

4 Ergebnisse

4.1 Tierzahlen in den Studiengruppen

Die Versuchsgruppe bestand aus 147 Tieren, die die Aufnahmekriterien des Versuches erfüllten. Das Durchschnittliche Alter der Tiere lag bei $20,82 \pm 8,52$ und die mittlere Körpermasse betrug $51,07 \pm 4,37$. In der Reihenfolge ihrer Aufnahme wurden die Tiere alternierend drei Behandlungsgruppen zugeordnet. Die Behandlung erfolgte, nachdem am ersten Tag alle Untersuchungen abgeschlossen waren. In jede Behandlungsgruppe konnten 49 Tiere aufgenommen werden. Die Benennung der drei Behandlungsgruppen erfolgte aufgrund der Medikamentenwahl (Tabelle 9).

Die Kontrollgruppe bestand aus 43 Tieren im Alter von $24,77 \pm 7,85$ und mit einer mittleren Körpermasse von $52,70 \pm 5,67$. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund und erhielten keine Behandlung (Behandlungsgruppe 0).

Tabelle 9: Benennung der Behandlungsgruppen

Studiengruppe	Behandlungsgruppe	Benennung
Versuchsgruppe (n = 147)	Behandlungsgruppe 1 (n = 49)	Nuflor
	Behandlungsgruppe 2 (n = 49)	OTC
	Behandlungsgruppe 3 (n = 49)	Kombiniert
Kontrollgruppe (n = 43)	Keine Behandlung (n = 43)	0

4.2 Akut – Phase – Proteine

4.2.1 Proteinkonzentrationen in der Versuchsgruppe

4.2.1.1 Haptoglobin

In der Versuchsgruppe wurde an fünf Tagen die Haptoglobinkonzentration bestimmt (Tabelle 10). Die Anzahl der Tiere an den einzelnen Tagen schwankt, da nicht an allen Tagen Werte von allen Tieren zur Verfügung standen und in die Berechnung einbezogen werden konnten.

Die mittlere Haptoglobinkonzentration betrug am ersten Tag 0,324 (95% KI: 0,266-0,394) mg/ml. Am zweiten Untersuchungstag stieg die mittlere Konzentration in der Versuchsgruppe nochmals an, bevor sie dann in den folgenden Tagen absank. Am letzten Untersuchungstag war die mittlere Haptoglobinkonzentration am niedrigsten. An allen 5 Untersuchungstagen lagen die Minimalkonzentrationen unter der Nachweisgrenze. Die Maximalkonzentrationen in der Versuchsgruppe waren an allen Untersuchungstagen > 1000 mg/ml.

Die Haptoglobinkonzentrationen unterschieden sich am Tag 7 signifikant ($p < 0,001$) zwischen den drei Behandlungsgruppen (Kruskal – Wallis – H – Test). Bei näherer Betrachtung stellte sich der Unterschied als signifikant zwischen der Behandlungsgruppe Nuflor und OTC ($p = 0,001$) und Kombiniert und OTC ($p < 0,001$) heraus (Mann – Whitney – U – Test).

Tabelle 10: Konzentration an Haptoglobin (mg/ml) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Haptoglobinkonzentration (mg/ml)			
		Gesamte Versuchsgruppe (Anzahl)*	Nuflor (Anzahl)*	OTC (Anzahl)*	Kombiniert (Anzahl)*
Geometrischer Mittelwert	Tag 1	0,324 (142)	0,269 (46)	0,338 (47)	0,371 (49)
	Tag 2	0,347 (143)	0,313 (48)	0,366 (48)	0,364 (47)
	Tag 3	0,215 (140)	0,226 (48)	0,190 (44)	0,228 (48)
	Tag 4	0,109 (136)	0,090 (45)	0,137 (44)	0,106 (47)
	Tag 7	0,063 (139)	0,048 (45)	0,178 (46)	0,030 (48)
95% Konfidenzintervall	Tag 1	0,266 - 0,394	0,178-0,405	0,228-0,501	0,298-0,460
	Tag 2	0,291 - 0,412	0,213-0,461	0,283-0,472	0,281-0,471
	Tag 3	0,173 - 0,267	0,160-0,320	0,119-0,304	0,162-0,319
	Tag 4	0,079 - 0,150	0,047-0,174	0,081-0,231	0,063-0,177
	Tag 7	0,043 - 0,094	0,024-0,098	0,108-0,292	0,014-0,064
Untergrenze–Obergrenze	Tag 1	<0,001** - 1,652	<0,001-1,652	<0,001-1,344	0,093-1,260
	Tag 2	<0,001 - 1,670	<0,001-1,670	0,018-1,248	0,058-1,487
	Tag 3	<0,001 - 1,221	<0,001-1,221	<0,001-1,012	<0,001-1,095
	Tag 4	<0,001 - 1,084	<0,001-1,034	<0,001-0,732	<0,001-0,561
	Tag 7	<0,001 - 1,213	<0,001-0,907	<0,001-1,213	<0,001-0,423
Spannbreite	Tag 1	0,188	0,183	0,191	0,194
	Tag 2	0,208	0,214	0,220	0,165
	Tag 3	0,147	0,163	0,127	0,142
	Tag 4	0,094	0,106	0,088	0,087
	Tag 7	0,053	0,027	0,093	0,011
Q _{0,25}	Tag 1	0,395	0,368	0,461	0,393
	Tag 2	0,415	0,367	0,409	0,422
	Tag 3	0,262	0,261	0,271	0,268
	Tag 4	0,189	0,180	0,243	0,177
	Tag 7	0,130	0,119	0,247	0,113
Median	Tag 1	0,687	0,666	0,736	0,754
	Tag 2	0,721	0,660	0,762	0,799
	Tag 3	0,445	0,443	0,443	0,466
	Tag 4	0,322	0,309	0,355	0,281
	Tag 7	0,305	0,224	0,509	0,191
Q _{0,75}	Tag 1	0,687	0,666	0,736	0,754
	Tag 2	0,721	0,660	0,762	0,799
	Tag 3	0,445	0,443	0,443	0,466
	Tag 4	0,322	0,309	0,355	0,281
	Tag 7	0,305	0,224	0,509	0,191

* die Differenz zwischen der Anzahl der ausgewerteten Proben zu der Gesamtanzahl der Tiere ergibt sich daraus, dass nicht an allen Tagen die Proben von allen Tieren zur Verfügung standen bzw. ausgewertet werden konnten

** für Proben, bei denen die Konzentration der Entzündungsproteine unter der Nachweisgrenze von 0,001 mg/ml lag, wurde für die Berechnung die halbe Nachweisgrenze (0,005 mg/ml) verwendet.

4.2.1.2 Fibrinogen

In der Versuchsgruppe wurde an fünf Tagen die Fibrinogenkonzentration bestimmt (Tabelle 11). In der Versuchsgruppe betrug die mittlere Fibrinogenkonzentration am ersten Tag $526,1 \pm 159,6$ mg/dl. Am zweiten Tag stieg die mittlere Konzentration auf $547,6 \pm 145,2$ mg/dl und sank in den folgenden Tagen ab. Am fünften Tag war die Fibrinogenkonzentration am niedrigsten. An den fünf Untersuchungstagen war die Minimalkonzentration stets = 198 mg/dl, die Maximalkonzentrationen lagen an den fünf Tagen zwischen 950 und 1126 mg/dl. Ein signifikanter Unterschied in der Fibrinogenkonzentration bestand zwischen den drei Behandlungsgruppen an den Untersuchungstagen 3 ($p = 0,05$) und 5 ($p < 0,001$) (Kruskal – Wallis – H – Test). Die Tiere der Behandlungsgruppe Nuflor hatten am Untersuchungstag 3 eine signifikant höhere mittlere Fibrinogenkonzentration als die Kälber in den Behandlungsgruppen OTC ($p = 0,029$) und Kombiniert ($p = 0,048$). Am fünften Untersuchungstag unterschied sich die mittlere Fibrinogenkonzentration der Tiere aus der Behandlungsgruppe OTC signifikant von der Fibrinogenkonzentration der Kälber aus der Gruppe Nuflor ($p = 0,013$) und Kombiniert ($p < 0,001$) (Mann – Whitney – U – Test).

Tabelle 11: Konzentration an Fibrinogen (mg/dl) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Fibrinogenkonzentration (mg/dl)			
		Gesamte Versuchsgruppe (n = 147)	Nuflor (n = 49)	OTC (n = 49)	Kombiniert (n = 49)
Arithmetischer Mittelwert	Tag 1	526,1	534,0	535,4	508,8
	Tag 2	547,6	571,1	529,9	541,7
	Tag 3	512,6	560,5	485,2	492,0
	Tag 4	499,7	518,4	481,4	499,2
	Tag 7	431,1	433,6	475,6	384,2
Standardabweichung	Tag 1	159,6	169,9	151,5	158,8
	Tag 2	145,2	147,8	136,7	150,5
	Tag 3	136,0	159,4	114,0	119,5
	Tag 4	127,3	130,8	101,5	145,6
	Tag 7	118,3	136,4	96,3	102,2
Spannbreite	Tag 1	198 - 950	256-882	270-950	198-950
	Tag 2	270 – 950	336-950	286-950	270-950
	Tag 3	226 – 1030	314-1030	226-770	278-770
	Tag 4	238 – 1126	238-882	348-724	270-1126
	Tag 7	208 - 950	216-950	324-684	208-770

Fortsetzung **Tabelle 11:** Konzentration an Fibrinogen (mg/dl) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Fibrinogenkonzentration (mg/dl)			
		Gesamte Versuchsgruppe (n = 147)	Nuflor (n = 49)	OTC (n = 49)	Kombiniert (n = 49)
Q _{0,25}	Tag 1	424	390	424	406
	Tag 2	442	464	433	424
	Tag 3	424	442	424	406
	Tag 4	406	442	390	390
	Tag 7	348	336	406	314
Median	Tag 1	512	540	540	512
	Tag 2	540	540	540	540
	Tag 3	486	512	486	464
	Tag 4	486	486	464	486
	Tag 7	406	406	442	390
Q _{0,75}	Tag 1	608	648	648	608
	Tag 2	648	704	608	648
	Tag 3	572	704	540	572
	Tag 4	572	608	556	590
	Tag 7	486	499	540	433

4.2.2 Proteinkonzentrationen in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurde an zwei Tagen die Haptoglobin – und Fibrinogenkonzentration analysiert (Tabelle 12). Nicht an allen Tagen konnten alle Haptoglobinkonzentrationen in die Berechnung einbezogen werden. Aus diesem Grund stimmen die Tierzahlen an den beiden Untersuchungstagen nicht mit der Gesamtzahl der Kontrolltiere überein.

In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Haptoglobinkonzentration am ersten Tag 0,061 (95% KI: 0,033-0,114) mg/ml und am zweiten Tag 0,042 (95% KI: 0,021-0,086) mg/ml. Die minimalen Haptoglobinkonzentrationen lagen an beiden Untersuchungstagen unter der Nachweisgrenze. Die maximale Konzentration am ersten Tag betrug 0,865 mg/ml, am zweiten Tag lag sie bei 0,282 mg/ml.

Am ersten Untersuchungstag hatten die Kontrolltiere eine mittlere Fibrinogenkonzentration von 360 ± 106 mg/dl. Am zweiten Tag lag die Konzentration bei 368 ± 122 mg/ml. Die minimalen Konzentrationen waren an beiden Untersuchungstagen = 190 mg/dl. Die maximale Konzentration betrug am ersten Tag 648 mg/dl und am zweiten Tag 724 mg/dl.

Tabelle 12: Konzentration an Haptoglobin (mg/ml) und Fibrinogen (mg/dl) an den Untersuchungstagen in der Kontrollgruppe (keine Behandlung)

Statistischer Wert	Untersuchungstag	Haptoglobin (mg/ml) (Tag 1, n = 38 Tag 2, n = 36)*	Fibrinogen (mg/dl) (n = 43)
Geometrischer Mittelwert	Tag 1	0,061	
	Tag 2	0,042	
95% Konfidenzintervall Untergrenze - Obergrenze	Tag 1	0,033 - 0,114	
	Tag 2	0,021 - 0,086	
Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung	Tag 1		360 ± 106
	Tag 2		368 ± 122
Spannbreite	Tag 1	<0,001** - 0,865	184 - 648
	Tag 2	<0,001** - 0,282	190 - 724
Q _{0,25}	Tag 1	0,064	286
	Tag 2	0,039	264
Median	Tag 1	0,097	348
	Tag 2	0,086	348
Q _{0,75}	Tag 1	0,165	442
	Tag 2	0,164	442

* die Differenz zwischen der Anzahl der ausgewerteten Proben zu der Gesamtanzahl der Tiere ergibt sich daraus, dass nicht an allen Tagen die Proben von allen Tieren zur Verfügung standen bzw. ausgewertet werden konnten
 ** für Proben, bei denen die Konzentration der Entzündungsproteine unter der Nachweisgrenze von 0,001 mg/ml lag, wurde für die Berechnung die halbe Nachweisgrenze (0,005 mg/ml) verwendet.

4.3 Klinische Untersuchung

4.3.1 Klinische Werte in der Versuchsgruppe

4.3.1.1 Rektaltemperatur

In der Versuchsgruppe wurde an fünf Tagen die Rektaltemperatur gemessen (Tabelle 13). In der Versuchsgruppe betrug die mittlere Rektaltemperatur am ersten Untersuchungstag $40,5 \pm 0,4$ °C. Bereits am zweiten Tag war die Rektaltemperatur der Versuchstiere auf $39,2 \pm 0,4$ °C abgesunken. An den weiteren Untersuchungstagen blieb die mittlere Temperatur in diesem Bereich, auch wenn an allen Tagen in einzelnen Fällen Maximalwerte = $40,3$ °C gemessen wurden. Zwischen den Behandlungsgruppen bestand am Tag 2 ($p < 0,001$) und am Tag 5 ($p = 0,006$) ein signifikanter Unterschied bezüglich der Rektaltemperatur (Kruskal – Wallis – H – Test). Bei näherer Betrachtung (Mann – Whitney – U – Test) hatte am Tag 2 die Behandlungsgruppe Kombiniert eine signifikant niedrigere mittlere Rektaltemperatur als die Tiere der Gruppen Nuflor ($p < 0,001$) und OTC ($p < 0,001$). Am Tag 5 unterschied sich die Behandlungsgruppe OTC signifikant von der Gruppe Nuflor ($p = 0,005$) und Kombiniert ($p = 0,009$). Die Tiere der Gruppe OTC hatten eine höhere mittlere Rektaltemperatur.

