei Tieren ohne Befund Werte von 0,68 mg/ml gemessen werden konnten.

Aber nicht nur bakterielle sondern auch virale Infektionen besitzen einen Einfluss auf die Akute-Phase-Proteine. So konnten SEGALÉS et al. (2004) bei Absatzferkeln, die

klinisch an PMWS erkrankt waren, genauso einen Anstieg der Serumhaptoglobinkonzentration messen wie bei einer intranasalen Infektion mit PRRS-Virus bei vier Wochen alten Ferkeln. Auch hier kam es zu einem Anstieg in der Anfangsphase der Infektion, sieben Tage post infectionem wurde das Maximum erreicht und nach drei Wochen waren noch erhöhte Werte vorhanden (ASAI et al., 1999). Allerdings wird ein nennenswerter Einfluss der viralen Komponente von SAINI und WEBERT (1991) zurückgewiesen.

HEINONEN et al. (2004) stellten fest, dass Tiere mit nur leichten Lahmheiten im Gegensatz zu Tieren die schwere Lahmheiten zeigten und eine Erhöhung ihrer Haptoglobinkonzentration auf über das Doppelte aufwiesen, die gleiche Haptoglobinkonzentration im Blut hatten, wie die der Kontrollgruppe.

Bei diesen Tieren waren meist Osteochondrosen die Ursache der Lahmheit, während bei den starken Lahmheiten infektiöse Arthritiden im Vordergrund standen.

Demnach könnte man anhand der Haptoglobinkonzentration zwischen infektiösen und nichtinfektiösen Lahmheiten unterscheiden.

Tabelle 2: Pathologische Einflussfaktoren auf die Haptoglobinkonzentration (modifiziert nach DIEPERS, 1998)

Pathologischer Einflussfaktor	Einfluss auf die Haptoglobinserumkonzentration	Anzahl der Tiere/Alter	Autor (Jahr)
Einmalige Terpentinöl-injektion	5-7 facher Anstieg der Haptoglobinserumkonzentration innerhalb von 48 h nach der Injektion	4 Mastschweine (28-39 kg KGW)	Lampreave et al. (1994)
	Maximaler Anstieg der Haptoglobinserumkonzentration 48 h nach der Injektion	9 Absatzferkel (10kg KGW)	Eckersall et al. (1996)
Operative Eingriffe	2-3 facher Anstieg der Haptoglobinserumkonzentration 72 h nach der Operation	51 Mastläufer	Börger (2000)
	23 facher Anstieg bei 4 d alten und 8,9 facher Anstieg bei 28 d alten Ferkeln 24 h nach Kastration	25 Ferkel 4 d alt 20 Ferkel 28 d alt	Lackner (2003)
Krankheiten	Signifikant höhere Haptoglobinserumkonzentration bei Tieren mit Lahmheiten, Kannibalismusverletzungen oder Durchfall aber kein signifikanter Anstieg bei Pneumonie	438 Masttiere (4 SPF-Herden, 4 konventionelle Betriebe)	Petersen und Nielsen (2000)
	Signifikant höhere Haptoglobinserumkonzentration bei Tieren mit Lahmheiten, Pneumonie, Kannibalismusverletzungen oder Durchfall	340 Mastschweine (10-25 Wochen alt)	Petersen et al. (2002)
Experimentelle Infektion	Signifikanter Anstieg der Haptoglobinkonzentration 44 h nach Actinobacillus pleuropneumoniae Infektion	30 SPF Schweine (9 Wochen alt)	Hultén und Wallgren (2000)
	10 facher Anstieg der Haptoglobinkonzentration 24 h nach Streptococcus suis Infektion	8 SPF Schweine	Knura-Deszczka et al. (2002)

2.3.2.4 Nutzung in der Veterinärmedizin

Das Haptoglobin stellt zusammen mit dem C-reaktivem Protein einen sensitiven Indikator für alle mit Entzündungsprozessen einhergehenden Gesundheitsstörungen beim Schwein dar (ECKERSALL et al., 1996). Wegen seines signifikanten Konzentrationsanstieges (KNURA-DESZCZKA et al., 2001) innerhalb von 24 Stunden (LAMPREAVE et al., 1994), dient es als verlässlicher Parameter für Gesundheitsstatus-Screeningtests (LIPPERHEIDE et al., 1998; PETERSEN und NIELSEN, 2000).

Sowohl bei Tieren mit Durchfall, Lahmheit oder mit Anzeichen von Kannibalismus an Ohren und Schwanz und nach einer Infektion (PETERSEN und NIELSEN, 2000), als auch nach subkutaner Injektion von Terpentin (ECKERSALL et al., 1996) oder nach chirurgischen Eingriffen (JACOBSON et al., 2000) erhöht sich der Haptoglobin-Serumspiegel. Nach LAMPREAVE et al. (1994) steigt der Haptoglobinwert am ersten Tag nach der Operation um das fünf- bis siebenfache, nach ECKERSALL et al. (1996) um das zwei- bzw. nach JACOBSON et al. (2000) um das 20 fache an.

Am zweiten bis vierten Tag ist der höchste Wert und am siebten wieder der Normalwert erreicht (LAMPREAVE et al., 1994; ECKERSALL et al., 1996; JACOBSON et al., 2000).

Nach KNURA-DESZCZKA et al. (2001) spielen weder das Geschlecht, noch der Rasseinfluss eine Rolle bei den Haptoglobinmesswerten. Es konnte aber eine Altersabhängigkeit in den ersten drei Lebenswochen (KNURA-DESZCZKA et al., 2001) bzw. in den ersten 50 Tagen (RICHTER, 1974) festgestellt werden. Später in der Mastperiode scheint es diesen Unterschied nicht mehr zu geben (LIPPERHEIDE et al., 1998; PETERSEN und NIELSEN, 2000). Einen großen Einfluss auf den Haptoglobinwert hat der Hygienestatus eines Betriebes (LIPPERHEIDE et al., 2000; KNURA-DESZCZKA, 2000). So haben Tiere aus schlechten hygienischen Haltungsbedingungen, wahrscheinlich über ständig präsente subklinische Infektionen bedingt, höhere Haptoglobin-Spiegel (LIPPERHEIDE et al., 1998; PETERSEN und NIELSEN, 2000). Da die Höhe des Haptoglobinspiegels positiv mit der Menge des einwirkenden Pathogens korreliert (FRANCISCO et al., 1996), kann es als prognostischer Indikator dienen und die Schwere der Erkrankung widerspiegeln (GODSON et al., 1996).

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Referenzwerte von Haptoglobin von verschiedenen Autoren dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der gemessenen Haptoglobinwerte beim Schwein (modifiziert nach DIEPERS, 1998)

Referenzwerte	Bestimmungsmethode	Anzahl der Tiere/ Gesundheitsstatus	Autor (Jahr)
90,9+/-28,9 MHBC/dl	Methämoglobin- Bindungsmethode (Guajakolmethode)	31 Mastschweine Status nicht bekannt	Richter (1974)
24,58+/-1,38 CHBC/dl	Cyanmethämoglobin- Bindungsmethode (Denaturierungsmethode)	40 Schweine (4 Monate alt) Status nicht bekannt	Hall et al. (1992)
1,42 mg/ml	Methode nach Conner 1988 und Horadagoda 1994	9 Absatzferkel (10kg KGW) klinisch gesund	Eckersall et al. (1996)
0,8-4,4 mg/ml	SDS-PAGE	51 Schweine	Börger (2000)
0,58+/-0,07 mg/ml 1,07+/-,006 mg/ml	ELISA	210 Schweine (Schlachtalter, SPF-Herde) 151 Schweine (Schlachtalter, klinisch gesund)	Petersen u. Nielsen (2000)
0,23+/-0,23 mg/ml 0,69+/-0,42 mg/ml	Nephelometrie	2 Wochen alt 4 Wochen alt	Knura- Deszczczka et al. (2001)

2.4 Blutentnahme beim Schwein

Die wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Blutentnahme beim Schwein sind die Kenntnis der anatomischen Gegebenheiten im Punktionsgebiet, die Verwendung spitzer und glattwandiger Kanülen, sowie die korrekte Fixierung des Patienten (BOLLWAHN et al. 1982).

2.4.1 Blutentnahmestellen beim Schwein

Beim Schwein werden mehrere mögliche Punktionsstellen für die Blutentnahme beschrieben. So kann Blut aus der Ohrvene, aus der Schwanzvene, aus der V. cava cranialis und aus der Jugularvene gewonnen werden. Nach wie vor ist die von KOWALCZYK et al. (1951) beschriebene Technik der Blutentnahme aus der Jugularvene beim stehenden, fixierten Schwein unübertroffen.

Für die Blutentnahme aus der Vena jugularis wird das Schwein mit einer Oberkieferschlinge fixiert und der Kopf soweit angehoben, dass der Hals gestreckt ist und gerade verläuft. Die Einstichstelle liegt am äußeren Rand der Jugularisrinne auf der Linie zwischen der Spitze des Brustbeines und dem Vorderrand des Buggelenkes. Um den N. phrenicus nicht unabsichtlich zu punktieren, sollte die Blutentnahme nur auf der rechten Seite vorgenommen werden.

Bei Ferkeln eignet sich die Blutentnahme aus der Vena cava cranialis. Dafür wird das Tier von einer Hilfsperson in Rückenlage gebracht und „gut gestreckt mit weit nach kaudal gezogenen, möglichst seitwärts liegenden Vordergliedmaßen fixiert“ (HEINRITZI und PLONAIT, 2004). Die Punktionsstelle liegt rechts dicht neben dem Manubrium sterni kranial der ersten Rippe.

2.4.2 Instrumentarium und Technik der Blutentnahme

Für die Blutentnahme beim Schwein haben sich besonders die Serum-Monovetten[®] der Firma Sarstedt bewährt. In Verbindung mit der Verwendung steriler Einmalkanülen ist eine nahezu keimfreie Gewinnung der Blutproben gewährleistet und iatrogene Infektionen können weitgehend verhindert werden.

Sowohl bei der Blutentnahme aus der Jugularvene, als auch aus der V. cava cranialis wird die Kanüle auf der Monovette[®] sitzend ruckartig durch die Haut gestochen und danach der Kolben der Monovette[®] etwas zurückgezogen. Damit wird ein leichter Unterdruck erzeugt, damit das Blut nach Perforation der Gefäßwand sofort erkennbar in die Monovette[®] strömen kann.

Durch das Auflegen des Daumens und Mittelfingers der linken Hand an die Aufsatzstelle der Kanüle wird eine sichere Führung der langsam vorzuschiebenden Kanüle gewährleistet. Mit dem linken Zeigefinger wird der Abstand am Tierkörper reguliert. Mit der rechten Hand wird unter Aufrechterhaltung des Unterdruckes die

Monovette[®] behutsam vorgeschoben. Tritt Blut in die Monovette[®] wird sie in dieser Position fixiert und durch Zug am Kolben strömt die erforderliche Blutmenge schnell in die Monovette[®]. Sollte die Kanüle das Gefäß verfehlen oder stößt man auf Knochen, wird sie bis kurz unter die Haut zurückgezogen und mit veränderter Stichrichtung wieder vorgeführt (BOLLWAHN et al. 1982).

2.4.3 Komplikationen bei der Blutentnahme

Zu Zwischenfällen bei der Blutentnahme kann es durch Verletzung des N. phrenicus bei linksseitigem Einstich, bei zu flach und zu weit nach kaudal geführter Kanüle zur Herztamponade oder durch Punktion der A. carotis sowie des Ductus thoracicus kommen. Bei stressanfälligen Tieren kann eine Blutentnahme zu einer Belastungsmyopathie führen.

Sollten Probleme auftreten, ist die Blutentnahme sofort zu unterbrechen, die Kanüle herauszuziehen und die Oberkieferschlinge zu lösen.

Meist erholen sich die Tiere nach Abduschen mit kaltem Wasser recht schnell wieder. Bei einem durch Vagusreizung entstandenen Herzstillstand ist eine rhythmische Kompression des Brustkorbes hilfreich. Nur der Zustand der Herztamponade ist als in faust zu betrachten (HEINRITZI und PLONAIT, 2004).

2.5 Labordiagnostische Parameter

Von den hämatologischen Parametern wurde nur die Leukozytenzahl bestimmt. Außerdem wurde noch die Reaktion der Enzyme AST und CK untersucht. Nahezu alle bekannten Enzyme gehören chemisch zu den Proteinen und sind Katalysatoren biologischer Systeme (STRYER, 2003). Aber auch RNA-Moleküle können katalytische Aktivität entfalten (KARLSON, 2005). Die Enzyme können die Reaktionsgeschwindigkeit von Stoffwechselfvorgängen im Körper um das 10^6 fache beschleunigen (PSCHYREMBEL, 2004).

2.5.1 Leukozyten

Die Leukozyten bilden den zellulären Anteil des körpereigenen Abwehrsystems und haben die Aufgabe Fremdstoffe im Körper abzuwehren.

Da dies viele funktionelle Eigenschaften erfordert, sind die Leukozyten nicht einheitlich, sondern lassen sich in verschiedene Zellen einteilen (LIEBICH, 2004). Die Gesamtleukozytenzahl wird bei Schweinen mit 10,5 - 21,3 G/l angegeben (HEINRITZI und PLONAIT, 2004). Die Leukozytenzahl im Blut der Schweine kann jedoch stark divergieren. Nach HEINRITZI und PLONAIT (2004) kommt es bei psychischem Stress durch die Adrenalinausschüttung zu einem kurzfristigen Anstieg der Leukozyten bis zu über 40% des Ruhewertes. Aber auch die Rasse, Alter, Ernährung, Geschlecht, Haltung, klinisch unterschwellige Infektionen oder die Entnahme- und Untersuchungstechnik können die Leukozytenzahl der Schweine stark beeinflussen (REICHEL, 1963). So haben Saugferkel nach der Geburt mit ca. 6 G/l sehr niedrige Leukozytenzahlen, die jedoch zwischen 14. und 21. Lebenstag auf 8,9 - 9,6 G/l ansteigen. Außerdem findet nach dem Absetzen gesunder Ferkel deutlicher Anstieg der Leukozytenpopulation bis zur elften Lebenswoche statt (CARSTENSEN, 1962; REICHEL, 1963; SEUTTER, 1995; KIXMÖLLER, 2004). Nach den Untersuchungen von GLAWISCHNIG et al. (1977) nimmt die Leukozytenzahl noch einmal in der Gewichtsklasse zwischen 20-40 kg zu.

2.5.2 Aspartataminotransferase (AST)

Die Aspartataminotransferase (AST), früher Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) genannt, ist ein zelluläres Enzym und gehört zu den Transaminasen die im Aminostickstoff-Stoffwechsel Aminogruppen übertragen. Sie ist nicht organspezifisch und befindet sich sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien zahlreicher Gewebe und Organe (KRAFT et al., 2005).

Die höchste Aktivität der AST ist beim Schwein im Herzmuskel, gefolgt von Leber, Niere, Skelettmuskel und Gehirn (BOYD, 1983; KRAFT und SCHILLINGER, 1989).

Sie dient gemeinsam mit der Kreatinkinase dazu, zwischen einer Belastungsmiopathie und einer Leberzelldegeneration zu unterscheiden.

HEINRITZI und PLONAIT (2004) geben einen Referenzbereich von 8 bis 35 U/l an. Bei Mastläufern zwischen 24 und 40 kg stellten GLAWISCHNIG et al. (1977) einen Abfall der AST-Aktivität fest. Sie verweisen aber darauf Rasse- und Alterseinflüsse zu berücksichtigen. So liegt die AST-Aktivität bei Sauen etwas höher als bei Ferkeln

(MERK, 1992). Nach KIXMÖLLER (2004) liegt die Serum-AST-Aktivität bei 14 bis 21 Tage alten Ferkeln der Deutschen Landrasse zwischen 8,3 - 29,5 U/l.

Nach Belastung ist zunächst nur ein geringer Anstieg der AST-Aktivität messbar und erst nach 24 Stunden ist die AST-Aktivität maximal erhöht (FLÜCKINGER, 1977; KRAFT et al., 2005).

2.5.3 Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) tritt im Organismus in Form der Isoenzyme CK-MM (vor allem in der Skelettmuskulatur zu finden), CK-BB (hauptsächlich im Gehirn) und CK-MB (kommt zu einem beträchtlichen Anteil neben der CK-MM im Herzmuskel vor) auf. Diese entstehen durch Kombination der Untereinheiten M (muscle) und B (brain). Da die im Gehirn vorkommende CK-BB von wenigen Ausnahmen abgesehen nicht im Blut auftritt, gilt die CK in der Veterinärmedizin als ein absolut muskelspezifisches Enzym, welches vorwiegend im Zytoplasma lokalisiert ist (BICKARDT und SCHWABENBAUER, 1981; KRAFT et al., 2005). Deswegen steigt vor allem nach Schädigung von Muskelzellen der CK-Wert im Blut und dient somit der Erkennung von Muskelkrankheiten (PATTERSON et al., 1969; RUTH und van VLEET, 1974; FRANK, 1975; BICKHARDT, 2004). Eine geringe Aktivität ist aber auch in der Dünndarmschleimhaut und der Gehirnrinde vorhanden (FLÜCKINGER, 1977).

Die CK-Erhöhung nach Belastung oder Muskelschäden kann schon nach einer Stunde nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur AST-Aktivität sinkt sie aber innerhalb von 24 Stunden wieder auf Basalwerte (BICKARDT und SCHWABENBAUER, 1981; KRAFT et al., 2005).

HEINRITZI und PLONAIT (2004) geben als Normalwerte für das Edelschwein einen Wert bis 800 U/l an und für die Landrasse ist ein Bereich zwischen 100 und 2000 U/l notiert. KRAFT et al. (2005) setzen ebenfalls den oberen Grenzwert bei 2000 U/l fest. Durch psychischen Stress zusammen mit körperlicher Belastung kann sich die CK-Aktivität innerhalb von drei bis zehn Stunden erhöhen (HEINRITZI und PLONAIT, 2004).

Bei Ferkeln konnte innerhalb zwölf Stunden nach der Geburt eine Aktivitätszunahme von 53 U/l auf 518 U/l verzeichnet werden, die am zweiten Lebenstag wieder auf 97,4 U/l absanken und ab dem neunten Lebenstag im Bereich

adulter Schweine lagen (BOSTEDT und REINHARDT, 1980; KIXMÖLLER 2004). Auch COLLIS und STARK (1977) beobachten eine Altersabhängigkeit der Kreatinkinasekonzentration. Bei Ferkeln im Alter bis zu fünf Wochen fanden sie einen Mittelwert von etwa 1200 U/g, Tiere zwischen der 18 – 22 Lebenswoche hatten einen Wert von fast 3000 U/g und mit 113 Wochen hatten die Schweine einen CK-Wert von ungefähr 2000 U/g im Mittel.

2.6 Schmerz beim Tier

Da Tiere ihr Schmerzerlebnis nicht verbal äußern können (BONICA, 1992), ist es sehr schwierig Schmerzen oder Leiden bei Tieren naturwissenschaftlich exakt eindeutig beweisbar nachzuweisen oder in Grade einzustufen (LOEFFLER, 1990). So werden vom Menschen als schmerzhaft empfundene Ereignisse auf dem „Prinzip der Analogie“ basierend (HELLEBREKERS, 2001), auch beim Tier als schmerzhaft eingestuft (MORTON and GRIFFITHS, 1985; VAN PUTTEN, 1987; FLECKNELL und WATERMAN-PEARSON, 2000; HELLEBREKERS, 2001). Schmerzen lassen sich nicht messen, sondern nur abschätzen (FLECKNELL und WATERMAN-PEARSON, 2000). Dafür scheint die Beobachtung des Verhaltens ein brauchbares Instrument zu sein (LIVINGSTON und CHAMBRES, 2000), um zwischen den verschiedenen Schmerzgraden zu unterscheiden (VAN PUTTEN, 1987; HELLEBREKERS, 2001). Dies setzt aber Kenntnisse im physiologischen Verhaltensmuster der Tierart voraus, welche besonders bei landwirtschaftlichen Nutztieren wenig vorhanden sind (HELLEBREKERS, 2001). Außerdem ist das Verhalten noch von einigen Variablen wie Spezies, Genetik, Gewicht und Geschlecht des Tieres, sowie der sozialen Stellung, dem allgemeinen Gesundheitszustandes und Haltungsbedingungen zum Zeitpunkt der Untersuchung abhängig (FLECKNELL und WATERMAN-PEARSON, 2000; HELLEBREKERS, 2001). Da das Verhalten so komplex ist, ist es schwierig zu beurteilen und schwer zu interpretieren (LIVINGSTON und CHAMBRES, 2000). Nach HELLEBREKERS (2001) zeigen Tiere die unter Schmerzen leiden ein verändertes Schlaf-, Fress- und Körperpflegeverhalten, sowie eine Veränderung in der Körperhaltung und allgemeinen Lokomotion. Deswegen vergleicht

HELLEBREKERS (2001) die Tiere, die einer schmerzhaften Behandlung unterzogen werden mit dem Zustand der Tiere vor dem Eingriff oder mit einer Kontrollgruppe.

2.6.1 Schmerzverhalten von Schweinen

Bei Schweinen ist laut HELLEBREKERS (2001) ein eindeutiges Schmerzverhalten eher selten. So können Lautäußerungen und Veränderungen im normalen sozialen Verhalten auf Schmerzen hinweisen. Außerdem können untergestellte Beine, ein aufgekrümmter Rücken, Apathie, Inappetenz, verstärkte Atmung und Ausschluss aus der Gruppe Zeichen für Schmerzempfinden beim Schwein sein (HENKE, 2001).

2.6.2 Physiologische Parameter zur Beurteilung von Schmerzen

Um physiologische Parameter zur Beurteilung von Schmerzen heranziehen zu können müssen die Normalwerte vor dem schmerzhaften Ereignis bestimmt werden. So reagieren unter anderem die Körpertemperatur, die Leukozyten und die Akute Phase Proteine auf Schmerzreize (MORTON and GRIFFITHS, 1985). Nach HELLEBREKERS (2001) steigen die Herzfrequenz, vorübergehend der Blutdruck und die Plasmakonzentration verschiedener Stresshormone. Außerdem können Schmerzen durch reduzierte Futter- und Wasseraufnahme zu Gewichtsverlust oder verlangsamtem Wachstum führen (MORTON and GRIFFITHS, 1985).

3 Material und Methode

Der im Folgenden beschriebene Versuch wurde in der Klinik für Schweine der LMU Oberschleißheim durchgeführt. Die Auswertung der Blutproben erfolgte, bis auf die Haptoglobinwerte die von BioCheck GmbH Leipzig bestimmt wurden, ebenfalls in der Klinik für Schweine der LMU.

Im Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit in Oberschleißheim wurden die pathologisch-anatomischen sowie histologischen Untersuchungen durchgeführt. Der Zeitraum der Untersuchungen und Probennahmen erstreckte sich über den Zeitraum von August 2004 bis Oktober 2005.

3.1 Ziel der Untersuchung

Anhand der Ergebnisse dieses Versuches sollen tierschutzkonforme Richtwerte für Injektionsvolumina von Arzneimitteln bei intramuskulärer Injektion erarbeitet werden. Zu den untersuchten Kriterien gehörten Laborparameter, die klinische und pathologisch-anatomische sowie histologische Beurteilung der Injektionsstellen.

3.2 Auswahl der Tiere

Für die Untersuchung der Gewebeverträglichkeit von Impfstoffen und für die Bestimmung der Haptoglobinreaktion mussten die ausgewählten Tiere klinisch gesund sein und durften weder vorbehandelt sein, noch unter dem Einfluss immunsuppressiver Mittel stehen. Die Tiere wurden unabhängig vom Geschlecht aufgenommen.

Die Schweine, für die pathologisch-anatomischen Untersuchungen stammten aus dem Patientengut der Klinik für Schweine und aus dem Institut für molekulare Tierzucht der LMU. Dort fallen bei der Züchtung transgener Tiere in jedem Wurf bis zu 75% Ferkel an, die nicht das gewünschte Gen exprimieren und aus diesem Grund für weitere genetische Untersuchungen nicht verwendet werden können. Um diese Tiere zu erkennen, werden in der ersten Lebenswoche von allen Ferkeln eines Wurfes Ohrstanzproben genommen. Alle genetisch unveränderten Ferkel standen unserem Versuchsvorhaben zur Verfügung, da diese Tiere, auch wenn sie nicht transgen verändert sind, der Risikogruppe 1 zuzuordnen sind und deswegen nicht für

den menschlichen Verzehr verwendet werden dürfen und somit euthanasiert werden müssen.

Diese Tiere bekommen am dritten und zwölften Lebenstag jeweils eine Injektion Myofer® 100 s.c. in die Kniefalte, somit ist sichergestellt, dass die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Sektion ausschließlich durch die im Versuch applizierten Medikamente verursacht wurden.

3.3 Versuchsbetrieb

In der Klinik für Schweine der LMU München wurden die Tiere in Einzelboxen, teilweise auch in Gruppenboxen auf planbefestigtem Boden mit Stroheinstreu gehalten. Gefüttert wurde pelletiertes Sauen- bzw. Ferkelfutter der Fa. Zimmererwerke (Landshut) ad libidum. Wasser stand über Nippeltränken jederzeit zur Verfügung. Nicht abgesetzte Ferkel werden mit Milchaustauscher MS Traedumilk der Fa. Schippers GmbH (Kerken) ernährt und mit Infrarot-Wärmelampen versorgt.

Die Tiere aus dem Institut für molekulare Tierzucht dürfen nur in Tierhaltungsräumen gehalten werden die den Sicherheitsmaßnahmen der Stufe S1 entsprechen. Diese Stallungen sind sowohl im Institut für molekulare Tierzucht der LMU, als auch in der Klinik für Schweine der LMU genehmigt.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden demnach keine eigens für diesen Versuch gezüchteten Tiere benötigt.

3.4 Die angewendeten Injektionspräparate

Bei der Auswahl der Mykoplasmenimpfstoffe wurde darauf geachtet, Präparate auszuwählen die ab dem dritten Lebenstag zugelassen sind, um ihre Gewebeverträglichkeit sowohl an Saugferkeln, als auch an Absatzferkeln testen zu können. Außerdem sollte ein ölhaltiger und ein wässriger Impfstoff verwendet werden. Wegen seiner geringeren handelsüblichen Dosierung und um alle Arten von Adjuvantien, die bei Mykoplasmenimpfstoffen angewendet werden abzudecken, wurde der M⁺PAC® der Firma Essex noch hinzugenommen.

Als Lebendimpfstoff wurde der PRRS-Impfstoff der Firma Boehringer Ingelheim ausgesucht, da dieser bei Schweinen ab der dritten Lebenswoche verabreicht werden darf.

Die Antibiotika wurden bezüglich ihrer Dosierung ausgewählt. Dabei wurde nur beachtet, dass ein kleines Volumen mit einem Großen verglichen werden kann. Die Wirkstoffe wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 4: Angewendete Injektionspräparate

Produktname	Volumen 1	Volumen 2	Adjuvans/ Wirkstoff	Art
Suvaxyn® M.hyo	2 ml	4 ml	Carbopol®	Suspension Polymer+Wasser inaktiviert
Stellamune® Mycoplasma	2 ml	4 ml	Amphigen® (Mineralöl+Lecithin)	Emulsion Öl in Wasser inaktiviert
M ⁺ PAC®	1 ml	2 ml	ALOH+Emunade®	Emulsion Öl in Wasser inaktiviert
Ingelvac® PRRS MLV	2 ml	20 ml		Lösung Lyophilisat mit Lösungsmittel, attenuiert
Myofer® 100	2 ml		Eisendextran	
NaCl	4 ml		Natriumchlorid	
Draxxin®	0,025 ml/kg		Tulathromycin	
Terramycin® 100	0,2 ml/kg		Oxytetracyclin	

3.5 Anzeige des Versuchsvorhabens

Der Versuch wurde gemäß § 8a des Tierschutzgesetzes bei der Regierung von Oberbayern angezeigt und dort unter dem Aktenzeichen 209.1/211-2531-55/04 geführt.

3.6 Gruppeneinteilung

Die Untersuchung der Gewebereaktion verschiedener Injektionsvolumina wurde an drei Altersgruppen durchgeführt werden. Die 1. Gruppe bestand aus 3 - 28 Tage alten Saugferkeln. Die 2. Gruppe wurde von 4 - 12 Wochen alten Ferkeln gebildet, die 3. Gruppe setzte sich aus Masttieren und Sauen zusammen. Die 1. Altersgruppe

wurde in zwei Untergruppen (A und B) unterteilt, da zur Bestimmung der Akute Phase Proteine (Entzündungsindikatoren) Tiere benötigt wurden, die von einer gesunden Sau stammten, keine Ohrmarken, Verletzungen und Entzündungen aufwiesen sowie unkupierte Schwänze hatten. Um diese Voraussetzungen sicherzustellen, wurden dafür klinikeigene Tiere verwendet. Die Tiere für die Untergruppe B stammten aus dem Patientengut der Klinik für Schweine und aus dem Institut für molekulare Tierzucht der LMU.

Tabelle 5: Gruppeneinteilung

Präparat	Dosierung	Saugferkel n=	Absatzferkel n=	Mastt. Sauen n=
Untergruppe A				
NaCl	4 ml	15		
Stellamune [®] Mycoplasma	4 ml	15		
Suvaxyn [®] M.hyo	4 ml	15		
M ⁺ PAC [®]	2 ml	15		
Myofer [®] 100	2 ml	15		
Keine Injektion/Kontrolle		15		
Untergruppe B				
Draxxin [®]	0,025 ml/kg	9	9	9
Terramycin [®] 100	0,2 ml/kg	9	9	9
Impfstoff M. hyo ölhaltig Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	9	9	
	4 ml	9	9	
Impfstoff M. hyo wässrig Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	9	9	
	4 ml	9	9	
Impfstoff M. hyo ölhaltig M ⁺ PAC [®]	1 ml		9	
	2 ml		9	
PRRS atte. Lebendimpfstoff Ingelvac [®] MLV	2 ml		9	
	20 ml		9	

Tabelle 6: Einteilung der Altersgruppen nach Körpergewicht

Saugferkel	Absatzferkel	Vormast	Masttiere	Sauen
0-8kg	8-25kg	25-40kg	40-100kg	>100kg

3.7 Blutprobenentnahme

Die Blutentnahme erfolgte bei den Saugferkeln aus der Vena cava cranialis und bei den Absatzferkeln bzw. Mast- und Zuchttieren aus der Vena jugularis externa. Für die Probenentnahme wurden 9 ml Serum-Monovetten[®] und EDTA beschichtete Röhrchen der Firma Sarstedt verwendet. Die Einmalkanülen wurden entsprechend dem Alter und der Größe der Tiere ausgewählt. Die Monovetten[®] und EDTA beschichteten Röhrchen wurden jeweils mit der Kliniknummer oder der individuellen Ohrmarke des Tieres und dem Datum der Entnahme gekennzeichnet.

Tabelle 7: Vorlage „Zeitpunkt der Blutentnahme bei der Untergruppe A“

Tier	Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 7
Leukozyten				
CK				
AST				
Haptoglobin				

Tabelle 8: Vorlage „Zeitpunkt der Blutentnahme bei der Untergruppe B“

Tier	Tag 0 0 h p. i.	Tag 0 4 h p. i.	Tag 0 8 h p. i.	Tag 1	Tag 3	Tag 7
Leukozyten						
AST						
CK						

3.8 Bestimmung der Laborparameter

Die Blutproben wurden noch am Tag der Entnahme im Labor der Klinik für Schweine weiterbearbeitet. Die Zahl der Leukozyten wurde mit einem vollautomatischen Blutkörperchenzählgerät (Celltek[®], Bayer Diagnostics, Fernwalde) elektronisch bestimmt. Das Gerät wurde täglich bei Inbetriebnahme kalibriert (Para 12[®], Fa. Vaupel GmbH, Hanau).

Die Serum-Monovetten[®] (Fa. Sarstedt) wurden 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert und das gewonnene Serum mittels Eppendorf-Pipetten abgezogen. Die Enzyme CK

und AST wurden vollautomatisch am Autoanalyzer Hitachi 911[®] (Fa. Boehringer Mannheim, Deutschland) unter Benutzung der dazugehörigen Systempackungen (Fa. Boehringer Mannheim, Deutschland) bestimmt. Der Automatic Analyzer Hitachi 911[®] wurde ebenfalls täglich bei Inbetriebnahme kalibriert (Calibrator for automated System, Assayed Multisera Normal, Fa. Randox, Crumlin, United Kingdom). Nach jeder zehnten gemessenen Probe erfolgte eine Kontrollmessung der einzelnen Parameter mit den dafür bestimmten Kontrollen (Precinorm[®] U und Precipath[®] U Fa. Roche, Mannheim).

Die Serumproben für die Haptoglobinuntersuchung wurden zunächst gesammelt und bis zur weiteren Bearbeitung bei -70 °C eingefroren. Erst nachdem alle Serumproben gewonnen waren, wurden sie zur Untersuchung an BIO CHECK Labor für Veterinärdiagnostik und Umwelthygiene GmbH, Leipzig geschickt. Dort wurde die Haptoglobinkonzentration der Serumproben mittels Immunoassay nach Angaben des Herstellers bestimmt.

3.9 Messung des Akute Phase Proteins Haptoglobin

Zur Beurteilung der Akute Phase Reaktion nach einer intramuskulären Injektion und als Indikator für Entzündungsprozesse wurde das Akute Phase Protein Haptoglobin in der Untergruppe A bestimmt. Diese Untergruppe bestand nur aus Saugferkeln, die am dritten Lebenstag eine einmalige intramuskuläre Injektion erhielten, sowie einer Kontrollgruppe.

Tabelle 9: Gruppeneinteilung Untergruppe A

Präparat	Dosierung	Saugferkel
NaCl	4 ml	15
Impfstoff M. hyo ölhaltig Stellamune [®] Mycoplasma	4 ml	15
Impfstoff M. hyo wässrig Suvaxyn [®] M.hyo	4 ml	15
Impfstoff M. hyo ölhaltig M ⁺ PAC [®]	2 ml	15
Myofer [®] 100	2 ml	15
Keine Injektion/Kontrolle		15

Um zusätzliche Entzündungsreize zu vermeiden wurde bei allen Ferkel eines Wurfes der zur Haptoglobinbestimmung verwendet werden sollte, unmittelbar nach der Geburt der Nabelstrang unter möglichst hygienischen Bedingungen auf ca. 3 Zentimeter Länge gekürzt und in einer Jodlösung (Braunol[®] 2000 und Wasser) gedippt. Die notwendige Eisenversorgung erhielten alle Tier am ersten Lebenstag in Form eines orales Eisenpräparat (BioWeyxin[®] FeVit). Außerdem wurden die Schwänze nicht kupiert und sie erhielten keine Ohrmarken. Um die Tiere während des Versuches unterscheiden zu können, wurden sie am Rücken mit Tierkennzeichnungsfarbe (RAIDEX[®] Markierungsspray) angesprüht. Um diese Voraussetzungen sicherzustellen, wurden dafür klinikeigene Ferkel verwendet.

Die Auswahl der Tiere erfolgte am dritten Lebenstag nach sorgfältiger klinischer Untersuchung und Messung der Rektaltemperatur. Ferkel mit Hinweisen auf Entzündungsprozesse oder mit Verletzungen wurden von dem Versuch ausgeschlossen.

In dieser Untergruppe wurde an jeweils 15 Tieren die Wirkung von vier verschiedenen Medikamenten sowie von Kochsalzlösung auf die Haptoglobinkonzentration untersucht. Zum Vergleich erhielten weitere 15 Tiere keine Injektion und dienten als Kontrollgruppe.

Vor der Injektion wurde jedem Tier aus Vena cava cranialis Blut zur Haptoglobin-, CK-, AST- Bestimmung und Leukozytenzählung entnommen. Am ersten, dritten und

siebten Tag nach der Injektion wurde allen Tieren noch einmal Blut entnommen um die Wirkung der Injektion auf Haptoglobinwert, CK, AST und die Leukozyten zu überprüfen.

3.10 Messung der Leukozyten

Die Leukozytenzahl wurde bei beiden Untergruppen vor, sowie am ersten, dritten und siebten Tag nach der Injektion bestimmt. Dazu wurde sofort nach der Blutentnahme mit Serum-Monovetten[®] (Fa. Sarstedt) 1 ml Blut in EDTA beschichtete Röhrchen (Fa. Sarstedt) umgefüllt und die Leukozytenzahl mit einem vollautomatischen Blutkörperchenzählgerät (Celltek[®], Bayer Diagnostics, Fernwalde) elektronisch gezählt.

3.11 Messung von AST und CK

Bei der Untergruppe A wurden die Enzyme AST und CK nur vor, 24 Stunden, 72 Stunden und sieben Tage nach der Injektion bestimmt, um den Verlauf der Haptoglobinkonzentration nicht zu beeinflussen. In der Untergruppe B wurden zusätzlich noch die AST- und CK-Werte vier und acht Stunden post inj. gemessen. Das in den Serum-Monovetten[®] (Fa. Sarstedt) gewonnene Blut wurde spätestens zwei Stunden nach der Entnahme zentrifugiert. Anschließend wurde die Serumkonzentration dieser Enzyme mit einem Automatic Analyzer Hitachi 911[®] (Fa. Boehringer Mannheim, Deutschland) gemessen.

3.12 Injektion der Medikamente

An der Injektionsstelle wurde die Haut auf einem Quadrat von 5x5 cm rasiert, damit sie für spätere Untersuchungen besser erkennbar war. Diese Stelle wurde mit einem alkoholgetränkten Tupfer gereinigt. Anschließend wurde das Medikament im Niveau des höchsten Punktes des Ohrgrundes maximal zwei Finger breit hinter dessen kaudalem Rand bei waagerechter lateromedialer Kanülenführung in den M. biventer cervicis appliziert (Abbildung 2). Die Kanülenlänge wurde abhängig vom Körpergewicht der Tiere gewählt (Tabelle 10). Um die Injektionstiefe standardisieren zu können, wurde eine Hülse über die Nadel gezogen (Abbildung 1). Das

Hülsenende wurde zuvor auf ein Stempelkissen gedrückt, so dass nach der Injektion ein schwarzer Kreis um die Injektionsstelle auf der Haut blieb. So wurde die Injektionsstelle für spätere Untersuchungen auf einen Radius von 0,4 cm genau festgelegt.

Tabelle 10: Kanülenlänge

Gewicht (in kg)	Mindestlänge der Kanülen (in mm)
bis 10	12-20
10-25	25
25-50	30
50-100	35
über 100	40

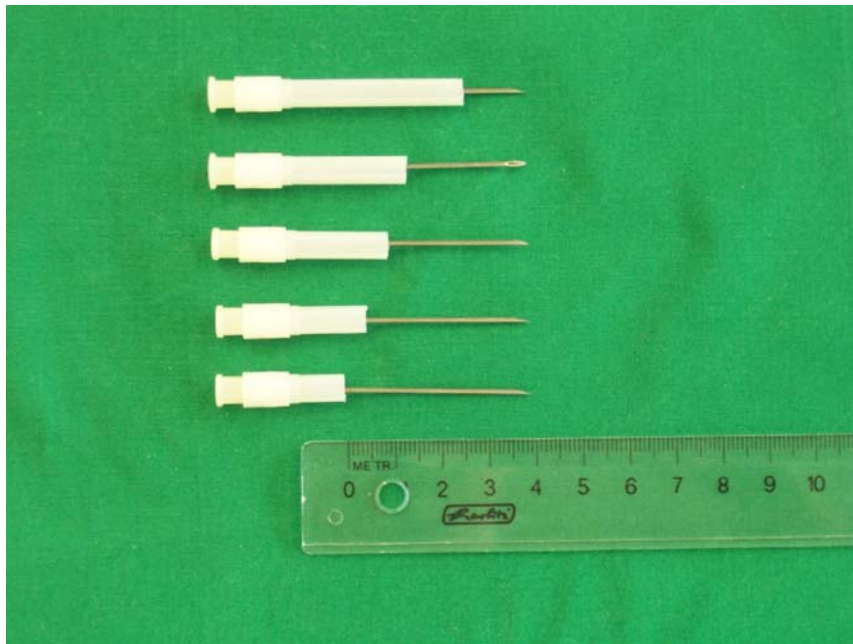


Abbildung 1: Kanülen mit aufgesetzten Hülsen unterschiedlicher Länge um die Injektionstiefe in Abhängigkeit des Gewichtes standardisieren zu können

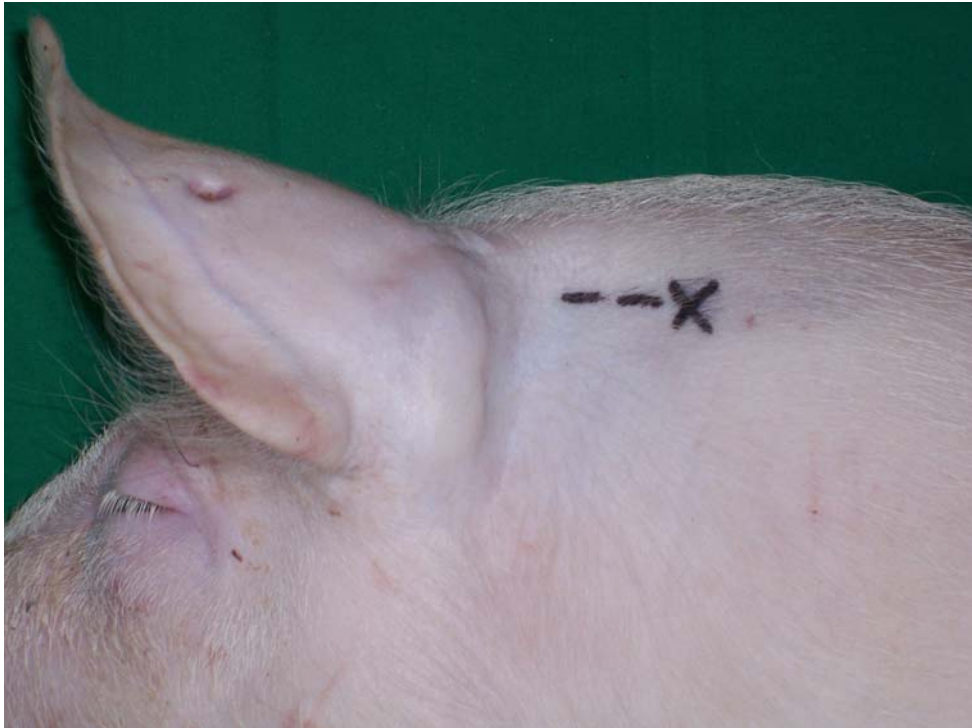


Abbildung 2: Injektionsstelle (Markierung: schwarzes Kreuz) für die i.m. Applikation

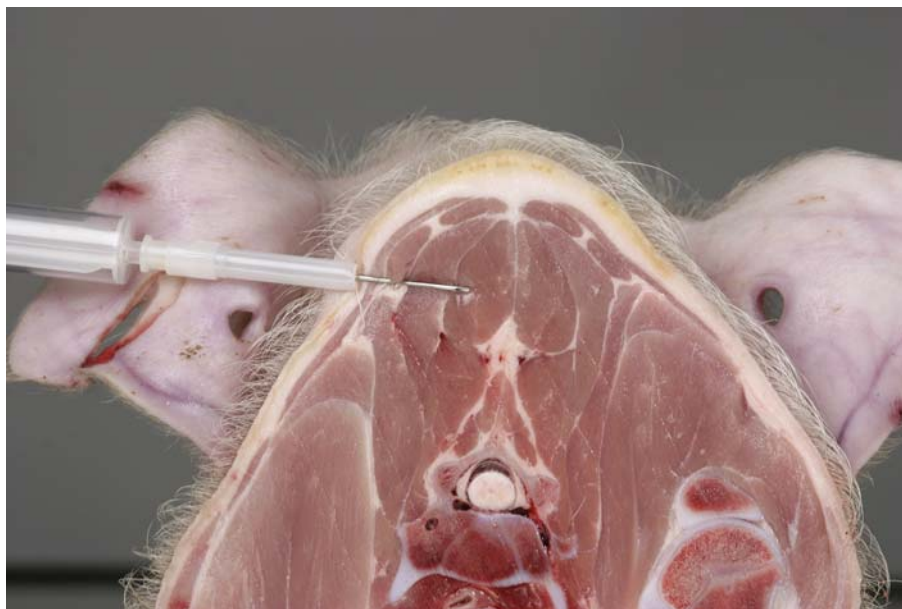


Abbildung 3: Kaudalansicht des Transversalschnittes durch das kraniale Drittel des Axiskörpers, ca. zwei Finger breit kaudal vom hinteren Ohrgrundrand, die Spitze der Kanüle trifft den linksseitigen M. biventer cervicis

3.13 Klinische Untersuchung

Die Tiere beider Untergruppen wurden täglich klinisch untersucht und es wurde dabei speziell auf Umfangsvermehrungen, Wärme, Konsistenz und Verfärbung der Haut an der Injektionsstelle geachtet. Hätte ein Tier im Verlauf des Versuches bei der klinischen Untersuchung drei Scorepunkte erhalten, wäre der Versuch bei diesem Tier abgebrochen worden und das Tier wäre aus Tierschutzgründen euthanasiert worden.

