

Aus der Klinik für Klauentiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**"Crowding-assoziierte" Atemwegserkrankungen beim Kalb -
Ergebnisse einer Feldstudie über Auftreten, Verlauf
und beteiligte Erreger in einem Aufzuchtbetrieb**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Franziska Ruder, geb. Schmidt
Tierärztin aus Wolfen

Berlin 2013
Journal-Nr.: 3647

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Kerstin E. Müller
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Petra Reinhold
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Thomas Vahlenkamp

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

calves, Holstein-Friesian, calf diseases, bronchopneumonia, crowding,
macrolide antibiotics, Germany, Bovine respiratory syncytial virus, Bovine
herpesvirus 1, Bovine parainfluenza virus 3, bovine diarrhea virus, Pasteurella
multocida, Mannheimia haemolytica, Mycoplasma bovis, Histophilus somni

Tag der Promotion: 03.12.2013

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-660-9

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2013

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen
daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner
Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder
verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne
besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden
dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written
authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2015

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

INHALTSVERZEICHNIS

I VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

II TABELLENVERZEICHNIS

III ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
2	<u>LITERATURÜBERSICHT</u>	2
2.1	ANATOMIE UND FUNKTION DER LUNGE DES RINDES	2
2.2	SCHUTZVORRICHTUNGEN DES OBEREN UND UNTEREN ATMUNGSTRAKTES DES RINDES	3
2.2.1	SCHUTZVORRICHTUNGEN AUF BASIS PHYSIKALISCHER PRINZIPIEN	3
2.2.2	ANGEBORENE IMMUNITÄT	5
2.2.2.1	Humorale Komponente der angeborenen Immunität	5
2.2.2.2	Zelluläre Komponente der angeborenen Immunität	6
2.2.3	ERWORBENE IMMUNITÄT	8
2.2.3.1	Humorale Komponente der erworbenen Immunität	8
2.2.3.2	Zelluläre Komponente der erworbenen Immunität	9
2.3	DIE ENZOOTISCHE BRONCHOPNEUMONIE INNERHALB DES „BOVINE RESPIRATORY DISEASE COMPLEX“	10
2.3.1	DEFINITION	10
2.3.2	EPIDEMIOLOGIE UND WIRTSCHAFTLICHE BEDEUTUNG	11
2.3.3	ÄTIOLOGIE DER ENZOOTISCHEN BRONCHOPNEUMONIE	11
2.3.3.1	Endogene nicht-infektiöse Komponente – „Risikofaktor Kalb“	13
2.3.3.1.1	Anatomische Gegebenheiten und Reifegrad des Respirationstraktes	13
2.3.3.1.2	Management der Geburt und des Neugeborenen	14
2.3.3.1.3	Genetische Einflussfaktoren	14
2.3.3.2	Exogene, nicht-infektiöse Komponenten – „Risikofaktor Umwelt“	15
2.3.3.2.1	Haltungsbedingungen	15
2.3.3.2.2	Stallklima	15
2.3.3.2.3	Umgang mit dem Tier und Herdenmanagement	18
2.3.4	INFEKTIÖSE KOMPONENTEN	19
2.3.4.1	Viren	19
2.3.4.1.1	Bovines Respiratorisches Synzytialvirus (BRSV)	19
2.3.4.1.2	Bovines Virusdiarrhö Virus (BVDV)	22
2.3.4.1.3	Bovines Herpesvirus Typ 1 (BHV-1)	25
2.3.4.1.4	Bovines Parainfluenzavirus 3 (BPIV-3)	27
2.3.4.1.5	Rhino-, Reo-, Bovine Adeno- und Bovine Coronaviren	28
2.3.4.2	Beteiligte Bakterien am BRD Komplex	29
2.3.4.2.1	<i>Mannheimia haemolytica</i> (<i>M. haemolytica</i>)	29
2.3.4.2.2	<i>Pasteurella multocida</i> (<i>P. multocida</i>)	32
2.3.4.2.3	<i>Histophilus somni</i> (früher <i>Haemophilus somnus</i>)	34
2.3.4.2.4	<i>Trueperella pyogenes</i> (<i>T. pyogenes</i>)	36
2.3.4.2.5	<i>Bibersteinia trehalosi</i>	38
2.3.4.2.6	Mykoplasmen	38

2.3.5	VERLAUF DES BRDC AUF HERDENEBENE.....	43
2.3.6	THERAPIE	45
2.3.7	METAPHYLAXE	46
2.3.8	IMMUNPROPHYLAXE.....	47
2.4	DIE AKUTE PHASE REAKTION	48
2.4.1	GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK.....	48
2.4.2	DIE AKUTE PHASE REAKTION	48
2.4.3	INITIIERENDE FAKTOREN UND VERLAUF DER AKUTEN PHASE REAKTION.....	48
2.4.4	BEDEUTUNG DER ZYTOKINE	50
2.4.5	AKUTE PHASE PROTEINE	50
2.4.5.1	Biologische Funktion der Akute Phase Proteine.....	51
2.4.5.1.1	Zeitlicher Bezug zum Entzündungsgeschehen	51
2.4.5.2	Speziesunterschiede	51
2.4.5.3	Haptoglobin	52
2.4.5.3.1	Biologische Funktion des Haptoglobin	52

3 MATERIAL UND METHODEN **53**

3.1	DER LANDWIRTSCHAFTLICHE BETRIEB.....	53
3.1.1	STALLANLAGE	54
3.1.2	FÜTTERUNG.....	55
3.2	VERSUCHSZEITRAUM	56
3.3	TIERE	56
3.3.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	56
3.3.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	57
3.3.3	KRITERIEN FÜR DEN AUSSCHLUSS NACH STUDIENBEGINN	57
3.3.4	TIERBEOBACHTUNG	58
3.3.4.1	Bewertungsschlüssel für die Befunde der klinischen Untersuchung	60
3.3.5	ERMITTLUNG DER LEBENDMASSE.....	62
3.3.6	BEHANDLUNG.....	62
3.4	GEWINNUNG UND AUFARBEITUNG VON PROBENMATERIAL	62
3.4.1	TRANSTRACHEALE LAVAGE (TTL)	62
3.4.2	SERUMPROBEN	63
3.4.3	HAPTOGLOBINBESTIMMUNG.....	64
3.4.4	MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG VON PNEUMONISCHEM LUNGENGeweBE	65
3.5	TRÄNKEAUFNAHME UND ZUSÄTZLICHE ANTIBIOTISCHE BEHANDLUNGEN	65
3.6	STATISTISCHE ANALYSE.....	65

4 ERGEBNISSE **66**

4.1	TIERE	66
4.2	KRANKHEITSVERLAUF	69
4.3	TODESFÄLLE.....	70
4.4	ERGEBNISSE DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNG.....	70
4.5	LABORDIAGNOSTIK.....	74
4.5.1	ERGEBNISSE DER TRANSTRACHEALSPÜLPROBEN.....	74
4.5.1.1	Bakteriologische Untersuchungen zum Zeitpunkt t_0 (Studieneinschluss)....	74
4.5.1.2	Bakteriologische Untersuchung von Probenmaterial bei wiederholter TTL .	75
4.5.2	MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG VON LUNGENGeweBE.....	76

4.5.3	SEROLOGIE.....	76
4.5.3.1	Antikörpernachweis zum Zeitpunkt t_0	76
4.5.3.1.1	Antikörper gegen virale Erreger respiratorischer Erkrankungen	76
4.5.3.1.2	Antikörper gegen <i>M. bovis</i>	76
4.5.3.2	Untersuchung von Serumpaaren.....	76
4.5.4	BESTIMMUNG VON HAPTOGLOBIN IM BLUTSERUM.....	77
4.6	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KLINISCHER EINSCHÄTZUNG (KLINISCHER GESAMTSORE) UND SERUMHAPTOGLOBINSPIEGEL	78
4.7	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN TIERBEZOGENEN DATEN UND ERGEBNISSEN DER BAKTERIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG ZUM ZEITPUNKT T_0	79
4.7.1	ERGEBNISSE DER BAKTERIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG VON TRANSTRACHEALSPÜLPROBEN IM ZUSAMMENHANG MIT DEM ALTER DER KÄLBER BEI EINSTALLUNG UND BEI STUDIENEINSCHLUSS (ZEITPUNKT T_0).....	79
4.7.2	ERGEBNISSE DER BAKTERIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG VON TRANSTRACHEALSPÜLPROBEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER ZEITSPANNE ZWISCHEN EINSTALLUNG UND DEM AUFTRETEN ERSTER KLINISCHER SYMPTOME (T_0).....	79
4.7.3	ERGEBNISSE DER BAKTERIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG VON TRANSTRACHEALSPÜLPROBEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER KÖRPERMASSE BEI STUDIENEINSCHLUSS (ZEITPUNKT T_0).....	80
4.7.4	ERGEBNISSE DER BAKTERIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG VON TRANSTRACHEALSPÜLPROBEN UND KRANKHEITSVERLAUF (AUSGEDRÜCKT IM KLINISCHEN GESAMTSORE).....	81
4.7.5	VERLAUF DER SERUMHAPTOGLOBINKONZENTRATION.....	87
4.7.6	ENTWICKLUNG DER TRÄNKEAUFNAHME	87
4.8	TIERBEZOGENE DATEN UND ERFOLG EINER EINMALIGEN BEHANDLUNG MIT EINEM MAKROLIDANTIBIOTIKUM.....	88
4.8.1	ALTER BZW. KÖRPERMASSE BEI EINSTALLUNG UND ZUM ZEITPUNKT T_0 UND PROGNOSE.....	89
4.8.2	PROGNOSE UND ENTWICKLUNG DES KLINISCHEN GESAMTSORES.....	91
4.8.3	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER ENTWICKLUNG DER ATMUNGSFREQUENZ UND DER REKTALTEMPERATUR UND DER HEILUNGSAUSSICHT	92
4.8.4	SERUMHAPTOGLOBINKONZENTRATION.....	93
4.8.5	TRÄNKEAUFNAHME	95
4.9	ANALYSE DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN TIERBEZOGENEN DATEN UND DER ANZAHL REZIDIVE IN EINEM DREIMONATIGEN BEOBACHTUNGSZEITRAUM	97
4.9.1	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM ALTER BEI DER EINSTALLUNG UND BEI STUDIENEINSCHLUSS (T_0) UND DER ANZAHL ERFORDERLICHER NACHBEHANDLUNGEN.....	97
4.9.2	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER LÄNGE DES ZEITINTERVALLS ZWISCHEN EINSTALLUNG UND STUDIENEINSCHLUSS (T_0) UND DER ANZAHL ERFORDERLICHER NACHBEHANDLUNGEN.....	98
4.9.3	BETRACHTUNG DES KÖRPERGEWICHTS ZU STUDIENBEGINN.....	99
4.9.4	KLINISCHER VERLAUF	100
4.9.5	SERUMHAPTOGLOBINSPIEGEL.....	100
4.9.6	TRÄNKEAUFNAHME	102

DISKUSSION	103
5.1 ZEITLICHER BEZUG ZWISCHEN EINSTELLUNG UND DEM AUFTRETEN KLINISCHER SYMPTOME	103
5.2 MORBIDITÄTS-, MORTALITÄTS UND REZIDIVRATEN	105
5.3 AUSWAHL DER TECHNIK DER PROBENENTNAHME	106
5.3.1 ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG VON TRANSTRACHEALSPÜLPROBEN.....	107
5.3.2 MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER LUNGENGEWEBEPROBEN	111
5.3.3 SEROLOGIE.....	112
5.3.3.1 Antikörper gegen virale Erreger respiratorischer Erkrankungen.....	112
5.3.3.2 Antikörper gegen <i>M. bovis</i>	113
5.3.3.3 Bestimmung von Serumhaptoglobin.....	113
5.4 ANALYSE VON ZUSAMMENHÄNGEN	116
5.4.1 ASSOZIATION ZWISCHEN HAPTOGLOBINKONZENTRATION UND SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG.....	116
5.4.2 ASSOZIATIONEN MIT DEM ERGEBNIS DER TTL	116
5.4.3 ASSOZIATIONEN MIT DEM VIRUSNACHWEIS.....	118
5.4.4 ASSOZIATIONEN MIT DEM BEHANDLUNGSERGEBNIS	119
5.4.5 ASSOZIATIONEN MIT DER BEHANDLUNGSHÄUFIGKEIT (REZIDIVRATE)	121
5.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	122
<u>6 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>123</u>
<u>7 SUMMARY</u>	<u>126</u>
<u>8 QUELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>129</u>
<u>9 ANHANG.....</u>	<u>154</u>
<u>10 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....</u>	<u>187</u>
<u>11 DANKSAGUNG.....</u>	<u>187</u>
<u>12 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</u>	<u>188</u>

I Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AGP	α 1-acid Glykoprotein
APP	Akute Phase Proteine
APR	Akute Phase Reaktion
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BHV-1	Bovines Herpesvirus Typ1
BPIV-3	Bovines Parainfluenzavirus-3
BRD	Bovine Respiratory Disease
BRDC	Bovine Respiratory Disease Complex
BRSV	Bovines Respiratorisches Synzytialvirus
BVD/MD	Bovine Virusdiarrhö/ Mucosal Disease
BVDV	Bovines Virusdiarrhö Virus
°C	Grad Celsius
C3, C5a	Komplementkomponente C3, C5a
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
CR4	Komplementrezeptor 4 (Complement receptor)
CRP	Kapsel-reaktives Protein (C-reaktives Protein)
EBP	Enzootische Bronchopneumonie
et al.	und andere (et alii)
Fb	Fibrinogen
Fc	kristallisierbares Fragment des Antikörpermoleküls (fragment cristallizable)
GC	Glucocorticoid
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
Hp	Haptoglobin
<i>H. somni</i>	<i>Histophilus somni</i>
IBR	Infektiöse Bovine Rhinotracheitis
Ig	Immunglobulin
IgA/G/M/E	Immunglobulin der Klasse A, G, M, E
IgBP	Immunglobulin bindende Proteine
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IPB	Infektiöse Pustulöse Balanoposthitis
IPV	Infektiöse Pustulöse Vulvovaginitis
kDa	Kilodalton
KGS	Klinischer Gesamtscore
LFA-1	Lymphozyten Funktion assoziiertes Antigen 1
LOS	Lipooligosaccharide
LPS	Lipopolysaccharide
Mac-1	Makrophagen assoziiertes Antigen-1

MAT	Milchaustauschfuttermittel
MD	Mucosal Disease
<i>M. haemolytica</i>	<i>Mannheimia haemolytica</i>
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
MJ/kg	Megajoule/Kilogramm
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
<i>M. bovis</i>	<i>Mycoplasma bovis</i>
m/s	Meter pro Sekunde
N	Stichprobenumfang (Tierzahl)
N _{0,N} .	Stichprobenumfang, wobei nur Tiere betrachtet wurden, deren Haptoglobinkonzentration oberhalb der Nachweisgrenze lag
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
nm	Nanometer
nzp	nicht zytopathogen
OD	optische Dichte
Omp	Outer membrane proteins
PI	persistently infiziert
<i>P. multocida</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
Q _{0,25}	erstes Quartil
Q _{0,75}	drittes Quartil
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	respiratorisches Synzytialvirus
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SAA	Serum-Amyloid-A
<i>spp.</i>	Spezies
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
t ₀	Zeitpunkt null, Einschluss in die Studie
TLR 4	Toll-like Rezeptor 4
<i>T. pyogenes</i>	<i>Trueperella pyogenes</i> (ehemals <i>Arcanobacterium pyogenes</i>)
TTL	transtracheale Lavage
TNF	Tumornekrosefaktor
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
X _{max}	Maximalwert
X _{min}	Minimalwert
zp	zytopathogen

II Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1: Risikofaktoren in der Pathogenese des „Bovine Respiratory Disease Complex“.
- Tabelle 2: Altersabhängiges Angebot an Milchaustauscher (Angabe in l) pro Tier während der Studie.
- Tabelle 3: Übersicht über die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen am Einzeltier im Zeitverlauf.
- Tabelle 4: Bewertungsschlüssel zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks (Habitus) und ausgewählter Befunde der klinischen Untersuchung des Atmungstraktes und gesondert der Atmungsfrequenz und der Körperinnentemperatur.
- Tabelle 5: Bewertungsmaßstab für die Reaktivität von in Serumproben der Studientiere enthaltenen spezifischen Antikörpern (gerichtet gegen BRSV, BVDV, BHV-1, BPIV-3 und *M. bovis*). Die Ergebnisse beruhen auf der im jeweiligen ELISA für die Einzelprobe ermittelten Optischen Dichte (OD) abzüglich des OD-Wertes der Negativkontrolle (Synlab. Vet Labor, Leipzig).
- Tabelle 6: Synoptische Bewertung der Befunde ausgewählter Aspekte der klinischen Untersuchung (Klinischer Gesamtscore) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Da laut Prokoll der klinischen Prüfung Kälber aus der laufenden Studie ausgeschlossen werden mussten, wenn vorher festgelegte Kriterien zutrafen, ändert sich der Umfang der Studienpopulation mit der Zeit.
- Tabelle 7: Änderung der Atmungsfrequenz (1/min) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Dargestellt werden der prozentuale Anteil der Studientiere, deren Atmungsfrequenz innerhalb (Ref (in)) oder außerhalb (Ref (out)) des von Rosenberger (1990) genannten Referenzbereichs lag. Da laut Prokoll der klinischen Prüfung Kälber aus der laufenden Studie ausgeschlossen werden mussten, wenn vorher festgelegte Kriterien zutrafen, ändert sich der Umfang der Studienpopulation mit der Zeit.
- Tabelle 8: Entwicklung der Körperinnentemperatur (Mittelwert und Median der Rektaltemperatur in °C) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Da laut Prokoll der klinischen Prüfung Kälber aus der laufenden Studie ausgeschlossen werden mussten, wenn vorher festgelegte Kriterien zutrafen, ändert sich der Umfang der Studienpopulation mit der Zeit.
- Tabelle 9: Nachweis von gegen BHV-1, BPIV-3, BRSV und BVDV gerichteten Antikörpern im Serum von 104 Kälbern zum Zeitpunkt t_0 .

- Tabelle 10: Haptoglobinkonzentration im Serum [mg/ml] zum Zeitpunkt t_0 und an den Tagen 1, 2, 3, 10 und 21. Berücksichtigt wurden nur die Sera von Tieren, bei denen die Nachweisgrenze von Haptoglobin überschritten wurde ($N_{o.N.}$).
- Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem Alter bei Einstallung bzw. bei Studieneinschluss (t_0) sowie dem Zeitintervall von der Einstallung bis zum Zeitpunkt t_0 und der Notwendigkeit einer Nachbehandlung aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC.
- Tabelle 12: Anzahl der Studientiere mit einem Serumhaptoglobinspiegel oberhalb der Nachweisgrenze. Separate Darstellung von nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum genesenen Kälbern und Kälbern, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften.
- Tabelle 13: Anzahl der Studientiere am Tag t_0 der Studie getrennt nach Behandlungshäufigkeit.

Anhang

- Tabelle X1: Habituscore der Studientiere im Studienverlauf.
- Tabelle X2: Respiratorischer Score der Studientiere im Studienverlauf.
- Tabelle X3: Atmungsfrequenzen [1/min] der Studientiere im Studienverlauf.
- Tabelle X4: Rektaltemperaturen [$^{\circ}$ C] der Studientiere im Studienverlauf.
- Tabelle X5: Häufigkeitsverteilung über den Habitus Score (HS) im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.
- Tabelle X6: Häufigkeitsverteilung über den Respiratorischen Score (RS) im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.
- Tabelle X7: Häufigkeitsverteilung über die Atmungsfrequenz [1/min] im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.
- Tabelle X8: Häufigkeitsverteilung über die Rektaltemperatur [$^{\circ}$ C] im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.
- Tabelle X9: Serumhaptoglobinspiegel [mg/ml] der Studientiere im Studienverlauf.

- Tabelle X10: Kultivierungsbefunde in der TTL des Einschusstages (t_0) und der TTL des Ausschusstages von den Studientieren, die im Studienverlauf wegen persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC ausgeschlossen wurden.
- Tabelle X11: Haptoglobinspiegel [mg/ml] im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Kultivierungsbefund.
- Tabelle X12: Klinische Gesamtscores im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (Genesung oder Nachbehandlung infolge rezidivierender oder persistierender Symptome des BRDC).
- Tabelle X13: Atemfrequenz [1/min] im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (Genesung oder Nachbehandlung infolge rezidivierender oder persistierender Symptome des BRDC).
- Tabelle X14: Rektaltemperaturen [°C] im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (Genesung oder Nachbehandlung infolge rezidivierender oder persistierender Symptome des BRDC).
- Tabelle X15: Klinische Gesamtscores im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Behandlungshäufigkeit.
- Tabelle X16: Atemfrequenz [1/min] im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Behandlungshäufigkeit.
- Tabelle X17: Rektaltemperaturen [°C] im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Behandlungshäufigkeit.

III Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Der Bovine Respiratory Disease Complex – eine polyfaktorielle Erkrankung
- Abbildung 2: Alter der Kälber (in Tagen) bei Ankunft im Aufzuchtbetrieb (Einstellungsalter).
- Abbildung 3: Alter der Kälber bei Einschluss in die Studie (Zeitpunkt t_0).
- Abbildung 4: Darstellung über das Zeitintervall in Tagen von der Einstellung bis zum Studieneinschluss (Zeitpunkt t_0) (N=104).
- Abbildung 5: Kumulative Darstellung der Anzahl Tiere, die im Laufe des Beobachtungszeitraums aufgrund Zutreffen der Ausschlusskriterien aus der klinischen Studie ausgeschlossen wurden. Gründe für den Studienauschluss: persistierende oder rezidivierende Erkrankungen des Atmungstraktes (dunkle Säulen) oder Auftreten von Erkrankungen anderer Organe (helle Säulen) (insgesamt 44 von 104 Studientieren).
- Abbildung 6: Darstellung der Ergebnisse der bakteriellen Untersuchung mittels transtrachealer Lavage am Tage des Einschlusses in die Studie (t_0) gewonnener Spülflüssigkeit bei 104 Kälbern.
- Abbildung 7: Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von am Ausschlussstag mittels transtrachealer Lavage gewonnener Spülflüssigkeit von Kälbern, die wegen persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC (N=34) aus der Studie ausgeschlossen wurden.
- Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von mittels TTL gewonnenem Probenmaterial und der Körpermasse von Kälbern zum Zeitpunkt t_0 (Studieneinschluss). Dargestellt werden nur die Ergebnisse für *P. multocida* (N=33) und *M. haemolytica* (N=19).
- Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *P. multocida* in der Spülflüssigkeit der TTL zum Zeitpunkt t_0 und der Entwicklung der Klinischen Gesamtscores im Laufe von 60 Stunden nach Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.
- Abbildung 10: Entwicklung der Klinischen Gesamtscores bei Kälbern mit Nachweis von *M. haemolytica* in dem mittels TTL zum Zeitpunkt t_0 gewonnenen Probenmaterial innerhalb der ersten 60 Stunden nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.

- Abbildung 11: Entwicklung der Klinischen Gesamtscores bei Kälbern mit Nachweis von sowohl *P. multocida* als auch *M. haemolytica* in der TTL-Flüssigkeit (N=6) zum Zeitpunkt t_0 innerhalb der ersten 60 Stunden nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.
- Abbildung 12: Entwicklung der Klinischen Gesamtscores bei Kälbern (N=32) mit negativem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von mittels TTL zum Zeitpunkt t_0 gewonnenem Probenmaterial innerhalb der ersten 60 Stunden nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.
- Abbildung 13: Klinische Gesamtscores zum Zeitpunkt t_0 bei Kälbern mit Nachweis von *P. multocida* in der TTL-Flüssigkeit (N=26) oder mit Nachweis von *M. haemolytica* (N=13).
- Abbildung 14: Klinische Gesamtscores 10 Tage nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum bei Kälbern mit Nachweis von ausschließlich *P. multocida* in der TTL-Flüssigkeit (N=19) und Kälbern mit Nachweis von sowohl *P. multocida*, als auch *M. haemolytica* (N=4).
- Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung der TTL-Flüssigkeit zum Zeitpunkt t_0 und der Tränkeaufnahme [l] am Tag vor dem Studieneinschluss sowie dem Tag null (t_0) und den drei auf die Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum folgenden Tagen.
- Abbildung 16: Zusammenhang zwischen Körpermasse und Behandlungserfolg. Dargestellt wird die Körpermasse bei Studieneinschluss (Zeitpunkt t_0) von Kälbern, die nach einmaliger Verabreichung eines Makrolidantibiotikums genesen sind (N=60) und Kälbern, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften (N=34).
- Abbildung 17: Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Klinischen Gesamtscores innerhalb der ersten 24 Stunden und den Heilungsaussichten. Dargestellt wird die Entwicklung des Klinischen Gesamtscores nach einmaliger Behandlung mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide separat für genesene Kälber (N=60) und Kälber, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften (N=34).

- Abbildung 18: Verlauf der Serumhaptoglobinkonzentration und Heilungsaussichten nach einmaliger Verabreichung eines Makrolidantibiotikums. Dargestellt wird der Verlauf der Serumhaptoglobinkonzentration über der Nachweisgrenze separat für genesene Tiere und Tiere, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften.
- Abbildung 19: Tränkeaufnahme bei Kälbern, die nach einmaliger Verabreichung eines Makrolidantibiotikums keiner Nachbehandlung bedurften (genesen) und Kälbern, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften. Dargestellt ist das Volumen der täglich aufgenommenen Tränke in den beiden genannten Gruppen, beginnend am Tag vor Studieneinschluss bis einschließlich dem dritten auf die Behandlung folgenden Tag.
- Abbildung 20: Zusammenhang zwischen dem Alter der Kälber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (t_0) und der Anzahl erforderlicher Nachbehandlungen innerhalb von drei Monaten nach Einstellung. Dargestellt wird das Alter von Kälbern zum Zeitpunkt t_0 , die einmal, zwei- oder dreimal und mehr aufgrund von Symptomen des BRDC mit einem Antibiotikum behandelt wurden.
- Abbildung 21: Zeitdifferenz zwischen der Ankunft im Betrieb und dem Studieneinschluss (t_0) von Kälbern, die ein-, zwei- oder mindestens dreimal aufgrund einer Erkrankung des Atmungsstraktes behandelt wurden.
- Abbildung 22: Körpermasse der Studientiere bei Studieneinschluss (t_0) in Abhängigkeit von der Anzahl Behandlungen innerhalb von drei Monaten nach Ankunft im landwirtschaftlichen Betrieb.
- Abbildung 23: Serumhaptoglobinkonzentration am Studieneinschlusstag (t_0) in Abhängigkeit und Häufigkeit antibiotischer Behandlungen.
- Abbildung 24: Tränkeaufnahme bei Kälbern, die im dreimonatigen Betrachtungszeitraum nicht rezidivierend erkrankten (eine Behandlung) und Kälbern, die zwei bzw. drei und mehr Behandlungen bedurften. Dargestellt ist das Volumen der am Tag vor dem Studieneinschluss aufgenommenen Tränke in den drei genannten Gruppen.

1 Einleitung

Unter den wirtschaftlich bedeutsamen Erkrankungen der Kälber und Jungrinder spielen Infektionen des Atmungstraktes, vor allem der „Bovine Respiratory Disease Complex“ (BRDC) eine herausragende Rolle. Bei dem BRDC handelt es sich um eine sogenannte Faktorenkrankheit, d.h. dass die Erkrankung durch das Zusammenwirken von verschiedenen belebten und unbelebten Komponenten ausgelöst wird. Es werden die asaisonale und die saisonale Form des BRDC unterschieden. Von der asaisonalen Form sind vor allem Betriebe betroffen, die in regelmäßigen Abständen Kälber verschiedener Herkunft einstellen (Mastbetriebe, spezialisierte Aufzuchtbetriebe). Solche Kälber weisen einen unterschiedlichen Immunstatus auf, beherbergen verschiedene Bakterien auf ihren Schleimhäuten, sind bei Ankunft bereits klinisch krank oder befinden sich in der Inkubationsphase und unterliegen einer durch den Transport und die Veränderung der Haltungs- und Fütterungsbedingungen verursachten Stresssituation. Die saisonale Form des BRDC wird bevorzugt in den Herbst- und Wintermonaten beobachtet. Sie wird in der Regel durch Einschleppung oder Zirkulieren von Viren ausgelöst, die die Abwehrmechanismen des Atmungstraktes beeinträchtigen. Im Laufe sowohl der saisonalen, als auch der asaisonalen Form des BRDC kommt es zur Besiedelung der Lunge durch Bakterien, die auch auf den Schleimhäuten des oberen Atmungstraktes gesunder Kälber gefunden werden. Die wirtschaftlichen Verluste des BRDC entstehen durch Tierverluste, Behandlungskosten, erhöhten Arbeitsaufwand und geringere Zunahmen bei den erkrankten Tieren.