Tabelle 13: Gemessene Rektaltemperatur (in °C) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Rektaltemperatur (°C)			
		Gesamte Versuchsgruppe (n = 147)	Nuflor (n = 49)	OTC (n = 49)	Kombiniert (n = 49)
Arithmetischer Mittelwert und Standard - abweichung	Tag 1	40,5 ± 0,4	40,4 ± 0,4	40,5 ± 0,3	40,5 ± 0,4
	Tag 2	39,2 ± 0,4	39,3 ± 0,4	39,3 ± 0,4	39,0 ± 0,3
	Tag 3	39,1 ± 0,4	39,1 ± 0,4	39,1 ± 0,4	39,0 ± 0,3
	Tag 4	39,0 ± 0,4	39,0 ± 0,3	39,1 ± 0,4	39,0 ± 0,4
	Tag 7	39,1 ± 0,5	39,0 ± 0,3	39,3 ± 0,6	39,0 ± 0,4
Spannbreite	Tag 1	40,0 – 41,6	40,0 – 41,3	40,0 – 41,3	40,0 – 41,6
	Tag 2	38,5 – 40,7	38,5 – 40,4	38,7 – 40,7	38,5 – 39,6
	Tag 3	38,4 – 40,7	38,4 – 40,7	38,5 – 40,1	38,5 – 39,8
	Tag 4	38,2 – 40,3	38,3 – 39,6	38,5 – 40,3	38,2 – 40,3
	Tag 7	37,9 – 40,7	37,9 – 40,7	38,5 – 40,7	38,4 – 40,2
Q _{0,25}	Tag 1	40,2	40,1	40,2	40,2
	Tag 2	39,0	39,0	39,1	38,8
	Tag 3	38,8	38,7	38,8	38,8
	Tag 4	38,8	38,8	38,9	38,7
	Tag 7	38,8	38,7	38,9	38,7
Median	Tag 1	40,4	40,3	40,4	40,5
	Tag 2	39,2	39,2	39,2	39,0
	Tag 3	39,0	39,0	39,1	39,0
	Tag 4	39,0	39,0	39,0	39,0
	Tag 7	39,0	38,9	39,2	39,0
Q _{0,75}	Tag 1	40,7	40,7	40,7	40,8
	Tag 2	39,4	39,4	39,6	39,2
	Tag 3	39,3	39,3	39,3	39,3
	Tag 4	39,2	39,2	39,2	39,2
	Tag 7	39,3	39,2	39,5	39,1

4.3.1.2 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde in der Versuchsgruppe an fünf Tagen gemessen (Tabelle 14). Am Aufnahmetag betrug die mittlere Atemfrequenz in der Versuchsgruppe $58 \pm 14,3$ Züge/min. Bereits am zweiten Tag war die mittlere Atemfrequenz auf 34 Züge/min reduziert, und blieb an den folgenden Untersuchungstagen unter diesem Wert. Die maximalen Atemfrequenzen betragen an allen Untersuchungstagen = 76 Züge/min.

Die Atemfrequenz unterschied sich in den Behandlungsgruppen an den Tagen 3 ($p = 0,004$) und 5 ($p = 0,016$) signifikant voneinander (Kruskal – Wallis – H – Test). Am Untersuchungstag 3 hatte die Gruppe Kombiniert eine signifikant niedrigere Atemfrequenz als die Tiere der Gruppen Nuflor ($p = 0,004$) und OTC ($p = 0,003$). Am Tag 5 hatten die Tiere der Behandlungsgruppe OTC eine signifikant höhere mittlere Atemfrequenz als die Tiere in den Gruppen Nuflor ($p = 0,016$) und Kombiniert ($p = 0,012$) (Mann – Whitney – U – Test).

Tabelle 14: Gemessene Atemfrequenz (Züge/min) an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen

Atemfrequenz (Züge / min)					
Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Gesamte Versuchsgruppe (n = 147)	Nuflor (n = 49)	OTC (n = 49)	Kombiniert (n = 49)
Arithmetischer Mittelwert und Standard - abweichung	Tag 1	58 ± 14,3	60,4 ± 13,2	57,4 ± 12,5	56,7 ± 16,8
	Tag 2	34 ± 10,8	33,4 ± 10,0	36,5 ± 12,0	32,9 ± 10,2
	Tag 3	30 ± 8,4	30,5 ± 8,7	31,3 ± 9,1	27,4 ± 6,7
	Tag 4	29 ± 8,7	29,0 ± 7,9	28,9 ± 8,0	28,7 ± 10,1
	Tag 7	29 ± 10,7	27,6 ± 8,7	33,1 ± 14,1	26,9 ± 7,0
Spannbreite	Tag 1	32 – 116	32 – 84	32 – 92	32 – 116
	Tag 2	24 – 80	24 – 68	24 – 80	24 – 60
	Tag 3	20 – 76	20 – 76	20 – 64	20 – 48
	Tag 4	20 – 80	20 – 60	20 – 60	20 – 80
	Tag 7	20 – 88	20 – 60	20 – 88	20 – 52
Q _{0,25 / 0,5 / 0,75}	Tag 1	48/56/68	52/60/68	48/56/68	44/56/66
	Tag 2	24/32/40	24/28/40	28/36/40	24/28/40
	Tag 3	24/28/32	24/28/32	24/28/34	24/24/28
	Tag 4	24/24/32	24/28/32	24/28/32	24/24/28
	Tag 7	24/24/28	24/24/28	24/28/38	24/24/28

4.3.1.3 Clinical Score

Der Clinical Score wurde durch Addition der numerischen Schlüssel der Einzelbefunde aus Allgemeinbefinden, Nasenausfluss, Husten und Dyspnoe errechnet. In der Versuchsgruppe wurden diese Befunde an fünf Tagen erhoben. Dementsprechend konnte an fünf Tagen ein Clinical Score errechnet werden (Tabelle 15).

Am ersten Untersuchungstag wurde in der Versuchsgruppe ein minimaler Clinical Score von 0 errechnet, während der maximale Wert bei 7 lag. In den folgenden Tagen betrug der minimale Clinical Score stets 0 und der maximale Clinical Score 5. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde an den Untersuchungstagen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Clinical Scores gefunden (Kruskal – Wallis – H – Test).

Tabelle 15: *Clinical Score an den Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe und in den einzelnen Behandlungsgruppen*

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Clinical Score			
		Gesamte Versuchsgruppe (n = 147)	Nuflor (n = 49)	OTC (n = 49)	Kombiniert (n = 49)
Spannbreite	Tag 1	2 – 7	3 - 7	2 - 6	3 - 7
	Tag 2	0 – 5	1 - 5	1 - 5	0 - 4
	Tag 3	0 - 5	0 - 5	0 - 5	1 - 5
	Tag 4	0 - 5	0 - 5	0 - 5	1 - 4
	Tag 7	0 - 5	0 - 5	1 - 5	0 - 4
Q _{0,25 / 0,5 / 0,75}	Tag 1	4/5/5	4/5/5	4/4/5	4/5/5
	Tag 2	2/3/4	2/3/4	2/3/4	2/3/3
	Tag 3	2/2/3	2/3/3	2/2/3	2/2/3
	Tag 4	2/2/3	2/2/3	2/2/3	2/2/3
	Tag 7	2/2/3	2/2/3	2/3/3	2/2/3

4.3.2 Klinische Werte in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden an fünf Tagen die klinischen Daten aufgenommen. Gemessen wurde die Rektaltemperatur und die Atemfrequenz. Der Clinical Score wurde aus der Addition der numerischen Schlüssel der Einzelbewertungen für Allgemeinbefinden, Nasenausfluss, Husten und Dyspnoe errechnet (Tabelle 16).

Die mittlere Rektaltemperatur betrug in der Kontrollgruppe am ersten Tag $39,0 \pm 0,3$ °C und in den folgenden Tagen $39,1 \pm 0,2$ bzw. $0,3$ °C. Die maximalen Rektaltemperaturen lagen bei den Kontrolltieren an allen Untersuchungstagen = $39,6$ °C, am letzten Tag wurde sogar eine maximale Temperatur von $40,1$ °C gemessen.

Die mittlere Atemfrequenz der Kontrolltiere war an allen Untersuchungstagen = 30 Züge/min, jedoch wurden an allen Tagen maximale Frequenzen von =44 Zügen/min gemessen.

Der minimale Clinical Score für die Kontrollgruppe betrug an allen Tagen 0. Der Maximalwert des Clinical Score betrug in der Kontrollgruppe an den ersten vier Untersuchungstagen 3 und am letzten Untersuchungstag 5.

Tabelle 16: Gemessene Rektaltemperatur (°C), Atemfrequenz (Züge/min) und errechneter Clinical Score an den Untersuchungstagen in der Kontrollgruppe (keine Behandlung)

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Körper - temperatur (n = 43)	Atem - frequenz (n = 43)	Clinical score (n =43)
Mittelwert und Standardabweichung	Tag 1	39,0 ± 0,3	27 ± 4,5	
	Tag 2	39,1 ± 0,2	28 ± 7,5	
	Tag 3	39,1 ± 0,3	29 ± 5,7	
	Tag 4	39,1 ± 0,3	27 ± 6,2	
	Tag 7	39,1 ± 0,3	30 ± 10,4	
Spannbreite	Tag 1	38,5 - 39,8	24 - 44	0 - 3
	Tag 2	38,5 - 39,6	20 - 68	0 - 3
	Tag 3	38,6 - 39,8	24 - 48	0 - 3
	Tag 4	38,7 - 39,8	20 - 48	0 - 3
	Tag 7	38,3 - 40,1	20 - 80	0 - 5
Q _{0,25 / 0,5 / 0,75}	Tag 1	38,9/39,0/39,2	24/24/28	0/0/2
	Tag 2	39,0/39,1/39,2	24/24/28	0/1/2
	Tag 3	38,9/39,1/39,3	24/28/32	0/1/2
	Tag 4	38,9/39,2/39,3	24/24/28	0/1/2
	Tag 7	38,9/39,1/39,3	24/28/32	1/2/2

4.4 Ultraschalluntersuchung

Alle Versuchs – und Kontrolltiere wurden mittels Ultraschall untersucht.

Bei den Versuchstieren wurde an drei Untersuchungstagen (Untersuchungstag 1, 4 und 5) die Sonographie durchgeführt. Die gesunden Kontrolltiere wurden nur an zwei Tagen (Untersuchungstag 1 und 5) sonographisch untersucht.

Zunächst erfolgte die Bewertung der erhobenen Befunde binär (1 = Veränderungen, 0 = keine Veränderung). Die Einzelbefunde der untersuchten Punkte wurden addiert. Ein Tier konnte minimal den Ultraschallbefund 0 und maximal 16 Punkte erreichen.

Bei späteren Untersuchungen wurde neben der binären Bewertung zusätzlich eine semiquantitative Bewertung der Veränderungen durchgeführt, um eventuelle Unterschiede zwischen den Studientieren deutlicher herauszufinden (0 = keine Veränderungen, 1 = stellenweise Konsolidierungen aber ansonsten gut belüftetes Lungengewebe, 2 = Lufteinschlüsse im konsolidierten Gewebe, 3 = komplett veränderte Lunge). Durch die Addition der Einzelbewertungen konnte ein Tier bei der semiquantitativen Untersuchung minimal 0 und maximal 48 Punkte erlangen.

4.4.1 Ultraschalluntersuchung mit binärer Bewertung

In die Auswertung der Ultraschalluntersuchung mit binärer Bewertung gelangten bei den Versuchstieren 113 Tiere. Bei den Kontrolltieren lagen bei 37 Tieren vollständige Werte für die Auswertung vor. Die Versuchstiere erreichten am Aufnahmetag durchschnittlich $15,2 \pm 1,6$ Punkte von 16 erreichbaren Punkten. Die Kontrolltiere hatten am ersten Untersuchungstag $15,8 \pm 0,6$ Punkte. Am letzten Untersuchungstag erreichten die Versuchstiere $15,7 \pm 0,8$ Punkte, während die Kontrolltiere $15,9 \pm 0,4$ Punkte aufwiesen (Tabelle 17).

Tabelle 17: *Ultraschall mit binärer Bewertung an den Untersuchungstagen in den Studiengruppen*

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Versuchstiere (n = 113)	Kontrolltiere (n = 37)
Mittelwert und Standardabweichung	Tag 1	15,2 ± 1,6	15,8 ± 0,6
	Tag 4	15,6 ± 1,1	-
	Tag 7	15,7 ± 0,8	15,9 ± 0,4
Spannbreite	Tag 1	10 – 16	13 – 16
	Tag 4	10 – 16	-
	Tag 7	11 - 16	14 - 16
Q _{0,25 / 0,5 / 0,75}	Tag 1	15/16/16	16/16/16
	Tag 4	16/16/16	-
	Tag 7	16/16/16	16/16/16

Die Häufigkeitsverteilung der Ultraschallwerte mit binärer Bewertung ist für die Versuchstiere in Tabelle 18 dargestellt. In der Versuchsgruppe wiesen am Aufnahmetag 70,8% der untersuchten Tiere Veränderungen an allen untersuchten Schallpunkten auf. Am Tag 4 hatten 80,5% der Tiere alle Punkte verändert, am letzten Untersuchungstag 82,3% der Tiere.

Tabelle 18: *Binäre Bewertung der Ultraschalluntersuchung: Häufigkeitsverteilung in der Versuchsgruppe*

Statistischer Wert	Bewertung im Ultraschall	Tag 1 (n = 113)	Tag 4 (n = 113)	Tag 7 (n = 113)
Häufigkeit (Prozent)	10	5 (4,4)	1 (0,9)	-
	11	3 (2,7)	1 (0,9)	1 (0,9)
	12	3 (2,7)	3 (2,7)	1 (0,9)
	13	3 (2,7)	1 (0,9)	2 (1,8)
	14	4 (3,5)	4 (3,5)	4 (3,5)
	15	15 (13,3)	12 (10,6)	12 (10,6)
	16	80 (70,8)	91 (80,5)	93 (82,3)

Die Häufigkeitsverteilung der Ultraschallwerte mit binärer Bewertung ist für die Kontrolltiere in Tabelle 19 dargestellt. In der Kontrollgruppe hatten am Aufnahmetag 91,9% der untersuchten Tiere Veränderungen an allen 16 untersuchten Schallpunkten. Am letzten Untersuchungstag hatten 94,6% der Tiere alle untersuchten Bereiche verändert.