Tabelle 11: Vorlage „Beurteilung des Allgemeinbefindens“

Tier : Geschlecht: Dosis:	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Clinical Score								
Temperatur								
Gewicht								

Clinical Score

0 = normal (alle Werte physiologisch)

1 = geringe Veränderung (maximal 2 Werte verändert)

2 = ausgeprägte Veränderung (maximal 5 Werte verändert)

3 = schwere Veränderung (mehr als 5 Werte verändert)

Tabelle 12: Vorlage „Beurteilung der Injektionsstelle“

Tier	Tag 0	Tag 0 4 h	Tag 0 8 h	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Wärme										
Konsistenz										
Verfärbung der Haut										
Veränderung in cm										
Umfangs- vermehrung										

Score

0 = keine Veränderung

1 = andeutungsweise

2 = geringgradig

3 = mittelgradig

4 = hochgradig

3.14 Pathologisch-anatomische Untersuchung

Jedes Medikament und Injektionsvolumen wurde an neun Tieren getestet.

Tabelle 13: Gruppeneinteilung Untergruppe B

Präparat	Dosierung	Saug- ferkel	Absatz- ferkel	Mastt. Sauen
Draxxin [®]	0,025 ml/kg	9	9	9
Terramycin [®] 100	0,2 ml/kg	9	9	9
Impfstoff M. hyo ölhaltig Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	9	9	
	4 ml	9	9	
Impfstoff M. hyo wässrig Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	9	9	
	4 ml	9	9	
Impfstoff M. hyo ölhaltig M ⁺ PAC [®]	1 ml		9	
	2 ml		9	
PRRS atte. Lebendimpfstoff Ingelvac [®] PRRS MLV	2 ml		9	
	20 ml		9	

Die Tiere wurden sechs Tage nach der Injektion euthanasiert. Nach der Euthanasie mit Eutha[®] 77 (1ml/5kg KGW) wurde abhängig von der Größe der Tiere ein 3 - 10 cm breites Stück aus der Nackenmuskulatur der Tiere herausgeschnitten und 1 - 2 Tage in einer ca. 4% Formaldehydlösung vorfixiert. Nach dieser Vorfixierung wurde die Muskelscheibe in mehrere ca. 1 cm breite Scheiben geschnitten und die Injektionsstelle zunächst makroskopisch untersucht. Dabei wurde die maximale Ausdehnung der gesamten Veränderung gemessen und auf Blutungen, Ödeme, Gewebsalterationen bzw. Aufhellung der Muskulatur und Arzneimittelreste geachtet. Die Größe der Veränderung wurde durch 2 verschiedene Scores abgeschätzt. Die maximale Länge der Veränderung der Muskelscheibe mit der Injektionsstelle wurde

mit dem „Ausdehnung Score“ beschrieben. Die Verteilung der Scorepunkte ist aus Tabelle 15 zu entnehmen. Zur Beurteilung der dreidimensionalen Ausprägung der Veränderung wurde die maximale Länge sowie Breite der Gewebsveränderung an dem Muskelquerschnitt mit der Injektionsstelle mit der Anzahl der veränderten Muskelscheiben multipliziert. Daraus ergibt sich der Wert für „Ausdehnung Score 3D“.

Tabelle 14: Vorlage „Makroskopische Untersuchung“

Medikament:	Tier:
Ausdehnung der Veränderung (Score und Score 3D)	
Blutung	
Ödem	
Gewebsalteration/ Aufhellung der Muskulatur	
Arzneimittelreste	

Tabelle 15: Vorlage „Ausdehnung Score“

Score	
0	keine Veränderung
1	Veränderungen > 0 bis 0,5 cm
2	Veränderungen > 0,5 cm bis 5 cm
3	Veränderungen > 5 cm

Tabelle 16: Vorlage „Gewebsalteration“

Score	
0	keine Veränderung
1	einzelne Muskelfaserbündel
2	mehrere Muskelfaserbündel
3	größere Bezirke

Tabelle 17: Vorlage „sonstige Veränderungen“

Score	
0	keine Veränderung
1	andeutungsweise
2	geringgradig
3	mittelgradig
4	hochgradig

3.15 Histologische Untersuchung

Danach wurde ein repräsentatives Gewebestück möglichst am Übergang vom veränderten zum unveränderten Gewebe entnommen. Dieses wurde ebenfalls in ca. 4%-ige Formaldehydlösung einige Tage fixiert, bevor es in Paraffin eingebettet und dann routinemäßig zu histologischen Schnittpräparaten verarbeitet wurde. Von jedem Paraffinblock wurden zwei ca. 5 µm dicke Schnitte angefertigt, von denen einer mit Hämalaun und Eosin (HE) und der zweite zur Darstellung kollagener Faserstrukturen mittels der Trichromfärbung nach Goldner gefärbt wurden. Die gefärbten Präparate wurden mikroskopisch nach den folgenden Gesichtspunkten beurteilt.

Tabelle 18: Vorlage „histologische Befunde“

Plasmaerguß/Fibrin	
Blutung	
Nekrose	
neutrophile Granulozyten	
Monozyten/ Makrophagen	
mehrkernige Riesenzellen	
Lymphozyten	
Fremdmaterial	
Bemerkungen	

Tabelle 19: Scoreeinteilung für den Parameter „Nekrose“

Score	
0	keine Veränderung
1	einzelne Zellen oder Muskelfaserbündel
2	mehrere Bündel
3	größere zusammenhängende Areale

Tabelle 20: Scoreeinteilung für „sonstige Veränderungen“

Score	
0	keine Veränderung
1	andeutungsweise
2	geringgradig
3	mittelgradig
4	hochgradig

3.16 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der LMU München.

Es wurde das Computerprogramm SPSS (SPSS 13.0 für Windows) verwendet. Zum Vergleich der Parameter der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchung der Injektionsstelle innerhalb einer Gruppe sowie von mehreren Gruppen, wurde der „Exakter Test nach Fisher“ und der „Mann-Whitney-Test“ angewendet. Für stetig messbare Daten, wie der Spiegel von Haptoglobin, die Serumkonzentration der Enzyme AST und CK sowie die Leukozytenzahl in EDTA-Blut wurde der Wilcoxon-Test benutzt.

Unterschiede galten als signifikant ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ und als hochsignifikant für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,001$.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Blutparameter

4.1.1 Haptoglobin

Die Serumhaptoglobinkonzentration ist in ihrer Höhe sowie im Verlauf über den Untersuchungszeitraum getrennt für die einzelnen Behandlungsgruppen und die Kontrollgruppe in Abbildung 4 dargestellt. Die Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum- und Maximumwerte der Haptoglobinkonzentration der sechs Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 23 aufgeführt. Die Ergebnisse der p-Werte sind in Tabelle 21 und 22 enthalten.

Für den verwendeten Test werden beim Schwein Werte von 0,0 bis 2,2 mg/ml als Referenzbereich angegeben und Werte zwischen 3,0 und 8,0 mg/ml als stark erhöht angesehen. Der von BIO CHECK, Labor für Veterinärdiagnostik und Umwelthygiene GmbH Leipzig, angegebene obere Wert des provisorischen Normalbereiches für Haptoglobin wird als obere Grenze für den Normbereich angenommen. Dieser Wert von 2,2 mg/ml wird nur nach der intramuskulären Injektion von 2 ml M⁺PAC[®] überschritten. Nach der i.m. Applikation von NaCl, Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, Myofer[®] 100 und auch bei der Kontrollgruppe steigt die Haptoglobinsерumkonzentration innerhalb des Untersuchungszeitraumes an, sie bleiben aber zu jedem Zeitpunkt der Messung unter dem festgelegten Grenzwert, der als Horizontallinie in der Abbildung 4 dargestellt ist.

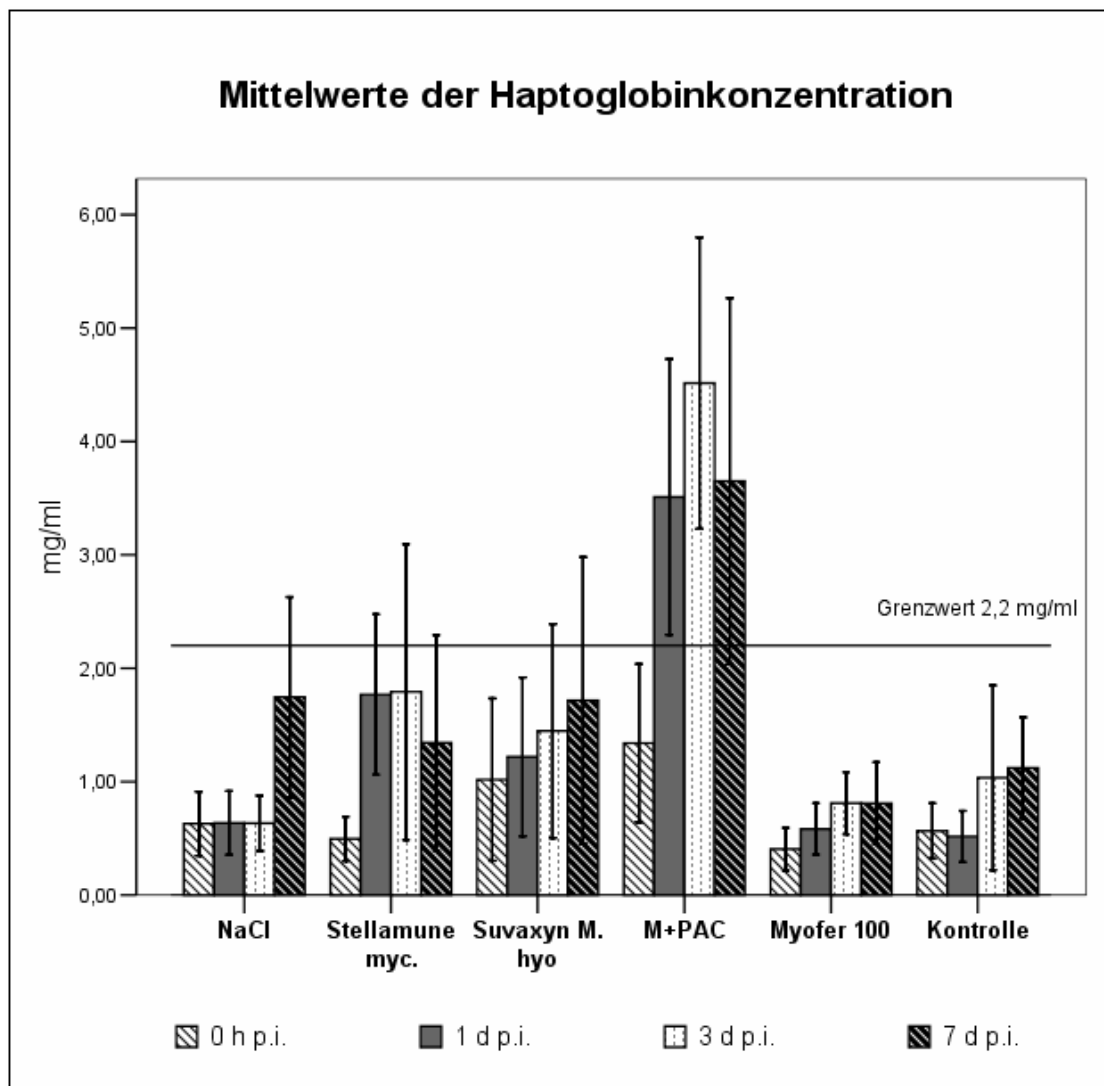


Abbildung 4: Verlauf der Serumkonzentration von Haptoglobin (mg/ml) vor, 1, 3 und 7 Tage nach intramuskulärer Applikation von NaCl, Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®], Myofer[®] 100 und der Kontrollgruppe

Tabelle 21: p-Werte der mittleren Messergebnisse von Haptoglobin im Vergleich zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe

Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 3	Tag 7	Tag 7
	Tag 0			Tag 1		Tag 3
NaCl	1,000	0,730	0,078	0,875	0,041	0,013
Stellamune [®] Mycoplasma	0,001	0,011	0,019	0,233	0,221	0,820
Suvaxyn [®] M.hyo	0,125	0,133	0,424	0,842	0,887	0,917
M ⁺ PAC [®]	0,001	0,001	0,004	0,088	0,820	0,256
Myofer [®] 100	0,069	0,012	0,059	0,028	0,155	0,969
Kontrolle	0,767	0,209	0,038	0,012	0,010	0,279

Tabelle 22: p-Werte der Haptoglobin-Serumkonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 7 der Blutentnahme zwischen der Kontrollgruppe und den einzelnen Behandlungsgruppen

Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Kontrolle		
	Tag 1	Tag 3	Tag 7
NaCl	0,883	0,633	0,709
Stellamune® Mycoplasma	0,000	0,245	0,868
Suvaxyn® M.hyo	0,084	0,724	0,504
M ⁺ PAC®	0,000	0,001	0,084
Myofer® 100	0,399	0,505	0,706

Tabelle 23: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Haptoglobin-konzentration (mg/ml) im Serum der Kontrollgruppe und den einzelnen Behandlungsgruppen vor, 1, 3, und 7 Tage nach der der intramuskulären Injektion

		N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Tag 0	NaCl	15	0,63	0,51	0,25	1,75
	Stellamune® Mycoplasma	15	0,50	0,35	0,25	1,62
	Suvaxyn® M.hyo	15	1,02	1,29	0,25	5,03
	M ⁺ PAC®	15	1,34	1,26	0,25	5,44
	Myofer® 100	15	0,41	0,34	0,25	1,50
	Kontrolle	15	0,57	0,44	0,25	1,55
Tag 1	NaCl	15	0,64	0,51	0,25	1,60
	Stellamune® Mycoplasma	15	1,77	1,28	0,60	5,53
	Suvaxyn® M.hyo	15	1,22	1,26	0,25	5,56
	M ⁺ PAC®	15	3,51	2,20	1,08	7,12
	Myofer® 100	15	0,58	0,41	0,25	1,22
	Kontrolle	15	0,52	0,41	0,25	1,70
Tag 3	NaCl	15	0,63	0,44	0,25	1,50
	Stellamune® Mycoplasma	15	1,79	2,36	0,38	6,56
	Suvaxyn® M.hyo	15	1,45	1,70	0,25	5,51
	M ⁺ PAC®	15	4,51	2,32	0,49	6,87
	Myofer® 100	15	0,81	0,50	0,25	1,78
	Kontrolle	15	1,03	1,47	0,25	6,13
Tag 7	NaCl	15	1,75	1,59	0,25	5,54
	Stellamune® Mycoplasma	15	1,34	1,72	0,25	7,17
	Suvaxyn® M.hyo	15	1,72	2,28	0,25	8,53
	M ⁺ PAC®	15	3,65	2,92	0,25	8,53
	Myofer® 100	15	0,81	0,65	0,25	1,96
	Kontrolle	15	1,12	0,80	0,25	3,14

4.1.2 Antibiotika

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Blutuntersuchungen nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin® aufgeführt.

4.1.2.1 Leukozyten

Die Mittelwerte der Leukozytenzahl lagen zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung bei beiden Medikamenten (Terramycin® 100 und Draxxin®) und bei allen drei Altersgruppen im Referenzbereich (10,5 – 21,3 G/l).

Alle Ergebnisse der Bestimmung der Leukozytenzahl nach einer einmaligen i.m. Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin® sind mit den zugehörigen p-Werten in Abbildung 5 und in den Tabellen 24, 25 sowie 26 dargestellt.

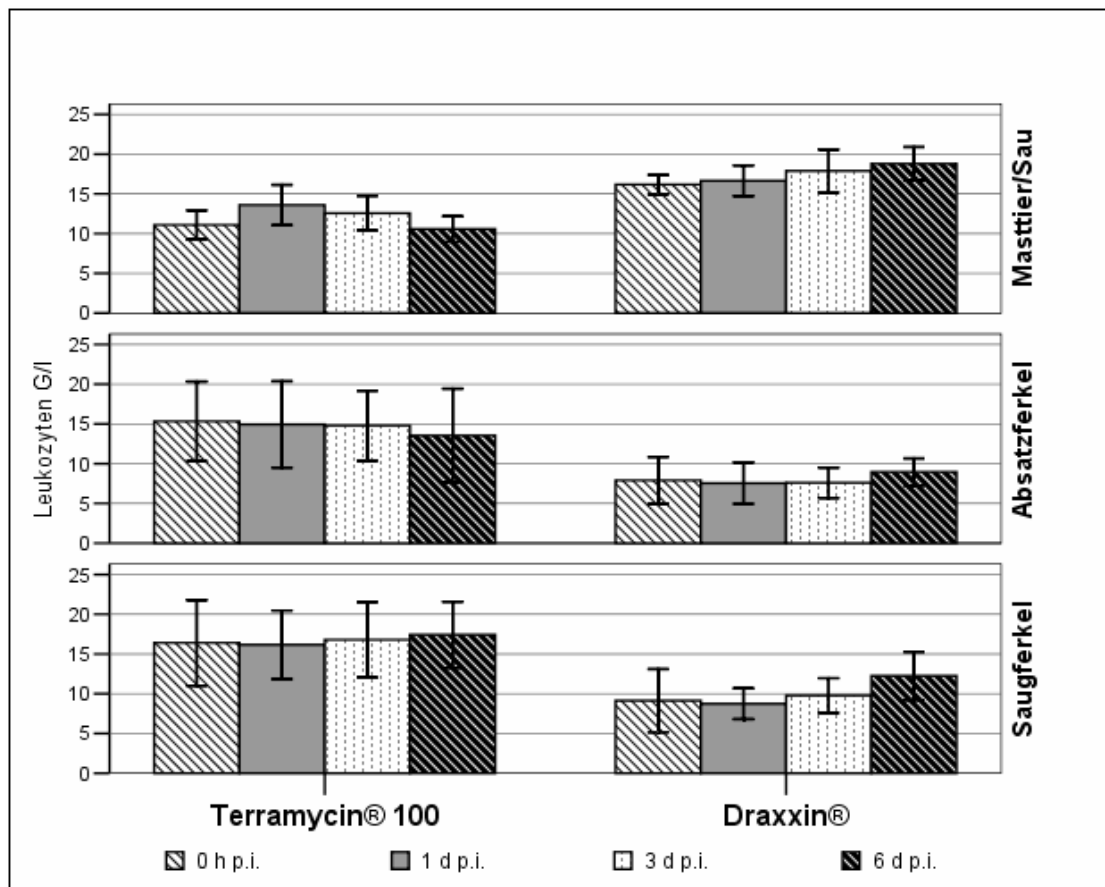


Abbildung 5: Leukozytenzahl vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Terramycin® 100 oder Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Tabelle 24: p-Werte im Vergleich der Leukozytenzahlen zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen

Leukozyten		Tag 1	Tag 3	Tag 6
		Tag 0	Tag 1	Tag 3
Saugferkel	Terramycin®	0,953	0,594	0,326
	Draxxin®	0,674	0,155	0,085
Absatzferkel	Terramycin®	1,000	1,000	0,139
	Draxxin®	0,401	0,813	0,037
Masttier/Sau	Terramycin®	0,011	0,139	0,011
	Draxxin®	0,286	0,213	0,314

Tabelle 25: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen

Leukozyten		Basalwert		
		Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Terramycin® Draxxin®	0,860	0,199	0,232
Absatzferkel	Terramycin® Draxxin®	0,596	0,690	0,027
Masttier/Sau	Terramycin® Draxxin®	0,085	0,452	0,057

Tabelle 26: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen

Leukozyten	Terramycin®			Draxxin®		
	Basalwert			Basalwert		
	Tag 1	Tag 3	Tag 6	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel Absatzferkel	0,691	0,860	0,102	0,331	0,093	0,070
Saugferkel Masttier/Sau	0,047	0,157	0,426	0,596	0,309	0,627
Absatzferkel Masttier/Sau	0,047	0,052	0,331	0,185	0,030	0,270

4.1.2.2 Aspartataminotransferase (AST)

Die AST-Werte lagen bei Saugferkeln nach der Behandlung mit Terramycin® 100 und bei der Altersgruppe „Masttier/Sau“ nach der Injektion von Draxxin® immer im Referenzbereich (8 bis 35 U/l). Nach der Applikation von Terramycin® 100 bei Absatzferkeln konnte einen Tag p.i (Mittelwert 42,4 U/l) und bei der Gruppe

„Masttier/Sau“ vier Stunden p.i. (Mittelwert 35,6 U/l) der jeweils höchste Anstieg gemessen werden. Sowohl bei Saugferkeln (Mittelwert 53,6 U/l), als auch bei Absatzferkeln (Mittelwert 36,8 U/l) wurde acht Stunden p.i. von Draxxin® die höchste AST-Konzentration festgestellt.

Die mittlere Aspartataminotransferasekonzentration im Serum vor, ein, drei und sechs Tage nach intramuskulärer Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin® ist in Abbildung 6 und die p-Werte der einzelnen Tage untereinander in Tabelle 27 dargestellt. In Tabelle 28 sind die p-Werte im Vergleich zwischen dem Basalwert und vier Stunden, acht Stunden, Tag eins, drei, und sechs der Blutentnahme zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und in Tabelle 29 zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen angegeben.

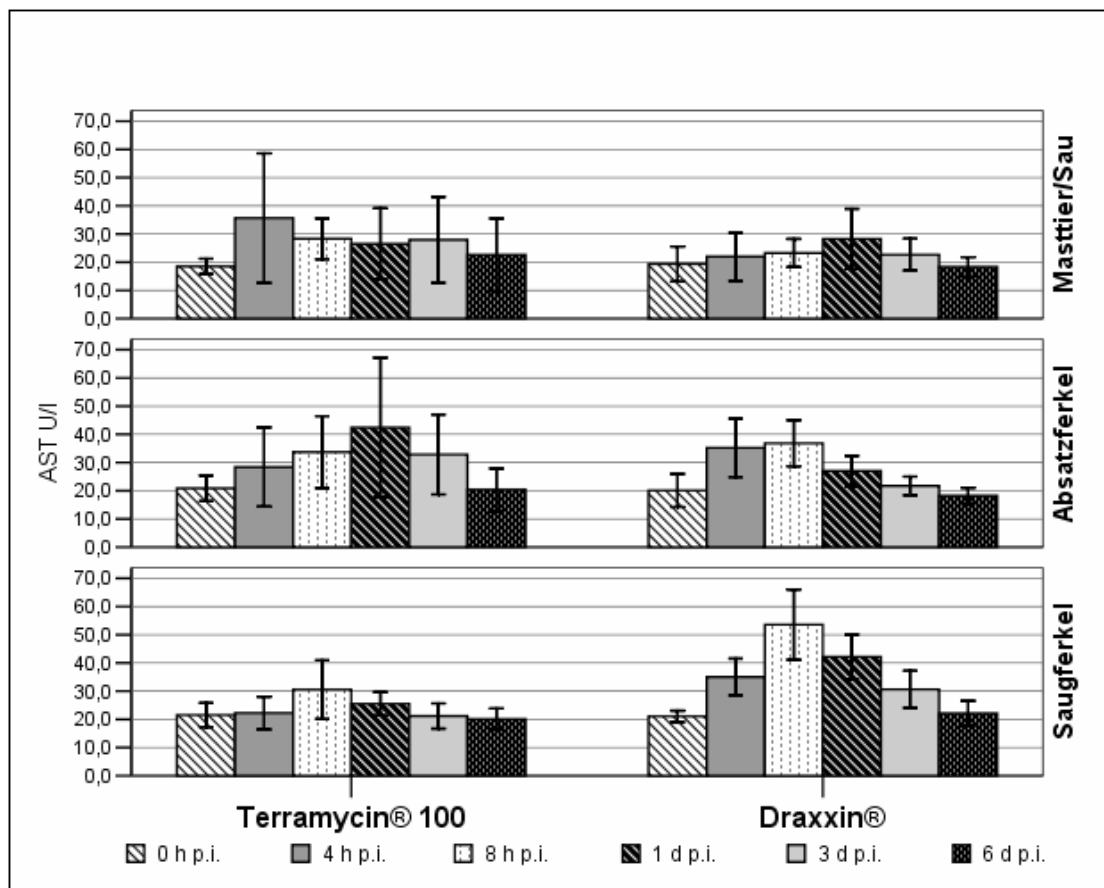


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Tabelle 27: p-Werte im Vergleich der mittleren Aspartataminotransferasewerte zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen

Aspartataminotransferase		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
		0 h	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3
Saugferkel	Terramycin®	0,722	0,008	0,314	0,051	0,314
	Draxxin®	0,008	0,008	0,110	0,011	0,008
Absatzferkel	Terramycin®	0,066	0,110	0,859	0,173	0,011
	Draxxin®	0,008	0,553	0,011	0,028	0,011
Masttier/Sau	Terramycin®	0,028	0,953	0,374	0,953	0,374
	Draxxin®	0,767	0,214	0,138	0,050	0,011

Tabelle 28: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Applikation zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen

Aspartataminotransferase		Basalwert				
		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Terramycin®	0,001	0,002	0,002	0,008	0,353
	Draxxin®					
Absatzferkel	Terramycin®	0,038	0,270	0,377	0,354	0,895
	Draxxin®					
Masttier/Sau	Terramycin®	0,102	0,289	0,627	0,691	0,791
	Draxxin®					

Tabelle 29: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Applikation zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen

Aspartat-aminotransferase	Terramycin®					Draxxin®				
	Basalwert					Basalwert				
	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel Absatzferkel	0,627	0,965	0,093	0,102	0,825	0,825	0,022	0,007	0,024	0,965
Saugferkel Masttier/Sau	0,077	0,825	0,757	0,354	0,452	0,012	0,000	0,031	0,200	0,724
Absatzferkel Masttier/Sau	0,402	0,965	0,145	0,659	0,965	0,015	0,007	0,860	0,791	0,508

4.1.2.3 Kreatinkinase (CK)

Nur bei der Altersgruppe Masttier/Sau lag der CK-Wert im Serum nach der Injektion von Terramycin® 100 über dem maximalen Grenzwert (2000 U/l) und erreichte mit

einem Mittelwert von 3562,0 U/l vier Stunden p.i. seinen höchsten Wert. Dagegen stieg nach der Anwendung von Draxxin® bei allen Altersgruppen der CK-Wert über den Referenzbereich. Sowohl bei Saugferkeln (Mittelwert 2340,0 U/l), als auch bei Absatzferkeln (Mittelwert 2189,1 U/l) war das Maximum acht Stunden p.i. erreicht. Bei den Masttieren bzw. Sauen mit einem Mittelwert von 3104,4 U/l erst einen Tag p.i..

Der zeitliche Verlauf der mittleren Kreatinkinasewerte kann aus Abbildung 7 entnommen werden. In Tabelle 30 werden die p-Werte der einzelnen Tage untereinander angegeben. Die p-Werte im Vergleich zwischen dem Basalwert und vier Stunden, acht Stunden, einen, drei und sechs Tage nach der intramuskulären Injektion zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen sind in Tabelle 31 und zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen in Tabelle 32 aufgeführt.

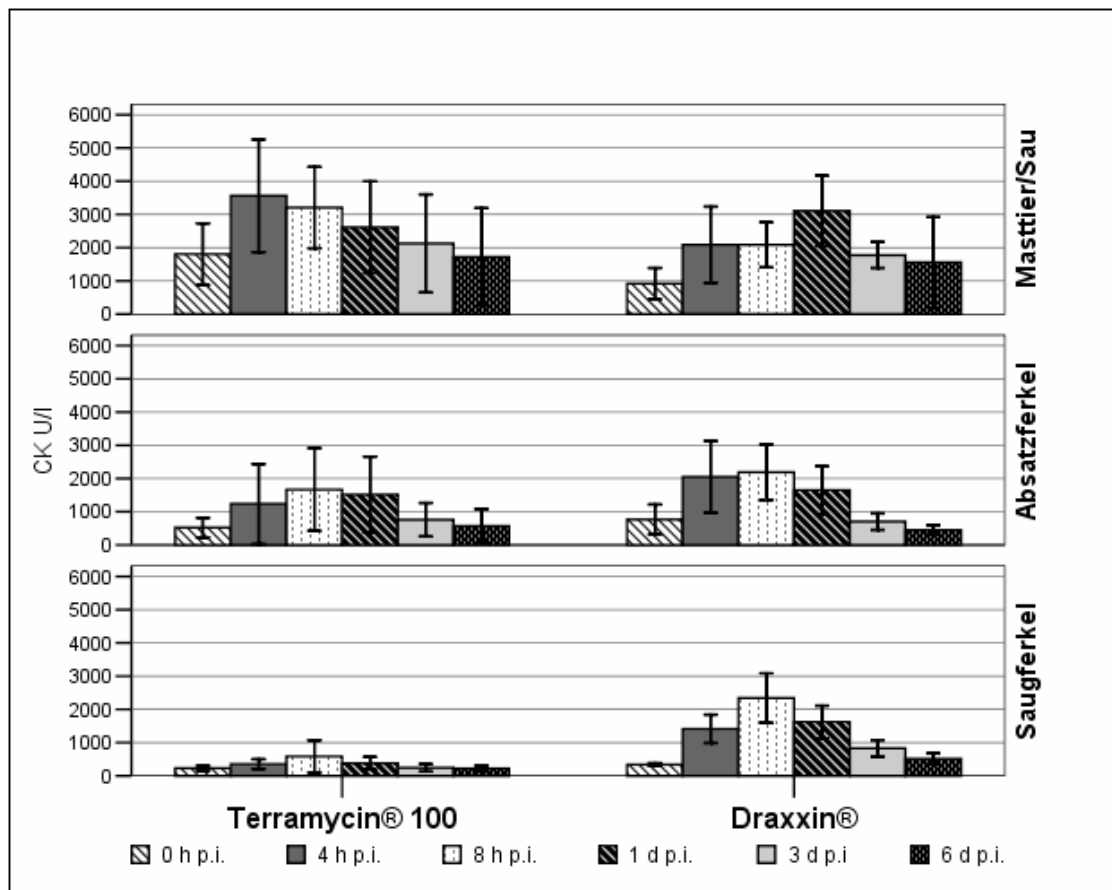


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der mittleren Kreatinkinasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Tabelle 30: p-Werte im Vergleich der mittleren Kreatinkinasewerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen

Kreatinkinase		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
		0 h	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3
Saugferkel	Terramycin®	0,044	0,260	0,260	0,066	0,314
	Draxxin®	0,008	0,008	0,110	0,008	0,008
Absatzferkel	Terramycin®	0,050	0,038	0,594	0,008	0,015
	Draxxin®	0,011	0,260	0,066	0,008	0,028
Masttier/Sau	Terramycin®	0,008	0,767	0,260	0,173	0,374
	Draxxin®	0,028	0,407	0,173	0,015	0,374

Tabelle 31: p-Werte der mittleren Kreatinkinasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen

Kreatinkinase		Basalwert				
		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Terramycin®	0,001	0,004	0,001	0,002	0,102
	Draxxin®					
Absatzferkel	Terramycin®	0,102	0,200	0,627	0,627	0,453
	Draxxin®					
Masttier/Sau	Terramycin®	0,691	0,627	0,085	0,200	0,171
	Draxxin®					

Tabelle 32: p-Werte der mittleren Kreatinkinasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Applikation zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen

Kreatinkinase	Terramycin®					Draxxin®				
	Basalwert					Basalwert				
	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel Absatzferkel	0,566	0,047	0,038	0,354	0,825	0,895	0,233	0,102	0,012	0,024
Saugferkel Masttier/Sau	0,038	0,024	0,354	0,566	0,536	0,691	0,024	0,145	0,402	0,691
Absatzferkel Masttier/Sau	0,233	0,270	0,627	0,310	0,566	0,566	0,402	0,070	0,047	0,058

4.1.3 Mykoplasmenimpfstoffe

4.1.3.1 Leukozyten

In jeder Behandlungsgruppe waren die Leukozytenwerte sowohl bei Saugferkeln als auch bei Absatzferkeln im Referenzbereich (10,5 – 21,3 G/l).

Die Ergebnisse der Leukozytenzahlbestimmung nach einmaliger intramuskulärer Applikation der Mykoplasmenimpfstoffe Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo oder M⁺PAC® sind mit den zugehörigen p-Werten in Abbildung 8 sowie 9 und in den Tabellen 33, 34, 35 sowie 36 dargestellt.

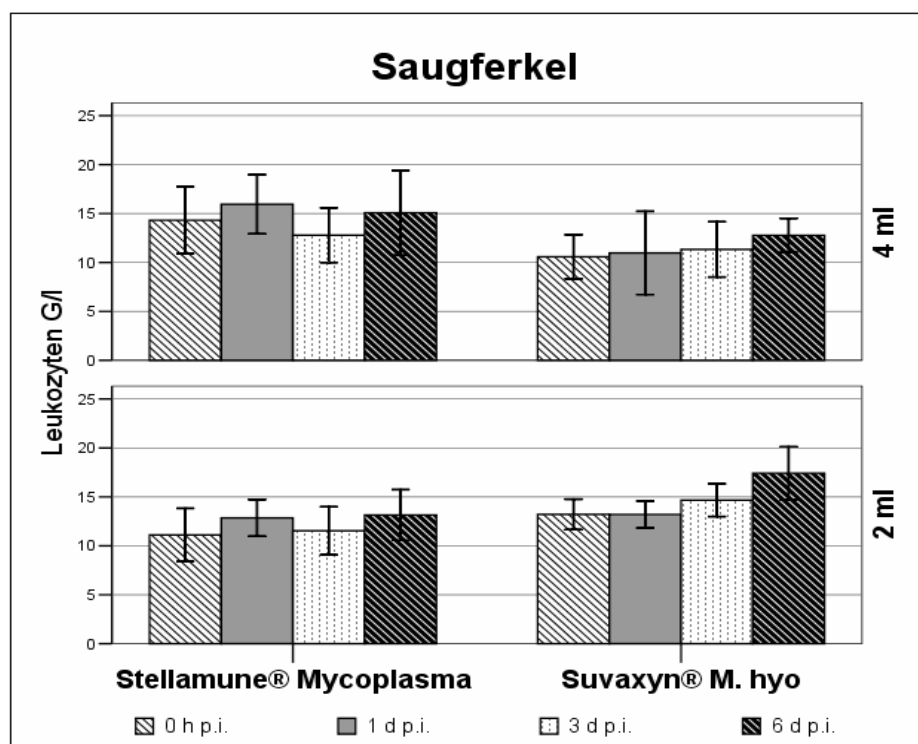


Abbildung 8: Leukozytenzahl bei der Altersgruppe Saugferkel vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune® Mycoplasma oder Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen

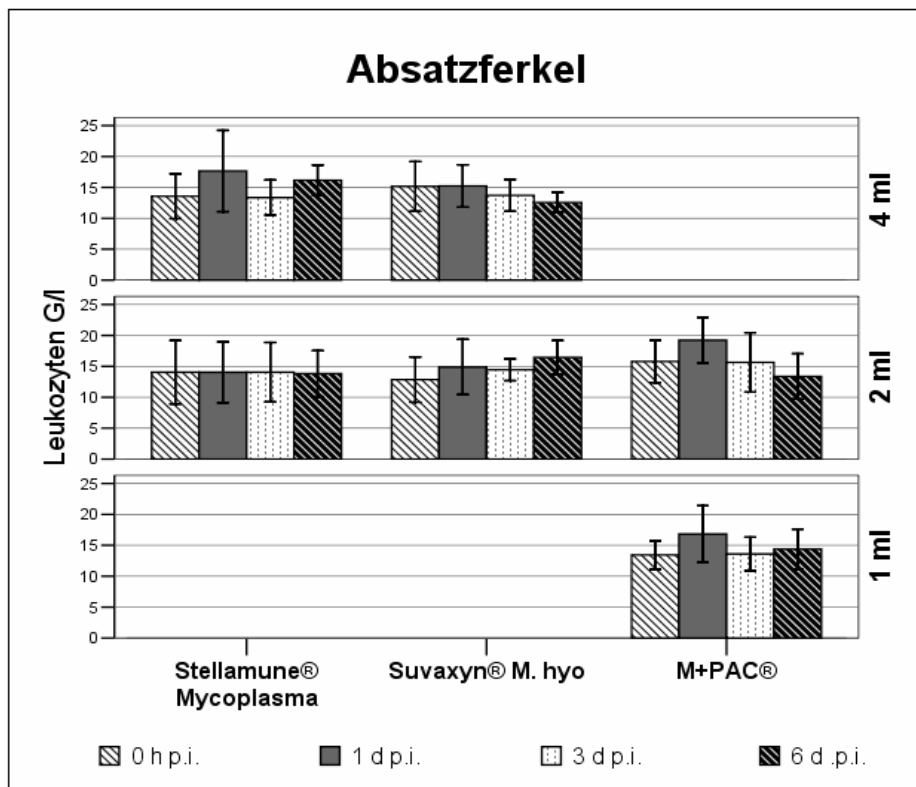


Abbildung 9: Leukozytengehalt bei der Altersgruppe Absatzferkel vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo oder M+PAC® getrennt nach Dosierungen

Tabelle 33: p-Werte im Vergleich der Leukozytenzahlen zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen, Alters- und Behandlungsgruppen

Leukozyten		Dosis	Tag 1	Tag 3	Tag 6
			Tag 0	Tag 1	Tag 3
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,110	0,374	0,400
		4 ml	0,086	0,008	0,051
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,678	0,086	0,173
		4 ml	0,859	0,514	0,192
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,859	0,441	0,859
		4 ml	0,086	0,058	0,008
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,021	0,514	0,037
		4 ml	0,905	0,085	0,058
	M+PAC®	1 ml	0,018	0,139	0,314
		2 ml	0,008	0,028	0,173

Tabelle 34: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Dosierungen getrennt nach Behandlungs- und Altersgruppen

Leukozyten		Dosis	Basalwert		
			Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	0,691	0,015	0,757
		4 ml			
	Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	0,930	0,354	0,401
		4 ml			
Absatzferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	0,085	0,965	0,354
		4 ml			
	Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	0,027	0,047	0,019
		4 ml			
	M ⁺ PAC [®]	1 ml	0,724	0,895	0,010
		2 ml			

Tabelle 35: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und Dosierung

Leukozyten		2 ml			4 ml		
		Basalwert			Basalwert		
		Tag 1	Tag 3	Tag 6	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	0,185	0,627	0,216	0,269	0,015	0,425
	Suvaxyn [®] M.hyo						
Absatzferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	0,070	0,085	0,122	0,102	0,200	0,052
	Suvaxyn [®] M.hyo						
	M ⁺ PAC [®]	0,024	0,930	0,289			
	Stellamune [®] Mycoplasma						
	M ⁺ PAC [®]	0,233	0,070	0,005			
	Suvaxyn [®] M.hyo						

Tabelle 36: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen

Leukozyten	Saugferkel Absatzferkel					
	Stellamune® Mycoplasma			Suvaxyn® M.hyo		
	Basalwert			Basalwert		
	Tag 1	Tag 3	Tag 6	Tag 1	Tag 3	Tag 6
2 ml	0,145	0,270	0,453	0,063	0,595	0,825
4 ml	0,452	0,233	0,965	0,860	0,047	0,038

4.1.3.2 Aspartataminotransferase (AST)

In der Altersgruppe Saugferkel wurden nach der Applikation von 4 ml Suvaxyn® M.hyo und bei Absatzferkel nach der Impfung mit 2 ml M⁺PAC® AST-Werte erreicht, die über dem Referenzbereich (8 bis 35 U/l) liegen. So war in der Gruppe Suvaxyn® M.hyo 4 ml die höchste Konzentration vier Stunden p.i mit 46,7 U/l im Mittel und bei M⁺PAC® 2 ml am dritten Tag p.i. (Mittelwert 37,9 U/l) zu messen.

