

## **5 Diskussion**

### **5.1 Versuchsgestaltung**

Die Untersuchungen fanden in einer großen Färsenaufzuchtanlage in Brandenburg in dem Zeitraum von Februar 2000 bis März 2001 statt. Durch den Zukauf von Jungtieren im Alter zwischen 4 und 22 Tagen, den Transport und das Zusammenbringen der neuen Kälber mit den bereits eingestellten Tieren, stellten Bronchopneumonien auf dem Betrieb ein Problem dar.

Die Versuchsgruppe setzte sich zusammen aus 150 Tieren, die bei der täglichen Kontrolle durch eine respiratorische Erkrankung aufgefallen waren. Die Aufnahme – und Ausschlusskriterien waren klar definiert und wurden strikt eingehalten. Für die Auswertung standen letztendlich 147 Versuchstiere zur Verfügung. Drei Tiere wurden aus dem Versuch ausgeschlossen, da sie während der Untersuchungsperiode zusätzlich zu der Lungenentzündung hochgradige Durchfälle zeigten. Nach den Untersuchungen am ersten Tag wurden die Tiere gemäß ihrer Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe therapiert. In jeder der drei Behandlungsgruppen waren 49 Tiere. Aus betriebswirtschaftlichen und tierschutzrechtlichen Gründen wurden alle Tiere behandelt. Kranke, unbehandelte Kälber standen für einen Vergleich aus ethischen Erwägungen nicht zur Verfügung. Die Ergebnisse und die Diskussion beziehen sich auf kranke, behandelte Versuchstiere und klinisch gesunde, unbehandelte Kontrolltiere. Die Kontrollgruppe setzte sich ursprünglich aus 51 Tieren zusammen. In die Auswertung gelangten zum Schluss 43 Tiere. Die restlichen 8 Tiere wurden aus dem Versuch ausgeschlossen, weil sie vor Beendigung der Untersuchungen ebenfalls erkrankt waren und behandelt wurden.

### **5.2 Klinische Untersuchungen**

Die klinische Untersuchung der Studientiere erfolgte an allen fünf Untersuchungstagen. Der Betrieb wurde täglich am Vormittag angefahren, so dass immer zur gleichen Tageszeit die Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Begutachtung der Tiere wurde nur von einer Untersucherin durchgeführt, so dass davon ausgegangen werden kann, dass eine einheitliche Bewertung der Einzelmerkmale des Clinical Scores (Allgemeinzustand, Nasenausfluss, Husten und Dyspnoe) vorgenommen wurde.

Die klinischen Befunde der Versuchstiere entsprachen dem klinischen Bild einer Pneumonie, wie es von verschiedenen Autoren (Rosenberger, 1978, Hofmann, 1992, Hartmann, 1994, Radostits, 2000) beschrieben wurde. Die Tiere zeigten Temperaturerhöhung, gesteigerte Atemfrequenz, sowie Niedergeschlagenheit, Husten, Dyspnoe und Nasenausfluss.

Die klinischen Parameter (Rektaltemperatur, Atemfrequenz und Clinical Score) der Versuchstiere unterschieden sich am ersten Untersuchungstag signifikant von den Werten der Kontrolltiere. Bereits am zweiten Untersuchungstag (Tag nach der ersten Behandlung) war die mittlere Rektaltemperatur der Versuchstiere auf einen Wert abgesunken, der im physiologischen Bereich für Kälber liegt (38,5-39,5°C, Stöber, 1990). Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen fand sich für die Rektaltemperatur nur am ersten Tag. Die mittlere Atemfrequenz reduzierte sich nach der ersten Behandlung auf einen Wert im physiologischen Bereich (20-50 Atemzüge/min, Stöber, 1990). Die Atemfrequenz der Versuchstiere war an den ersten beiden Untersuchungstagen signifikant höher als bei den Kontrolltieren. Auch das klinische Bild der Versuchstiere besserte sich nach der ersten Behandlung. Der Clinical Score der Versuchs- und der Kontrolltiere unterschied sich jedoch an allen Untersuchungstagen signifikant ( $p < 0,01$ ). Die Versuchstiere hatten höhere Werte. Die Ergebnisse bestätigen die Arbeiten verschiedener Autoren, die nach der Behandlung mit einem der drei hier eingesetzten Medikamente innerhalb von 24 Stunden eine Verbesserung der Rektaltemperatur, der Atemfrequenz und des klinischen Bildes bemerkten (Laven et al, 1991, De Haas et al, 1995, Musser et al, 1996, Lockwood et al, 1997, Hoar et al, 1998, Smitherman et al, 1998).