Im Rahmen einer sechs Monate andauernden klinischen Arzneimittelprüfung in einem Kälberaufzuchtbetrieb war es möglich, Kälber nach deren Aufstallung systematisch mit Augenmerk auf respiratorische Symptome zu beobachten und - sobald sie festgelegte Einschlusskriterien erfüllten – einer klinischen Untersuchung zu unterziehen und eine umfangreiche Probengewinnung und -untersuchung zu diagnostischen Zwecken zu veranlassen. Die Datenerhebung geschah gemäß VICH guideline 9 “Good Clinical Practice”. Die Studienbedingungen unterlagen standardisierten Anforderungen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, nähere Einblicke in das Geschehen des BRDC in einem Kälberaufzuchtbetrieb zu gewinnen, indem das vorliegende Datenmaterial im Hinblick auf ausgewählte Aspekte untersucht und ausgewertet wurde. Zu diesen Aspekten gehörten: das Alter und das Gewicht zum Zeitpunkt der Erkrankung, das Zeitintervall zwischen Einstellung und dem Einsetzen der Atemwegserkrankung, deren Dauer und die klinischen Befunde im Zeitverlauf, die Tränkeaufnahme sowie Ergebnisse von bei Einschluss der Tiere in die Studie durchgeführten virologischen, bakteriologischen und biochemischen Untersuchungen.

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomie und Funktion der Lunge des Rindes

Der obere Respirationstrakt dient der Weiterleitung der eingeatmeten Luft sowie deren Reinigung, Erwärmung und Befeuchtung. Zudem erfüllt der obere Atmungstrakt Funktionen bei der Lautbildung, dem Riechen und dem Schluckvorgang. In erster Linie dient die Lunge dem Gasaustausch. Zudem erfüllt die Lunge auch metabolische, immunologische und hämodynamische Funktionen (Breeze 1985).

Die luftleitenden Wege werden in einen oberen und einen unteren Abschnitt gegliedert. Die Lunge selbst wird in die rechte und linke Lungenhälfte eingeteilt und untergliedert sich in Lappen, Segmente, Läppchen und Azini. Beide Lungenhälften bestehen beim Rind aus einem *Lobus cranialis* und einem *Lobus caudalis*, wobei der linke *Lobus cranialis* durch eine Fissur in ein kraniales und ein kaudales Segment untergliedert wird. Die rechte Lunge besteht aus zwei weiteren Lappen, dem *Lobus medius* und dem *Lobus accessorius*. Aus der Luftröhrengabelung, *Bifurcatio principalis*, gehen zwei Hauptbronchien, *Bronchi principales*, hervor, welche sich nach ihrem Eintritt in die Lunge zu Lappenbronchien, *Bronchi lobares*, und dann weiter zu Segmentbronchien, *Bronchi segmentales*, aufgliedern. Jeder Lungenlappen wird von einem Lappenbronchus belüftet. Bei Wiederkäuern entspringt der rechte kraniale Lappenbronchus, *Bronchus trachealis*, jedoch nicht dem rechten Hauptbronchus, sondern der Trachea. Die nächst kleinere Einheit innerhalb eines Lungenlappens bilden die sogenannten bronchopulmonalen Segmente, welche kegelförmige, voneinander abgegrenzte Lungenareale darstellen, die von Segmentbronchien mit Luft versorgt werden. Sofern die luftleitenden Wege Knorpelanteile in den Wänden besitzen, dies ist bis zu einem Durchmesser von ca. 1-2 mm lichter Weite der Fall, werden die Strukturen als Bronchien bezeichnet. Darauf folgen die Bronchiolen. Nach drei bis acht weiteren Aufzweigungen bilden die Terminalbronchiolen, *Bronchioli terminales*, die letzte Stufe der luftleitenden Wege. Sie versorgen jeweils einen Azinus, welcher alle Generationen an respiratorischen Bronchiolen, *Bronchioli respiratorii*, umfasst. Aus den respiratorischen Bronchiolen gehen die Alveolengänge, *Ductuli alveolares*, hervor, welche schließlich in die Alveolensäckchen, *Sacculi alveolares*, münden. Die Wände der Alveolen, *Alveoli pulmones*, werden von einem Kapillarplexus umgeben, welcher den Ort des Gasaustausches darstellt (Breeze 1985; Waibl 1999). Das gesamte Herzschlagvolumen des rechten Herzens wird über den Lungenstamm, *Truncus pulmonalis*, in die Pulmonalgefäße geleitet, welche sich gemeinsam mit den Bronchien verzweigen (bronchovaskulärer Typ) und das venöse Blut zu den Alveolen leiten.

Neben diesem pulmonalen Kreislauf existiert der bronchiale Kreislauf, welcher nutritive und thermoregulatorische Funktionen erfüllt. Bronchialarterien entspringen der Aorta und versorgen die Luftwege, Gefäße und viszerale Pleura mit nährstoff- und sauerstoffreichem Blut (Lekeux und Art 1993a).

2.2 Schutzvorrichtungen des oberen und unteren Atmungstraktes des Rindes

Da die oberen und unteren Atemwege bei Tier und Mensch mit der Umgebungsluft in Kontakt kommen, sind sie möglichen schädlichen Einflüssen aus der Umgebung des Tieres direkt ausgesetzt. Zum Schutz vor solchen Einflüssen verfügt der Atmungstrakt über verschiedene Vorrichtungen, die auf physikalischen, chemischen und zellvermittelten Mechanismen beruhen. Distal der ersten Bronchialaufzweigung ist die Lunge des Rindes steril (Liggitt 1985).

2.2.1 Schutzvorrichtungen auf Basis physikalischer Prinzipien

Die Vorrichtungen zum Schutz der konduktiven Atemwege, welcher sich von den Nasenlöchern bis zu den Bronchiolen erstreckt, sind vor allem physikalischer Natur und umfassen die aerodynamische Filtration aerosolierter Partikel, mukoziliäre Clearance-Mechanismen sowie den Husten- und Niesreflex zur Entfernung von Fremdpartikeln (Liggitt 1985; Reinhold 2001).

Die Filtration von Aerosolen wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, unter anderem Partikelgröße, -form und -gewicht, Atmungsfrequenz, das Verhältnis von Maul- zur Nasenatmung sowie den Grad der Einengung des Atemweglumens durch Sekrete, Schleimhautschwellung oder Bronchospasmus. Partikel, die einen Durchmesser von 1-2 μm unterschreiten, einschließlich zahlreiche aerosolierte Viren und Bakterien, können in der Regel nicht im oberen Respirationstrakt abgefangen werden und erreichen die Alveolen (Liggitt 1985).

Der obere Respirationstrakt ist bis einschließlich der terminalen Bronchiolen mit Flimmerepithel ausgestattet. Diesem Zilienapparat liegt eine Mukusschicht auf, welche sich aus zwei Phasen zusammensetzt. Eine circa 5 μm starke Solphase (Hypophase) grenzt an die apikale Zelloberfläche und umschließt die Zilien des Flimmerepithels. Die wasserundurchlässige Gelphase (Mukusphase) besteht aus Muzin-Glykoproteinen und Proteoglykanen, ist ca. 5-10 μm stark und liegt in luminaler Richtung der Solphase auf. Zwischen beiden Phasen fungiert Surfactant als Schmiermittel, indem es die Viskosität der periziliären Flüssigkeit und damit die Reibung beim Zilienschlag vermindert (Liggitt 1985; Reinhold 2001; Ackermann *et al.* 2010).

Durch den mukoziliären Transport werden Partikel, die dieser Mukusschicht anheften mit einer Geschwindigkeit von ca. 15 mm pro Minute Richtung Oropharynx transportiert („mucociliary elevator“). Dort angekommen, verlassen die von Mukus umhüllten Partikel den Organismus durch die Nase oder werden abgeschluckt (Reinhold *et al.* 1993). Die Mukusschicht erfüllt neben der Wirkung als Klebefalle für Partikel und Bakterien zahlreiche weitere Funktionen, unter anderem als:

- Barriere für Toxine, indem der direkte Kontakt zwischen inhalierten Substanzen und dem Respirationsepithel verhindert wird
- Schranke der ungehinderten Evaporation
- Transportmedium für Faktoren der Wirtsabwehr, einschließlich neutrophiler Granulozyten, Immunglobulin (Ig) A und für von Flimmerepithelzellen sezernierte antimikrobiell wirksame Proteine (z.B. Laktoferrin, Lysozym, Surfactant-Proteine) und Peptide (z.B. Defensine und RNase7)

(Liggitt 1985; Reinhold 2001; Ackermann *et al.* 2010).

Dehydratationszustände bedingen eine gesteigerte Viskosität des Mukus mit Verringerung der Solphase. Daraus resultiert eine eingeschränkte Funktion des mukoziliären Apparates, welche dazu führen kann, dass inhalierte Partikel akkumulieren und der Atmungstrakt durch Pathogene besiedelt wird (Ackermann *et al.* 2010). Partikel, die den zilienfreien Bereich distal der Terminalbronchiolen erreichen, können auf verschiedenen Wegen beseitigt werden. Sie können auf einem dünnen Flüssigkeitsfilm, der das zilienfreie Epithel bedeckt, nach aboral transportiert werden, von Alveolarmakrophagen und neutrophilen Granulozyten phagozytiert (alveoläre Clearance) oder in das Interstitium überführt werden. Dort angelangt, können sie gelagert oder auf lymphatischem Weg abtransportiert werden. Partikel mit einem Durchmesser von unter 0,1 μm werden nicht durch Alveolarmakrophagen aufgespürt und phagozytiert. Demzufolge können die meisten Viren - unbeachtet von der phagozytären Abwehr - die Epithelzellen oder interstitiellen Zellen des Respirationstraktes befallen (Liggitt 1985; Reinhold 2001). Husten- und Niesreflex dienen der Befreiung der Atemwege von Fremdmaterial. Die Effizienz über die Auslösung von Husten Fremdmaterial zu eliminieren nimmt ab, wenn es zur Obstruktion oder zu einer verminderten Elastizität der Atemwege bzw. zu nachlassender Sekretion oder exzessiver Eindickung des Sekretes kommt, oder die Ansprechbarkeit der den Husten auslösenden Rezeptoren nachlässt (Liggitt 1985; Ackermann *et al.* 2010).

2.2.2 Angeborene Immunität

Die angeborene Immunität bildet nach den physikalischen Barrieren die nächste Stufe zum Schutz vor Eindringlingen. Die Funktionsweise beruht auf der Tatsache, dass eindringende Mikroorganismen chemisch stark von körpereigenen Komponenten abweichen und deshalb über unspezifische Rezeptoren wahrgenommen werden. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion fokussieren die unspezifischen Abwehrmechanismen den Ort, an dem ein Eindringling über die Freisetzung von Botenstoffen signalisiert wird. Durch einen gesteigerten Blutfluss gelangen Zellen der unspezifischen Abwehr, vor allem neutrophile Granulozyten, in das geschädigte Gewebe und bekämpfen den Eindringling mittels Phagozytose, Freisetzung von Enzymen und dem sogenannten „Respiratory Burst“, einer Freisetzung elementaren Sauerstoffs aus dem Peroxidmolekül. Die Intensität und Dauer dieser Entzündungsreaktion unterscheidet sich auch bei wiederholter Besiedelung des Organismus mit den gleichen Pathogenen nicht, da diese Form der Abwehr kein Gedächtnis besitzt. Diese Form der Abwehr kann selbst zu einer erheblichen Schädigung der Gewebe des Wirtstieres beitragen (Tizard 2004).

2.2.2.1 Humorale Komponente der angeborenen Immunität

Die unspezifische humorale Immunität umfasst zahlreiche sekretorische Komponenten, darunter Interferon, Komplement und Surfactantproteine. Einige dieser Moleküle zirkulieren ständig im Blut, andere werden erst durch die Anwesenheit von Mikroorganismen oder durch Gewebeschädigung induziert (Tizard 2004).

Interferone (IFN) sind Zytokine, welche im Zusammenhang mit viralen Infektionen von u.a. Makrophagen, Lymphozyten und Epithelzellen synthetisiert werden. Neben der antiviralen Aktivität inhibiert IFN die Replikation von Bakterien, Pilzen, Protozoen und Tumorzellen. Es stimuliert die phagozytäre Leistung von Alveolarmakrophagen und ist an der Regulation von B- und T-Lymphozyten beteiligt. In diesem Sinne trägt es zur Regulation der unspezifischen und spezifischen Immunantwort bei (Liggitt 1985).

Das **Komplementsystem** beschreibt einen Satz aus im Blut befindlichen Enzymen und weiteren Proteinen, welcher durch die Exposition gegenüber eindringenden Bakterien aktiviert wird. Das Komplementsystem ist befähigt Bakterien selbständig abzutöten. Weiterhin kann es die Phagozytose von Eindringlingen durch seine chemotaktischen und opsonierenden Fähigkeiten, welche über C5a- und C3-Peptide vermittelt werden, stimulieren. Unkontrollierte Komplementaktivierung kann mit anhaltenden Entzündungsreaktionen in der Lunge einhergehen und in schweren Gewebeschäden resultieren (Liggitt 1985, Tizard 2004).

Das unspezifische humorale Immunsystem umfasst zahlreiche **weitere sekretorische Komponenten**. Dazu zählen u.a. die Surfactantproteine A und D, welche potente antimikrobielle und immunmodulatorische Fähigkeiten besitzen. α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin bieten Schutz vor Proteasen, Laktoferrin wirkt antibakteriell und verschiedene Lymphokine sind maßgeblich an Interaktionen innerhalb des Immunsystems beteiligt. Sekretorische Clara-Zellproteine besitzen immunsuppressive und antiinflammatorische Eigenschaften, indem sie die Synthese, Sekretion und Funktion von Phospholipase A, IFN γ und Ig A beeinflussen und so Kollateralschäden durch Immunzellen, insbesondere neutrophile Granulozyten, limitieren. Neben den vorteilhaften Eigenschaften vieler humoraler unspezifischer Komponenten besitzen einige Substanzen, u.a. lysosomale Enzyme, Oxidasen (Cytochrom P450 Isoenzyme) und Arachidonsäureprodukte das Potenzial schwerwiegende Lungenschäden zu induzieren (Liggitt 1985; Ackermann *et al.* 2010).

2.2.2.2 Zelluläre Komponente der angeborenen Immunität

Die angeborenen zellvermittelten Abwehrmechanismen des Atmungstraktes umfassen alveoläre und intravasale Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen, Neutrophile, Eosinophile, natürliche Killerzellen und im weiteren Sinne auch Respirationsepithel- und Gefäßendothelzellen (Bals und Hiemstra 2004).

❖ Epithelzellen des Respiationsapparates

Das Respirationsepithel leistet einen wichtigen Beitrag zur angeborenen Immunabwehr. Neben Makrophagen bilden die Epithelzellen des Atmungstraktes eine zusätzliche zelluläre Ressource bei der Produktion antimikrobieller Peptide. Gemeinsam mit weiteren sezernierten, immunwirksamen Substanzen wie Muzin und reaktiven Sauerstoffmetaboliten werden Mikroorganismen gebunden und abgetötet. Über die Produktion von Zytokinen und Chemokinen tragen die Epithelzellen des Atmungstraktes zur Signalübermittlung an die Zellen des Immunapparates bei (Hiemstra 2001; Bals und Hiemstra 2004; Ryu *et al.* 2010).

❖ Endothelzellen

Sobald im Atmungstrakt ein „Eindringling“ signalisiert wird, nimmt im Rahmen einer akuten Entzündungsantwort die Permeabilität des Endothels zu. Endothelzellen formen Spalten und ermöglichen so den Übertritt von Akute Phase Proteinen (APP), Immunglobulinen (Ig), Komplement, Bakterientoxinen und vielen anderen Serumkomponenten in die Lunge. Zudem setzen Endothelzellen Entzündungsmediatoren frei und exprimieren Adhäsine, welche die Leukozytenmigration zum Entzündungs-ort vermitteln (Ackermann *et al.* 2010).

❖ Makrophagen

Aus den Stammzellen des Knochenmarks gehen Monozyten hervor, die für drei Tage im Blut zirkulieren und anschließend den Blutstrom verlassen und sich im Gewebe zu Makrophagen entwickeln. Die ausgereiften Makrophagen der Lunge umfassen die Alveolarmakrophagen in den Lungenbläschen und in den Lungenkapillaren angesiedelte Makrophagen (Tizard 2004).

Alveolarmakrophagen und intravasale Makrophagen beteiligen sich an der humoralen, zellulären und inhibierenden Immunantwort. Das Hauptaufgabenfeld der Makrophagen liegt darin, den Atmungsstrakt frei von Bakterien zu halten. Dies geschieht auf zwei Arten. Zum einen werden opsonierte und nicht opsonierte Bakterien phagozytiert und abgetötet. Zum anderen veranlasst die Freisetzung großer Mengen proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und weiterer löslicher Mediatoren eine komplexe Entzündungsantwort und stimuliert sowohl das unspezifische, als auch das spezifische Immunsystem (Liggitt 1985; Ackermann *et al.* 2010). Läuft dieser Prozess kontrolliert ab, werden Bakterien und andere potentielle Pathogene des Atmungstraktes effektiv eliminiert. Laufen die beschriebenen Prozesse verzögert ab, haben Eindringlinge die Gelegenheit sich zu vermehren, was nachfolgend zu einer übermäßigen Entzündungsreaktion mit Schädigung des Lungengewebes führen kann (Larsen *et al.* 1983; Liggitt 1985). Die Makrophagenaktivierung kann komplett oder partiell durch Glucocorticoide (GC) unterdrückt werden. Diese Tatsache ist insofern von Bedeutung, dass eine durch Stress verschiedener Art ausgelöste Ausschüttung (Transport, Crowding) von Cortisol zur Pathogenese des BRDC beiträgt (Liggitt 1985; Breazile 1988).

Neben Bakterien werden auch Viren durch Alveolarmakrophagen bekämpft, entweder auf direktem Weg durch Phagozytose und Zerstörung von Viruspartikeln oder indirekt durch deren zytotoxische Wirkung auf virusbeherbergende Wirtszellen (Probert *et al.* 1977; Liggitt 1985). Die Phagozytose von Virusmaterial durch Alveolarmakrophagen kann in diesen Zellen eine Reihe von Fehlfunktionen, einschließlich verminderte Rezeptordichte oder Bindungsaktivität, gestörte Phagozytose, Phagosom-Lysosom-Fusionsstörungen oder Zytolyse, auslösen (Jakab *et al.* 1980; Forman und Babiuk 1982; Hesse und Toth 1983; Liggitt 1985).

❖ Neutrophile Granulozyten

Nach chemotaktischer Stimulation durch Alveolarmakrophagen werden neutrophile Granulozyten, die mit dem Blutstrom durch den Körper patrouillieren, innerhalb von zwei Stunden nach Signalisierung eines Eindringlings, in die Lunge gelockt. Dabei spielen Adhäsionsmoleküle aus den Familien der Selektine und der Integrine eine zentrale Rolle.

Diese Moleküle führen dazu, dass sich der neutrophile Granulozyt der Endothelwand nähert, zum Halten kommt und zwischen den Endothelzellen hindurch in das Lungengewebe einwandert. Verglichen mit Alveolarmakrophagen sind neutrophile Granulozyten effizienter bezüglich ihrer Phagozytoseleistung und des oxidativen Burst. Sie besitzen dementsprechend eine stärkere bakterizide Aktivität, insbesondere gegenüber gramnegativen Bakterien (Hoidal *et al.* 1981). Die umfangreiche intrazelluläre Speicherung reaktiver Substanzen (u.a. Defensine) kann bei Akkumulation und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten ein Risiko für schwerwiegende Lungenschäden darstellen (Liggitt 1985; Slocombe 1985; Ackermann *et al.* 2010).

❖ Natürliche Killerzellen

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind Lymphozyten mit einem großen Zytoplasma, angefüllt mit zahlreichen zytoplasmatischen Granula. Werden NK-Zellen durch INF und Zytokine stimuliert, können sie virusinfizierte Zellen ohne eine vorausgehende Antigenstimulation abtöten indem sie IFN γ und Perforine sezernieren (Ackermann *et al.* 2010).

2.2.3 Erworbene Immunität

Das erworbene Immunsystem verfügt über Rezeptoren zur Erkennung von Eindringlingen, die eine einzigartige Struktur besitzen. Mittels solcher Rezeptoren werden Antigene erkannt und nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip gebunden. Die Fähigkeit zur Ausbildung eines "Gedächtnisses" ermöglicht bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Pathogen eine schnelle und effektive Beseitigung von Eindringlingen.

Die spezifische Immunität setzt sich ebenso aus einer humoralen und einer zellulären Komponente zusammen. Die humorale Immunität wird durch Antikörper vermittelt und ist gegen extrazelluläre oder exogene Pathogene gerichtet, wohingegen die zelluläre Komponente durch B- und T- Zellen vermittelt wird und sich gegen intrazelluläre oder endogene Eindringlinge richtet (Tizard 2004).

2.2.3.1 Humorale Komponente der erworbenen Immunität

Immunglobuline sind Glykoproteine, die nach Antigenkontakt im Rahmen einer B-Zell-Antwort verstärkt von Plasmazellen synthetisiert und an die umgebende Flüssigkeit abgegeben werden. Diese sogenannten Antikörper sind lösliche B-Zell-Antigen-Rezeptoren, die spezifisch Antigen binden und dessen Zerstörung und Beseitigung beschleunigen. Es werden die Immunglobulinklassen G, M, A, E und D unterschieden, wobei die Immunglobuline der Klassen G, M und A in absteigender Reihenfolge die höchsten Serumspiegel aufweisen (Tizard 2004).

Setzt sich der obere Atmungstrakt mit körperfremden Partikeln auseinander, wird IgA im Rahmen einer mukosalen Immunantwort gebildet und über die Epithelzellen in die Sekrete abgegeben. Eine Ausnahme bilden Kälber, bei denen bis zu einem Alter von 6 Wochen IgG₁ das dominierende Immunglobulin zum Schutz der Schleimhaut darstellt. Sekretorisches IgA ist zur Virusneutralisation befähigt und schützt die Oberflächen von Respirations-, Urogenital- und Magen-Darm-Trakt, sowie von Auge, Haut und Milchdrüse. In den peripheren Atemwegen und der Lunge bilden Immunglobuline der Klasse G die primär protektiven Antikörper im Rahmen der systemischen Immunantwort. Immunglobuline der Klassen G und M bewirken die Agglutination und Opsonierung von Bakterien, die Komplementaktivierung und die Neutralisation von Virusantigenen. IgG erreicht im Gegensatz zu IgM bei erhöhter Gefäßpermeabilität leicht die Gewebeflüssigkeit von Entzündungsherden (Bienenstock 1984; Liggitt 1985; Tizard 2004).

2.2.3.2 Zelluläre Komponente der erworbenen Immunität

B- und T-Lymphozyten des erworbenen Immunsystems kommen in den lymphatischen Organen, im Blut und unter Mukosaoberflächen vor. Auf der Zelloberfläche der Lymphozyten befinden sich Rezeptoren, die spezifisch Antigen binden und mit einer Antikörper- oder zellvermittelten Immunantwort reagieren. B-Zellen produzieren Immunglobuline, die exogene Antigene zerstören. Die T-Zellen werden entsprechend ihrer Funktion untergliedert in T-Helferzellen, welche die Immunantwort stimulieren, T-Effektorzellen bzw. cytotoxische T-Zellen, die endogenes Antigen zerstören, T-Gedächtniszellen, die bei wiederholtem Antigenkontakt eine sekundäre Immunantwort initiieren und T-Regulatorzellen mit inhibierenden Eigenschaften um überschießende Immunreaktionen zu vermeiden (Tizard 2004).

Nicht nur die Zellen der Wirtsabwehr haben Mechanismen entwickelt um Eindringlinge zu erkennen und zu beseitigen. Seitens der Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten wurden Strategien entwickelt, um der Immunabwehr des Atmungstraktes zu entgehen. Hierzu zählen Mechanismen, die mit der Abwehr des Wirtes interferieren oder der sogenannte „Antigenic Shift“ d.h. die ständige Änderung der antigenen Eigenschaften eines Erregers, durch die vor allem die spezifische Immunantwort nicht effizient funktionieren kann (Srikumaran *et al.* 2007).

2.3 Die Enzootische Bronchopneumonie innerhalb des „Bovine Respiratory Disease Complex“

2.3.1 Definition

Der übergeordnete Begriff des im anglo-amerikanischen Schrifttum verwendeten „Bovine Respiratory Disease Complex“ (BRDC) umfasst Erkrankungen des bovinen Atmungstraktes, die wie in Abbildung 1 dargestellt durch ein komplexes Zusammenwirken von Umweltfaktoren und Eigenschaften des Wirtstieres zustande kommen und mit klinischen Symptomen unterschiedlicher Ausprägung einhergehen (van der Fels-Klerx *et al.* 2002; Panciera und Confer 2010).

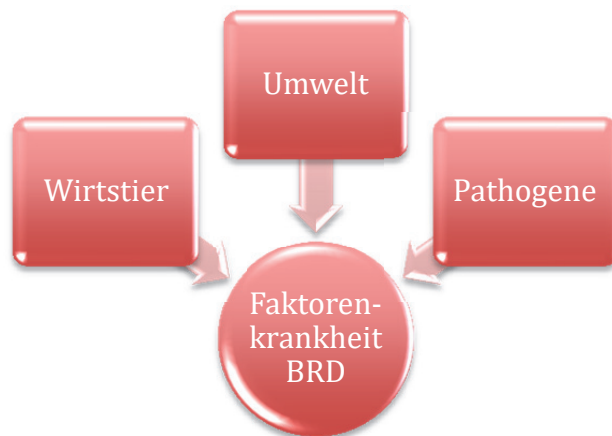


Abbildung 1

Der Bovine Respiratory Disease Complex – eine polyfaktorielle Erkrankung.

Der Begriff der Enzootischen Bronchopneumonie (EBP) des Rindes ist dem BRDC unterzuordnen, wobei die Bezeichnung EBP vor allem im deutschen Schrifttum Eingang gefunden hat. Der Name EBP umfasst zwei Formen von Atemwegserkrankungen beim Jungtier. Die saisonal gebundene Form der EBP tritt im Herbst und im Winter auf, während die asaisonale „Crowding“-assoziierte Form ganzjährig auftritt und sich innerhalb der ersten 10 bis 14 Tage nach Einwirken einer oder mehrerer Stressfaktoren wie Transport, Umstallen und Absetzen manifestiert (Yates 1982; Cusack *et al.* 2003; Haas 2011). Die EBP betrifft Kälber ab einem Alter von zwei Lebenswochen bis zu einem Jahr. Vermehrt tritt die Erkrankung jedoch bei Kälbern und Jungrindern im Alter von einem bis sechs Monaten auf, wobei die höchste Inzidenz in die Periode von der fünften zur sechsten Lebenswoche fällt (Sivula *et al.* 1996; Ames 1997).

Der Begriff „Shipping Fever“ ist insbesondere im amerikanischen Schrifttum zu finden und beschreibt eine „Crowding“-assoziierte Erkrankungsform des BRDC. Beschrieben wurde die Erkrankung im Zusammenhang mit dem „Feedlot“-Haltungssystem der USA und Südamerikas. Die Krankheitserscheinungen schließen Symptome einer Septikämie ein (Yates 1982). Die Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* ist ein konstanter Faktor des "Shipping Fever" Komplexes.

2.3.2 Epidemiologie und wirtschaftliche Bedeutung

Der BRDC kommt weltweit vor und betrifft bevorzugt zwei Haltungssysteme. Zum einen sind junge Kälber in Stallhaltung betroffen, die sowohl für die Zucht, als auch zu Mastzwecken gehalten werden, zum anderen Absatzkälber und Jungrinder im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren. Vor allem in den amerikanischen Feedlots führt die letztgenannte Form zu starker Beeinträchtigung der Herdengesundheit und damit des Masterfolgs (Faber *et al.* 1999). In Deutschland hat mit steigender Intensivierung der Rinderhaltung die Bedeutung respiratorischer Erkrankungen, insbesondere bei Kälbern und Jungrindern, zugenommen. Wirtschaftliche Verluste ergeben sich durch die Kosten für die Behandlung, den erhöhten Aufwand in der Versorgung erkrankter Tiere, aus Tierverlusten sowie Kümern bei erkrankten Tieren, geringeren Mastleistungen, einer reduzierten Futtereffizienz und verminderter Schlachtkörperqualität (Faber *et al.* 1999; Snowden *et al.* 2006; Brooks *et al.* 2009). Die mit dem BRDC verbundene Durchseuchung kann einige Wochen andauern und zeigt Morbiditätsraten bis zu 80%. Die Mortalität hängt in der Regel vom rechtzeitigen Erkennen der Krankheit sowie einer frühzeitigen und effizienten Behandlung ab und schwankt zwischen <2% und >20%. Bei schwerem Verlauf weisen betroffene Rinder auch nach der Rekonvaleszenz Leistungseinbußen auf (van Donkersgoed *et al.* 1993; Faber *et al.* 1999; Snowden *et al.* 2006).