Tabelle 19: Binäre Bewertung der Ultraschalluntersuchung: Häufigkeitsverteilung in der Kontrollgruppe

Statistischer Wert	Bewertung im Ultraschall	Tag 1 (n = 37)	Tag 7 (n = 37)
Häufigkeit (Prozent)	10	-	-
	11	-	-
	12	-	-
	13	1 (2,7)	-
	14	1 (2,7)	1 (2,7)
	15	1 (2,7)	1 (2,7)
	16	34 (91,9)	35 (94,6)

4.4.2 Ultraschalluntersuchung mit semiquantitativer Bewertung

In die semiquantitative Auswertung der Ultraschalluntersuchung gelangten bei den Versuchstieren 22 Tiere. Bei den Kontrolltieren lagen bei 12 Tieren vollständige Werte für die Auswertung vor (Tabelle 20). Die Versuchstiere erreichten am Aufnahmetag durchschnittlich $33,2 \pm 1,9$ Punkte von 48 erreichbaren Punkten. Die Kontrolltiere hatten am ersten Untersuchungstag $32,2 \pm 1,1$ Punkte. Am letzten Untersuchungstag erreichten die Versuchstiere $32,9 \pm 1,6$ Punkte, während die Kontrolltiere $32,3 \pm 0,7$ Punkte aufwiesen.

Tabelle 20: Ultraschall mit semiquantitativer Bewertung an den Untersuchungstagen in den Studiengruppen

Statistischer Wert	Tag der Untersuchung	Versuchstiere (n = 22)	Kontrolltiere (n = 12)
Mittelwert und Standardabweichung	Tag 1	$33,2 \pm 1,9$	$32,2 \pm 1,1$
	Tag 4	$32,9 \pm 1,4$	-
	Tag 7	$32,9 \pm 1,6$	$32,3 \pm 0,7$
Spannbreite	Tag 1	28 – 36	31 – 35
	Tag 4	30 – 35	-
	Tag 7	30 – 35	32 – 34
Q _{0,25 / 0,5 / 0,75}	Tag 1	32/34/34	31,3/32/32,8
	Tag 4	32/33/34	-
	Tag 7	31/34/34	32/32/32,8

Die Häufigkeitsverteilung der Ultraschallwerte der semiquantitativen Bewertung ist in

Tabelle 21 dargestellt.

Bei den Versuchstieren wurde bei der ersten Untersuchung am häufigsten (36,4%) der Wert 34 erreicht. Am letzten Untersuchungstag war sogar bei über der Hälfte der Tiere (54,5%) der Wert 34 vertreten.

Bei den Kontrolltiere hatten sowohl am Aufnahmezeitpunkt (50,0%) als auch am letzten Untersuchungstag (75,0% der Tiere) die meisten Tiere den Wert 32 bei der Ultraschalluntersuchung mit semiquantitativer Bewertung.

Tabelle 21: *Semiquantitative Bewertung der Ultraschalluntersuchung: Häufigkeitsverteilung in der Studiengruppe*

Bewertung im Ultraschall	Tag 1		Tag 4		Tag 7		
	Versuchs tiere (n = 22)	Kontroll tiere (n = 12)	Versuchs tiere (n = 22)	Versuchs tiere (n = 22)	Kontroll tiere (n = 12)		
		Häufigkeit (Prozent)					
28	1 (4,5)	-	-	-	-	-	
29	-	-	-	-	-	-	
30	1 (4,5)	-	2 (9,1)	3 (13,6)	-	-	
31	2 (9,1)	3 (25,0)	1 (4,5)	3 (13,6)	-	-	
32	2 (9,1)	6 (50,0)	5 (22,7)	1 (4,5)	9 (75,0)		
33	4 (18,2)	2 (16,7)	5 (22,7)	2 (9,1)	2 (16,7)		
34	8 (36,4)	-	8 (36,4)	12 (54,5)	1 (8,3)		
35	2 (9,1)	1 (8,3)	1 (4,5)	1 (4,5)	-		
36	2 (9,1)	-	-	-	-		

4.5 Mikrobiologische und virologische Untersuchungen

Während des Untersuchungszeitraumes von Februar bis November 2000 wurden stichprobenweise Nasentupfer und Tracheobronchialspülproben mikrobiologisch und virologisch untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 22 dargestellt.

Insgesamt wurden 13 Tiere untersucht. Davon wurden 3 Tiere mittels Nasentupfer geprobt.

Bei 10 Tieren wurde eine Tracheobronchialspülprobe durchgeführt.

Tabelle 22: Ergebnisse der bakteriologischen und virologischen Untersuchung

Tiernummer	V¹ / K²	Probe	Bakteriologisches Ergebnis	Virologisches Ergebnis
24629	V	T ³	Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica,	Kein Virusnachweis
24605	K	T	Pasteurella multocida,	Kein Virusnachweis
24663	V	T	Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica	Kein Virusnachweis
24657	V	T	Nach 48 h kein Keimwachstum	Kein Virusnachweis
24641	K	T	Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica	PI3 positiv
24686	K	T	Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica	PI3 positiv
24672	K	T	Nach 48 h kein Keimwachstum	Kein Virusnachweis
24678	K	T	Nach 48 h kein Keimwachstum	Kein Virusnachweis
24674	K	T	Corynebacterium spp	PI3 positiv
24617	K	T	Nach 48 h kein Keimwachstum	Kein Virusnachweis
18910	V	N ⁴	Mannheimia haemolytica	Kein Virusnachweis
18912	V	N	Pasteurella multocida	Kein Virusnachweis
18909	V	N	Pasteurella multocida Mannheimia haemolytica	Kein Virusnachweis

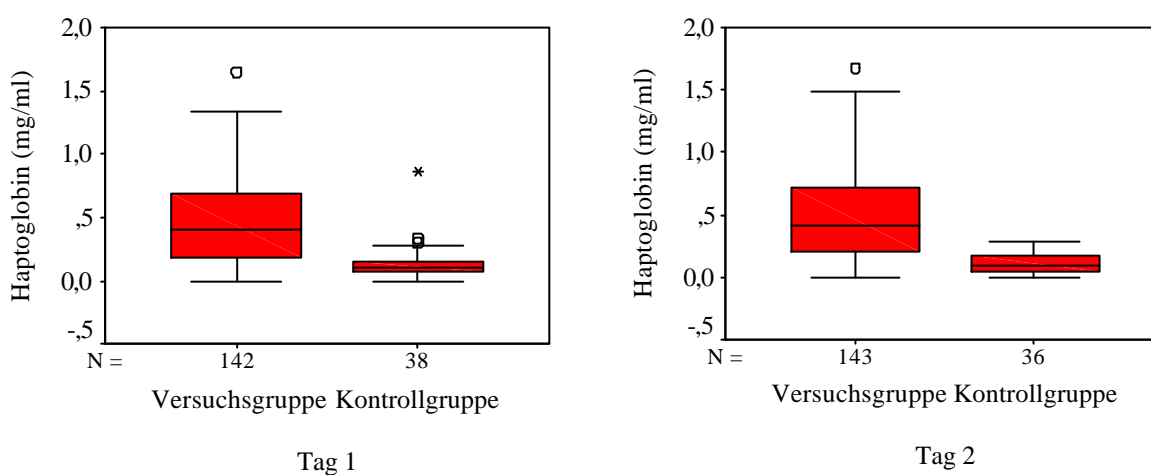
¹ V=Versuchstier, ² K=Kontrolltier, ³ T=Tracheobronchialspülprobe, ⁴ N=Nasentupfer

4.6 Unterschiede zwischen den Studiengruppen

Die Studiengruppen wurden mittels des Mann – Whitney – U – Testes für zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Im Folgenden werden die signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Studiengruppen bezüglich der einzelnen gemessenen Parameter aufgeführt.

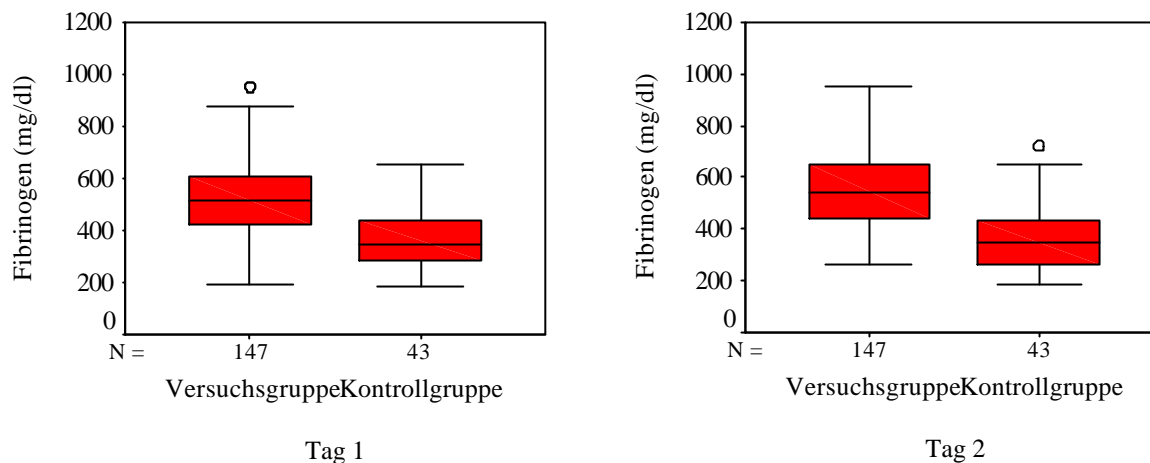
4.6.1.1 Proteinkonzentrationen

Sowohl am ersten Untersuchungstag ($p < 0,01$) als auch am zweiten Untersuchungstag ($p < 0,01$) hatten die Versuchstiere signifikant höhere Haptoglobinkonzentrationen gegenüber den Kontrolltieren (Abbildungen 12 und 13).



Abbildungen 12 und 13: Haptoglobinkonzentrationen in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen

Die Fibrinogenkonzentration war an den ersten beiden Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) (Abbildungen 14 und 15).



Abbildungen 14 und 15: Fibrinogenkonzentrationen in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen

4.6.1.2 Klinische Werte

Die Temperatur war nur am ersten Tag in der Versuchsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) (Abbildung 16).

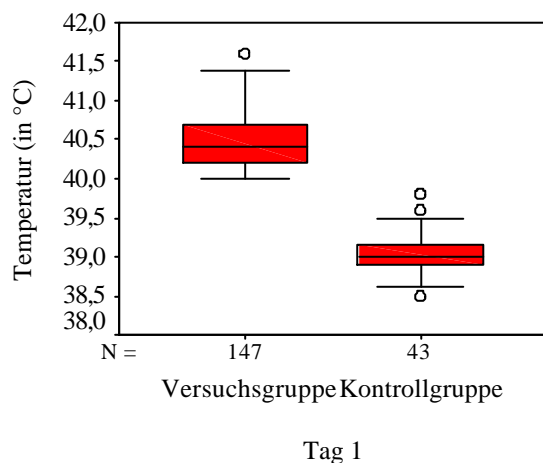
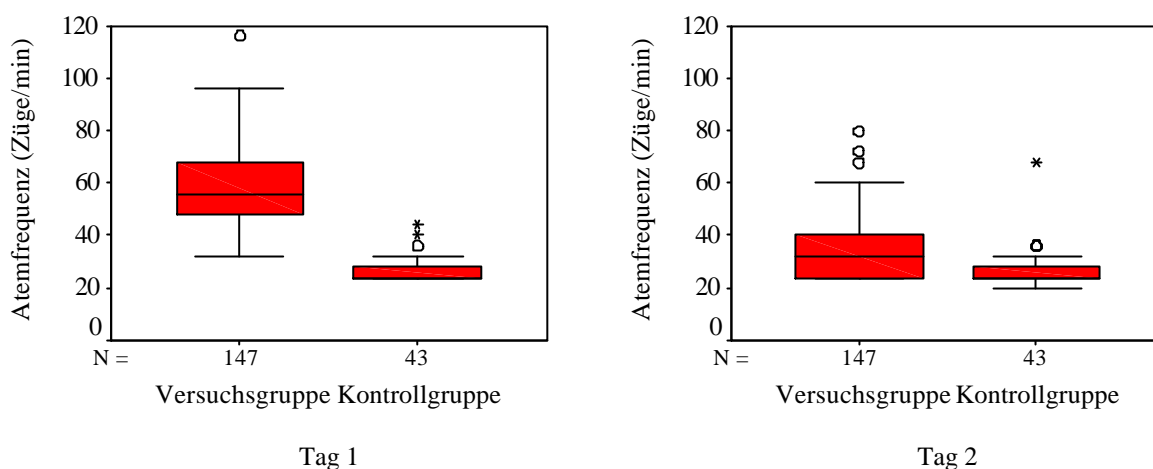


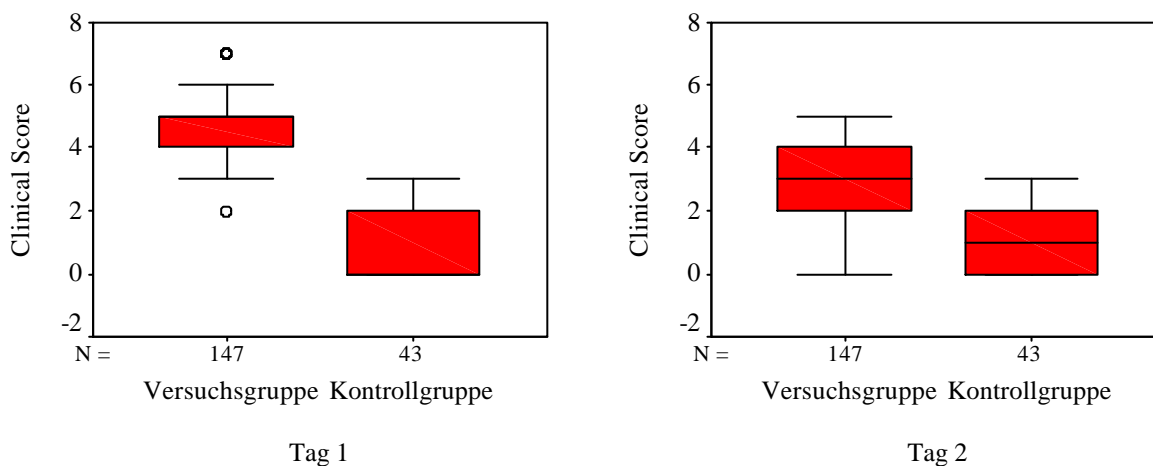
Abbildung 16: Gemessene Temperatur in den Studiengruppen am ersten Untersuchungstag

Die Atemfrequenz war an den ersten beiden Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) (Abbildungen 17 und 18).