Die mittlere Konzentration der Aspartataminotransferase vor, vier Stunden, acht Stunden, einen, drei und sechs Tage nach einer einmaligen i. m. Injektion von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo bzw. M⁺PAC® ist in Abbildung 10 bzw. 11 und die p-Werte der einzelnen Tage untereinander in Tabelle 37 dargestellt. In Tabelle 38 sind die p-Werte im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag Null vier sowie acht Stunden, eins, drei, und sechs der Blutentnahme zwischen den beiden Dosierungen getrennt nach Alters- sowie Behandlungsgruppen und zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen in Tabelle 39 angegeben.

Die Tabelle 40 enthält die p-Werte im Vergleich zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen.

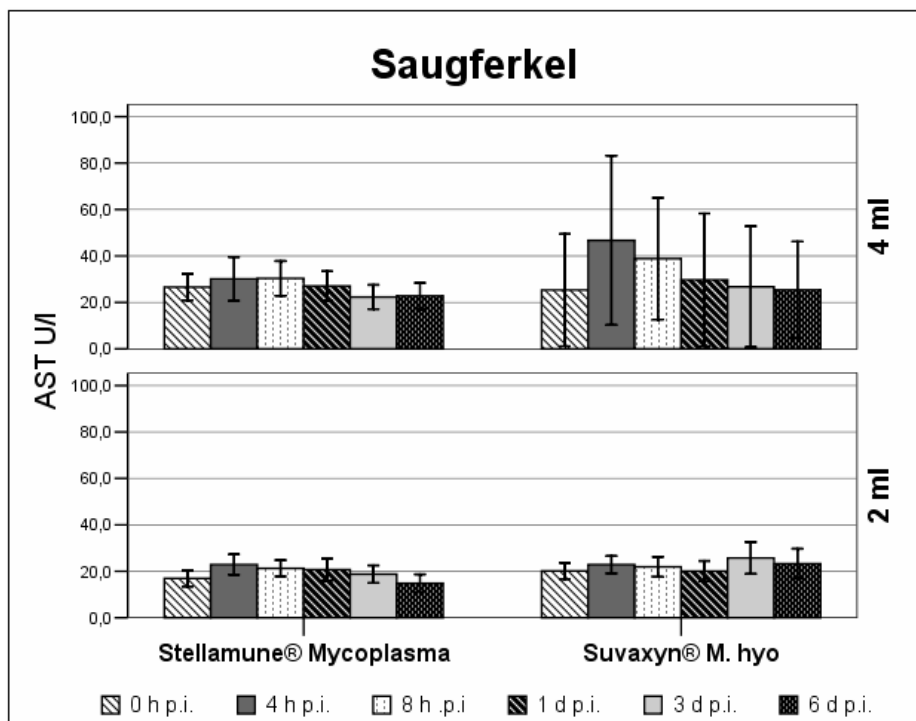


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen bei der Altersgruppen Saugferkel

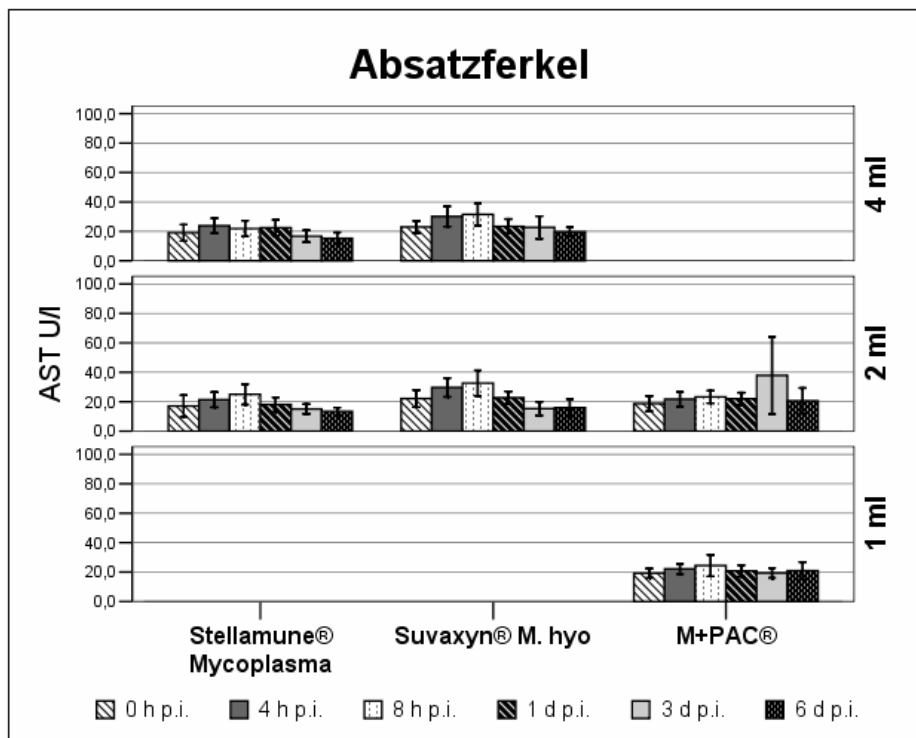


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo oder M⁺PAC[®] getrennt nach Dosierungen bei Absatzferkeln

Tabelle 37: p-Werte im Vergleich der mittleren Aspartataminotransferasewerte zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Impfstoffen, Dosierungen und Altersgruppen

Aspartataminotransferase		Dosis	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
			0 h	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3
Saugferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	0,028	0,594	0,593	0,139	0,008
		4 ml	0,173	0,953	0,214	0,013	0,953
	Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	0,086	0,258	0,260	0,028	0,161
		4 ml	0,008	0,214	0,213	0,594	0,953
Absatzferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	0,109	0,086	0,021	0,021	0,028
		4 ml	0,110	0,038	0,678	0,008	0,028
	Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	0,008	0,514	0,028	0,011	0,767
		4 ml	0,008	0,312	0,008	0,594	0,678
	M ⁺ PAC [®]	1 ml	0,086	0,906	0,236	0,514	0,906
		2 ml	0,139	0,214	0,441	0,260	0,008

Tabelle 38: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Dosierungen getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen

Aspartataminotransferase		Dosis	Basalwert				
			4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,200	0,929	0,310	0,058	0,452
		4 ml					
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,003	0,001	0,401	0,269	0,133
		4 ml					
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,825	0,064	0,453	0,566	0,402
		4 ml					
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,860	0,895	0,690	0,101	0,353
		4 ml					
	M ⁺ PAC®	1 ml	0,757	0,627	0,480	0,034	0,402
		2 ml					

Tabelle 39: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

Aspartataminotransferase		2 ml					4 ml				
		Basalwert					Basalwert				
		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,157	0,233	0,354	0,310	0,058	0,007	0,017	0,691	0,058	0,122
	Suvaxyn® M.hyo										
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,791	0,691	0,724	0,101	0,353	0,453	0,185	0,233	0,626	0,965
	Suvaxyn® M.hyo										
	M ⁺ PAC®	0,269	0,112	0,310	0,015	0,627					
	Stellamune® Mycoplasma										
	M ⁺ PAC®	0,145	0,377	0,353	0,002	0,070					
	Suvaxyn® M.hyo										

Tabelle 40: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen

Aspartat- amino- transferase	Saugferkel Absatzferkel									
	Stellamune® Mycoplasma					Suvaxyn® M.hyo				
	Basalwert					Basalwert				
	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
2 ml	0,930	0,038	0,453	0,269	0,860	0,085	0,047	0,757	0,007	0,015
4 ml	0,724	0,895	0,402	0,354	0,627	0,052	0,184	0,452	0,233	0,038

4.1.3.3 Kreatinkinase (CK)

Die mittlere Kreatinkinasekonzentration überstieg in keiner Behandlungsgruppe den maximalen Referenzwert (2000 U/l).

Aus Abbildung 12 und 13 kann der zeitliche Verlauf der mittleren Kreatinkinasewerte entnommen werden. Die p-Werte der einzelnen Tage untereinander werden in Tabelle 41 angegeben. Die p-Werte im Vergleich zwischen dem Basalwert und vier Stunden, acht Stunden, einen, drei und sechs Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Dosierungen getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen sind in Tabelle 42 und zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppe und Dosierung in Tabelle 43 dargestellt. In der Tabelle 44 werden die p-Werte im Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen zusammengefasst.

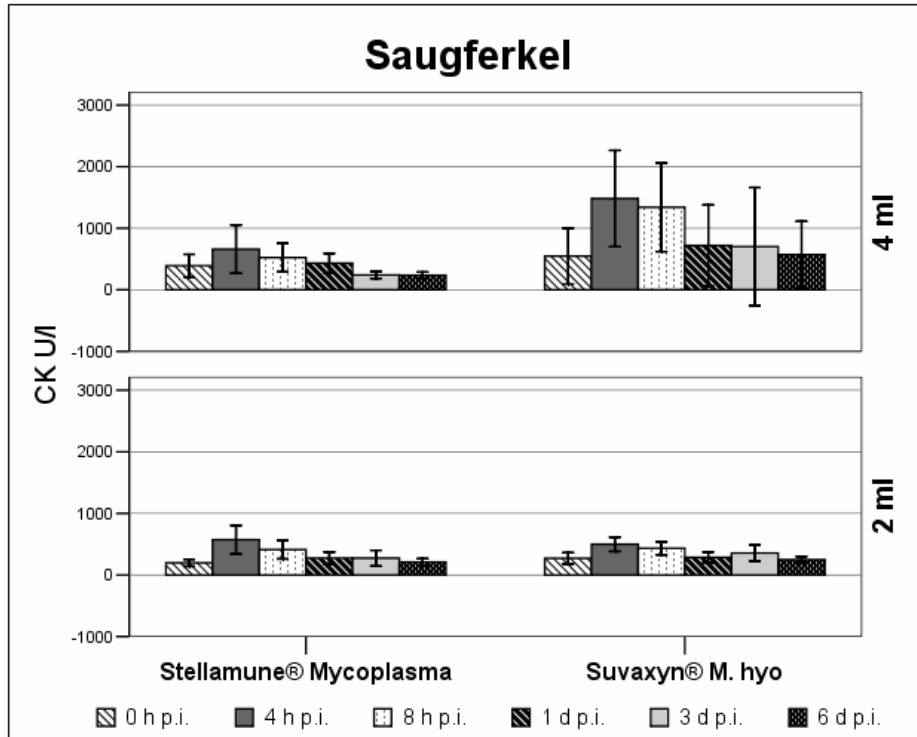


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der mittleren Kreatinkinasewerte im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen bei Saugferkeln

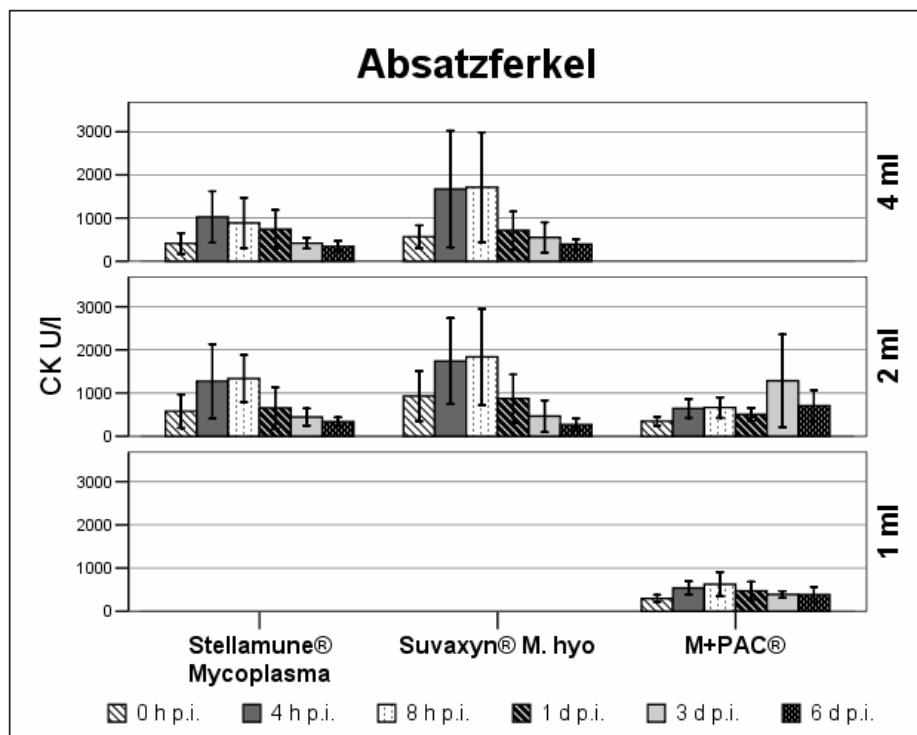


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der mittleren Kreatinkinasewerte im Serum bei Absatzferkeln vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo bzw. M+PAC® getrennt nach Dosierungen

Tabelle 41: p-Werte im Vergleich der mittleren Kreatinkinasekonzentration zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen, Alters- und Behandlungsgruppen

Kreatinkinase		Dosis	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
			0 h	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,008	0,008	0,066	0,635	0,110
		4 ml	0,011	0,139	0,214	0,015	0,594
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,008	0,038	0,012	0,161	0,109
		4 ml	0,008	0,260	0,028	0,594	0,678
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,086	0,859	0,008	0,441	0,214
		4 ml	0,008	0,015	0,314	0,050	0,028
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,011	0,593	0,021	0,008	0,138
		4 ml	0,008	0,594	0,008	0,038	0,213
	M ⁺ PAC®	1 ml	0,015	0,678	0,214	0,594	0,110
		2 ml	0,008	0,678	0,173	0,214	0,374

Tabelle 42: p-Werte der mittleren Kreatinkinasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Dosierungen getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen

Kreatinkinase		Dosis	Basalwert				
			4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,200	0,216	0,508	0,017	0,015
		4 ml					
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,007	0,012	0,401	0,627	0,233
		4 ml					
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,965	0,270	0,085	0,724	0,508
		4 ml					
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,825	0,627	0,691	0,085	0,171
		4 ml					
	M ⁺ PAC®	1 ml	0,965	0,691	0,757	0,024	0,145
		2 ml					

Tabelle 43: p-Werte der mittleren Kreatinkinasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

Kreatinkinase		2 ml					4 ml				
		Basalwert					Basalwert				
		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,269	0,627	0,270	0,508	0,757	0,015	0,007	0,566	0,233	0,269
	Suvaxyn® M.hyo										
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,825	0,757	0,627	0,200	0,200	0,233	0,058	0,453	0,401	0,508
	Suvaxyn® M.hyo										
	M ⁺ PAC®	0,289	0,145	0,200	0,015	0,007					
	Stellamune® Mycoplasma										
	M ⁺ PAC®	0,102	0,269	0,401	0,000	0,002					
	Suvaxyn® M.hyo										

Tabelle 44: p-Werte der mittleren Kreatinkinasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Applikation zwischen den beiden Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen

Kreatinkinase	Saugferkel Absatzferkel									
	Stellamune® Mycoplasma					Suvaxyn® M.hyo				
	Basalwert					Basalwert				
	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
2 ml	0,508	0,058	0,354	0,310	0,102	0,070	0,070	0,860	0,015	0,015
4 ml	0,102	0,145	0,233	0,145	0,354	0,627	0,691	0,965	0,566	0,102

4.1.4 Ingelvac® PRRS MLV

Die Werte der untersuchten Blutparameter waren nach der Injektion von 2 ml Ingelvac® PRRS MLV immer im Referenzbereich. Nur der AST-Wert acht Stunden p.i ist mit einem Mittelwert von 35,3 U/l grenzwertig. Anders nach der Applikation von 20 ml desselben Impfstoffes. Hier wurde mit einem Mittelwert von 75,6 U/l für das Enzym AST und einer mittlere CK-Konzentration von 4099,0 U/l vier Stunden p.i ein

Maximum erreicht. Die Leukozytenzahlen lagen auch in dieser hohen Dosierung stets im Referenzbereich. In Abbildung 14 ist der zeitliche Verlauf der Leukozytenzahl, in Abbildung 15 die mittleren Aspartataminotransferasewerte und in Abbildung 16 die mittlere Kreatinkinasekonzentration im Serum vor, ein, drei und sechs Tage bzw. vier Stunden, acht Stunden, einen, drei und sechs Tage nach einer intramuskulären Injektion von 2 ml bzw. 20 ml Ingelvac® PRRS MLV zusammengefasst. Die p-Werte im Vergleich zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme sind für die Leukozytenzahl in Tabelle 45, für AST in Tabelle 46 und für CK in Tabelle 47 dargestellt. Die p-Werte der mittleren Leukozytenzahl, Kreatinkinase-, Aspartataminotransferase-Konzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag eins, drei, und sechs bzw. vier Stunden, acht Stunden, Tag eins, drei, und sechs der Blutentnahme zwischen den beiden Dosierungen sind in der Tabelle 48 aufgeführt.

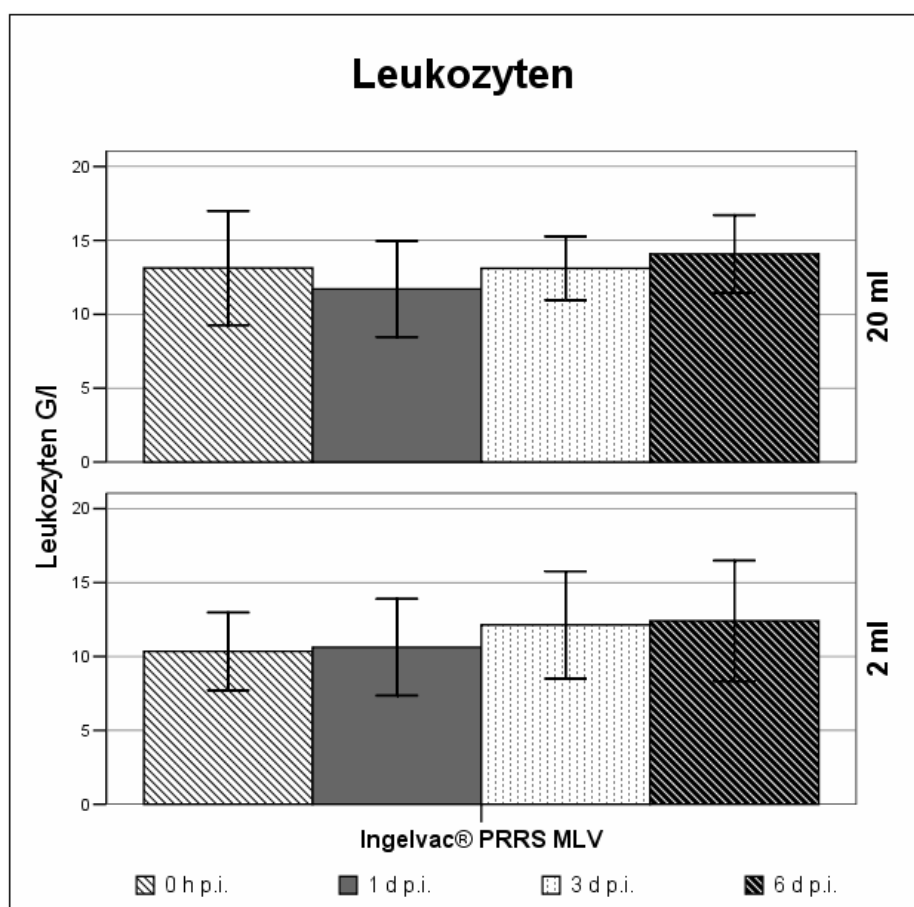


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Leukozytenzahl vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach den beiden Dosierungen

Tabelle 45: p-Werte im Vergleich der Leukozytenzahlen zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen

Leukozyten		Tag 1	Tag 3	Tag 6
		Tag 0	Tag 1	Tag 3
Absatzferkel	2 ml	0,677	0,139	0,155
	20 ml	0,314	0,173	0,123

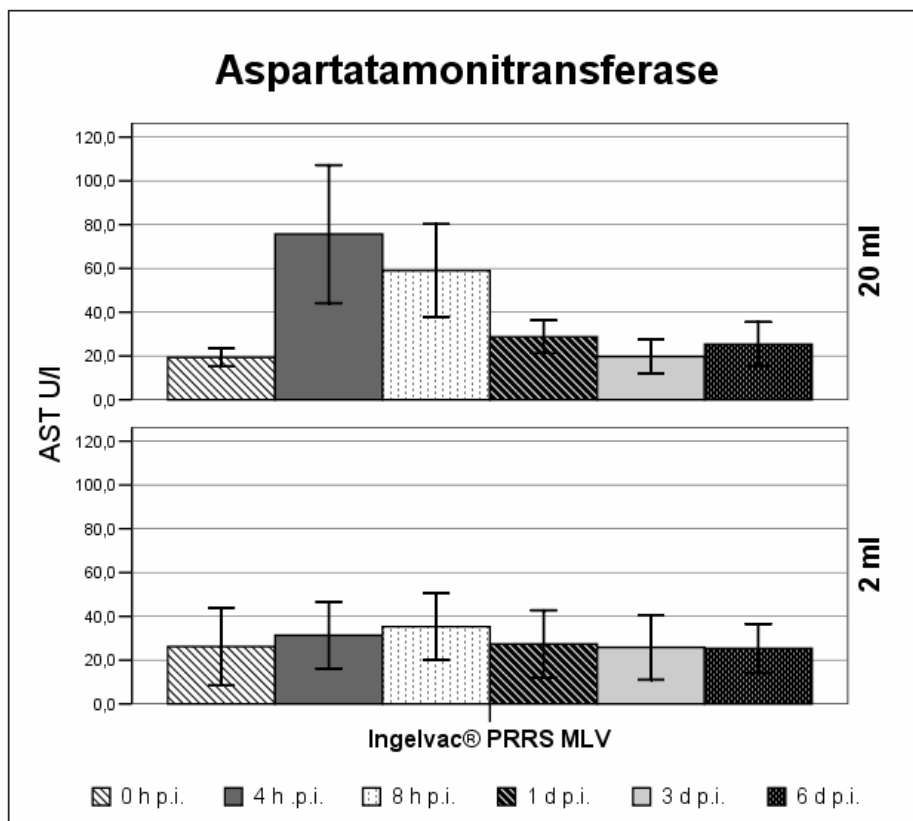


Abbildung 15: Mittlere Aspartataminotransferasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Injektion von Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach den beiden Dosierungen

Tabelle 46: p-Werte im Vergleich der mittleren Aspartataminotransferasewerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme getrennt nach den beiden Dosierungen

Aspartataminotransferase		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
		0 h	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3
Absatzferkel	2 ml	0,021	0,093	0,015	0,314	0,859
	20 ml	0,008	0,051	0,008	0,066	0,051

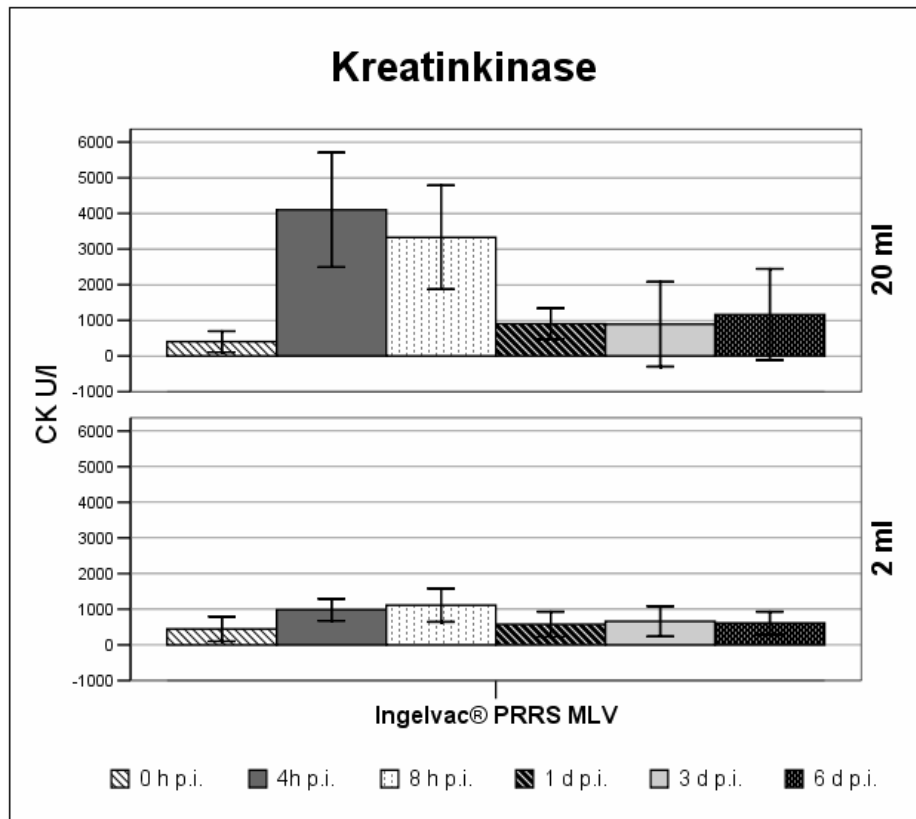


Abbildung 16: Mittlere Kreatinkinasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach den beiden Dosierungen

Tabelle 47: p-Werte im Vergleich der mittleren Kreatinkinasewerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen

Kreatinkinase		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
		0 h	4 h	8 h	Tag 1	Tag 3
Absatzferkel	2 ml	0,008	0,953	0,011	0,260	0,594
	20 ml	0,008	0,008	0,008	0,139	0,051

Tabelle 48: p-Werte der mittleren Leukozytenzahl, Kreatinkinase-, Aspartataminotransferase-Konzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 bzw. 4 h, 8 h, Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den beiden Dosierungen

Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		Basalwert				
		4 h	8 h	Tag 1	Tag 3	Tag 6
Leukozyten	2 ml 20 ml			0,401	0,251	0,453
AST	2 ml 20 ml	0,002	0,019	0,058	0,791	0,354
CK	2 ml 20 ml	0,004	0,005	0,102	0,402	0,200

4.2 Ergebnisse der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen

4.2.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle

4.2.1.1 Antibiotika

Bei Saugferkeln war vier Stunden p.i. von Terramycin® 100 (0,2 ml/kg) eine leichte bis geringgradige Verfärbung der Haut, Erwärmung und Konsistenzänderung an der Injektionsstelle zu beobachten. Die Veränderungen hatten zum Teil eine maximale Längsausdehnung von 1,5 cm und waren auch noch vier Tage nach der Applikation wahrzunehmen. Eine leichte Umfangsvermehrung konnte nur einen Tag lang registriert werden. Nach einer einmaligen Injektion von Draxxin® (0,025 ml/kg) zeigten Saugferkel vier Stunden nach der Applikation eine leichte Erwärmung, Verfärbung der Haut und Umfangsvermehrung. Das maximale Ausmaß betrug bis zu 1 cm. Die Konsistenz war nur bei einem Tier mittelgradig verändert. Die Befunde konnten bis zum dritten Tag nach der Behandlung erhoben werden.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es acht Stunden p.i. bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“, einen Tag p.i. bei „Veränderungen in cm“ sowie einen und zwei Tage p.i. bei „Konsistenz“.

Absatzferkel hatten eine geringgradige Erwärmung, eine leichte Umfangsvermehrung (2 von 9 Tieren) und Verfärbung der Haut, sowie eine bis zu mittelgradig derbere Konsistenz an der Applikationsstelle vier Stunden nach der Injektion von Terramycin® 100 (0,2 ml/kg). Die Veränderungen hatten ein Ausmaß von bis zu 5 cm (2 von 9 Tieren) und waren nach drei Tagen p.i. nicht mehr zu erkennen.

Auch vier Stunden nach der Verabreichung von Draxxin® (0,025 ml/kg) zeigten Absatzferkel eine geringgradige Erwärmung, eine leichte Umfangsvermehrung (1 von 9 Tieren) und Verfärbung der Haut. Palpatorisch war die Konsistenz geringgradig derb und die klinischen Symptome hatten ein Ausmaß von bis zu 2 cm (maximales Längenausmaß). Ein Tier hatte bis zum sechsten Untersuchungstag eine leichte derbere Konsistenz mit einem Ausmaß von 1 cm an der Injektionsstelle.

In dieser Altersgruppe ergaben sich signifikante Unterschiede für das Beurteilungskriterium „Veränderung in cm“ zu den Untersuchungszeitpunkten acht Stunden, einen und zwei Tage p.i..

Weder Umfangsvermehrung, noch Verfärbung der Haut oder Erwärmung an der Injektionsstelle waren in der Gruppe „Masttiere/Sau“ bei der ersten Untersuchung (4 h p.i.) nach der Injektion von Draxxin® (0,025 ml/kg) zu beobachten. Die Konsistenz war in einer maximalen Länge von 3 cm geringgradig verändert. Einen Tag nach der Behandlung mit Draxxin® (0,025 ml/kg) war eine geringgradige Erwärmung (4 von 9 Tieren) fühlbar und bei einigen Tieren breiteten sich die Veränderungen auf eine Länge von bis zu 5 cm aus. Die geringgradige Erwärmung (4 von 9 Tieren) und eine leicht derbe Konsistenz (2 von 9 Tieren) waren auch noch am sechsten Tag p.i. nachzuweisen. Tiere der selben Altersgruppe (Masttiere/Sau) zeigten vier Stunden nach einer intramuskulären Anwendung von Terramycin® 100 (0,2 ml/kg) eine geringgradige Erwärmung, Verfärbung der Haut und eine bis zu mittelgradige Umfangsvermehrung sowie eine teilweise bis zu hochgradig derbe Konsistenz der Injektionsstelle. Diese Veränderungen hatten ein maximales Ausmaß von bis zu 12 cm und sie betrug bis Versuchsende (6 Tage p.i.) zum Teil immer noch 8 cm (2 von 9 Tieren).

Hochsignifikante Unterschiede waren bei der Altersgruppe „Masttier/Sau“ vier und acht Stunden p.i. bei den Parametern „Erwärmung“, „Konsistenz“ und „Verfärbung der Haut“, ebenso wie acht Stunden p.i. bei „Veränderung in cm“ zu sehen. Signifikant waren sie einen Tag p.i. bei der Beurteilung der „Erwärmung“, „Konsistenz“ und „Umfangsvermehrung“. Ebenfalls zeigten sich Signifikanzen zwei und drei Tage nach der Injektion für die Kriterien „Verfärbung der Haut“ und „Umfangsvermehrung“, welche auch vier und acht Stunden p.i. signifikant waren. Außerdem gab es bezüglich der „Veränderung in cm“ vier Stunden p.i. sowie an Tag drei, vier und fünf der Untersuchung einen signifikanten Unterschied.

Alle Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle für die einzelnen Parameter mit den zugehörigen Signifikanzen sind in den Tabellen 68 bis 82 im Anhang dargestellt.

4.2.1.2 Mykoplasmenimpfstoffe

Es zeigte sich bei Saugferkeln vier Stunden nach einer intramuskulären Injektion von 2 ml Stellamune[®] Mycoplasma eine leicht derbe Konsistenz sowie Erwärmung und eine teils geringgradige Verfärbung der Haut an der Injektionsstelle. Die Veränderungen konnten bis zum vierten Tag p.i. beobachtet werden und hatten eine maximale Ausdehnung von bis zu 3 cm (2 von 9 Tieren), waren aber meistens 1 cm groß.

In der Dosierung von 4 ml war vier Stunden p.i. eine andeutungsweise bis geringgradige Erwärmung und Konsistenzänderung zu palpieren. Die Haut war teilweise geringgradig gerötet und die Veränderung hatte ein Ausmaß von überwiegend 0,5 cm, bei einigen Tieren auch bis zu 3 cm (2 von 9 Tieren). In der Versuchsgruppe „Saugferkel 4 ml“ konnte bei einem Tier acht Stunden p.i. eine leichte Umfangsvermehrung an der Injektionsstelle festgestellt werden. Bei dieser Behandlungsgruppe konnten ab dem vierten Tag p.i. keine pathologischen Befunde mehr erhoben werden.

Nach der i.m. Applikation von 2 ml Suvaxyn[®] M.hyo traten bei Saugferkeln eine andeutungsweise bis geringgradige Erwärmung und Veränderung der Konsistenz sowie eine geringgradige Verfärbung der Haut auf. Das Ausmaß der klinischen Symptome betrug meistens 0,5 cm, bei einigen Tieren auch bis zu 2 cm. Eine Veränderung von bis zu 3 cm sah man nach der Verabreichung von 4 ml Suvaxyn[®] M.hyo. Dabei war die Haut bis zu mittelgradig verfärbt und auch die Parameter „Wärme“ und „Konsistenz“ waren bis zu mittelgradig verändert. Die vermehrte Wärme an der Injektionsstelle konnte bei 2 Tieren auch noch sechs Tage p.i. festgestellt werden. Die Abweichungen der Konsistenz und der Farbe waren bis zum 4. Tag p.i. nachweisbar.

Signifikante Unterschiede ergaben sich beim Vergleich zwischen 2 ml und 4 ml Stellamune[®] Mycoplasma bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ vier und acht Stunden p.i. und für „Wärme“ acht Stunden p.i. Ebenfalls signifikante Unterschiede konnten am zweiten Tag p.i. bei dem Impfstoff Suvaxyn[®] M.hyo für

„Veränderung in cm“, „Wärme“, „Konsistenz“ und „Verfärbung der Haut“ festgestellt werden. Im Vergleich zwischen den beiden Mykoplasmenimpfstoffen bei gleicher Dosierung ist bei 2 ml eine Signifikanz am ersten Tag p.i. bezüglich der „Verfärbung der Haut“ zu sehen. In der höheren Dosierung von 4 ml ergaben sich signifikante Werte für „Wärme“ am Tag eins p.i., für „Konsistenz“ am Tag eins, zwei, drei p.i., für „Verfärbung der Haut“ vier Stunden p.i., acht Stunden p.i. und einen Tag p.i., sowie vier Stunden p.i., einen, zwei und drei Tage p.i. für den Parameter „Veränderung in cm“.

In der Altersgruppe Absatzferkel waren nach der Verabreichung von 2 ml Stellamune® Mycoplasma vier Stunden p.i. Veränderungen bis zu 3 cm mit leichter „Verfärbung der Haut“ (3 von 9 Tieren) und einer geringgradigen Erwärmung und Konsistenzänderung zu beobachten. Ein Tier zeigte vier Stunden p.i. eine leichte „Umfangsvermehrung“. Ähnliche klinische Symptome wurden bei der Dosierung von 4 ml gesehen. Hier war die Verfärbung der Haut jedoch zum Teil geringgradig und sie war ebenso wie bei der Dosis von 2 ml bis zum vierten Tag p.i. zu registrieren.

Nach der Injektion von 2 ml Suvaxyn® M.hyo war ein bis zu 2 cm großer Bereich um die Injektionsstelle geringgradig in „Konsistenz“, „Farbe“ und „Wärme“ verändert. Die Abweichung der „Wärme“ und „Farbe“ war bei einem Tier bis zu Versuchsende am sechsten Tag p.i. wahrzunehmen. Die Reaktion nach 4 ml dieses Impfstoffes äußerte sich vier Stunden p.i. in einer bis zu mittelgradigen Erwärmung sowie einer geringgradig derben Konsistenz und „Verfärbung der Haut“. Das Ausmaß betrug bis zu 4 cm.

Eine bis zu mittelgradige „Umfangsvermehrung“, Konsistenzänderung, „Verfärbung der Haut“ und Erwärmung in einer Größe von überwiegend (7 von 9 Tieren) 0,5 cm, verursachte die i.m. Gabe von 1 ml M⁺PAC®. Auch die Injektion von 2 ml M⁺PAC® führte zu einer mittelgradigen Erwärmung, „Umfangsvermehrung“ und derben Konsistenz. Die „Verfärbung der Haut“ war nur geringgradig und die Befunde hatten ein Ausmaß von bis zu 2 cm. Die statistische Berechnung zeigte Signifikanzen im Vergleich der Medikamente bei gleicher Dosierung bezüglich der Impfstoffe M⁺PAC® und Suvaxyn® M.hyo (2 ml) für die Parameter „Wärme“ acht Stunden p.i. sowie Umfangsvermehrung vier und acht Stunden p.i. In der Dosierung 4 ml wurden bei Stellamune® Mycoplasma und Suvaxyn® M.hyo (Altersgruppe Absatzferkel) signifikante Werte vier Stunden p.i., acht Stunden p.i. und einen Tag p.i. für das

Beurteilungskriterium „Veränderung in cm“ und für „Wärme“ vier und acht Stunden p.i. festgestellt. Im Vergleich Stellamune[®] Mycoplasma und M⁺PAC[®] (2 ml) ergaben sich vier und acht Stunden p.i. Signifikanzen für die „Umfangsvermehrung“ und einen Tag p.i. für „Konsistenz“.

Im Anhang sind alle Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle mit den zugehörigen p-Werten in den Tabellen 83 bis 102 zusammengefasst.

4.2.1.3 Ingelvac[®] PRRS MLV

Das Präparat Ingelvac[®] PRRS MLV verursachte in der Dosierung 2 ml Veränderungen bis zu einem maximalen Längenausmaß von 3 cm. An der Injektionsstelle konnte vier Stunden p.i. überwiegend eine leichte Erwärmung, eine andeutungsweise bis geringgradig derbere Konsistenz sowie eine bis zu geringgradige Verfärbung der Haut beobachtet werden. Die Erwärmung und die Veränderungen der Konsistenz waren bis zum dritten Tag p.i. fühlbar, die Verfärbung der Haut war nur bis zum zweiten Tag p.i. wahrzunehmen.

In der zehnfachen Überdosierung (20 ml) waren die Veränderungen bis zu 5 cm groß. Die Tiere zeigten vier Stunden p.i. eine bis zu geringgradige Erwärmung sowie Verfärbung der Haut und eine leichte bis mittelgradige Konsistenzänderung an der Injektionsstelle. Außerdem hatten einige Tiere (4 von 9 Tieren) teilweise eine mittelgradige Umfangsvermehrung, die bei zwei Tieren auch noch am sechsten Tag p.i. vorhanden war.

Zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung konnte für einen der beurteilten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen 2 ml und 20 ml festgestellt werden. Aus den Tabellen 103 bis 107 können alle Ergebnisse von der Untersuchung der Injektionsstelle entnommen werden.

4.2.2 Makroskopische Befunde

4.2.2.1 Antibiotika

Die meisten Saugferkel (7 von 9 Tieren) zeigten sechs Tage p.i. von Terramycin[®] 100 keine Gewebsalteration an der Injektionsstelle. Jedoch war bei einigen Tieren (4 von 9 Tieren) eine leichte bis geringgradige Blutung mit einer maximalen Ausdehnung von bis zu 0,5 cm zu sehen. Nach der Injektion von Draxxin[®] konnte bei Tieren

derselben Altersgruppe eine gering- bis mittelgradige Blutung mit einer maximalen Ausdehnung von überwiegend bis zu 0,5 cm auf der Querschnittsfläche festgestellt werden.

Eine meist leichte Blutung und kaum Gewebsalteration mit einer maximalen Ausdehnung von bis zu 0,5 cm wurde bei Absatzferkeln sechs Tage nach der Behandlung mit Terramycin® 100 gefunden. Nach der Verabreichung von Draxxin® reagierten Absatzferkel mit zum Teil hochgradigen Blutungen (2 von 9 Tieren) sowie Gewebsalteration, die größere Bezirke umfasste und eine maximale Längsausdehnung von bis zu 5 cm hatte.

Bei Masttieren bzw. Sauen bewirkte eine einmalige Applikation von Terramycin® 100 größten Teils eine geringgradige Blutung, kaum Gewebsalteration und nur bei einem Tier eine Ausdehnung von mehr als 5 cm. Dagegen zeigten alle Masttiere oder Sauen nach einer i.m. Injektion von Draxxin® eine hochgradige Blutung (Abbildung 24) und eine Gewebsalteration, die größere Bezirke einschloss. Die maximale Ausdehnung war immer größer als 5 cm.

Bei keinem der untersuchten Schweine konnten Ödeme beobachtet werden. Arzneimittelreste sah man nur bei Terramycin® 100 in der Altersgruppe Masttier/Sau (Abbildung 23). Die Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Terramycin® 100 und Draxxin® ist getrennt nach Altersgruppen in Tabelle 49 bis 51 bzw. Abbildung 17 bis 19 aufgeführt. p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle sind in Tabelle 52 und 53 zusammengefasst.