2.3.3 Ätiologie der Enzootischen Bronchopneumonie

Verschiedene Erreger wurden im Zusammenhang mit Ausbrüchen des BRDC isoliert. Der häufig verwendete Begriff der Kälbergrippe suggeriert eine Beteiligung von Viren am Krankheitsgeschehen. Auch wenn verschiedene Viren (Bovines Respiratorisches Synzytialvirus, Bovines Virusdiarrhö Virus, Bovines Herpesvirus Typ 1, Parainfluenza-3 Virus) regelmäßig im Zusammenhang mit Ausbrüchen des BRDC nachgewiesen werden, so stellen letztere nur eine Komponente eines vielschichtigen Geschehens dar. Das Zusammenspiel von exogenen und endogenen Faktoren entscheidet über das Auftreten und den Verlauf dieser Faktorenkrankheit (Tabelle 1). Die meisten am Geschehen beteiligten Erreger sind häufig auch bei gesunden Individuen nachweisbar (Bryson 1985; Ames 1997; van der Fels-Klerx *et al.* 2000; Autio *et al.* 2007).

Tabelle 1

Risikofaktoren in der Pathogenese des „Bovine Respiratory Disease Complex“ (modifiziert nach van der Fels-Klerx *et al.* 2000; Lago *et al.* 2006; Snowden *et al.* 2006; Stokka 2010).

Risikofaktor Kalb	Risikofaktor Umwelt
<ul style="list-style-type: none">- Anatomie Respirationstrakt<ul style="list-style-type: none">• geringe Anzahl Alveolarkapillaren• starke Lungenseptierung/ Segmentierung• Fehlen einer kollateralen Ventilation• ungünstiges Verhältnis zwischen Lungenoberfläche und Körpermasse- Lungen sind erst im Alter von einem Jahr ausgereift- Immunstatus<ul style="list-style-type: none">• kein/ inadäquater passiver Immunglobulintransfer• Folgen von Stresseinwirkung- Genetik	<ul style="list-style-type: none">- Zugluft- mangelhafte Ventilation (Luftaustauschrate zu gering)- hohe Luftfeuchtigkeit (insbesondere im Zusammenhang mit hohen Umgebungstemperaturen)- Temperaturschwankungen/ extreme Temperaturen (Kälte und Hitze)- Gase mit gesundheitsschädigendem Potenzial (z.B. NH₃, H₂S)- hohe Staubbelastung der Luft <p>Viren - monofaktoriell</p> <ul style="list-style-type: none">• Bovines Respiratorisches Synzytialvirus (BRSV)• Bovines Virusdiarrhö Virus (BVDV)• Bovines Herpesvirus vom Typ 1 (BHV-1) <p>Viren - polyfaktoriell</p> <ul style="list-style-type: none">• Bovines Parainfluenzavirus-3 (BPIV-3)• Bovines Coronavirus• Bovines Adenovirus• Bovines Reovirus• Bovines Rhinovirus <p>Bakterien</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Pasteurella multocida</i>• <i>Mannheimia haemolytica</i>¹• <i>Trueperella pyogenes</i>²• <i>Histophilus somni</i>³• <i>Streptococcus spp.</i>• <i>Salmonella spp.</i>• <i>Mycoplasma spp.</i>

¹ = ehemals *Pasteurella haemolytica*

² = ehemals *Arcanobacterium pyogenes*, *Actinomyces pyogenes*

³ = ehemals *Haemophilus somnus*

2.3.3.1 Endogene nicht-infektiöse Komponente – „Risikofaktor Kalb“

2.3.3.1.1 Anatomische Gegebenheiten und Reifegrad des Respirationstraktes

Die besondere morphologische Beschaffenheit und Physiologie der Lunge des Rindes erhöht die Empfänglichkeit für schädliche Umwelteinflüsse und prädisponiert diese Spezies für Erkrankungen des Atmungstraktes (Weekley und Veit 1995; Reinhold 1997a). Bereits eine geringe Mehrbelastung des Organismus, gleichgültig ob durch körperliche Belastungen oder Einflüsse auf die Psyche (Stress beim Absetzen, rauer Umgang mit den Tieren), kann eine Immunsuppression bewirken, wodurch die Abwehrfunktion des Atmungstraktes geschwächt wird (Felkel 2010).

Die züchterische Selektion hat dazu geführt, dass das Volumen der Rinderlunge, relativ betrachtet zur Körpergröße und im Vergleich zum gestiegenen Pansenvolumen, gering geblieben ist. Das Wachstum der Kälber bedingt einen hohen Sauerstoffbedarf und erfordert deshalb eine hohe basale Atmungstätigkeit. Um einen ausreichenden Gasaustausch zu gewährleisten, muss beim Rind eine vergleichsweise große Lungenfläche belüftet werden (Weekley und Veit 1995; Reinhold 1997a). Verglichen mit anderen Säugetieren ist die Rinderlunge stark segmentiert und enthält mehr Bindegewebsanteile. Es besteht keine kollaterale Ventilation über interalveoläre Poren oder Verbindungen zwischen Bronchien wie bei anderen Tierarten, z.B. dem Pferd. Die glatte Muskulatur ist spiralförmig um die Luftwege angeordnet und reicht von der Trachea bis zu den Bronchiolen. Irritierende Substanzen sowie nervale Stimulation können sphinkterartige Kontraktionen hervorrufen und somit Bronchospasmen bedingen. Durch den verringerten Durchmesser der luftleitenden Wege steigt die Geschwindigkeit des Luftstromes, wodurch eine Diskrepanz zwischen Ventilation und Perfusion entstehen kann und der Gasaustausch vermindert wird. Zudem können Erreger auf diese Art und Weise in tiefer gelegene Bereiche der Lunge "verschleppt" werden (Lekeux und Art 1993a; Weekley und Veit 1995; Reinhold 1997a).

Der Prozess der Lungenreifung geht einher mit einer verbesserten Abwehrleistung des Organs. Beim Kalb beginnt die Lungenreifung jedoch erst in der vierten Lebenswoche und findet ihren Abschluss am Ende des ersten Lebensjahres (Reinhold 1997a; Felkel 2010).

2.3.3.1.2 Management der Geburt und des Neugeborenen

❖ Risikofaktor - neonatales Atemnotsyndrom

Bereits in utero und in der Kolostralperiode werden die Weichen für den Gesundheitsstatus eines Kalbes gelegt. Das „neonatale Atemnotsyndrom“ des Kalbes umfasst die Folgen unzureichender Lungenreife, der Aspiration von Fruchtwasser und der metabolischen Azidose infolge einer Schweregeburt (Schuijt und Taverne 1994).

❖ Risikofaktor - Kolostrumaufnahme

Kälber aus Schweregeburten machen im Vergleich zu komplikationslos geborenen Tieren später die ersten Aufstehversuche und nehmen später das erste Kolostrum auf. Außerdem beeinflussen die Zeitspanne zwischen Geburt und erstem Saugakt und die Einwirkung von Stress die Effizienz des passiven Immuntransfers (Muggli *et al.* 1984; Stokka 2010).

Zahlreiche Studien demonstrieren, dass eine unzureichende passive Übertragung von Antikörpern kolostralen Ursprungs zu erhöhter Morbidität und Mortalität im Rahmen des BRDC führt und geringere Gewichtszunahmen bedingt (van Donkersgoed *et al.* 1993; Wittum und Perino 1995; Rea *et al.* 1996; Sivula *et al.* 1996; van der Fels-Klerx *et al.* 2000; Faber *et al.* 2005). Im Zusammenhang mit der Kolostrumaufnahme werden ebenfalls zelluläre Komponenten vom Muttertier auf das Kalb übertragen. Dabei handelt es sich vor allem um maternale Lymphozyten, die die Mukosa des Magen-Darm-Traktes penetrieren und die mesenterialen Lymphknoten besiedeln. Dieser Weg könnte eine Möglichkeit darstellen, die zelluläre Immunität des Muttertieres auf seine Nachzucht zu übertragen (Stokka 2010). Die Untersuchungen von Donovan *et al.* (2007) zeigen, dass kolostral übertragene, lebende Lymphozyten die Immunglobulinproduktion des Kalbes stimulierten, jedoch nur gegenüber Antigenen, mit denen sich das Muttertier bereits auseinandergesetzt hatte (Stokka 2010).

2.3.3.1.3 Genetische Einflussfaktoren

Es bestehen rassebedingte Unterschiede im Hinblick auf die Lungenfunktion beim Kalb. Anlässlich der Lungenfunktionsmessung erweisen sich Kälber der Rasse „Weiß-Blaue Belgier“ weniger leistungsfähig als Holstein Friesians. Erstgenannte weisen eine erhöhte Anfälligkeit für respiratorische Erkrankungen auf (Lekeux und Art 1993b).

2.3.3.2 Exogene, nicht-infektiöse Komponenten – „Risikofaktor Umwelt“

2.3.3.2.1 Haltungsbedingungen

Hohe Belegungsdichten begünstigen die Übertragung pathogener Agenzien (Ames 1997). Bei der Einzelhaltung, mit Abtrennung der Kälber durch solide Wände, besteht gegenüber der Gruppenhaltung zum einen der Vorteil, dass der Austausch von luftübertragenen Pathogenen zwischen den Buchten deutlich reduziert wird und zum anderen ein direkter Kontakt unter den Tieren vermieden wird. Es ist jedoch zu beachten, dass Buchten, die an mehr als zwei Seiten durch eine solide Wand begrenzt sind und/oder eine solide Abdeckung besitzen, einen Risikofaktor darstellen, da die damit einhergehende verminderte Luftaustauschrate einen größeren Keimgehalt bedingt (Lago *et al.* 2006). Bei der Auswahl des Einstreumaterials bietet eine tiefe Einstreu mit trockenem Stroh den Vorteil, dass Kälber sich darin nestartig einbetten können. Auf diese Weise wird ihnen Schutz vor Zugluft gewährt und werden Wärmeverluste reduziert (Lago *et al.* 2006). Kälber, die nicht tiergerecht gehalten werden, zeichnen sich allgemein durch eine schlechte Abwehrlage sowie bedeutend schlechtere Wachstumsraten aus (Ames 1997; van der Fels-Klerx *et al.* 2000).

2.3.3.2.2 Stallklima

Das Klima im Stall wird durch physikalisch-chemische Bedingungen in der Umgebung der Tiere bestimmt. Hierzu zählen die Temperatur, die Luftfeuchte, die Luftbewegung einschließlich der Konzentration an Gasen wie Ammoniak, Schwefelwasserstoff und das Kohlendioxid, letzteres als Indikator für die Luftaustauschrate, das Licht, die Staubbelastung und im weiteren Sinne auch der Keimdruck (Richter und Karrer 2006).

❖ Temperatur

Warmblütige Tiere sind dazu befähigt, ihre Körpertemperatur bei unterschiedlichen Umgebungstemperaturen - abgesehen von geringen Schwankungen - konstant zu halten. Die Zone der Homoiothermie beschreibt den Bereich der Umgebungstemperatur, in dem es dem Tier möglich ist, seine Körpertemperatur konstant zu halten. Innerhalb dieses Bereichs ist die thermisch neutrale Zone angesiedelt. Bei Umgebungstemperaturen innerhalb der thermisch neutralen Zone eines Tieres, muss keine zusätzliche Energie aufgewendet werden um die Körpertemperatur aufrecht zu erhalten (Richter und Karrer 2006). Die thermoneutrale Zone des Kalbes liegt im ersten Lebensmonat im Bereich von 16 bis 26°C (Lago *et al.* 2006; Richter und Karrer 2006). Der Begriff „kritische Temperatur“ bezeichnet die obere und untere Grenze der thermisch neutralen Zone. Bei Unterschreitung der unteren kritischen Temperatur muss unter Energieaufwand Wärme generiert werden, was durch einen gesteigerten Zellstoffwechsel und erhöhten Muskeltonus (zitterfreie Thermogenese) oder durch Kältezittern erreicht werden kann (Richter und Karrer 2006).

Scibilia und Mitarbeiter (1987) erörtern den Effekt von Umgebungstemperaturen unterhalb der thermoneutralen Zone auf Wachstumsraten und Metabolismus. Kälber, die bei -4°C gehalten wurden, benötigten 32% mehr Energie zur Aufrechterhaltung des Grundumsatzes und hatten signifikant geringere Gewichtszunahmen als Kälber, die innerhalb der thermoneutralen Zone (bei 10°C) gehalten wurden. Kalte Umgebungstemperaturen sind insbesondere für junge Kälber nachteilig, da im Zusammenhang mit einer noch schwach ausgebildeten Körperbehaarung und einer dünnen Schicht an subkutanem Fettgewebe nur eine geringe Körperisolierung besteht (Ames 1997). Die isolierende Schicht erwärmter Luft, welche die Hautoberfläche umgibt, wird durch den Luftstrom weg bewegt, infolgedessen die Lüftung bei natürlich ventilierten Ställen häufig stark herabgesetzt ist, um junge Kälber möglichst keinem Kältestress auszusetzen. Da Kälber verglichen mit adulten Rindern nur eine sehr geringe Menge Wärme abstrahlen, ist die Möglichkeit den Stall durch thermischen Auftrieb zu ventilieren stark eingeschränkt. Daraus resultiert häufig ein schlecht ventiliertes Mikroklima mit einer Anreicherung von Bakterien in der Luft (Lago *et al.* 2006).

❖ Luftfeuchte

Eine zu hohe Luftfeuchtigkeit bewirkt Funktionseinschränkungen der Alveolar-makrophagen und sinkende Konzentrationen an Immunglobulinen im Tracheo-bronchalsekret. Zusätzlich wird die Anreicherung und Überlebenszeit von Keimen in der Luft begünstigt. Eine relative Luftfeuchte von 55 – 75% stellt den Optimalbereich für die Kälberhaltung dar, wenn es darum geht die Überlebenszeit boviner respiratorischer Pathogene so gering wie möglich zu halten. Bei hohen Umgebungstemperaturen erschwert eine hohe Luftfeuchtigkeit die Fähigkeit zur Temperaturregulation, was wiederum eine verstärkte Atmungsleistung erfordert (Ames 1997; Lago *et al.* 2006).

❖ Luftbewegung

Bewegte Luft kann entweder als Wind oder als Zugluft wahrgenommen werden. Trifft ein Luftstrom die Körperoberfläche nur partiell und ist um mindestens 4°C kälter als die umgebende Luft, so wird die bewegte Luft als Zugluft empfunden. Je stärker die Luftbewegung, desto schneller kann bei kalten Umgebungstemperaturen die untere kritische Temperatur unterschritten werden. Die Festlegung von Grenzwerten für die Luftgeschwindigkeit muss sowohl die Tierart, als auch die Tiergröße und das Außenklima berücksichtigen (Richter und Karrer 2006). Martig und Mitarbeiter (1976) schlagen vor, dass die Luftbewegung im Warmstall $0,2\text{ m/s}$ zumindest in den Wintermonaten nicht überschreiten sollte, um das Wohlbefinden der Kälber nicht zu beeinträchtigen.

Zugluft sollte in allen Haltungssystemen vermieden werden, da sie mit Wärmeverlust einhergeht und zudem über eine Beschädigung des Flimmerepithels den Abtransport von Bronchotrachealschleim, inklusive gebundener Keime und Fremdpartikel erschwert (Oldenburg 2002). Eine möglichst hohe Luftwechselrate ist jedoch erwünscht, da dadurch die Staubbelastung und Luftfeuchte vermindert sowie die Konzentration an potenziellen Pathogenen und schädigenden Gasen reduziert wird (Richter und Karrer 2006).

❖ Gase

Mit Ammoniak (NH_3), Schwefelwasserstoff (H_2S) und Methan (CH_4) seien einige Gase aufgeführt, die bei ungünstigen Haltungsbedingungen, bei gleichzeitig schlechter Ventilation in der Umgebung der Tiere, erhöhte Konzentrationen erreichen können und ein gesundheitsschädigendes Potential besitzen. Mit steigender Luftfeuchte, Temperatur und Lagerzeit im Stall steigt die mikrobielle Umsetzung von Harnstoff (Urin) und Aminosäuren (Kot) zu Ammoniak. Demzufolge reduzieren eine häufige Beseitigung von Exkrementen und eine gute Durchlüftung die Ammoniakkonzentration in der Luft. Methan und Kohlenstoffdioxid (CO_2) werden über den Ruktus und die abgeatmete Luft direkt vom Tier an die Umgebung abgegeben, weshalb ihre Konzentrationen mit der Tierzahl pro Volumen und der Luftwechselrate korrelieren (Richter und Karrer 2006). Erhöhte Konzentrationen an CO_2 in der Umgebung der Tiere weisen auf eine zu geringe Luftaustauschrate hin. Hohe Schadgaskonzentrationen beeinträchtigen die mukoziliäre Clearance und damit die Reinigung des Flimmerepithels. Zudem werden Alveolarmakrophagen direkt geschädigt (Ames 1997; Felkel 2010). Neben einer stetig frischen Ventilation wird eine getrennte Aufstallung und personelle Verpflegung von Jung- und Alttieren empfohlen (Ames 1997).

❖ Licht

Licht funktioniert als Zeitgeber für physiologische und ethologische Abläufe und beeinflusst über den täglichen Hell-Dunkel-Rhythmus die Aktivitäts- und Ruhephasen eines Tieres. Die Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung regelt die Mindestanforderungen an die Beleuchtungsdauer und ein dem Tag-Nacht-Rhythmus angepasstes Beleuchtungsregime (BGBl 2006). Praxisbeobachtungen zufolge wirkt sich ultraviolettes Licht positiv auf die Fertilität und den Gesundheitsstatus aus (Richter und Karrer 2006).

❖ Staub

Staub ist ein sichtbarer Indikator für ein schlechtes Stallklima. Auf verschiedene Weise kann Staub eine schädigende Wirkung entfalten, als belästigender Störfaktor, in Form mechanischer Irritation der Haut und Schleimhäute oder als Nähr- und Transportmedium für Mikroorganismen, insbesondere für Bakterien (Richter und Karrer 2006).

❖ Keimdruck

Der Keimdruck wird definiert als die Gesamtheit der in einer Haltungsumwelt auf die Tiere einwirkenden obligat oder fakultativ pathogenen Mikroorganismen und Parasitenvermehrungsstadien (Richter und Karrer 2006). Obwohl das Gros der luftübertragenen Bakterien nicht pathogen ist, sind selbst die toten Bakterien unter ihnen dazu befähigt die respiratorische Immunabwehr zu belasten (Wathes *et al.* 1984). Allgemein fördert ein hoher Keimdruck den Ausbruch von Infektionskrankheiten. Inwiefern sich der Keimgehalt der Luft auf das Auftreten des BRDC auswirkt, ist nicht endgültig geklärt (Blom *et al.* 1984; Lago *et al.* 2006). Maßnahmen zur Reduktion des Keimdruckes entsprechen denen zur Schadgasreduktion und umfassen die schnelle Entfernung von Tierausscheidungen und Futterresten (Richter und Karrer 2006).

2.3.3.2.3 Umgang mit dem Tier und Herdenmanagement

Die Bedeutung eines einfühlsamen und ruhigen Umgangs mit dem Einzeltier wird häufig unterschätzt. Durch den freundlichen Kontakt in Form von Ansprechen und Berührungen der Tiere wird zwischen Tier und Personal ein Vertrauen aufgebaut, wodurch eine größere Ausgeglichenheit der Tiere auch in stressvollen Situationen erreicht wird. Auf der Ebene des Herdenmanagements stellen Tierbeobachtungen die wichtigste Maßnahme dar. Die Qualifikation des Tierhalters und des Personals ist für die frühzeitige Wahrnehmung erster Symptome von Bedeutung. Die Konsultation des Tierarztes im Frühstadium einer Erkrankung bildet die Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung (Richter und Karrer 2006; Stokka 2010). Auch die Herstellung einer stabilen sozialen Struktur in der Herde ist ein wichtiger Bestandteil des Betriebsmanagements (Veissier und Le Neindre 1989; Veissier *et al.* 1990). Die Tatsache, dass in der Milchkuhhaltung Kälber bereits kurz nach der Geburt von der Mutter entfernt werden, unterbricht zum einen die intensive Bindung zum Muttertier, zum anderen wird das Kalb aus seinem bekannten sozialen Gefüge gerissen. Hickey *et al.* (2003) untersuchten den Effekt des abrupten Absetzens auf die physiologischen Stressmediatoren Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin sowie die Auswirkungen auf die Immunfunktion. Es resultierten erhöhte Plasmakortisolwerte über einen Zeitraum von bis zu sieben Tagen und erhöhte Noradrenalinwerte sowie eine Immunsuppression (Breazile 1988; Breazile *et al.* 1988). Das Zusammenbringen von Tieren verschiedener Herkunft („Crowding“) birgt weitere Risiken. Der Zukauf von Tieren und das Einstellen von Kälbern aus verschiedenen Herkunftsbetrieben führen zu einem Austausch von Erregern unter den Tieren und bedingen einen hohen Keimdruck, zumal die Abwehr der Tiere oftmals durch langdauernde Transporte geschwächt ist und Tiere aus verschiedenen Betrieben einen unterschiedlichen Gesundheitsstatus z.B. im Hinblick auf BHV-1, BVDV, BRSV und Mykoplasmen aufweisen (Autio *et al.* 2007; Stokka 2010; Pardon *et al.* 2011).

2.3.4 Infektiöse Komponenten

2.3.4.1 Viren

2.3.4.1.1 Bovines Respiratorisches Synzytialvirus (BRSV)

Die Infektion mit dem BRSV stellt eine „bedeutsame, eigenständige Erkrankung im Rindergrippekomplex bzw. im Rahmen der Enzootischen Bronchopneumonie des Kalbes“ dar (Heckert und Steinhagen 1989). Bei jungen Kälbern geht die Erkrankung mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher (Bohlender *et al.* 1982). Das BRSV ist ein behülltes einsträngiges RNA-Virus der Gattung Pneumovirus, aus der Familie Paramyxoviridae (Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Haas 2011). Der Name basiert auf dem charakteristischen Verhalten des Virus in Zellkulturen einen zytopathischen Effekt auszuüben und Zellverbände zu bilden (Baker und Frey 1985; Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Heckert und Steinhagen 1989; Baker *et al.* 1997). Erstmals gelang der Nachweis des BRSV 1967 in der Schweiz (Paccaud und Jacquier 1970). BRSV besitzt eine globale Bedeutung im Rahmen akuter Erkrankungen des Respirationstraktes beim Rind (Duncan und Potgieter 1993). Die antigenen Eigenschaften von bovinem und humanem respiratorischen Synzytialvirus, als auch die klinischen und pathologischen Veränderungen im Zusammenhang mit der RSV-Infektion sind für beide Viren sehr ähnlich (Ito *et al.* 1973; Smith *et al.* 1975; Baker und Frey 1985; Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Kimman und Westenbrink 1990; Sharma und Woldehiwet 1991; Duncan und Potgieter 1993; van der Poel *et al.* 1993; Elvander 1996).

❖ Epidemiologie

Die Antikörperprävalenzen innerhalb deutscher Rinderpopulationen belaufen sich auf 60-80% (Haas 2011). Erkrankungen sind vornehmlich in der kalten Jahreszeit zu erwarten (Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Kimman *et al.* 1988; Ames 1993). Den Untersuchungen von van der Poel *et al.* (1993) zufolge fanden 99% der primären BRSV-Infektionen zwischen Ende September und Mitte Februar statt. Im Frühling und Sommer sind primäre BRSV Infektionen eher selten, wohingegen Reinfektionen jahreszeitenunabhängig vorkommen können.

Die Virusausbreitung im Rinderbestand erfolgt schnell, vermutlich sowohl über den direkten Kontakt mit Sekreten des Respirationstraktes infizierter Tiere, als auch über viruspartikelhaltige Aerosole (Baker *et al.* 1997; Haas 2011). Tiere aller Altersgruppen sind empfänglich. Schwere Verläufe werden vorwiegend bei Kälbern und Jungrindern im Alter zwischen vier Wochen und fünf Monaten beobachtet (Heckert und Steinhagen 1989; van der Poel *et al.* 1993; Elvander 1996; Baker *et al.* 1997).

❖ Pathogenese

Rasterelektronenmikroskopische Analysen des Respirationsepithels nach experimenteller Virusinokulation zeigen, dass eine BRSV-Infektion ein nahezu vollständig zerstörtes Flimmerepithel hinterlässt (Bohlender *et al.* 1982; Appel und Heckert 1989; Kimman 1993). Infizierte Epithelzellen erfahren zytopathische und nekrotisierende Veränderungen, mit dem Ergebnis einer nekrotisierenden Bronchiolitis. Abgeschilferte Epithelzellen können die Atemwege mechanisch verlegen und, indem sie den Luftstrom entscheidend beeinträchtigen, zur Entstehung von Emphysemen beitragen (van den Ingh *et al.* 1982; Castleman *et al.* 1985; Sharma und Woldehiwet 1991; Baker *et al.* 1997). Zusätzlich steigt die Empfindlichkeit gegenüber Umweltfaktoren, wie Kältestress und Futterallergenen, welche zur Entstehung von Lungenödemem beitragen können (Baker und Frey 1985; Brugère-Picoux und Cottureau 1987). Einige Autoren äußern die Vermutung, dass die atypische interstitielle Pneumonie im Zuge einer BRSV-Infektion auf einer Hypersensitivitätsreaktion basiert, da Infektionen mit dem BRSV teilweise biphasisch verlaufen, wobei die erste Phase einen milden Verlauf zeigt und die zweite Phase durch eine schwere Dyspnoe geprägt ist. Unterstrichen wird das Vermuten dadurch, dass die zweite schwere Krankheitsphase erfolgreich mit Cortisonpräparaten und Antihistaminica behandelt werden kann. Zudem ist bekannt, dass Hypersensitivitätsreaktionen mit Lungenödemem und -emphysemen einhergehen können (Bohlender *et al.* 1982; Baker und Frey 1985). Einige Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen einem frühzeitigen Auftreten hoher Serumkonzentrationen von anti-RSV-IgE und der Schwere der Erkrankung (Welliver 1988; Stewart und Gershwin 1989). Bei schwer erkrankten Kälbern, die sich auf natürlichem Weg mit dem BRSV infiziert hatten, konnte jedoch bisher keine IgE-Antwort festgestellt werden (Kimman und Westenbrink 1990; Duncan und Potgieter 1993). BRSV-Infektionen mit schwerem Krankheitsverlauf spielen sich bevorzugt in der Altersgruppe von einem bis drei Monaten ab, also in einem Zeitraum, zu dem die Kälber noch Antikörper besitzen (Kimman *et al.* 1988; Kimman und Westenbrink 1990; Kimman 1993). Dementsprechend werden kolostral übertragene Immunglobuline für Kälber als nicht protektiv angesehen. Jedoch besteht eine negative Korrelation zwischen dem Spiegel spezifischer maternaler Antikörper im Blut und der Inzidenz und Schwere der Erkrankung. Auch der Einsatz von parenteral zu verabreichenden Vakzinen ist nach wie vor fraglich, da nach derzeitigem Erkenntnisstand Infektionen durch das BRSV trotz Anwesenheit zirkulierender, neutralisierender Antikörper zustande kommen (Smith *et al.* 1975; Sharma und Woldehiwet 1991; Kimman 1993).