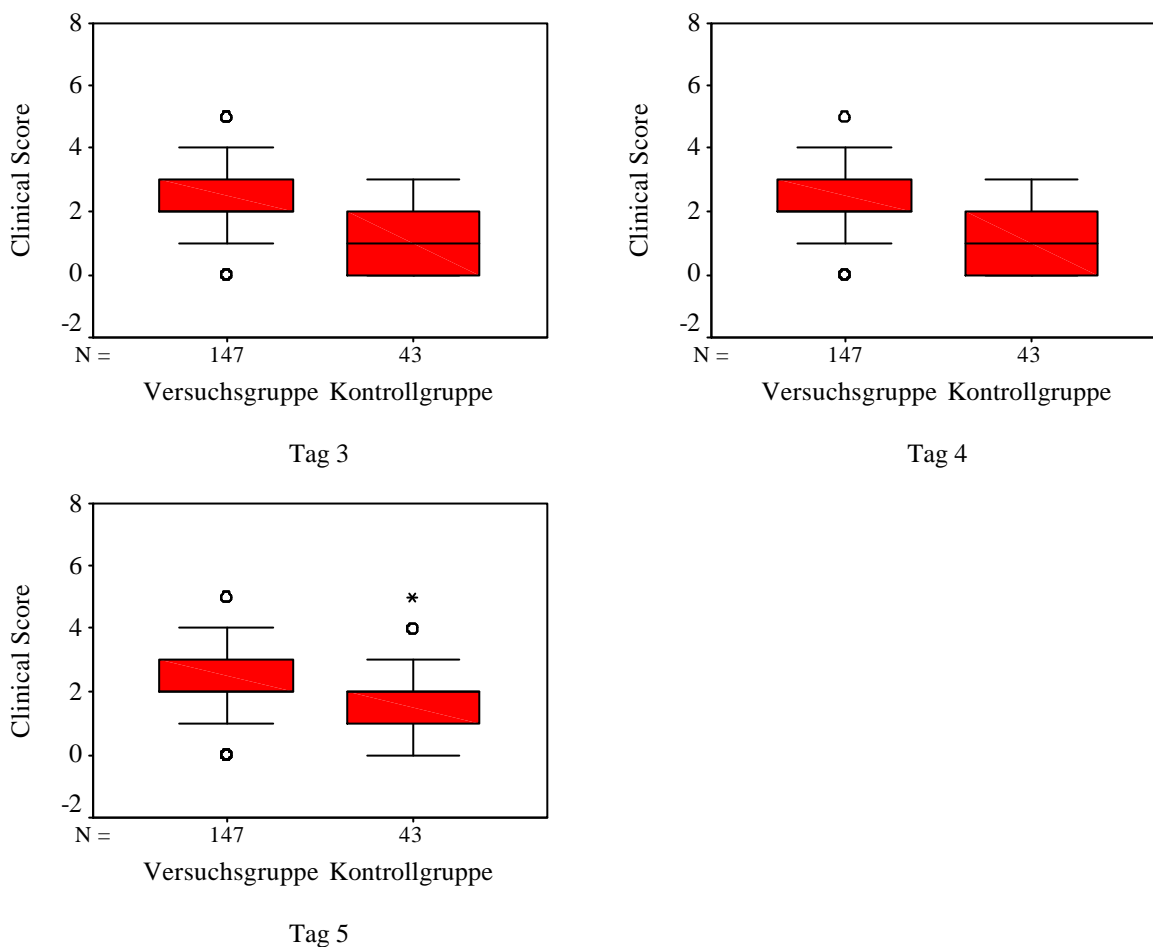


Abbildungen 17 und 18: Gemessenen Atemfrequenz in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen

Der Clinical Score war an allen fünf Untersuchungstagen bei den Versuchstieren signifikant höher ($p < 0,01$) als bei den Kontrolltieren (Abbildungen 19 bis 23).



Abbildungen 19 und 20: Der Clinical Score in den Studiengruppen an den ersten beiden Untersuchungstagen

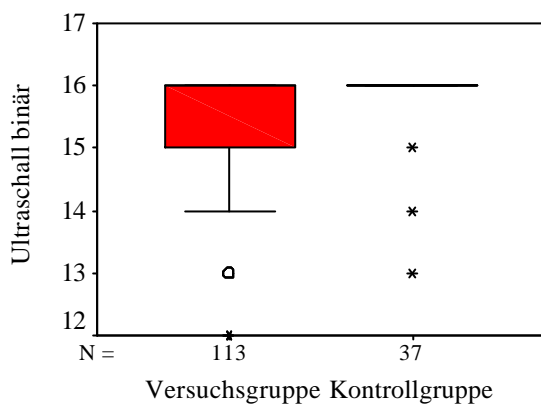


Abbildungen 21, 22 und 23: Der Clinical Score in den Studiengruppen an den Untersuchungstagen 3, 4 und 5

4.6.1.3 Ultraschall

Bei der binären Ultraschallbewertung hatten die Kontrolltiere am ersten Tag signifikant höhere Werte als die Versuchstiere ($p = 0,01$) (Abbildung 24).

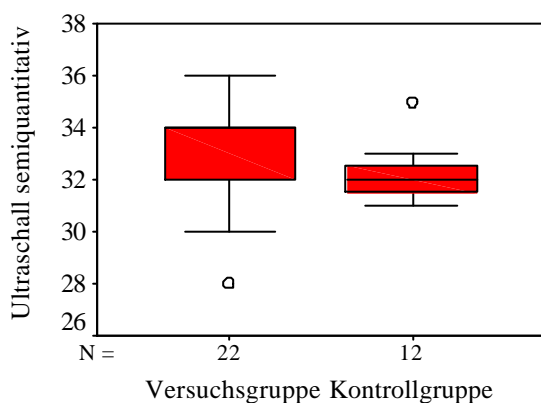
In der Kontrollgruppe hatten 94,6% der Tiere die höchste Punktzahl von 16 erreicht, während bei den Versuchstieren nur 70,8% der Tiere alle Punkte verändert hatten.



Tag 1

Abbildung 24: Ultraschalluntersuchung mit binärer Bewertung in den Studiengruppen am ersten Untersuchungstag

Bei der semiquantitativen Ultraschallbewertung hatten die Versuchstiere signifikant höhere Punktzahlen ($p = 0,04$) als die Kontrolltiere (Abbildung 25).



Tag 1

Abbildung 25: Ultraschalluntersuchung mit semiquantitativer Bewertung in den Studiengruppen am ersten Untersuchungstag

4.7 Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern

Die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern wurden über die Korrelation nach Spearman berechnet. Zunächst wurden die Beziehungen an den einzelnen Untersuchungstagen betrachtet. Hierfür wurden die Proteinkonzentrationen, die klinischen Werte und die Ultraschallergebnisse streng getrennt nach den Untersuchungstagen miteinander verglichen.

Bei weiteren Berechnungen wurde der Zeitfaktor der fünf Untersuchungstage herausgenommen und die Korrelationen über alle Untersuchungstage berechnet. Dadurch wurde eine größere Anzahl zu vergleichender Fälle erreicht. Diese betrug in der Versuchsgruppe bei den klinischen Parametern und beim Fibrinogen $n = 735$ und beim Haptoglobin $n = 700$. In der Kontrollgruppe betrug die Anzahl der Fälle für die klinischen Parameter $n = 215$, für das Fibrinogen $n = 86$ und für das Haptoglobin $n = 74$.

4.7.1 Korrelationen an den einzelnen Untersuchungstagen

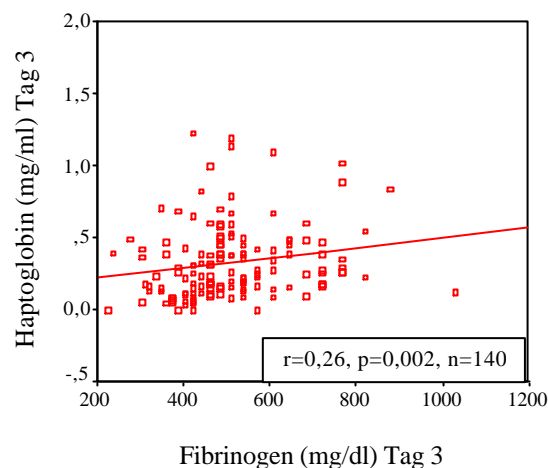
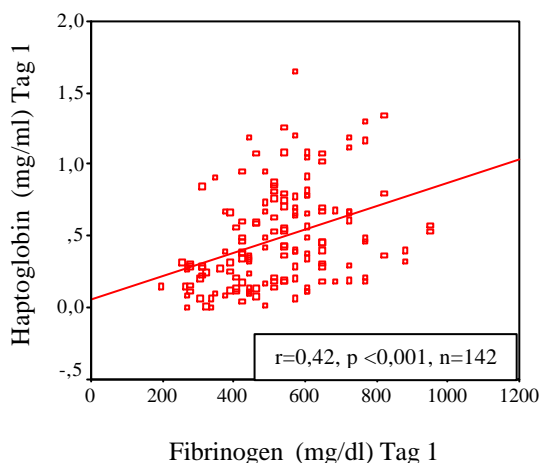
4.7.1.1 Versuchsgruppe

In der Tabelle 23 sind die signifikanten Korrelationen für die Versuchsgruppe zusammengestellt. Ergab die Korrelation nach Spearman an keinem Tag eine Beziehung zwischen den betrachteten Parametern, so wurden diese zur Erhaltung der Übersichtlichkeit nicht in die Tabelle aufgenommen. Wenn einer der beiden Parameter an einem Untersuchungstag nicht untersucht werden konnte, wurde dies in der Tabelle mit n. u. (nicht untersucht) gekennzeichnet. In den Abbildungen 26 bis 29 sind die Korrelationen für die Haptoglobin – und Fibrinogenkonzentrationen an den Untersuchungstagen 1, 3, 4 und 5 dargestellt.

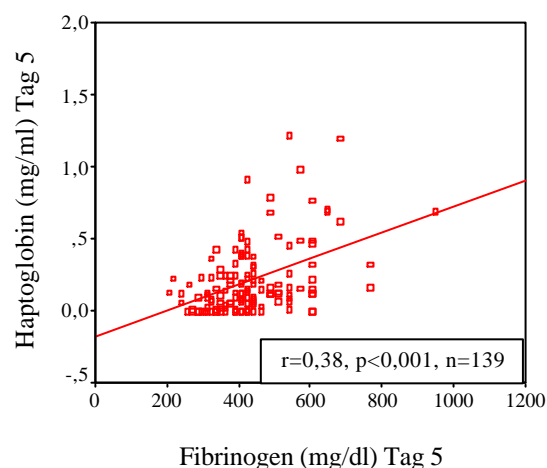
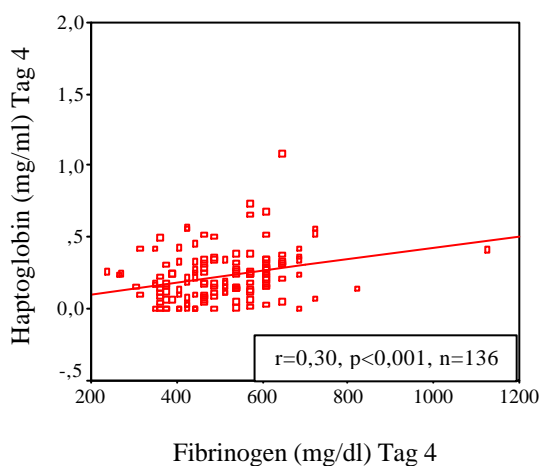
Tabelle 23: Signifikante Korrelationen an den einzelnen Untersuchungstagen in der Versuchsgruppe

