

Aus der  
**Tierklinik für Fortpflanzung**  
**AG Bestandsbetreuung und Qualitätsmanagement**  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin  
<http://www.bestandsbetreuung.de>

**Untersuchungen der Entzündungsproteine  
Haptoglobin und Fibrinogen  
für die Anwendung in der Bestandsbetreuung  
am Beispiel von Kälbern mit Lungenentzündungen**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
MAREN KAEPKE  
Tierärztin aus Hamburg

Berlin 2002

Journal Nr. 2603

Gedruckt mit Genehmigung  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Amtierender Dekan:	Univ.-Prof. Dr. M.F.G. Schmidt
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. W. Heuwieser
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. R. Staufenbiel
Dritter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. H. Hartmann

Tag der Promotion:	27.Juni 2002
--------------------	--------------

Für meine Eltern und Bettina

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>2</b>
2.1	Die Lunge .....	2
2.2	Lungenentzündungen.....	3
2.3	Diagnostik von Lungenentzündungen.....	5
2.4	Behandlung von Lungenentzündungen.....	5
2.4.1	Florfenicol.....	5
2.4.2	Oxytetracyclin .....	6
2.4.3	Flunixin-Meglumin .....	7
2.5	Die Akut – Phase - Reaktion.....	7
2.6	Haptoglobin.....	8
2.7	Fibrinogen .....	9
2.8	Akut – Phase – Proteine in der Diagnostik .....	11
2.8.1	Einsatz des Haptoglobins in der Diagnostik beim Rind .....	11
2.8.2	Einsatz des Fibrinogens in der Diagnostik beim Rind .....	13
2.9	Ultraschall .....	15
2.9.1	Technische Voraussetzungen.....	15
2.9.2	Sonographie der Lunge .....	18
2.9.2.1	Artefakte .....	19
2.9.2.2	Untersuchungstechnik bei der transkutanen Sonographie der Lunge .....	21
2.9.3	Einsatz des Ultraschalls bei Pneumonien.....	22
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>24</b>
3.1	Der landwirtschaftliche Betrieb .....	24
3.2	Haltung der Studientiere.....	24
3.2.1	Haltung der Neugeborenen.....	24
3.2.2	Haltung der Tränkkälber .....	24
3.2.3	Haltung der Absatzkälber und Jungrinder.....	25
3.2.4	Impfungen .....	25
3.3	Versuchsgestaltung.....	26
3.3.1	Studiengruppen.....	26
3.3.1.1	Versuchsgruppe .....	26
3.3.1.2	Kontrollgruppe .....	26

3.3.2	Klinische Untersuchungen .....	26
3.3.3	Behandlungsgruppen.....	28
3.3.4	Beurteilung der Behandlung.....	29
3.3.5	Transkutane Ultraschalluntersuchung der Lunge .....	30
3.3.6	Sonographische Befunde an der Lunge .....	31
3.3.6.1	Gut belüftetes Lungengewebe, Wiederholungsartefakte .....	31
3.3.6.2	Verändertes Lungengewebe .....	32
3.3.7	Befunderhebung und Dokumentation bei der Ultraschalluntersuchung .....	33
3.3.7.1	Binäre Bewertung.....	33
3.3.7.2	Semiquantitative Bewertung .....	33
3.3.8	Labordiagnostische Untersuchungen .....	34
3.3.9	Fibrinogen .....	34
3.3.9.1	Testprinzip.....	34
3.3.9.2	Eigene Untersuchungen.....	35
3.3.10	Haptoglobin.....	35
3.3.10.1	Testprinzip.....	35
3.3.10.2	Eigene Untersuchungen.....	36
3.3.11	Weitere Untersuchungen.....	36
3.3.11.1	Entnahme von Nasentupfern.....	37
3.3.11.2	Durchführung einer Tracheobronchialspülprobe .....	37
3.3.12	Dokumentation und Datenerfassung .....	39
3.3.13	Statistische Auswertung .....	39
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
4.1	Tierzahlen in den Studiengruppen.....	42
4.2	Akut – Phase – Proteine .....	42
4.2.1	Proteinkonzentrationen in der Versuchsgruppe .....	42
4.2.1.1	Haptoglobin.....	42
4.2.1.2	Fibrinogen .....	44
4.2.2	Proteinkonzentrationen in der Kontrollgruppe.....	45
4.3	Klinische Untersuchung .....	46
4.3.1	Klinische Werte in der Versuchsgruppe.....	46
4.3.1.1	Rektaltemperatur .....	46
4.3.1.2	Atemfrequenz .....	47
4.3.1.3	Clinical Score .....	48