❖ Klinik

Die ersten klinischen Anzeichen treten nach einer kurzen Inkubationszeit von zwei bis fünf Tagen auf (Belknap 1993). Eine BRSV-Infektion kann in einer subklinischen bis milden Verlaufsform resultieren oder aber schwere Pneumonien bedingen (van den Ingh *et al.* 1982; Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Bryson 1993). Die Art des Verlaufs wird beeinflusst durch die Virulenz des Virus, den Spiegel an maternalen Antikörpern, immunpathologische Reaktionen, Koinfektionen sowie Haltungsbedingungen und Management (van der Poel *et al.* 1993). Bereits nach wenigen Stunden sind bei perakutem Verlauf die ersten Todesfälle zu beklagen (Baker und Frey 1985; Heckert und Steinhagen 1989). Akute Ausbrüche sind initial durch einen plötzlichen Anstieg der Körperinnentemperatur gekennzeichnet. Ansonsten beschränken sich die Symptome weitgehend auf den Respirationstrakt. Erkrankte Tiere zeigen ein geringgradig reduziertes Allgemeinbefinden mit vermindertem Appetit, Fieber bis 42,2°C, Tachypnoe, einen trockenen unproduktiven Husten, keinen oder nur leichten serösen Nasenausfluss und Konjunktivitis mit Augenausfluss. Bei einem gutartigen Verlauf erfolgt innerhalb von zwei bis drei Tagen die Ausheilung (Baker und Frey 1985; Appel und Heckert 1989; Heckert und Steinhagen 1989; Sharma und Woldehiwet 1991; Belknap 1993; Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Duncan und Potgieter 1993; van der Poel *et al.* 1993; Elvander 1996; Baker *et al.* 1997). Auf eine vermeintliche Ausheilung kann nach Ablauf weniger Tage bis Wochen eine zweite Krankheitsphase folgen. Dabei ist das Allgemeinbefinden hochgradig gestört, und es treten schwere Atemnot und mitunter lang anhaltender Husten auf (Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Appel und Heckert 1989; Heckert und Steinhagen 1989; Sharma und Woldehiwet 1991). Einige Tiere zeigen Ptyalismus mit schaumigem und teilweise blutig verfärbtem Speichel (Brugère-Picoux und Cottureau 1987). Unterhautemphyse an der seitlichen Brustwand treten sporadisch auf. Nicht selten treten infolge Kreislaufversagen plötzliche Todesfälle auf (Heckert und Steinhagen 1989; Belknap 1993; Baker *et al.* 1997). Die Mortalitätsrate kann bis zu 30% erreichen. Chronisch erkrankte Tiere kümmern (Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Sharma und Woldehiwet 1991; Bryson 1993).

❖ Pathologische Befunde

Die makroskopische Betrachtung zeigt eine diffuse interstitielle Pneumonie, charakterisiert durch interstitielle, bullöse und subpleurale Emphyseme und interstitielle Ödeme. Betroffene Lungen haben eine gummiartige Textur, sind voluminös, schwer und kollabieren nicht bei Öffnung des Thorax. Im Regelfall sind die kranioventralen Lungenareale als erstes betroffen, wobei die Lungenläppchen in diesem Bereich konsolidiert und atelektatisch sind. Ihr Erscheinungsbild ist dunkelrot bis pflaumenfarbig (Bohlender *et al.* 1982; Bryson *et al.* 1983a; Baker und Frey 1985; Kimman *et al.* 1989; Bryson 1993; Baker *et al.* 1997).

Diese kranialen Lungenabschnitte sind besonders empfänglich für eine sekundäre bakterielle Besiedelung, mit dem Resultat einer fibrinösen oder eitrigen Bronchopneumonie. Emphyseme können über die gesamte Lunge verbreitet sein, jedoch sind sie in den dorsalen und posterioren Abschnitten der Zwerchfelllappen besonders prominent. Die interlobulären Septen der betroffenen Areale erscheinen folglich stark erweitert (Baker und Frey 1985; Kimman *et al.* 1989; Bryson 1993; Baker *et al.* 1997).

Das histologische Bild einer natürlichen BRSV-Infektion entspricht einer atypischen interstitiellen Pneumonie. Dabei handelt es sich um eine diffuse interstitielle Pneumonie mit Proliferation des Bronchiolarepithels, Verdickung der Alveolarwände, alveolärer Epithelisierung, Formation hyaliner Membranen und Ödemen im Alveolarlumen (Appel und Heckert 1989; Ames 1993; Baker *et al.* 1997). Der Hauptbefund ist eine degenerative nekrotisierende Bronchiolitis (Kimman *et al.* 1989). In den kranioventralen Lungenabschnitten sind häufig mehrkernige Synzytialzellen, zum Teil mit eosinophilen, intrazytoplasmatischen Einschlusskörperchen, auffindbar (Brugère-Picoux und Cottureau 1987; Appel und Heckert 1989; Bryson 1993; Baker *et al.* 1997; Brodersen 2010). Die fortschreitende Organisation des bronchiolären Exsudats resultiert häufig in einer Bronchiolitis obliterans (Bryson *et al.* 1983a; Castleman *et al.* 1985; Appel und Heckert 1989). Peribronchial fällt eine Infiltration mit mononukleären Zellen auf, welche manschettenartig um die Bronchien anordnen sind („peribronchial cuffing“) (van den Ingh *et al.* 1982; Appel und Heckert 1989; Bryson 1993).

2.3.4.1.2 Bovines Virusdiarrhö Virus (BVDV)

Das BVDV ist ein behülltes einsträngiges RNA-Virus des Genus Pestivirus innerhalb der Familie Flaviviridae (Ridpath 2009; Thiel und König 2011). Häufige Punktmutationen rufen eine starke Heterogenität des Virus hervor und gehen mit Unterschieden bezüglich Genotyp, Biotyp und Virulenz einher (Pellerin *et al.* 1994; Ridpath *et al.* 1994; Potgieter 1997; Ridpath *et al.* 2000; Ridpath 2010). Derzeit werden BVD-Viren in die Genotypenlinien BVDV-1 und BVDV-2 untergliedert (Ridpath und Bolin 1998; Thiel und König 2011). Im Labor lassen sich zwei BVDV-Biotypen anhand der Viruseigenschaften bei der Replikation in Kulturzellen identifizieren. (1) Zytopathogene (zp) Biotypen bewirken durch Apoptoseinduktion die Lyse der Zielzellen. (2) Nicht zytopathogene (nzp) Biotypen resultieren hingegen nicht in einer Degeneration der Zellkultur (Gillespie *et al.* 1960; Bollin *et al.* 1988; Potgieter 1997; Thiel und König 2011). Fast alle Feldstämme sind vom nzp Biotyp (Potgieter 1997; Ridpath 2010).

❖ Epidemiologie

Das BVDV ist weltweit verbreitet und weist in Deutschland eine Seroprävalenz von 60-90% auf (Thiel und König 2011). Die Virusübertragung kann horizontal und vertikal erfolgen. Bei horizontaler Transmission gelangt das Virus auf oronasalem Weg in den Wirtsorganismus und vermehrt sich primär im lymphatischen Gewebe des Oropharynx, insbesondere in den Tonsillen. Das BVDV erreicht auf lymphogenem Weg die regionalen Lymphknoten und mündet schließlich in einer Virämie (Houe 1995; Thiel und König 2011).

❖ Pathogenese

Die postnatale Infektion seronegativer immunkompetenter Tiere verläuft zumeist inapparent, da neutralisierende Antikörper die Infektion rasch beenden (Tajima *et al.* 2001). Es wurden jedoch auch schwere Verläufe primärer BVDV-Infektionen beobachtet, die sich bevorzugt auf das BVDV vom Typ 2 beziehen und bisweilen mit schweren Gerinnungsstörungen einhergehen (Corapi *et al.* 1989). Im Gegensatz dazu kann eine Infektion tragender Rinder, je nachdem zu welchem Trächtigkeitsstadium die Infektion erfolgt, zum Abort führen, eine Viruspersistenz im Körper des Kalbes bedingen sowie Missbildungen beim Fetus hervorrufen oder in einer Serokonversion ohne Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes beim Fetus resultieren (Potgieter 1997; Fray *et al.* 2000; Grooms 2004). Infiziert sich ein Muttertier zwischen dem 40. und 125. Trächtigkeitstag mit einem nzp Virus, so kann durch diaplastentare Virusübertragung daraus ein persistent infiziertes (PI) Kalb hervorgehen (Fray *et al.* 2000; Grooms 2004; Ridpath 2010). Ausschlaggebend für die Entstehung persistenter BVDV-Infektionen scheint die Immuntoleranz zu sein. Folglich wird das BVDV-Antigen nicht als „fremd“ erkannt (McClurkin *et al.* 1984; Brownlie *et al.* 1987; Heckert *et al.* 1990a; Ridpath 2010). Beim persistent virämischen Tier kommt es nach einer Superinfektion mit einem zytopathogenen Biotyp zum Ausbruch der sogenannten Mucosal Disease (MD), eine Erkrankung die mit respiratorischen Symptomen einhergeht und die einen tödlichen Ausgang nimmt (Brownlie *et al.* 1984; Corapi *et al.* 1988; Brownlie 1990; Bolin 1995; Tautz *et al.* 1998). Die Einschleppung und daraufhin horizontale Übertragung eines zp Virusstammes nach Zukauf von Tieren stellt die häufigste Quelle dar; auch modifizierte Lebendvakzinen können als Quellen dienen (Ridpath und Bolin 1995; Ridpath 2010).

BVDV kann über verschiedene Wege zu Atemwegserkrankungen führen. Vereinzelt wurde eine respiratorische Form der primären Infektion mit BVDV beobachtet, die zu Bronchopneumonie führte und nach einer langdauernden Virämie schließlich in einer Serokonversion resultierte (Ridpath 2010). Der wichtigste Beitrag, den das BVDV zur Entstehung von Atemwegserkrankungen liefert, ist jedoch derjenige über die Induktion einer Immunsuppression im Rahmen einer primären Virusinfektion (Potgieter 1997).

Weitere Faktoren haben Einfluss auf den Beitrag von BVD-Viren an der Genese der klinischen BRD. Diese Faktoren umfassen die Virulenz des Virusstammes (Jewett *et al.* 1990; Bolin und Ridpath 1992; Hamers *et al.* 2000; Couvreur *et al.* 2002; Kelling *et al.* 2002; Liebler-Tenorio *et al.* 2003) und seine Pneumopathogenität (Potgieter *et al.* 1985), den Biotyp (Potgieter *et al.* 1985), den Infektionstyp (akut oder persistend infiziert), den Zeitpunkt der Infektion (fetal oder postnatal), sowie die Interaktion mit anderen Pathogenen (Ridpath 2010; Pardon *et al.* 2011). Jüngere Studien lassen einen Synergismus von BVDV und *Mycoplasma (M.) bovis* vermuten und zeigen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von chronischen, therapieresistenten Erkrankungen des Atemtraktes und der Koinfektion mit diesen beiden Pathogenen (Haines *et al.* 2001; Shahriar *et al.* 2002).

❖ Klinik

Feten, die sich bereits intra uterin mit dem BVDV auseinandersetzen, haben unabhängig davon, ob sie eine primäre Infektion mit dem BVDV durchmachen oder persistent infiziert sind, ein erhöhtes Risiko an Bronchopneumonien mit zumeist chronischem und nicht selten tödlichem Verlauf zu erkranken (Barber *et al.* 1985; Heckert *et al.* 1990a; Potgieter 1997; Muñoz-Zanzi *et al.* 2003; Loneragan *et al.* 2005; Ridpath 2010). Die größten wirtschaftlichen Schäden entstehen jedoch nicht durch vereinzelte Todesfälle, sondern dadurch, dass PI-Tiere als Virusreservoir fungieren (Heckert *et al.* 1990a; Fray *et al.* 2000; Hessman *et al.* 2009). Gerade für das BVDV gilt, dass es im BRDC vor allem aufgrund seiner immunsuppressiven Effekte eine große Rolle spielt (Heckert *et al.* 1990a; Baker 1995; Potgieter 1997; Elvander *et al.* 1998; Brodersen und Kelling 1998; Ridpath 2010).

❖ Pathologische Befunde

BVDV verursacht Epitheldefekte an den Schleimhäuten auch des Atmungstraktes und führt zur Depletion lymphatischer Gewebe sowie zur Zerstörung lymphatischer Zellen und bedingt funktionelle Störungen bei den verbleibenden Lymphozyten (Truitt und Shechmeister 1973; Bolin *et al.* 1985; Brodersen und Kelling 1998; Ridpath *et al.* 2000; Liebler-Tenorio *et al.* 2004).

❖ Bekämpfung

Die BVD/MD ist in der Bundesrepublik Deutschland seit dem 3. November 2004 anzeigepflichtig. Seit dem 01.01.2011 beruht die Bekämpfung der BVD auf einem staatlichen Bekämpfungsprogramm, basierend auf der BVDV-Verordnung (BGBI 2008).

Das Bekämpfungsprogramm basiert zum einen auf dem frühzeitigen Auffinden und Merzen persistent infizierter Tiere und zum anderen auf dem Einsatz von Impfstoffen, die vor allem das tragende Tier bzw. dessen Feten vor den Folgen einer Infektion mit dem BVDV schützen sollen. Weiterhin regelt die Verordnung den Schutz BVDV-freier bzw. -unverdächtigter Bestände. In diesem Sinne müssen alle Rinder bis zur Vollendung des sechsten Lebensmonats oder vor dem Verbringen aus dem Bestand auf BVDV untersucht werden (BGBl 2008).

2.3.4.1.3 Bovines Herpesvirus Typ 1 (BHV-1)

BHV-1 ist ein behülltes DNA-Virus. Es gehört zu den Alphaherpesviren der Familie Herpesviridae (Roizmann *et al.* 1992; Osterrieder 2011). Eine Infektion mit dem BHV-1 kann sich als systemische Infektion bei Neonaten, im Respirationstrakt als Infektiöse Bovine Rhinotracheitis (IBR) oder im Genitaltrakt als Infektiöse Pustulöse Vulvovaginitis (IPV) bzw. Infektiöse Pustulöse Balanoposthitis (IPB) manifestieren oder mit Aborten assoziiert sein (Muylkens *et al.* 2007; Jones und Chowdhury 2010). Das BHV-1 existiert in Form zweier Subtypen, wobei der Subtyp 1 meist im Zusammenhang mit Infektionen des Respirationstraktes isoliert wird und bei Infektionen des Genitaltraktes zumeist der Subtyp 2 nachweisbar ist (Thiry 2007).

❖ Epidemiologie

Während die IPB und die IPV seit Jahrhunderten in Europa heimisch sind, wurde die IBR erst mit Importen von Holstein-Friesian Rindern aus den USA Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts nach Europa eingeschleppt (Thiry 2007). In diesem Zusammenhang erklärt sich die Beteiligung des Atmungstraktes am Geschehen. Im Zusammenhang mit Erkrankungen des Atmungstraktes kommt es nach Infektionen mit dem BHV-1 zu einer Beschädigung des Respirationsepithels. Darüber hinaus übt das BHV-1 einen immunsuppressiven Effekt aus, wodurch bakterielle Sekundärinfektionen begünstigt werden (Turin *et al.* 1999; Winkler *et al.* 1999; Jones und Chowdhury 2010).

❖ Pathogenese

Infolge der Ausscheidung großer Virusmengen mit dem Konjunktivalsekret und den Schleimhautsekreten des Respirationstraktes und Genitaltraktes infizierter Tiere können sich empfängliche Rinder infizieren (Turin *et al.* 1999; Thiry 2007). Dabei erfolgt die Infektion bevorzugt über den direkten Kontakt und über Aerosole. Initial befällt das Virus die Epithelzellen des Respirationstraktes, von wo aus es sich über intrazelluläre Brücken auf benachbarte Epithelzellen ausbreitet.

Die Beschädigung der infizierten Zellen begünstigt die Sekundärbesiedelung und Ausbreitung opportunistischer Keime im oberen Respirationstrakt (Woolums *et al.* 2009). Zudem schränkt BHV-1 die zellulären Abwehrmechanismen stark ein (Griebel *et al.* 1990; Hariharan *et al.* 1993; Nataraj *et al.* 1997; Winkler *et al.* 1999). Im Anschluss an das akute, lytische Infektionsstadium zieht sich das Virus in das Nervengewebe zurück und persistiert nach Affektion des Respirationstraktes im Trigeminalganglion bzw. bei Affektion des Genitaltraktes im Sakralganglion. Betroffene Tiere bleiben ein Leben lang Träger des Virus (Fuchs *et al.* 1999; Winkler *et al.* 2000; Muylkens *et al.* 2007; Jones und Chowdhury 2010). Immunsuppressive Zustände, auch die Verabreichung von GC können bei latent infizierten Tieren zu einer Virusreaktivierung und -ausscheidung führen (Winkler *et al.* 2000; Jones 2003; Thiry 2007).

❖ Klinik

Infizieren sich Kälber, die unter dem Schutz maternalen Antikörper stehen, so verläuft die Infektion zumeist klinisch unauffällig. Es kann sich jedoch ein latenter Infektionsstatus etablieren, mit dem Resultat, dass diese Kälber als Virusreservoir fungieren. Bei naiven, empfänglichen Rindern verursacht die Infektion eine akut verlaufende Virusallgemeinerkrankung. Schwere Verläufe zeigen vor allem neugeborene Kälber, die über keine gegen das Virus gerichteten maternalen Antikörper verfügen (Muylkens *et al.* 2007; Thiry 2007).

Typische Symptome treten nach einer Inkubationszeit von zwei bis drei Tagen auf und sind durch eine hochfieberhafte Körperinnentemperatur gepaart mit Tachypnoe, Husten und einem serösen hochviskösen Nasenausfluss gekennzeichnet sowie durch vermehrten Speichelfluss, Hyperämie von Flotzmaul- und Nasenschleimhaut („red nose“), Konjunktivitis sowie Anorexie und Lethargie (Turin *et al.* 1999; Thiry 2007). Beim Ausbleiben einer sekundären bakteriellen Infektion erholen sich die Tiere ab dem vierten bis fünften Tag nach dem Auftreten der ersten klinischen Symptome. Eine Serokonversion erfolgt zwischen 9 und 21 Tagen nach der Infektion (Jones und Chowdhury 2010).

❖ Pathologische Befunde

Die Affektionen des Respirationstraktes lassen sich als nekrotisierende Rhinotracheitis zusammenfassen und betreffen die Schleimhaut des oberen Atmungstraktes mit Läsionen, die von der Nase bis zu den Bronchien reichen. Abhängig vom Schweregrad umfassen die pathologischen Veränderungen ein Spektrum von seröser Rhinitis mit Hyperämie und Ödematisierung über mukopurulente Exsudation, bis hin zu pustulösen Veränderungen, welche konfluieren können und fokal Areale mit nekrotischem Epithel entstehen lassen (Yates 1982).

❖ Bekämpfung

BHV-1-Infektionen sind weltweit verbreitet. In Ländern ohne staatliches Bekämpfungsprogramm sind bis zu zwei Drittel aller Rinder seropositiv. In Deutschland unterliegen Infektionen mit dem BHV-1 der Anzeigepflicht. Darüber hinaus bestehen auf Länderebene Bekämpfungsprogramme, die je nach dem Grad der Durchseuchung innerhalb einer Population und dem Risiko einer Einschleppung mit Impfmaßnahmen unter Verwendung von Markerimpfstoffen (DIVA Strategie = differentiate infected from vaccinated animals) einhergehen oder mittels „Test and Cull Policy“ zu einer Elimination von Virusträgern führen. Auf lange Sicht wird die europaweite Eradikation angestrebt. In der BHV-1-Verordnung ist festgelegt, dass der Handel ausschließlich auf nicht infizierte Tiere, bzw. Tiere aus nicht infizierten Betrieben beschränkt ist. In Regionen, in denen alle Rinder seronegativ sind, wird nicht geimpft. Zur Kontrolle der Bestände werden Tanksammelmilchproben untersucht (Osterrieder 2011).

2.3.4.1.4 Bovines Parainfluenzavirus 3 (BPIV-3)

Dieses ubiquitär vorkommende Paramyxovirus des Genus Respirovirus ist weltweit verbreitet. Für Deutschland wurden Seroprävalenzen zwischen 60 und 90% ermittelt (Haas 2011). Die Empfänglichkeit gegenüber einer Infektion mit dem Bovinen Parainfluenzavirus 3 (BPIV-3) ist in den ersten acht Lebensmonaten am höchsten, wobei maternale Antikörper einen circa zwei Monate lang anhaltenden Schutz bieten (Kapil und Basaraba 1997). Die meisten Infektionen verlaufen klinisch inapparent. Suboptimale Umwelt- und Managementbedingungen können jedoch dazu beitragen, dass das BPIV-3 als Initiator von klinisch manifesten Erkrankungen des Respirationstraktes fungiert (Woolums *et al.* 2009).

❖ Pathogenese

Das BPIV-3 befällt einerseits die Epithelzellen des Tracheobronchialbaums und die Typ II Pneumozyten der Alveolen, andererseits Zellen der Immunabwehr, einschließlich Alveolarmakrophagen, Monozyten und Lymphozyten (Tsai und Thomson 1975; Bryson *et al.* 1983b; Adair *et al.* 2000). Initial findet die Virusreplikation im respiratorischen Epithel statt, mit dem Resultat einer akuten nekrotisierenden Bronchitis und Bronchiolitis und damit einhergehenden Funktionseinschränkungen des Mukoziliarapparates (Tsai und Thomson 1975; Bryson *et al.* 1983b; Kapil und Basaraba 1997, Thiry 2007). Die Abwehrleistung von Alveolarmakrophagen ist durch die verminderte Expression von Fc- und Komplementrezeptoren sowie durch eingeschränkte Fähigkeiten zur Phagozytose und Abtötung von Mikroorganismen beeinträchtigt (Hesse und Toth 1983; Liggitt *et al.* 1985; Adair *et al.* 2000).

Das Zusammenspiel von Gewebeschädigung und Immunsuppression steigert die Empfänglichkeit des Respirationstraktes für virale und bakterielle Sekundärinfektionen (Woolums *et al.* 2009).

❖ Klinik

Bei Kontakt mit virushaltigen Sekreten oder nach Inhalation aerosolierter Viruspartikel können nach zwei bis drei Tagen die ersten klinischen Symptome offensichtlich werden (Haas 2011). Unkomplizierte Infektionen mit dem BPIV-3 verlaufen mit subklinischer bis milder Symptomatik und resultieren für gewöhnlich in einer Gesundung nach wenigen Tagen. Klinische Symptome akut erkrankter Tiere umfassen Fieber, Husten, Nasen- und Augenausfluss sowie eine erhöhte Atemfrequenz. Auskultatorisch sind verschärfte tracheobronchiale sowie broncho-bronchioläre und pfeifende Atemgeräusche wahrnehmbar (Kapil und Basaraba 1997).

❖ Pathologische Befunde

In der Sektion auffällige Veränderungen umfassen vorwiegend Entzündungen des oberen Respiationsapparates. Neben Rhinitis und Tracheitis, kann eine Infektion mit BPIV-3 jedoch auch eine interstitielle Pneumonie der kranioventralen Lungenlappen hervorrufen. Betroffene Parenchymabschnitte sind kollabiert, konsolidiert und besitzen ein rotes bis violette Erscheinungsbild. Schwerwiegende Lungenveränderungen sind hingegen nicht auf alleinige BPIV-3 Infektionen zurückzuführen (Kapil und Basaraba 1997; Haas 2011). Bei histologischer Betrachtung betroffener Lungenareale sind Bronchiolitis und Alveolitis mit proliferativ und degenerativ veränderten Epithelzellen auffällig (Bryson *et al.* 1979; Bryson *et al.* 1983b). Innerhalb der ersten vier Tage nach Infektion sind eventuell intranukleäre und intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen zu beobachten (Kapil und Basaraba 1997, Woolums *et al.* 2009).

2.3.4.1.5 Rhino-, Reo-, Bovine Adeno- und Bovine Coronaviren

Die Beteiligung von Rhino-, Reo-, Bovinen Adeno- und Bovinen Coronaviren am BRDC ist unbestritten. Ihre ätiopathologische Bedeutung bedarf jedoch noch der vollständigen Klärung. Nach bisheriger Einschätzung sind die ubiquitär vorkommenden Viren wenig pathogen und nehmen eine Wegbereiterfunktion in der polyfaktoriellen Pathogenese des BRDC ein. In der Routinediagnostik werden diese Erreger nicht berücksichtigt (Heckert *et al.* 1997).

2.3.4.2 Beteiligte Bakterien am BRD Komplex

Bakterielle Pneumonien werden als die häufigste und schwerwiegendste Ursache für Sterblichkeit und wirtschaftliche Verluste im Zusammenhang mit dem BRDC angesehen (Mosier 1997). *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Trueperella pyogenes* und *Mycoplasma bovis* nehmen dabei die größte Bedeutung ein. Mit Ausnahme von *Trueperella pyogenes* handelt es sich bei den genannten Bakterien um opportunistische Bewohner der Schleimhäute des oberen Atmungstraktes und der Tonsillen gesunder Tiere. Verschiedene Risikofaktoren können zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes führen, wodurch sich einzelne Bakterienspezies bzw. bestimmte Serotypen explosionsartig vermehren können und daraufhin tiefere Bereiche des Respirationstraktes besiedeln (Autio *et al.* 2007). Jedes Bakterium verfügt über einen Satz verschiedener Virulenzfaktoren, die über Proliferation und Adhärenz an Wirtszellen eine Kolonisation der unteren Atemwege ermöglichen sowie dazu beitragen, dass Erreger vom Immunsystem nicht erkannt werden. Auf der anderen Seite bedingen solche Faktoren wiederum übermäßige Entzündungsreaktionen mit nachfolgender Gewebedestruktion (Confer 2009).

2.3.4.2.1 *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*)

M. haemolytica ist ein gram negatives, fakultativ anaerobes Bakterium aus der Familie der *Pasteurellaceae*, welches anhand von Kapselantigenen in zwölf Serovaren (A1, A2, A5-A9, A12-A14, A16 und A17) untergliedert wird (Highlander 2001; Ewers und Wieler 2011). Die Serotypen A1 und A2 sind Bestandteil der Normalflora des oberen Respirationstraktes gesunder Rinder und Schafe, nachdem frühzeitig eine Übertragung vom Muttertier auf das Jungtier erfolgt (Zecchinon *et al.* 2005; Rice *et al.* 2008; Confer 2009). Im Nasopharynx klinisch gesunder Rinder dominiert der Serotyp A2 gegenüber A1 (Frank und Smith 1983; Mosier 1997). Aus pneumonischen Rinderlungen werden in fast allen Fällen Serovar A1 und A6 isoliert, wobei A1 mit 60% am häufigsten und A6, mit einem Anteil von knapp 30% an den serotypisierten Isolat, am zweithäufigsten nachgewiesen wird (Whiteley *et al.* 1992; Purdy *et al.* 1997; Ambagala *et al.* 1999; Al-Ghamdi *et al.* 2000; Davies *et al.* 2001; Zecchinon *et al.* 2005).

❖ Pathogenese

M. haemolytica besiedelt den oberen Respirationstrakt gesunder Rinder und residiert in kommensaler Lebensweise im Nasopharynx und den Tonsillarkrypten, wobei letztere als Hauptreservoir erachtet werden. In der gesunden Lunge ist *M. haemolytica* üblicherweise nicht nachweisbar (Yates 1982; Frank *et al.* 1995; Rice *et al.* 2008; Confer 2009).

Stress oder Koinfektionen können durch Störung der Immunabwehr die Koexistenz schlagartig unterbrechen und zu einer rapiden Vermehrung von *M. haemolytica* Serovar A1 führen. Zunehmende Bakterienzahlen resultieren in einer Dominanz gegenüber dem Serotyp A2 und anderen Kommensalen und münden in einer verstärkten Inhalation dieser Bakterien in die Lunge (Grey und Thomson 1971; Zecchinon *et al.* 2005; Rice *et al.* 2008; Griffin *et al.* 2010). In gesunden Kälberlungen ist die Clearance inhalierter Keime sehr effizient und sorgt dafür, dass innerhalb von vier Stunden 90% der eingeatmeten Organismen entfernt werden (Lillie und Thomson 1972). Die direkte Inokulation ausreichend hoher Keimzahlen in die Lunge konnte fibrinöse Pneumonien hervorrufen, was vermuten lässt, dass *M. haemolytica* auch als primäres Pathogen fungieren kann (Griffin *et al.* 2010). Im Zusammenhang mit dem „Shipping Fever Complex“ wird *M. haemolytica* ausnahmslos als eines der beteiligten Agenzien nachgewiesen. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist eine primäre Virusinfektion nicht Erkrankungsvoraussetzung (Ewers *et al.* 2004a).

❖ Bakterium-Wirt-Interaktionen

Verschiedene **Adhäsine**, darunter Fimbrien, Kapselpolysaccharide, N-Azetyl-D-Glucosamine, Oberflächenlipoproteine, Sialoglykoprotein spaltende Zink-Metalloproteasen und Neuraminidasen, ermöglichen die Anheftung an tracheale und bronchiale Epithelzellen und somit die Kolonisation des Atmungstraktes (Morck *et al.* 1988; Morck *et al.* 1989; Highlander 2001; Rice *et al.* 2008; Confer 2009). Kapselpolysaccharide besitzen zusätzlich antiphagozytäre Eigenschaften (Chae *et al.* 1990; Confer *et al.* 1990; Highlander 2001), Sialoglykoproteasen können die opsonierenden Antikörper IgG₁ spalten (Lee und Shewen 1996) und Neuraminidase spaltet Fibronectin, wodurch die Mukusviskosität gesenkt und die mukozilliäre Clearance gestört wird. Unter diesen Voraussetzungen wird den Bakterien der Zugang zur Zelloberfläche des Respirationsepithels erleichtert und eine verstärkte Bindung und Ansiedlung im oberen Respirationstrakt ermöglicht (Mosier 1997; Highlander 2001; Zecchinon *et al.* 2005; Griffin *et al.* 2010). **Eisenbindende Proteine der Membranaußenfläche**, welche beispielsweise Transferrin binden, besitzen eine Schlüsselrolle für die eisenabhängige Proliferation der Bakterien in einer ansonsten eisenarmen Umgebung des Wirtsorganismus (Highlander 2001; Rice *et al.* 2008).