Tabelle 49: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Blutung							
Alter	Medikament		0	1	2	3	4
Saugferkel	Terramycin®	n	5	3	1	0	0
	Draxxin®	n	0	1	6	2	0
Absatzferkel	Terramycin®	n	0	7	1	1	0
	Draxxin®	n	0	0	5	2	2
Masttier/Sau	Terramycin®	n	0	3	5	1	0
	Draxxin®	n	0	0	0	0	9

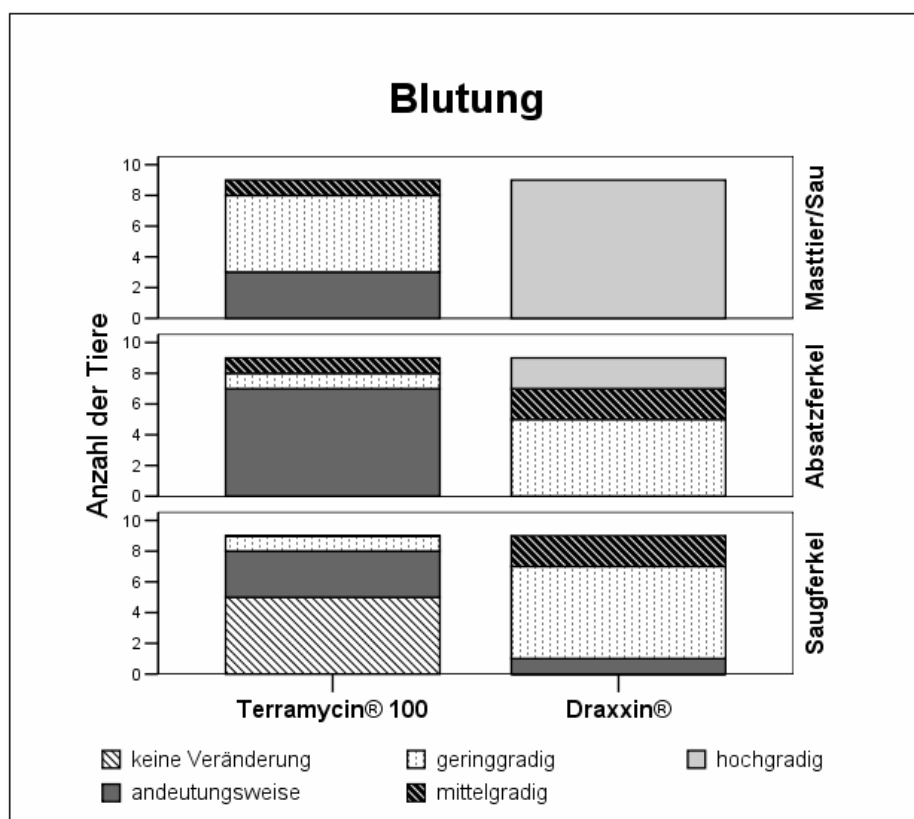


Abbildung 17: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Tabelle 50: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

		Gewebsalteration				
Alter	Medikament	n	0	1	2	3
Saugferkel	Terramycin®	n	7	1	1	0
	Draxxin®	n	8	0	1	0
Absatzferkel	Terramycin®	n	6	2	1	0
	Draxxin®	n	3	3	1	2
Masttier/Sau	Terramycin®	n	6	3	0	0
	Draxxin®	n	0	0	0	9

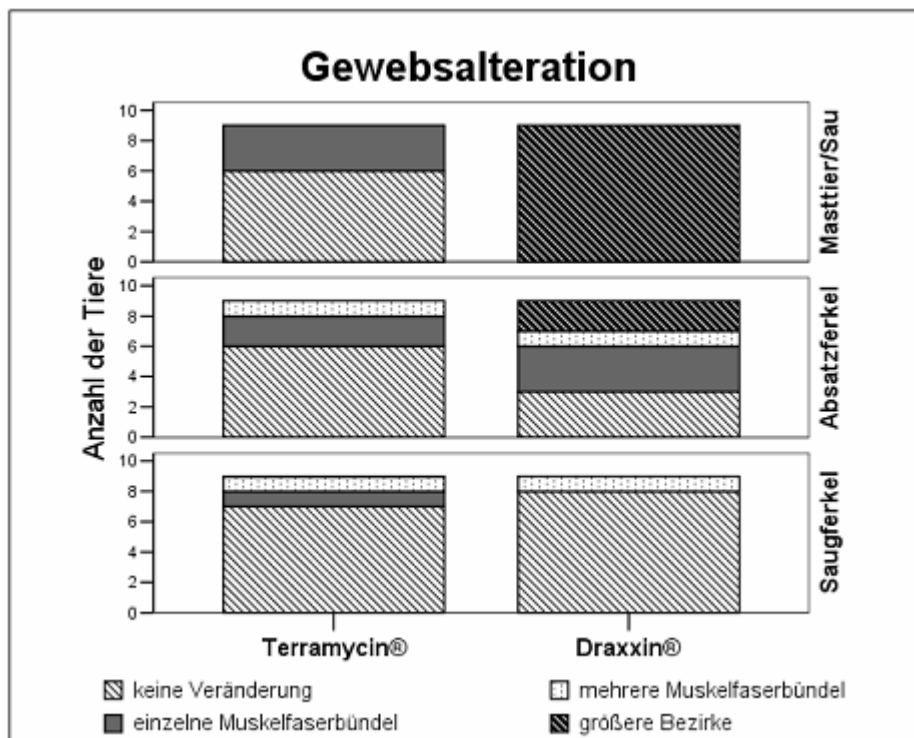


Abbildung 18: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Tabelle 51: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Ausdehnung						
Alter	Medikament		0	1	2	3
Saugferkel	Terramycin®	n	5	4	0	0
	Draxxin®	n	0	8	1	0
Absatzferkel	Terramycin®	n	0	8	1	0
	Draxxin®	n	0	6	3	0
Masttier/Sau	Terramycin®	n	0	2	6	1
	Draxxin®	n	0	0	0	9

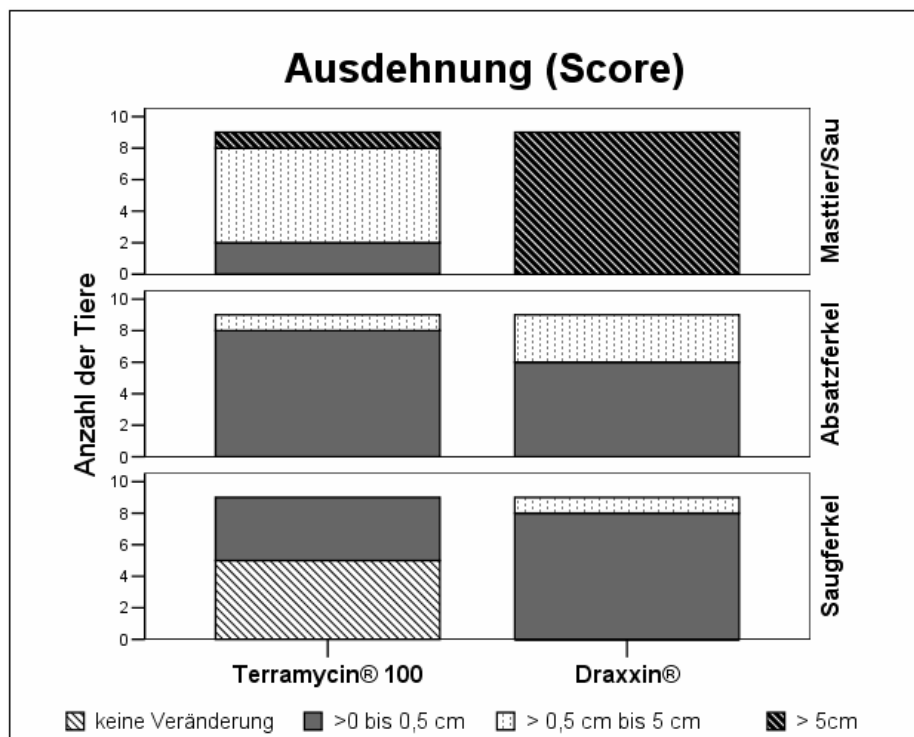


Abbildung 19: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen

Saugferkel

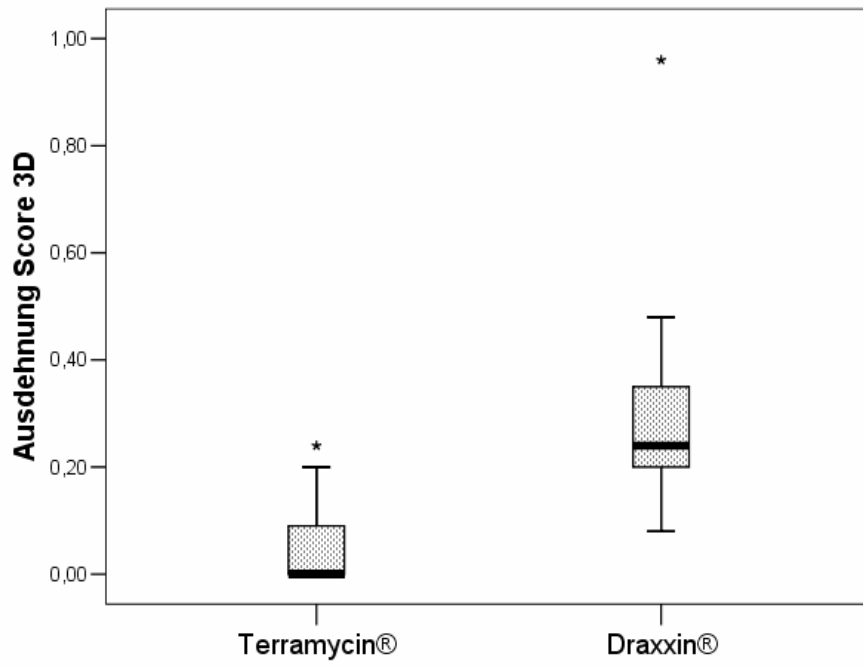


Abbildung 20: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Terramycin® 100 und Draxxin® bei Saugferkeln

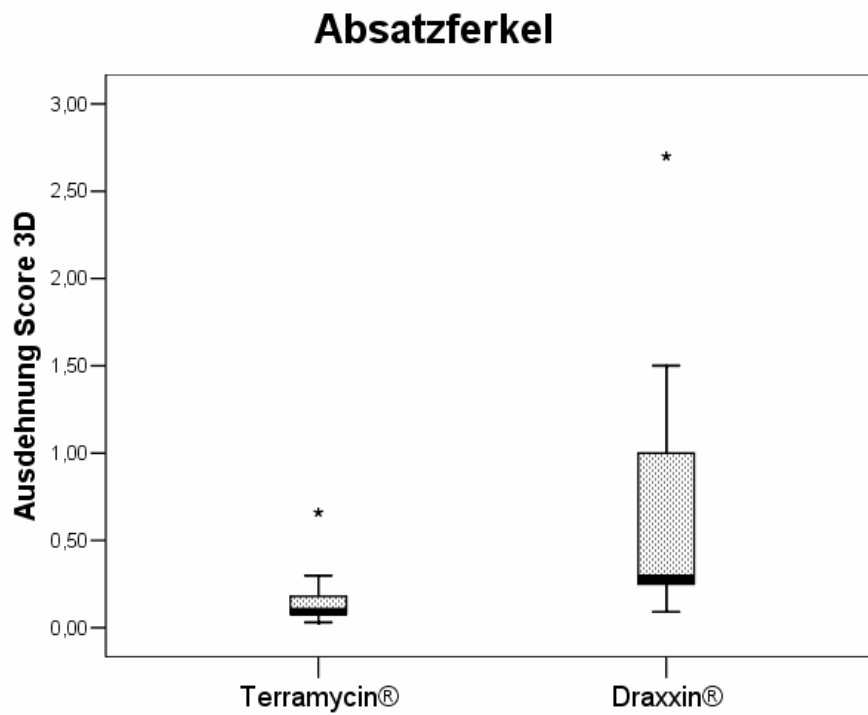


Abbildung 21: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Terramycin® 100 und Draxxin® bei Absatzferkeln

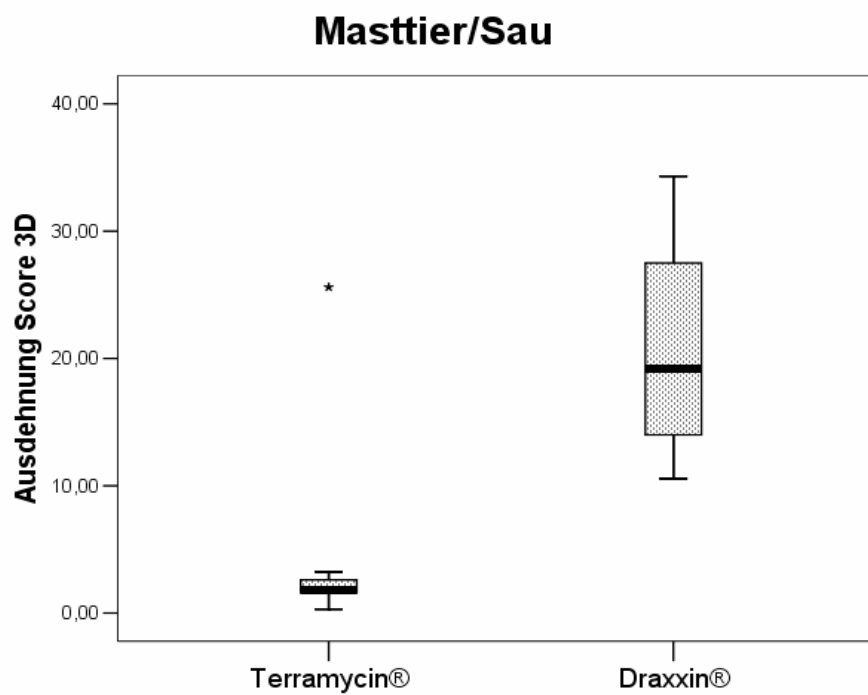


Abbildung 22: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Terramycin® 100 und Draxxin® bei der Altersgruppe „Masttier/Sau“

Tabelle 52: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Terramycin® 100 und Draxxin®

Makroskopische Untersuchung				
Alter	Blutung	Gewebs- alteration	Ausdehnung Score	Ausdehnung Score 3D
Saugferkel	0,005	1,000	0,029	0,004
Absatzferkel	0,003	0,585	0,576	0,017
Masttier/Sau	0,000	0,000	0,000	0,002

Tabelle 53: p-Werte des Ausdehnung Scores 3D bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen den einzelnen Altersgruppen für Terramycin® 100 und Draxxin®

Ausdehnung Score 3D			
Medikament	Saugferkel Absatzferkel	Saugferkel Masttier/Sau	Absatzferkel Masttier/Sau
Terramycin®	0,049	0,000	0,001
Draxxin®	0,200	0,000	0,000



Abbildung 23: Makroskopisches Bild bei einem Masttier 6 Tage nach der Injektion von Terramycin® 100 (0,2 ml/kg): Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Arzneimittelreste (gelbe Verfärbung) zwischen Muskulatur und Unterhautfettgewebe



Abbildung 24: Makroskopisches Bild bei einem Masttier 6 Tage nach der Injektion von Draxxin® (0,025 ml/kg): Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Ausgeprägte Blutung und Gewebsalteration in der Muskulatur

4.2.2.2 Mykoplasmenimpfstoffe

Die meisten Saugferkel (7 von 9 Tieren) zeigten nach der Injektion von 2 ml bzw. 4 ml Stellamune® Mycoplasma keine Blutung sechs Tage p.i. und nur eine gering ausgeprägte Gewebsalteration an der Injektionsstelle (Abbildung 29). Bei diesen beiden Versuchsgruppen betrug die maximale Ausdehnung der Veränderungen überwiegend bis zu 0,5 cm. Nur ein Tier zeigte nach der Injektion von 4 ml Stellamune® Mycoplasma Veränderungen bis zu 5 cm (maximale Längenausdehnung).

Die Applikation von Suvaxyn® M.hyo verursachte in der Dosierung von 2 ml bei den meisten Tieren (7 von 9 Tieren) keine Blutung und eine leichte bis geringgradige Gewebsalteration mit einer maximalen Ausdehnung bis zu 5 cm. Bei einem Saugferkel war jedoch eine hochgradige Blutung und eine Gewebsalteration, die größere Bezirke umfasste mit einer maximalen Ausdehnung von bis zu 5 cm zu sehen. Eine zum Teil hochgradige Blutung (2 von 9 Tieren) sowie eine maximale Ausdehnung von bis zu 5 cm und eine Gewebsalteration teils größerer Bezirke verursachte die Injektion von 4 ml dieses Mykoplasmenimpfstoffes (Abbildung 30).

Bei Absatzferkeln konnte man sechs Tage nach einer Impfung mit Stellamune® Mycoplasma in beiden Dosierungen meist keine Blutung an der Injektionsstelle sehen. Die Befunde waren überwiegend bis zu 0,5 cm (maximale Längenausdehnung) und umfassten größtenteils nur einzelne Muskelfaserbündel. Der Impfstoff Suvaxyn® M.hyo verursachte in beiden Dosierungen Veränderungen bis zu mehr als 5 cm (maximale Längenausdehnung). Dabei waren mehrere Muskelfaserbündel, zum Teil auch größere Bezirke der Muskelquerschnitte, betroffen. In der Dosierung von 2 ml traten bis zu mittelgradige und in dem größeren Volumen von 4 ml bis zu hochgradige Blutungen (4 von 9 Tieren) an der Injektionsstelle auf. Sowohl nach der Injektion von 1 ml, als auch von 2 ml M⁺PAC® wurde eine bis zu mittelgradige Blutung beobachtet. Mehrere Muskelfaserbündel waren bei 1 ml verändert, bei 2 ml teilweise (4 von 9 Tieren) sogar größere Bezirke der Muskelfaserquerschnitte. Die maximale Ausdehnung der Veränderungen betrug bei der geringeren Menge (1 ml) überwiegend bis zu 5 cm und bei 2 ml zum Teil mehr als 5 cm (Abbildung 31).

Ödeme sowie Arzneimittelreste konnten nicht festgestellt werden. Alle Ergebnisse mit den zugehörigen p-Werten sind in den Abbildungen 25 bis 28 und Tabellen 54 bis 63 dargestellt.

Tabelle 54: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo und M⁺PAC[®] getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

Blutung								
Alter	Medikament	Dosis		0	1	2	3	4
Saugferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	n	7	2	0	0	0
		4 ml	n	6	3	0	0	0
	Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	n	7	0	1	0	1
		4 ml	n	4	2	0	1	2
Absatzferkel	Stellamune [®] Mycoplasma	2 ml	n	7	1	1	0	0
		4 ml	n	6	2	1	0	0
	Suvaxyn [®] M.hyo	2 ml	n	3	2	3	1	0
		4 ml	n	3	0	1	1	4
	M ⁺ PAC [®]	1 ml	n	6	1	1	1	0
		2 ml	n	4	0	3	2	0

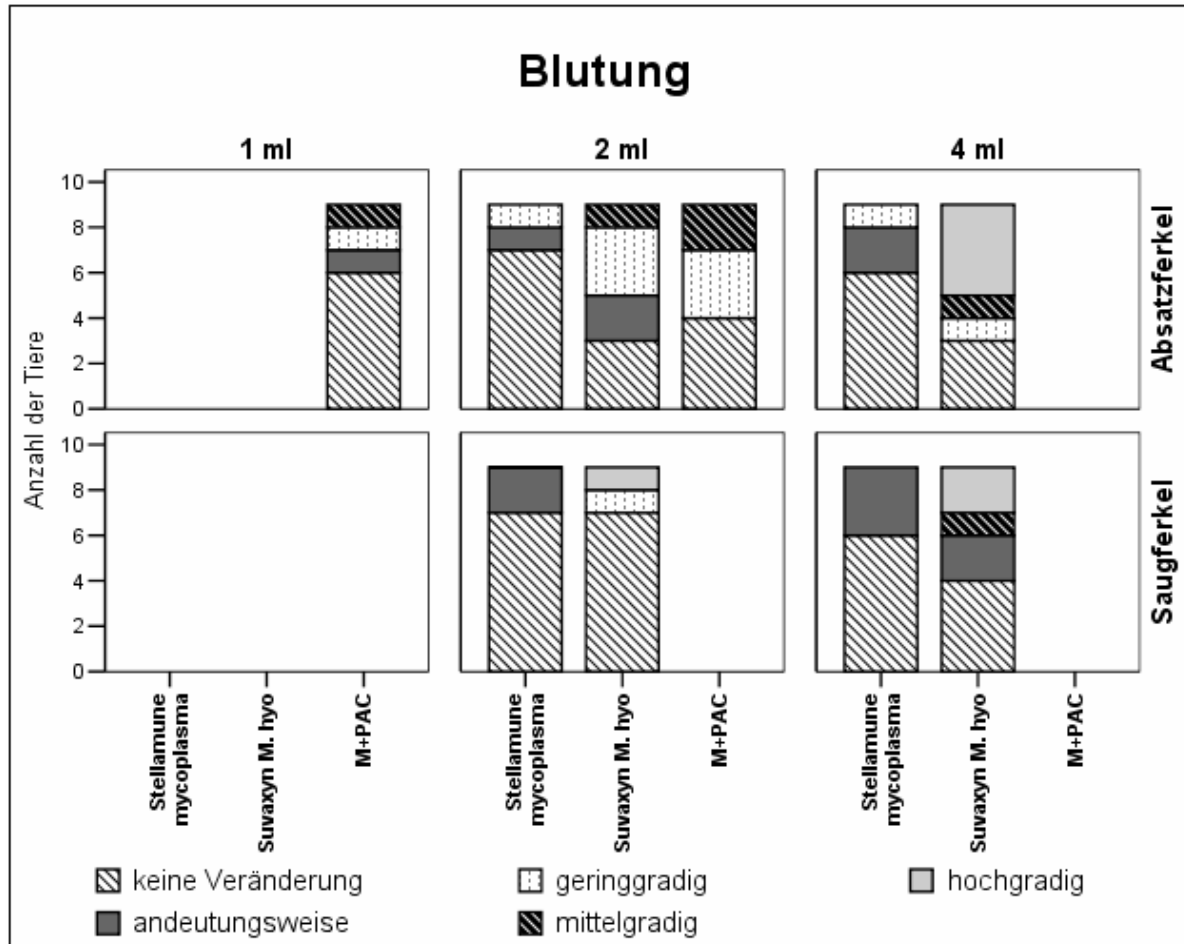


Abbildung 25: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo und M+PAC[®] getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

Tabelle 55: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M⁺PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

		Gewebsalteration					
Alter	Medikament	Dosis		0	1	2	3
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	n	5	3	1	0
		4 ml	n	5	4	0	0
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	n	4	2	2	1
		4 ml	n	0	1	6	2
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	n	2	6	1	0
		4 ml	n	1	7	1	0
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	n	1	5	1	2
		4 ml	n	0	2	4	3
	M ⁺ PAC®	1 ml	n	0	4	5	0
		2 ml	n	0	0	5	4

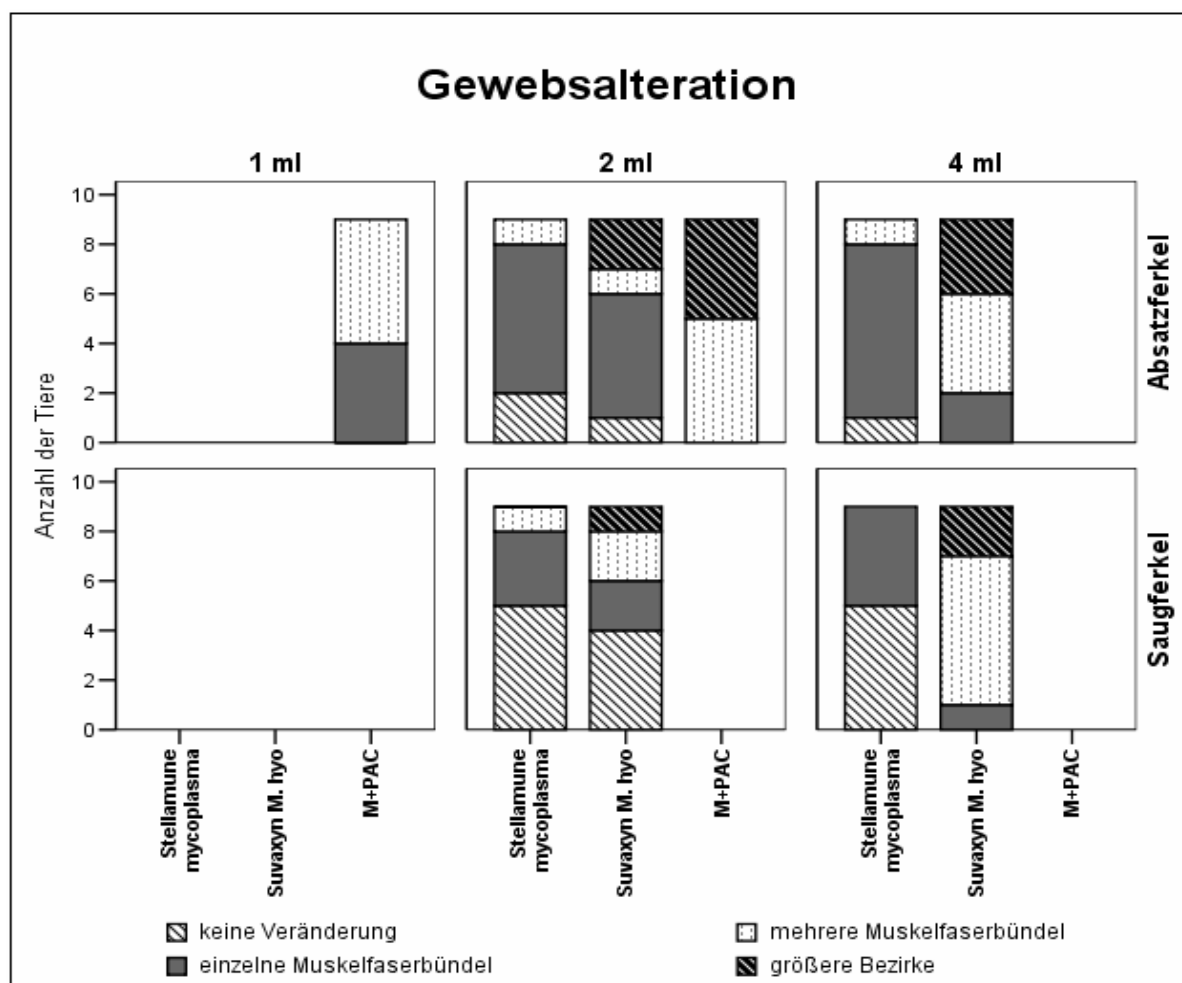


Abbildung 26: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M⁺PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

Tabelle 56: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für die Impfstoffe Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M⁺PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

Ausdehnung							
Alter	Medikament	Dosis		0	1	2	3
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	n	4	5	0	0
		4 ml	n	4	4	1	0
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	n	4	2	3	0
		4 ml	n	0	1	8	0
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	2 ml	n	2	5	2	0
		4 ml	n	0	6	3	0
	Suvaxyn® M.hyo	2 ml	n	0	4	3	2
		4 ml	n	0	1	5	3
	M ⁺ PAC®	1 ml	n	0	2	7	0
		2 ml	n	0	1	3	5

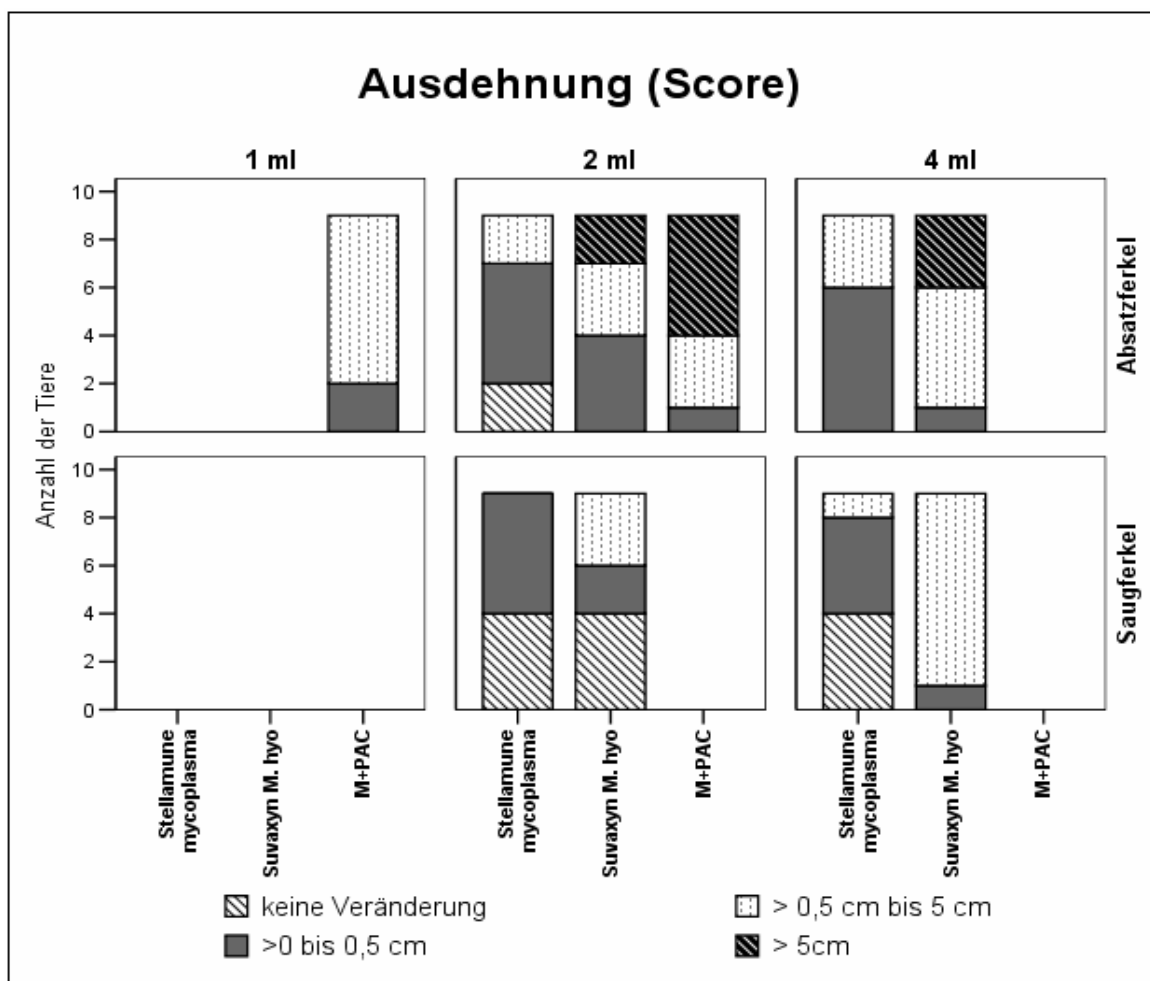


Abbildung 27: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M⁺PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

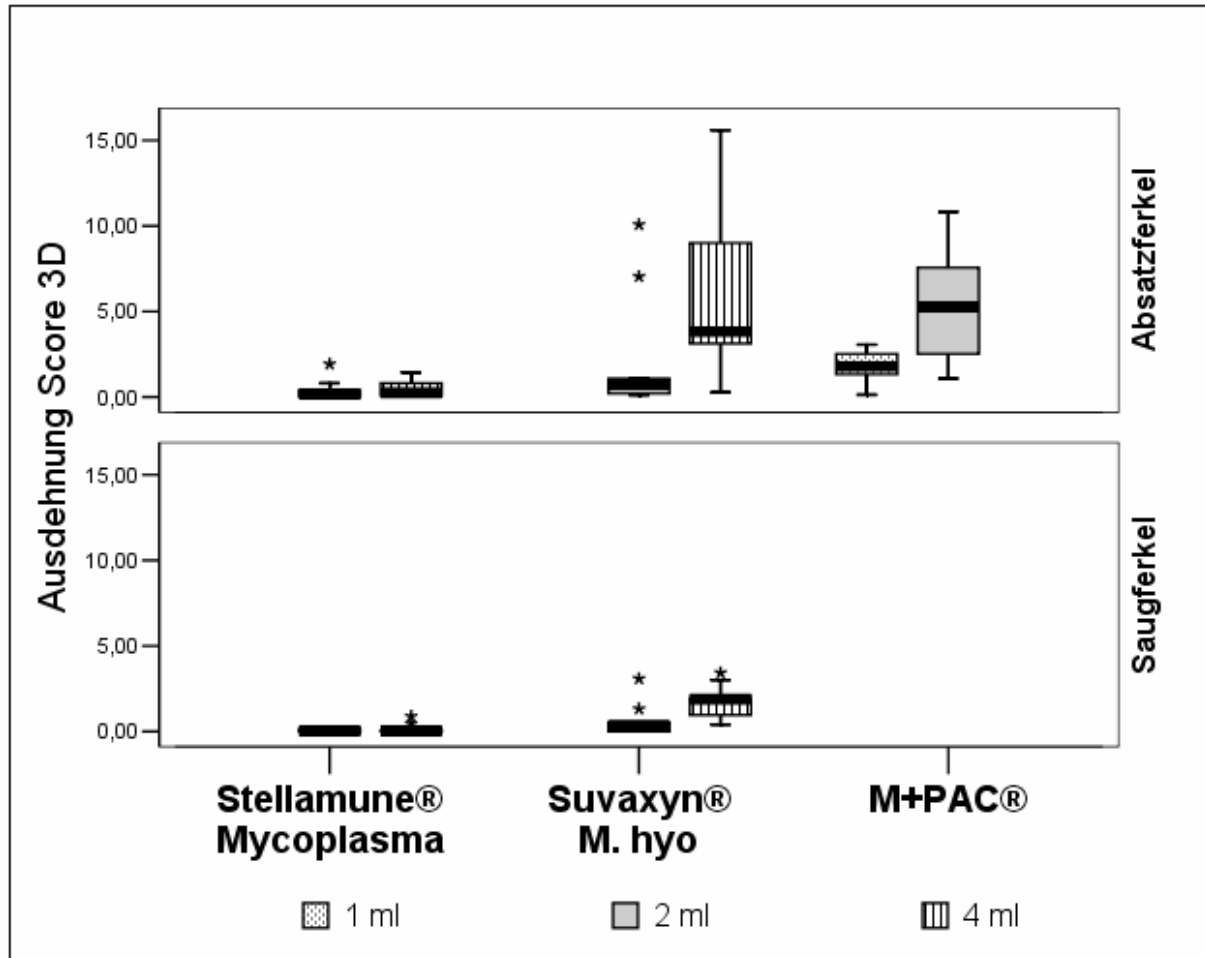


Abbildung 28: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3 D“ für Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M+PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen

Tabelle 57: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Stellamune® Mycoplasma und Suvaxyn® M.hyo bei Saugferkeln und zwischen Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M⁺PAC® bei Absatzferkeln in einer Dosierung von 2 ml

Makroskopische Untersuchung					
2 ml		Blutung	Gewebs- alteration	Ausdehnung Score	Ausdehnung Score 3D
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,471	1,000	0,157	0,248
	Suvaxyn® M.hyo				
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,326	0,772	0,378	0,112
	Suvaxyn® M.hyo				
	Stellamune® Mycoplasma	0,164	0,001	0,019	0,001
	M ⁺ PAC®				
	Suvaxyn® M.hyo	0,698	0,025	0,259	0,022
	M ⁺ PAC®				

Tabelle 58: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Stellamune® Mycoplasma und Suvaxyn® M.hyo bei Saugferkeln und Absatzferkeln in einer Dosierung von 4 ml

Makroskopische Untersuchung					
4 ml		Blutung	Gewebs- alteration	Ausdehnung Score	Ausdehnung Score 3D
Saugferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,516	0,000	0,003	0,001
	Suvaxyn® M.hyo				
Absatzferkel	Stellamune® Mycoplasma	0,055	0,028	0,032	0,001
	Suvaxyn® M.hyo				

Tabelle 59: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen der Dosierung 2 ml und 4 ml getrennt nach Saugferkel und Absatzferkel für Stellamune® Mycoplasma

Makroskopische Untersuchung					
Stellamune® Mycoplasma		Blutung	Gewebs- alteration	Ausdehnung Score	Ausdehnung Score 3D
Saugferkel	2 ml	1,000	1,000	1,000	1,000
	4 ml				
Absatzferkel	2 ml	1,000	1,000	0,620	0,565
	4 ml				

Tabelle 60: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen der Dosierung 2 ml und 4 ml getrennt nach Altersgruppen (Saugferkel und Absatzferkel) für Suvaxyn® M.hyo

Makroskopische Untersuchung					
Suvaxyn® M.hyo		Blutung	Gewebs- alteration	Ausdehnung Score	Ausdehnung Score 3D
Saugferkel	2 ml	0,348	0,095	0,042	0,019
	4 ml				
Absatzferkel	2 ml	0,125	0,338	0,482	0,038
	4 ml				

Tabelle 61: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen der Dosierung 1 ml und 2 ml für den Impfstoff M⁺PAC®

Makroskopische Untersuchung					
M ⁺ PAC®		Blutung	Gewebs- alteration	Ausdehnung Score	Ausdehnung Score 3D
Absatzferkel	1 ml	0,534	0,026	0,039	0,019
	2 ml				

Tabelle 62: p-Werte für „Ausdehnung Score 3D“ bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Saugferkeln und Absatzferkeln getrennt nach Dosierungen für die Impfstoffe Stellamune® Mycoplasma und Suvaxyn® M.hyo

Ausdehnung Score 3D		
Medikament		Saugferkel Absatzferkel
Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,079
	4 ml	0,033
Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,198
	4 ml	0,015

Tabelle 63: p-Werte für „Ausdehnung Score 3D“ bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Stellamune® Mycoplasma 2 ml Absatzferkel und M⁺PAC® 2 ml sowie Suvaxyn® M.hyo 2 ml Absatzferkel und M⁺PAC® 2 ml

Ausdehnung Score 3D		
Medikament		M ⁺ PAC® 2 ml
Stellamune® Mycoplasma	2 ml	0,001
Suvaxyn® M.hyo	2 ml	0,022

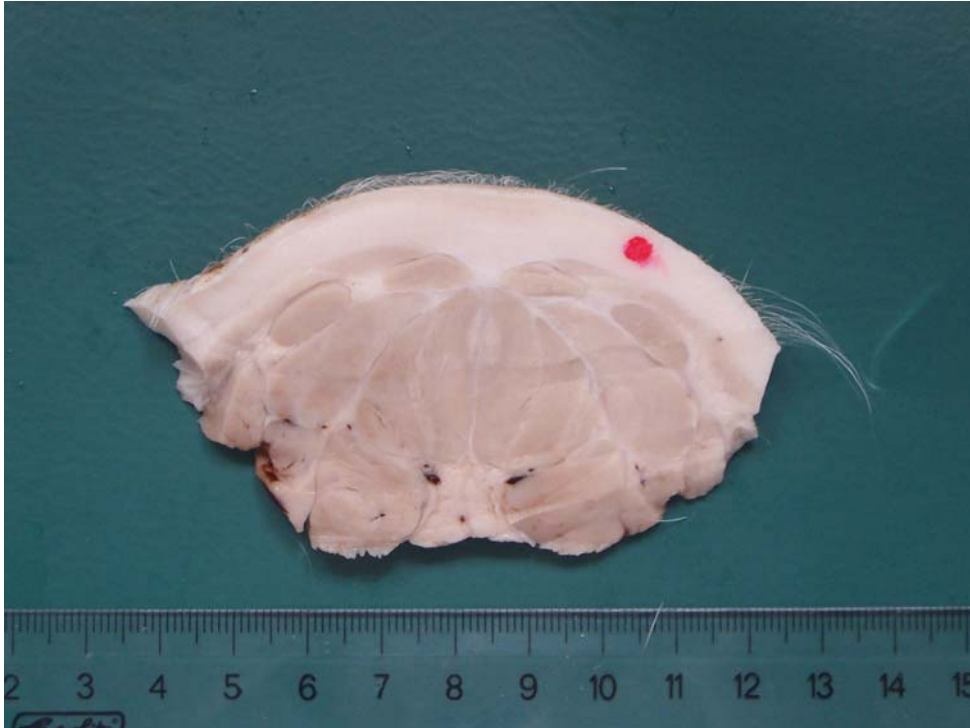


Abbildung 29: Makroskopische Veränderungen 6 Tage nach der Injektion von 4 ml Stellamune® Mycoplasma bei einem Saugferkel: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Geringgradig ausgeprägte Gewebsalteration mit einer maximalen Längenausdehnung von bis zu 0,5 cm

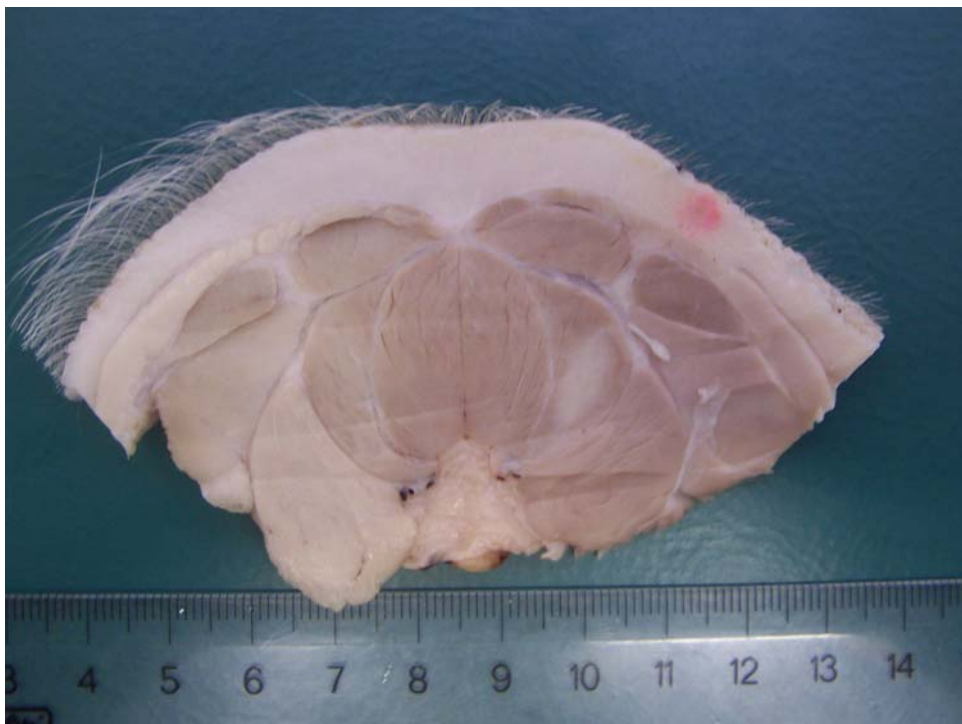


Abbildung 30: Makroskopische Befunde 6 Tage nach der Injektion von 4 ml Suvaxyn® M.hyo bei einem Saugferkel: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Größere Bezirke umfassende Gewebsalteration mit einer maximalen Längenausdehnung von bis zu 5 cm

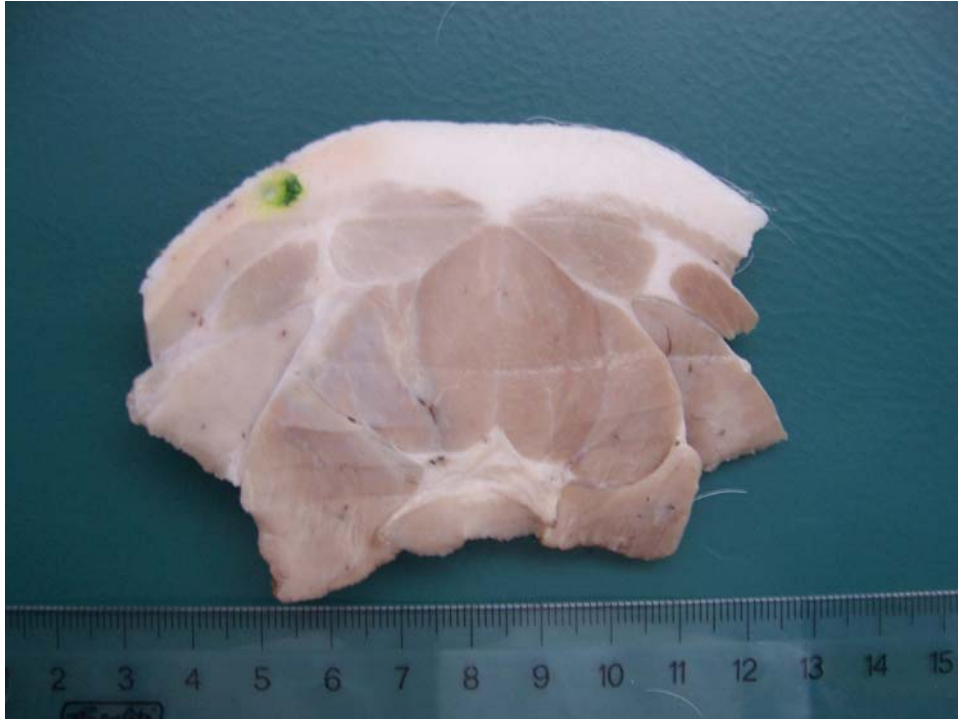


Abbildung 31: Makroskopisches Bild 6 Tage nach der Injektion von 2 ml M⁺PAC[®] bei einem Absatzferkel: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (grüner Punkt). Größere Bezirke umfassende Gewebsalteration mit einer maximalen Längenausdehnung von bis zu 5 cm

4.2.2.3 Ingelvac[®] PRRS MLV

Nach der Injektion von Ingelvac[®] PRRS MLV konnte sowohl bei einer Dosierung von 2 ml als auch von 20 ml eine bis zu geringgradige Blutung bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle sechs Tage p.i. festgestellt werden. Es gab jedoch Unterschiede bei der Ausdehnung der Veränderung und der Gewebsalteration. So hatten die Veränderungen nach der Applikation von 2 ml Ingelvac[®] PRRS MLV ein maximales Ausmaß von bis zu 0,5 cm und es waren nur einzelne Muskelfaserbündel (4 von 9 Tieren) betroffen. Gewebsalterationen ganzer Muskelbezirke und ein zum Teil maximales Ausmaß von mehr als 5 cm konnten nach der Injektion von 20 ml desselben Impfstoffes gesehen werden.