Die Mittelwerte der klinischen Parameter der Kontrolltiere lagen an allen Untersuchungstagen im physiologischen Bereich für Kälber (Stöber, 1990). Dennoch zeigen die jeweiligen Maximalwerte, dass auch in der Kontrollgruppe Tiere mit erhöhten Parametern zu finden waren. Die Kontrolltiere wurden wie die Versuchstiere im Alter von 4 bis 22 Tagen in die Färsenaufzuchtanlage transportiert. Sie wurden in dem gleichen Stall, sogar in den selben Buchten gehalten wie die Versuchstiere. Die Tiere waren klinisch gesund. Die hohe Anzahl der Tiere ( $n = 8$ ), die während des Versuches aufgrund von Erkrankungen aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden mussten, lässt jedoch vermuten, dass die Kontrolltiere ebenfalls einem hohen Erregerdruck ausgesetzt waren.

Zum Teil wurden bei den Kontrolltieren auch mikrobiologische und virologische Untersuchungen durchgeführt. In drei Fällen wurde Parainfluenza 3 nachgewiesen, in mehreren Fällen *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*. Die Tiere hatten somit Erregerkontakt, der jedoch nicht in allen Fällen zwangsläufig zu einer klinisch manifesten Infektion geführt hat. Eine subklinische Erkrankung kann bei den Kontrolltieren jedoch nicht ausgeschlossen werden.

### **5.3 Entzündungsproteine in der Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 43 klinisch gesunden Kälbern zusammen, die während des Untersuchungszeitraumes nicht erkrankten und nicht behandelt wurden. Bei den Tieren wurden an den ersten beiden Untersuchungstagen die Entzündungsproteine Haptoglobin und Fibrinogen bestimmt.

Die mittlere Haptoglobinkonzentration bei den Kontrolltieren lag am ersten Tag bei 0,061 (95% K.I.: 0,033 - 0,114) mg/ml und am zweiten Tag bei 0,042 (95% K.I.: 0,021 - 0,086) mg/ml. In der Kontrollgruppe wurde am ersten Tag eine maximale Haptoglobinkonzentration von 0,865 mg/ml und am zweiten Tag von 0,282 mg/ml ermittelt. Somit hatten die Kontrolltiere maximale Konzentrationen < 1,0 mg/ml. Im Vergleich zu den kranken Versuchstieren hatten die Kontrolltiere signifikant niedrigere mittlere Haptoglobinkonzentrationen ( $p < 0,01$ ) an den ersten beiden Untersuchungstagen.

Die mittleren Haptoglobinkonzentration der Kontrolltiere stimmen grundsätzlich mit dem von Panndorf (1976) aufgestellten Grenzbereich für gesunde Tiere überein. Panndorf (1976) gibt einen Grenzwert von 0,1 mg/ml für gesunde Tiere an. Die in der Kontrollgruppe ermittelten maximalen Haptoglobinkonzentrationen liegen an beiden Tagen über diesem von Panndorf (1976) angegebenen Wert. Dies lässt vermuten, dass in der Kontrollgruppe Tiere vorhanden waren, die eine subklinische Infektion mit anschließender Akut-Phase-Reaktion durchmachten. Auf die Problematik der Haltung und des Erregerkontaktes der Kontrolltiere wurde weiter oben bereits eingegangen.

Die mittlere Fibrinogenkonzentration der Kontrolltiere lag am ersten Tag bei  $360 \pm 106$  mg/dl und am zweiten Tag bei  $368 \pm 122$  mg/dl. Die maximalen Fibrinogenkonzentrationen blieben < 800 mg/dl an beiden Untersuchungstagen. Im Vergleich zu den Versuchstieren zeigten die Kontrolltiere signifikant niedrigere mittlere Fibrinogenkonzentrationen ( $p < 0,01$ ) an den ersten beiden Untersuchungstagen.

Mit der Fibrinogenbestimmungsmethode nach Clauss wurde von Schiessler (1977) für gesunde Kälber Werte von 445-465 mg/dl ermittelt. Cheryk (1998) stellte bei gesunden Kälbern eine Fibrinogenkonzentration von 470 mg/dl fest. Garry (1984) stellt mit dem Verfahren einen Grenzwert für bis zu 8 Monate alte, gesunde Kälber von 600 mg/dl fest. Die von uns ermittelten mittleren Fibrinogenkonzentrationen in der klinisch gesunden Kontrollgruppe liegen in den in der Literatur angegebenen Bereichen. Allerdings waren auch Maximalwerte von 648 mg/dl am ersten Tag und 724 mg/dl am zweiten Tag gemessen worden, die oberhalb der von Schiessler (1977), Garry (1984) und Cheryk (1998) angegebenen Grenzwerte liegen. Dies lässt vermuten, dass in der Kontrollgruppe Tiere vorhanden waren, die eine subklinische Infektion mit anschließender Stimulation der Akut-Phase-Reaktion durchmachten.