Leukotoxin und Lipopolysaccharide (LPS) scheinen die zentrale Rolle in der Pathogenese von durch *M. haemolytica* ausgelösten Erkrankungen einzunehmen. Beide Virulenzfaktoren sind kausal an der Entstehung von Parenchymnekrosen beteiligt (Whiteley *et al.* 1992; Davies *et al.* 2001; Leite *et al.* 2003).

Leukotoxin gehört zur RTX- (repeats in toxin) Familie (Li *et al.* 1999; Davies *et al.* 2001). Es ist nur für Leukozyten von Wiederkäuern toxisch, was darin begründet liegt, dass es an die β -Untereinheit (CD18) der β 2-Integrine bindet, die auf der Oberfläche von sowohl Granulozyten, als auch Lymphozyten exprimiert werden und die die Leukozytenmigration aus den Blutgefäßen in die Gewebe vermitteln. Zur Familie der β 2-Integrine zählen das Lymphozyten Funktion assoziierte Antigen 1 (LFA-1; CD11a/CD18), das Makrophagen assoziiertes Antigen-1 (Mac-1;CD11b/CD18) und das p 159/95 (CD11c/CD18)-Molekül sowie das auf Alveolarmakrophagen nachgewiesene alpha-TM (CD11d/CD18) (Shewen und Wilkie 1982; Clinkenbeard und Upton 1991; Ambagala *et al.* 1999; Deshpande *et al.* 2002; Leite *et al.* 2003). Die Anfälligkeit bezüglich *M. haemolytica* steigt rapide, wenn sich der Organismus aktiv mit Virusinfektionen des Respirationstraktes auseinandersetzt und ist u.a. darin begründet, dass Leukozyten auf Entzündungsmediatoren mit einer verstärkten Expression von β 2-Integrinen auf ihrer Oberfläche reagieren, wodurch sich die Anzahl Bindungsplätze für das Leukotoxin erhöht (Czuprynski *et al.* 2004; Zecchinon *et al.* 2005).

LPS bestehen aus einer hydrophoben Komponente (dem Lipid A oder Endotoxin), einem Oligosaccharidkern und einer distalen Polysaccharidkomponente (dem O-Antigen) (Raetz und Whitfield 2002). Die Endotoxinbindung erfolgt über den Toll-like Rezeptor 4 (TLR 4), welcher sich auf Makrophagen und Endothelzellen befindet (Zecchinon *et al.* 2005). Auf systemischer Ebene ist die Lipid A Fraktion der Zellwandpolysaccharide für endotoxische Effekte, wie Fieber, Tachykardie, Tachypnoe und Hypoxämie verantwortlich, welche in einem endotoxischen Schockgeschehen enden können (Rice *et al.* 2008; Griffin *et al.* 2010). Innerhalb von zwei Stunden post infectionem sind die Zytokine Interleukin (IL) 1 β , IL 8 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) in der Rinderlunge deutlich erhöht und erreichen ihre Plasmahöchstwerte innerhalb von 16 Stunden (Malazdrewich *et al.* 2001). IL 8 spielt eine ganz entscheidende Rolle in der Genese der fibronektinreichen Bronchopneumonie. Die chemotaktische Wirkung des IL8 auf Neutrophile resultiert in einer massenhaften Anreicherung neutrophiler Granulozyten im Lungengewebe (Caswell *et al.* 2001; Woolums *et al.* 2009). Studienergebnisse zeigen, dass die massive Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in erheblichem Maße zur Schädigung des Lungengewebes beiträgt (Slocombe *et al.* 1985; Confer *et al.* 1990; Weiss *et al.* 1991; Whiteley *et al.* 1992).

❖ Klinik

Das klinische Bild kann stark variieren und von subklinischen Ausprägungen bis hin zu raschem Verlauf mit tödlichem Ausgang reichen (Highlander 2001; Zecchinon *et al.* 2005; Rice *et al.* 2008).

❖ Pathologische Befunde

Kennzeichnend für Infektionen mit *M. haemolytica* sind eine fibrinöse bis fibrinopurulente Bronchopneumonie sowie fibrinöse Pleuritis (Czuprynski *et al.* 2004; Confer 2009). Meist beschränken sich die Läsionen auf den kranioventralen Bereich der Lunge, in schweren Fällen kann allerdings ein Großteil der Lunge involviert sein (Woolums *et al.* 2009). Die Schnittfläche ist gekennzeichnet durch ein marmoriertes Erscheinungsbild, wobei sich normale Lungenläppchen, frisch rote angeschoppte Lämpchen (im akuten Stadium der roten Hepatisation) und durch den purulenten Charakter des Sekretes grau erscheinende Lämpchen (im subakuten Stadium der grauen Hepatisation) abwechseln. Interlobulärsepten sind mit fibrinreicher Ödemflüssigkeit gefüllt und erscheinen erweitert, woraus eine deutliche Abgrenzung der Lungenläppchen voneinander resultiert. Lymphgefäße können Fibrinthromben enthalten und Fibrinausschwitzungen im Entzündungsgebiet lassen nicht selten Verklebungen mit der Pleura parietalis entstehen (Zecchinon *et al.* 2005; Confer 2009; Woolums *et al.* 2009).

Bei histologischer Betrachtung zeigen sich die Alveolen von Ödemflüssigkeit und Fibrin ausgefüllt und werden massiv von Neutrophilen und Makrophagen infiltriert. Teilweise lassen sich Bereiche mit nekrotischem Epithel identifizieren, welche von Bakterien und degenerierten Leukozyten abgegrenzt werden. Die Aggregation von Thrombozyten und Neutrophilen im Gefäßlumen der Lungenkapillaren verursacht Vaskulitiden (Mosier 1997; Ambagala *et al.* 1999; Zecchinon *et al.* 2005; Rice *et al.* 2008; Confer 2009). Die Nekrose des alveolären Epithels, welche auf die massenhafte Anreicherung neutrophiler Granulozyten zurückzuführen ist sowie die Ansammlung von Fibrin in der Lunge sind pathognomonisch für bovine *M. haemolytica*-Infektionen (Ewers *et al.* 2004a; Rice *et al.* 2008).

2.3.4.2.2 *Pasteurella multocida* (*P. multocida*)

Erstmalig isoliert wurde *P. multocida* 1880 von Louis Pasteur als Verursacher der Geflügelcholera (Harper *et al.* 2006; Dabo *et al.* 2007). *P. multocida* ist ebenso den Pasteurellaceae zuzuordnen und wird anhand der Kapselantigene fünf Kapseltypen (A, B, D, E und F) zugeordnet und basierend auf den LPS-Antigenen in 16 Serovaren (1-16) untergliedert (Ewers und Wieler 2011). Abhängig von Kapsel- und Serotyp kann *P. multocida* bei vielen Tierarten wirtschaftlich bedeutende Krankheiten, einschließlich Geflügelcholera, Kaninchenschnupfen, Rhinitis atrophicans der Schweine, hämorrhagische Septikämie bei Büffeln und Rindern und die EBP der Rinder und Schafe, auslösen (Ewers *et al.* 2004a; Harper *et al.* 2006). Isolate der Serogruppe A sind häufig mit Respirationserkrankungen der Rinder assoziiert, wobei A:3 am häufigsten aus bovinen pneumonischen Lungen isoliert wird (Dabo *et al.* 2007; Confer 2009).

P. multocida kommt ubiquitär vor (Dabo *et al.* 2007). Nachdem *P. multocida* innerhalb der ersten Lebensstage vom Muttertier auf das Jungtier übergeht, besiedelt das Agens als Kommensale den Nasopharynx gesunder Kälber (Confer 2009). Bei am BRDC erkrankten Kälbern kann *P. multocida* regelmäßig aus der Lunge isoliert werden, wobei jedoch meist Koinfektionen mit anderen Pathogenen, einschließlich *Histophilus (H.) somni*, *M. haemolytica*, Coronaviren, Adenoviren, BPIV-3 oder BRSV, vorliegen. Es wird noch immer debattiert, ob *P. multocida* eigenständig krankheitsauslösend sein kann oder initiale Noxen, Pathogene oder Stressoren essentiell für den Krankheitsausbruch unter natürlichen Bedingungen sind. Unter experimentellen Bedingungen führt die alleinige Inokulation von *P. multocida* zu klinischen Symptomen und pathologischen Veränderungen, die auch unter Feldbedingungen bei einer *P. multocida* Infektion beobachtet werden. Für das Angehen der experimentellen Infektion ist eine hohe Dosis erforderlich, die direkt in den unteren Respirationstrakt eingebracht wird (Dowling *et al.* 2002; Dabo *et al.* 2007; Woolums *et al.* 2009).

❖ Pathogenese

Die chronische Inhalation geringer Keimmengen an *P. multocida* führt bei bestehender Schwächung der Abwehr des Respirationstraktes zur Kolonisation durch *P. multocida* und zu einer fortschreitenden Ausdehnung von Lungenläsionen (Woolums *et al.* 2009). Verglichen mit *M. haemolytica* ist *P. multocida* weniger pathogen und benötigt zum Auslösen einer primären Infektion mehr Bakterien (Ames *et al.* 1985).

❖ Bakterium-Wirt-Interaktionen

Zu den Schlüsselvirulenzfaktoren in der Pathogenese dieses Bakteriums gehören LPS, welche einen endotoxischen Schock herbeiführen können, sowie eine dicke Polysaccharidkapsel mit antiphagozytären Eigenschaften (Harper *et al.* 2006; Confer 2009). Weitere bislang identifizierte Virulenzfaktoren umfassen Adhäsine, darunter Typ IV Fimbrien, Outer membrane protein (Omp) A und Neuraminidase (Harper *et al.* 2006) sowie eisenregulierte Omp einschließlich Transferrin bindende Proteine A und Hämoglobin bindende Proteine A (Bosch *et al.* 2004; Harper *et al.* 2006; Confer 2009).

❖ Klinik

Die Klinik von *P. multocida* ähnelt der von *M. haemolytica* sehr, jedoch ist die Schwere der Ausprägung und die Dauer der Symptome deutlich geringer (Ames *et al.* 1985; Woolums *et al.* 2009).

❖ Pathologische Befunde

P. multocida trägt wesentlich zu Komplikationen von anfänglich leichten katharralischen Atemwegserkrankungen bei, welche im Zuge der Auseinandersetzung mit Umwelttoxinen oder Viren entstanden sind. Die pathologischen Veränderungen sind nur schwer von Läsionen durch andere bakterielle Pathogene, wie *M. haemolytica* oder *H. somni*, zu differenzieren (Confer 2009).

Mit *P. multocida* assoziierte makroskopische Lungenläsionen betreffen insbesondere die kranioventralen Lungenabschnitte (Woolums *et al.* 2009). Abhängig von Alter und exsudativem Charakter wurden die Läsionen als akut fibrinosuppurative, subakut bis chronisch fibrinopurulente, fibrinös bis fibrinopurulente, bzw. als eitrig oder fibrinös-nekrotisierende Bronchopneumonie beschrieben. Teilweise sind *P. multocida* Infektionen mit fibrinöser bis fibrinopurulenter Pleuritis, Abszessen und erweiterten interlobulären Septen assoziiert (Dabo *et al.* 2007).

Histologische Veränderungen fallen in Bronchien, Bronchiolen und Alveolen auf, welche mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen infiltriert sind und ein Gemisch aus nekrotischem Epithel und Fibrin enthalten. Lymphgefäße können mit fibrinösem bis fibrinopurulentem Material ausgefüllt sein und dilatiert erscheinen (Dabo *et al.* 2007; Woolums *et al.* 2009).

2.3.4.2.3 *Histophilus somni* (früher *Haemophilus somnus*)

Auch *Histophilus somni* (*H. somni*) ist ein Vertreter der Familie *Pasteurellaceae*. Es handelt sich bei diesen Bakterien um kleine, pleomorphe, unbewegliche Stäbchen, die auf den Schleimhäuten von Genitaltrakt und oberem Respirationstrakt asymptomatischer Rinder vorkommen und auf diesem Wege auch ausgeschieden werden (Humphrey *et al.* 1982; Corbeil *et al.* 1986; Corbeil 2007; Ewers und Wieler 2011). Es besteht die Möglichkeit, dass infolge einer chronischen Infektion des Respirationstraktes eine systemische Ausbreitung in nicht-respiratorische Organsysteme erfolgt. Dennoch gehen die meisten systemischen Infektionen vom Urogenitaltrakt aus (Mosier 1997). *H. somni* kann sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren und demzufolge zahlreiche pathologische Prozesse, inklusive fibrinopurulenter Bronchopneumonie, abszedierender Laryngitis, Otitis, Konjunktivitis, Mastitis, Septikämie, thrombo-embolischer Meningoenzephalitis und Polyarthritiden-Polyserositis, hervorrufen. Die Manifestation des Bakteriums im Genitaltrakt kann mit Endometritis, Aborten und Unfruchtbarkeit assoziiert sein (Canto und Biberstein 1982; Corbeil *et al.* 1986; Harris und Janzen 1989; Kwiecien und Little 1991; Lees *et al.* 1994; Czuprynski *et al.* 2004; Confer 2009; Griffin *et al.* 2010).

❖ Pathogenese

H. somni kann als primäres Pathogen oder als Komponente im BRDC fibrinopurulente Bronchopneumonien hervorrufen. Ungünstige Umweltbedingungen, Virusinfektionen und bakterielle Infektionen, zumeist mit Pasteurellen, prädisponieren für die Etablierung und Vermehrung des Bakteriums im unteren Respirationstrakt. Häufig wird *H. somni* gemeinsam mit *M. haemolytica* und *P. multocida* isoliert (Griffin *et al.* 2010).

❖ Bakterium-Wirt-Interaktionen

Zu den bereits identifizierten und charakterisierten Virulenzfaktoren von *H. somni* gehört ein Repertoire aus verschiedenen Omp. Transferrin bindende Omp stellen die Eisenakquisition sicher. Immunglobulin bindende Proteine (IgBP), welche ein oberflächliches fibrilläres Netzwerk bilden, binden an die Fc-Region der bovinen Ig G2, wodurch das Bakterium der Komplement vermittelten Abtötung entgeht (Yarnall *et al.* 1988; Corbeil *et al.* 1997; Tagawa *et al.* 2000; Confer 2009; Woolums *et al.* 2009). Weiterhin vermitteln IgBP die Kontraktion von Endothelzellen, wodurch die hämatogene Ausbreitung des Bakteriums ermöglicht wird (Griffin *et al.* 2010).

Lipooligosaccharide (LOS) setzen Entzündungskaskaden in Gang, indem sie Komplement aktivieren und chemotaktisch auf Entzündungszellen wirken. In schweren Fällen geht die massive Rekrutierung von Entzündungszellen mit nekrotischen Läsionen einher. Diesbezüglich sind LOS den LPS funktionell sehr ähnlich (Corbeil 2007). Zusätzlich fördern LOS die Adhäsion des Bakteriums an Endothelzellen mit anschließender Separation der Zellen vom Zellverband (Mosier 1997). Die Interaktion der LOS mit dem purinergen Rezeptor P2X₇ von Gefäßendothelzellen löst über die Aktivierung von Enzymkaskaden den programmierten Zelltod der Endothelzellen aus (Sylte *et al.* 2001; Czuprynski *et al.* 2004; Sylte *et al.* 2004; Kuckleburg *et al.* 2005; Sylte *et al.* 2005). Es resultieren Vaskulitis, Gefäßthromben, Infarkte und Gewebeschäden (Mosier 1997; Czuprynski *et al.* 2004; Kuckleburg *et al.* 2008). Der Mechanismus der antigenetischen Phasenvariation ermöglicht LOS und major Omp, durch die regelmäßige Änderung von Struktur und Antigenität, den Immunabwehrmechanismen zu entgehen (Inzana *et al.* 1992; Tagawa *et al.* 2000). *H. somni* produziert selbst **Histamin** und induziert IgE-vermittelt eine gesteigerte Histaminfreisetzung durch Mastzellen. Die Bedeutung liegt wahrscheinlich in der Entstehung frühzeitiger Läsionen im Respirationstrakt (Ruby *et al.* 2002; Corbeil 2007).

Die Fähigkeit zur Ausbildung von Biofilmen und zur Abgabe von Exopolysacchariden scheint in der frühen Phase der Pathogenese, bei der Kolonisation, von Nutzen zu sein (Corbeil 2007; Sandal *et al.* 2007; Confer 2009). Weiterhin bildet *H. somni* Faktoren, welche es im Anschluss an die Phagozytose durch Makrophagen oder Neutrophile vor dessen Zerstörung schützen.

Obwohl *H. somni* befähigt ist in Makrophagen zu überleben und sich in ihnen zu reproduzieren, sorgt es in erster Linie für die Abtötung der Makrophagen und wird aus diesem Grund als exogenes Pathogen und nicht als fakultativ intrazelluläres angesehen (Corbeil 2007; Woolums *et al.* 2009).

❖ Klinik

Milde Verläufe gehen mit Symptomen einer Entzündung der oberen Atemwege einher, während schwere Verläufe durch eine fibrinöse Bronchopneumonie mit Pleuritis gekennzeichnet werden. In seltenen Fällen erreicht das Bakterium die Blutbahn und bedingt eine Sepsis mit zentralnervösen und polyarthritischen Symptomen sowie rasch tödlichem Verlauf (Czuprynski *et al.* 2004; Pérez *et al.* 2010).

❖ Pathologische Befunde

H. somni verursacht kranioventrale fibrinöse Pleuropneumonien mit Hämorrhagien und Koagulationsnekrosen, die ganze Lungenlappen einbeziehen können. Auch Pleuritiden mit starker Fibrindeposition und fibrinösen bis fibrösen Pleuraadhäsionen sind ein häufiges Erscheinungsbild (Bryson *et al.* 1990; Mosier 1997; Confer 2009; Griffin *et al.* 2010). Teilweise befindet sich in der Brusthöhle eine strohgelbe Pleuralflüssigkeit. Bei einigen Tieren fallen Lungenabszesse mit rotbraunem flüssigem Inhalt auf. Der Lungenanschnitt offenbart mit eitriger Flüssigkeit gefüllte Luftwege (Woolums *et al.* 2009).

Pathohistologische Veränderungen betreffen die Bronchiolen mit fibrinopurulenter bis nekrotisierender Bronchiolitis und peribronchiolären Fibrosen (*Bronchiolitis obliterans*), die Lungenläppchen mit lobulären Nekrosen sowie die pulmonalen Gefäße, in Form von Vaskulitiden, z.T. mit eingeschlossenen Fibrinthromben. Pulmonale Lymphgefäße sind thrombosiert und erweitert. Alveolarmakrophagen erscheinen degeneriert (Gogolewski 1987; Bryson *et al.* 1990; Mosier 1997; Czuprynski *et al.* 2004; Corbeil 2007; Confer 2009).

2.3.4.2.4 *Trueperella pyogenes* (*T. pyogenes*)

Trueperella (*T.*) *pyogenes* ist ein stäbchenförmiges gram positives Bakterium, welches unter aeroben, als auch strikt anaeroben Bedingungen wächst. Über den Kontakt mit dem Muttertier oder anderen Kälbern wird das Bakterium im jungen Alter an das Kalb weitergegeben. Es besiedelt als Kommensale und opportunistisches Pathogen die Schleimhautoberflächen von Nasopharynx, Euter und Urogenitaltrakt (Nattermann und Horsch 1977; Jost und Billington 2005; Confer 2009; Griffin *et al.* 2010). *T. pyogenes* ist prinzipiell in der Lage als primäres Pathogen zu agieren. Generell folgt die Infektion, welche mit der Ausbreitung des Bakteriums einhergeht, jedoch erst sekundär, infolge einer Vorschädigung der Mukosa durch mikrobielle Noxen oder physikalisches Trauma.

Eitrige Infektionen können sich in Gelenken, der Haut oder anderen Organen manifestieren und u.a. mit Arthritiden, Osteomyelitis, Leberabszessen, Mastitiden und Pneumonien einhergehen. Infektionen des Genitaltraktes können Aborte und Uterusinfektionen mit resultierender Unfruchtbarkeit auslösen (Lewis 1997; Jost und Billington 2005).

❖ Pathogenese

Nach derzeitigem Wissensstand scheint die Assoziation von *T. pyogenes* mit Pneumonien streng auf chronische Pneumonien beschränkt zu sein, denen pulmonale Parenchymschäden durch andere pathogene Keime vorausgehen (Mosier 1997; Confer 2009).

❖ Bakterium-Wirt-Interaktionen

Verschiedene Virulenzfaktoren machen das pathogene Potenzial dieses Bakteriums aus. Mechanismen zur Adhäsion an Wirtszellen sind sowohl als Existenzgrundlage für die kommensale Lebensweise von Bedeutung, da diese dazu beitragen, dass *T. pyogenes* Mukosaoberflächen dauerhaft besiedeln kann. Zu den **Adhäsinen** von *T. pyogenes* gehören Fimbrien, Neuraminidasen und Kollagen bindende Proteine. Weitere **extrazelluläre Matrix bindende Proteine** umfassen Fibronektin bindende und Fibrinogen bindende Proteine, welche scheinbar beide zur Adhäsion beitragen (Jost und Billington 2005). Fibrinogen bindendes Protein bewirkt zusätzlich eine gesteigerte Phagozytose der Bakterien und trägt, unter dem Aspekt, dass *T. pyogenes* intrazellulär überlebt, eventuell zur Verbreitung im Organismus des Wirtes bei (Lämmler und Ding 1994; Jost und Billington 2005).

Der primäre Virulenzfaktor ist **Pyolysin**, ein Cholesterol abhängiges Zytolysin mit porenbildenden Eigenschaften gegenüber Immunzellen. Zudem besitzt Pyolysin hämolysierende Wirkung und beeinflusst die Zytokinexpression des Wirtsorganismus (Ding und Lämmler 1996; Jost *et al.* 1999; Jost und Billington 2005; Confer 2009).

Extrazelluläre Matrix bindende Proteine, Fibronektin, DNAsen und Proteasen unterstützen die Invasion und Zersetzung von Gewebe (Confer 2009). Die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen und zum intrazellulären Überleben in Makrophagen und Epithelzellen für bis zu 72 Stunden ermöglicht *T. pyogenes* zum einen der Abwehr des Wirtes zu entkommen und antimikrobiellen Substanzen auszuweichen und zum anderen einen besseren Schutz gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen aufzubauen (Donlan und Costerton 2002; Jost und Billington 2005; Confer 2009). Im Gegensatz zu *H. somni* findet bei *T. pyogenes* keine intrazelluläre Replikation statt (Jost und Billington 2005).

❖ Pathologische Befunde

Mit *T. pyogenes* assoziierte Läsionen sind gekennzeichnet durch Abszessbildung in Bereichen mit chronischer, eitriger Bronchopneumonie oder Pleuropneumonie (Mosier 1997; Confer 2009).

2.3.4.2.5 *Bibersteinia trehalosi*

B. trehalosi, früher als *P. haemolytica* Biotyp T klassifiziert, ist eigentlich als primäres Pathogen mit Septikämien und schweren Pneumonien der Schafe identifiziert. Vor kurzem wurde es jedoch auch aus pneumonischen Lungen von jungen Kälbern isoliert (Confer 2009).

2.3.4.2.6 Mykoplasmen

Unter den in Europa und Nordamerika vorkommenden bovinen Mykoplasmen, ist *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) die am stärksten invasive und destruktive Spezies (Adegboye *et al.* 1995). Erstmals isoliert wurde das Bakterium 1961 in den USA aus schwer an Mastitis erkrankten Rindern (Hale *et al.* 1962). Über einen langen Zeitraum wurde *M. bovis* als opportunistischer Erreger betrachtet, der im Respirationstrakt gesunder Rinder vorkommt und sich erst nach vorausgehender Infektion mit Viren oder Bakterien im Wirt manifestiert (Rosendal und Martin 1986). Mittlerweile wird *M. bovis* als eines der am stärksten pathogenen Organismen im BRDC betrachtet, da sein Vorhandensein meist mit umfangreichen Lungenveränderungen assoziiert ist. Demzufolge wird es nicht mehr als Opportunist, sondern als wahres Pathogen eingestuft (Thomas *et al.* 2002; Radaelli *et al.* 2008).

M. bovis gehört zum Genus *Mycoplasma* der Klasse *Mollicutes*. Diese Prokaryonten sind die kleinsten selbstreplizierenden Lebensformen mit einem Genom von ungefähr 500 bis 1000 kDa. Aufgrund der geringen Genomgröße besitzen sie nur eine eingeschränkte metabolische Aktivität und sind abhängig vom Wirtsorganismus (Razin *et al.* 1998; Vanden Bush und Rosenbusch 2004; McAuliffe *et al.* 2006; Caswell und Archambault 2007). Sie besitzen eine Zellmembran, sind jedoch genetisch nicht befähigt eine Zellwand auszubilden. Daraus resultiert ihre pleomorphe Gestalt und die Resistenz gegenüber β -Lactam-Antibiotika (McAuliffe *et al.* 2006; Caswell und Archambault 2007; Caswell *et al.* 2010).

Mykoplasmen der Genera *Mycoplasma*, *Acholeplasma* und *Ureaplasma* werden am häufigsten vom bovinen Respirationstrakt isoliert. Von pneumonischen Rinderlungen konnten bisher *M. bovis*, *M. dispar*, *M. arginini*, *M. bovirhinis*, *M. canis*, *Ureaplasma diversum* und *Acholeplasma laidlawii* isoliert werden (Rosendal und Martin 1986; Binder *et al.* 1990; Thomas *et al.* 2002; Nicholas und Ayling 2003; Ayling *et al.* 2004; Gagea *et al.* 2006).

Im europäischen und nordamerikanischen Raum werden *M. bovis* und *M. dispar* am häufigsten mit Kälberpneumonien assoziiert (Thomas *et al.* 2002; Nicholas und Ayling 2003). *M. bovis* kommt nicht ubiquitär vor; es ist jedoch innerhalb der Rinderpopulationen enzootisch (Nicholas und Ayling 2003). Die Präsenz von *M. bovis* in einer Herde ist bei Kälbern und Jungtieren mit Pneumonie und Arthritis und bei Milchkühen mit therapieresistenten Mastitiden assoziiert (Binder *et al.* 1990; Ruhnke 1994; Le Grand *et al.* 1996; Pfützner und Sachse 1996; Shahriar *et al.* 2002). Außerdem kann sich *M. bovis* im Genitaltrakt manifestieren und dort zu Endometritis, Oophoritis, Salpingitis und Aborten sowie Vesikulitis der Glandula seminalis führen (Ruhnke 1994; Pfützner und Sachse 1996). Auch Fälle von Tendosynovitis (Adegboye *et al.* 1996), Keratokonjunktivitis (Alberti *et al.* 2006), Otitis media (Walz *et al.* 1997; Maeda *et al.* 2003; Currin *et al.* 2007) und Dekubitus (Kinde *et al.* 1993) konnten mit *M. bovis*-Infektionen in Zusammenhang gebracht werden.

❖ Epidemiologie

M. bovis besiedelt die Schleimhäute von Respirationstrakt, Euter, Genitale und Augen (Pfützner und Sachse 1996; Nicholas und Ayling 2003; Alberti *et al.* 2006; Reichel 2010). Die meisten Mykoplasmen haben nur eine eingeschränkte Überlebensfähigkeit in der Umwelt. *M. bovis* hingegen kann bei 4°C bis zu zwei Monate in Milch und über zwei Wochen im Wasser überleben, gegenüber höheren Temperaturen ist das Bakterium deutlich empfindlicher. Trotzdem stellt die Umwelt keine wesentliche Infektionsquelle dar. Die Ausbreitung innerhalb der Tiergruppe erfolgt vor allem über den direkten Kontakt mittels Nasensekret infizierter Tiere und über Aerosole auf kurzen Distanzen (Nicholas und Ayling 2003; Caswell und Archambault 2007; Currin *et al.* 2007; Caswell *et al.* 2010). Eine weitere bedeutende Infektionsquelle stellt infiziertes Sperma dar, da *M. bovis* im gefrorenen Zustand über Jahre infektiös bleibt und bei künstlicher Besamung auf den Genitaltrakt übertragen werden kann (Nicholas und Ayling 2003). Junge Kälber können sich durch die Aufnahme kontaminierter Milch infizieren und bei der Einstellung in Aufzuchtbetriebe als Infektionsherd für naive Tiere fungieren. Auf diese Weise wird das Bakterium in bisher *M. bovis* freie Herden eingeschleppt (Nicholas und Ayling 2003; Caswell und Archambault 2007; Caswell *et al.* 2010). Die Studienresultate von Arcangioli und Mitarbeitern (2008) zeigen auf, dass Krankheitsausbrüche insbesondere in der zweiten Woche nach der Ankunft zugekaufter Tiere stattfinden. Hat sich *M. bovis* in einer Herde etabliert, so ist dessen Eradikation unter Erhalt der Herde so gut wie unmöglich (Pfützner und Sachse 1996; Nicholas und Ayling 2003).