4.3.2	Klinische Werte in der Kontrollgruppe .....	49
4.4	Ultraschalluntersuchung .....	51
4.4.1	Ultraschalluntersuchung mit binärer Bewertung.....	51
4.4.2	Ultraschalluntersuchung mit semiquantitativer Bewertung.....	53
4.5	Mikrobiologische und virologische Untersuchungen .....	54
4.6	Unterschiede zwischen den Studiengruppen.....	56
4.6.1.1	Proteinkonzentrationen.....	56
4.6.1.2	Klinische Werte .....	57
4.6.1.3	Ultraschall .....	59
4.7	Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern .....	61
4.7.1	Korrelationen an den einzelnen Untersuchungstagen.....	61
4.7.1.1	Versuchsgruppe .....	61
4.7.1.2	Kontrollgruppe .....	63
4.7.2	Korrelationen über alle Untersuchungstage .....	65
4.7.2.1	Versuchsgruppe .....	65
4.7.2.2	Kontrollgruppe .....	69
4.8	Veränderungen der Proteinkonzentrationen nach der Behandlung.....	72
4.8.1.1	Haptoglobin.....	72
4.8.1.2	Fibrinogen.....	76
4.9	Vergleich des Behandlungserfolges in den Behandlungsgruppen.....	79
4.10	Prognostische Möglichkeiten der untersuchten Parameter .....	80
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>82</b>
5.1	Versuchsgestaltung.....	82
5.2	Klinische Untersuchungen .....	82
5.3	Entzündungsproteine in der Kontrollgruppe .....	84
5.4	Entzündungsproteine in der Versuchsgruppe.....	85
5.5	Ultraschalluntersuchung .....	86
5.6	Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern .....	89
5.7	Auswirkungen der Behandlung.....	90
5.7.1	Entzündungsproteine .....	91
5.7.2	Klinische Parameter .....	92
5.7.3	Behandlungserfolg .....	93
5.8	Bewertung der prognostischen Möglichkeiten der Akut-Phase-Proteine .....	94
5.9	Nutzen der Akut-Phase-Proteine für die Diagnostik von Pneumonien.....	95

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>110</b>

## **Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1:** Zusammenstellung der wichtigsten viralen und bakteriellen Erreger respiratorischer Erkrankungen beim Rind (Bryson, 1985, Wikse, 1985, Fischer et al, 1987, Kiorpes et al, 1988, Heckert et al, 1990, Rohn et al, 1998)
- Tabelle 2:** Akustische Dichten (modifiziert nach Braun, 1997)
- Tabelle 3:** Zusammenfassung des zeitlichen Ablaufes der Untersuchungen
- Tabelle 4:** Zusammenfassung der Probennahmen bei den Versuchs – und Kontrolltieren an den Untersuchungstagen
- Tabelle 5:** Numerischer Schlüssel für die klinischen Parameter
- Tabelle 6:** Eingesetzte Medikamente und ihre Dosierungen in den Behandlungsgruppen
- Tabelle 7:** Befundbewertung der Ultraschalluntersuchung mit binärer Bewertung
- Tabelle 8:** Befundbewertung der Ultraschalluntersuchung mit semiquantitativer Bewertung
- Tabelle 9:** Benennung der Behandlungsgruppen
- Tabelle 10:** Konzentration an Haptoglobin (mg/ml) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen
- Tabelle 11:** Konzentration an Fibrinogen (mg/dl) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen
- Tabelle 12:** Konzentration an Haptoglobin (mg/ml) und Fibrinogen (mg/dl) an den Untersuchungstagen in der Kontrollgruppe (keine Behandlung)
- Tabelle 13:** Gemessene Rektaltemperatur (in °C) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen
- Tabelle 14:** Gemessene Atemfrequenz (Züge/min) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen
- Tabelle 15:** Errechneter Clinical Score an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen
- Tabelle 16:** Gemessene Rektaltemperatur (°C), Atemfrequenz (Züge/min) und errechneter Clinical Score an den Untersuchungstagen in der Kontrollgruppe (keine Behandlung)
- Tabelle 17:** Ultraschall mit binärer Bewertung an den Untersuchungstagen in den Studiengruppen
- Tabelle 18:** Binäre Bewertung der Ultraschalluntersuchung: Häufigkeitsverteilung in der Versuchsgruppe
- Tabelle 19:** Binäre Bewertung der Ultraschalluntersuchung: Häufigkeitsverteilung in der Kontrollgruppe
- Tabelle 20:** Ultraschall mit semiquantitativer Bewertung an den Untersuchungstagen in den Studiengruppen
- Tabelle 21:** Semiquantitative Bewertung der Ultraschalluntersuchung: Häufigkeitsverteilung in der Studiengruppe
- Tabelle 22:** Ergebnisse der bakteriologischen und virologischen Untersuchung