#### **5.4 Entzündungsproteine in der Versuchsgruppe**

Die Versuchstiere wurden durch die täglich durchgeführten tierärztlichen Kontrollen aufgefunden. Zeigte ein Kalb respiratorische Auffälligkeiten und entsprachen die Befunde den Aufnahmekriterien, wurde das Tier in den Versuch aufgenommen. Aufgrund der systematisch durchgeführten Untersuchungen (regelmäßig, täglich) kann angenommen werden, dass die Tiere der Versuchsgruppe zu Beginn ihrer Erkrankungen erkannt wurden und nicht erst nach Tagen auffielen. Deshalb wurde der erste Untersuchungstag als Tag 0 angesehen. Jedoch ist eine möglicherweise frühere Infektion oder subklinische Erkrankung, die eventuell die Konzentration der Entzündungsproteine beeinflusst haben könnte, nicht auszuschließen.

Die Aufnahme und Ausschlusskriterien wurden strikt eingehalten.

Die Haptoglobinkonzentrationen der Versuchstiere betragen an den Untersuchungstagen 0,324 mg/ml (95% K.I.: 0,266 - 0,394) am ersten Tag, 0,347 mg/ml (95% K.I.: 0,291 - 0,412) am zweiten Tag, 0,215 mg/ml (95% K.I.: 0,173 - 0,267) am Tag drei, 0,109 mg/ml (95% K.I.: 0,079 - 0,150) am Tag vier und am letzten Untersuchungstag 0,063 mg/ml (95% K.I.: 0,043 - 0,094). An allen Tagen wurden Maximalwerte  $> 1,0$  mg/ml ermittelt. An den ersten beiden Untersuchungstagen hatten die Versuchstiere signifikant ( $p < 0,01$ ) höhere Haptoglobinkonzentrationen als die Kontrolltiere.

Die ermittelten mittleren Haptoglobinkonzentrationen sind geringer als die in der Literatur angegebenen Konzentrationen (Conner et al, 1989, Godson et al, 1996, Wittum et al, 1996, Cheryk et al, 1998). Jedoch wurden an den Untersuchungstagen bei den Versuchstieren Maximalkonzentrationen  $> 1,0$  mg/ml gefunden, die in dem von Conner et al (1989) und Godson et al, (1996) ermittelten Konzentrationsbereich liegen.

Die von Cheryk et al (1998) ermittelten sehr hohen Haptoglobinkonzentrationen von 2,7 mg/ml konnten wir in keinem Fall bestätigen. Am vierten und letzten Untersuchungstag hatten sich die Haptoglobinkonzentrationen der Versuchstiere auf Werte reduziert, die der von Panndorf (1976) angegebenen Konzentration für gesunde Kälber entsprechen. Generell muss darauf hingewiesen werden, dass für den Vergleich von Blutwerten gleiche Bestimmungsverfahren angewendet werden sollten. Die in der Literatur gefundenen Vergleichswerte wurden nur zum Teil mit dem gleichen Verfahren (Bestimmung der Peroxidaseaktivität), das auch für diese Arbeit verwendet wurde, bestimmt.

Die Fibrinogenkonzentration betrug bei den Versuchstieren am ersten Tag  $526,1 \pm 159,6$  mg/dl, am zweiten Tag  $547,6 \pm 145,2$  mg/dl, am dritten Tag  $512,6 \pm 136,0$  mg/dl, am vierten Tag  $499,7 \pm 127,3$  mg/dl und am letzten Untersuchungstag  $431,1 \pm 118,3$  mg/dl. Die ermittelten mittleren Fibrinogenkonzentrationen in der Versuchsgruppe waren geringer als die in der Literatur für bronchopneumoniekranke Kälber beschriebenen Konzentrationen (Garry, 1984, Cheryk et al 1998). An allen Untersuchungstagen wurden jedoch bei den Versuchstieren Maximalkonzentrationen von über 900 mg/dl gefunden, die den von Garry (1984) und Cheryk et al (1998) ermittelten Konzentrationsbereich erreichen. Am letzten Untersuchungstag hatte sich die Fibrinogenkonzentration bei den Versuchstieren auf einen Wert reduziert, der der von Schiessler (1977) aufgestellten physiologischen Konzentration für gesunde Kälber entsprach. Die Versuchstiere hatten an den ersten beiden Untersuchungstagen signifikant höhere ( $p < 0,01$ ) Fibrinogenkonzentrationen als die Kontrolltiere.

## 5.5 Ultraschalluntersuchung

Für die Ultraschalluntersuchung der Kälber war ein klar definiertes Untersuchungsschema erarbeitet worden. Dieser Ablauf und die Methodik wurde bei allen Studientieren eingehalten, um Vergleichbarkeit zwischen den Tieren zu gewährleisten.

Im Laufe des Versuches wurde festgestellt, dass sowohl die Versuchstiere als auch die Kontrolltiere hohe Punktzahlen erreichten. Eine hohe Punktzahl entsprach vielen veränderten Lungenbereichen. Diese Ergebnisse überraschten, da während der Einarbeitungsphase bei klinisch als gesund eingestuften Tieren erwartungsgemäß nur unveränderte Lungenbereiche gefunden worden waren. Vorsichtshalber wurden die ersten Ergebnisse der Studientiere aus dem Versuch gestrichen und diese Tiere nicht weiter untersucht.