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Haptoglobin – Fibrinogen	r = 0,42 p < 0,001 (n = 142)		r = 0,26 p = 0,002 (n = 140)	r = 0,30 p < 0,001 (n = 136)	r = 0,38 p < 0,001 (n = 139)
Haptoglobin – Temperatur				r = 0,21 p = 0,013 (n = 136)	r = 0,26 p < 0,001 (n = 139)
Haptoglobin – Ultraschall binär	r = -0,17 p = 0,046 (n = 142)	n. u.	n. u.	r = -0,33 p < 0,001 (n = 122)	r = -0,31 p < 0,001 (n = 138)
Fibrinogen – Temperatur					r = 0,30 p < 0,001 (n = 147)
Fibrinogen – Clinical Score					r = 0,23 p = 0,005 (n = 147)
Fibrinogen – Ultraschall semiquantitativ	r = 0,45 p = 0,037 (n = 22)	n. u.	n. u.	r = -0,48 p = 0,025 (n = 22)	
Temperatur – Atemfrequenz		r = 0,24 p = 0,004 (n = 147)			
Temperatur – Clinical Score		r = 0,26 p = 0,001 (n = 147)		r = 0,16 p = 0,049 (n = 147)	r = 0,17 p = 0,041 (n = 147)
Atemfrequenz – Clinical Score	r = 0,29 p < 0,001 (n = 147)	r = 0,55 p < 0,001 (n = 147)	r = 0,39 p < 0,001 (n = 147)	r = 0,22 p = 0,007 (n = 147)	r = 0,31 p < 0,001 (n = 147)

n. u. = nicht untersucht



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

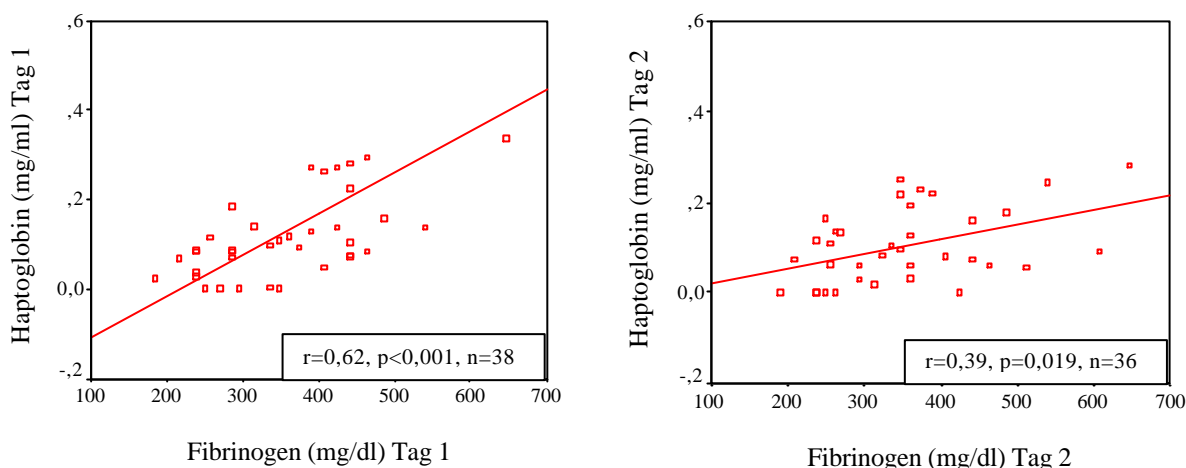
4.7.1.2 Kontrollgruppe

Die signifikanten Korrelationen für die Kontrollgruppe sind in der Tabelle 24 zusammengestellt. Zur Erhaltung der Übersichtlichkeit sind in der Tabelle nur die signifikanten Korrelationen aufgenommen. Ergab die Korrelation nach Spearman an keinem Tag eine Übereinstimmung zwischen den betrachteten Parametern, so wurden diese Parameter gestrichen. Wenn einer der beiden Parameter an einem Untersuchungstag nicht untersucht wurde, wurde dies in der Tabelle mit n. u. (nicht untersucht) gekennzeichnet. In den Abbildungen 30 und 31 sind die Korrelationen für die Haptoglobin – und Fibrinogenkonzentrationen an den Untersuchungstagen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 24: Signifikante Korrelationen an den einzelnen Untersuchungstagen in der Kontrollgruppe

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Haptoglobin – Fibrinogen	r = 0,62 p < 0,001 (n = 38)	r = 0,39 p = 0,019 (n = 36)	n. u.	n. u.	n. u.
Haptoglobin – Atemfrequenz	r = 0,35 p = 0,029 (n = 38)		n. u.	n. u.	n. u.
Haptoglobin – Clinical Score	r = 0,44 p = 0,006 (n = 38)	r = 0,42 p = 0,012 (n = 36)	n. u.	n. u.	n. u.
Fibrinogen – Temperatur	r = 0,35 p = 0,021 (n = 43)	r = 0,36 p = 0,018 (n = 43)	n. u.	n. u.	n. u.
Fibrinogen – Atemfrequenz	r = 0,38 p = 0,012 (n = 43)		n. u.	n. u.	n. u.
Fibrinogen – Clinical Score	r = 0,56 p < 0,001 (n = 43)		n. u.	n. u.	n. u.
Fibrinogen – Ultraschall binär	r = -0,48 p < 0,001 (n = 43)	n. u.	n. u.	n. u.	n. u.
Temperatur – Atemfrequenz					r = 0,42 p = 0,005 (n = 43)
Temperatur – Clinical Score					r = 0,33 p = 0,033 (n = 43)
Atemfrequenz – Clinical Score					r = 0,62 p < 0,001 (n = 43)

n. u. = nicht untersucht



Abbildungen 30 und 31: Korrelationen zwischen der Haptoglobin – und der Fibrinogenkonzentration an den Tagen 1 und 2 in der Kontrollgruppe

4.7.2 Korrelationen über alle Untersuchungstage

4.7.2.1 Versuchsgruppe

Für die Berechnung der Korrelationen über alle Untersuchungstage wurde der Zeitfaktor außer acht gelassen. Dadurch erhöhten sich die Fallzahlen für jeden einzelnen Parameter. In der Versuchsgruppe konnte zwischen allen klinischen Parametern und den Proteinkonzentrationen positive, signifikante Korrelationen errechnet werden (Tabelle 25).

Tabelle 25: Signifikante Korrelationen der untersuchten Parametern über alle Untersuchungstage für die Versuchsgruppe

	Temperatur	Atemfrequenz	Clinical Score	Haptoglobin	Fibrinogen
Atemfrequenz	$r = 0,555$ $p < 0,001$ ($n = 735$)				
Clinical Score	$r = 0,534$ $p < 0,001$ ($n = 735$)	$r = 0,647$ $p < 0,001$ ($n = 735$)			
Haptoglobin	$r = 0,287$ $p < 0,001$ ($n = 700$)	$r = 0,201$ $p < 0,001$ ($n = 700$)	$r = 0,226$ $p < 0,001$ ($n = 700$)		
Fibrinogen	$r = 0,107$ $p = 0,004$ ($n = 735$)	$r = 0,129$ $p = 0,001$ ($n = 735$)	$r = 0,141$ $p < 0,001$ ($n = 735$)	$r = 0,360$ $p < 0,001$ ($n = 700$)	

Die Korrelation zwischen der Haptoglobin – und der Fibrinogenkonzentration über alle Untersuchungstage ist in Abbildung 32 für die Versuchsgruppe dargestellt.

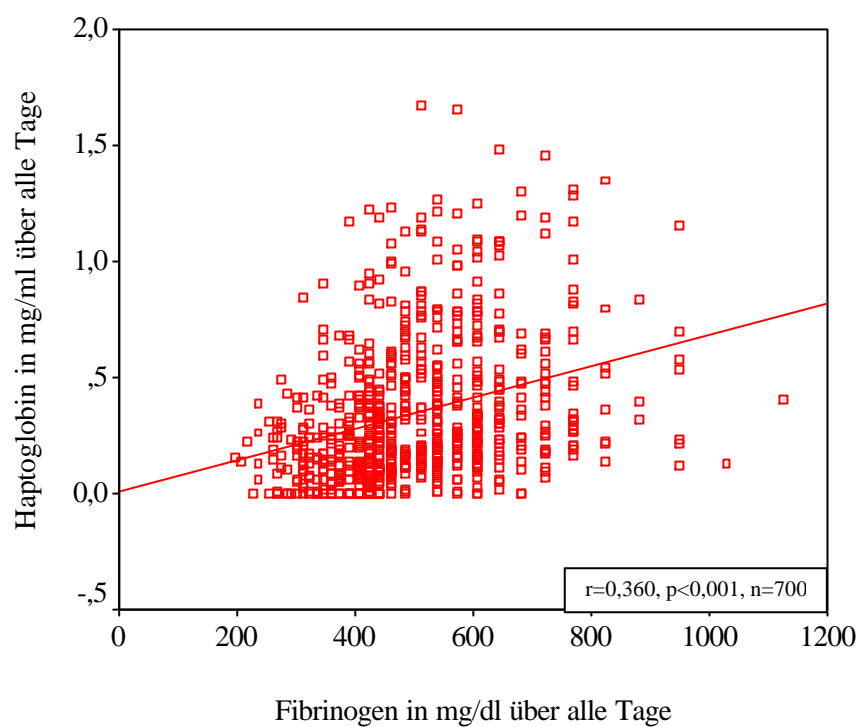
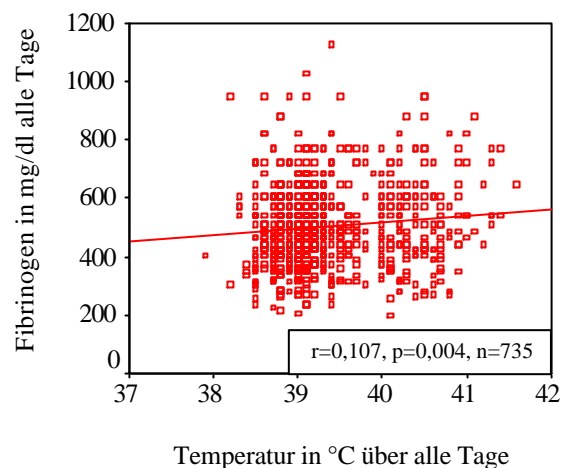
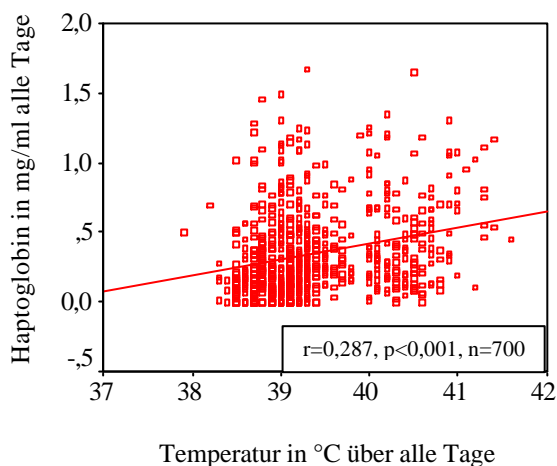
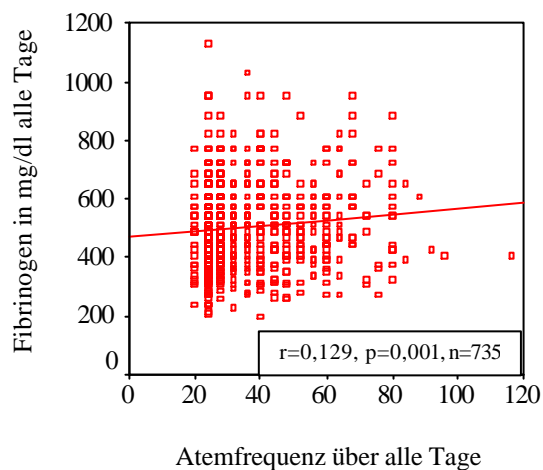
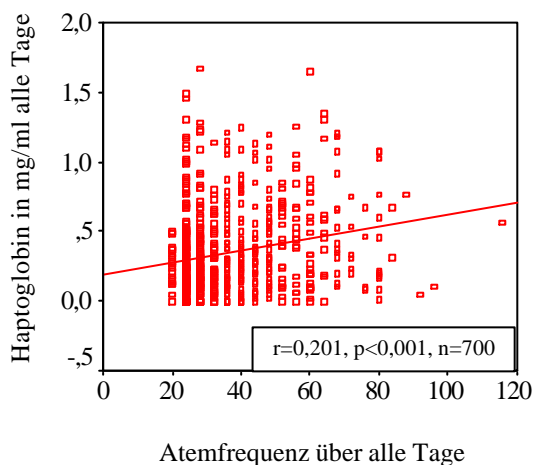


Abbildung 32: Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen über alle Tage in der Versuchsgruppe

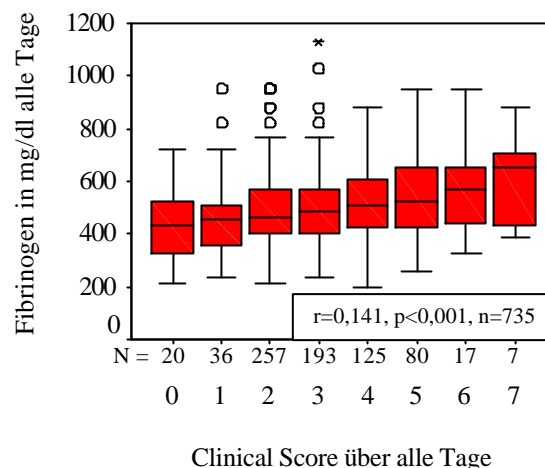
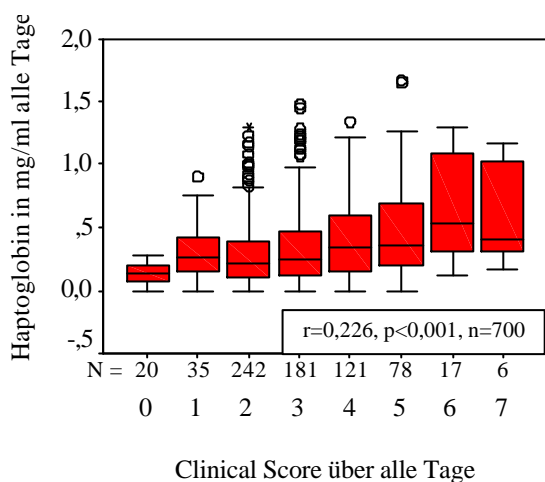
In den Abbildungen 33 bis 38 sind die Beziehungen zwischen den Proteinkonzentrationen und den klinischen Werten über alle Tage in der Versuchsgruppe dargestellt.



Abbildungen 33 und 34: Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen und der Temperatur in der Versuchsgruppe über alle Tage

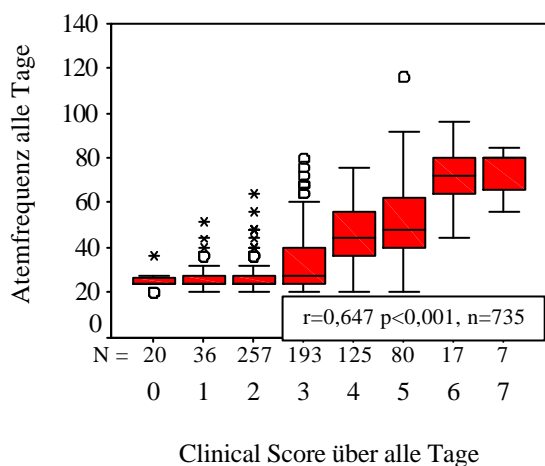
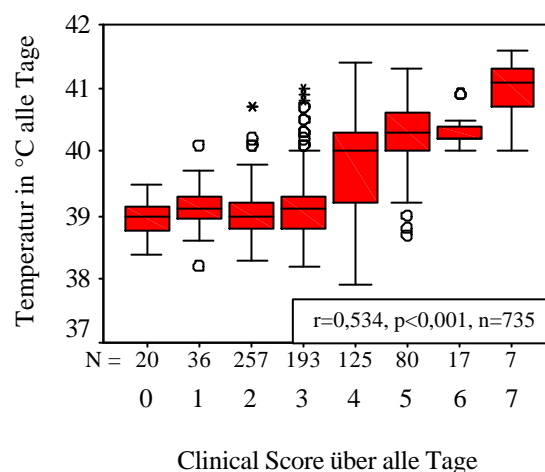
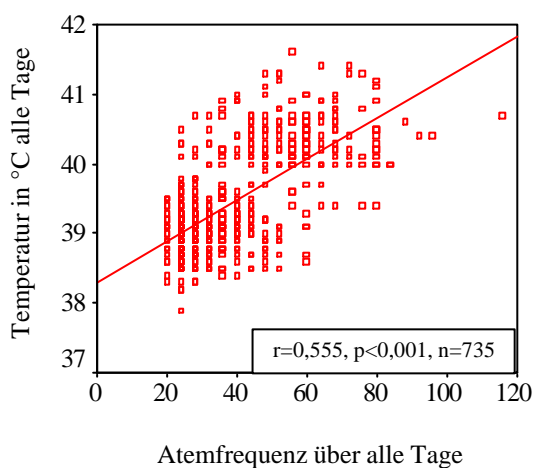


Abbildungen 35 und 36: Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen und der Atemfrequenz über alle Tage in der Versuchsgruppe



Abbildungen 37 und 38: Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen und dem Clinical Score über alle Tage in der Versuchsgruppe

Die Abbildungen 39 bis 41 zeigen die Beziehungen zwischen den einzelnen klinischen Werten betrachtet über alle Tage in der Versuchsgruppe.