❖ Pathogenese

Mykoplasmen, insbesondere *M. bovis* und *M. dispar*, haben immunsuppressives Potenzial und besitzen, scheinbar mit Viren vergleichbare, prädisponierende Eigenschaften im Rahmen von BRD-Ausbrüchen. Sie scheinen die Etablierung anderer Pathogene zu erleichtern, können jedoch auch umgekehrt als Nutznießer vorkommen, indem andere Pathogene für das Angehen einer Mykoplasmeninfektion prädisponieren (Mosier 1997; Thomas *et al.* 2002; Vanden Bush und Rosenbusch 2004). In vielen Fällen bestehen Koinfektionen von *M. bovis* mit anderen Pathogenen, insbesondere *Pasteurella spp.*, BVDV, BHV-1 und BPIV-3, wobei einige Studienergebnisse synergistische Effekte hervorheben (Binder *et al.* 1990; Byrne *et al.* 2001; Shahriar *et al.* 2002; Thomas *et al.* 2002; Gagea *et al.* 2006; Radaelli *et al.* 2008). Obwohl die Abwehrmechanismen des Wirtes und eine antimikrobielle Therapie dazu führen, dass bei Ko- und Sekundärinfektionen der Nachweis des initiierenden Pathogens teilweise nicht mehr gelingt, ist dennoch anzunehmen, dass in einigen Fällen *M. bovis* das primäre und zum Teil auch das einzige involvierte Pathogen ist (Caswell *et al.* 2010).

❖ Bakterium-Wirt-Interaktionen

Die genaue Rolle von *M. bovis* in der Pathogenese des BRDC ist noch ungeklärt (McAuliffe *et al.* 2006; Radaelli *et al.* 2008). Einige Virulenzfaktoren, die *M. bovis* dazu befähigen eng an Zielzellen zu binden, der Immunantwort zu entgehen und Wirtszellen zu schädigen, sind jedoch bereits bekannt (Sachse *et al.* 1996; Razin 1999; Caswell *et al.* 2010). Die Fähigkeit an Tracheobronchialzellen des bovinen Respirationstraktes zu binden, erleichtert die Ansiedelung in der Lunge. Durch Veränderungen im antigenetischen Phänotyp können Mykoplasmen an verschiedene Wirtszelltypen binden und über eine hohe Rekombinationsrate der variablen Oberflächenproteine schnell auf ein sich veränderndes Mikroklima im Wirtsorganismus reagieren (Razin *et al.* 1998; Nussbaum *et al.* 2002; Nicholas und Ayling 2003; Vanden Bush und Rosenbusch 2004; Caswell und Archambault 2007; Caswell *et al.* 2010). Um die Lunge längerfristig zu besiedeln und sich in Gelenken absiedeln zu können, ist es notwendig, dass sich der Erreger der Erkennung durch die Immunabwehr des Wirtstieres entzieht. Auf eine natürliche Infektion mit *M. bovis* folgt eine starke Immunantwort. In bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit und im Nasensekret lassen sich hohe IgA-Titer nachweisen und im Serum sind *M. bovis* spezifische Ig der Klassen G und M nachweisbar. Trotzdem scheint diese Immunantwort nicht protektiv zu wirken (Caswell und Archambault 2007; Caswell *et al.* 2010).

In vitro Studien von Le Grand und Mitarbeitern (1996) konnten zeigen, dass *M. bovis* im Falle einer Antikörperexposition die Expression seiner Zielproteine unterdrückt, deren räumliche Anordnung und Größe verändert und vermehrt antigenetisch variierende Oberflächenproteine exprimiert, wodurch die Abwehr des Wirtes über keine Angriffsfläche mehr verfügt (Le Grand *et al.* 1996; Razin 1999). Neben der Antigenmodulation der Oberflächenproteine bietet die Immunzellmodifikation einen weiteren Mechanismus zum Schutz vor der Wirtsabwehr. *M. bovis* ist u.a. befähigt die Apoptose von Lymphozyten zu induzieren und durch Bindung an Neutrophile den oxidativen Burst in diesen Zellen zu hemmen. Auch Monozyten, Makrophagen und NK-Zellen können in ihrer Aktivität durch *M. bovis* beeinflusst werden, indem beispielsweise Makrophagen zu einer gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine angeregt werden (Razin *et al.* 1998; Vanden Bush und Rosenbusch 2002; Vanden Bush und Rosenbusch 2004; Caswell *et al.* 2010). *M. bovis* Stämme sind zudem in der Lage Biofilme ausbilden. Generell sind jedoch die pathogenen Mechanismen noch weitgehend unbekannt (McAuliffe *et al.* 2006; Caswell *et al.* 2010).

❖ Klinik

M. bovis induzierte akute Pneumonien betreffen insbesondere Kälber im ersten Lebensmonat. Im Anschluss an eine akute Phase entwickeln die betroffenen Kälber häufig ein chronisches Erkrankungsbild mit unauffälligen Symptomen (Adegboye *et al.* 1996; Radaelli *et al.* 2008). *M. bovis* wird immer dann vermutet, wenn die Pneumonieerkrankungen der Kälber mit Polyarthritiden assoziiert sind, chronisch verlaufen und auf wiederholte antibiotische Therapie nicht ansprechen (Haines *et al.* 2001; Shahriar *et al.* 2002; Gagea *et al.* 2006). Lungeninfektionen scheinen als Quelle für die hämatogene Ausbreitung des Keims zu fungieren, in dessen Folge es sekundär zur Besiedelung von Gelenken, Organen und Nerven kommen kann (Maeda *et al.* 2003; Gagea *et al.* 2006; Caswell und Archambault 2007). Die Invasion des Körpers ausgehend von den Luftwegen oder dem Alveolarepithel sowie über die Lymphdrainage im Alveolarbereich könnte den Übergang von Bakterien ins Blut bedingen (Caswell und Archambault 2007). Die hämatogene Ausbreitung in Gelenke verursacht Polyarthritiden und Tendosynovitiden (Nicholas und Ayling 2003; Gagea *et al.* 2006; Caswell und Archambault 2007; Currin *et al.* 2007). Einige Kälber mit *M. bovis* assoziierter Pneumonie entwickeln zusätzlich exsudative Otitiden mit ein- oder beidseitig herabhängenden Ohren und eitrigem Ohrenausfluss (Walz *et al.* 1997; Maeda *et al.* 2003; Currin *et al.* 2007). Ist der Hirnnerv VII in das Infektionsgeschehen involviert, so zeigen die betroffenen Tiere teilweise Gesichtslähmung und Vestibulärsymptomatik, einschließlich Kopfschiefhaltung, Nystagmus und Ataxie (Walz *et al.* 1997; Woolums *et al.* 2009).

❖ Pathologische Befunde

M. bovis-Infektionen können ein Spektrum von milden katharrhalischen, über fibrinopurulente bis hin zu schweren eitrig-nekrotisierenden Bronchopneumonien hervorrufen (Binder 1990; Rodríguez 1996; Gagea *et al.* 2006; Radaelli *et al.* 2008). Befunde einer chronischen verkäsend-nekrotisierenden Bronchopneumonie, mit oder ohne assoziierter Arthritis, lassen darauf schließen, dass es sich bei dem ursächlichen Pathogen um *M. bovis* handelt (Radaelli *et al.* 2008; Caswell *et al.* 2010; Pardon *et al.* 2011). Die Läsionen konzentrieren sich vornehmlich auf den kranioventralen Lungenbereich, sind in der Regel bilateral ausgeprägt und involvieren unterschiedlich große Lungenanteile (Gagea *et al.* 2006; Caswell und Archambault 2007; Radaelli *et al.* 2008; Caswell *et al.* 2010). Einige Lungen weisen Fibrinauflagerungen auf der Pleura auf, teilweise bestehen auch adhäsive Fibrosen (Gagea *et al.* 2006).

Von mit *M. bovis* infizierten Tiere weisen 15-50% neben den Veränderungen am Respirationstrakt zusätzlich Veränderungen in einem oder mehreren Gelenken auf (Caswell *et al.* 2010). Die Gelenke sind dann vermehrt mit gelblicher, fibrinhaltiger Flüssigkeit und in manchen Fällen auch mit eitrigem Material gefüllt (Gagea *et al.* 2006; Woolums *et al.* 2009). Weitere pathologische Veränderungen beinhalten eine hyperplastische Synovia, Kapselverdickungen und Erosionen am Gelenkknorpel (Gagea *et al.* 2006). Sind die Sehnenscheiden betroffen, so kann sich eine pyogranulomatöse Tendosynovitis mit käsiger Exsudation entwickeln. Teilweise bilden sich in den Sehnenscheiden Pyogranulome (Adegboye *et al.* 1996; Woolums *et al.* 2009). Bei Kälbern, die eine Otitis media entwickeln, kann die Bulla tympanica mit eitrig-fibrinösem oder käsigem Exsudat gefüllt sein (Walz *et al.* 1997; Maeda *et al.* 2003).

❖ Bedeutung

M. bovis wird als Spezies mit hoher Pathogenität unter den Mykoplasmen angesehen, welches große ökonomische Verluste verursachen kann (Le Grand *et al.* 1996; Pfützner und Sachse 1996; Vanden Bush und Rosenbusch 2004). Nicholas und Ayling (2003) sprechen davon, dass die Kälberpneumonien in Europa zu mindestens einem Viertel durch *M. bovis*-Infektionen hervorgerufen werden. Die klinische Erkrankung kann mit Mortalitätsraten von bis zu 10% einhergehen. Am höchsten ist die Mortalität im Alter von 10 bis 15 Tagen. Überlebende Kälber bleiben in ihrer Entwicklung stark zurück (Nicholas und Ayling 2003). Die Infektion mit *M. bovis* geht außerdem mit verminderten Gewichtszunahmen in der Aufzucht einher. Zudem benötigten *M. bovis* seropositive Tiere die doppelte Menge an antimikrobiell wirksamen Substanzen im Vergleich zu den seronegativen Tieren (Tschopp *et al.* 2001; Caswell und Archambault 2007).

2.3.5 Verlauf des BRDC auf Herdenebene

Die klinische Ausprägung des BRDC ist entsprechend der multifaktoriellen Genese vielfältig. Einfluss auf den Schweregrad der Symptome nehmen (Faber *et al.* 1999; Muylkens *et al.* 2007):

- zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten von Primär- und Sekundärerregern unterschiedlicher Virulenz
- nicht infektiöse Faktoren, welche in variierendem Maße zur Vorschädigung des Respirationstraktes beitragen
- der Immunstatus des individuellen Tieres

Primäre Virusinfektionen und unkomplizierte Krankheitsverläufe können subklinisch ablaufen oder mit Symptomen einhergehen, die einer katharrhalischen oder interstitiellen Bronchopneumonie entsprechen. Das Verhalten ist dabei kaum beeinträchtigt und der Appetit ist zumeist erhalten bzw. nur vorübergehend beeinträchtigt. Die einzig auffälligen Symptome können ein gering bis mäßig erhöhter ein bis zwei Tage andauernder Körpertemperaturanstieg, eine gesteigerte Atmungsfrequenz sowie Nasenausfluss von seröser bis schleimiger Qualität, Augenausfluss und geringgradig gerötete Konjunktiven sein. Husten kann vorkommen. Auskultation und Perkussion weichen nicht oder nur geringfügig vom Normalbefund ab (Yates 1982; Scholz *et al.* 1987; Heckert *et al.* 1990b). Im Falle einer bakteriellen Sekundärbesiedelung des unteren Respirationstraktes entstehen abhängig von der Keimart eitrig bis abszedierende (*T. pyogenes*, *Staphylokokken*) oder fibrinöse (*Pasteurellen*) Bronchopneumonien, welche mit einer drastischen Verschlechterung des klinischen Allgemeinzustandes einhergehen (Hofmann 2005, Caswell und Archambault 2007; Confer 2009). Betroffene Tiere zeigen ein gestörtes Allgemeinbefinden, Fieber und Inappetenz. Der Nasenausfluss nimmt einen schleimig-eitrigen, zum Teil sogar blutigen Charakter an. Anfänglich ist das Krankheitsbild durch inspiratorische Dyspnoe gekennzeichnet. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung zeigen betroffene Kälber gemischte und im weiteren Verlauf expiratorische Dyspnoe, welche bisweilen von starkem Husten begleitet wird. Adspektorisch äußert sich die Dyspnoe durch eine breitbeinige Körperhaltung mit langgestrecktem Hals und geweiteten Nasenöffnungen (Yates 1982; Griffin *et al.* 2010). Im ventralen Lungenfeld sind Dämpfungsbereiche von unterschiedlicher Ausdehnung zu perkutieren. Kaudodorsal ist der Schall überlaut (Scholz *et al.* 1987).

❖ **Vorgehen bei bestandsweise gehäuftem Auftreten von Erkrankungen des Atmungstraktes**

Vor allem bei innerhalb eines Bestandes gehäuft auftretenden Atemwegserkrankungen ist neben der Erhebung einer ausführlichen Anamnese die Begutachtung und Beurteilung der Haltungsbedingungen und des Managements von großer Bedeutung. Wesentliche Informationen in diesem Zusammenhang umfassen u.a.:

- Alter beim Auftreten erster Krankheitserscheinungen
- Auftreten erster Symptome nach Einstallung zugekaufter Tiere
- Auftreten erster Symptome im Zusammenhang mit zootecnischen und anderen Maßnahmen (Enthornen, Umstallen, usw.)
- Haltungssystem (Einstreu, Gruppengröße, Ventilation)
- Management (Zukauf, Fütterung, Impfprogramme, Umgang)
- Jahreszeitlicher Bezug, Witterungseinfluss (Bezug zu Wetterumschwung)
- Morbidität und Mortalität im Vergleich zu vorangegangenen Durchgängen
- Erkrankungsdauer, klinischer Verlauf
- Ansprechen auf Therapiemaßnahmen

(Heckert *et al.* 1997; Cooper und Brodersen 2010)

❖ **Klinische Untersuchung und Tierauswahl**

Die ausführliche klinische Untersuchung einer für die Bestandserkrankung repräsentativen Gruppe von Einzeltieren ermöglicht eine weitere Eingrenzung des Erkrankungsspektrums. Nach Möglichkeit werden für das diagnostische Prozedere Tiere ausgewählt, welche sich in den frühen Krankheitsstadien befinden und noch keine antibiotische Behandlung erhalten haben. Weiterführende Untersuchungen beinhalten vor allem die virologische und bakteriologische Diagnostik von aus dem Atmungstrakt gewonnenem Probenmaterial sowie die serologische Untersuchung von Blutproben. Bei chronisch rezidivierenden, therapieresistenten Atemwegserkrankungen ist das Hauptaugenmerk auf die Sekundärinfektion gerichtet (Cooper und Brodersen 2010).

❖ **Nachweis der beteiligten infektiösen Erreger**

Die Auswahl eines geeigneten Verfahrens zur Probenentnahme richtet sich nach dem Erkrankungsstadium. In der Initialphase der Erkrankung ist ein direkter Virusnachweis vorzuziehen. In fortgeschrittenen Stadien, wird zwecks Virusnachweis die serologische Untersuchung gepaarter Serumproben empfohlen. Für die anschließenden Laboruntersuchungen ist die Präanalytik, d.h. die sachgerechte Probengewinnung, Verpackung und der Versand von besonderer Bedeutung (Heckert *et al.* 1997).

Zur Probengewinnung für den direkten Erregernachweis eignen sich die Entnahme von nasopharyngealen Tupfern, Trachealtupfern sowie transtracheale und bronchoalveoläre Lavageverfahren. Die Probenentnahme erfolgt bei unbehandelten Tieren innerhalb der ersten zwei Tage nach dem Auftreten der ersten klinischen Symptome. Unter Beachtung der Antibiotikaleitlinien wird im Zusammenhang mit einem Wechsel des Antibiotikums auch von behandelten Tieren Probenmaterial gewonnen (Heckert *et al.* 1997; BTK/AGTM 2010). Tiefe nasopharyngeale Tupfer haben sich vor allem für die Diagnostik respiropathogener Viren bewährt (Reinhold 2001; Cooper und Brodersen 2010). Transtracheale und bronchoalveoläre Spülungen sind zur Probengewinnung aus den unteren Atemwegen geeignet. Sie bieten ein breiteres diagnostisches Spektrum und erlauben zugleich eine zytologische Untersuchung des gewonnenen Materials. Aufgrund der starken Segmentierung der Lunge des Rindes erfolgt die Probenentnahme nicht unbedingt aus einem repräsentativen Bereich der Lunge, weshalb Rückschlüsse auf das Krankheitsgeschehen mit der nötigen kritischen Distanz gezogen werden sollten (Reinhold 2001).

Alternativ stehen zur ante mortem Diagnostik von Atemwegserkrankungen am erkrankten Einzeltier – vor allem im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen – weitere Methoden zur Verfügung, auf welche an dieser Stelle nur hingewiesen werden soll. Dazu gehören Lungenfunktionstests, die Blutgasanalyse, sonographische, röntgenologische und bronchoskopische Untersuchungen sowie die Gewinnung von Kondensat aus der Atemluft (Lekeux *et al.* 1993; Reinhold und Födisch 1993; Reinhold 1997b; Reinhold 2001)

❖ Post mortem Diagnostik

Zur post mortem Diagnostik sollte möglichst Probenmaterial von unbehandelten Tieren zu Erkrankungsbeginn genutzt werden. Tiere, die aufgrund einer chronischen Pneumonie bereits mit mehreren antimikrobiell wirksamen Präparaten behandelt wurden, sind nicht zur Bestimmung von primär am Krankheitsgeschehen beteiligten Bakterien und deren antibiotischer Sensitivität geeignet. Lungengewebeproben eignen sich für die histopathologische Untersuchung, Immunhistochemie und für Immunfluoreszenztests. Das Probenmaterial sollten am Übergang von makroskopisch unverändertem zu verändertem Gewebe entnommen werden (Cooper und Brodersen 2010).

2.3.6 Therapie

Da effektive antivirale Therapeutika derzeit nicht verfügbar sind, und die bakterielle Infektion in hohem Maße zur Komplikation einer ursprünglichen Virusinfektion beiträgt, erfordert eine wirksame Behandlungsstrategie vor allem den Einsatz von Antibiotika, deren Anwendung über die Antibiotikaleitlinien geregelt ist (BTK/AGTAM 2010).

Die begleitende Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika wirkt einer, vom Wirtstier ausgehenden, überschießenden Entzündungsreaktion und der mit dieser einhergehenden Gewebedestruktion entgegen. Aufgrund der oft zähen Beschaffenheit des Sekretes im Zusammenhang mit Pneumonien wird die Anwendung von Sekretolytika (z.B. Bromhexin) angeraten. Der Erfolg einer Behandlung hängt stark von einer frühzeitigen Diagnose und damit verbunden dem rechtzeitigen Behandlungsbeginn ab (Sweiger und Nichols 2010).

2.3.7 Metaphylaxe

Dem europäischen Reglement zufolge versteht man unter Metaphylaxe die Verabreichung pharmazeutischer Produkte zu einem Zeitpunkt, an dem sich die Erkrankung bereits in der Herde etabliert hat. Die Population befindet sich in einem Stadium, in dem einzelne Tiere erste Krankheitssymptome aufzeigen, ohne dass die Erkrankung klinisch offensichtlich ausgebrochen ist. Von symptomlosen Tieren ist anzunehmen, dass sie entweder bereits subklinisch erkrankt sind oder zumindest einem großen Risiko ausgesetzt sind, unter dem hohen Infektionsdruck, zu erkranken. Die Studie von White und Renter (2009) konnte aufzeigen, dass die Diagnose anhand der klinischen Symptomatik mit einer Sensitivität von 61,8% und einer Spezifität von 62,8% nicht sehr akkurat ist. Daher besteht unter solchen Umständen die Möglichkeit zur Behandlung klinisch unauffälliger Tiere, falls von den bereits erkrankten Tieren relevante Pathogene nachgewiesen werden konnten (Schwarz *et al.* 2001; BTK/ AGTAM 2010; Nickell und White 2010). Auf diese Weise wird das Problem umgangen, dass eine gewisse Anzahl der Tiere, die sich mit den respironoziven Pathogenen auseinandersetzen und subklinisch oder klinisch erkranken, übersehen und demzufolge nicht adäquat behandelt werden. Die Entscheidung für eine Metaphylaxe basiert auf dem klinischen Erscheinungsbild der Tiere bei der Ankunft, derzeitiger und erwarteter Morbidität und Mortalität, Appetenzverhalten und Körpertemperaturen sowie Effektivität der verfügbaren Produkte entsprechend der antimikrobiellen Sensitivität. Die Verabreichung der metaphylaktisch eingesetzten Antiinfektiva erfolgt entweder über die Injektion eines geeigneten Produktes am Tage der Einstellung oder über die Tränke, mit nachfolgend aufgeführten Risiken:

- Begünstigung von Resistenzentwicklung bzw. Selektion resistenter Erreger
- Inhomogene Wirkstoffverteilung im Futter
- Inkompatibilität mit Futterkomponenten
- Schlechte Wasserlöslichkeit
- Inappetenz/ Anorexie erkrankter Tiere ist mit insuffizienter Wirkstoffaufnahme assoziiert

(Schwarz *et al.* 2001). Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika ist in der Bundesrepublik Deutschland verboten (BTK/AGTAM 2010).

2.3.8 Immunprophylaxe

Aufgrund der Tatsache, dass maternale Antikörper die Plazentarschranke des Rindes (*Plazenta syndesmochorialis*) nicht überwinden und die Immunglobulinproduktion im neugeborenen Kalb nur langsam anläuft, ist eine adäquate Versorgung mit Kolostrum essentiell für die Ausbildung einer belastbaren Immunität. Die Schutzfunktion der maternalen Antikörper hält mitunter bis zu einem halben Jahr an und kann durch die Interaktion mit parenteralen Schutzimpfungen deren Wirksamkeit abschwächen oder verhindern (Kaske und Kunz 2007; Woolums 2007). Die intranasale Applikation von Lebendvakzinen scheint zumindest partiell die potentielle Inaktivierung des Impfantigens durch maternale Antikörper zu umgehen (Ames 1997; Stein 2007). Jüngere Studienergebnisse konnten zeigen, dass das Immunsystem trotz der Präsenz einer maternalen Immunität im Rahmen der Aktivierung von T-Zellen zu einer effektiven Reaktion auf eine parenterale Immunisierung befähigt ist (Platt *et al.* 2009; van der Sluijs *et al.* 2010). Der Einsatz von Muttervakzinen erfolgt an trockenstehenden Rindern ein- bis zweimal ante partum mit einem inaktivierten Impfstoff. Diese Methode der Immunisierung ist jedoch nur dann von Nutzen, wenn das Bestandsproblem wirklich auf den Erreger zurückzuführen ist, gegen den geimpft wird. Zudem muss eine optimale Kolostrumversorgung gewährleistet sein, um den Immunglobulinspiegel der Kälber signifikant zu erhöhen (Makoschey *et al.* 2012). Generell kann kein Impfstoff das komplexe Erregerspektrum des BRDC abdecken (Kaske und Kunz 2007). Die Anwendung modifizierter Lebendvirusvakzinen kann die Virusausscheidung und das Risiko klinisch an BRD zu erkranken deutlich mindern. Gebräuchlich ist der Einsatz von Kombinationsvakzinen. Vakzinen zur Kontrolle bakterieller Infektionen zeigen dagegen unter Feldbedingungen unterschiedliche Resultate (Stokka 2010; Ewers und Wieler 2011). Eine gute Immunprophylaxe kann schlechte Umweltbedingungen nicht ausgleichen.

2.4 Die Akute Phase Reaktion

2.4.1 Geschichtlicher Überblick

Der Begriff „akute Phase“ trat 1941 erstmalig bei der Beschreibung von Serum auf, dass von Patienten mit febrilen infektiösen Erkrankungen stammte und ein APP, das C-reaktive Protein (CRP), enthielt (Abernethy und Avery 1941; MacLeod und Avery 1941). Miller und Kollegen kamen 1951 zu der Erkenntnis, dass die Leber das Hauptorgan für die Synthese der APP darstellt. Heutzutage wird die Akute Phase Reaktion als dynamischer Prozess angesehen, bei dem lokale und systemische Veränderungen eine frühzeitige unspezifische Abwehr gewährleisten, bevor das spezifische Immunsystem eingreift (Petersen *et al.* 2004).

2.4.2 Die Akute Phase Reaktion

Die Akute Phase Reaktion (APR) ist die frühzeitige, sofort einsetzende komplexe Reaktion des unspezifischen angeborenen Abwehrsystems des Wirtes auf lokale oder systemische Störungen der Homöostase (Heinrich *et al.* 1990; Baumann und Gaudie 1994; Godson *et al.* 1996; Suffredini *et al.* 1999; Petersen *et al.* 2004; Gruys *et al.* 2005). Ziel dieser Reaktion des Immunsystems ist es, eine fortschreitende Schädigung des Organismus bzw. des Gewebes abzuwehren und den Heilungsprozess einzuleiten. In diesem Sinne werden Erreger isoliert, opsoniert und anschließend eliminiert, um das physiologische Gleichgewicht wieder herzustellen (Kushner 1982; Baumann und Gaudie 1994; Suffredini *et al.* 1999; Gruys *et al.* 2005). Während der APR kommt es innerhalb weniger Stunden zu mehr oder weniger starken Abweichungen der im Plasma zirkulierenden Proteine von ihren Basalkonzentrationen. Die Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser APP beruht auf einer stimulierten Mehrproduktion durch die Leber (Godson *et al.* 1996; Petersen *et al.* 2004; Gruys *et al.* 2005).

2.4.3 Initiierende Faktoren und Verlauf der Akuten Phase Reaktion

Faktoren, welche das homöostatische Gleichgewicht stören und somit als Auslöser der APR fungieren sind u.a. bakterielle und virale Infektionen, immunologische Störungen, Neoplasien, Traumata, Knochenfrakturen, Gewebeinfarkte, Verbrennungen sowie der Geburtsvorgang (Kushner 1982; Eckersall und Conner 1988; Heinrich *et al.* 1990; Baumann und Gaudie 1994; Kushner und Rzewnicki 1994; Mackiewicz 1997; Heegaard *et al.* 2000). Trotz der vielfältigen Einflüsse, die eine APR initiieren können, läuft sie dennoch nach einem relativ konstanten Muster ab. Anfänglich konzentriert sich die APR auf den Bereich der Gewebeschädigung und zielt darauf ab, die Ausweitung des bereits entstandenen Gewebeschadens zu verhindern.

In diesem Zusammenhang wird mittels Thrombozytenaggregation die Blutgerinnung eingeleitet, es werden Noxen isoliert und beseitigt sowie Reparaturmechanismen in Gang gesetzt, welche die Rückkehr zum Normalzustand ermöglichen. Zudem kommt es zur Weitstellung und gesteigerten Permeabilität der Gefäße sowie zu einer Ansammlung von Leukozyten, wobei Monozyten und Makrophagen für die APR die bedeutendste Rolle einnehmen. Nach Aktivierung sind Leukozyten und Stromazellen zur Synthese von Zytokinen befähigt. Schließlich mündet die lokale Entzündungsreaktion, durch die Interaktion der Zytokine mit Rezeptoren verschiedener Zielzellen, in einer Immunantwort, die den gesamten Organismus einbezieht (Kushner 1982; Heinrich *et al.* 1990; Baumann und Gauldie 1994; Godson *et al.* 1996; Orro 2008). Systemische Veränderungen finden auf zahlreichen Ebenen statt und umfassen:

❖ **neuroendokrine Ebene**

- Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und veränderte Synthese bestimmter endokriner Hormone: Adrenocorticotropes Hormon, GC, Catecholamine, Insulin, Glucagon, Wachstumshormone, Thyreotropin, Tyroxin, Vasopressin und Aldosteron
- Inappetenz/ reduzierte Futteraufnahme
- Endogene Pyrogene (IL-1, IL-6, TNF α , INF γ) vermitteln eine Temperatur-Sollwert-Verschiebung im Hypothalamus

❖ **hämatologische Ebene**

- Verminderte Erythropoese, Leukozytose, Thrombozytose, Aktivierung des Gerinnungssystems

❖ **immunologische Ebene**

- Aktivierung des Komplementsystems

❖ **metabolische Ebene**

- Charakteristische Veränderungen im Leberstoffwechsel mit Produktion der APP
- Veränderungen im Lipid-, Protein- (Katabolismus von Muskelzellprotein; negative Stickstoffbilanz) und Glucosestoffwechsel (gesteigerte Gluconeogenese)

Klinische Anzeichen, welche die umfangreichen systemischen Veränderungen reflektieren, umfassen Fieber, Depression, Somnolenz und Anorexie (Kushner 1982; Heinrich *et al.* 1990; Kushner und Mackiewicz 1993; Baumann und Gauldie 1994; Kushner und Rzewnicki 1994; Steel und Whitehead 1994; Godson *et al.* 1996; Horadagoda *et al.* 1999; Suffredini *et al.* 1999; Gruys *et al.* 2005; Orro 2008).