Im Laufe des Versuches stellten sich bei den anderen Studientieren ähnliche Ergebnisse ein, so dass die Richtigkeit der Befundbewertung nicht mehr angezweifelt wurde. Statt dessen wurde angenommen, dass die binäre Befundbewertung eine zu grobe Einteilung darstellte und wenig Unterschiede zwischen den Versuchs – und den Kontrolltieren gefunden werden konnten. Aus diesem Grund wurde zu der weiterhin durchgeführten binären Untersuchung bei einigen Studientieren eine semiquantitative Bewertung der Befunde vorgenommen.

In die Auswertung der binären Befunderhebung gelangten die vollständigen Ergebnisse von 113 Versuchstieren und 37 Kontrolltieren. Mit der später eingeführten semiquantitativen Ultraschalluntersuchung wurden 22 Versuchstiere und 12 Kontrolltiere untersucht.

Mit der binären Befunderhebung erreichten die Versuchstiere im Mittel  $15,2 \pm 1,6$  Punkte am ersten Untersuchungstag. Diese Befundzahl stieg am vierten Untersuchungstag auf durchschnittlich  $15,6 \pm 1,1$  Punkte und am siebten Tag auf  $15,7 \pm 0,8$  Punkte. Die Kontrolltiere erreichten am ersten Tag durchschnittlich  $15,8 \pm 0,6$  Punkte und am siebten Tag  $15,9 \pm 0,4$  Punkte. Bei der nachträglich eingeführten semiquantitativen Beurteilung erlangten die Versuchstiere am ersten Untersuchungstag  $33,2 \pm 1,9$  Punkte, am vierten Untersuchungstag  $32,9 \pm 1,4$  Punkte und am letzten Untersuchungstag  $32,9 \pm 1,6$  Punkte. Bei den Kontrolltieren wurde durchschnittlich am ersten Untersuchungstag  $32,2 \pm 1,1$  Punkte festgestellt und am letzten Untersuchungstag  $32,3 \pm 0,7$  Punkte.

In der gängigen Literatur konnte keine Arbeit gefunden werden, in der unter Feldbedingungen sowohl gesunde als auch kranke Tiere mit Ultraschall untersucht wurden. Die jeweiligen Autoren (Reef et al, 1991, Schneider, 1995, Braun et al, 1996, Schneider et al, 1996, Braun et al, 1997, Rabeling et al, 1998, Scott, 1998) beschreiben entweder nur die Befunde bei gesunden Tieren oder bei kranken Rindern.

Eine mögliche Erklärung für die vergleichbaren Veränderungen zwischen den Kontrolltieren und den Versuchstieren wäre, dass die klinisch als gesund eingestuften Kontrolltiere eine subklinische Infektion durchmachten, dabei die Lungen durch spezifische Erreger geschädigt wurden, es jedoch nicht zu einer klinisch manifesten Ausprägung kam. In der Literatur wurden keine Angaben über das Verhalten der Entzündungsproteine bei subklinischen Infektionen gefunden. Es wäre denkbar, dass bei zu geringer Stimulation, wie es bei einer subklinischen Infektion der Fall sein könnte, kein Anstieg in der Konzentration der Entzündungsproteine zu vermerken ist.

Bei einigen Kontrolltieren wurden hohe Maximalkonzentrationen analysiert, die oberhalb der von Schiessler (1977), Garry (1984) und Cheryk (1998) angegebenen Grenzwerte für gesunde Kälber liegen und möglicherweise ein Indiz für eine subklinische Infektion sein könnten.

Die Vermutung einer subklinischen Infektion wird durch die Beobachtung unterstützt, dass auch bei den Kontrolltieren pathogene Erreger (*Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*) aus dem unteren Respirationstrakt nachgewiesen wurden. Auch wenn das Vorhandensein von Erregern im Probenmaterial nicht eindeutig auf eine Infektion hindeutet, so kann doch aufgezeigt werden, dass die Tiere im unteren Respirationstrakt, der unter physiologischen Bedingungen nicht die genannten Keime beinhaltet, mit pathogenen Erregern Kontakt hatten. Pasteurellen sind die am häufigsten isolierten Erreger bei respiratorischen Erkrankungen von Kälbern (Bryson, 1985, Frank, 1986, Fischer et al, 1987, Confer et al, 1988, Rohn et al, 1998). Sie verursachen fibrinöse Pneumonien, bei denen große Bereiche der Lunge, teilweise sogar das gesamte Organ, von der Erkrankung betroffen sind (Friend et al, 1977, Schiefer et al, 1978, Rehmtulla et al, 1981).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass die Kontrolltiere bereits im Ursprungsbetrieb eine Infektion der Lunge hatten. Von diesem Geburtsbetrieb wurden jedoch keine Probleme mit Lungenentzündungen bei den Kontrolltieren berichtet. Dämmrich (1990) beschreibt, dass Lungengewebe nur dann regeneriert, wenn das Gefäßbindegewebe intakt ist. Ansonsten findet im Organ eine Vernarbung statt. Einmal geschädigtes Gewebe zeigt über lange Zeit Veränderungen. Diese Organisationsvorgänge sind im Ultraschallbild als Konsolidierungen zu bewerten. Damit wäre sowohl die hohe Anzahl an Bewertungspunkten (veränderten Lungenbereichen) bei den Kontrolltieren als auch bei den Versuchstieren zu erklären. Die Schädigung kann bereits vor der Aufnahme als Versuchstier stattgefunden haben, da einmal geschädigtes Lungengewebe über lange Zeit Veränderungen zeigt, die bei einer sonographischen Untersuchung sichtbar sind.