Abbildungen 39, 40 und 41: Zusammenhang zwischen den einzelnen klinischen Parametern über alle Tage in der Versuchsgruppe

4.7.2.2 Kontrollgruppe

In der Tabelle 26 sind die signifikanten Beziehungen zwischen den klinischen Parametern und den Proteinkonzentrationen für die Kontrollgruppe über alle Untersuchungstage zusammengefasst. Zwischen den einzelnen klinischen Parametern konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Das Haptoglobin zeigt positive, signifikante Korrelationen mit allen Parametern außer der Temperatur. Die Fibrinogenkonzentration korreliert mit allen Parametern.

Tabelle 26: Signifikante Korrelationen der untersuchten Parametern über alle Untersuchungstage für die Kontrollgruppe

	Temperatur	Atemfrequenz	Clinical Score	Haptoglobin	Fibrinogen
Temperatur					r = 0,304 p = 0,008 (n = 86)
Atemfrequenz				r = 0,233 p = 0,046 (n = 74)	r = 0,320 p = 0,006 (n = 86)
Clinical Score				r = 0,404 p < 0,001 (n = 74)	r = 0,454 p < 0,001 (n = 86)
Haptoglobin		r = 0,233 p = 0,046 (n = 74)	r = 0,404 p < 0,001 (n = 74)		r = 0,502 p < 0,001 (n = 74)
Fibrinogen	r = 0,304 p = 0,008 (n = 86)	r = 0,320 p = 0,006 (n = 86)	r = 0,454 p < 0,001 (n = 86)	r = 0,502 p < 0,001 (n = 74)	

In der Abbildung 42 ist die signifikante, positive Korrelation zwischen den Proteinkonzentrationen über alle Tage für die Kontrollgruppe dargestellt.

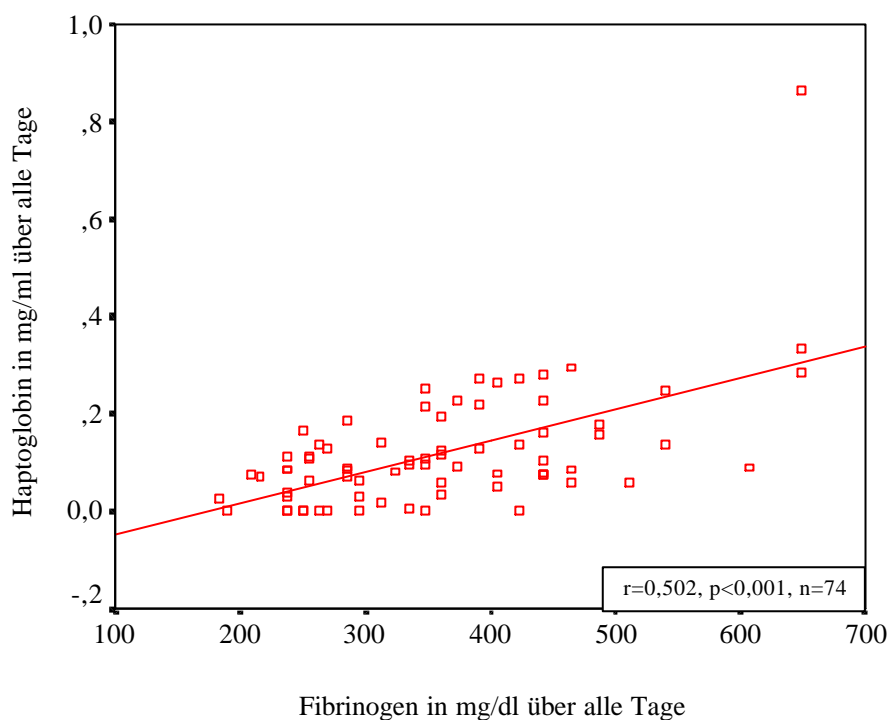
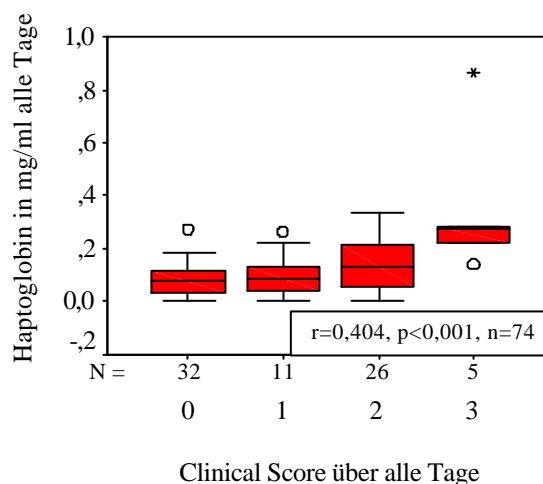
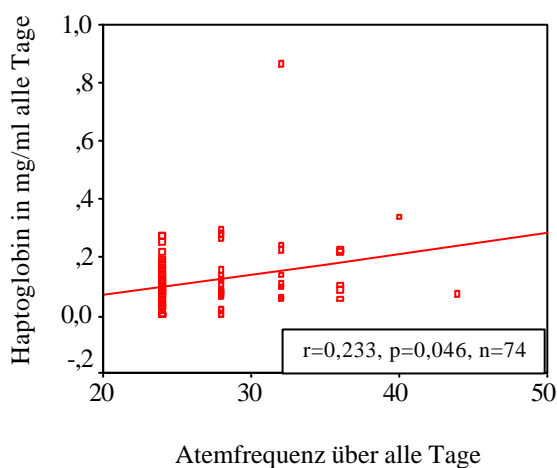


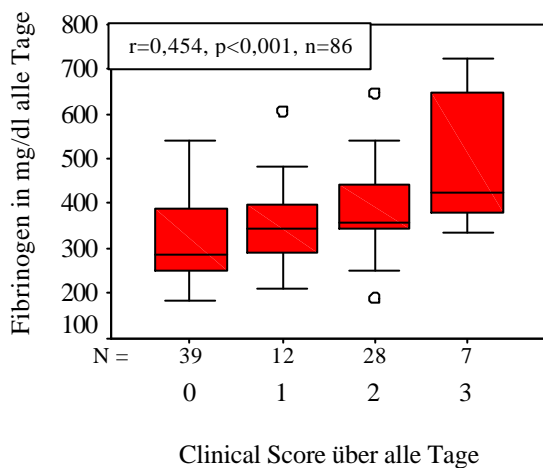
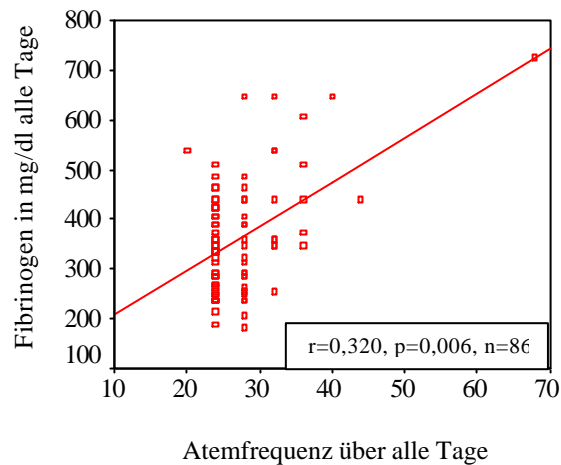
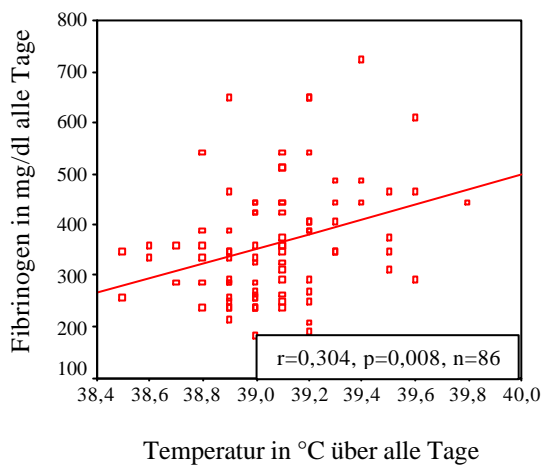
Abbildung 42: Zusammenhang zwischen den Proteinkonzentrationen über alle Tage in der Kontrollgruppe

Die Beziehungen zwischen dem Haptoglobin und den einzelnen klinischen Parametern über alle Untersuchungstage sind für die Kontrollgruppe in den Abbildungen 43 und 44 dargestellt.



Abbildungen 43 und 44: Zusammenhang zwischen den Haptoglobinkonzentrationen und der Atemfrequenz und dem Clinical Score über alle Tage in der Kontrollgruppe

In den Abbildungen 45 bis 47 sind die positiven signifikanten Korrelationen zwischen den Fibrinogenkonzentrationen und den einzelnen klinischen Parametern über alle Tage für die Kontrollgruppe zu sehen.



Abbildungen 45, 46 und 47: Zusammenhang zwischen den Fibrinogenkonzentrationen und den klinischen Parametern über alle Tage in der Kontrollgruppe

4.8 Veränderungen der Proteinkonzentrationen nach der Behandlung

Bei den Versuchstieren wurde an fünf Tagen im Blutplasma die Proteinkonzentration von Haptoglobin und Fibrinogen bestimmt. Der Verlauf der Konzentrationen während und nach der Behandlung ist für das Haptoglobin in den Abbildung 48 bis 50 dargestellt. In den Abbildungen 55 bis 57 erfolgt die Darstellung des Verlaufes der Fibrinogenkonzentration. Für die Auswertung konnten nur Tiere berücksichtigt werden, bei denen an allen Tagen vollständige Proteinkonzentrationen analysiert wurden. Bei der Haptoglobinbestimmung waren nicht bei allen Versuchstieren an allen Tagen Werte vorhanden. Diese Tiere wurden für die Auswertung gestrichen. Die deskriptive statistische Auswertung der Proteinkonzentrationen in den Behandlungsgruppen ist in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

4.8.1.1 Haptoglobin

In Abbildung 48 ist der Verlauf der Haptoglobinkonzentration für jedes Einzeltier der Behandlungsgruppe Nuflor dargestellt.

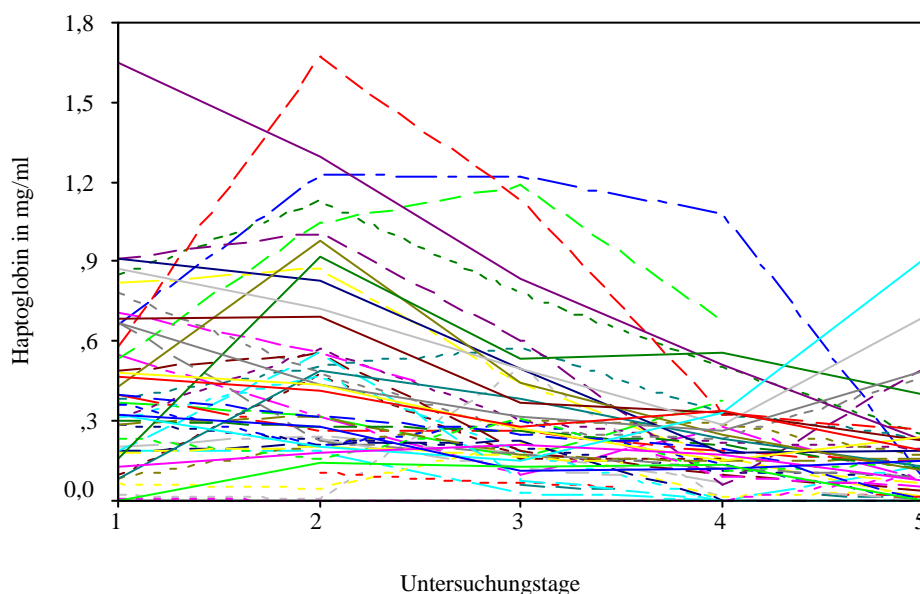


Abbildung 48: Darstellung des Verlaufes der Haptoglobinkonzentration für die einzelnen Tiere ($n = 40$) der Behandlungsgruppe Nuflor an den Untersuchungstagen

Der Verlauf der Haptoglobinkonzentrationen jedes einzelnen Tieres der Behandlungsgruppe OTC ist in Abbildung 49 dargestellt.