Ödeme oder Arzneimittelreste wurden bei keinem der untersuchten Tiere beobachtet.

Hochsignifikante Unterschiede ergaben sich für die beiden Dosierungen bei den Parametern „Gewebsalteration“, „Ausdehnung Score“ und „Ausdehnung Score 3 D“.

Tabelle 64: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

Blutung							
Alter	Dosierung		0	1	2	3	4
Absatzferkel	2 ml	n	4	0	5	0	0
	20 ml	n	6	2	1	0	0

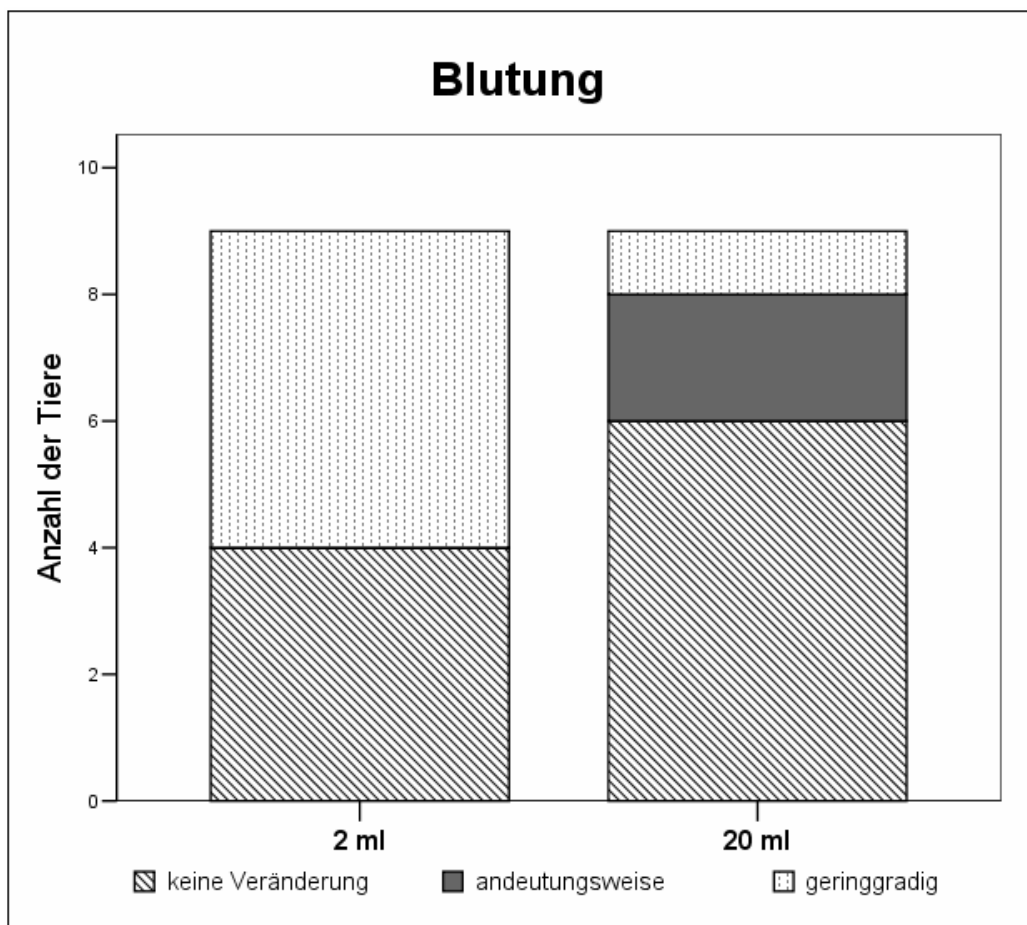


Abbildung 32: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

Tabelle 65: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

Gewebsalteration						
Alter	Dosierung		0	1	2	3
Absatzferkel	2 ml	n	5	4	0	0
	20 ml	n	0	0	6	3

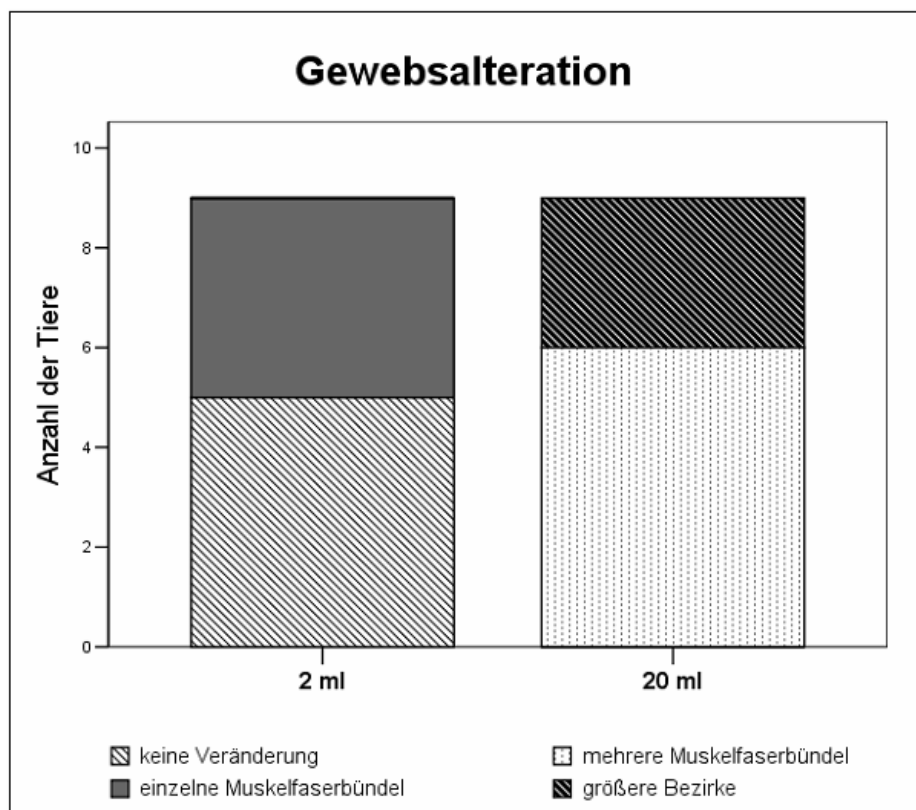


Abbildung 33: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

Tabelle 66: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

Ausdehnung						
Alter	Dosierung		0	1	2	3
Absatzferkel	2 ml	n	0	9	0	0
	20 ml	n	0	0	7	2

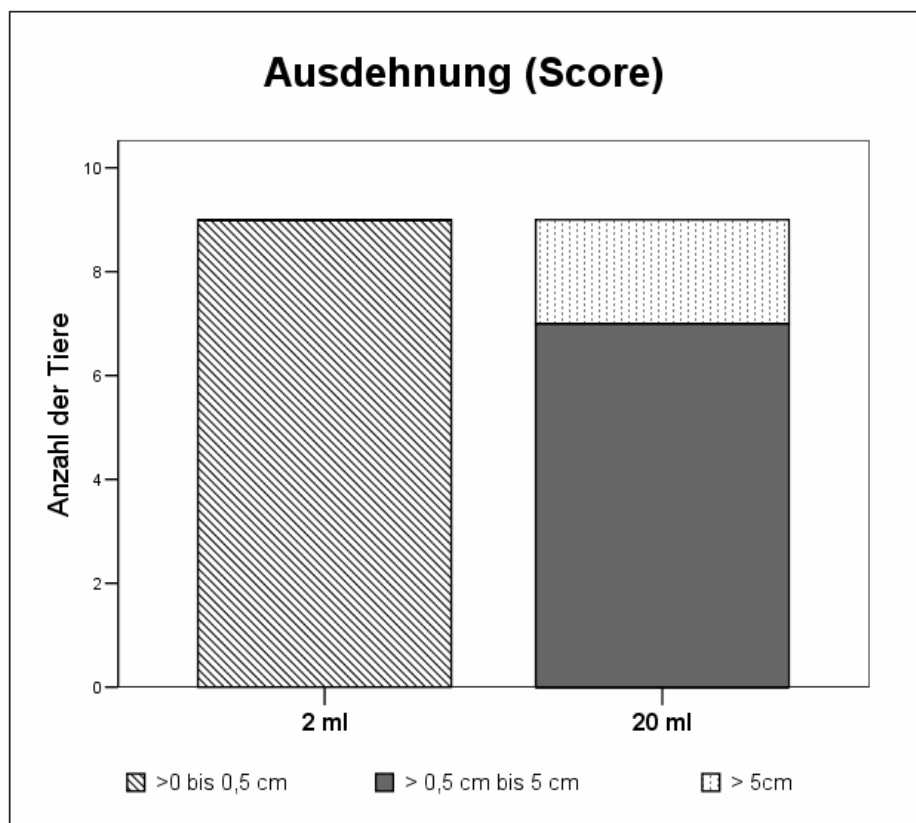


Abbildung 34: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

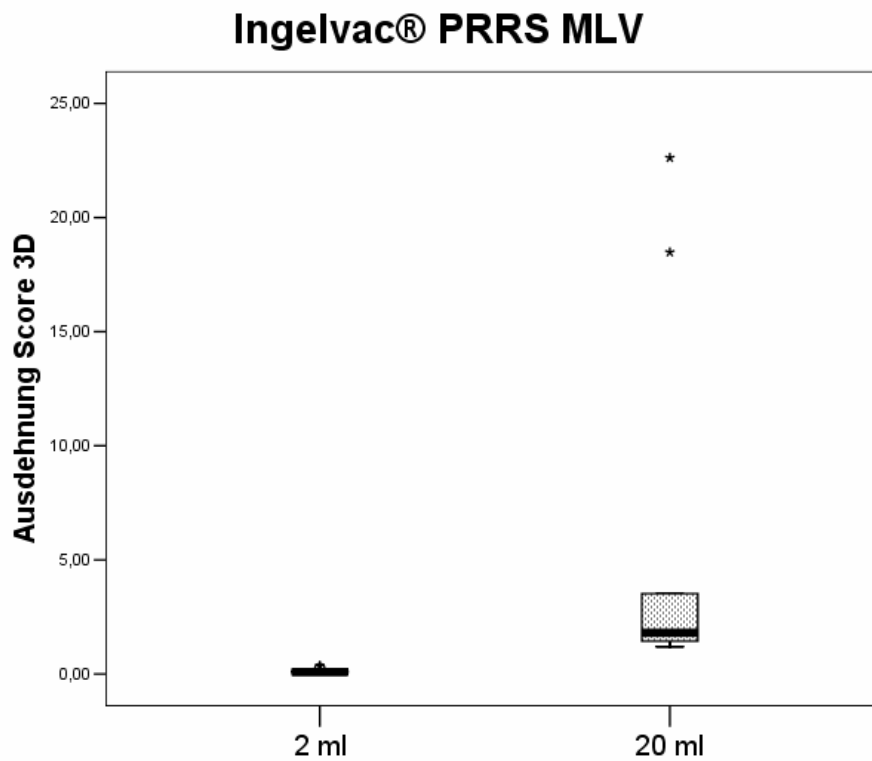


Abbildung 35: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

Tabelle 67: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen 2 ml und 20 ml für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV

Makroskopische Untersuchung			
Blutung	Gewebs- alteration	Ausdehnung Score	Ausdehnung Score 3D
0,072	0,000	0,000	0,000

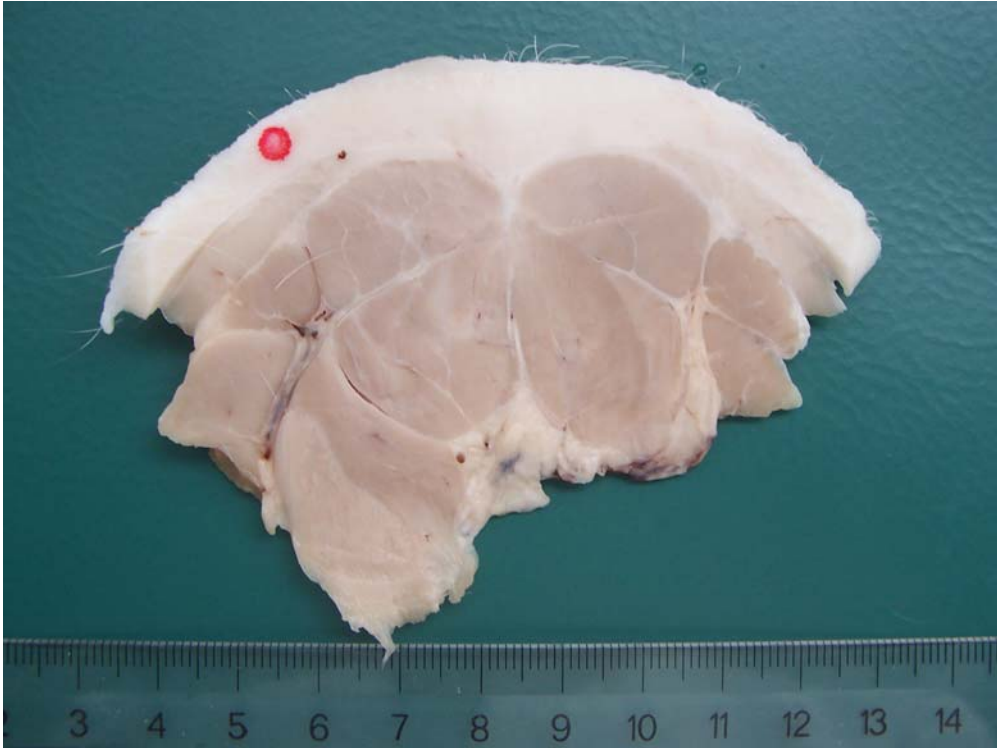


Abbildung 36: Makroskopisches Bild 6 Tage nach der Injektion von 20 ml Ingelvac® PRRS MLV: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Größere Bezirke umfassende Gewebsalteration mit einer maximalen Ausdehnung > 5 cm sowie einer geringgradigen Blutung

4.2.3 Ergebnisse der histologischen Untersuchung

4.2.3.1 Antibiotika

Beide Antibiotika (Terramycin® 100, Dosierung 0,2 ml/kg und Draxxin®, Dosierung 0,025 ml/kg) verursachen bei Saugferkeln eine hochgradige Muskeldegeneration und mit einer Ausbildung einer Koagulationsnekrose. Das nekrotische Muskelgewebe ist von Granulationsgewebe mit zahlreichen Makrophagen, Fibroblasten und neutrophilen Granulozyten umgeben. In den veränderten Bereichen sind auch einige Erythrozyten zu sehen.

Ein ähnliches histologisches Bild wie bei der Gruppe der Saugferkel ergibt sich bei den Absatzferkeln. Jedoch sind die Veränderungen noch stärker ausgeprägt. So findet man massenhaft Monozyten, Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Außerdem entwickelt sich neben einer hochgradigen Muskelfaserzerstörung auch eine Fettzell- und Gefäßnekrose mit Plasma- und Fibrinaustritt. In den nekrotischen Gefäßen kommt es zur Thrombosierung. Vereinzelt sind mehrkernige Riesenzellen

zu beobachten. Das nekrotische Gewebe ist von einem deutlich ausgeprägten Wall aus Entzündungszellen mit Fibroblastensproßungen eingerahmt.

In der Altersgruppe „Masttier/Sau“ kommt es ebenso wie in den beiden anderen Versuchsgruppen zu einer hochgradigen Nekrose demarkiert von Fibroblasten sowie zu einer hochgradigen entzündlichen Reaktion mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Ferner sind eine hochgradige Granulationsgewebsbildung mit zahlreichen Kollagenfasern, eine deutliche Blutung, eine hochgradige Makrophageneinwanderung sowie verkalkte Muskelfasern und zahlreiche mehrkernigen Riesenzellen zu erkennen.

4.2.3.2 Mykoplasmenimpfstoffe

4.2.3.2.1 Stellamune® Mycoplasma

Das histologische Bild ist bei diesem ölhaltigen Impfstoff in beiden Altersgruppen und beiden Dosierungen geprägt von einer gering- bis mittelgradigen Degeneration der Skelettmuskelfasern mit Hinweis auf Regeneration sowie Makrophagen, Fibroblasten und geringgradig Kollagenfasern.

Saugferkel, denen 2 ml dieses Impfstoffes injiziert wurden, zeigen eine geringgradige Degeneration der Skelettmuskelfasern mit einzelnen Muskelsprossungen als Zeichen für einen Regenerationsversuch der Muskelfasern. Außerdem findet man einige Makrophagen, Fibroblasten und geringgradig Kollagenfasern.

Nach der Applikation von 4 ml Stellamune® Mycoplasma bei Saugferkeln sieht man wie bei der Dosis von 2 ml Muskelknospen, Granulationsgewebe und Makrophagen. Diese höhere Dosierung führt bei Saugferkeln zu massiver Fibroblastensproßung und zu einer geringgradigen lymphoplasmazellulären Reaktion.

Absatzferkel weisen dieselbe Gewebsreaktion wie Saugferkel mit Degeneration von Skelettmuskelfasern, Muskelknospen und Granulationsgewebe auf. Zusätzlich sind bei Absatzferkeln nach Injektion von 2 ml Stellamune® Mycoplasma sehr viele Lymphozyten und einige Plasmazellen, bei der doppelten Dosierung von 4 ml ist eine hochgradige Infiltration mit Plasmazellen im histologischen Präparat zu erkennen.

Sowohl bei Saugferkeln, als auch bei Absatzferkeln sind nach der Verabreichung von 4 ml dieses Impfstoffes scharf begrenzte optisch leere Vakuolen im veränderten Gewebe nachweisbar.

4.2.3.2.2 Suvaxyn® M.hyo

Die histologischen Befunde sind bei diesem wässrigen Impfstoff charakterisiert durch massenhaft Fremdkörperriesenzellen, teilweise mit unterschiedlich geformtem homogen eosinophilen Material im Zytoplasma.

Außerdem sieht man in beiden Altersgruppen sowie in beiden Dosierungen eine mittelgradige Nekrose, sehr viele Makrophagen, einige Granulozyten, kleinherdigen Blutaustritt und unreifes Granulationsgewebe. Nach der Applikation von 2 ml Suvaxyn® M.hyo findet sich bei Saugferkeln eine geringgradige und bei Absatzferkeln eine mittelgradige lymphozytäre Reaktion. Bei Absatzferkeln ist im Vergleich zu den Saugferkeln die Kollagenfaserbildung sehr deutlich ausgeprägt.

Das eosinophile Material ist bei der Dosierung von 4 ml vor allem beim Saugferkel auffälliger. In histologischen Präparaten von Absatzferkeln überwiegt bei diesem größeren Impfstoffvolumen das Granulationsgewebe, während die lymphozytäre Reaktion im Hintergrund steht.

4.2.3.2.3 M⁺PAC®

Dieser ölhaltige Mykoplasmenimpfstoff verursacht in beiden Dosierungen (1 ml und 2 ml) eine granulomatöse Entzündung, die besonders stark um die scharf begrenzten optisch leeren Vakuolen ausgebildet ist. Neben neutrophilen Granulozyten sind auch einige Plasmazellen und Lymphozyten erkennbar. Sehr viele Makrophagen findet man bei der Dosierung von 1 ml. Nach der Applikation von 2 ml M⁺PAC® sind eine deutliche, zum Teil herdförmige Nekrose mit Muskelsprossungen und Granulationsgewebsbildung mit zahlreichen kollagenen Fasern, sowie massenhaft neutrophile und einige eosinophile Granulozyten nachweisbar.

4.2.3.3 Ingelvac® PRRS MLV

Im histologischen Schnitt fallen in beiden Dosierungen (2 ml und 20 ml) zahlreiche Muskelknospen auf. Darüber hinaus ist bei Injektion der geringeren Dosis (2 ml) in den histologischen Präparaten eine geringgradige Granulationsgewebsbildung mit Fibroblasten und Kollagenfasern nachweisbar. Dazwischen liegen vereinzelt entzündliche Infiltrate aus massenhaft Plasmazellen und einigen Lymphozyten. Bei der Dosierung von 20 ml ist die Granulationsgewebsbildung sehr viel stärker ausgeprägt. Auch hier findet man einzelne entzündliche Infiltrate aus massenhaft Plasmazellen. Das Granulationsgewebe weist zahlreiche Kollagenfasern auf. In

einigen Präparaten ist eine granulomatöse Entzündungsreaktion mit zahlreichen Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen um die verkalkten Muskelfasern zu erkennen.

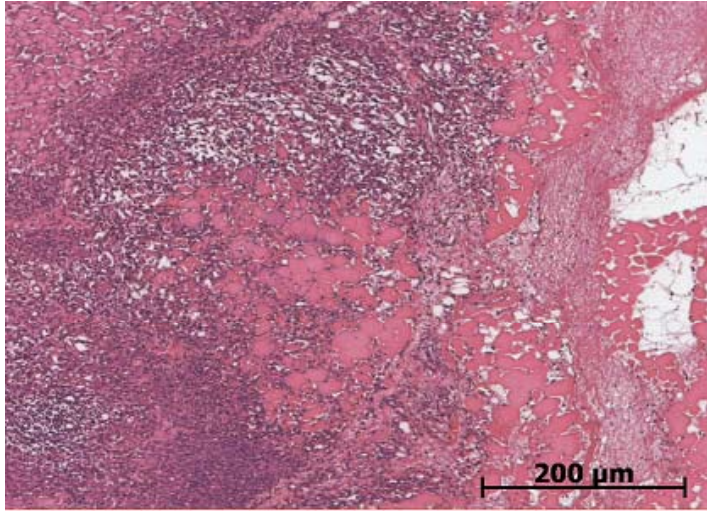


Abbildung 37: Absatzferkel, Draxxin® 0,025 ml/kg KGW 6 Tage p.i., nekrotisches Muskelgewebe (Mitte des Bildes) ist von Granulationsgewebe mit massenhaft Monozyten, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten (linke Bildhälfte) zum Teil auch Erythrozyten (insbesondere unten im Bild) und Fibroblasten (vor allem rechte Bildhälfte) umgeben, Färbung: Hämatoxylin und Eosin

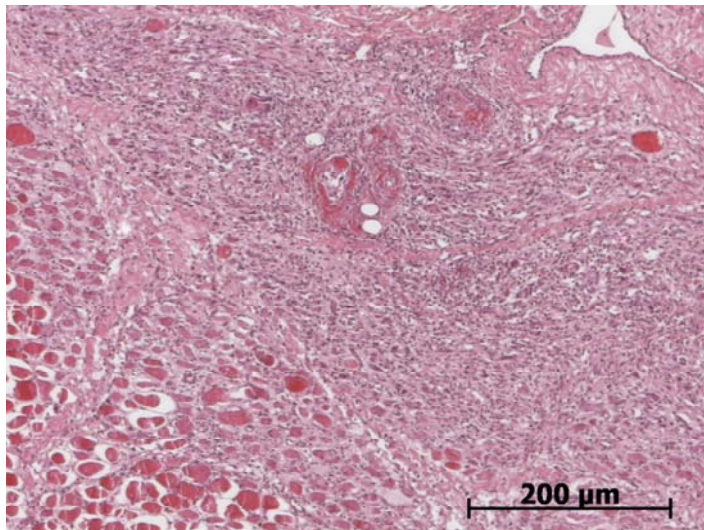


Abbildung 38: Masttier, Draxxin® 0,025 ml/kg KGW 6 Tage p.i., hochgradige Granulationsgewebsbildung mit zahlreichen Kollagenfasern und hochgradige Makrophageneinwanderung sowie verkalkte Muskelfasern (rechts oben) Färbung: Hämatoxylin und Eosin

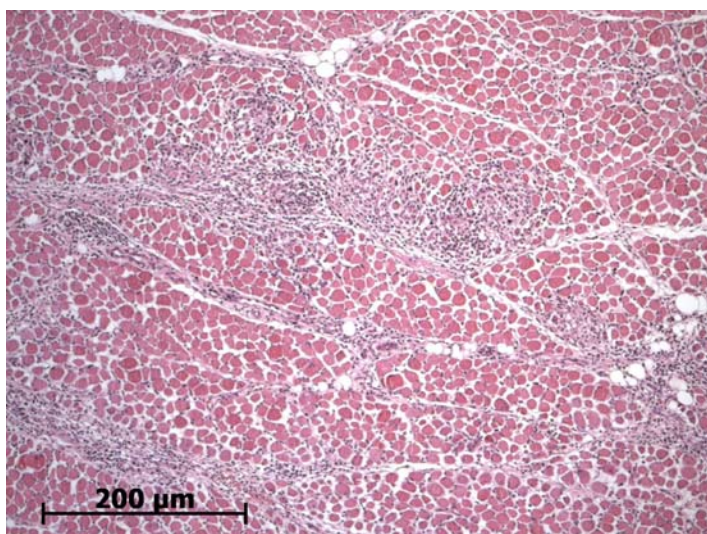


Abbildung 39: Absatzferkel, Stellamune® Mycoplasma 2 ml 6 Tage p.i., Degeneration von Skelettmuskelfasern, Lymphozyten- und Plasmazelleinwanderung, Granulationsgewebe (vor allem in der Mitte des Bildes, linkes und rechts unten) Färbung: Hämatoxylin und Eosin

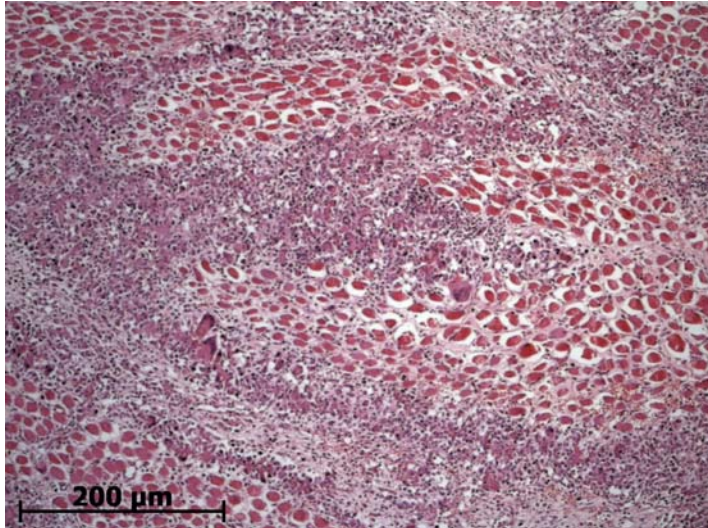


Abbildung 40: Absatzferkel, Suvaxyn® M.hyo 2 ml 6 Tage p.i., Fremdkörperriesenzellen (Mitte links), teilweise mit unterschiedlich geformtem homogen eosinophilen Material im Zytoplasma (Mitte rechts), mittelgradige Nekrose, viele Makrophagen, einige Granulozyten und unreifes Granulationsgewebe. Färbung: Hämatoxylin und Eosin

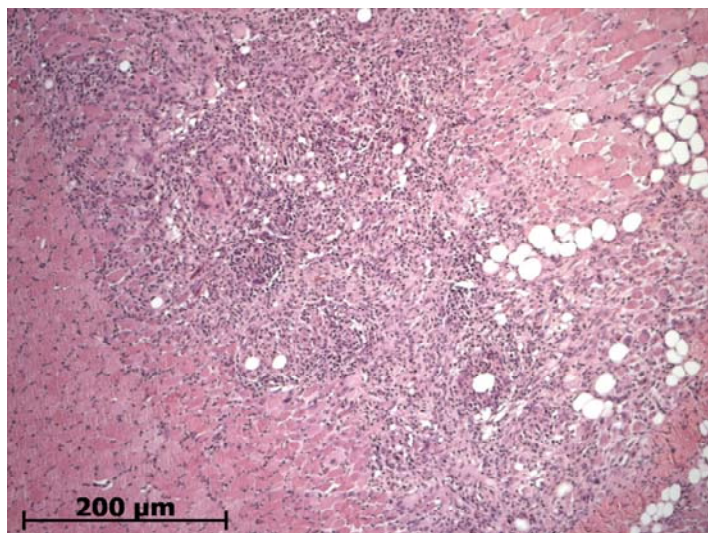


Abbildung 41: Absatzferkel, M⁺PAC® 2 ml 6 Tage p.i., granulomatöse Entzündung, besonders stark um die scharf begrenzten optisch leeren Vakuolen, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen und Lymphozyten, zum Teil herdförmige Nekrose mit Muskelsprossungen und Granulationsgewebsbildung mit zahlreichen kollagenen Fasern, linkes unteres Eck: physiologische Muskelfaser, Färbung: Hämatoxylin und Eosin

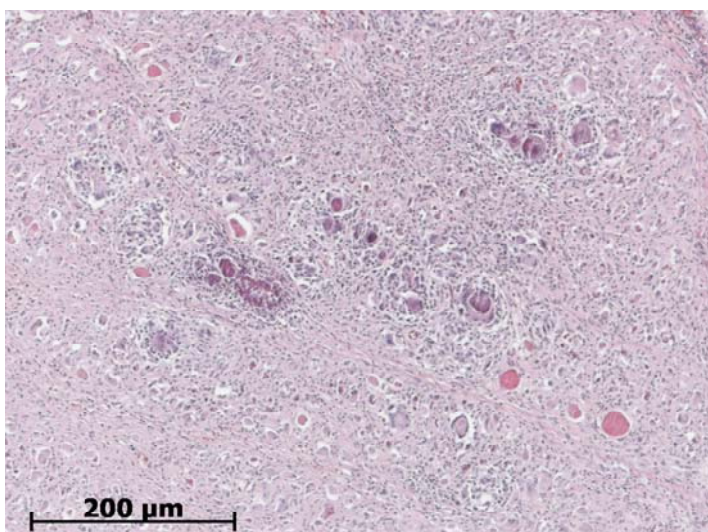


Abbildung 42: Absatzferkel, Ingelvac PRRS MLV® 20 ml 6 Tage p.i., Granulationsgewebe mit zahlreichen Kollagenfasern, Plasmazellen und verkalkten Muskelfasern (insbesondere rechts unten im Bild), Färbung: Hämatoxylin und Eosin

5 Diskussion

5.1 Blutparameter

5.1.1 Haptoglobin

Nach ECKERSALL et al. (1996) ist beim Schwein das akute Phase Protein Haptoglobin ein sensitiver Indikator für alle Gesundheitsstörungen die mit Entzündungsprozessen einhergehen. So stellen ECKERSALL et al. (1996) und auch LAMPREAVE et al. (1994) einen deutlichen Anstieg der Serumhaptoglobinwerte nach der intramuskulären Injektion von Terpentinöl fest.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Haptoglobinkonzentration bei Saugferkeln gemessen, die entweder NaCl, Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®] oder Myofer[®] 100 intramuskulär injiziert bekommen oder als Kontrolltiere dienen.

Um den Einfluss der verwendeten Präparate auf die Haptoglobinkonzentration zu bestimmen, wird vor der Injektion und am ersten, dritten und siebten Tag nach der Applikation Blut genommen.

Der Referenzbereich für Haptoglobin wird von ECKERSALL et al. (1996) mit $1,42 \pm 0,6$ mg/ml angegeben. Nur nach der Injektion von M⁺PAC[®] steigt die Haptoglobinkonzentration über den oberen Wert dieses Normbereiches. Sie liegt einen Tag nach der Injektion bei 3,51 mg/ml, drei Tage p.i. bei 4,51 mg/ml (Mittelwert) und ist am siebten Tag der Untersuchung mit einem Mittelwert von 3,65 mg/ml immer noch über dem Grenzwert. Die Werte aller anderen Gruppen bewegen sich im Rahmen des Referenzbereiches. Es kann ein Anstieg mit einzelnen signifikanten Unterschieden innerhalb des Untersuchungszeitraumes in den weiteren Behandlungsgruppen beobachtet werden. Dies könnte durch den altersbedingten Anstieg, wie er von RICHTER (1974), KNURA-DESCZCKA et al. (2001) und PETERSEN et al. (2002) beschrieben wird, erklärt werden. So stellt RICHTER (1974) eine Verdopplung der Hp-Konzentration innerhalb der ersten 2 - 3 Lebenstage und eine weitere Verdopplung bis zur 2. - 3. Lebenswoche fest. Auch KNURA-DESCZCKA et al. (2001) sieht einen Alterseinfluss bis zur dritten Lebenswoche. Außerdem werden sowohl von DIEPERS (1998), als auch von PETERSEN et al. (2001) große Unterschiede bezüglich der

Haptoglobinkonzentration bei gesunden Schweinen gefunden. Aus diesem Grund ist es nach PETERSEN et al. (2001) auch schwierig einen Grenzwert festzusetzen.

Der Hp-Wert ist zwar charakteristisch für ein Tier, kann aber innerhalb einer Gruppe deutlich variieren. Dies könnte die Unterschiede der Ausgangswerte am ersten Blutentnahmezeitpunkt zwischen den einzelnen Gruppen erklären.

Die Ergebnisse der Haptoglobinmessung deuten darauf hin, dass in diesem Versuch nur die Injektion von M⁺PAC[®] eine deutliche entzündliche Reaktion verursacht, die zu einem Anstieg der Haptoglobinkonzentration im Serum führt.

5.1.2 Antibiotika

5.1.2.1 Leukozyten

Nach EVANS (2000) wird die Interpretation porciner Leukogramme als schwierig eingestuft, da die Leukozytenzahl im Blut der Schweine stark divergieren kann. So gibt KIXMÖLLER (2004) für die Rasse Masthybrid einen Referenzbereich von 12,1 - 26,5 G/l an. Nach HEINRITZI und PLONAIT (2004) ist die Gesamtleukozytenzahl beim Schwein bei 10,5 - 21,3 G/l. Bei Saugferkeln können sehr niedrige Leukozytengehalte von ca. 6 G/l, die bis zum 21. Lebenstag auf 8,9 - 9,6 G/l ansteigen, gemessen werden (CARSTENSEN, 1962; REICHEL, 1963; SEUTTER, 1995; KIXMÖLLER, 2004). Der mittlere Leukozytengehalt in den eigenen Untersuchungen liegt in der Altersgruppe Saugferkel bei der Behandlungsgruppe „Terramycin[®] 100“ im Bereich zwischen 16,2 und 17,4 G/l und in der Behandlungsgruppe „Draxxin[®]“ zwischen 8,7 und 12,3 G/l. Bei den Absatzferkeln werden in der Behandlungsgruppe „Terramycin[®] 100“ Werte zwischen 13,5 und 15,3 G/l und in der „Draxxin[®]“- Gruppe zwischen 7,6-9,0 G/l gemessen. In der Altersgruppe „Masttier/Sau“ sieht man in der Behandlungsgruppe „Terramycin[®] 100“ eine Leukozytenkonzentration von 10,6 - 13,6 G/l, sowie von 16,2-18,8 G/l bei den Tieren der „Draxxin[®]“-Gruppe. Die Unterschiede bei den Ausgangswerten innerhalb einer Altersgruppe, ebenso wie die Änderungen der Leukozytenzahl im zeitlichen Verlauf in den Altersgruppen „Absatzferkel“ und „Masttier/Sau“ können auf individuelle Reaktionen bei psychischem Stress (HEINRITZI und PLONAIT, 2004), aber auch auf eine Beeinflussung durch die Entnahme- und Untersuchungstechnik zurückzuführen sein (REICHEL, 1963).

Da gemäß SEUTTER (1995) die Leukozytenzahl bei Ferkeln ab der zweiten oder dritten Lebenswoche p.n. zunimmt, liegt der Leukozytenwert sechs Tage p.i. in der Altersgruppe „Saugferkel“, die am letzten Tag der Untersuchung alle mindestens zwei Wochen alt sind, bei jeder Behandlungsgruppen über dem Ausgangswert.

Es können aber zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung Leukozytenwerte gemessen werden, die Hinweise auf eine Entzündungsreaktion geben (GÖBEL et al., 2005). Auch SCHELLNER und RAUSCHER (1956) sehen durch Antibiotikagaben keinen Einfluß auf die Leukozytenkonzentration.

5.1.2.2 Aspartataminotransferase (AST)

Dieses Enzym dient als Indikator für Gewebeschäden aufgrund seiner hohen Konzentration in roter Muskulatur und Leber (KRAFT et al., 2005).

Die gemessenen AST-Konzentrationen befinden sich bei Saugferkeln nach der Behandlung mit Terramycin® 100 und in der Altersgruppe „Masttier/Sau“ nach der Injektion von Draxxin® immer in dem von HEINRITZI und PLONAIT (2004) angegebenen Referenzbereich von 8 bis 35 U/l. Nach der Injektion von Terramycin® 100 wird bei Absatzferkeln 1 Tag p.i mit einem Mittelwert von 42,4 U/l und in der Altersgruppe „Masttier/Sau“ mit einem signifikanten Anstieg vier Stunden p.i. (Mittelwert 35,6 U/l) der jeweils höchste Wert erreicht. Die höchste AST-Konzentration kann acht Stunden p.i. von Draxxin® sowohl bei Saugferkeln (Mittelwert 53,6 U/l), als auch bei Absatzferkeln (Mittelwert 36,8 U/l) festgestellt werden. Dabei ergeben sich bei beiden Antibiotika Signifikanzen im Vergleich der mittleren Aspartataminotransferasewerte zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme. Zum Teil hochsignifikante Unterschiede sind bei Saugferkeln im Vergleich zwischen dem Basalwert und vier Stunden, acht Stunden, einen und drei Tage p.i., sowie bei Absatzferkeln zwischen dem Basalwert und vier Stunden p.i. zwischen den beiden Antibiotika (Terramycin® 100 und Draxxin®) zu sehen. Werden die Altersgruppen miteinander verglichen, sind in der Behandlungsgruppe „Draxxin®“, die Unterschiede zwischen Saug- und Absatzferkel Basalwert zu acht Stunden, Tag eins und drei p.i. ebenso signifikant, wie im Vergleich Basalwert zu vier und acht Stunden zwischen Absatzferkel und „Masttier/Sau“. Signifikant sind sie im Vergleich Basalwert zu vier Stunden und Tag eins p.i., bzw. hochsignifikant bezüglich Basalwert und acht Stunden p.i. zwischen Saugferkeln und „Masttier/Sau“.

Die Ursache für die Schwankungen der AST-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe Terramycin® 100, Altersgruppe Saugferkel und Behandlungsgruppe Draxxin®, Altersgruppe „Masttier/Sau“ sind vermutlich in hämolytisch veränderten Serumproben zu sehen (BICKHARDT und SCHWABENBAUER, 1981; HEINRITZI und PLONAIT, 2004). Dagegen sind in allen anderen Gruppen (Behandlungsgruppe Terramycin® 100, Altersgruppe Absatzferkel sowie „Masttier/Sau“ und Behandlungsgruppe Draxxin®, Altersgruppe Saug- und Absatzferkel) die Veränderungen der AST-Werte mit einem Anstieg über den Referenzbereich wahrscheinlich durch Gewebeschädigungen bedingt (KRAFT et al., 2005). Dabei weisen die Unterschiede der AST-Reaktion innerhalb der Altersgruppen zwischen den beiden Antibiotika ebenso wie zwischen den Altersgruppen innerhalb der Behandlungsgruppen auf eine gewisse Volumenabhängigkeit bezüglich der Gewebeschädigung hin.