Da mittels der Sonographie mit einer Frequenz von 7,5 MHz keine große Eindringtiefe erreicht wird, sondern nur die veränderten Randbezirke bemerkt werden, kann keine Aussage über die Tiefe der Veränderungen gemacht werden. Pathologisch - anatomische Vergleiche wurden nicht durchgeführt, da die Kälber für die eigene Nachzucht des Betriebes bestimmt waren. Während des Versuches starb kein Tier.

Bei den Versuchstieren konnte zwischen den Tieren kein Unterschied in der Bewertung festgestellt werden. Die meisten der Tiere hatten an allen 16 Punkten Veränderungen. Da nur oberflächlich untersucht wurde, kann keine Aussage über die Tiefe der Veränderungen gemacht werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit der verwendeten Methode keine Unterscheidung in Bezug auf die Schwere der Entzündung durchgeführt werden konnte.

## **5.6 Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern**

Die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern wurden über die Korrelation nach Spearman berechnet. Die Korrelationen wurden einerseits getrennt für die einzelnen Untersuchungstage betrachtet, andererseits zusammengefasst über alle Untersuchungstage berechnet.

Zwischen den beiden Entzündungsproteinen Haptoglobin und Fibrinogen konnten sowohl in der Versuchsgruppe als auch in der Kontrollgruppe an den Untersuchungstagen positive Korrelationen festgestellt werden. Die beiden Entzündungsproteine verhielten sich ähnlich. Die Haptoglobinkonzentration und die klinischen Parameter zeigten bei der Betrachtung der einzelnen Untersuchungstage nur geringe Zusammenhänge. Bei den Versuchstieren konnte nur zwischen dem Haptoglobin und der Temperatur an den Untersuchungstagen 4 ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,013$ ) und 5 ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,001$ ) eine positive Korrelation berechnet werden. Mit zunehmender Temperatur stieg in der Versuchsgruppe die Haptoglobinkonzentration. Bei den Kontrolltieren korrelierte die Haptoglobinkonzentration mit der Atemfrequenz am Tag 1 ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,029$ ) und mit dem Clinical Score an den beiden Untersuchungstagen (Tag 1:  $r = 0,44$ ,  $p = 0,006$ , Tag 2:  $r = 0,42$ ,  $p = 0,012$ ). Bei der Betrachtung der Zusammenhänge über alle Untersuchungstage fanden sich Zusammenhänge zwischen der Haptoglobinkonzentration und die klinischen Parameter.

Die Fibrinogenkonzentration zeigte bei der Betrachtung der Einzeltage in der Versuchsgruppe einen Zusammenhang mit der Temperatur am Tag 5 ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,001$ ) und mit dem Clinical Score am Tag 5 ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,005$ ). In der Kontrollgruppe korrelierte die Fibrinogenkonzentration mit der Temperatur an den ersten beiden Untersuchungstagen (Tag 1:  $r = 0,35$ ,  $p = 0,021$  und Tag 2:  $r = 0,36$ ,  $p = 0,018$ ) und mit der Atemfrequenz ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,012$ ) und dem Clinical Score am ersten Tag ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ). Bei der Betrachtung der Zusammenhänge über alle Untersuchungstage fanden sich positive Zusammenhänge zwischen der Fibrinogenkonzentration und allen klinischen Parametern.



Ein Zusammenhang zwischen den Entzündungsproteinen und der Ultraschalluntersuchung fand sich in der Versuchsgruppe zwischen dem Haptoglobin und der binären Bewertung der Ultraschalluntersuchung an allen Untersuchungstagen (negative Korrelation), sowie zwischen dem Fibrinogen und der semiquantitativen Bewertung der Sonographie am Tag 1 (positive Korrelation) und Tag 4 (negative Korrelation).

In der Kontrollgruppe zeigte die Fibrinogenkonzentration mit der einfachen Ultraschalluntersuchung am Tag 1 einen positiven Zusammenhang.