- Tabelle 23:** Signifikante Korrelationen an den einzelnen Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe
- Tabelle 24:** Signifikante Korrelationen an den einzelnen Untersuchungstagen in der Kontrollgruppe
- Tabelle 25:** Signifikante Korrelationen der untersuchten Parametern über alle Untersuchungstage für die Versuchsgruppe
- Tabelle 26:** Signifikante Korrelationen der untersuchten Parametern über alle Untersuchungstage für die Kontrollgruppe
- Tabelle 27:** Häufigkeiten der einzelnen möglichen Bewertung der Erstbehandlung in der Versuchsgruppe (Gesamt) und in den einzelnen Behandlungsgruppen
- Tabelle 28:** Untersuchte klinische und labordiagnostische Parameter, für die ein signifikanter Unterschied für den Ausgang der Behandlung gefunden wurde
- Tabelle 29:** Ergebnis der Regressionsanalyse für die klinischen und labordiagnostischen Parameter (Definition: 1 = erfolgreiche Behandlung, 0 = nicht geheilt)

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1:** Darstellung der Topographie der linken Lunge des Rindes, modifiziert nach Popesko (1993)
- Abbildung 2:** Darstellung der Topographie der rechten Lunge des Rindes, modifiziert nach Popesko (1993)
- Abbildung 3:** Darstellung der unterschiedlichen Schallausbreitung beim Linear -, Konvex – und Sektorschallkopf, modifiziert nach Eberspächer (1991) und Zentner (1994)
- Abbildung 4:** Darstellung der Entstehung des Schallschattens, modifiziert nach Marr (1993)
- Abbildung 5:** Darstellung des thorakalen Lungenfeldes des Rindes auf der linken Körperseite (modifiziert nach Nickel et al, 1987)
- Abbildung 6:** Schematische Darstellung von Wiederholungsechos (modifiziert nach Bogner, 1994)
- Abbildung 7:** Topographie der linken und rechten Lunge des Rindes und Darstellung der gedachten Hilfslinien und Ultraschallpunkte (modifiziert nach Popesko, 1993)
- Abbildung 8:** Ultraschallbild eines gesunden Lungenbereiches (Wiederholungsartefakte)
- Abbildung 9:** Ultraschallbild eines gesunden Lungenbereiches (Wiederholungsartefakte)
- Abbildung 10:** Ultraschallbild eines veränderten Lungenbereiches (Konsolidierungen)
- Abbildung 11:** Ultraschallbild eines veränderten Lungenbereiches (Konsolidierungen)
- Abbildungen 12 und 13:** Haptoglobinkonzentrationen in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen
- Abbildungen 14 und 15:** Fibrinogenkonzentrationen in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen
- Abbildung 16:** Gemessene Temperatur in den Studiengruppen am ersten Untersuchungstag
- Abbildungen 17 und 18:** Gemessenen Atemfrequenz in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen
- Abbildungen 19 und 20:** Der Clinical Score in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen
- Abbildungen 21, 22 und 23:** Der Clinical Score in den Studiengruppen an den Untersuchungstagen 3, 4 und 5
- Abbildung 24:** Ultraschalluntersuchung mit binärer Bewertung in den Studiengruppen am ersten Untersuchungstag
- Abbildung 25:** Ultraschalluntersuchung mit semiquantitativer Bewertung in den Studiengruppen am ersten Untersuchungstag
- Abbildungen 26 und 27:** Korrelationen zwischen der Haptoglobin – und der Fibrinogenkonzentration an den Tagen 1 und 3
- Abbildungen 28 und 29:** Korrelationen zwischen der Haptoglobin – und der Fibrinogenkonzentration an den Tagen 4 und 5
- Abbildungen 30 und 31:** Darstellung der Korrelationen zwischen der Haptoglobin – und der Fibrinogenkonzentration an den Tagen 1 und 2 in der Kontrollgruppe