5.1.2.3 Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) tritt im Organismus in Form der drei Isoenzyme CK-MM, CK-BB und CK-MB auf. Nach BICKARDT und SCHWABENBAUER (1981) können beim erwachsenen Schwein nur die Isoenzyme CK-MM und CK-BB nachgewiesen werden. Da die im Gehirn vorkommende CK-BB von wenigen Ausnahmen abgesehen nicht im Blut auftritt, dient das Enzym CK als ein muskelspezifisches Enzym in der Veterinärmedizin. Eine Erhöhung der CK-Werte kann schon eine Stunde nach Belastung oder Muskelschäden nachgewiesen werden (BICKARDT und SCHWABENBAUER, 1981; KRAFT et al., 2005).

Nach der einmaligen Applikation von Draxxin® erreicht die CK-Konzentration in den Altersgruppen Saugferkel (Mittelwert 2340,0 U/l) und Absatzferkel (Mittelwert 2189,0 U/l) acht Stunden p.i. den höchsten Wert. Erst einen Tag p.i. ist in der Gruppe „Masttier/Sau“ mit einem Mittelwert von 3104,4 U/l der höchste Wert erreicht. Eine mittlere CK-Konzentration von 3562,0 U/l vier Stunden p.i. Terramycin® 100 wird als höchster Anstieg in der Altersgruppen „Masttier/Sau“ gemessen. Bei Saug- und Absatzferkeln bleibt die mittlere CK-Konzentration nach der Anwendung von Terramycin® 100 immer im Normbereich. Die Schwankungen der CK-Werte in diesen beiden Versuchsgruppen können durch den Streß bei der Blutentnahme bedingt sein (GLAWISCHNIG et al., 1977).

Da bei Saugferkeln der CK-Wert niedriger ist als der CK-Wert adulter Schweine, lassen sich die Unterschiede zwischen dem Basalwerten der drei Altersgruppen erklären (BOSTEDT und REINHARDT, 1980)

FLÜCKINGER et al. (1977) stellen drei bis zwölf Stunden nach einer Gewebeerstörung einen Aktivitätsanstieg der Kreatinkinase im Blut fest. Auch CHAVEZ MORENO und BICKHARDT (1997) sehen einen signifikanten Anstieg der CK-Werte zwischen 8 und 48 Stunden nach einer Applikation von Terramycin-LA[®]. In den eigenen Untersuchungen kann diese Änderung der CK-Konzentration innerhalb von 24 h p.i. bestätigt werden. Dabei ergeben sich in der Altersgruppe Saugferkel im Vergleich zwischen dem Basalwert und vier und acht Stunden p.i. sowie Tag eins p.i. hochsignifikante Unterschiede. Betrachtet man die p-Werte zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen, sind vor allem die Signifikanzen in der Behandlungsgruppe Terramycin[®] 100 zwischen Saug- und Absatzferkeln sowie Saugferkeln und der Altersgruppe „Masttier/Sau“ zu nennen. Diese können durch Unterschiede im Ausmaß der Gewebeschädigung, welches nach SIDELL et al. (1974) besonders durch das Volumen beeinflusst wird, hervorgerufen sein.

Die Unterschiede bei der CK-Reaktion innerhalb der Altersgruppen zwischen den Antibiotika genauso wie zwischen den Altersgruppen innerhalb der Behandlungsgruppen, stimmen überwiegend mit dem Verlauf der AST-Werte überein und bestätigen die Volumenabhängigkeit der Gewebereaktion bei den beiden untersuchten Antibiotika.

5.1.3 Mykoplasmenimpfstoffe

5.1.3.1 Leukozyten

Die mittlere Leukozytenkonzentration liegt bei Saugferkeln in der Impfstoffgruppe „Stellamune[®] Mycoplasma Dosis 2 ml“ zwischen 11,1 und 13,1 G/l, sowie zwischen 12,8 und 15,9 G/l in der „Stellamune[®] Mycoplasma Dosis 4 ml“-Gruppe. Leukozytenwerte von 13,2 - 17,4 G/l (Dosierung 2 ml) und 10,6 - 12,8 G/l (Dosierung 4 ml) werden in der Impfstoffgruppe Suvaxyn[®] M.hyo gemessen.

In der Altersgruppe Absatzferkel sind die Werte in der Dosierung 2 ml (Stellamune[®] Mycoplasma) zwischen 13,8 und 14,1 G/l und für die Dosierung 4 ml

(Stellamune[®] Mycoplasma) zwischen 13,4 und 17,6 G/l. Leukozytengehalte von 12,9 - 16,4 G/l (2 ml Dosierung) und 12,6 - 15,2 G/l (4 ml Dosierung) werden in der Behandlungsgruppe Suvaxyn[®] M.hyo ermittelt. Für die M⁺PAC[®]-Gruppe ergeben sich in der Dosierung 1 ml Werte von 13,4 - 16,8 G/l und 13,4 - 19,2 G/l bei einer Dosierung von 2 ml.

Der Wert der Leukozytenkonzentration liegt bei Saugferkeln sechs Tage p.i. über dem Ausgangswert, da die Leukozytenzahlen bei Ferkeln ab der zweiten bis dritten Lebenswoche p.n. ansteigt (SEUTTER, 1995). Die ermittelten Leukozytengehalte bei den Absatzferkeln stimmen mit den Referenzbereich (12,1 - 26,5 G/l) den KIXMÖLLER (2004) für Masthybridschweine angibt, überein. Hinweise auf entzündliche Reaktionen sind in keiner Behandlungsgruppe zu irgendeinem Zeitpunkt der Leukozytenzahlbestimmung zu finden.

5.1.3.2 Aspartataminotransferase (AST)

AST-Werte die über dem von HEINRITZI und PLONAIT (2004) angegebenen Referenzbereich (8 bis 35 IU/l) liegen, werden in der Altersgruppe Saugferkel mit einem signifikant erhöhtem Mittelwert (46,7 U/l) vier Stunden p.i. von 4 ml Suvaxyn[®] M.hyo und bei Absatzferkel drei Tage (Mittelwert 37,9 U/l) nach der Impfung mit 2 ml M⁺PAC[®] erreicht.

Werden innerhalb einer Altersgruppe die beiden Dosierungen getrennt nach Behandlungsgruppen verglichen, ergeben sich bei Saugferkeln der Suvaxyn[®] M.hyo-Gruppe signifikante (Basalwert zu vier Stunden p.i.) bzw. hochsignifikante Unterschiede (Basalwert zu acht Stunden p.i.). Außerdem ergibt sich ein signifikanter Wert in der Impfstoffgruppe M⁺PAC[®] im Vergleich zwischen Basalwert zu drei Tage p.i.. Eine Signifikanz sieht man auch im Vergleich zwischen 2 ml Stellamune[®] Mycoplasma mit 2 ml M⁺PAC[®] sowie zwischen 2 ml Suvaxyn[®] M.hyo mit 2 ml hyo M⁺PAC[®]. In der Dosierung 4 ml kann bei Saugferkeln (Vergleich Stellamune[®] Mycoplasma mit Suvaxyn[®] M.hyo) eine Signifikanz im Vergleich Basalwert zu vier und acht Stunden p.i. festgestellt werden. Beim Vergleich der Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen findet man bei 2 ml Stellamune[®] Mycoplasma zwischen dem Basalwert und acht Stunden p.i. sowie bei Suvaxyn[®] M.hyo Dosis 2 ml zwischen dem Basalwert und acht Stunden, Tag drei und Tag sechs p.i. einen signifikanten Unterschied. Ebenfalls eine Signifikanz ergibt

sich bei Suvaxyn[®] M.hyo Dosis 4 ml zwischen dem Basalwert und Tag sechs p.i.. Die Veränderungen der AST-Werte mit einem Anstieg über den Referenzbereich in der Versuchsgruppe Saugferkel Suvaxyn[®] M.hyo 4 ml sowie Absatzferkel M⁺PAC[®] 2 ml können Hinweise auf Gewebeerstörungen geben (KRAFT et al., 2005).

Wahrscheinlich sind die Schwankungen der AST-Werte in den anderen Versuchsgruppen (Saugferkel Stellamune[®] Mycoplasma 2 ml und 4 ml, Suvaxyn[®] M.hyo 2 ml sowie Absatzferkel Stellamune[®] Mycoplasma 2 ml und 4 ml, Suvaxyn[®] M.hyo 2 ml und 4 ml und M⁺PAC[®] 1 ml) auf hämolytisch veränderte Serumproben zurückzuführen (BICKHARDT und SCHWABENBAUER, 1981; HEINRITZI und PLONAIT, 2004).

5.1.3.3 Kreatinkinase (CK)

Nach HEINRITZI und PLONAIT (2004) liegt der Referenzbereich für das Enzym Kreatinkinase zwischen 100 und 2000 U/l. Auch KRAFT et al. (2005) geben als oberen Grenzwert 2000 U/l an. In den eigenen Untersuchungen liegen die mittleren Kreatinkinasekonzentrationen bei jedem Untersuchungszeitpunkt in allen Behandlungsgruppen in diesem Normbereich.

Es kann aber ein tendenzieller Anstieg der CK-Werten innerhalb vier Stunden p.i. von 4 ml Suvaxyn[®] M.hyo bei Saugferkeln sowie 2 ml und 4 ml Suvaxyn[®] M.hyo in der Altersgruppe „Absatzferkel“ beobachtet werden. In der Versuchsgruppe „2 ml M⁺PAC[®]“ sieht man diesen erst am dritten Tag p.i. Der hochsignifikante Unterschied zwischen der Versuchsgruppe „2 ml M⁺PAC[®]“ und 2 ml Suvaxyn[®] M.hyo (Vergleich Basalwert und 3. Tag), ebenso wie die Signifikanz zwischen „2 ml M⁺PAC[®]“ und 2 ml Stellamune[®] Mycoplasma (Vergleich Basalwert und dritten Tag sowie sechsten Tag p.i.) und bei Saugferkeln im Vergleich Basalwert mit vier sowie acht Stunden p.i. zwischen den Impfstoffen Stellamune[®] Mycoplasma und Suvaxyn[®] M.hyo in der Dosierung 4 ml, bestätigen die Ergebnisse von YAMANAKA et al. (1992) und WILLSON et al. (1995). Beide haben bei Impfstoffen eine Abhängigkeit der Gewebereaktion von der Art der verwendeten Adjuvantien nachgewiesen. Aber auch der von SIDELL et al. (1974) beschriebene Einfluß des Volumens wurde in der Altersgruppe Saugferkel gesehen.

Somit lässt sich anhand der Ergebnisse der beiden gemessenen Enzyme AST und CK sowohl eine gewisse Volumenabhängigkeit, als auch ein sehr deutliche Einfluß der unterschiedlichen Adjuvantien auf die Gewebereaktion erkennen.

5.1.4 Ingelvac® PRRS MLV

5.1.4.1 Leukozyten

Bei der Bestimmung der Leukozytenzahl in der Impfstoffgruppe „Ingelvac® PRRS MLV“ ergeben sich für die Dosierung 2 ml mittlere Konzentration von 10,3 - 12,4 G/l, sowie 13,1 - 14,1 G/l bei der Dosierung von 20 ml. Damit stimmen sie mit den Mittelwerten, die REICHEL (1963) für diese Altersgruppe angibt, überein. Auch bei dieser Behandlungsgruppe kann kein Anstieg der Leukozytenzahl gemessen werden, der gemäß GÖBEL et al. (2005) auf eine Entzündungsreaktion hinweisen würde.

5.1.4.2 Aspartataminotransferase (AST)

In der Versuchsgruppe 2 ml Ingelvac® PRRS MLV ist nur der AST-Wert acht Stunden p.i. mit 35,3 U/l im Mittel grenzwertig. Alle anderen gemessenen AST-Konzentration überschreiten die obere Grenze des Referenzbereiches von 8 bis 35 IU/l nicht (HEINRITZI und PLONAIT, 2004). In der Dosierung 20 ml Ingelvac® PRRS MLV wird der höchste Anstieg der AST-Konzentration im Serum mit einem Mittelwert von 75,6 U/l 4 h p.i. gesehen. Dabei ergeben sich Signifikanzen im Vergleich zwischen dem Basalwert und vier sowie acht Stunden und Tag eins p.i.. Außerdem zeigt sich zwischen 2 ml und 20 ml ein signifikanter Unterschied im Vergleich Basalwert und 4 h p.i. sowie zwischen Basalwert zu acht Stunden p.i.. Der deutliche Anstieg vier Stunden p.i. lässt auf eine größere Gewebeschädigung schließen. Die Schwankungen der AST-Werte in der 2 ml Ingelvac® PRRS MLV-Gruppe sind vermutlich durch eine Hämolyse einzelner Serumproben bedingt (BICKHARDT und SCHWABENBAUER, 1981; HEINRITZI und PLONAIT, 2004; KRAFT et al., 2005). Allgemein scheint bei diesem Impfstoff das Volumen deutlich die Gewebreaktion zu beeinflussen.

5.1.4.3 Kreatinkinase (CK)

Das Enzym Kreatinkinase reagiert auf eine Injektion von Ingelvac® PRRS MLV in der Dosierung 2 ml bzw. 20 ml ähnlich wie das Enzym AST. In der Versuchsgruppe „Ingelvac® PRRS MLV 2 ml“ liegen die CK-Konzentration bei jeder Blutentnahme mit Mittelwerten zwischen 447,2 U/l und 1112,1 U/l in dem Normbereich der von HEINRITZI und PLONAIT (2004) für dieses Enzym angegeben wird. Da es durch Einwirkungen von Streß, wie Fixierung mit einer Oberkieferschlinge und anschließender Blutentnahme zu einer geringgradigen Erhöhung der CK-Konzentration im Blut kommen kann, lässt sich der minimale Anstieg bis acht Stunden p.i. in der „Ingelvac® PRRS MLV Dosierung 2 ml - Gruppe“ erklären (GLAWISCHNIG et al., 1977). Nach der Injektion von 20 ml Ingelvac® PRRS MLV wird 8 h p.i. mit einer mittleren CK-Konzentration von 4099,0 U/l der höchste Anstieg ermittelt. Signifikanzen sind im Vergleich zwischen dem Basalwert und vier Stunden p.i., vier Stunden p.i. zu acht Stunden p.i. sowie acht Stunden p.i. und einen Tag p.i. zu sehen. Im Vergleich der beiden Dosierungen (2 ml und 20 ml) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen dem Basalwert und vier Stunden p.i., ebenso wie zwischen dem Basalwert und acht Stunden p.i.. Da der Anstieg der CK-Konzentration nach einer Muskelschädigung gemäß FLÜCKINGER (1977) abhängig von der Größe des betroffenen Gebietes und dem Schweregrad der Veränderung ist, lässt die deutliche Erhöhung des CK-Wertes bei 20 ml Ingelvac® PRRS MLV auf eine ausgedehnte Gewebeschädigung schließen.

Damit lassen diese Ergebnisse, wie schon bei der Bestimmung der AST-Konzentrationsänderung, auf eine Volumenabhängigkeit der Gewebereaktion bei Ingelvac® PRRS MLV schließen.

5.2 Klinische Untersuchung der Injektionsstelle

5.2.1 Antibiotika

Die intramuskuläre Injektion von Antibiotika kann für einige Tage zu klinischen Symptomen an der Injektionsstelle führen (GEYER, 1982; WETZEL, 1985; CHAVEZ MORENO und BICKHARDT 1997). Auch in den eigenen Untersuchungen werden in beiden Behandlungsgruppen (Terramycin® 100 und Draxxin®) und in allen

Altersgruppen (Saug-, Absatzferkel und Masttier/Sau) Reaktionen auf die Injektion am Applikationsort festgestellt.

So wird eine geringgradige Verfärbung der Haut, Erwärmung und Konsistenzänderung an der Injektionsstelle vier Stunden p.i. von Terramycin® 100 (0,2 ml/kg) bei Saugferkeln beobachtet. Die Veränderungen haben zum Teil eine Größe von 1,5 cm (maximale Längsausdehnung) und sind noch vier Tage nach der Applikation wahrzunehmen. Eine leichte Umfangsvermehrung ist bei zwei Tieren vier Stunden p.i. zu sehen. Diese Umfangsvermehrung ist auch bei zwei Absatzferkeln vier Stunden p.i. von Terramycin® 100 zu palpieren. Außerdem zeigen sie eine geringgradige Erwärmung und Verfärbung der Haut, sowie eine bis zu mittelgradig derbere Konsistenz an der Applikationsstelle vier Stunden p.i. Die Veränderungen haben ein Ausmaß von bis zu 5 cm und sind bei den meisten Tieren nur bis zum ersten Tag p.i. zu erkennen. In der Altersgruppe „Masttier/Sau“ können auch am sechsten Tag p.i. noch Befunde an der Injektionsstelle erhoben werden. Die intramuskuläre Anwendung von Terramycin® 100 (0,2 ml/kg) verursacht in dieser Versuchsgruppe eine geringgradige Erwärmung, Verfärbung der Haut und eine bis zu mittelgradige Umfangsvermehrung sowie eine teils hochgradig derbe Konsistenz. Das Ausmaß der Veränderung beträgt vier Stunden p.i. bis zu 12 cm und bei Versuchsende (sechs Tage p.i.) zum Teil noch 8 cm.

Auch GEYER (1982) stellt nach der Applikation von Terramycin® 100, dem verabreichten Volumen entsprechend unterschiedlich große Veränderungen bei Rindern fest. Diese beobachtet er bis vier Tage p.i..

Eine einmalige Injektion von Draxxin® (0,025 ml/kg) ruft bei Saugferkeln vier Stunden nach der Behandlung eine leichte Erwärmung, Verfärbung der Haut sowie Umfangsvermehrung hervor. Die Konsistenz ist bis mittelgradig verändert. Am vierten Tag p.i. können keine klinischen Befunde mehr erhoben werden.

Bei Absatzferkeln kann man vier Stunden p.i. von Draxxin® (0,025 ml/kg) eine leichte Umfangsvermehrung, eine geringgradige Erwärmung und Konsistenzänderung palpieren. Die Haut ist geringgradig gerötet. Die klinischen Symptome haben ein Ausmaß von bis zu 2 cm und sind überwiegend am vierten Untersuchungstag nicht mehr feststellbar.

Weder Umfangsvermehrung, noch Verfärbung der Haut oder Erwärmung an der Injektionsstelle sind vier Stunden p.i. von Draxxin® (0,025 ml/kg) in der Altersgruppe

„Masttiere/Sau“ zu beobachten. Die Konsistenz ist in einem Bereich von 3 cm geringgradig derb. Einen Tag nach der Applikation ist eine geringgradige Erwärmung fühlbar und bei einigen Tieren beträgt das Ausmaß der Veränderungen nun 5 cm. Die leicht derbe Konsistenz und die geringgradige Erwärmung sind vereinzelt auch noch sechs Tage p.i. palpierbar.

Die signifikanten Unterschiede die sich im Vergleich der beiden Antibiotika Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen bei einigen Untersuchungsparametern ergeben, bestätigen die Ergebnisse von GEYER (1982) und WETZEL (1985). Sie stellen in ihren Untersuchungen fest, dass die Gewebereaktion von dem jeweiligen Präparat abhängig ist. So sieht auch CHAVEZ MORENO und BICKHARDT (1997) nur nach der Injektion von Terramycin-LA® eine klinische Reaktion an der Injektionsstelle. Die Applikation einer NaCL-Lösung verursacht keine wahrnehmbare Veränderung.

Jedoch lassen die deutlichen Unterschiede, insbesondere bei dem Parameter „Umfangsvermehrung“ zwischen den Altersgruppen „Saugferkel“ und „Masttier/Sau“ innerhalb der Behandlungsgruppe Terramycin® 100, ebenfalls einen Einfluß des Volumens auf die Lokalverträglichkeit vermuten.

5.2.2 Mykoplasmenimpfstoffe

GREEN et al. (1987) stellen bei Schafen und Ziegen Unterschiede in den klinischen Befunden an der Injektionsstelle in Abhängigkeit von den verwendeten Impfstoffen fest. Einen Zusammenhang zwischen Volumen und lokaler Reaktion sehen BARNETT et al. (1996) bei Impfstoffen.

Beide Beobachtungen werden auch in den eigenen Untersuchungen bestätigt. So ist bei den drei untersuchten Mykoplasmenimpfstoffen einerseits eine Abhängigkeit von den verwendeten Impfstoffen und andererseits auch ein gewisser Einfluß des Volumens zu erkennen.

In der Altersgruppe Saugferkel ergeben sich beim Vergleich zwischen 2 ml und 4 ml Stellamune® Mycoplasma vier und acht Stunden p.i. bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ und acht Stunden p.i. für „Wärme“ signifikante Unterschiede. Ebenso werden bei dem Impfstoff Suvaxyn® M.hyo. signifikante Unterschiede für „Veränderung in cm“ am zweiten Tag p.i festgestellt. Signifikant sind die

Unterschiede am zweiten Tag p.i. bezüglich „Wärme“, „Konsistenz“ und „Verfärbung der Haut“. Werden die beiden Mykoplasmenimpfstoffe bei gleicher Dosierung verglichen, ergibt sich bei 2 ml eine Signifikanz am ersten Tag p.i. bezüglich der „Verfärbung der Haut“ und in Dosierung von 4 ml für „Wärme“ am Tag eins p.i., für „Konsistenz“ am Tag eins, zwei, drei p.i., für „Verfärbung der Haut“ nach vier Stunden p.i., acht Stunden p.i. und einen Tag p.i., sowie für vier Stunden p.i. einen, zwei und drei Tage p.i. bei dem Parameter „Veränderung in cm“.

In der Versuchsgruppe „Absatzferkel“ zeigen sich im Vergleich der Vakzine bei gleicher Dosierung bezüglich der Impfstoffe M⁺PAC[®] und Suvaxyn[®] M.hyo (2 ml) für die Parameter „Wärme“ acht Stunden p.i., sowie Umfangsvermehrung vier und acht Stunden p.i. Signifikanzen. In der Dosierung 4 ml werden bei Stellamune[®] Mycoplasma und Suvaxyn[®] M.hyo signifikante Werte vier und acht Stunden p.i. für die Parameter „Wärme“ und „Veränderung in cm“ vier Stunden p.i., acht Stunden p.i. und einen Tag p.i. festgestellt. Signifikanzen werden im Vergleich zwischen Stellamune[®] Mycoplasma und M⁺PAC[®] (2 ml) vier und acht Stunden p.i. für „Umfangsvermehrung“ und einen Tag p.i. für „Konsistenz“ beobachtet.

5.2.3 Ingelvac[®] PRRS MLV

In der Dosierung 2 ml (Ingelvac[®] PRRS MLV) ist 4 h p.i. eine leichte Erwärmung, eine andeutungsweise bis geringgradige derbere Konsistenz sowie eine geringgradige Verfärbung der Haut an der Injektionsstelle zu beobachten. Die Veränderungen erreichen ein maximales Längenausmaß von bis zu 3 cm. Die Verfärbung der Haut ist nur bis zum zweiten Tag p.i. zu sehen und die Erwärmung und die Veränderungen der Konsistenz sind bis zum dritten Tag p.i. fühlbar.

Nach der Injektion von 20 ml Ingelvac[®] PRRS MLV zeigen die Schweine 4 h p.i. eine bis zu geringgradige Erwärmung sowie Verfärbung der Haut und eine leichte bis mittelgradige Konsistenzänderung am Applikationsort. Das Ausmaß der Veränderungen beträgt bei einigen Tieren bis zu 5 cm. Die Umfangsvermehrungen sind teilweise mittelgradig und bei zwei Tieren auch bei Versuchsende (sechs Tage p.i.) noch vorhanden.

Es kann aber zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung zwischen den beiden Dosierungen (2 ml und 20 ml) ein signifikanter Unterschied für einen der beurteilten Parameter festgestellt werden.

Nach KERN (1987) ist die Gewebeerträglichkeit eines Injektionspräparates vom pH-Wert der Zubereitung sowie ihrer Tonizität, dem Injektionsvolumen und der Reizungsqualität der Wirk- und Hilfsstoffe abhängig. So sieht RASMUSSEN (1980) nach Injektion von sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung keine Reizwirkung an der Injektionsstelle. Auch GREEN et al. (1987) können nach der Applikation von sterilem Wasser keine lokalen Reaktionen feststellen. Damit lässt sich erklären, dass dieser attenuierte Lebendimpfstoff, der keine Adjuvantien enthält, auch in größeren Volumina nur geringe Veränderungen an der Injektionsstelle verursacht. Die deutliche Umfangsvermehrung nach der Injektion von 20 ml Ingelvac® PRRS MLV ist vermutlich durch das große Volumen verursacht.

5.3 Morphologische Befunde

5.3.1 Antibiotika

GEYER (1982) und WETZEL (1985) stellen in ihren Untersuchungen am Kalb und Kaninchen bei allen geprüften antibakteriellen Präparaten eine gewebeschädigende Wirkung fest. Dabei ist die Gewebereaktion nach RASMUSSEN und SVENDSEN (1976), RASMUSSEN (1980), GEYER (1982) und WETZEL (1985) von der Art der angewendeten Antibiotika abhängig. So reichen die Veränderungen von Hämorrhagien und Ödemen bei Terramycin® 100, Chloramphenicol-Suspension® und Ampicillin-Suspension® bis zu ausgedehnten Nekrosen bei Tychlorasel®, Chloram-Frecortyl® und Bustergin® (GEYER, 1982).

In eigenen Untersuchungen wird bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle sechs Tage p.i. von Terramycin® 100 (0,2 ml/kg) oder Draxxin® (0,025 ml/kg) ebenfalls ein Unterschied zwischen den beiden Antibiotika gesehen. So verursacht Terramycin® 100 kaum makroskopisch erkennbare Veränderungen. Auch GEYER (1982) sieht bei Rindern fünf Tage nach der Injektion von 5 ml Terramycin® 100 nur geringgradige Gewebeschäden, die überwiegend aus ödematös-blutiger Durchtränkung des Gewebes bestehen.

Dagegen sind nach der Applikation von Draxxin® deutliche Läsionen mit ausgeprägter Blutung sowie zum Teil hochgradiger Gewebsalteration bereits makroskopisch zu erkennen.

Aber auch zwischen den Altersgruppen innerhalb der Behandlungsgruppen (Terramycin® 100 und Draxxin®) ist das makroskopische Bild nicht gleichartig.

Insbesondere bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ ergeben sich in den beiden Behandlungsgruppen hochsignifikante Unterschiede im Vergleich der Altersgruppen „Saugferkel“ zu „Masttier/Sau“ und „Absatzferkel“ zu „Masttier/Sau“. So ist die dreidimensionale Ausdehnung der Veränderung bei den Saug- bzw. Absatzferkel kleiner, als in der Gruppe „Masttier/Sau“. Damit werden die Ergebnisse von SIDELL et al. (1974) bestätigt. Sie sehen den Einfluß des Volumens auf die Gewebeerträglichkeit hauptsächlich im Ausmaß der Gewebeschädigung.

Histologisch bestehen zwischen beiden Antibiotika jedoch kaum Unterschiede bezüglich der Qualität der Reaktion. Lediglich die Ausprägung zwischen den Altersgruppen innerhalb der beiden Behandlungsgruppen ist verschieden. So sind die Bildung von Granulationsgewebe und die Einwanderung von Makrophagen bei den älteren Tieren (Absatzferkel und Masttier/Sau) deutlicher. Insofern bestätigen die eigenen Ergebnisse die Untersuchungen von RASMUSSEN und LADEFOGED (1974) sowie CHAVEZ MORENO und BICKHARDT (1997). Sie stellen bei der histologischen Untersuchung nach der Applikation von Tetracyclinpräparaten eine hochgradige Nekrose, demarkiert von Granulationsgewebe mit zahlreichen Fibroblasten ebenso wie Muskelfaserverkalkungen fest. RASMUSSEN und SVENDSEN (1976) beobachteten dieselben histologischen Veränderungen auch bei Sulfonamid- und Trimethoprimpräparaten.

Die pathologisch-anatomischen und histologischen Ergebnisse zeigen, dass die makroskopische Untersuchung allein nicht ausreicht um die Gewebeerträglichkeit eines Medikamentes beurteilen zu können. So scheint Terramycin® 100 makroskopisch deutlich gewebeerträglicher als Draxxin®. Dies ist histologisch nicht zu bestätigen. Die makroskopisch erkennbare Volumenabhängigkeit ist in gewissem Maße auch histologisch nachzuvollziehen. Somit ist die Gewebereaktion bei diesen beiden untersuchten Antibiotika überwiegend vom Injektionsvolumen abhängig.

5.3.2 Mykoplasmenimpfstoffe

Sowohl die Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung, als auch die histologischen Befunde zeigen, dass die Art der Gewebereaktion bei den untersuchten Mykoplasmenimpfstoffen überwiegend von der Zusammensetzung des Impfstoffes abhängig ist. So sieht man deutliche Unterschiede in der Gewebereaktion zwischen den drei verwendeten Mykoplasmenimpfstoffen. Die zum Teil hochsignifikanten Unterschiede der Beurteilungskriterien „Gewebsalteration“, „Ausdehnung Score“ und „Ausdehnung Score 3D“ insbesondere im Vergleich der Impfstoffe Stellamune[®] Mycoplasma und M⁺PAC[®] (Altersgruppe Absatzferkel, Dosis 2 ml) sowie Stellamune[®] Mycoplasma und Suvaxyn[®] M.hyo (Altersgruppe Saug- und Absatzferkel, Dosis 4 ml) werden auch von zahlreichen Autoren bestätigt (STRAW et al., 1985; YAMANAKA et al., 1992; WILLSON et al., 1995; BARNETT et al., 1996). Nach ihren Untersuchungen ist die Art der Gewebereaktion überwiegend von der Zusammensetzung, insbesondere der verwendeten Adjuvantien, abhängig.

Jedoch ist auch ein Hinweis auf Volumenabhängigkeit erkennbar. So ergeben sich im Vergleich der beiden Dosierungen (1 ml und 2 ml) von M⁺PAC[®] signifikante Unterschiede für die Parameter „Gewebsalteration“, „Ausdehnung Score“ und „Ausdehnung Score 3D“. Auch BARNETT et al. (1996) stellen bei einigen Adjuvantien dosisabhängige Unterschiede in der Art der makroskopischen Veränderung fest. Die signifikanten Werte bezüglich der Parameter „Ausdehnung Score“ und „Ausdehnung Score 3D“ bei dem Impfstoff Suvaxyn[®] M.hyo in beiden Altersgruppen (Saug- und Absatzferkel) im Vergleich der Dosierungen 2 ml und 4 ml, stimmen mit den Untersuchungen von SIDELL et al. (1974) und STEINESS et al. (1974) überein. Sie stellen fest, dass das Volumen hauptsächlich das Ausmaß der Veränderung beeinflusst.

Histologisch sind bei beiden ölhaltigen Impfstoffen (Stellamune[®] Mycoplasma und M⁺PAC[®]) scharf begrenzte optisch leere Vakuolen im veränderten Gewebe erkennbar. Auch YAMANAKA et al. (1992), YAMANAKA et al. (1994) und BARNETT et al. (1996) sehen bei öligen Impfstoffen zystenähnliche Hohlräume oder Vakuolen zwischen dem veränderten Gewebe. Häufig sind diese Vakuolen von Makrophagen und Plasmazellen umgeben (YAMANAKA et al., 1992; YAMANAKA et al., 1994). Auch die von AUCOUTURIER et al. (2000) beschriebene Einwanderung von

Makrophagen und Lymphozyten als Reaktion des Gewebes nach einer Injektion von ölhaltigen Impfstoffen, kann in den eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Im Allgemeinen sind die histologischen Veränderungen bei Stellamune[®] Mycoplasma sowohl in beiden Altersgruppen (Saug- und Absatzferkeln) als auch in beiden Dosierungen jedoch als mild einzustufen. Im Vordergrund steht der Versuch der Muskelfaserregeneration mit zahlreichen Muskelsproßen. So berichtet KERN (1987) ebenfalls von einer günstigen i.m. Lokalverträglichkeit einiger öliger Vehikel.

Einzelne histologische Präparate der Versuchsgruppe „Stellamune[®] Mycoplasma Saugferkel Dosis 2 ml“ weichen in der Stärke der Gewebsreaktionsausprägung von den anderen aus derselben Gruppe ab. Diese Unterschiede dürften durch die Schwierigkeit, bei kaum makroskopisch sichtbaren Veränderungen das Reaktionszentrum in dem histologischen Schnitt zu treffen, bedingt sein.

Dagegen sieht man insbesondere nach der Injektion von 2 ml M⁺PAC[®], neben der granulomatösen Entzündung, eine deutliche, teilweise herdförmige Nekrose mit Muskelsproßen und Bindegewebsbildung, sowie massenhaft neutrophile und einige eosinophile Granulozyten. Auch STRAW et al. (1985) sehen Muskelnekrosen sowie einen Ersatz des Muskelgewebes durch Kollagenfasern nach der Injektion mineralölhaltiger Adjuvantien.

Eine granulomatöse Reaktion mit massenhaft Fremdkörperriesenzellen bedingt durch Impfstoffreste, ergab sich aber auch bei dem wässrigen Impfstoff Suvaxyn[®] M.hyo. Auch YAMANAKA et al. (1994) sehen diese granulomatöse Reaktion bedingt durch Impfstoffreste bei Schweinen und Katzen nach der Applikation eines Newcastle disease Virus Antigen haltigen Impfstoffes. Da sich nach KERN (1987) die Gewebeerträglichkeit eines Fertigpräparates aus der Summe der Reizungseigenschaften von Hilfs- und Wirkstoffen zusammensetzt, lässt sich die deutliche Gewebereaktion auf diesen wässrigen Impfstoff erklären.

Neben den klaren Unterschieden zwischen den drei Behandlungsgruppen ist auch eine geringfügige Volumenabhängigkeit zu erkennen.

Die Differenzen zwischen den beiden Altersgruppen (Saug- und Absatzferkeln) bezüglich der lymphoplasmazellulären Reaktion könnten durch ein noch nicht völlig ausgereiftes Immunsystem bei drei Tage alten Saugferkeln bedingt sein.

5.3.3 Ingelvac® PRRS MLV

Allgemein ist die Gewebeverträglichkeit des Impfstoffes Ingelvac® PRRS MLV unabhängig von dem verabreichten Volumen im Vergleich zu den Mykoplasmenimpfstoffen Suvaxyn® M.hyo und M⁺PAC® relativ gut. Dennoch ergeben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen (2 ml und 20 ml) dieses Impfstoffes für die Parameter „Gewebssalteration“, „Ausdehnung Score“ und „Ausdehnung Score 3D“. Diese Ergebnisse lassen sich mit den Untersuchungen von SIDELL et al. (1974) und STEINESS et al. (1974) begründen. STEINESS et al. (1974) sehen bei Schweinen drei und sechs Tage p.i. von 1 ml/20 kg KM eines Digoxinpräparates (0,25 mg Digoxin/ml) makroskopisch veränderte Bezirke an der Injektionsstelle, die in ihrer Größe vom injizierten Volumen abhängig zu sein scheinen.

Im histologischen Schnitt fällt bei Ingelvac® PRRS MLV in beiden Dosierungen (2 ml und 20 ml) ein deutlicher Regenerationsversuch mit zahlreichen Muskelknospen auf. Auch YAMANAKA et al. (1994) stellen bei viralen Impfstoffen geringere Reaktionen wie bei bakteriellen Impfstoffen fest.

Die sehr viel deutlicher ausgeprägte Granulationsgewebsbildung in der Versuchsgruppe „Ingelvac® PRRS MLV 20 ml“ lässt auf eine Volumenabhängigkeit der Gewebereaktion, wie sie auch von BARNETT et al. (1996) beschrieben wird, schließen. Außerdem wird nur bei der Injektion von 20 ml Ingelvac® PRRS MLV in den histologischen Präparaten eine granulomatöse Entzündungsreaktion mit vielen Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen um verkalkte Muskelfasern beobachtet. Diese Gewebsmineralisation an Injektionsstellen wird auch von STRAW et al. (1985) nach der Verabreichung von Haemophilus pleuropneumoniae-Impfstoffen bei Schweinen beobachtet. Damit ist die Gewebereaktion bei der Applikation des Impfstoffes Ingelvac® PRRS MLV wie auch bei den untersuchten Antibiotika volumenabhängig.

6 Schlussfolgerung

Da es bei landwirtschaftlichen Nutztieren noch keine detaillierten Vorschläge für maximale Arzneimittelvolumina bei intramuskulärer Injektion gibt, war das Ziel der vorliegenden Arbeit eine Empfehlung für tierschutzkonforme Richtwerte beim Schwein zu erarbeiten. Dabei wurde insbesondere auf die gesetzlich vorgeschriebenen Überdosierungen im Rahmen der Zulassung und Chargenprüfung von Arzneimittel eingegangen.

Nach KERN (1987) ist die Gewebeverträglichkeit von Injektionsflüssigkeiten aber nicht nur vom Injektionsvolumen, sondern auch von der Konzentration der Wirk- und Hilfsstoffe und der Tonizität sowie dem pH-Wert der Zubereitung abhängig. Dies konnte mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchung bestätigt werden.

So wurde in den Versuchsgruppen die mit Antibiotika (Terramycin[®] 100 und Draxxin[®]) behandelt wurden, eine Volumenabhängigkeit der Gewebereaktion im Zusammenhang mit dem Alter bzw. Körpergewicht beobachtet.

Die Ergebnisse der drei untersuchten Mykoplasmenimpfstoffe (Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®]) zeigte einen deutlichen Einfluß der verwendeten Adjuvantien auf die Lokalverträglichkeit (STRAW et al., 1985; YAMANAKA et al., 1992; WILLSON et al., 1995; BARNETT et al., 1996). Dabei ergaben sich zwischen den beiden ölhaltigen Impfstoffen (Stellamune[®] Mycoplasma, und M⁺PAC[®]) größere Unterschiede bezüglich der Gewebeverträglichkeit, als zwischen dem wässrigen Impfstoff (Suvaxyn[®] M.hyo) und dem ölhaltigen Impfstoff (M⁺PAC[®]).

Eine offensichtliche Auswirkung des Volumens wurde zwischen den beiden Versuchsgruppen „Ingelvac[®] PRRS MLV“ (Dosis 2 ml und 20 ml) gesehen. Dabei unterschieden sich die zwei Gruppen hauptsächlich im Ausmaß der Veränderung. (SIDELL et al., 1974; STEINESS et al., 1974).

Tendenziell stimmten die Ergebnisse der Blutparameter (AST und CK) mit denen der morphologischen Untersuchung überein. Wobei aber erst die histologische Untersuchung eine genauere Beurteilung der Gewebeverträglichkeit, insbesondere der Antibiotika, möglich machte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass intramuskuläre Injektionen häufig zu lokalen Gewebeschäden führen. Anfangs sind die Veränderungen meist entzündlich nekrotisch und später folgt eine Fibrosierung im Muskelgewebe.

Diese Gewebsveränderung hat nicht nur tierschutzrechtliche Relevanz, sondern ist auch aus lebensmittelhygienischer Sicht von Bedeutung.

Deswegen sollte vor jeder intramuskulären Injektion geprüft werden, ob es nicht einen anderen Applikationsweg gibt. So können Antibiotika beim Schwein sehr gut oral verabreicht werden. Eine Ausnahme bilden dabei nur Saugferkel, solange sie noch keine feste Nahrung zu sich nehmen und anorektische Tiere.

Bei den Impfstoffen ist die intradermale Druckinjektion sicherlich eine Alternative. Da für diese Technik deutlich kleinere Injektionsvolumina nötig sind, wäre das Volumen bei den Chargenprüfungen, die das doppelte bis zehnfache des vorgeschriebenen Injektionsvolumens erfordern, dementsprechend kleiner. Außerdem kann diese Art der Injektion am ganzen Tierkörper durchgeführt werden und beschränkt sich nicht nur auf ein bestimmtes Körperteil.

Natürlich darf auch die Wirksamkeit der Arzneimittel bei der Entwicklung gewebeverträglicher Medikamente nicht vernachlässigt werden. So wären Präparate mit maximaler Wirksamkeit bei minimaler Gewebeschädigung das Ziel für die Zukunft.

7 Zusammenfassung

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten tierschutzkonforme Richtwerte von Arzneimittelvolumina für Schweine bei intramuskulärer Injektion erarbeitet werden. Dazu wurden insgesamt 252 Schweine in den Versuch aufgenommen. Die Gewebereaktion verschiedener Injektionsvolumina wurde an drei Altersgruppen untersucht. Die 1. Gruppe bestand aus 3 - 28 Tage alten Saugferkeln. In der 2. Gruppe waren die Ferkel 4 - 12 Wochen alt und die 3. Gruppe wurde von Masttieren und Sauen gebildet.

Die Untersuchung der Auswirkung einer i.m. Injektion von NaCl, Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®] oder Myofer[®] 100 auf die Haptoglobinkonzentration ergab nur bei dem Impfstoff M⁺PAC[®] (Dosis 2 ml) einen Anstieg über den oberen Wert des Normbereiches ($1,42 \pm 0,6$ mg/ml).

Die lokale Verträglichkeit zweier Antibiotika (Terramycin[®] 100 und Draxxin[®]) wurde in drei Altersgruppen, von drei Mykoplasmenimpfstoffen (Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®]) an Saug- sowie Absatzferkeln und eines PRRSV-Impfstoffes (Ingelvac[®] PRRS MLV) nur an Absatzferkeln geprüft. Zu den untersuchten Kriterien gehörten die Laborparameter Leukozyten, AST und CK. Außerdem wurde die Injektionsstelle über sechs Tage p.i. klinisch und schließlich pathologisch-anatomisch sowie histologisch beurteilt. Nach einmaliger Injektion von Terramycin[®] 100 oder Draxxin[®] konnte in keiner Altersgruppe ein Leukozytenwert gemessen werden, der Hinweise auf eine Entzündungsreaktion gegeben hätte. Das Enzym AST stieg nach der Injektion von Terramycin[®] 100 bei Absatzferkeln und in der Altersgruppe „Masttier/Sau“ sowie nach der Applikation von Draxxin[®] bei Saug- und Absatzferkeln über den maximalen Referenzwert von 35 U/l. Die Kreatinkinase stieg in der Versuchsgruppe Draxxin[®] in allen Altersgruppen und in der Behandlungsgruppe Terramycin[®] 100 nur in der Gruppe „Masttier/Sau“ über den Grenzwert (2000 U/l). Die klinische Untersuchung der Injektionsstelle ergab im Vergleich der beiden Antibiotika bei Saugferkeln signifikante, in der Altersgruppe „Absatzferkel“ sowie „Masttier/Sau“ teils hochsignifikante Unterschiede bezüglich einzelner Untersuchungsparameter. Bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle waren überwiegend hochsignifikante Unterschiede im Vergleich der drei Altersgruppen in Bezug auf den Parameter „Ausdehnung Score 3D“ zu sehen.