Bei den klinischen Parametern zeigten die Temperatur und die Atemfrequenz nur am Tag 1 in der Versuchsgruppe und am Tag 5 in der Kontrollgruppe einen Zusammenhang. Die Temperatur und der Clinical Score korrelierte in der Versuchsgruppe an Tag 2, 4 und 5 und in der Kontrollgruppe an Tag 5. Die Atemfrequenz und der Clinical Score zeigten in der Versuchsgruppe an allen 5 Untersuchungstagen Zusammenhänge, in der Kontrollgruppe nur am Tag 5. Bei der Betrachtung über alle Untersuchungstage fanden sich nur in der Versuchsgruppe Zusammenhänge zwischen den klinischen Parametern.

Unsere Ergebnisse bestätigen Studien anderer Autoren, die bei respiratorischen Erkrankungen Korrelationen zwischen der Haptoglobinkonzentration, der Rektaltemperatur und der Schwere der Entzündung feststellten (Young et al, 1996, Godson et al, 1996, Heegaard et al, 2000). In der vorliegenden Arbeit fand sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Konzentration des Haptoglobins und der des Fibrinogens. Die Korrelation mit den klinischen Parametern war nicht bei allen Berechnungen gegeben. Weitere Untersuchungen sind nötig, um zu klären, aus welchen Gründen die Entzündungsproteine nicht mit den klinischen Parameter korrelierten.

## **5.7 Auswirkungen der Behandlung**

Nach Aufnahme der Versuchstiere in die Studie und Abschluss der Untersuchungen am ersten Tag wurden die Tiere behandelt. Alternierend ihrer Aufnahme wurden die Kälber drei Behandlungsgruppen zugeteilt, so dass keine bewusste Einteilung vorgenommen werden konnte. Die Zusammenarbeit mit den Tierpflegern und Tierärzten war als sehr gut einzustufen. Eine falsche oder zusätzliche Behandlung der Studientiere kann ausgeschlossen werden. Alle Behandlungen und Nachbehandlungen wurden in einem Behandlungsbuch dokumentiert. Für den Zeitraum von Februar 2000 bis März 2001 konnten anhand dieses Buches alle weiteren Behandlungen der Studientiere rekonstruiert werden und für die Auswertung der Gesamtbehandlungen in diesem einen Jahr aufgearbeitet werden.

Die Wahl der Medikamente für die Behandlungsgruppen erfolgte anhand zweier Kriterien. Einerseits sollten die Arzneimittel bereits auf dem Betrieb angewendet werden. Andererseits sollten verschiedene Therapieansätze in die Arbeit einfließen. Hierfür sollten erstens zwei Antibiotika miteinander verglichen werden.

Für diesen Vergleich wurde ein Breitbandantibiotikum der neueren Generation (Florfenicol, Nuflor<sup>®</sup> von ESSEX Tierarznei, München) und ein bereits langeingesetztes Antibiotikum (Oxytetracyclin, Oxytetracyclin 5p<sup>®</sup>, Bela-pharm, Vechta) verwandt.

Zweitens sollten diese beiden Antibiotika mit einer kombinierten Therapie aus Antibiotikum und Antiphlogistikum verglichen werden. Für die kombinierte Behandlung wurde zu dem Antibiotikum Florfenicol zusätzlich der Entzündungshemmer Flunixin-Meglumin (Finadyne RP<sup>®</sup>, 5% ig, ESSEX Tierarznei, München) eingesetzt.

### **5.7.1 Entzündungsproteine**

Die Konzentrationen der Entzündungsproteine unterschieden sich in den Behandlungsgruppen am Aufnahmetag nicht signifikant. Die verschiedenen Ausgangskonzentrationen sind als zufällig zu werten, da die Zuordnung der Tiere zu den Behandlungsgruppen alternierend ihrer Aufnahme erfolgte.

Der Verlauf der Haptoglobinkonzentration unterschied sich in den drei Behandlungsgruppen. In den Gruppen Nuflor und OTC stieg der Haptoglobinspiegel zum Untersuchungstag 2 an, während die Haptoglobinkonzentration in der kombinierten Gruppe stetig abfiel.

Bis zum letzten Untersuchungstag fielen die Konzentrationen in den Behandlungsgruppen Nuflor und Kombiniert ab. In der Gruppe OTC reduzierte sich die Haptoglobinkonzentration bis zum vierten Untersuchungstag und stieg dann zum letzten Untersuchungstag nochmals an. Der Haptoglobinspiegel war am letzten Untersuchungstag in der Behandlungsgruppe OTC signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen.

Auch der Verlauf der Fibrinogenkonzentration unterschied sich in den drei Behandlungsgruppen. Die Fibrinogenkonzentration sank in der Gruppe OTC bereits vom ersten zum zweiten Tag, während in den anderen beiden Behandlungsgruppen am zweiten Tag ein Anstieg zu messen war. Ab dem zweiten Tag sanken die Fibrinogenkonzentrationen in allen Behandlungsgruppen. Allerdings hatten die Tiere der Behandlungsgruppe Nuflor am dritten Tag eine signifikant höhere Fibrinogenkonzentration als die Tiere der anderen beiden Gruppen. Am fünften Tag war der Fibrinogenspiegel der Behandlungsgruppe OTC signifikant höher.