2.4.4 Bedeutung der Zytokine

Zytokine sind Polypeptidhormone, die als Botenstoffe zwischen dem Ort der lokalen Gewebeschädigung und der sich anschließenden systemischen Reaktion vermitteln. Diese Mediatoren bilden ein komplexes Netzwerk zur Regulation der Genexpression der APP in den Hepatozyten (Kushner und Rzewnicki 1994; Mackiewicz 1997; Petersen *et al.* 2004).

2.4.5 Akute Phase Proteine

Akute Phase Proteine (APP) sind definiert als Plasmaproteine, deren Serumkonzentrationen im Zusammenhang mit infektiösen oder entzündlichen Vorgängen um mehr als 25 Prozent nach oben oder unten vom Basiswert abweichen (Kushner 1982; Orro 2008). Die Gesamtheit aller APP stellt eine sehr heterogene Gruppe dar, wobei unter Normalbedingungen einige APP konstitutiv produziert werden (z.B. Fb, bovines CRP) und andere APP hingegen sehr geringe Basiskonzentrationen aufweisen (z.B. Haptoglobin) (Horadagoda *et al.* 1999; Heegaard *et al.* 2000; Orro 2008). Während der APR sind Abweichungen in der Zusammensetzung und dem Gehalt der APP im Vergleich zu deren Basiswerten messbar. Ursächlich ist eine, durch Zytokine stimulierte, veränderte Genexpression von Plasmaproteinen in den Hepatozyten (Kushner 1982; Steel und Whitehead 1994). Obwohl das Gros der APP in den Hepatozyten synthetisiert wird, sind auch andere Zelltypen, einschließlich Monozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Adipozyten zur Synthese von APP befähigt (Steel und Whitehead 1994). Die Serumproteine können entsprechend dem Ausmaß des Anstiegs bzw. Abfalls ihrer Serumkonzentration in positive und negative APP eingeteilt werden (Kushner und Rzewnicki 1994; Petersen *et al.* 2004). In die Gruppe der positiven APP des Rindes gehören Haptoglobin, Serum-Amyloid-A (SAA), C-reactives Protein (CRP), bovines α 1-acid Glykoprotein (AGP), Fibrinogen (Fb), Coeruloplasmin und α 1-Proteinase Inhibitor (Kushner 1982; Heinrich *et al.* 1990; Godson *et al.* 1996; Petersen *et al.* 2004; Gruys *et al.* 2005). Abhängig vom jeweiligen Plasmaprotein können die Serumkonzentrationen während der APR einen geringfügigen Anstieg (um maximal das 1,5 bis 2 fache (Fb)), einen moderaten Anstieg (um das 2 bis 10 fache (AGP, SAA)) oder einen starken Anstieg (>10 bis zu 1000 fach (Hp)) ihrer Basiskonzentrationen erfahren (Kushner 1982; Horadagoda *et al.* 1999; Heegaard *et al.* 2000; Petersen *et al.* 2004; Orro 2008). Die gesteigerte Produktion der positiven APP geht einher mit einer verminderten Synthese der normalen Blutproteine, wie Albumin, Transferrin, Cortisol bindendes Protein und Retinol bindendes Protein, welche demzufolge mit sinkenden Serumkonzentrationen auf entzündliche Stimuli reagieren und somit die negativen APP repräsentieren (Kushner 1982; Heinrich *et al.* 1990; Kushner und Rzewnicki 1994; Steel und Whitehead 1994; Gruys *et al.* 2005; Orro 2008).

2.4.5.1 Biologische Funktion der Akute Phase Proteine

Der Wirkungsbereich der APP ist sehr vielfältig und beinhaltet die Bindung und Opsonierung von Mikroorganismen und ihren Produkten, die Neutralisation proteolytischer Enzyme, die Aktivierung von Komplement und die Modulation phagozytischer Zellen ebenso wie Schutzfunktionen gegenüber Endotoxämie und septischen Schock (Petersen *et al.* 2004; Gruys *et al.* 2005; Orro 2008).

2.4.5.1.1 Zeitlicher Bezug zum Entzündungsgeschehen

Innerhalb von vier Stunden auf den Entzündungsstimulus reagieren die sogenannten „first line APP“, dazu gehören SAA und CRP, mit einem drastischen Anstieg ihrer Serumkonzentration und erreichen danach schnell wieder ihre Ausgangswerte. Die primäre Induktion dieser Plasmaproteine erfolgt durch IL-1 Typ Zytokine (Kushner 1982; Heegaard *et al.* 2000; Petersen *et al.* 2004). „Second line APP“ (Haptoglobin) werden primär durch IL-6 Typ Zytokine induziert und reagieren mit einem verzögerten Anstieg ihrer Serumkonzentration, bleiben jedoch auch deutlich länger, für bis zu zwei Wochen, erhöht (Horadagoda *et al.* 1994; Petersen *et al.* 2004). Maximalwerte für APP lassen sich im Allgemeinen innerhalb der ersten 24-48 auf die auslösende Noxe folgenden Stunden bestimmen.

Die Beseitigung des auslösenden Stimulus, einsetzende Heilungsvorgänge sowie negative Rückkopplungsmechanismen resultieren in einem Rückgang der Serumkonzentration der APP zu ihren Basiskonzentrationen, der generell vier bis sieben Tage nach dem initialen Ereignis zu vermerken ist (Petersen *et al.* 2004). Chronische Entzündungen können als fortlaufende Serie separater Entzündungsreize angesehen werden und resultieren in einem erhöhten Level der APP. Trotzdem erreichen die gemessenen Werte nicht jene bei akuten Infektionen oder Entzündungen (Horadagoda *et al.* 1999; Petersen *et al.* 2004).

2.4.5.2 Speziesunterschiede

Es bestehen starke speziesspezifische Differenzen bezüglich der Basiskonzentration einzelner APP sowie hinsichtlich der Abweichung ihrer Serumkonzentrationen vom Basalwert nach Einwirkung einer initialen Noxe (Kushner 1982; Eckersall und Conner 1988; Heinrich *et al.* 1990; Eckersall 1995; Mackiewicz 1997; Horadagoda *et al.* 1999; Petersen *et al.* 2004). Eine Ausnahme bildet Albumin, welches in allen untersuchten Säugerarten mit einem Abfall von 10-30% reagiert (Petersen *et al.* 2004). Beim Wiederkäuer ist Haptoglobin das bedeutendste Akute Phase Protein. Das CRP hingegen kommt beim Rind physiologisch im Plasma vor und reagiert nicht als APP (Eckersall 1995; Horadagoda *et al.* 1999; Kaepke 2002).

2.4.5.3 Haptoglobin

Haptoglobin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 125 kDa (Petersen *et al.* 2004). Strukturell bildet Haptoglobin ein Tetramer aus 4 Ketten, die über Disulfidbrücken verbunden sind. Im Rinderserum ist Haptoglobin mit Albumin zum Polymer assoziiert (Eckersall und Conner 1990; Morimatsu *et al.* 1991; Godson *et al.* 1996). Haptoglobin ist unter physiologischen Bedingungen nicht oder nur in sehr geringen Mengen im Plasma der Rinder nachweisbar. Plasmakonzentrationen bis maximal 0,1 mg/ml werden als physiologisch angesehen. Geschlecht, Alter, Trächtigkeit oder Milchleistung scheinen sich nicht nennenswert auf den Haptoglobingehalt im Plasma gesunder Tiere auszuwirken. Während der APR wird es vermehrt gebildet, wobei ungefähr 24 Stunden post inflammationem ein drastischer Konzentrationsanstieg erfolgt (Godson *et al.* 1996; Kaepke 2002). Die Serumkonzentration kann auf das 50 bis 1000 fache des Ausgangswertes ansteigen (Heegaard *et al.* 2000; Orro 2008).

2.4.5.3.1 Biologische Funktion des Haptoglobins

Dem Haptoglobin werden viele Funktionen zugesprochen, wobei die Bindung von freiem Hämoglobin, welches aus zerstörten Erythrozyten freigesetzt wird, die größte Bedeutung besitzt. Daraus resultiert eine eingeschränkte Eisenverfügbarkeit, die sich hemmend auf das Bakterienwachstum auswirkt (Bullen 1981; Horadagoda *et al.* 1999; Petersen *et al.* 2004). Die Haptoglobin-Hämoglobin-Bindung ist sehr stabil und bietet dem Organismus sowohl Schutz vor dem schädlichen Einfluss freien Eisens, als auch vor Eisenverlusten (Laurell und Nyman 1957; Keene und Jandl 1965; Petersen *et al.* 2004). Hämoglobin wird erst dann renal ausgeschieden, wenn die Bindungskapazität des Haptoglobins für freies Hämoglobin erschöpft ist (Laurell und Nyman 1957). Dem Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex dient das Retikuloendotheliale System als Leitschiene für den Transport zur Leber, wo folglich der Abbau in den Kupffer'schen Sternzellen erfolgt (Petersen *et al.* 2004). Erhöhte Werte an freiem Hämoglobin, beispielsweise im Falle einer massiven Hämolyse bei der Babesiose, gehen mit sinkenden Konzentrationen von freiem Haptoglobin, bzw. mit dessen vollständigen Verschwinden aus der Zirkulation einher (Bremner 1964; Petersen *et al.* 2004; Gruys *et al.* 2005). Weitere Funktionen von Haptoglobin umfassen die Stimulation der Angiogenese (Cid *et al.* 1993) und immunmodulatorische Eigenschaften (Murata und Miyamoto 1993). Letztere beinhalten die Hemmung des oxidativen Burst bei spezifischer Bindung mit neutrophilen Granulozyten (Oh *et al.* 1990; Kushner und Rzewnicki 1994). Eine eingeschränkte Granulozytenfunktion scheint insofern für den Wirt nützlich zu sein, als die späte Entzündungsantwort, die sich negativ auf den Wirt auswirken kann, abgeschwächt wird (Orro 2008).

3 Material und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein Datensatz ausgewertet, der anlässlich einer klinischen Arzneimittelprüfung generiert worden war. Die Datenerhebung geschah gemäß VICH guideline 9 "Good Clinical Practice". Die Studienbedingungen unterlagen standardisierten Anforderungen. Von den zuständigen Veterinärbehörden lag für das Vorhaben, welches unter dem Geschäftszeichen 23-2347-A-3-1-2012 geführt wird, eine Erlaubnis vor. Tiere wurden, sobald sie im Vorfeld festgelegte Einschlusskriterien erfüllten (vgl. Kapitel 3.3.1), einer standardisierten Probennahme unterzogen und einem Untersuchungsprotokoll folgend drei Wochen lang beobachtet.

3.1 Der landwirtschaftliche Betrieb

Die Studie wurde in zwei örtlich getrennten Betriebseinheiten eines Rinderhaltenden landwirtschaftlichen Betriebes, angesiedelt im Landkreis Potsdam-Mittelmark im Bundesland Brandenburg – im Zeitraum von Oktober 2010 bis März 2011 unter Einhaltung der rechtlichen Vorschriften nach § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes mit Genehmigung durch die zuständige Behörde in Frankfurt an der Oder durchgeführt. Der landwirtschaftliche Betrieb umfasste die folgenden Bereiche:

- ❖ Die spezialisierte Kälberaufzucht für den eigenen Betrieb und andere Milchproduzenten. Dieser Bereich umfasste circa 1000 Kälber, vornehmlich der Rasse Holstein-Friesian
- ❖ Die eigene Milchkuhhaltung schloss circa 350 weibliche Milchrinder ein, welche ebenso vorrangig der Rasse Holstein-Friesian angehörten.

Für die Aufzucht wurden im Untersuchungszeitraum Kälber aus fünf verschiedenen, vertraglich gebundenen Milchkuhhaltungen der Umgebung sowie aus eigener Reproduktion bezogen. Abholung und Transport dieser Kälber erfolgte ab einem Alter von 14 Tagen mit einem betriebseigenen Fahrzeug. Alle zwei Wochen wurden etwa 40 neue Kälber in den Jungtierstall eingestallt. Dabei erfolgte die Belegung der beiden Kälberställe alternierend, so dass jeder Kälberstall alle vier Wochen neue Kälber erhielt. Die neu eingestellten Tiere wurden nach der Ankunft auf zwei Buchten aufgeteilt, so dass die Gruppengröße circa 20 Tiere umfasste. In den auf die Einstallung folgenden 16 bis 20 Wochen wurden die Kälber innerhalb desselben Stallgebäudes umgestallt und anschließend zur weiteren Aufzucht in ein anderes Stallgebäude verbracht. Nach erfolgreicher Besamung erfolgte im siebten Trächtigkeitsmonat die Rückveräußerung der Färsen an ihre Herkunftsbetriebe.

3.1.1 Stallanlage

Insgesamt umfasste der Betrieb zehn Stalleinheiten, wovon zwei Ställe zur Kälberaufzucht genutzt wurden. Beide Kälberställe umfassten je 200 Tierplätze und beherbergten Kälber im Alter zwischen zwei Wochen und fünf Monaten. Die Studie beschränkte sich ausschließlich auf Kälber der jüngeren Tiergruppe.

Bezüglich ihrer Abmessungen und ihrer Ausstattung waren beide Stallanlagen ähnlich strukturiert:

- ❖ Kälberstallanlage 1: 70 m x 12 m (Länge x Breite)
- ❖ Kälberstallanlage 2: 52 m x 15 m (Länge x Breite)

Bei den Ställen handelte es sich um Warmställe (Warmstall Typ L201). Es erfolgte keine Zwangsbelüftung zur Temperatur- oder Lüftungssteuerung. Der Luftaustausch erfolgte nur durch Tore an beiden Längsseiten der Gebäude sowie durch die seitlich angebrachten Fenster. Zentral verlief ein Futtergang, welcher den Stall in zwei Abteilungen zu je vier Buchten à 20 Tiere aufteilte. Eine Abgrenzung der Buchten erfolgte durch Metallgatter mit daran befestigten Gummimatten. Dadurch wurde der direkte Kontakt zwischen Kälbern verschiedener Buchten weitgehend, jedoch nicht vollständig, unterbunden. Das Einstreumaterial beider Kälberställe war Stroh, welches im wöchentlichen Abstand erneuert wurde. Im Intervall von vier Wochen wurden die Kälber umgestallt, wodurch jeweils zwei Buchten frei wurden. Diese wurden desinfiziert und standen dann im Regelfall zwei Wochen lang leer. Ein erneutes Einstreuen erfolgte unmittelbar vor dem Eintreffen neuer Kälber. Die Desinfektion erfolgte mit Ascarosteril AB (Kesla Pharma Wolfen GmbH; 06803 Bitterfeld-Wolfen).

- ❖ Komponente A: 2-Hydroxybiphenyl 300 g/kg
(Flüssigkeitskonzentrat, antiparasitäre Komponente)
- ❖ Komponente B: Peressigsäure und Wasserstoffperoxid

3.1.2 Fütterung

In beiden Versuchsanlagen erhielten die Kälber während des Studienzeitraumes Milchaustauscher (MAT) der Firma Sprayfo (Milchaustauscherfuttermittel für Aufzuchtkälber – Alleinfuttermittel, Sloten GmbH, 49342 Diepholz). Die Verabreichung erfolgte über Tränkautomaten Typ TAP1-CF1-38-M (Förster Technik GmbH, 78234 Engen), wobei jedes Tier anhand eines Transponders erkannt wurde und im Tagesverlauf das zuvor festgelegte Volumen an Milchaustauscher (MAT) abrufen konnte. Die Gesamttagesmenge an MAT war altersgebunden kalkuliert und im System gespeichert worden. Wurde das pro Einzelmahlzeit festgelegte Volumen MAT aufgenommen, so konnte erst nach einer zweistündigen Wartezeit ein erneuter Abruf erfolgen. Details zur Fütterung der Tiere sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2

Altersabhängiges Angebot an Milchaustauscher (Angabe in l) pro Tier während der Studie

Tag nach der Einstellung	maximale tägliche Abrufmenge [l]	maximale Abrufmenge pro Einzelmahlzeit [l]	Mindestabstand zwischen zwei Abrufen [h]
1 - 20	8	2	2
21 - 74	8 kontinuierlich auf 5 abfallend	1,5	2
75 - 94	5 kontinuierlich auf 1 abfallend	1,5	2
ab 95	0	-	-

Das eingesetzte Milchaustauschfuttermittel basierte auf Molkepulver mit einem Rohproteinanteil von 21% sowie einem Fettgehalt von 16,5%. Der Energiewert lag bei 17,5 MJ/kg. Im Kälberstall 1 erhielten die Kälber ab dem 31. Tag nach der Einstellung pasteurisierte Vollmilch, die mit einem Ergänzungsfuttermittel (Kalbi-Start Protect – Ergänzungsfuttermittel zur Biest- und Vollmilch für Aufzuchtkälber, H. Wilhelm Schaumann GmbH, 25421 Pinneberg) aufgewertet wurde. Die Vollmilch wurde mit einem MilchaufbereiterTM (UV Pure, GEA Farm Technologies GmbH, 59199 Bönen) behandelt. Das Ergänzungsfuttermittel enthielt 3,5% Laktose, 2,5% Rohprotein und einen Rohfettgehalt von 3,0%. Pro Liter Milch wurden zwei Gramm des Ergänzungsfuttermittels zugefügt. In Stall 2 erhielten die Kälber bis zum Zeitpunkt des Absetzens den MAT der Firma Sprayfo (Sloten GmbH, 49342 Diepholz). Beide Futtermittel (MAT und Vollmilch) wurden in Form einer Warmtränke mit einer Tränktemperatur von 40°C angeboten. 95 Tage nach der Einstellung wurden die Kälber abgesetzt. Jede Bucht war mit zwei Nippeltränken zur ad libitum Wasseraufnahme ausgestattet. Heu wurde ebenso zur freien Verfügung angeboten und zusätzlich Maissilage dem Alter und der Aufnahme entsprechend.

Weiterhin kam Mineralfutter (Vilomin® 11523 - Mineralfutter für Kälber; Deutsche Vilomix Tierernährung GmbH, 49434 Neuenkirchen-Vörden) im Umfang von 50 Gramm pro Tier und Tag mit folgender Zusammensetzung zum Einsatz:

- ❖ Calciumcarbonat (49,4%)
- ❖ Monocalciumphosphat, anorganisch (26,5%)
- ❖ Natriumchlorid (13%)
- ❖ Magnesiumoxid (3%)
- ❖ Zuckerrohrmelasse (2,5%)

Das entspricht 23% Calcium, 6% Phosphor, 5% Natrium, 2% Magnesium, 3,6% HCl-unlösliche Asche.

3.2 Versuchszeitraum

Studienbeginn war der 25.10.2010. Das letzte Studientier hat am 21.03.2011 die Studie beendet. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich somit auf die Herbst- und Wintermonate 2010/2011.

3.3 Tiere

In die Versuchsgruppe wurden weibliche, nicht geimpfte Kälber der Rasse Holstein-Friesian einbezogen, wenn diese vorher festgelegte Einschlusskriterien erfüllten (vgl. Kapitel 3.3.1) und keines der Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 3.3.2) auf sie zutraf.

3.3.1 Einschlusskriterien

Die folgenden Kriterien wurden für die Aufnahme der Tiere in die Studie angehalten:

- ⤴ Rektaltemperatur ≥ 40 °C **und**
- ⤴ abnormale Atmung (Respiratorischer Score ≥ 1) **und**
- ⤴ abnormaler klinischer Gesamteindruck (Habitus Score ≥ 1).

Eine detaillierte Darstellung des Einschlussprozedere findet sich in Kapitel 3.3.4. Die Zuordnung von Bewertungsnoten (Scores) zu Befunden ist Kapitel 3.3.4.1 zu entnehmen.

3.3.2 Ausschlusskriterien

Tiere, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

- ⤴ antibiotische oder entzündungshemmende Behandlung innerhalb der letzten 21 Tage vor Studienbeginn
- ⤴ schwer erkrankte oder moribunde Tiere, bei denen die Durchführung einer transtrachealen Lavage nicht zu verantworten war
- ⤴ Tiere mit zusätzlichen Erkrankungen wie z.B. Diarrhö, Nabelinfektionen, zentralnervöse Störungen oder Otitis

3.3.3 Kriterien für den Ausschluss nach Studienbeginn

Tiere, die bereits in die Studie einbezogen worden waren, wurden im Verlauf der Untersuchungen ausgeschlossen, wenn folgende Kriterien zutraten:


- ⤴ Verschlechterung des Allgemeinbefindens erfordert zusätzliche Behandlungsmaßnahmen
- ⤴ zusätzliche Erkrankung erfordert zusätzliche Behandlungsmaßnahmen
- ⤴ Nicht-Einhaltung des Protokolls
- ⤴ Einwand des Besitzers
- ⤴ andere Gründe (z.B. schwerwiegende unerwartete Ereignisse, starke Arzneimittelnebenwirkungen)

3.3.4 Tierbeobachtung

Am Morgen wurden die für den Studieneinschluss in Betracht kommende Gruppe Kälber zunächst aus der Entfernung (vom Futtertisch aus) beobachtet. Kälber, die über ein auffälliges Verhalten (Teilnahmslosigkeit, Absondern von der Gruppe) und/oder über eine erhöhte Atmungsfrequenz Aufmerksamkeit erregten, wurden klinisch untersucht (Rosenberger 1990). Sofern ein Tier die Einschlusskriterien erfüllte, erfolgte eine klinische Untersuchung, deren Ergebnisse mit Hilfe von Bewertungsnoten (Respiratorischer Score und Habitus Score) zusammengefasst wurden (siehe 3.3.4.1). Darüber hinaus wurden die Rektaltemperatur ermittelt und die Atmungsfrequenz bestimmt und im zugehörigen Befundbögen vermerkt. Abschließend wurde bei den restlichen Kälbern der Gruppe die Rektaltemperatur gemessen, um möglicherweise subklinisch erkrankte Kälber zu detektieren bzw. erkrankte Kälber auffindig zu machen, die aus verschiedenen Gründen (u.a. Milchaufnahme zum Zeitpunkt der adspektorischen Untersuchung, Schlaf) während der Beobachtung nicht aufgefallen waren. Im Anschluss an die Aufnahmeuntersuchung fand die Probenentnahme statt. Danach wurden die Tiere durch eine zweite Person, also nicht den Untersucher, behandelt. Am Einschlusstag erfolgten im Abstand von sechs Stunden zwei weitere klinische Untersuchungen. Wie in Tabelle 3 veranschaulicht, wurden die Studientiere auch an den folgenden zwei Studientagen dreimal täglich im circa sechsstündigen Abstand einer klinischen Untersuchung unterzogen. Im Zeitraum vom 3. bis zum 10. Tag der Studie erfolgte die klinische Untersuchung einmal täglich. An den Tagen 11 bis 20 wurden die Studientiere aus der Distanz beobachtet. Ergaben sich klinische Anzeichen für eine persistierende oder rezidivierende Atemwegserkrankung, wurde das betroffene Tier unmittelbar einer klinischen Untersuchung unterzogen. Am letzten Studientag (Tag 21) fand eine Abschlussuntersuchung statt.

Tabelle 3

Übersicht über die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen am Einzeltier im Zeitverlauf.



Studientag	0			1			2			3	4	5	6	7	8	9	10	21	Ex
Zeitpunkt	t ₀	6h	12h	24h	30h	36h	48h	54h	60h										
KGS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Wiegen	✓																	✓	
TTL	✓																		✓ ³⁾
Ak	✓																	✓	
Hp	✓			✓			✓			✓							✓	✓	
antibiotische Behandlung ¹⁾	✓																		
pathologische Untersuchung ²⁾																		✓	

Legende:

t₀ Einschluss in die Studie

Ex Ausschlusskriterien zutreffend

KGS Klinischer Gesamtscore

TTL transtracheale Lavage mit anschließender Kultivierung und Identifizierung bakterieller Pathogene des BRDC (*P. multocida*, *M. haemolytica*, *H. somni* und *M. bovis*)

Ak Serumproben wurden auf spezifische Antikörpertiter gerichtet gegen BHV-1, BPIV-3, BRSV, BVDV und *M. bovis* hin untersucht

Hp Haptoglobinbestimmung im Blutserum

¹⁾ einmalige Applikation eines Makrolidantibiotikums, nach klinischer Einschlussuntersuchung und Probennahme (Blut, TTL)

²⁾ pathologische Untersuchung, gemäß des Studienprotokolls für klinische Prüfungen, von sechs zufällig ausgewählten Tieren, die die Studie erfolgreich beendet hatten

³⁾ TTL, wenn der Grund für den Ausschluss eine persistierende oder rezidivierende Atemwegserkrankung war

3.3.4.1 Bewertungsschlüssel für die Befunde der klinischen Untersuchung

Tabelle 4 enthält die Bewertungsnoten für den klinischen Gesamteindruck (Habitus), für die Befunde ausgewählter Parameter der klinischen Untersuchung des Atmungstraktes und für die Bewertung von Atmungsfrequenz und Körperinnentemperatur gemäß des Codes für die „Good Clinical Praxis“ (GCP-Code), der bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln Anwendung findet. Durch Addition der Bewertungsnoten (Scores) für Habitus, Atmung, Atmungsfrequenz und Rektaltemperatur wurde am Ende der klinischen Untersuchung eine Gesamtnote, der klinische Gesamtscore (KGS), ermittelt. Eine Übersicht über die Originaldaten geben die Tabellen des Anhangs X1 bis X4. Wie in Tabelle 4 dargestellt, konnte jeder Teilbereich mit null bis drei Punkten bewertet werden, so dass rein rechnerisch ein klinischer Gesamtscore zwischen 0 und 12 Punkten erreicht werden konnte.

Tabelle 4

Bewertungsschlüssel für den klinischen Gesamteindruck (Habitus) und ausgewählte Befunde der klinischen Untersuchung des Atmungstraktes einschließlich Atmungsfrequenz und Körperinnentemperatur.

Bewertungsnote in Punkten	0	1	2	3
Habitus Score				
➤ Allgemeinverhalten	munter, aufmerksam	matt	matt, ausdruckslos	apathisch
➤ Körper-/Kopfhaltung	normal, Ohrenspiel	gesenkte Kopfhaltung	gesenkte Kopfhaltung	liegend
➤ Lokomotion	normal	ruht vermehrt oder steht isoliert	liegt bevorzugt	festliegend, unwillig aufzustehen
➤ Reaktion auf Umweltreize und Manipulation	reagiert	reagiert	Depression auch bei Manipulation offensichtlich	reagiert nicht
Respiratorischer Score				
➤ Nasen-/Augenausfluss	kein	gering, serös	moderat, mukös	stark, purulent
➤ Husten	nicht spontan, nicht auslösbar	selten spontan, auslösbar	gelegentlich spontan, auslösbar	häufig spontan, auslösbar
➤ Atmungsmuster/-geräusche	physiologisch	inspiratorisch verschärft	verschärft tracheobronchial / broncho-bronchiolär	rasselnd
➤ Dyspnoe	keine	leicht, inspiratorisch	moderat, gemischt	schwer, expiratorisch
➤ Körperhaltung	unauffällig	unauffällig	expiratorisches Stöhnen	expiratorisches Stöhnen; breitbeinige Körperhaltung mit gestrecktem Hals
Atmungsfrequenz [1/ Minute]	≤ 30	31 – 40	41 – 50	≥ 51
Rektaltemperatur [°C]	≤ 39,5	39,6 – 40,0	40,1 – 40,5	≥ 40,6

3.3.5 Ermittlung der Lebendmasse

Alle Studientiere wurden am Einschlusstag (t_0) mit einer Viehwaage (Stall 1: Fabrikat Tru Test – Cattle Platform – Design No. 26760, Stall 2: JW Baumann Waagenfabrikat Tiersheim/ Bayern – No. 14502K) gewogen (Tabelle 3). Die Wägegenauigkeit wurde wöchentlich anhand eines Standardgewichtes überprüft und dokumentiert.