Beim Vergleich der beiden Antibiotika getrennt nach Altersgruppen waren signifikante bzw. hochsignifikante Ergebnisse zu verzeichnen. Histologisch war in allen Versuchsgruppen eine hochgradige Muskeldegeneration sowie Koagulationsnekrose zu sehen. Diese wurde von einem massiven Entzündungswall mit Fibroblastensprossungen demarkiert. Bei den Altersgruppen „Absatzferkel“ und „Masttier/Sau“ konnte man ferner Fettzell- und Gefäßnekrosen sowie verkalkte Muskelfasern und Riesenzellen beobachten. Nach Injektion der Mykoplasma hyopneumoniae Impfstoffe stieg nur die AST bei Saugferkeln nach Applikation von 4 ml Suvaxyn[®] M.hyo und bei Absatzferkeln nach Verabreichung von 2 ml M⁺PAC[®] über den oberen Wert des Referenzbereiches (8 - 35 U/l). Die Befunde der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle waren sowohl von der Art des verwendeten Impfstoffes als auch vom verabreichten Volumen abhängig. Überwiegend hochsignifikante Unterschiede wurden bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich der Impfstoffe untereinander getrennt nach Dosierungen und Altersgruppen festgestellt. Im Vergleich der Dosierung ergaben sich bei Suvaxyn[®] M.hyo (2 ml und 4 ml) in beiden Altersgruppen (Saug- und Absatzferkel) und bei M⁺PAC[®] (1 ml und 2 ml) Signifikanzen. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung zeigten, dass die Art der Gewebereaktion überwiegend von der Zusammensetzung des Impfstoffes abhängig ist. So waren zwischen den 3 verwendeten Mykoplasmenimpfstoffen deutliche Unterschiede zu sehen, innerhalb einer Behandlungsgruppe war das histologische Bild jedoch überwiegend einheitlich. Ein augenfälliger Unterschied in der Gewebereaktion wurde zwischen den beiden Dosierungen (2 ml und 20 ml) Ingelvac[®] PRRS MLV beobachtet. So verursachten 20 ml Ingelvac[®] PRRS MLV sowohl bei AST, als auch bei CK einen deutlichen Konzentrationsanstieg. Dagegen lagen nach der Injektion von 2 ml des Impfstoffes alle untersuchten Blutparameter im Referenzbereich. Bei der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Dosierungen für einen der beurteilten Parameter festgestellt werden. Makroskopisch waren hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Volumina (2 ml und 20 ml) für die Parameter „Gewebsalteration“, „Ausdehnung Score“ und „Ausdehnung Score 3D“ zu sehen. Die histologischen Veränderungen waren in den beiden Versuchsgruppen sehr ähnlich. Nur die Granulationsgewebsbildung war in der Dosierung 20 ml sehr viel stärker ausgeprägt.

8 Summary

By assessing the results of this study, guidance should be provided regarding intramuscular injection volumes of medicines for pigs meeting animal welfare standards. Totally, 252 pigs were included in the trial. Tissue reactions of varying injection volumes were investigated in three groups formed according to age. Group 1 comprised suckling piglets 3 - 28 days of age. Piglets of Group 2 were 4 - 12 weeks old and Group 3 was formed of fattening pigs and sows.

Studying the effect on haptoglobin concentrations of an intramuscular injection of NaCl, Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®] or Myofer[®] 100, only the vaccine M⁺PAC[®] (2 ml dosage) showed an increase above the upper value of the normal range (1.42 ± 0.6 mg/ml).

The local tolerance of two antibiotics (Terramycin[®] 100 and Draxxin[®]) was studied in three age groups. The three mycoplasma vaccines (Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®]) were tested in suckling as well as weaned piglets and the PRRSV-vaccine (Ingelvac[®] PRRS MLV) only in weaned piglets. The studied criteria comprised the laboratory parameters leukocytes, AST and CK. Additionally, the injection sites were assessed clinically over a period of six day post injectionem as well as pathoanatomically and histologically.

After a single injection of Terramycin[®] 100 or Draxxin[®], determined leukocyte values did not point to any inflammatory reactions in any of the age groups. The injection of Terramycin[®] 100 resulted in elevated AST enzyme values above the maximum reference standard of 35 U/l in weaned piglets, fattening pigs and sows as well as after application of Draxxin[®] to suckling and weaned piglets. After administration of Draxxin[®], creatine kinase values rose above the limit (2000 U/l) in all age groups while after application of Terramycin[®] 100, elevated values of CK were only found in the groups of fattening pigs and sows. Comparing the two antibiotics, the clinical investigation of injection sites resulted in significant differences in suckling piglets and partly highly significant differences regarding individual experimental parameters in the age groups of weaned piglets and fattening pigs/sows. Comparing the three age groups and evaluating the injection sites macroscopically, predominantly highly significant differences were observed concerning the parameter "extension score

3D". Equally, significant or highly significant results were recorded when the two antibiotics were compared separately according to age groups. Histologically, extreme myodegeneration as well as coagulation necrosis were seen. The latter was demarcated by a massive inflammatory vallum with fibroblastic budding. Giant cell formation as well as myofibrillar calcification additionally to adipose cell and vascular necrosis was found in the age groups of the "weaned piglets" and of "fattening pigs/sows".

After injection of *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccines, AST enzyme values rose above the maximum range limit (8 – 35 U/l) only after application of 4 ml Suvaxyn[®] M.hyo to suckling piglets and after administration of 2 ml M⁺PAC[®] to weaned piglets. The findings of the clinical investigation of the injection site were either depending on the used vaccine or the applied volume. Predominantly highly significant differences were determined by macroscopic investigation of the injection site comparing the vaccines separately within dose volumes and age groups. Significant differences were seen when comparing dose volumes of Suvaxyn[®] M.hyo (2 and 4 ml) in the two age groups (suckling and weaned piglets) and of M⁺PAC[®] (1 and 2 ml).

The results of the histologic investigation showed that the type of tissue reaction predominantly depends on the composition of the vaccine. Consequently, marked differences were found between the three used mycoplasma vaccines, however, the histological findings were predominantly uniform within the treatment groups.

Concerning the tissue reaction, an obvious difference was observed between the two dose volumes (2 and 20 ml) of the Ingelvac[®] PRRS MLV vaccine. The application of 20 ml Ingelvac[®] PRRS MLV vaccine caused a marked elevation of the concentration of AST and CK. Contrary, all tested blood parameter were within the range of range standards after injection of 2 ml of the vaccine. No significant differences between the two dose volumes were determined in the clinical investigation of the injection site for any of the assessed parameters.

Macroscopically, highly significant differences were seen between the two dose volumes (2 and 20 ml) for the parameters "tissue alteration", "extension score" and "extension score 3D". The histological alteration was very similar in both experimental groups. Only the formation of granular tissue was much more pronounced with the 20 ml dosage.

9 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Kanülen mit aufgesetzten Hülsen unterschiedlicher Länge um die Injektionstiefe in Abhängigkeit des Gewichtes standardisieren zu können.....52
- Abbildung 2: Injektionsstelle (Markierung: schwarzes Kreuz) für die i.m. Applikation ...53
- Abbildung 3: Kaudalansicht des Transversalschnittes durch das kraniale Drittel des Axiskörpers, ca. zwei Finger breit kaudal vom hinteren Ohrgrundrand, die Spitze der Kanüle trifft den linksseitigen M. biventer cervicis53
- Abbildung 4: Verlauf der Serumkonzentration von Haptoglobin (mg/ml) vor, 1, 3 und 7 Tage nach intramuskulärer Applikation von NaCl, Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo, M⁺PAC[®], Myofer[®] 100 und der Kontrollgruppe60
- Abbildung 5: Leukozytenzahl vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Terramycin[®] 100 oder Draxxin[®] getrennt nach Altersgruppen62
- Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Terramycin[®] 100 und Draxxin[®] getrennt nach Altersgruppen.....64
- Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der mittleren Kreatinkinasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Terramycin[®] 100 bzw. Draxxin[®] getrennt nach Altersgruppen66
- Abbildung 8: Leukozytenzahl bei der Altersgruppe Saugferkel vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune[®] Mycoplasma oder Suvaxyn[®] M.hyo getrennt nach Dosierungen68
- Abbildung 9: Leukozytengehalt bei der Altersgruppe Absatzferkel vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo oder M⁺PAC[®] getrennt nach Dosierungen.....69
- Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune[®] Mycoplasma bzw. Suvaxyn[®] M.hyo getrennt nach Dosierungen bei der Altersgruppen Saugferkel.....72
- Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune[®] Mycoplasma, Suvaxyn[®] M.hyo oder M⁺PAC[®] getrennt nach Dosierungen bei Absatzferkeln.....73
- Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der mittleren Kreatinkinasewerte im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune[®] Mycoplasma bzw. Suvaxyn[®] M.hyo getrennt nach Dosierungen bei Saugferkeln 76

Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der mittleren Kreatinkinasewerte im Serum bei Absatzferkeln vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo bzw. M ⁺ PAC [®] getrennt nach Dosierungen	76
Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Leukozytenzahl vor, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach den beiden Dosierungen	79
Abbildung 15: Mittlere Aspartataminotransferasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Injektion von Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach den beiden Dosierungen.....	80
Abbildung 16: Mittlere Kreatinkinasekonzentration im Serum vor, 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach intramuskulärer Applikation von Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach den beiden Dosierungen	81
Abbildung 17: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Terramycin [®] 100 und Draxxin [®] getrennt nach Altersgruppen	88
Abbildung 18: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Terramycin [®] 100 und Draxxin [®] getrennt nach Altersgruppen	89
Abbildung 19: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Terramycin [®] 100 und Draxxin [®] getrennt nach Altersgruppen	90
Abbildung 20: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Terramycin [®] 100 und Draxxin [®] bei Saugferkeln	91
Abbildung 21: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Terramycin [®] 100 und Draxxin [®] bei Absatzferkeln.....	92
Abbildung 22: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Terramycin [®] 100 und Draxxin [®] bei der Altersgruppe „Masttier/Sau“.....	92
Abbildung 23: Makroskopisches Bild bei einem Masttier 6 Tage nach der Injektion von Terramycin [®] 100 (0,2 ml/kg): Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Arneimittelreste (gelbe Verfärbung) zwischen Muskulatur und Unterhautfettgewebe.....	94
Abbildung 24: Makroskopisches Bild bei einem Masttier 6 Tage nach der Injektion von Draxxin [®] (0,025 ml/kg): Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Ausgeprägte Blutung und Gewebsalteration in der Muskulatur	94

Abbildung 25: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo und M ⁺ PAC [®] getrennt nach Alters-gruppen und Dosierungen	97
Abbildung 26: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo und M ⁺ PAC [®] getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen.....	98
Abbildung 27: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo und M ⁺ PAC [®] getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen.....	99
Abbildung 28: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3 D“ für Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo und M ⁺ PAC [®] getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen.....	100
Abbildung 29: Makroskopische Veränderungen 6 Tage nach der Injektion von 4 ml Stellamune [®] Mycoplasma bei einem Saugferkel: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Geringgradig ausgeprägte Gewebsalteration mit einer maximalen Längenausdehnung von bis zu 0,5 cm .	104
Abbildung 30: Makroskopische Befunde 6 Tage nach der Injektion von 4 ml Suvaxyn [®] M.hyo bei einem Saugferkel: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (roter Punkt). Größere Bezirke umfassende Gewebsalteration mit einer maximalen Längenausdehnung von bis zu 5 cm.....	104
Abbildung 31: Makroskopisches Bild 6 Tage nach der Injektion von 2 ml M ⁺ PAC [®] bei einem Absatzferkel: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle (grüner Punkt). Größere Bezirke umfassende Gewebsalteration mit einer maximalen Längenausdehnung von bis zu 5 cm.....	105
Abbildung 32: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach Dosierungen.....	106
Abbildung 33: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach Dosierungen.....	107
Abbildung 34: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach Dosierungen.....	108
Abbildung 35: Makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score 3D“ für Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach Dosierungen.....	109
Abbildung 36: Makroskopisches Bild 6 Tage nach der Injektion von 20 ml Ingelvac [®] PRRS MLV: Querschnitt der Nackenmuskulatur an der Injektionsstelle	

- (roter Punkt). Größere Bezirke umfassende Gewebsalteration mit einer maximalen Ausdehnung > 5 cm sowie einer geringgradigen Blutung 110
- Abbildung 37: Absatzferkel, Draxxin® 0,025 ml/kg KGW 6 Tage p.i., nekrotisches Muskelgewebe (Mitte des Bildes) ist von Granulationsgewebe mit massenhaft Monozyten, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten (linke Bildhälfte) zum Teil auch Erythrozyten (insbesondere unten im Bild) und Fibroblasten (vor allem rechte Bildhälfte) umgeben, Färbung: Hämatoxylin und Eosin..... 114
- Abbildung 38: Masttier, Draxxin® 0,025 ml/kg KGW 6 Tage p.i., hochgradige Granulationsgewebsbildung mit zahlreichen Kollagenfasern und hochgradige Makrophageneinwanderung sowie verkalkte Muskelfasern (rechts oben) Färbung: Hämatoxylin und Eosin..... 114
- Abbildung 39: Absatzferkel, Stellamune® Mycoplasma 2 ml 6 Tage p.i., Degeneration von Skelettmuskelfasern, Lymphozyten- und Plasmazelleinwanderung, Granulationsgewebe (vor allem in der Mitte des Bildes, linkes und rechts unten) Färbung: Hämatoxylin und Eosin 114
- Abbildung 40: Absatzferkel, Suvaxyn® M.hyo 2 ml 6 Tage p.i., Fremdkörperriesenzellen (Mitte links), teilweise mit unterschiedlich geformtem homogen eosinophilen Material im Zytoplasma (Mitte rechts), mittelgradige Nekrose, viele Makrophagen, einige Granulozyten und unreifes Granulationsgewebe. Färbung: Hämatoxylin und Eosin 115
- Abbildung 41: Absatzferkel, M⁺PAC® 2 ml 6 Tage p.i., granulomatöse Entzündung, besonders stark um die scharf begrenzten optisch leeren Vakuolen, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen und Lymphozyten, zum Teil herdförmige Nekrose mit Muskelsprossungen und Granulationsgewebsbildung mit zahlreichen kollagenen Fasern, linkes unteres Eck: physiologische Muskelfaser, Färbung: Hämatoxylin und Eosin..... 115
- Abbildung 42: Absatzferkel, Ingelvac PRRS MLV® 20 ml 6 Tage p.i., Granulationsgewebe mit zahlreichen Kollagenfasern, Plasmazellen und verkalkten Muskelfasern (insbesondere rechts unten im Bild), Färbung: Hämatoxylin und Eosin..... 115

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physiologische Einflussfaktoren auf Haptoglobinkonzentration (modifiziert nach DIEPERS, 1998)	28
Tabelle 2: Pathologische Einflussfaktoren auf die Haptoglobinkonzentration (modifiziert nach DIEPERS, 1998)	34
Tabelle 3: Übersicht der gemessenen Haptoglobinwerte beim Schwein (modifiziert nach DIEPERS, 1998)	36
Tabelle 4: Angewendete Injektionspräparate.....	45
Tabelle 5: Gruppeneinteilung.....	47
Tabelle 6: Einteilung der Altersgruppen nach Körpergewicht	47
Tabelle 7: Vorlage „Zeitpunkt der Blutentnahme bei der Untergruppe A“	48
Tabelle 8: Vorlage „Zeitpunkt der Blutentnahme bei der Untergruppe B“	48
Tabelle 9: Gruppeneinteilung Untergruppe A	50
Tabelle 10: Kanülenlänge	52
Tabelle 11: Vorlage „Beurteilung des Allgemeinbefindens“	54
Tabelle 12: Vorlage „Beurteilung der Injektionsstelle“	54
Tabelle 13: Gruppeneinteilung Untergruppe B	55
Tabelle 14: Vorlage „Makroskopische Untersuchung“	56
Tabelle 15: Vorlage „Ausdehnung Score“	56
Tabelle 16: Vorlage „Gewebsalteration“	56
Tabelle 17: Vorlage „sonstige Veränderungen“	57
Tabelle 18: Vorlage „histologische Befunde“	57
Tabelle 19: Scoreeinteilung für den Parameter „Nekrose“	58
Tabelle 20: Scoreeinteilung für „sonstige Veränderungen“	58
Tabelle 21: p-Werte der mittleren Messergebnisse von Haptoglobin im Vergleich zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe	60

Tabelle 22: p-Werte der Haptoglobin-Serumkonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 7 der Blutentnahme zwischen der Kontrollgruppe und den einzelnen Behandlungsgruppen	61
Tabelle 23: Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Haptoglobin-konzentration (mg/ml) im Serum der Kontrollgruppe und den einzelnen Behandlungsgruppen vor, 1, 3, und 7 Tage nach der intramuskulären Injektion.....	61
Tabelle 24: p-Werte im Vergleich der Leukozytenzahlen zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen	63
Tabelle 25: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen	63
Tabelle 26: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen	63
Tabelle 27: p-Werte im Vergleich der mittleren Aspartataminotransferasewerte zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen	65
Tabelle 28: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulären Applikation zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen	65
Tabelle 29: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulären Applikation zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen	65
Tabelle 30: p-Werte im Vergleich der mittleren Kreatinkinasewerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen	67
Tabelle 31: p-Werte der mittleren Kreatinkinasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulären Injektion zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen	67
Tabelle 32: p-Werte der mittleren Kreatinkinasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulären Applikation zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen.....	67
Tabelle 33: p-Werte im Vergleich der Leukozytenzahlen zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen, Alters- und Behandlungsgruppen	69

Tabelle 34: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Dosierungen getrennt nach Behandlungs- und Alters-gruppen.....	70
Tabelle 35: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und Dosierung	70
Tabelle 36: p-Werte der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen	71
Tabelle 37: p-Werte im Vergleich der mittleren Aspartataminotransferasewerte zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Impfstoffen, Dosierungen und Altersgruppen.....	73
Tabelle 38: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Dosierungen getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen	74
Tabelle 39: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen	74
Tabelle 40: p-Werte der mittleren Aspartataminotransferasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen	75
Tabelle 41: p-Werte im Vergleich der mittleren Kreatinkinasekonzentration zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen, Alters- und Behandlungsgruppen.....	77
Tabelle 42: p-Werte der mittleren Kreatinkinasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den beiden Dosierungen getrennt nach Alters- und Behandlungsgruppen	77
Tabelle 43: p-Werte der mittleren Kreatinkinasewerte im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Injektion zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen.....	78
Tabelle 44: p-Werte der mittleren Kreatinkinasekonzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und 4 h, 8 h, 1, 3 und 6 Tage nach der intramuskulärer Applikation zwischen den beiden Altersgruppen getrennt nach Behandlungsgruppen und Dosierungen.....	78

Tabelle 45: p-Werte im Vergleich der Leukozytenzahlen zwischen den einzelnen Tagen der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen	80
Tabelle 46: p-Werte im Vergleich der mittleren Aspartataminotransferasewerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme getrennt nach den beiden Dosierungen	80
Tabelle 47: p-Werte im Vergleich der mittleren Kreatinkinasewerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme getrennt nach Dosierungen	81
Tabelle 48: p-Werte der mittleren Leukozytenzahl, Kreatinkinase-, Aspartataminotransferase-Konzentration im Vergleich zwischen dem Basalwert und Tag 1, 3, und 6 bzw. 4 h, 8 h, Tag 1, 3, und 6 der Blutentnahme zwischen den beiden Dosierungen	82
Tabelle 49: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopische Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen	88
Tabelle 50: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen	89
Tabelle 51: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Terramycin® 100 und Draxxin® getrennt nach Altersgruppen	90
Tabelle 52: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Terramycin® 100 und Draxxin®	93
Tabelle 53: p-Werte des Ausdehnung Scores 3D bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen den einzelnen Altersgruppen für Terramycin® 100 und Draxxin®	93
Tabelle 54: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M ⁺ PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen ...	96
Tabelle 55: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M ⁺ PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen	98
Tabelle 56: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für die Impfstoffe Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M ⁺ PAC® getrennt nach Altersgruppen und Dosierungen	99

Tabelle 57: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Stellamune® Mycoplasma und Suvaxyn® M.hyo bei Saugferkeln und zwischen Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo und M ⁺ PAC® bei Absatzferkeln in einer Dosierung von 2 ml	101
Tabelle 58: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Stellamune® Mycoplasma und Suvaxyn® M.hyo bei Saugferkeln und Absatzferkeln in einer Dosierung von 4 ml.....	101
Tabelle 59: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen der Dosierung 2 ml und 4 ml getrennt nach Saugferkel und Absatzferkel für Stellamune® Mycoplasma.....	102
Tabelle 60: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen der Dosierung 2 ml und 4 ml getrennt nach Altersgruppen (Saugferkel und Absatzferkel) für Suvaxyn® M.hyo.....	102
Tabelle 61: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen der Dosierung 1 ml und 2 ml für den Impfstoff M ⁺ PAC®	102
Tabelle 62: p-Werte für „Ausdehnung Score 3D“ bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Saugferkeln und Absatzferkeln getrennt nach Dosierungen für die Impfstoffe Stellamune® Mycoplasma und Suvaxyn® M.hyo	103
Tabelle 63: p-Werte für „Ausdehnung Score 3D“ bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen Stellamune® Mycoplasma 2 ml Absatzferkel und M ⁺ PAC® 2 ml sowie Suvaxyn® M.hyo 2 ml Absatzferkel und M ⁺ PAC® 2 ml.....	103
Tabelle 64: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Blutung“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen	106
Tabelle 65: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Gewebsalteration“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen.....	107
Tabelle 66: Verteilung der Tierzahl bei der makroskopischen Beurteilung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Ausdehnung Score“ für Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen.....	108
Tabelle 67: p-Werte der Parameter bei der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstelle im Vergleich zwischen 2 ml und 20 ml für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV	109

Tabelle 68: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei Saugferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	168
Tabelle 69: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei Saugferkeln nach einer einmaligen Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	169
Tabelle 70: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei Saugferkeln nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	170
Tabelle 71: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei Saugferkeln nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	171
Tabelle 72: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei Saugferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	172
Tabelle 73: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	173
Tabelle 74: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	174
Tabelle 75: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei Absatzferkeln nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	175
Tabelle 76: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	176
Tabelle 77: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	177
Tabelle 78: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	178
Tabelle 79: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	179

Tabelle 80: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einer einmaligen Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	180
Tabelle 81: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	181
Tabelle 82: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einer einmaligen Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®	182
Tabelle 83: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach einer einmaligen Injektion von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen	183
Tabelle 84: p-Werte für den Parameter „Wärme“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen	184
Tabelle 85: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach Injektion von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen	185
Tabelle 86: p-Werte für den Parameter „Konsistenz“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen	186
Tabelle 87: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach Applikation von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen	187
Tabelle 88: p-Werte für den Parameter „Verfärbung der Haut“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen.....	188
Tabelle 89: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach einer einmaligen Applikation von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen	189
Tabelle 90: p-Werte für den Parameter „Veränderung in cm“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen.....	190
Tabelle 91: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei der Altersgruppe Saugferkel	

nach einmaliger Injektion von Stellamune [®] Mycoplasma bzw. Suvaxyn [®] M.hyo getrennt nach Dosierungen	191
Tabelle 92: p-Werte für den Parameter „Umfangsvermehrung“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen.....	192
Tabelle 93: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einer einmaligen Injektion von Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo bzw. M ⁺ PAC [®] getrennt nach Dosierungen	193
Tabelle 94: p-Werte für den Parameter „Wärme“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen	195
Tabelle 95: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einmaliger Injektion von Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo bzw. M ⁺ PAC [®] getrennt nach Dosierungen	196
Tabelle 96: p-Werte für den Parameter „Konsistenz“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen	198
Tabelle 97: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einer Applikation von Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo bzw. M ⁺ PAC [®] getrennt nach Dosierungen	199
Tabelle 98: p-Werte für den Parameter „Verfärbung der Haut“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen	201
Tabelle 99: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach Applikation von Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo bzw. M ⁺ PAC [®] getrennt nach Dosierungen	202
Tabelle 100: p-Werte für den Parameter „Veränderung in cm“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen	204
Tabelle 101: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einer Injektion von Stellamune [®] Mycoplasma, Suvaxyn [®] M.hyo bzw. M ⁺ PAC [®] getrennt nach Dosierungen.....	205
Tabelle 102: p-Werte für den Parameter „Umfangsvermehrung“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen	207
Tabelle 103: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ für den Impfstoff Ingelvac [®] PRRS MLV getrennt nach Dosierungen	208

Tabelle 104: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen209

Tabelle 105: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen210

Tabelle 106: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen211

Tabelle 107: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen212

11 Literaturverzeichnis

ABRAHAM, E.J., J.N. MORRIS-HARDEMANN, L.M. SWENSON, E.L. KNOPPEL, B. RAMANATHAN, K.J. WRIGHT, D.M. GRIEGER, J.E. MINTON (1998):

Pituitary function in the acute phase response in domestic farm animals: cytokines, prostaglandins, and secretion of ACTH
Domestic Anim. Endocrinol., **15**: 389-396

AUCOUTURIER, J., V. GANNE, A. LAVAL (2000):

Adjuvants designed for swine vaccine
Proc.: 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia, 180

ALAVA, M., N. GONZALEZ-RAMON, P. HEEGAARD, S. GUZYLACK, M.J.M. TOUSSAINT, C. LIPPERHEIDE, F. MADEC, E. GRUYS, P.D. ECKERSALL, F. LAMPREAVE, A. PINEIRO (1997):

Pig-MAP, porcine acute phase proteins and standardisation of assays in Europe
Comp. Haem. Int., **7**: 208-213

ALSEMGEEST, S.P., E. GRUYS (1990):

Acute phase proteins as diagnostic aid in veterinary medicine
Tijdschr. Diergeneeskd., **115**: 939-947

ALTER, W. (1939):

Injektionen und ihre Zufälle
Münch. Med. Wschr., **86**: 660-661

AMMANN, K. (1954):

Die forensische Bedeutung der Injektionsschäden
Schweiz. Arch. Tierheilk., **96**: 569-575

AMORY, J.R., A.M. MACKENZIE, G.P. PEARCE, P.D. ECKERSALL, F. LAMPREAVE, M.A. ALAVA (2000):

Association between respiratory lesions and serum haptoglobin and major acute phase protein levels in the slaughter pig
Proc.: 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia, 518

ASAI, T., M. MORI, M. OKADA, K. URUNO, S. YAZAWA, I. SHIBATA (1999):

Elevated serum haptoglobin in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus
Vet. Immunol. Immunopathol., **70**: 143-148

BARNETT, P.V., L. PULLEN, L. WILLIAMS, T.R. DOEL (1996):

International bank rot foot-and-mouth disease vaccine: assessment of Montanide ISA 25 and ISA 206, two commercially available oil adjuvants
Vaccine, **14**: 1187-1198

BAUMANN, E. (1954):

Injektionen und andere Schäden infolge von Einspritzungen
Hefte Unfallkunde, **47**: 100-114

BAUMANN, H., J. GAULDIE (1994):

The acute phase response
Immunology today, **15**: 74-80

BEHRENS, H., G. MATSCHULLAT, K. TUCH (1975):

Über die Verträglichkeit öliger Vitaminlösungen beim Schaf nach intramuskulärer Applikation
Dtsch. Tierärztl. Wschr., **82**: 27-31

BICKHARDT, K., C. SCHWABENBAUER (1981):

Zur diagnostischen Bedeutung der Isoenzyme der Creatin-Kinase (CK) beim Schwein
Dtsch. Tierärztl. Wschr., **88**: 368-371

BICKHARDT, K. (2004):

Muskelerkrankungen
In: Waldmann K. H., M. Wendt (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinekrankheiten
4. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, 239-259

BÖRGER, R. (2000):

Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen am standardisierten in vivo Schweine-Infektionsmodell
Vet. med. Diss., München

BOLLWAHN, W., S. ÜBERSCHÄR (1969):

Zwischenfälle nach Eisenapplikation bei Saugferkeln
Dtsch. Tierärztl. Wschr., **76**: 481-484 und 541-547

BOLLWAHN, W., B. VOLLMERHAUS, K. HEINRITZI, H. ROOS (1982):

Erneut - zur Blutentnahme aus der Jugularvene beim größeren Schwein
Prakt. Tierarzt, **63**: 1037-1042

BONICA, J.J. (1992):

Pain Research and Therapy: History, Current Status, and Future Goals
In: SHORT, C., A. VAN POZNAK (eds.): Animal Pain. Churchill Livingstone, New York

BOSTEDT, H., H. J. REINHARDT (1980):

Zur Entwicklung des Serumprofiles bei Ferkeln in den ersten Lebensstunden und -tagen
Zbl. Vet. Med. A, **27**: 85-95

BOYD, J.W. (1983):

The mechanisms relating to increases in plasma enzymes and isoenzymes in diseases of animals

Vet. Clin. Pathol., **12**: 9-24

BÜRGER, W., E.-M. FENNERT, M. POHLE, H. WESEMEIER (1992):

C-reaktive protein - a characteristic feature of health control in swine

Zbl. Vet. Med., A **39**: 635-638

BUNDSCHUH, G., B. SCHNEEWEISS, H. BRÄUER (1988):

Lexikon der Immunologie

Akademie Verlag, Berlin, 86

CARPENTER, C.P., C.B. SHAFFER (1952):

A study of the polyethylene glycols as vehicles for intramuscular and subcutaneous injection

J. Am. Pharm. Assoc., **41**: 27-29

CARSTENSEN, L. (1962):

Hämatologische Untersuchung an Ferkeln bei besonderer Berücksichtigung enzootischer Pneumonien

Vet. med. Diss., Hannover

CHAVEZ MORENO, J., K. BICKHARDT (1997):

Demonstration of tissue lesions after intramuscular injection determination of creatine kinase in blood

Dtsch. Tierärztl. Wschr., **104**: 512-515

CHEN, H.-H., J.-H. LIN, H.-P. FUNG, L.-L. HO, P.-C. YANG, W.-C. LEE, Y.-P. LEE, R.-M. CHU (2003):

Serum acute phase proteins and swine health status

Can. J. Vet. Res., **67**: 283-290

CID, M.C., D.S. GRANT, G.S. HOFFMANN, R. AUERBACH, A.S. FAUCI, H.K. KLEINMAN (1993):

Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis

J. Clin. Invest., **91**: 977-985

COLLIS, K.A., A.J. STARK (1977):

Enzyme activities in tissue of clinically normal large white pigs. Variations with age and sex

Res. Vet. Sci., **23**: 326-330

CRAMON, A. v. (1980):

Die intramuskuläre Injektion in die Nackenmuskulatur des Saugferkels

Dtsch. Tierärztl. Wschr., **87**: 53-56

DIEHL, K.H., R. HULL, D. MORTON, R. PFISTER, Y. RABEMAMPINANINA, D. SMITH, J.M. VIDAL, C. van de VORSTENBOSCH (2001):

A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes

J. Appl. Toxicol., **21**: 15-23

DIEPERS, N. (1998):

Einflussfaktoren auf die Konzentration von Entzündungsmarkern beim wachsenden Schwein

Vet. med. Diss. Gießen

DOBRYSZYCKA, W. (1997):

Biological functions of haptoglobin – new pieces to an old puzzle

Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., **35**: 647-654

ECKERSALL, P.D. (1988):

In BLACKMORE, D.J., Animal clinical biochemistry – the future

Cambridge University Press, Cambridge, 225

ECKERSALL, P.D., J.G. CONNOR (1990):

Plasma haptoglobin in cattle (*Bos taurus*) exists as polymers in association with albumin

Comp. Biochem. Physiol., B **96**: 309-314

ECKERSALL, P.D. (1991):

Acute phase reactants

J. Am. Vet. Med. Assoc., **199**: 675-676

ECKERSALL, P.D. (1995):

Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions

Comp. Haematol. Int., **5**: 93-97

ECKERSALL, P.D., P.K. SAINI, C. MC COMB (1996):

The acute phase response of acid soluble glycoprotein, α 1-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein, in the pig

Vet. Immun. Immunopathol., **51**: 377-385

ECKERSALL, P.D. (2000):

Acute phase proteins as markers of infection and inflammation: monitoring animal health, animal welfare and food safety

Irish Vet. J., **53**: 307-311

EIKMEIER, H. (1973):

„Aseptische Nekrosen“ nach i.m. Injektionen beim neugeborenen Welpen

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., **86**: 413-414

EURELL, T.E., D.P. BANE, W.F. HALL, D.J. SCHAEFFER (1992):
Serum haptoglobin concentration as an indicator of weight gain in pigs
Can. J. Vet. Res., **52**: 6-9

EVANS, E.W. (2000):
Interpretation of porcine leucocyte responses
In: FELDMAN B.F., ZINKL J.G., JAIN N.C.: Schalm`s Veterinary Hematology,
Lippincott
William & Wilkins; Philadelphia: 411-415

EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH (2002):
4. Ausgabe, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart

FLECKNELL, P.A., A. WATERMANN-PEARSON (2000):
Pain Management in Animals
London: W. B. Saunders 1-7, 53-79

FLÜCKINGER, M. (1977):
Enzymaktivitäten im Serum und Organen des jungen Schweines
1. Mitteilung: Bestimmung der Normwerte, Beurteilung der klinischen
Verwendbarkeit und Vergleich mit Angaben für den Menschen
Zbl. Vet. Med. A., **24**: 195-204

FLÜCKINGER, M., U. ALTHAUS, H.M. STREBEL (1977):
Enzymaktivitäten im Serum und Organen des jungen Schweines
2. Mitteilung: Enzymaktivitäten im Serum nach experimentellen Organläsionen
Zbl. Vet. Med. A., **24**: 496-502

FRANK, K. (1975):
Enzymatische Untersuchungen bei verschiedenen Erkrankungen des Schweines in
der tierärztlichen Praxis
Vet. med. Diss., München

FRANCISCO, C.J., T.R. SHRYOCK, D.P. BANE, L. UNVERZAGT (1996):
Serum haptoglobin concentration in growing swine after intranasal challenge with
Bordetella bronchiseptica and toxigenic Pasteurella multocida type D
Can. J. Vet. Res., **60**: 222-227

**FRIEDRICHS, W.E., A.L. NAVARIJO-ASHBAUGH, B.H. BOWMAN, F. YANG
(1995):**
Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes
Biochem. Biophys. Res. Commun., **209**: 250-256

GABKA, J. (1988):

Komplikationen der intramuskulären Injektion und ihre Behandlung

In GABKA, J: Infusion- und Injektionstechnik. Praxis, Komplikationen und forensische Konsequenzen.

Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin, 4. Auflage

GLAWISCHNIG, E., K. SCHLERKA, W. SCHULLER, W. BAUMGARTNER (1977):

Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik beim Schwein

Wien. Tierärztl. Mschr., **64**: 341-346

GEYER, K. (1982):

Untersuchungen über Gewebereizungen und –nekrosen bei Kälbern infolge intramuskulärer Injektion von antibakteriellen Präparaten

Vet. med. Diss., München

GODSON D.L., M. CAMPOS, S.K. ATTAH-POKU, M.J. REDMOND, D.M. CORDEIRO, M.S. SETHI, R.J. HARLAND, L.A. BABIUK (1996):

Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease

Vet. Immun. Immunopathol., **51**: 277-292

GÖBEL, T., B. KASPERS (2005):

Immunabwehr und Blutgruppe

In: W. v. Engelhardt and G. Breves (Hrsg.). Physiologie der Haustiere

Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage: 213-229

GONZALEZ-RAMON, N., K. HOEBE, M.A. ALAVA, L. VAN LEENGOED, M. PINEIRO, S. CARMONA, M. ITURRALDE, F. LAMPREAVE, A. PINEIRO (2000):

Pig MAP/ITIH4 and haptoglobin are interleukin-6-dependent acute phase plasma proteins in porcine primary cultured hepatocytes

Eur. J. Biochem., **267**: 1878-1885

GREEN D.S., M.J GREEN, M.H HILLYER, K.L MORGAN (1987):

Injection site reactions and antibody responses in sheep and goats after the use of multivalent clostridial vaccines

Vet Rec., **120**: 435-439

GRELLNER, G.F., T.J. FANGMAN, J.A. CARROLL, C.E. WIEDMEYER (2002):

Using serology in combination with acute phase proteins and cortisol to determine stress and immune function of early-weaned pigs

J. Swine Health and Prod., **10**: 199-204

GRUYS, E., M.J. OBWOLO, M.J.M. TOUSSAINT (1994):

Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review

Vet. Bull., **64**: 1009-1018

GRUYS, E., M.J.M. TOUSSAINT (2001):

Monitoring animal hygiene, welfare and health by analytes of the acute phase reaction
In: Non-specific assessment of infection, inflammation, bruising, stress and starvation
Proc.: 19th ESVP Meeting, Thessaloniki, 113-131

GV-SOLAS UND TVT, AK 4 (1999):

Merkblatt: Empfohlene maximale Injektionsvolumina bei Versuchstieren

GYMNICH, S. (2001):

Haptoglobin als Screeningparameter im Gesundheitsmanagement von Ferkelaufzucht-
betrieben

Agr. Diss. Bonn

GYMNICH, S., S. KNURA-DESZCZKA, B. PETERSEN (2002):

Haptoglobin as a screeningparameter in health management systems in the piglet
rearing

Proc.: 17th International Pig Veterinary Society Congress, Ames Iowa, USA, Vol 2: 117

HALL, W.F., T.E. EURELL, R.D. HANSEN, L.G. HERR (1992):

Serum haptoglobin concentration in swine naturally or experimentally infected with
Actinobacillus pleuropneumoniae

J. Am. Vet. Med. Assoc., **201**: 1730-1733

HANSON, D.J. (1961):

Local toxic effects of broad-spectrum antibiotics following injection

Antibiot. Chemother., **11**: 390-404

**HEINONEN, M., J. ORAVAINEN, L. SEPPÄ-LASSILA, T. ORRO, A. TAST,
J. VIROLAINEN, O.A.T. PELTONIEMI (2004):**

Haptoglobin and C-reactive protein in lame or vulvar discharge syndrome sows

Proc.: 18th Congress International Pig Veterinary Society, Hamburg, Vol. 2, 604

HEINRICH, P.C., J.V. CASTELL, T. ANDUS (1990):

Interleukin-6 and the acute phase response

Biochem. J., **265**: 621-636

HEINRITZI, K., H. PLONAIT (2004):

Blutkrankheiten

In: Waldman K.H., M. Wendt (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinekrankheiten

4. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, 169-196

HELLEBREKERS, L.J. (2001):

Schmerz und Schmerztherapie beim Tier

Verlag Schlütersche GmbH & Co. KG, Hannover

HENKE, J. (2001):

Gutachten zu speziellen Fragen des Schmerzempfindens und der Schmerzbehandlung im Rahmen der Ferkelkastration

HIGGINS, A.J., P. LEES (1984):

The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of antiinflammatory drugs
Equine Vet. J., **16**: 163-175

HORADAGODA, N.U., K.M. KNOX, H.A. GIBBS, S.W. REID, A. HORADAGODA, S.E. EDWARDS, P.D. ECKERSALL (1999):

Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation
Vet. Rec., **144**: 437-441

HULTÉN, B., P.C. WALLGREN (2000):

Serum haptoglobin concentrations following antibiotic treatment in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*
Proc.: 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia, 469

JACOBSON, M., C. HULTÉN, M. JENSEN-WAERN (2000):

Acute Phase Protein responses after surgery in the pig
Proc.: 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia, 178

KARLSON, P. (2005):

Proteine und Peptide
In: Karlson, P., D. Doenecke, (Hrsg.): Karlsons Biochemie und Pathobiochemie
15. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

KENT, J. (1992):

Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis
Br. Vet. J., **148**: 279-282

KERN, O. (1987):

Lokalverträglichkeit von Arznei- und Arzneihilfsstoffen bei intramuskulärer Injektion
Tierärztl. Umschau, **42**: 768-775, 912-916, 971-972

KIXMÖLLER, M. (2004):

Labordiagnostische Referenzbereiche bei unterschiedlichen Schweinerassen sowie histopathologische und immunhistochemische Untersuchung von Gehirnen älterer Sauen und Eber auf transmissible spongiforme Enzephalopathie im Rahmen der TSE-Studie
Diss. med. vet., München

KNURA-DESZCZKA, S. (2000):

Bewertung von Haptoglobin als Parameter zur Einschätzung des Gesundheitsstatus von Mastschweinen
Diss. med. vet., Hannover

KNURA-DESZCZKA, S. GYMNICH, S. HISS, H. SAUERWEIN, B. PETERSEN (2001):

Haptoglobin ein Screeningparameter in der Gesundheitskontrolle von Schweinebeständen
VETImpulse, 10

KNURA-DESZCZKA, S.C. LIPPERHEIDE, B. PETERSEN, J.L. JOBERT, F. BERTHELOT-HÉRAULT, M. KOBISCH, F. MADEC (2002):

Plasma haptoglobin concentration in swine after challenge with *Streptococcus suis*
J. Vet. Med., B **49**: 240-244

KOWALCZYK, T., D.K. SORENSEN, H.R. GLÄTTLI (1951):

Zur Technik der Blutentnahme von Blutproben aus der Vena cava cranialis des Schweines
Schweiz. Arch. Tierheilk., **15**: 628-632