Eine mögliche Erklärung für den Konzentrationsanstieg vom ersten zum zweiten Tag in einigen Behandlungsgruppen ist der Zeitpunkt der Probennahme. Untersuchungen an Kälbern mit experimenteller bakterieller Infektion zeigten, dass das Haptoglobin 24 Stunden nach bakterieller Infektion ansteigt. Bis 72 Stunden nach Infektion erfolgt eine Konzentrationserhöhung, danach reduzieren sich die Konzentrationen in der Regel wieder (Conner et al, 1989, Godson et al, 1996, Cheryk, 1998).

Für das Fibrinogen beschrieben McSherry et al (1970), Stöber (1990) und Cheryk (1998) einen ähnlichen Verlauf. In der vorliegenden Arbeit konnte der Zeitpunkt der bakteriellen Infektion nicht genau festgelegt werden, da es sich um eine natürliche Infektion handelte. Die Tiere wurden aufgrund der klinischen Auffälligkeiten in den Versuch aufgenommen.

Vermutlich erfolgte die Aufnahme der Versuchstiere zufällig zu verschiedenen Zeiten post infectionem. Dadurch wäre der Konzentrationsanstieg vom ersten auf den zweiten Tag in den Behandlungsgruppen Nuflor und OTC für das Haptoglobin und in den Behandlungsgruppen Nuflor und Kombiniert für das Fibrinogen zu erklären.

In der kombinierten Behandlungsgruppe war am letzten Untersuchungstag sowohl die Haptoglobin - als auch die Fibrinogenkonzentration am niedrigsten. Für beide Entzündungsproteine stellte sich für den letzten Untersuchungstag der Unterschied in der Konzentration als signifikant heraus zwischen der Gruppe OTC und den beiden anderen Gruppen. Die Tiere der Gruppe OTC hatten höhere Konzentrationen.

Generell konnte in der Arbeit festgestellt werden, dass nach einer Behandlung die Konzentrationen an Haptoglobin und Fibrinogen absinkt. Damit bestätigen die Ergebnisse die Studien von Wittum et al (1996) und Smith et al (1998), die einen Abfall der Haptoglobinkonzentrationen nach der Behandlung feststellten. Eine unbehandelte Gruppe kranker Tiere stand nicht zur Verfügung, so dass der Konzentrationsverlauf bei unbehandelten Tieren nicht zum Vergleich vorhanden war.

### **5.7.2 Klinische Parameter**

Die Rektaltemperatur und die Atemfrequenz der Versuchstiere, deren Werte am Aufnahmetag alle im nicht-physiologischen Bereich für Kälber lagen, hatten sich bereits nach der ersten Behandlung am zweiten Untersuchungstag normalisiert. An den weiteren Untersuchungstagen blieben die Werte im physiologischen Bereich für Kälber.

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es signifikante Unterschiede bezüglich der Rektaltemperatur und der Atemfrequenz an den Untersuchungstagen.

Am Tag 2 hatten die Tiere der Gruppe Kombiniert eine signifikant niedrigere Rektaltemperatur als die Tiere der anderen beiden Behandlungsgruppen. Dieser Unterschied ist vermutlich der antipyretischen Wirkung des Flunixin-Meglumin zuzuschreiben. Am Tag 3 war die mittlere Atemfrequenz in der Gruppe Kombiniert signifikant niedriger als in den anderen beiden Behandlungsgruppen. Am fünften Tag war die mittlere Rektaltemperatur und die Atemfrequenz der Gruppe OTC signifikant höher als in den beiden anderen Behandlungsgruppen.

Dieser Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe OTC und den beiden anderen Gruppen war für den fünften Untersuchungstag bereits bei den Entzündungsproteinen aufgefallen. Damit konnten im Gegensatz zu Hellwig et al (2000<sup>b</sup>), in dieser Arbeit Zusammenhänge zwischen den nach der Behandlung verbesserten klinischen Parametern und der Konzentration der Entzündungsproteine festgestellt werden. Der Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe OTC und den beiden anderen Gruppen liegt möglicherweise daran, dass in dem Zeitraum vom vierten auf den letzten Untersuchungstag die wirksamen Tetrazyklinkonzentrationen abnahmen, so dass die Tiere der Gruppe OTC subklinische Rückfälle hatten.

Bei der Betrachtung des Clinical Scores wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden.

In der gängigen Literatur konnte keine Arbeit gefunden werden, die die drei hier eingesetzten Medikamente (Florfenicol, Oxytetracyclin, Flunixin-Meglumin) miteinander verglich. Die Ergebnisse von Lockwood et al (1997) und Hellwig et al (2000<sup>a</sup>), dass die Ergänzung einer antibiotischen Behandlung mit Flunixin-Meglumin signifikante Vorteile bezüglich der Verbesserung der klinischen Parameter bringt, konnte nur bei dem Vergleich der kombinierten Therapie mit der OTC Behandlung festgestellt werden. Da zwischen der Gruppe OTC und der Behandlungsgruppe Nuflor dieser signifikante Unterschied nicht zu bemerken war, hat vermutlich der Wirkstoff Flunixin-Meglumin in der kombinierten Behandlung diesen Vorteil verursacht.