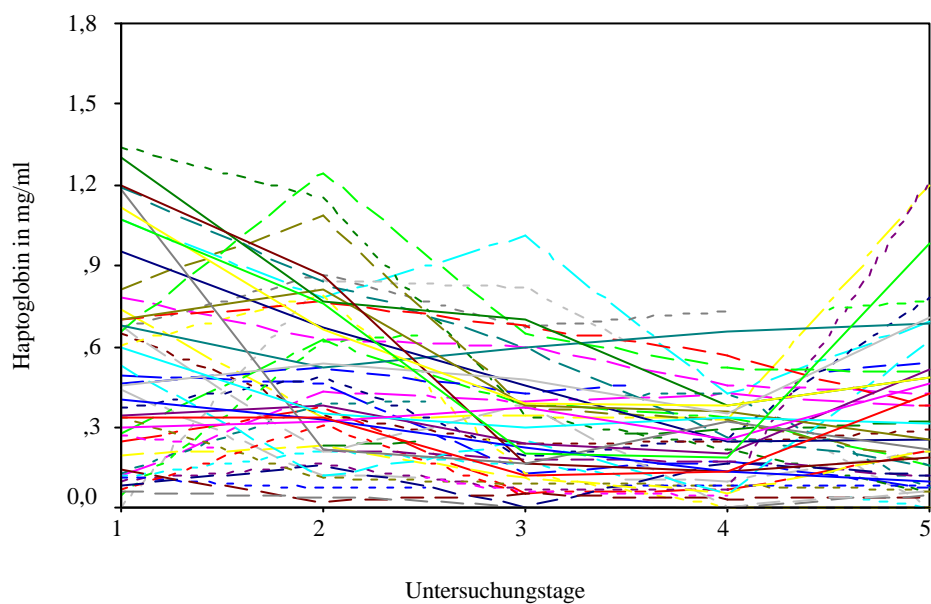


Abbildung 49: Darstellung des Verlaufes der Haptoglobinkonzentration für die einzelnen Tiere ($n = 37$) der Behandlungsgruppe OTC an den Untersuchungstagen

In Abbildung 50 ist der Verlauf der Haptoglobinkonzentrationen der einzelnen Tiere der Behandlungsgruppe Kombiniert dargestellt

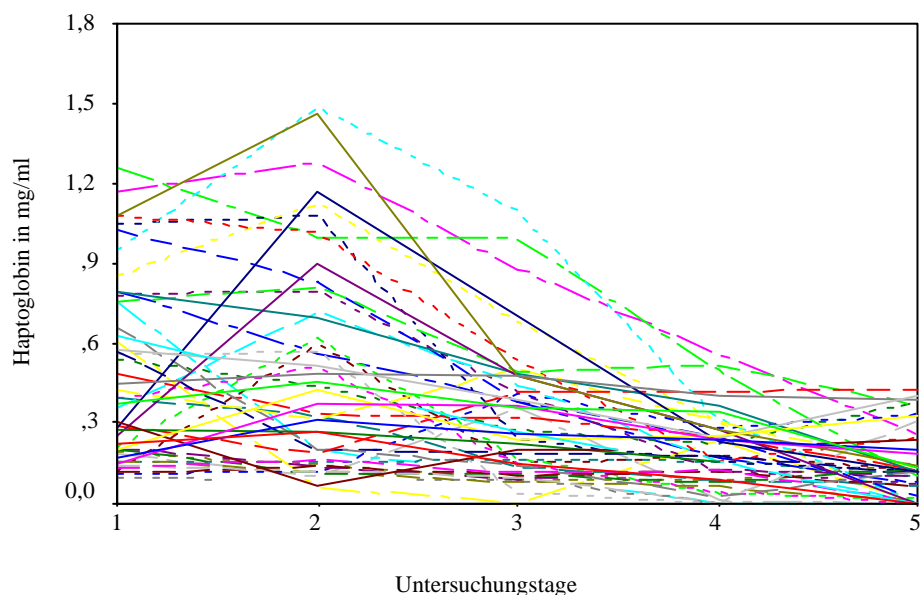


Abbildung 50: Darstellung des Verlaufes der Haptoglobinkonzentration für die einzelnen Tiere ($n = 44$) der Behandlungsgruppe Kombiniert an den Untersuchungstagen

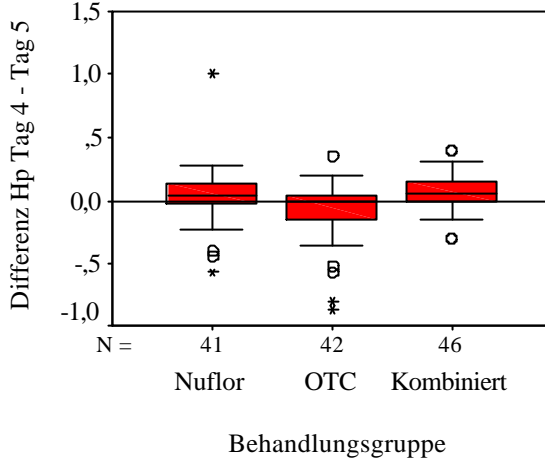
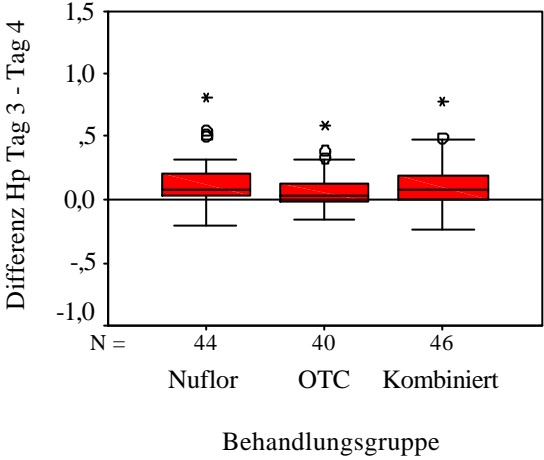
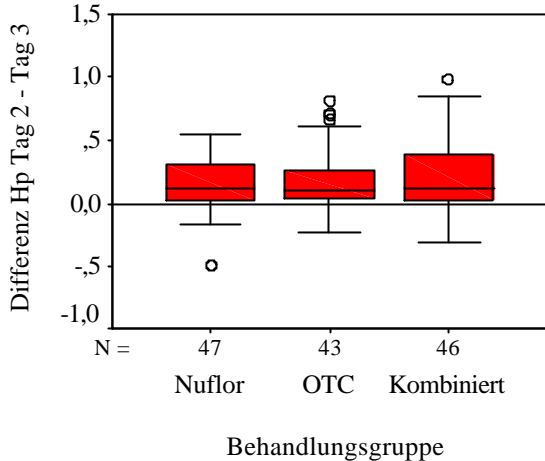
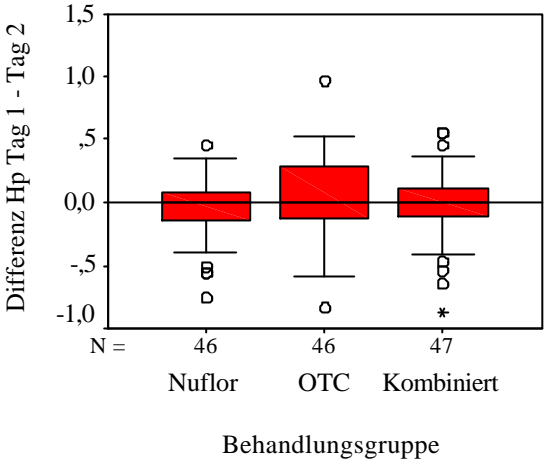
In den Abbildungen 48 bis 50 waren die Veränderungen der Haptoglobinkonzentration nach der Behandlung für alle fünf Untersuchungstage und für jedes Einzeltier abzulesen. Zur detaillierteren Darstellung der Veränderungen in den einzelnen Behandlungsgruppen wurden die Differenzen der Haptoglobinkonzentrationen zwischen den einzelnen Untersuchungstagen berechnet und in den Abbildungen 51 bis 54 graphisch dargestellt. In den Grafiken ist eine Bezugslinie bei dem Wert Null eingetragen, um eine Auswertung der einzelnen Ab- bzw. Zunahmen der Proteinkonzentrationen in den Behandlungsgruppen zu erleichtern.

Zwischen Tag 1 und 2 stiegen die mittleren Haptoglobinkonzentrationen in den Behandlungsgruppen Nuflor und OTC nochmals an, während die Konzentration in der Behandlungsgruppe Kombiniert abfiel. An den folgenden Untersuchungstagen sank die Haptoglobinkonzentration in allen Behandlungsgruppen ab. Zwischen Untersuchungstag 4 und 5 sank die Konzentration in den Behandlungsgruppen Nuflor und Kombiniert noch weiter ab, während die Tiere der OTC Gruppe einen Anstieg der Haptoglobinkonzentration vom Untersuchungstag 4 auf den Untersuchungstag 5 hatten.

Zwischen den Untersuchungstagen 3 und 4 ($p = 0,052$) sowie 4 und 5 ($p = 0,003$) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung der Haptoglobinkonzentration gefunden (Kruskal – Wallis – H – Test für mehrere unabhängige Stichproben). Mittels des Mann – Whitney – U – Testes wurden die Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen näher betrachtet. Die OTC – Gruppe unterschied sich signifikant von der Gruppe Nuflor (Tag 3/4: $p = 0,031$, Tag 4/5: $p = 0,022$) und von der Behandlungsgruppe Kombiniert (Tag 3/4: $p = 0,037$ und Tag 4/5: $p = 0,001$). In der OTC – Gruppe nahm die Haptoglobinkonzentration zwischen den Tagen 3/4 und den Untersuchungstagen 4/5 weniger ab als in den beiden anderen Behandlungsgruppen.

Zwischen den Behandlungsgruppen Nuflor und Kombiniert ließ sich kein signifikanter Unterschied finden.

In der Tabelle 10 ist die vollständige deskriptive Statistik der Haptoglobinkonzentration für die Behandlungsgruppen zusammengestellt. Am letzten Untersuchungstag hatte die Behandlungsgruppe Kombiniert die niedrigste mittlere Konzentration und die Gruppe OTC die höchste mittlere Konzentration.



Abbildungen 51, 52, 53 und 54: Darstellung der Differenzen der Haptoglobinkonzentrationen zwischen den Behandlungstagen in den Behandlungsgruppen

4.8.1.2 Fibrinogen

Der Verlauf der Fibrinogenkonzentration jedes einzelnen Tieres ist für die Behandlungsgruppe Nuflor in Abbildung 55 dargestellt.

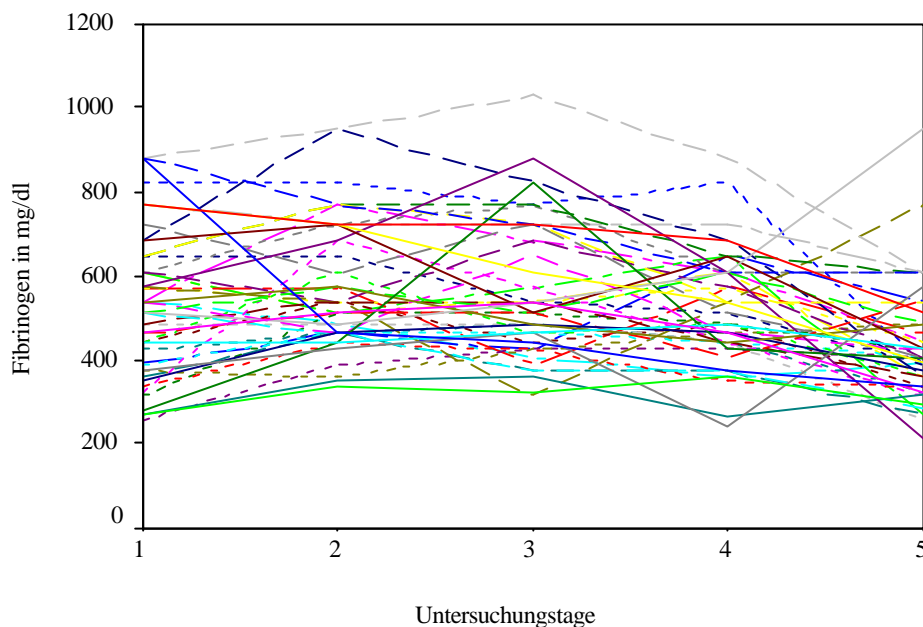


Abbildung 55: Darstellung des Verlaufes der Fibrinogenkonzentration für die einzelnen Tiere ($n = 49$) der Behandlungsgruppe Nuflor an den Untersuchungstagen

In Abbildung 56 ist für die Behandlungsgruppe OTC der Verlauf der Fibrinogenkonzentration für jedes einzelne Tier dargestellt.

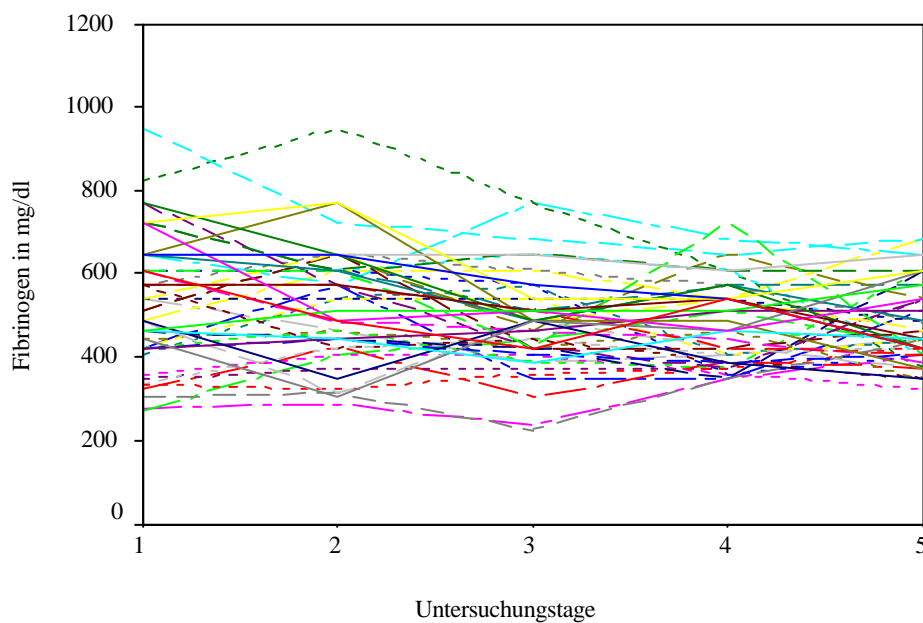


Abbildung 56: Darstellung des Verlaufes der Fibrinogenkonzentration für die einzelnen Tiere ($n = 49$) der Behandlungsgruppe OTC an den Untersuchungstagen

Der Verlauf der Fibrinogenkonzentration der Behandlungsgruppe Kombiniert ist für jedes Einzeltier in Abbildung 57 dargestellt.