KRAFT, H., D. SCHILLINGER (1989):

In: Klinische Labormethoden der Veterinärmedizin bei Haussäugetieren
3. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 62-65

KRAFT, W., U.M. DÜRR, M. FÜRLI, H. BOSTEDT, K. HEINRITZI (2005):

Hämatologie

In: Kraft, W., U.M. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin
6. Auflage, Schattauer Verlag, 49-92

KRAFT, W., U.M. DÜRR, M. FÜRLI, H. BOSTEDT, K. HEINRITZI (2005):

Leber

In: Kraft, W., U.M. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin
6. Auflage, Schattauer Verlag, 145-169

KRAFT, W., U.M. DÜRR, M. FÜRLI, H. BOSTEDT, K. HEINRITZI (2005):

Skelettmuskulatur, Knochen, Kalzium-, Phosphor-, Magnesiumstoffwechsel

In: Kraft, W., U.M. Dürr (Hrsg.): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin
6. Auflage, Schattauer Verlag, 263-271

KRÜGER, M., W. SCHRÖDL, A. LINDNER, R. KUNZE (1995):

C-reaktives Protein (CRP) – ein Akute-Phase-Protein mit labormedizinischer Bedeutung in der Veterinärmedizin

Tierärztl. Praxis, **23**: 236-240

KUSHNER, I. (1988):

The acute phase response: an overview

Meth. Enzymol., **163**: 373-383

LACKNER, A. (2003):

Untersuchungen zur Schmerzhaftigkeit und der Wundheilung bei der Kastration männlicher Ferkel zu unterschiedlichen Kastrationszeitpunkten
Vet. med. Diss., München

LADAGE, C. A., T.A. van WALSTIJN, H.A. van RIESSEN (1980):

Comparative macroscopic evaluation of muscle damage in rats and cattle after intramuscular administration of some commercially available injectible medicines
In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology. Proceedings of the first European congress, Zeist, September 1979
Amsterdam, Netherlands; Elsevier: 34-40

LAMPREAVE, F., N. GONZÁLEZ-RAMÓN, S. MARTINEZ-AYENSA, M.A. HERNÁNDEZ, H.-K. LORENZO, A. GARCÍA-GIL, A. PINEIRO (1994):

Characterization of the acute phase serum protein response in pigs
Electrophoresis, **15**: 672-676

LEES, P. (1991):

General aspects of inflammation
Flem. Vet. J. **62**, 43-54

LEHNINGER, A.L. (2001):

Integration und hormonelle Regulation des Stoffwechsels von Säugetieren
In: Lehninger, A.L., D.L. Nelson, M.M. Cox: Prinzipien der Biochemie (Übers. hrsg. von Tesche, H.)
3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 966

LIEBICH, H.-G. (2004):

Blut und Blutzellbildung
In: Liebich, H.G. (Hrsg.): Funktionelle Histologie. Farbatlas und Kurzlehrbuch der mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere
4. Auflage, Verlag Schattauer, Stuttgart-New York, 143-156

LIPPERHEIDE, C., N. DIEPERS, F. LAMPREAVE, M. ALAVA, B. PETERSEN (1998):

Nephelometric determination of haptoglobin plasma concentrations in fattening pigs
J. Vet. Med., A **45**: 543-550

LIPPERHEIDE, C., M. RABE, S. KNURA, B. PETERSEN (2000):

Die Konzentration verschiedener Blutinhaltsstoffe bei Mastschweinen aus Betrieben mit verschiedenem Hygienestatus
Tierärztl. Umschau, **55**: 30-36

LIVINGSTON, A., P. CHAMBERS (2000):

The physiology of pain
In: FLECKNELL, P.A. und A. WATERMANN-PEARSON (eds):
Pain Management in Animals, London: W. B. Saunders: 9-19

LOEFFLER, K. (1990):

Schmerzen und Leiden beim Tier
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., **103**: 257-261

MAGNUSSON, U., B. WILKIE, K. ARTURSSON, B. MALLARD (1999):

Interferon-alpha and haptoglobin in pigs selectively bred for high and low immune response and infected with Mycoplasma hyorhinis
Vet. Immunol. Immunopathol., **68**: 131-137

MERK, B. (1992):

Einfluß von Alter, Rasse, Haltung, Fütterung und Fortpflanzungsstadium auf Serumenzymwerte beim Schwein
Vet. Med. Diss. München

MEYER, P.K.-W. (1991):

Intramuskuläre Injektion
VET, **10**: 20-22

MORIMATSU, M., B. SYUTO, N. SHIMADA, T. FUJINAGA, S. YAMAMOTO, M. SAITO, M. NAIKI (1991):

Isolation and characterization of bovine haptoglobin from acute phase sera
J. Biol. Chem. **266**, 11833-11837

MORTON, D.B., P.H.M. GRIFFITHS (1985):

Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and a hypothesis for assessment
Vet. Rec., **116**: 431-436

MÜNNICH, K. (1958):

Die intramuskuläre Injektion: Ihre Technik und Gefahren
Med. Welt, **38**: 1497-1499

OPITZ, B. (1977):

Hygiene-Bakteriologie
In: HORN, v. H., WEUFFEN, W., WIGERT, H. (Hrsg.): Infektionen durch Injektionen und ihre Verhütung
Verlag Johann Ambrosius Barth; Leipzig

PAULICK, C.H., K. NEURAND, H. WILKENS (1967):

Beitrag zur topographischen Anatomie der Injektionsstellen beim Schwein
Dtsch. Tierärztl Wschr., **74**: 519-524

PATTERSON, D.S., D. SWEASEY, W.M. ALLEN, S. BERRETT, D.C. THURLEY (1969):

The chemical composition of neonatal piglet muscle and some observations on the biochemistry of myofibrillar hyoplasia occurring in otherwise normal litters
Zbl. Vet. Med., A **16**: 741-753

PEPYS, M.B. (1981):

C-reactive protein fifty years on
Lancet, **21**: 653-657

PETERSEN, H.H., J.P. NIELSEN (2000):

Serum haptoglobin concentrations in slaughter pigs of different health status
Proc.: 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia, 174

PETERSEN, H.H., J.P. NIELSEN, A.L. JENSEN, P.M.H. HEEGAARD (2001):

Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for determination of porcine haptoglobin
J. Vet. Med., A **48**: 513-523

PETERSEN, H.H., D. DIDERIKSEN, B.M. CHRISTIANSEN, J.P. NIELSEN (2002):

Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs
Vet. Rec., **151**: 85-89

PINEIRIO, C., E. LORENZO, E. RODRÍGUEZ, M. DEL POZO, R. PALLÁS, F. LAMPREAVE, M. PINEIRIO, P. MEDEL (2000):

Pig-MAP a new acute phase protein and its potential as biomarker
Proc.: 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia, 177

PLAYFAIR, J.H.L., D. BARON (1995):

Akute Entzündungen. Das Zytokin – Netzwerk
In: Playfair, J.H.L., D. Baron (Hrsg.): Immunologie. 5. Auflage
Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, 50-51

PLONAIT, H. (2004):

Therapeutische Technik
In: WALDMANN, K. H., M. WENDT (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinkrankheiten
4. Auflage Verlag Paul Parey, Berlin, 49-60

PSCHYREMBEL, W. (2004):

Klinisches Wörterbuch, 260. Auflage
Walter de Gruyter, Berlin, New York

RASMUSSEN, F., P. LADEFOGED (1974):

Tissue damage at the injection site after intramuscular injection of drug preparations formulated by addition of polyvinylpyrrolidone
Acta. Vet. Scand., **15**: 636-638

RASMUSSEN, F., O. SVENDSEN (1976):

Tissue damage and concentration at the injection site after intramuscular injection of chemotherapeutics and vehicles in pigs

Res. Vet. Sci., **20**: 55-60

RASMUSSEN, F. (1980):

Tissue damage at injection site after intramuscular injection of drugs in food-producing animals

In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology. Proceedings of the first European congress, Zeist, September 1979

Amsterdam, Netherlands; Elsevier: 27-33

REICHEL, K. (1963):

Die Leukozytenzahlen beim Schwein

Dtsch. Tierärztl. Wschr., **15**: 440-444

RICHTER, H. (1974):

Haptoglobin bei Haussäugetieren. III. Mitteilung, Der Haptoglobingehalt im Blutplasma und –serum von Wiederkäuern und Schweinen unter verschiedenen physiologischen Bedingungen

Arch. Exp. Veterinarmed., **28**: 505-519

ROEMMELE, O. (1961):

Bei Injektionen sind sterile Spritzen und Kanülen zu verwenden

Tierärztl. Umschau, **13**: 238-242

RUTH, G.R., J.F. VAN VLEET (1974):

Experimentally induced selenium-vitamin E deficiency in graving swine: selective destruction of type I skeletal muscle fibers

Am. J. Vet. Res., **35**: 237-244

SCHELLNER, H., W. RAUSCHER (1956):

Leukopenie als diagnostische Hilfsmittel bei der Schweinepest

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., **69**: 145-146

SCHMITZ, S., S. HISS, H. SAUERWEIN (2003):

Relationships between haptoglobin and oxidative status in weanling piglets

Proc.: 4th European Colloquium on Food Safety and Acute Phase Proteins, Segovia, 98

SCHRÖDL, W., R. KUNZE, M. KRÜGER (1998):

Bestimmung von C-reaktivem Protein und Neopterin in Seren erkrankter und bakteriell infizierter Schweine

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., **111**: 321-325

SCHULZE, W., W. BOLLWAHN (1962):

Die Applikation von Arzneimitteln beim Schwein
Dtsch Tierärztl Wschr., **69**: 513-519

SCHULZE, W., K. BICKHARDT, W. BOLLWAHN, G. v. MICKWITZ, H. PLONAIT (1980):

In: Klinik der Schweinekrankheiten
Verlag M. & H: Schaper, Hannover

SAINI, P.K., D.W. WEBERT (1991):

Application of acute phase reactants during antemortem and postmortem meat inspection
J. Am. Vet. Med. Assoc., **198**: 1898-1901

SEGALÉS, J., C. PINEIRO, F. LAMPREAVE, M. NOFRARÍAS, E. MATEU, M. CALSAMIGLIA, M. ANDRÉS, J. MORALES, M. PINEIRO, M. DOMINGO (2004):

Haptoglobin and pig-major acute protein are increased in pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)
Vet. Res., **35**: 275-282

SEUTTER, U. (1995):

Einfluss von Rasse, Haltung, Fütterung, Management, Alter und Reproduktionsstadium auf hämatologische und klinisch-chemische Parameter beim Schwein
Vet. Med. Diss., München

SHIM, B.-S., C.-S. YOON, S.-K. OH, T.-H. LEE, Y.-S. KANG (1971):

Studies on swine and canine serum haptoglobins
Biochem. Biophys. Acta, **243**: 126-136

SHINTANI, S., M. YAMAZAKI, M. NAKAMURA, J. NAKYAMA (1967):

A new method to determine the irritation of drugs after intramuscular injection in rabbits
Toxicol. Appl. Pharmacol., **11**: 293-301

SIDELL, F.R., D.L. CULVER, A. KAMINSKIS (1974):

Serum creatine phosphokinase activity after intramuscular injection. The effect of dose, concentration, and volume
J. Am. Med. Assoc., **229**: 1894-1897

STEEL, D.M., A.S. WHITEHEAD (1994):

The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein
Immunol. Today, **15**: 81-88

STEINESS, E., O. SVENDSEN, F. RASMUSSEN, (1974):

Plasma digoxin after parenteral administration. Local reaction after intramuscular injection

Clin. Pharmacol. Ther., **16**: 430-434

STEINESS, E., F. RASMUSSEN, O. SVENDSEN, P. NIELSEN (1978):

A comparative study of serum creatine phosphokinase (CPK) activity in rabbits, pigs and humans after intramuscular injection of local damaging drugs

Acta. Pharmacol. Toxicol., **42**: 357-364

STRAW, B.E., N.J. MACLACHLAN, W.T. CORBETT, P.B. CARTER, H.M. SCHEY (1985):

Comparison of tissue reactions produced by Haemophilus pleuropneumoniae vaccines made with six different adjuvants in swine

Can. J. Comp. Med., **49**: 149-151

STRYER, L. (2003):

Das Michaelis-Menten-Modell erklärt die kinetischen Eigenschaften vieler Enzyme

In: J.M. BERG, J.L. TYMOCZKO, L. STRYER: Biochemie

5. Auflage, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, 222-226

SVENDSEN, O. (1973):

Histologic changes after intramuscular injection with antibiotic preparations

Nord. Vet. Med., **24**: 181-185

SVENDSEN, O., F. RASMUSSEN, P. NIELSEN, E. STEINESS (1979):

The loss of creatine phosphokinase (CK) from intramuscular injection sites in rabbits.

A predictive tool for local toxicity

Acta Pharmacol Toxicol, **44**: 324-328

TOUSSAINT, M.J.M., C. LIPPERHEIDE, P.D. ECKERSALL, M. ALAVA, F. MADEC, P.M.H. HEEGARD, R.H. MELOEN (2000):

Assessment of health in pigs by acute phase protein assays

Proc.: Int. Congr. Anim. Hyg., Maastricht, 139-143

VAN PUTTEN, G. (1987):

Verhalten als ein möglicher Indikator von Schmerz bei Ferkeln

In: Aktuelle Arbeiten zur artgemäßen Tierhaltung, 1986

KTBL-Schrift, **319**: 120- 133

VAN ZUTPHEN, L.F.M., V. BAUMANS, A.C. BEYNEN (1993):

Principles of laboratory animal science

Elsevier Science Publ., Amsterdam

VOET, D., J.G. VOET (2002):

Arachidonsäurestoffwechsel: Prostaglandin, Prostacyclin, Thromboxane und Leukotriene

In: Voet, D., J.G. Voet: Biochemie, Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim

WETZEL, R. (1985):

Untersuchungen über Gewebereizungen und –nekrosen bei Kälbern und Kaninchen infolge intramuskulärer Injektion von antibakteriellen Präparaten

Vet. Med. Diss., München

WILLSON, P.J, A. ROSSI-CAMPOS, A.A POTTER (1995):

Tissue reation and immunity in swine immunized with Actinobacillus pleuropneumoniae vaccines

Can. J. Vet. Res., **59**: 299-305

YAMANAKA, M., K. HIRAMATSU, T. HIRAHARA, T. OKABE, M. NAKAI, N. SASAKI, N. GOTO (1992):

Pathological studies on local tissue reactions in guinea pigs and rats caused by four different adjuvants

J. Vet. Med. Sci., **54**: 685-692

YAMANAKA, M., T. OKABE, K. KODAMA, N. GOTO (1994):

Local pathological reactions induced in pigs and cats by adjuvant ISA-70 containing inactivated Newcastle disease virus antigen

J. Vet. Med. Sci., **56**: 185-187

ZELLER, R. (1958):

Über die Haftpflicht des Tierarztes bei Injektionen

Prakt. Tierarzt, **39**: 10-13

12 Anhang

Tabelle 68: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei Saugferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Saugferkel			Wärme					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	5	3	1	0	0	0,620
	Draxxin®	n	7	2	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	3	5	1	0	0	0,153
	Draxxin®	n	7	2	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	5	4	0	0	0	0,082
	Draxxin®	n	8	0	1	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	6	3	0	0	0	0,576
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	6	3	0	0	0	0,206
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	8	1	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 69: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei Saugferkeln nach einer einmaligen Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Saugferkel			Konsistenz					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	2	2	5	0	0	0,365
	Draxxin®	n	1	5	2	1	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	2	3	4	0	0	1,000
	Draxxin®	n	2	3	3	1	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	1	7	1	0	0	0,016
	Draxxin®	n	6	1	2	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	3	6	0	0	0	0,050
	Draxxin®	n	7	1	1	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	4	5	0	0	0	0,131
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	6	3	0	0	0	0,206
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 70: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei Saugferkeln nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Saugferkel			Verfärbung der Haut					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	4	4	1	0	0	0,131
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	3	6	0	0	0	0,009
	Draxxin®	n	8	0	1	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	4	5	0	0	0	0,131
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	6	3	0	0	0	0,206
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	7	2	0	0	0	0,471
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	8	1	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 71: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei Saugferkeln nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Saugferkel			Veränderung in cm						Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	0,2	0,5	1	1,5	2	
4 h p.i.	Terramycin®	n	2	1	3	2	1	0	0,720
	Draxxin®	n	1	0	6	2	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	0	1	3	4	1	0	0,620
	Draxxin®	n	2	0	2	5	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	1	1	3	3	1	0	0,043
	Draxxin®	n	6	0	0	2	0	1	
2 d p.i.	Terramycin®	n	3	0	2	3	1	0	0,129
	Draxxin®	n	7	0	0	1	0	1	
3 d p.i.	Terramycin®	n	4	0	1	3	1	0	0,164
	Draxxin®	n	8	0	0	1	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	6	0	3	0	0	0	0,206
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	0	

Tabelle 72: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei Saugferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Saugferkel			Umfangsvermehrung					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	7	2	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	8	1	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	8	1	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 73: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Absatzferkel			Wärme					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	3	3	3	0	0	0,712
	Draxxin®	n	2	5	2	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	3	3	3	0	0	1,000
	Draxxin®	n	3	3	3	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	7	2	0	0	0	0,153
	Draxxin®	n	3	5	1	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0,082
	Draxxin®	n	5	4	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 74: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Absatzferkel			Konsistenz					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	2	3	3	1	0	0,827
	Draxxin®	n	2	5	2	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	3	0	5	1	0	1,000
	Draxxin®	n	2	1	5	1	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	7	2	0	0	0	0,053
	Draxxin®	n	2	3	3	1	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	8	1	0	0	0	0,294
	Draxxin®	n	5	3	0	1	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0,206
	Draxxin®	n	6	2	1	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	

Tabelle 75: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei Absatzferkeln nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Absatzferkel			Verfärbung der Haut					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	8	1	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	7	2	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	6	0	3	0	0	0,576
	Draxxin®	n	8	0	1	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 76: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Absatzferkel			Veränderung in cm							Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	0,5	1	1,5	2	3	5	
4 h p.i.	Terramycin®	n	1	0	1	0	2	3	2	0,073
	Draxxin®	n	1	1	5	1	1	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	2	0	0	0	1	5	1	0,005
	Draxxin®	n	1	1	5	1	1	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	7	0	0	0	0	1	1	0,010
	Draxxin®	n	2	1	5	1	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	8	0	0	0	0	0	1	0,050
	Draxxin®	n	4	0	4	1	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0	0	0,082
	Draxxin®	n	5	1	3	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	0	1	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	0	1	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	0	1	0	0	0	0	

Tabelle 77: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei Absatzferkeln nach einmaliger Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Absatzferkel			Umfangsvermehrung					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	7	2	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	8	1	0	0	0	1,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 78: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einer einmaligen Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Masttier/Sau			Wärme					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	0	1	8	0	0	0,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	0	1	7	1	0	0,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	0	3	5	1	0	0,035
	Draxxin®	n	5	3	1	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	1	3	5	0	0	0,798
	Draxxin®	n	1	5	3	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	1	4	4	0	0	1,000
	Draxxin®	n	1	5	3	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	4	3	2	0	0	1,000
	Draxxin®	n	3	4	2	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	7	1	1	0	0	0,772
	Draxxin®	n	5	3	1	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	7	1	1	0	0	0,294
	Draxxin®	n	5	4	0	0	0	

Tabelle 79: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Masttier/Sau			Konsistenz					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	0	2	0	6	1	0,001
	Draxxin®	n	6	2	1	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	0	0	2	6	1	0,000
	Draxxin®	n	8	1	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	0	1	4	3	1	0,024
	Draxxin®	n	5	2	2	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	0	3	5	0	1	1,000
	Draxxin®	n	1	4	4	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	1	4	3	0	1	0,741
	Draxxin®	n	2	2	4	1	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	5	2	2	0	0	0,496
	Draxxin®	n	2	3	4	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	6	2	1	0	0	1,000
	Draxxin®	n	5	2	2	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	7	1	1	0	0	1,000
	Draxxin®	n	7	2	0	0	0	

Tabelle 80: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einer einmaligen Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Masttier/Sau			Verfärbung der Haut					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	0	5	4	0	0	0,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	0	7	2	0	0	0,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	0	6	2	1	0	0,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	3	2	3	1	0	0,009
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	3	3	2	1	0	0,009
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	5	2	2	0	0	0,082
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	7	0	2	0	0	0,471
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	9	0	0	0	0	
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 81: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einmaliger Injektion von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Masttier/Sau			Veränderung in cm										Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	
4 h p.i.	Terramycin®	n	0	1	1	3	0	0	0	1	2	1	0,021
	Draxxin®	n	6	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	0	0	0	3	0	1	1	1	2	1	0,000
	Draxxin®	n	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	0	0	0	2	0	1	2	2	1	1	0,105
	Draxxin®	n	3	0	0	4	1	1	0	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	0	0	0	1	0	1	3	2	1	1	0,065
	Draxxin®	n	1	0	0	3	3	2	0	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	1	0	0	1	0	0	3	3	0	1	0,014
	Draxxin®	n	1	0	0	3	3	2	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	4	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0,002
	Draxxin®	n	1	0	0	3	3	2	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	6	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0,037
	Draxxin®	n	4	0	0	2	3	0	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	7	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0,224
	Draxxin®	n	6	0	0	2	1	0	0	0	0	0	

Tabelle 82: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei der Altersgruppe Masttier/Sau nach einer einmaligen Applikation von Terramycin® 100 bzw. Draxxin®

Masttier/Sau			Umfangsvermehrung					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Terramycin®	n	3	0	3	3	0	0,009
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
8 h p.i.	Terramycin®	n	3	0	4	2	0	0,009
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
1 d p.i.	Terramycin®	n	3	3	1	2	0	0,009
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
2 d p.i.	Terramycin®	n	4	3	1	1	0	0,029
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	Terramycin®	n	4	3	1	1	0	0,029
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Terramycin®	n	7	0	1	1	0	0,471
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Terramycin®	n	7	0	1	1	0	0,471
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Terramycin®	n	8	0	0	1	0	1,000
	Draxxin®	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 83: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach einer einmaligen Injektion von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen

Saugferkel				Wärme					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	0	8	1	0	0	1,000
		4ml	n	0	7	2	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	0	4	5	0	0	0,300
		4ml	n	0	2	4	3	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	0	1	8	0	0	0,003
		4ml	n	0	8	1	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	0	5	4	0	0	1,000
		4ml	n	0	5	4	0	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	4	3	2	0	0	0,534
		4ml	n	6	3	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	2	6	1	0	0	0,316
		4ml	n	0	6	3	0	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	5	4	0	0	0	1,000
		4ml	n	6	3	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	0	1	0	0	0,029
		4ml	n	3	5	1	0	0	
3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	7	2	0	0	0	1,000
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	0,294
		4ml	n	5	3	1	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	0,206
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	6	2	1	0	0	

5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	0,471
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	7	2	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	0,471
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	7	2	0	0	0	

Tabelle 84: p-Werte für den Parameter „Wärme“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Saugferkel		Wärme							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,131	0,131	0,456	0,082	1,000			
	Suvaxyn® M.hyo								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,333	0,294	0,007	0,347	0,294	0,206	0,471	0,471
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 85: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach Injektion von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen

Saugferkel				Konsistenz					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	2	6	1	0	0	0,316
		4ml	n	0	6	3	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	4	4	0	0	0,254
		4ml	n	0	4	2	3	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	0	4	5	0	0	0,637
		4ml	n	0	6	3	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	0	5	4	0	0	1,000
		4ml	n	0	5	4	0	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	3	3	2	1	0	0,440
		4ml	n	5	4	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	7	1	0	0	0,294
		4ml	n	0	5	4	0	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	2	1	0	0	1,000
		4ml	n	6	3	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	7	1	1	0	0	0,006
		4ml	n	1	7	1	0	0	
3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	2	1	0	0	0,576
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	7	2	0	0	0	0,153
		4ml	n	3	5	1	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	0,471
		4ml	n	7	1	1	0	0	

5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 86: p-Werte für den Parameter „Konsistenz“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Saugferkel		Konsistenz							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,430	1,000	0,326	1,000	1,000	1,000		
	Suvaxyn® M.hyo								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,300	1,000	0,009	0,050	0,050	0,471	1,000	1,000
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 87: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach Applikation von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen

Saugferkel				Verfärbung der Haut					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	4	2	3	0	0	0,689
		4ml	n	6	1	2	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	3	3	3	0	0	0,300
		4ml	n	0	5	3	1	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	4	2	3	0	0	0,813
		4ml	n	6	2	1	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	2	6	1	0	0	0,718
		4ml	n	0	8	1	0	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	0	3	0	0	0,206
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	6	3	0	0	0	0,218
		4ml	n	2	5	2	0	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	3	0	0	0	0,576
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	0,029
		4ml	n	4	4	1	0	0	
3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	0,206
		4ml	n	6	2	1	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	0,206
		4ml	n	6	3	0	0	0	

5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 88: p-Werte für den Parameter „Verfärbung der Haut“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Saugferkel		Verfärbung der Haut							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	1,000	0,263	0,047	0,206	1,000	1,000		
	Suvaxyn® M.hyo								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,011	0,004	0,020	0,131	0,576	0,206		
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 89: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach einer einmaligen Applikation von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen

Saugferkel				Veränderung in cm						Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	0,5	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	0	1	6	0	2	0	0,002
		4ml	n	0	7	0	1	1	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	0	5	3	1	0	0	0,073
		4ml	n	0	1	2	5	1	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	0	1	6	0	2	0	0,023
		4ml	n	0	5	1	2	1	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	0	5	3	1	0	0	0,073
		4ml	n	0	1	2	5	1	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	3	1	3	0	2	0	0,257
		4ml	n	5	3	0	0	1	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	4	3	1	0	0	0,142
		4ml	n	0	1	2	5	1	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	5	1	1	1	1	0	0,772
		4ml	n	5	3	0	0	1	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	7	1	1	0	0	0	0,002
		4ml	n	0	1	4	3	1	0	
3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	5	1	2	1	0	0	0,566
		4ml	n	7	1	0	0	1	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	7	1	1	0	0	0	0,068
		4ml	n	2	3	1	3	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	0	0	1	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	0	0,206
		4ml	n	6	0	0	3	0	0	

5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	0	0,471
		4ml	n	9	0	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	0	
		4ml	n	7	0	0	2	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	0	0,471
		4ml	n	9	0	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	0	
		4ml	n	7	0	0	2	0	0	

Tabelle 90: p-Werte für den Parameter „Veränderung in cm“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Saugferkel		Veränderung in cm							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,059	0,059	0,242	0,848	0,772	1,000		
	Suvaxyn® M.hyo								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,017	0,235	0,002	0,002	0,049	0,206	0,471	0,471
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 91: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei der Altersgruppe Saugferkel nach einmaliger Injektion von Stellamune® Mycoplasma bzw. Suvaxyn® M.hyo getrennt nach Dosierungen

Saugferkel				Umfangsvermehrung					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	

5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 92: p-Werte für den Parameter „Umfangsvermehrung“ im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Saugferkel		Umfangsvermehrung							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma		1,000						
	Suvaxyn® M.hyo								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma		1.000					1,000	
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 93: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einer einmaligen Injektion von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo bzw. M⁺PAC® getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel				Wärme					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	0	6	3	0	0	1,000
		4ml	n	0	5	4	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	2	4	3	0	0	0,202
		4ml	n	3	4	0	2	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	6	2	1	0	1,000
		2ml	n	1	6	1	1	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	0	6	3	0	0	1,000
		4ml	n	0	6	3	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	2	7	0	0	0	0,430
		4ml	n	3	4	0	2	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	4	5	0	0	1,000
		2ml	n	0	4	4	1	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	3	3	3	0	0	0,712
		4ml	n	2	5	2	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	5	1	3	0	0	1,000
		4ml	n	4	2	3	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	2	6	1	0	0	0,179
		2ml	n	3	2	4	0	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	1	2	0	0	0,158
		4ml	n	5	4	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	0	1	0	0	0,206
		4ml	n	6	3	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	6	2	1	0	0	1,000
		2ml	n	5	3	1	0	0	

3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	2	1	0	0	0,718
		4ml	n	8	0	1	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	0	1	0	0	0,471
		4ml	n	7	2	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		2ml	n	8	0	1	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	0	1	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 94: p-Werte für den Parameter „Wärme“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel		Wärme							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune [®] Mycoplasma	0,534	0,100	0,620	0,576	0,718	1,000	1,000	1,000
	Suvaxyn [®] M.hyo								
2 ml	Stellamune [®] Mycoplasma	0,576	0,637	1,000	0,658	0,206			
	M ⁺ PAC [®]								
2 ml	Suvaxyn [®] M.hyo	0,534	0,036	0,698	0,206	1,000	1,000	1,000	1,000
	M ⁺ PAC [®]								
4 ml	Stellamune [®] Mycoplasma	0,018	0,037	0,496	1,000	0,471			
	Suvaxyn [®] M.hyo								

Tabelle 95: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einmaliger Injektion von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo bzw. M⁺PAC® getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel				Konsistenz					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	2	3	3	0	1	1,000
		4ml	n	1	4	4	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	4	4	0	0	1,000
		4ml	n	2	4	3	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	0	4	4	1	0,637
		2ml	n	0	2	4	3	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	1	5	2	0	1	1,000
		4ml	n	1	5	3	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	6	2	0	0	0,620
		4ml	n	0	5	2	2	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	0	6	3	0	0,311
		2ml	n	0	2	3	4	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	4	3	1	0	1	0,205
		4ml	n	1	7	1	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	4	4	0	0	1,000
		4ml	n	2	3	4	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	5	4	0	0	0,637
		2ml	n	0	3	6	0	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	5	3	0	1	0	1,000
		4ml	n	5	3	1	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	3	5	1	0	0	0,496
		4ml	n	4	2	3	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	4	3	2	0	0	0,456
		2ml	n	2	6	1	0	0	

3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	0	1	0	0	1,000
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	5	4	0	0	0	0,637
		4ml	n	4	3	2	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	7	1	1	0	0	0,294
		2ml	n	5	4	0	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	0,576
		4ml	n	6	3	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 96: p-Werte für den Parameter „Konsistenz“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel		Konsistenz							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	1,000	1,000	0,165	0,476	0,082	1,000		
	Suvaxyn® M.hyo								
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,215	0,113	0,021	0,226	0,082	1,000		
	M ⁺ PAC®								
2 ml	Suvaxyn® M.hyo	0,254	0,076	0,637	1,000	1,000	1,000		
	M ⁺ PAC®								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma	1,000	0,620	0,214	0,689	0,164	0,206		
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 97: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einer Applikation von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo bzw. M⁺PAC® getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel				Verfärbung der Haut					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	3	0	0	0	0,534
		4ml	n	4	3	2	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	6	2	1	0	0	0,658
		4ml	n	5	1	3	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	1	4	3	1	0	0,689
		2ml	n	3	4	2	0	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	1	2	0	0	0,430
		4ml	n	4	4	1	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	4	5	0	0	0	0,091
		4ml	n	5	1	3	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	1	7	0	1	0	0,068
		2ml	n	3	2	3	1	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	2	1	0	0	1,000
		4ml	n	5	2	2	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	2	6	1	0	0	0,179
		4ml	n	3	2	4	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	4	3	2	0	0	0,534
		2ml	n	6	1	1	1	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	6	2	1	0	0	0,620
		4ml	n	5	4	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	7	1	1	0	0	0,294
		4ml	n	5	4	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	1,000
		2ml	n	8	1	0	0	0	

3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	6	2	1	0	0	0,620
		4ml	n	5	4	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	8	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	7	1	1	0	0	0,471
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 98: p-Werte für den Parameter „Verfärbung der Haut“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel		Verfärbung der Haut							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	1,000	0,072	0,218	1,000	0,576	1,000	1,000	1,000
	Suvaxyn® M.hyo								
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,311	0,534	1,000	0,576	1,000	1,000		
	M ⁺ PAC®								
2 ml	Suvaxyn® M.hyo	0,456	0,206	0,057	1,000	0,206	0,471	1,000	1,000
	M ⁺ PAC®								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,689	0,343	0,827	1,000	0,294	1,000		
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 99: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach Applikation von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo bzw. M⁺PAC® getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel				Veränderung in cm						Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	0,5	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	1	4	0	2	2	0	0,741
		4ml	n	0	3	1	1	4	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	2	4	2	0	0	0,105
		4ml	n	2	3	0	1	0	3	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	7	1	0	1	0	0,063
		2ml	n	0	3	4	2	0	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	1	4	0	2	2	0	0,741
		4ml	n	0	3	1	1	4	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	1	2	4	2	0	0	0,024
		4ml	n	0	5	0	1	0	3	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	5	3	0	1	0	0,064
		2ml	n	0	1	3	4	1	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	1	3	0	3	2	0	1,000
		4ml	n	0	3	1	2	3	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	0	2	3	4	0	0	0,006
		4ml	n	2	4	0	0	0	3	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	0	3	3	2	1	0	0,845
		2ml	n	0	1	4	2	2	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	4	1	0	2	2	0	1,000
		4ml	n	4	1	1	2	1	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	3	2	0	4	0	0	0,827
		4ml	n	4	2	0	2	0	1	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	4	1	2	2	0	0	0,753
		2ml	n	2	0	3	3	1	0	

3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	7	1	0	0	1	0	0,718
		4ml	n	6	1	0	2	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	3	1	1	4	0	0	0,741
		4ml	n	4	2	0	2	0	1	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	7	1	0	1	0	0	0,462
		2ml	n	5	0	2	2	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	0	0	0	1	0	1,000
		4ml	n	8	0	1	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	7	0	2	0	0	0	1,000
		4ml	n	6	1	2	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	0	
5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	8	1	0	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	0	

Tabelle 100: p-Werte für den Parameter „Veränderung in cm“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel		Veränderung in cm							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,155	0,155	0,215	0,534	0,062	0,471	1,000	1,000
	Suvaxyn® M.hyo								
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,129	0,170	0,230	0,364	0,148	1,000		
	M ⁺ PAC®								
2 ml	Suvaxyn® M.hyo	1,000	0,741	0,534	0,215	0,559	0,471	1,000	1,000
	M ⁺ PAC®								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,040	0,046	0,021	1,000	0,813	0,576		
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 101: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ bei der Altersgruppe Absatzferkel nach einer Injektion von Stellamune® Mycoplasma, Suvaxyn® M.hyo bzw. M⁺PAC® getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel				Umfangsvermehrung					Exakte Signifikanz (2-seitig)
				0	1	2	3	4	
4 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	8	1	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	1	0	4	4	0	0,367
		2ml	n	4	0	2	3	0	
8 h p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	2	0	6	1	0	0,352
		2ml	n	4	1	2	2	0	
1 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	5	3	1	0	0	0,399
		2ml	n	5	1	3	0	0	
2 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	7	1	1	0	0	1,000
		2ml	n	7	2	0	0	0	

3 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	1,000
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	8	1	0	0	0	
		2ml	n	7	2	0	0	0	
4 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	Stellamune® Mycoplasma	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	Suvaxyn® M.hyo	2ml	n	9	0	0	0	0	
		4ml	n	9	0	0	0	0	
	M ⁺ PAC®	1ml	n	9	0	0	0	0	
		2ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 102: p-Werte für den Parameter „Umfangsvermehrung“ im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen getrennt nach Dosierungen

Absatzferkel		Umfangsvermehrung							
		4 h p.i.	8 h p.i.	1 d p.i.	2 d p.i.	3 d p.i.	4 d p.i.	5 d p.i.	6 d p.i.
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	1,000							
	Suvaxyn® M.hyo								
2 ml	Stellamune® Mycoplasma	0,029	0,029	0,082	0,471	0,471			
	M ⁺ PAC®								
2 ml	Suvaxyn® M.hyo	0,029	0,029	0,082	0,471	0,471			
	M ⁺ PAC®								
4 ml	Stellamune® Mycoplasma								
	Suvaxyn® M.hyo								

Tabelle 103: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Wärme“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

			Wärme					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	2 ml	n	1	6	2	0	0	0,230
	20 ml	n	2	2	5	0	0	
8 h p.i.	2 ml	n	1	8	0	0	0	0,365
	20 ml	n	2	5	2	0	0	
1 d p.i.	2 ml	n	5	4	0	0	0	1,000
	20 ml	n	5	4	0	0	0	
2 d p.i.	2 ml	n	8	1	0	0	0	1,000
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
3 d p.i.	2 ml	n	8	1	0	0	0	1,000
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 104: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Konsistenz“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

			Konsistenz					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	2 ml	n	3	3	3	0	0	0,315
	20 ml	n	2	3	1	3	0	
8 h p.i.	2 ml	n	3	5	1	0	0	0,793
	20 ml	n	2	4	1	2	0	
1 d p.i.	2 ml	n	5	4	0	0	0	0,335
	20 ml	n	2	5	1	1	0	
2 d p.i.	2 ml	n	8	1	0	0	0	1,000
	20 ml	n	7	1	1	0	0	
3 d p.i.	2 ml	n	8	1	0	0	0	1,000
	20 ml	n	7	2	0	0	0	
4 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 105: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Verfärbung der Haut“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

			Verfärbung der Haut					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	2 ml	n	5	1	3	0	0	0,689
	20 ml	n	4	3	2	0	0	
8 h p.i.	2 ml	n	5	4	0	0	0	1,000
	20 ml	n	4	4	1	0	0	
1 d p.i.	2 ml	n	8	1	0	0	0	1,000
	20 ml	n	7	2	0	0	0	
2 d p.i.	2 ml	n	8	1	0	0	0	1,000
	20 ml	n	8	1	0	0	0	
3 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
4 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
5 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	
6 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	
	20 ml	n	9	0	0	0	0	

Tabelle 106: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Veränderung in cm“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

			Veränderung in cm						Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	5	
4 h p.i.	2 ml	n	1	2	3	3	0	0	0,244
	20 ml	n	0	0	2	3	1	3	
8 h p.i.	2 ml	n	1	2	4	2	0	0	0,151
	20 ml	n	0	0	2	3	1	3	
1 d p.i.	2 ml	n	3	2	2	1	0	1	0,109
	20 ml	n	0	0	1	2	2	4	
2 d p.i.	2 ml	n	8	1	0	0	0	0	0,294
	20 ml	n	5	0	1	1	1	1	
3 d p.i.	2 ml	n	8	0	1	0	0	0	0,718
	20 ml	n	6	0	1	1	1	0	
4 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0	1,000
	20 ml	n	8	0	0	0	1	0	
5 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0	1,000
	20 ml	n	8	0	0	0	1	0	
6 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0	1,000
	20 ml	n	8	0	0	0	1	0	

Tabelle 107: Zeitlicher Verlauf der klinischen Untersuchung der Injektionsstelle bezüglich des Parameters „Umfangsvermehrung“ für den Impfstoff Ingelvac® PRRS MLV getrennt nach Dosierungen

			Umfangsvermehrung					Exakte Signifikanz (2-seitig)
			0	1	2	3	4	
4 h p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,082
	20 ml	n	5	1	2	1	0	
8 h p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,082
	20 ml	n	5	2	1	1	0	
1 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,082
	20 ml	n	5	2	2	0	0	
2 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,206
	20 ml	n	6	1	2	0	0	
3 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,471
	20 ml	n	7	1	1	0	0	
4 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,471
	20 ml	n	7	1	1	0	0	
5 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,471
	20 ml	n	7	1	1	0	0	
6 d p.i.	2 ml	n	9	0	0	0	0	0,471
	20 ml	n	7	1	1	0	0	

Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. K. Heinritzi danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die stets gewährte sehr freundliche Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Anfertigung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Hafner-Marx (Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit in Oberschleißheim) für die fachliche Unterstützung sowie den intensiven Beistand bei der Anfertigung und Beurteilung der histologischen Präparate.

Ganz besonderen Dank an Herrn Dr. M. Ritzmann für die sehr gute Betreuung und die Mithilfe bei der Textbearbeitung.

Frau Dr. Barbara Kessler (Institut für molekulare Tierzucht der LMU) danke ich für die Überlassung der Versuchstiere.

Allen Mitarbeitern des Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit in Oberschleißheim möchte ich ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit, das nette Arbeitsklima und die freundliche Unterstützung danken – ganz besonders Frau Rost und Frau Deen.

Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff (Institut für Statistik der LMU München), sowie Herrn Prof. Dr. Dr. K. Osterkorn (Institut für Tierzucht der LMU München) gilt mein Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Vielen Dank an alle Studenten, Mitarbeiter und Doktoranden der Klinik für Schweine der Tierärztlichen Fakultät der LMU München, für ihre freundliche Hilfe. Besonders herzlich möchte ich Frau B. Garner für die geduldige Einweisung in die Laborarbeit sowie für den intensiven Beistand bei der Bearbeitung der Blutproben und den Tierpflegern Herrn G. Cafiero, Herrn S. Brockhaus und Herrn T. Heinold für die Betreuung der Versuchstiere danken.

Ein ganz besonders großer Dank gilt meinen Eltern, die mir mit uneingeschränkter Unterstützung diese Arbeit ermöglicht haben.

Ganz besonders danken möchte ich Frau Zöls für ihre unermüdliche Mithilfe bei der Durchführung des praktischen Teiles und die gute Zusammenarbeit bei der statistischen Berechnung.

Lebenslauf

Name	Elicker
Vorname	Sabine
Geburtsdatum	09.05.1977
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Siegfried Elicker Susanne, Martha, Ludmilla Strecker
Ausbildung	1983-1987 Grundschule am Lehrer-Götz-Weg in München 1987-1996 Gymnasium Max-Josef-Stift in München 1997-1998 Ausbildung zur Manualtherapeutin an der Akademie für Tiernaturheilkunde 1998-2000 Tiermedizinstudium an der University of Veterinary Science Budapest 2000-2003 Tiermedizinstudium an der Ludwig-Maximilians- Universität 15.12.2003 Abschluss des Studiums 29.01.2004 Approbation 05.02.2004 Beginn der Promotion in der Klinik für Schweine der LMU München
Beruf	4/2004-10/2004 Wissenschaftliche Hilfskraft an der II. Medizinischen Tierklinik, Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines seit 11/2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Schweine der LMU München, Oberschleißheim