- Abbildung 32:** Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen über alle Tage in der Versuchsgruppe
- Abbildungen 33 und 34:** Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen und der Temperatur in der Versuchsgruppe über alle Tage
- Abbildungen 35 und 36:** Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen und der Atemfrequenz über alle Tage in der Versuchsgruppe
- Abbildungen 37 und 38:** Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen und dem Clinical Score über alle Tage in der Versuchsgruppe
- Abbildungen 39, 40 und 41:** Zusammenhang zwischen den einzelnen klinischen Parametern über alle Tage in der Versuchsgruppe
- Abbildung 42:** Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen über alle Tage in der Kontrollgruppe
- Abbildungen 43 und 44:** Zusammenhang zwischen den Haptoglobinkonzentrationen und der Atemfrequenz und dem Clinical Score über alle Tage in der Kontrollgruppe
- Abbildungen 45, 46 und 47:** Zusammenhang zwischen den Fibrinogenkonzentrationen und den klinischen Parametern über alle Tage in der Kontrollgruppe
- Abbildung 48:** Darstellung des Verlaufes der Haptoglobinkonzentration für die einzelnen Tiere (n = 40) der Behandlungsgruppe Nuflor an den Untersuchungstagen
- Abbildung 49:** Darstellung des Verlaufes der Haptoglobinkonzentration für die einzelnen Tiere (n = 37) der Behandlungsgruppe OTC an den Untersuchungstagen
- Abbildung 50:** Darstellung des Verlaufes der Haptoglobinkonzentration für die einzelnen Tiere (n = 44) der Behandlungsgruppe Kombiniert an den Untersuchungstagen
- Abbildungen 51, 52, 53 und 54:** Darstellung der Differenzen der Haptoglobinkonzentrationen zwischen den Behandlungstagen in den Behandlungsgruppen
- Abbildung 55:** Darstellung des Verlaufes der Fibrinogenkonzentration für die einzelnen Tiere (n = 49) der Behandlungsgruppe Nuflor an den Untersuchungstagen
- Abbildung 56:** Darstellung des Verlaufes der Fibrinogenkonzentration für die einzelnen Tiere (n = 49) der Behandlungsgruppe OTC an den Untersuchungstagen
- Abbildung 57:** Darstellung des Verlaufes der Fibrinogenkonzentration für die einzelnen Tiere (n = 49) der Behandlungsgruppe Kombiniert an den Untersuchungstagen
- Abbildungen 58, 59, 60 und 61:** Darstellung der Differenzen der Fibrinogenkonzentrationen zwischen den Behandlungstagen in den Behandlungsgruppen