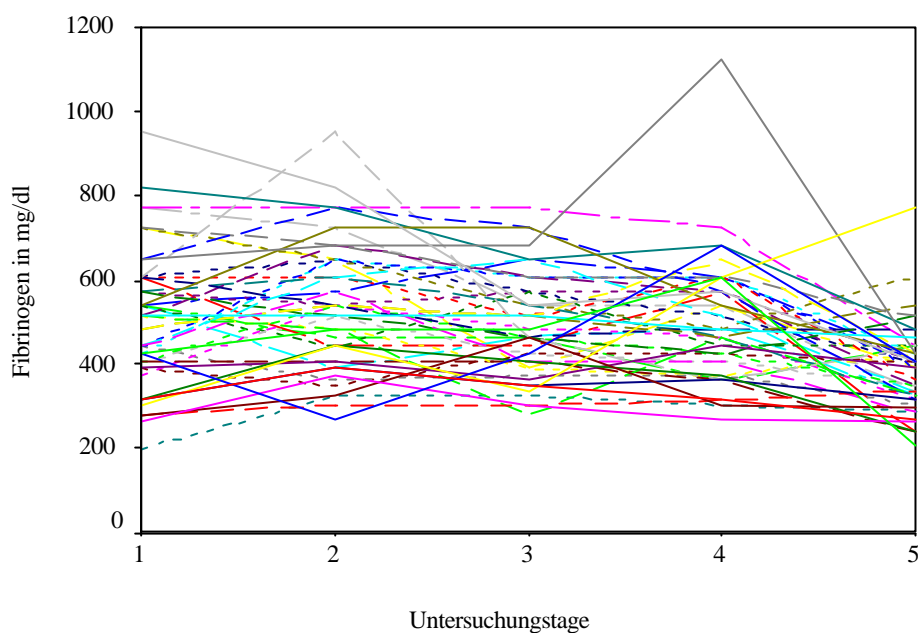
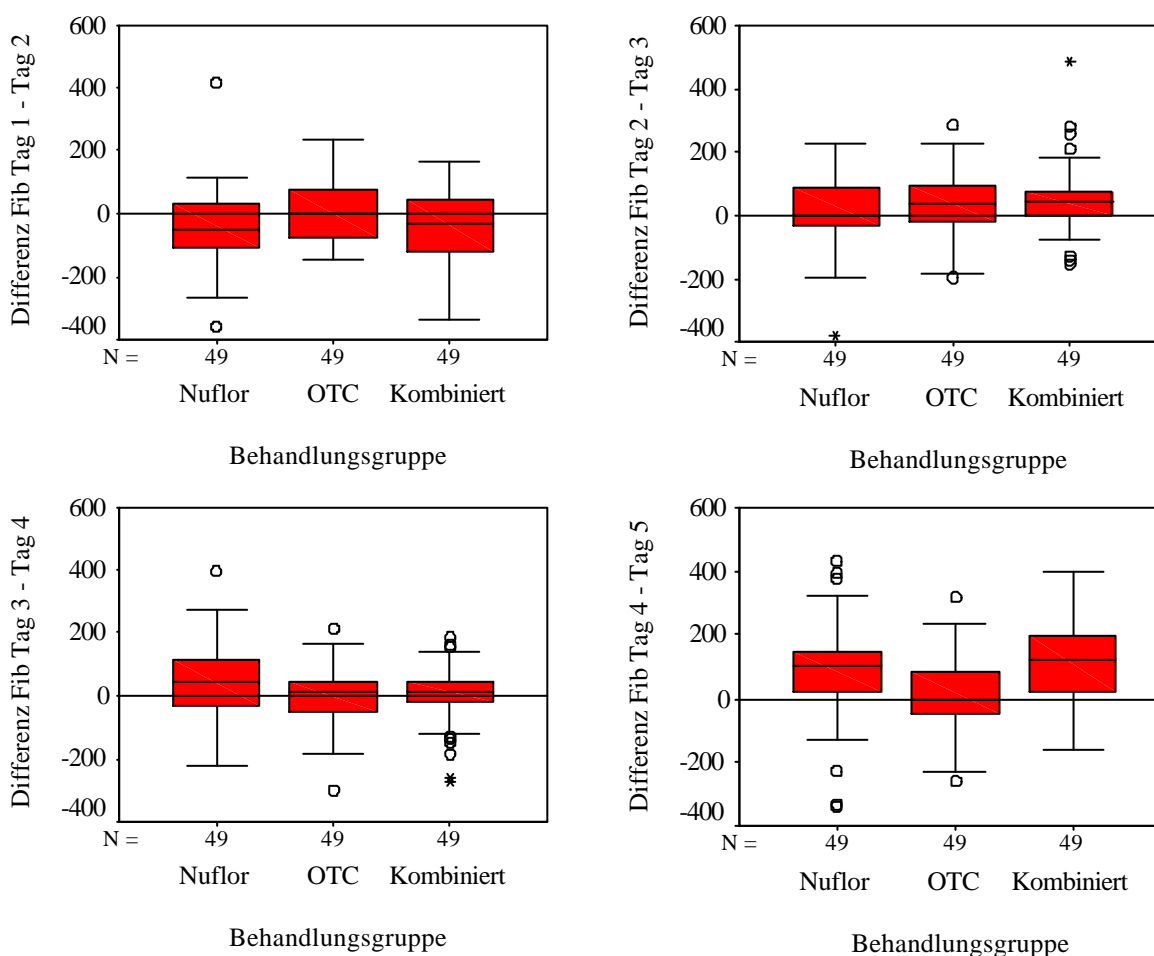


Abbildung 57: Darstellung des Verlaufes der Fibrinogenkonzentration für die einzelnen Tiere ($n = 49$) der Behandlungsgruppe Kombiniert an den Untersuchungstagen

In den Abbildungen 55 bis 57 waren die Veränderungen der Fibrinogenkonzentration nach der Behandlung für alle fünf Untersuchungstage für jedes Einzeltier abzulesen. Zur detaillierteren Darstellung der Veränderungen in den einzelnen Behandlungsgruppen wurden die Differenzen der Fibrinogenkonzentrationen zwischen den einzelnen Untersuchungstagen berechnet und in den Abbildungen 58 bis 61 graphisch dargestellt. In den Grafiken ist eine Bezugslinie bei dem Wert 0 eingetragen, um eine Auswertung der einzelnen Ab- bzw. Zunahmen der Proteinkonzentrationen in den Behandlungsgruppen zu erleichtern. Zwischen Tag 1 und 2 stiegen die mittleren Fibrinogenkonzentrationen in den Behandlungsgruppen Nuflor und Kombiniert nochmals an, während die Konzentration in der Behandlungsgruppe OTC bereits abfiel. An den folgenden Untersuchungstagen sank die Fibrinogenkonzentration in allen Behandlungsgruppen ab. In den Behandlungsgruppen Nuflor und OTC fiel die Fibrinogenkonzentration bis einschließlich des letzten Untersuchungstages gleichmäßig ab, in der Behandlungsgruppe Kombiniert nicht. Zwischen Untersuchungstag 3 und 4 stieg die Fibrinogenkonzentration in dieser Behandlungsgruppe nochmals an, um dann

bis zum letzten Tag stark abzusinken. In der Behandlungsgruppe kombiniert war die mittlere Proteinkonzentration am letzten Tag am niedrigsten.

Zwischen den Untersuchungstagen 4 und 5 wurde ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung der Fibrinogenkonzentration gefunden (Kruskal – Wallis – H – Test für mehrere unabhängige Stichproben). Mittels des Mann – Whitney – U – Testes wurden die Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen näher betrachtet. In der OTC – Gruppe sank die Fibrinogenkonzentration signifikant weniger ab als in der Gruppe Nuflor ($p < 0,001$) und in der Behandlungsgruppe Kombiniert ($p < 0,001$). Zwischen den Behandlungsgruppen Nuflor und Kombiniert ließ sich kein signifikanter Unterschied finden. In der Tabelle 11 ist die vollständige deskriptive Statistik der Fibrinogenkonzentration für die Behandlungsgruppen zusammengestellt. Am letzten Untersuchungstag hatte die Behandlungsgruppe Kombiniert die niedrigsten mittlere Fibrinogenwerte und die Gruppe OTC die höchste mittlere Konzentration.



Abbildungen 58, 59, 60 und 61: Darstellung der Differenzen der Fibrinogenkonzentrationen zwischen den Behandlungstagen in den Behandlungsgruppen

4.9 Vergleich des Behandlungserfolges in den Behandlungsgruppen

Für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit der Erstbehandlung wurden fünf Kategorien gebildet. Die Behandlung wurde als erfolgreich eingestuft, wenn die Tiere nach Durchführung der Behandlung gesund wurden und innerhalb von 14 Tagen klinisch unauffällig blieben.

Insgesamt wurden 94 (64,0%) Kälber der 147 Versuchstiere erfolgreich behandelt. In den Behandlungsgruppen wurden mit der kombinierten Behandlung 29 Tiere (59,1%), mit Nuflor 32 Tiere (65,3%) und mit OTC 33 Tiere (67,4%) erfolgreich behandelt.

Während der Untersuchungen fielen Tiere auf, die in Bezug auf die Lungenentzündung zwar erfolgreich behandelt wurden (Kriterium: keine neue Lungenentzündung innerhalb von 14 Tagen), aber dafür innerhalb der 14 Tage aufgrund anderer Infektionen therapiert wurden. Dies war der Fall bei 21 Versuchstieren (14,3%).

Ein Misserfolg lag vor, wenn zwischen dem Aufnahmetag und der erneuten Behandlung weniger als fünf Tage lagen. Bei 6 Tieren (4,1%) war ein Misserfolg zu verzeichnen. Die Verteilung auf die Behandlungsgruppen beträgt 3 Tiere (6,1%) bei kombinierter Behandlung, 2 Tiere (4,1%) bei OTC und 1 Tier (2,0%) bei Nuflortherapie.

Als Rückfall wurden die Tiere eingestuft, wenn sie innerhalb einer Zeitspanne von 5 – 14 Tagen nach Aufnahme erneut an einer Pneumonie erkrankten. Dies war der Fall bei 47 (32,0%) Tieren der Versuchsgruppe. In der kombinierten Behandlungsgruppe erlitten 17 Tiere (34,7%) einen Rückfall, nach der Behandlung mit Nuflor 16 Kälber (32,7%). 14 Tiere (28,6%) wurden in der Gruppe OTC als Rückfall protokolliert.

Bei den Tieren, die einen Rückfall erlitten bestand zusätzlich die Möglichkeit, dass die Kälber zwischen den beiden Lungenentzündungen (innerhalb von 14 Tagen) zusätzlich noch eine andere Infektion erlitten und dementsprechend behandelt wurden. Diese Möglichkeit fand sich nur in der kombinierten Behandlungsgruppe bei 2 Tieren.

In Tabelle 27 sind die Häufigkeiten der Bewertungen der Erstbehandlung für die Versuchsgruppe insgesamt und detailliert für die drei Behandlungsgruppen dargestellt.

Tabelle 27: Häufigkeiten der einzelnen möglichen Bewertung der Erstbehandlung in der Versuchsgruppe (Gesamt) und in den einzelnen Behandlungsgruppen

Bewertung	Gesamt (n = 147) Anzahl (Prozent)	Nuflor (n = 49) Anzahl (Prozent)	OTC (n = 49) Anzahl (Prozent)	Kombiniert (n = 49) Anzahl (Prozent)
Erfolg	94 (64,0)	32 (65,3)	33 (67,4)	29 (59,1)
Erfolg, und zusätzlich andere Erkrankung	21 (14,3)	8 (16,3)	7 (14,3)	6 (12,2)
Misserfolg	6 (4,1)	1 (2,0)	2 (4,1)	3 (6,1)
Rückfall	47 (32,0)	16 (32,7)	14 (28,6)	17 (34,7)
Rückfall und zusätzlich andere Erkrankung	2 (1,4)	-	-	2 (4,1)

4.10 Prognostische Möglichkeiten der untersuchten Parameter

Für die Versuchstiere wurde der Ausgang der ersten Behandlung betrachtet. Es bestand die Möglichkeit, dass die Lungenentzündung erfolgreich behandelt wurde (Genesung und innerhalb von 14 Tagen keine neuen respiratorischen Auffälligkeiten) oder dass die Behandlung nicht erfolgreich verlief (innerhalb von 14 Tagen erneute Behandlung einer respiratorischen Erkrankung). Für die klinischen und labordiagnostischen Parameter (Temperatur, Atemfrequenz, Clinical Score, Haptoglobin und Fibrinogen) wurde an den einzelnen Untersuchungstagen mittels des Mann – Whitney – U – Testes ein Vergleich zu dem Ausgang der Behandlung hergestellt. Ein signifikanter Unterschied fand sich bei folgenden Parametern (Tabelle 29):

Tabelle 28: Untersuchte klinische und labordiagnostische Parameter, für die ein signifikanter Unterschied für den Ausgang der Behandlung gefunden wurde

Untersuchter Parameter	Irrtumswahrscheinlichkeit p
Clinical Score Tag 1	0,003
Clinical Score Tag 4	0,026
Clinical Score Tag 5	0,019
Haptoglobin Tag 2	0,054
Fibrinogen Tag 5	0,035

Diese fünf Parameter wurden einer Regressionsanalyse (binäre logistische Regression) unterzogen, um herauszufinden, inwieweit die Parameter die Vorhersagbarkeit einer erfolgreichen Behandlung verbessern (Tabelle 30).

Tabelle 29: *Ergebnis der Regressionsanalyse für die klinischen und labordiagnostischen Parameter (Definition: 1 = erfolgreiche Behandlung, 0 = nicht geheilt)*

Parameter	Irrtums – wahrschein- lichkeit p	Exp (B)	95 % K.I. untere Grenze	95 % K. I. obere Grenze
Clinical Score Tag 1	0,010	0,571	0,373	0,874
Clinical Score Tag 4	0,735	0,930	0,613	1,412
Clinical Score Tag 5	0,108	0,743	0,518	1,068
Haptoglobin Tag 2	0,070	2,795	0,921	8,488
Fibrinogen Tag 5	0,079	0,997	0,994	1,000

Die Ergebnisse zeigen, dass der Clinical Score am Untersuchungstag 1 allein geeignet ist, eine Prognose zu stellen ($p = 0,010$). Mit steigendem Clinical Score am Tag 1 sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass die Tiere geheilt werden.