### **5.7.3 Behandlungserfolg**

Für die Bewertung der ersten Behandlung wurden die Kategorien (Erfolg, Misserfolg, Rückfall) klar definiert und die Kriterien eingehalten. Mit der Auswertung der Behandlungsbewertung sollte herausgefunden werden, ob die Konzentration der Entzündungsproteine an irgendeinem Untersuchungstag Rückschlüsse auf den Erfolg der Behandlung zu lassen.

Die Behandlungsgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Behandlungserfolges.

Anhand dieser Ergebnisse konnten die Arbeiten von Lockwood et al (1997) und Hellwig et al (2000<sup>a</sup>), die der kombinierten Therapie einen besseren Behandlungserfolg zu sprechen, nicht bestätigt werden.

Aufgrund der Konzentrationen der Entzündungsproteine und der klinischen Parameter am letzten Untersuchungstag wäre ein anderes Ergebnis zu erwarten gewesen. Am letzten Untersuchungstag hatten die Tiere in den Behandlungsgruppen Kombiniert und Nuflor geringere Konzentrationen und niedrigere klinische Werte als die Tiere in der Gruppe OTC.

## **5.8 Bewertung der prognostischen Möglichkeiten der Akut-Phase-Proteine**

Generell ist zu bemerken, dass während der Untersuchungsperiode keines der Studientiere starb. Für die Entzündungsproteine Haptoglobin und Fibrinogen beschrieben verschiedene Autoren, dass Tiere, die einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf hatten oder starben, über mehrere Tage erhöhte Konzentrationen an Entzündungsproteinen hatten (Ek, 1972, Eichner, 1976, Garry, 1984, Godson et al 1996). Ein derartiges Konzentrationsplateau konnte bei keinem Versuchstier beobachtet werden. Bei allen Tieren reduzierten sich die Konzentrationen im Verlauf der Untersuchungen.

Zur Beurteilung der prognostischen Möglichkeiten wurde der Ausgang der ersten Behandlung betrachtet und ein Vergleich zu den klinischen und labordiagnostischen Parametern hergestellt. Für die Haptoglobinkonzentration am Tag 2 und für die Fibrinogenkonzentration am Tag 5 konnte ein signifikanter Konzentrationsunterschied bezüglich des Erfolges der Behandlung bzw. der erfolglosen Behandlung gefunden werden. Von den klinischen Werten (Rektaltemperatur, Atemfrequenz, Clinical Score) konnte für den Clinical Score an den Tagen 1, 4 und 5 ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Nachdem diese 5 Parameter einer binären logistischen Regression unterzogen wurden, stellte sich heraus, dass der Clinical Score am Tag 1 als einziger Parameter geeignet ist, eine Prognose zu stellen. Mit steigendem Clinical Score am ersten Untersuchungstag sank die Wahrscheinlichkeit, dass die Tiere geheilt wurden.

## **5.9 Nutzen der Akut-Phase-Proteine für die Diagnostik von Pneumonien**

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten an, dass eine Bestimmung der Haptoglobin - und Fibrinogenkonzentrationen hilfreich sein kann, die klinische Diagnostik einer Lungenentzündung beim Kalb zu ergänzen. Dafür sprechen die Konzentrationsunterschiede der Entzündungsproteine zwischen den Versuchs - und den Kontrolltieren vor der Behandlung, die Zusammenhänge zwischen den Akut-Phase-Proteinen und die Korrelationen der Proteine mit den klinischen Parametern.

Die sonographische Untersuchung erwies sich in unserer Arbeit nicht als hilfreich, die Schwere einer Lungenentzündung darzustellen. Zwischen den Versuchs – und den Kontrolltieren fanden sich zu geringe Unterschiede. Dementsprechend konnte der Zusammenhang zwischen den Akut-Phase-Proteinen und der Ultraschalluntersuchung nicht bewertet werden und das Ausmaß und die Schwere der Lungenentzündung nicht quantifiziert werden.

Nach einer Behandlung verbesserten sich die klinischen Parameter und die Konzentration der Entzündungsproteine sank ab. Zwischen den klinischen Werten und den Akut-Phase-Proteinen Haptoglobin und Fibrinogen fanden sich Zusammenhänge nach der Behandlung. Der prognostische Wert im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Pneumonie war gering. Der Clinical Score am Tag 1 stellte sich als ein besserer prognostischer Indikator heraus. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die diagnostischen Möglichkeiten der Akut-Phase-Proteine speziell unter Praxisbedingungen bei natürlichen Infektionen darzustellen.