## Verzeichnis der Abkürzungen

µl	Mikroliter
ml	Milliliter
dl	Deziliter
cm	Zentimeter
m	Meter
mg	Milligramm
kg	Kilogramm
°C	Grad Celsius
min	Minuten
%	Prozent
MHz	Megahertz
n	Anzahl
±	plus minus
>/<	größer/kleiner als
=/=	größer/kleiner gleich
r	Korrelationskoeffizient
p	Variationskoeffizient
Q	Quartil
95% K.I.	95 prozentiges Konfidenzintervall
n.n.	nicht nachweisbar
n.u.	nicht untersucht
V	Versuchsgruppe
K	Kontrollgruppe
OTC	Oxytetracyclin
T	Tracheobronchialspülprobe
N	Nasentupfer
BHV 1	Bovines Herpesvirus 1
BVD/MD	Bovines Virus Diarrhoe/Mucosal Disease Virus
PI 3	Parainfluenza 3 Virus
BRSV	Bovines Respiratory Syncytial Virus
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit konnte nur durch die Unterstützung zahlreicher Personen entstehen, bei denen ich mich im Folgenden recht herzlich bedanken möchte:

- Sehr geehrter Prof. Heuwieser, vielen Dank für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung während der gesamten Promotion.
- Lieber B.A. Tenhagen, herzlichen Dank für Deine große Unterstützung. Besonders Deine stets konstruktive Kritik und Deine Geduld in allen statistischen Fragen haben mir geholfen, die Arbeit in dieser Weise zu erstellen.
- Liebe kollektive AG, ein großes Dankeschön für die nette Betreuung im Bestand. Die Zusammenarbeit mit Euch hat großen Spaß gemacht. Vielen Dank an Jens Kluth für Deine Hilfe, die Verständigungsschwierigkeiten zwischen meinem Computer und mir zu beseitigen.
- Liebe Frau Forderung, vielen Dank für die große Unterstützung im Labor. Die Haptoglobinbestimmung hätte ich alleine niemals in dieser Akkordzeit und mit dieser Präzision geschafft.
- Liebes Kälberteam, Margot, Hasi und Rudi, ein großes Dankeschön für die gute Zusammenarbeit und das Halten der Kälber beim Bluten. Ihr habt es mir leicht gemacht, tagtäglich mit guter Laune im Stall zu erscheinen.
- Herr Dr. P. Kalbe und DVM G. Klünder, für die Kooperation und die gewissenhafte Durchführung der Behandlung meiner Versuchstiere möchte ich mich bei Ihnen bedanken.
- Herr A. Biedermann, vielen Dank, dass ich die Arbeit auf dem Betrieb so reibungslos und unkompliziert durchführen konnte.
- Frau Dr. G. Arndt, vielen Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.
- Liebe Karin Müller, ich danke Dir herzlich für die Einarbeitung in die Sonographie und die zu jeder Zeit gewährten Tipps und Tricks.
- Firma Pie Medical, speziell Herr Trosien, vielen Dank für die Bereitstellung des Ultraschallgerätes und die Möglichkeit meine Arbeit in Seminaren vorzustellen.
- Liebe Familie, Euch gilt ein besonderer Dank, denn ohne Euch wäre es mir nicht möglich gewesen, meinen Wunschberuf zu erlernen. Vielen, vielen Dank für Eure Unterstützung.

Und natürlich möchte ich mich bei allen lieben Freunden bedanken, die mich während der Promotion begleitet haben. Die von Anfang bis Ende an mich geglaubt und mitgefiebert haben.

# Lebenslauf

## Maren Kaepke

28.10.1973

geboren in Hamburg  
Vater Helmut Kaepke,  
Mutter Gisela Kaepke,  
Schwester Bettina Kaepke

1980-1984

Besuch der Grundschule Poppenbüttler Stieg, Hamburg

1984-1993

Gymnasium Hummelsbüttel, Hamburg,  
Abschluss Abitur

Oktober 1993

Beginn des Studiums der Veterinärmedizin in Berlin

Februar 1999

Abschluss des Studiums und Approbation als Tierärztin

ab Mai 1999

Dissertationsvorhaben an der Tierklinik für  
Fortpflanzung, FU Berlin  
AG Bestandsbetreuung und Qualitätsmanagement  
Betreuung: Prof. Dr. W. Heuwieser,

### **Selbständigkeitsversicherung**

Ich habe diese Arbeit selbständig verfasst und keine unzulässigen Hilfsmittel verwendet.  
Diese Arbeit ist in keinem früheren Promotionsverfahren angenommen oder abgelehnt worden.

---

Maren Kaepke