3.3.6 Behandlung

Sofern die Randbedingungen für den Einschluss der Tiere in die Studie erfüllt waren, erfolgte die Probennahme und danach die Behandlung der Studientiere mit einem Makrolidantibiotikum. Dabei wurden die Vorschriften des Herstellers befolgt, wonach eine einmalige subkutane Injektion am Halsbereich kranial der linken Schulter erfolgte (Tabelle 3). Die Dosierung richtete sich nach einer vom Hersteller zur Verfügung gestellten Dosierungstabelle und der am Einschlusstag ermittelten Lebendmasse.

3.4 Gewinnung und Aufarbeitung von Probenmaterial

3.4.1 Transtracheale Lavage (TTL)

Bei jedem Studientier wurde am Einschlusstag eine TTL nach der von Heckert *et al.* (1997) beschriebenen Methode ausgeführt (Tabelle 3). Die Probenentnahme erfolgte am stehenden Kalb, das von einem Assistenten fixiert wurde. Die Punktionsstelle in der Medianen der ventralen Halsregion etwa handbreit aboral des Kehlkopfes, dort wo die Trachea unmittelbar unter der Haut palpirt werden kann, wurde durch subkutane Infiltration mit etwa 5 ml eines 2%-igen Lokalanaesthetikums (Procain, Procasel-2%[®], Selectavet; 83629 Weyarn-Holzolling) betäubt und chirurgisch vorbereitet. Daraufhin wurde die Trachea zwischen Daumen und Zeigefinger am Übergang vom mittleren zum unteren Drittel fixiert. Eine sterile Kanüle (13G, Länge: 7 cm, Vygon; 52070 Aachen), die Teil eines Kathetersets ausmachte (centracath 75 – Venenverweilkatheter, 14 G, Länge: 75cm, Vygon; 52070 Aachen) wurde zwischen zwei Trachealringen hindurch in das Lumen der Trachea eingebracht. Bei erfolgreichem Einbringen der Nadel in das Lumen der Luftröhre strömte Luft aus der Kanülenöffnung. Nun wurde der zugehörige sterile Kunststoffkatheter durch das Lumen der Kanüle lungenwärts in die Luftröhre vorgeschoben. Anschließend wurden mittels Kunststoffspritze circa 30 ml einer sterilen Kochsalzlösung (Isotonische Natriumchlorid-Lösung[®] (500ml), Selectavet; 83629 Weyarn-Holzolling) durch den Katheter injiziert und die Flüssigkeit - bevorzugt nachdem Hustenstöße erfolgt waren, die anzeigen, dass die Flüssigkeit die Rezeptoren an der Bifurcatio tracheae erreicht hatte – zurückgewonnen. Daraufhin wurden Kanüle und Katheter gemeinsam zurückgezogen um ein Abschneiden des Kunststoffkatheters durch die scharfe Kanüle zu vermeiden.

Sofern Tiere aufgrund persistierender oder rezidivierender respiratorischer Symptome eines Antibiotikawechsels bedurften, wurden diese aus der Studie ausgeschlossen. Jedoch wurde eine erneute Probenentnahme durchgeführt, sofern es der Gesundheitszustand der Tiere zuließ, deren Ergebnis im Rahmen dieser Studie berücksichtigt wurde.

❖ Lagerung und Versand

Das Probenmaterial wurde zur Aufbewahrung in ein steriles Kunststoffröhrchen verbracht. Die Röhrchen wurden mit einem Deckel verschlossen und mit Datum, Fallnummer und Studiennummer beschriftet und bis zum Versand bei 4°C in einem Kühlfach gelagert. Die Probenröhrchen wurden innerhalb von 24 Stunden einem spezialisierten Labor (Synlab. Vet Labor, Leipzig) mittels Kurierdienst zugestellt. Das Labor ist zertifiziert gemäß DIN EN ISO/IEC 17025:2005.

❖ Bakteriologische Untersuchung

Die bakteriologische Untersuchung der transtrachealen Lavageflüssigkeit beinhaltete die Kultivierung und Identifizierung der Mikroorganismen, unter besonderer Berücksichtigung der am BRDC beteiligten Erreger (*P. multocida*, *M. haemolytica*, *H. somni* und *M. bovis*) nach Standardmethoden.

3.4.2 Serumproben

❖ Blutentnahme

Blutproben wurden wie in Tabelle 3 dargestellt an den Tagen 0, 1, 2, 3, 10 und 21 entnommen. Dazu wurden die Studientiere in Fressgittern fixiert und ca. 8 ml Blut nach Punction aus der Vena jugularis in evakuierte Röhrchen ohne Zusatz (BD Vacutainer® SST™II Advance, Plus Blood Collection Tubes, BD Diagnostics; Heidelberg) gewonnen.

❖ Vorbereitung und Lagerung der Proben

Alle Vacutainer wurden sofort mit Datum, Fallnummer und Studiennummer beschriftet. Entsprechend der Vorschriften der GCP stand die Blutprobe vor dem Versand mindestens 10 Minuten aufrecht und wurde im Anschluss schnellstmöglich (innerhalb von 24 Stunden) in das Untersuchungslabor (Synlab. Vet Labor, Leipzig) transportiert und dort nach Standardmethoden untersucht.

❖ Probenanalyse

Am Tag 0 und 21 wurden von allen Tieren Serumproben auf Antikörper gegen BHV-1, BPIV-3, BRSV, BVDV und *M. bovis* untersucht (Tabelle 3). Die Analyse erfolgte mittels ELISA-Testkit (ELISA Respiratory kit, Bio-X-Diagnostics, Jemelle, Belgien) entsprechend der Angaben des Herstellers in einem spezialisierten Labor (Synlab. Vet Labor, Leipzig).

Es folgte die photometrische Bestimmung mit einem Spektralphotometer (ELISA-Reader Dynex) bei einer Wellenlänge von 450 nm. Die OD-Werte (optical density) wurden ermittelt, indem die OD-Werte der Negativkontrolle (Hintergrundrauschen) von den Messwerten subtrahiert wurden. Bei qualitativer Auswertung wurden alle Proben mit höherer Reaktivität als die der Negativkontrolle als reaktiv bezeichnet, und alle die darunter liegenden als nicht reaktiv bewertet. Je nach Höhe der berechneten OD, wurden die Messwerte Bereichen zunehmender Reaktivität zugeordnet (nicht reaktiv (---), Grenzbereich (--/+), schwach reaktiv (-/++), reaktiv (+++), stark reaktiv (++++), sehr stark reaktiv (+++++)), denen dann eine diagnostische Bedeutung zugeordnet wurde. Je höher die Reaktivität, desto höher die diagnostische Bedeutung (Tabelle 5). Ein Anstieg der OD-Werte in gepaarten Proben um zwei plus (++) wurde gemäß der Information des Untersuchungslabors als Serokonversion bewertet.

Tabelle 5

Bewertungsmaßstab für die Reaktivität von in Serumproben der Studentiere enthaltenen spezifischen Antikörpern (gerichtet gegen BRSV, BVDV, BHV-1, BPIV-3 und *M. bovis*). Die Ergebnisse beruhen auf der im jeweiligen ELISA für die Einzelprobe ermittelten Optischen Dichte (OD) abzüglich des OD-Wertes der Negativkontrolle (Synlab. Vet Labor, Leipzig).

Ergebnis	BRSV	BVDV	BHV-1	BPIV-3	<i>M. bovis</i>
negativ	< 17,39	< 11,88	< 15,37	< 16,35	< 31,10
+	< 45,65	< 41,82	< 57,96	< 46,12	< 97,28
++	< 73,91	< 71,76	< 100,54	< 75,88	< 163,45
+++	< 102,17	< 101,71	< 143,12	< 105,64	< 229,63
++++	< 130,43	< 131,65	< 185,70	< 135,40	< 295,80
+++++	≥ 130,43	≥ 131,65	≥ 185,70	≥ 135,40	≥ 295,80

3.4.3 Haptoglobinbestimmung

In Serumproben, die von den Studentieren an den Tagen 0 bis 3, 10 und 21 gewonnen wurden, wurden die Haptoglobinspiegel bestimmt (Tabelle 3). Die Bestimmung erfolgte mittels Haptoglobin Testkits (PhaseTMRange, BioRépair, Sinsheim). Das Testprinzip basiert auf der Tatsache, dass Haptoglobin mit Hämoglobin einen Komplex bildet und somit die Peroxidaseaktivität des Hämoglobins aufrecht erhält. Der Serumprobe werden definierte Mengen Hämoglobin- und Chromogenreagenz zugesetzt. Nach einer Inkubationsphase wird die Extinktion photometrisch bei einer Wellenlänge von 630 nm bestimmt. Der Haptoglobingehalt korreliert positiv mit der Peroxidaseaktivität, welche die Farbstoffbildung aus Chromogen katalysiert. Die Haptoglobinkonzentration im Serum wird anschließend unter Verwendung einer Haptoglobin-Standardkurve ermittelt.

3.4.4 Mikrobiologische Untersuchung von pneumonischem Lungengewebe

Von einem infolge einer Pneumonie verendeten Kalb wurde anlässlich der Sektion am Institut für Tierpathologie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin Material für die bakteriologische Untersuchung entnommen und bis zum Versand an das Labor (Synlab. Vet Labor, Leipzig) gekühlt aufbewahrt.

3.5 Tränkeaufnahme und zusätzliche antibiotische Behandlungen

Das Volumen des aufgenommenen MAT wurde für jedes Studientier, beginnend am Tag des Studieneinschlusses bis zum 21. Tag nach Aufnahme in die Studie, dokumentiert. Dazu wurden die Aufzeichnungen des automatischen Tränke-systems verwendet. Weiterhin wurde sowohl von Studientieren, die während des gesamten Beobachtungsintervalls in der Studie verblieben waren, als auch von Tieren, die im Studienverlauf ausgeschieden waren, die Anzahl zusätzlicher antibiotischer Behandlungen mit der Indikation "Erkrankung des Atmungstraktes" über einen Zeitraum von drei Monaten nach Einstellung anhand von Aufzeichnungen (Bestandsbuch) ermittelt.

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten wurde mit fachlicher Unterstützung des Institutes für Statistik des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin (Herr Lotz) sowie der Mitarbeiter des Friedrich-Loeffler-Institutes Jena (Frau Prof. Reinhold und Herr Dr. Diller) unter Nutzung des Software Pakets „Statistical Package for Social Sciences (SPSS für Mac, Version 19)“ durchgeführt. Die statistische Einheit war das einzelne Tier.

Um die Beziehungen zwischen den Ergebnissen der bakteriologischen Untersuchung, dem Behandlungserfolg und der Rezidivrate mit den Tierdaten (Alter bei Ankunft und am Einschlusstag der Studie, Körpermasse), klinischen Anzeichen, Haptoglobinkonzentrationen im Serum und der Milchaufnahme zu ermitteln, wurden nichtparametrische Tests für ungepaarte Stichproben angewandt, da nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden konnte.

Um den Verlauf der klinischen Ausprägung und der Haptoglobin-Serum-Konzentration nach einmaliger antibiotischer Behandlung zu verfolgen, wurden nichtparametrische Tests für gepaarte Stichproben verwendet.

Für alle statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$ als signifikant gesetzt. Das jeweils verwendete statistische Testverfahren sowie die zugehörigen Irrtumswahrscheinlichkeiten sind im Abschnitt Ergebnisse vermerkt.

4 Ergebnisse

4.1 Tiere

In die statistische Auswertung flossen Daten von 104 weiblichen Kälbern ein, welche die Einschlusskriterien der klinischen Studie (Rektaltemperatur $\geq 40^{\circ}\text{C}$ **und** Habitus Score ≥ 1 **und** Respiratorischer Score ≥ 1) erfüllten.

Das Alter der Kälber (N=104) zum Zeitpunkt der Ankunft im Aufzuchtbetrieb betrug 10 bis 38 Tage (Mittel $20 \pm 5,7$ (SD) Tage) (Abbildung 2).

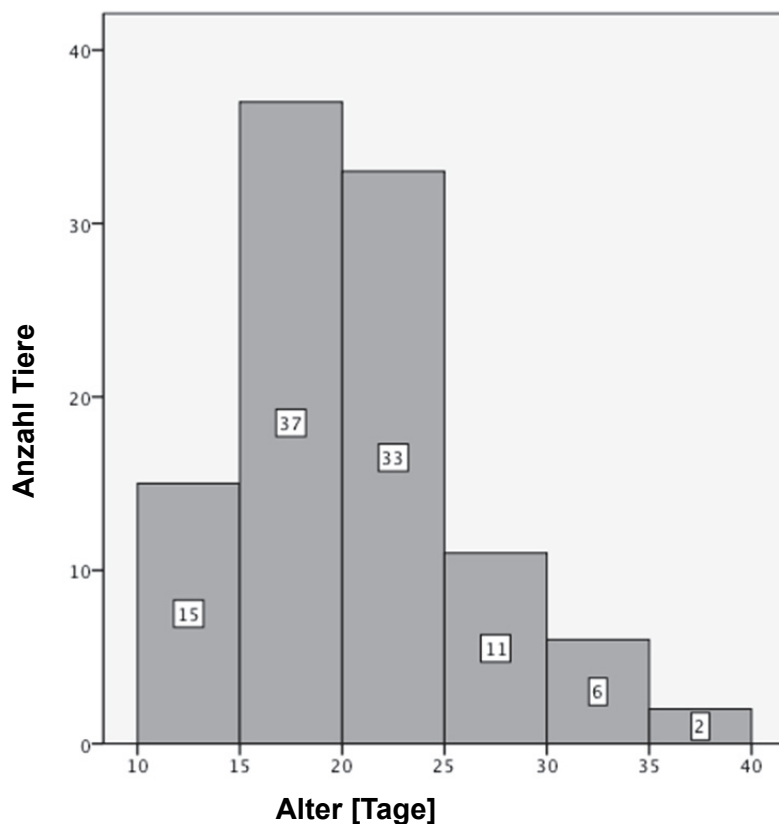


Abbildung 2

Alter der Kälber (in Tagen) bei Ankunft im Aufzuchtbetrieb (Einstellungsalter).

Bei Studieneinschluss (t_0) war das jüngste Kalb 12 Tage und das älteste Kalb 56 Tage alt (N=104). Im Mittel waren die Studienkälber $30,1 \pm 7,5$ (SD) Tage alt (Abbildung 3).

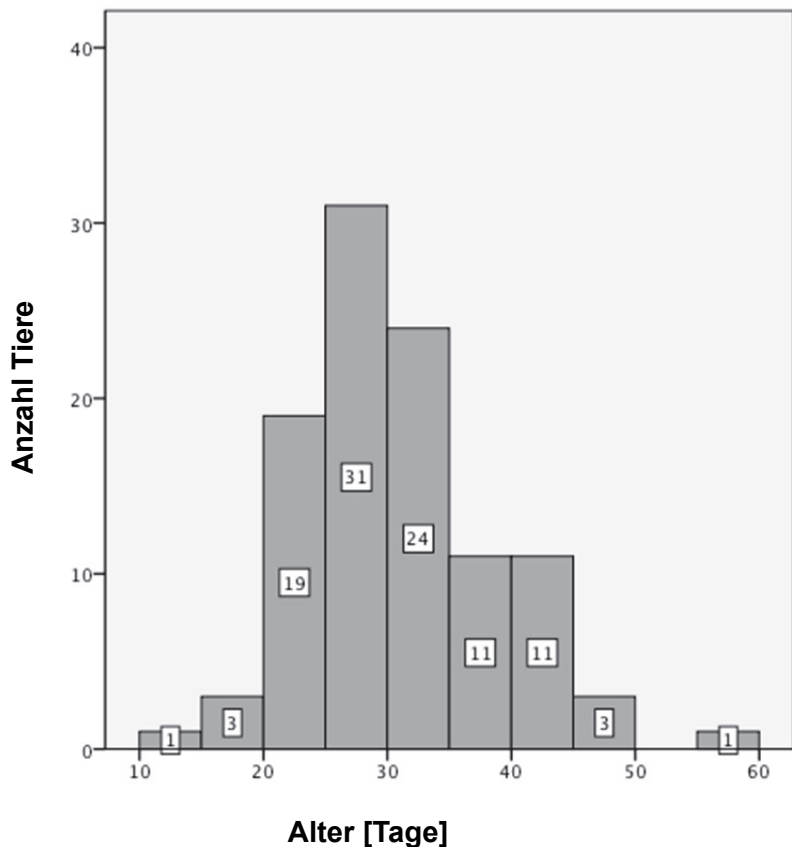


Abbildung 3

Alter der Kälber bei Einschluss in die Studie (Zeitpunkt t_0).

Das Zeitintervall zwischen dem Tag der Ankunft und dem Tag des Studieneinschlusses betrug minimal einen und maximal 28 Tage (N=104). Im Mittel lag die Zeitspanne bei $10,1 \pm 5,3$ (SD) Tagen (Abbildung 4).

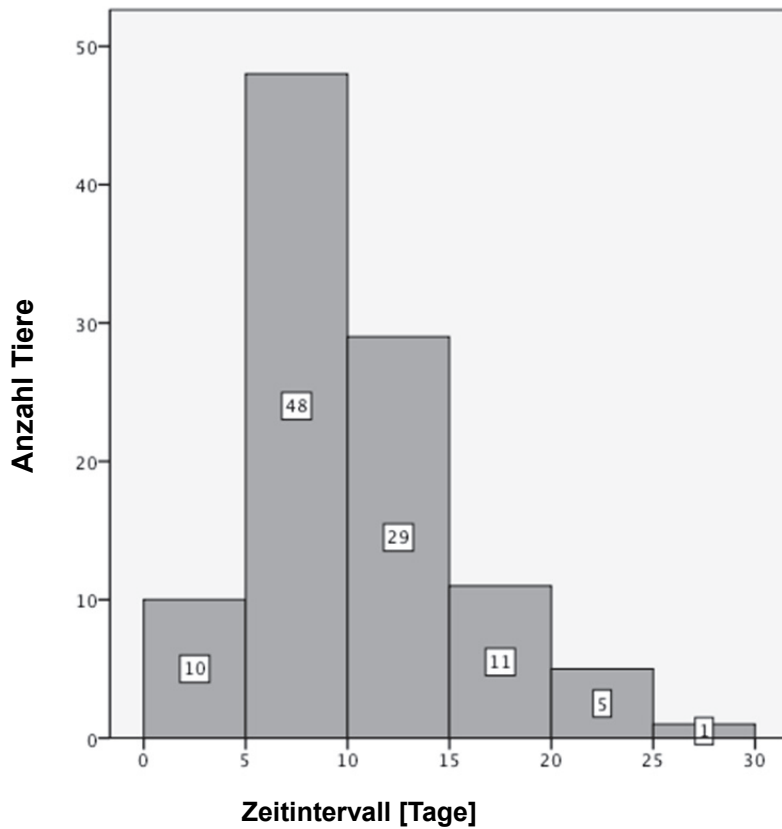


Abbildung 4

Darstellung über das Zeitintervall in Tagen von der Einstellung bis zum Studieneinschluss (Zeitpunkt t_0) (N=104).

4.2 Krankheitsverlauf

Bei 57,7% (60/104) der Studientiere trat nach einer einmaligen Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum die Genesung ein. Bei 32,7% (34/104) der Tiere war eine Nachbehandlung erforderlich, da die Symptome einer Atemwegserkrankung entweder persistierten oder rezidierten. Erkrankungen anderer Organsysteme wurden bei 9,6% (10/104) der Tiere konstatiert (Abbildung 5). Die Daten dieser Tiere wurden bis zum Tag des Ausschlusses in die Betrachtungen einbezogen.

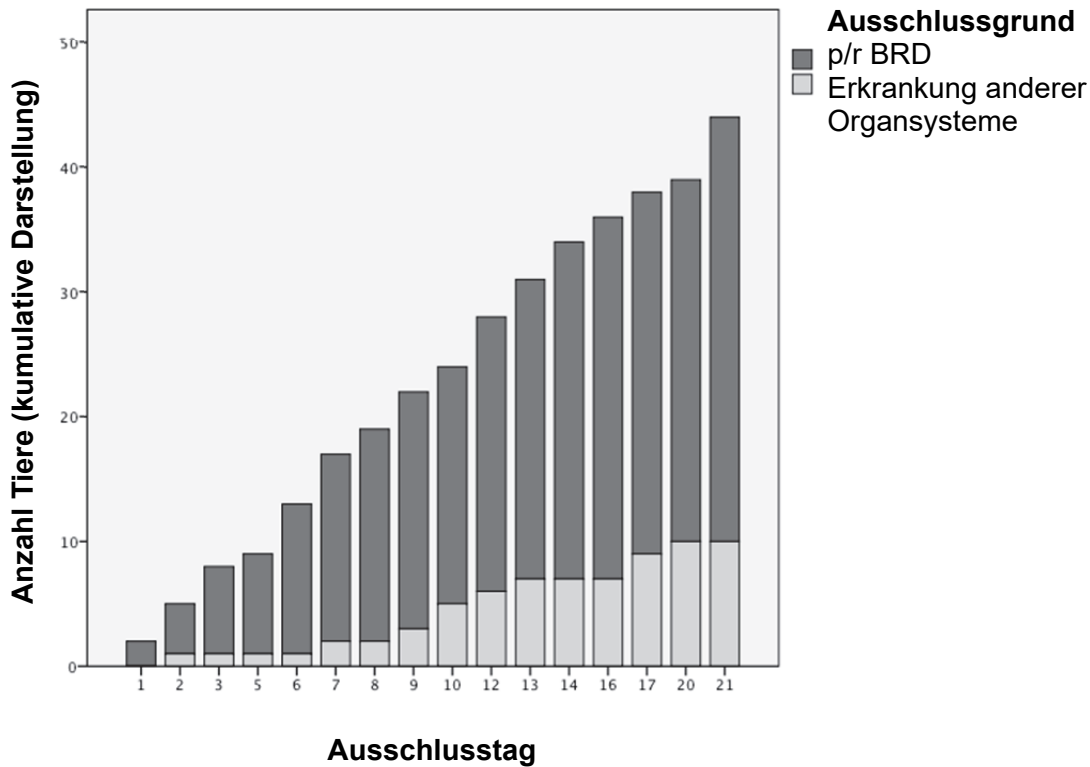


Abbildung 5

Kumulative Darstellung der Anzahl Tiere, die im Laufe des Beobachtungszeitraums aufgrund Zutreffen der Ausschlusskriterien aus der klinischen Studie ausgeschlossen wurden. Gründe für den Studienausschluss: persistierende oder rezidivierende Erkrankungen des Atmungstraktes (dunkle Säulen) oder Auftreten von Erkrankungen anderer Organsysteme (helle Säulen) (insgesamt 44 von 104 Studientieren).

Legende:

p/r BRD persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC

4.3 Todesfälle

Zwei Studientiere starben im Laufe des Beobachtungszeitraums. Ein Kalb verendete zehn Tage nach Studieneinschluss an den Folgen einer hochgradigen Bronchopneumonie. Dieses Tier wurde am Institut für Tierpathologie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität sezziert. Ein weiteres Kalb ist zwei Tage nach Studieneinschluss an den Folgen einer neonatalen Diarrhö perakut verendet. Dieses Tier wurde nicht sezziert.

4.4 Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die synoptische Bewertung ausgewählter Befunde der klinischen Untersuchung (Klinischer Gesamtscore) geschah durch die Addition der einzelnen Noten unter Zuhilfenahme eines Bewertungsschlüssels, der die Aspekte Habitus, Befunde am Atmungstrakt, Atmungsfrequenz und Rektaltemperatur einbezog. Die Tabellen des Anhangs X5 bis X8 geben Auskunft über die prozentuale Verteilung der Studientiere im Laufe des Beobachtungszeitraums über diese vier Bewertungsbereiche.

Bei Studieneinschluss (t_0) lag der Klinische Gesamtscore (KGS) zwischen 3 und 12. Im Beobachtungsintervall von 22 Tagen, nahm der KGS kontinuierlich ab ($P \leq 0,001$; Friedmans Zweifach-Rangvarianzanalyse verbundener Stichproben). Bereits sechs Stunden nach der Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum wurde für die Studientiere ein signifikant geringerer KGS ($P \leq 0,001$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben) ermittelt als vor der Behandlung. Die Änderung des KGS im Zeitverlauf ist Tabelle 6 zu entnehmen. Weiterhin ist aus dieser Tabelle ersichtlich, dass der geringste klinische Gesamtscore 24 Stunden nach der Behandlung bereits den Wert 0 annahm. Demzufolge waren die Parameter der klinischen Untersuchung, die nach dem Bewertungsschlüssel benotet wurden, bereits einen Tag nach Studieneinschluss bei einigen Kälbern ohne auffälligen Befund. Die Hälfte der Studientiere hatte vier Tage nach Erstbehandlung mit einem Makrolidantibiotikum einen KGS von 1.

Tabelle 6

Synoptische Bewertung der Befunde ausgewählter Aspekte der klinischen Untersuchung (Klinischer Gesamtscore) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Da laut Prokoll der klinischen Prüfung Kälber aus der laufenden Studie ausgeschlossen werden mussten, wenn vorher festgelegte Kriterien zutrafen, ändert sich der Umfang der Studienpopulation mit der Zeit.

Zeit nach Behandlung	N	Mittelwert des KGS	SD	X _{min}	Median des KGS	X _{max}	P*
t ₀	104	7,09	1,64	4	7	11	0,000
6h	104	6,32	2,18	2	6	12	
12h	104	5,30	2,25	1	5	11	0,000
24h	104	3,02	1,90	0	3	9	0,000
30h	103	3,34	2,15	1	3	11	0,014
36h	103	3,26	2,11	0	3	10	n.s.
48h	101	2,44	2,09	0	2	12	0,000
54h	99	2,49	1,87	0	2	8	n.s.
60h	99	2,49	2,03	0	2	9	n.s.
3d	99	2,21	2,02	0	2	9	0,038
4d	96	1,93	1,66	0	1	7	n.s.
5d	96	1,83	1,74	0	1	8	n.s.
6d	95	1,75	1,78	0	1	8	n.s.
7d	91	1,47	1,78	0	1	7	n.s.
8d	87	1,21	1,67	0	1	9	n.s.
9d	85	1,28	1,60	0	1	9	n.s.
10d	83	1,16	1,45	0	1	8	n.s.
21d	65	0,43	1,36	0	0	9	0,000

Legende:

N Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

P* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben - Analyse von zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Zeitpunkten

t₀ Einschluss in die Studie

n.s. nicht signifikant (P≥0,05)

Aus Tabelle 7 geht hervor, dass es zwischen 6 und 12 Stunden und insbesondere zwischen 12 und 24 Stunden nach Behandlung mit einem Antibiotikum zu einem signifikanten Abfall der Atmungsfrequenz kam ($P \leq 0,05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben).

Tabelle 7

Änderung der Atmungsfrequenz (1/min) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Dargestellt werden der prozentuale Anteil der Studientiere, deren Atmungsfrequenz innerhalb (Ref (in)) oder außerhalb (Ref (out)) des von Rosenberger (1990) genannten Referenzbereichs lag. Da laut Prokoll der klinischen Prüfung Kälber aus der laufenden Studie ausgeschlossen werden mussten, wenn vorher festgelegte Kriterien zutrafen, ändert sich der Umfang der Studienpopulation mit der Zeit.

Zeit nach Behandlung	N	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	Ref(in) [%]	Ref(out) [%]	P*
t ₀	104	32	41	52	63,5	36,5	n.s.
6h	104	32	41	52	63,5	36,5	
12h	104	32	40	44	76,0	24,0	0,014
24h	104	26,5	31	37,5	91,3	8,7	0,000
30h	103	28	32	40	84,5	15,5	0,001
36h	103	28	32	40	87,4	12,6	n.s.
48h	101	24	28	36	88,1	11,9	0,001
54h	99	24	30	40	86,9	13,1	0,009
60h	99	26	30	40	85,9	14,1	n.s.
3d	99	22	28	36	87,9	12,1	0,011
4d	96	24	28	36	87,5	12,5	n.s.
5d	96	24	28	35,5	90,6	9,4	n.s.
6d	95	24	28	32	92,6	7,4	0,006
7d	91	22	24	30	95,6	4,4	n.s.
8d	87	20	24	28	93,1	6,9	n.s.
9d	85	21	24	34	92,9	7,1	0,031
10d	83	20	24	32	94,0	6,0	n.s.
21d	65	20	24	28	98,5	1,5	0,024

Legende:

- N Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden
P* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben - Analyse von zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Zeitpunkten
t₀ Einschluss in die Studie
n.s. nicht signifikant ($P \geq 0,05$)
Ref(in) Anteil der Tiere [%], deren Atmungsfrequenz zu dem jeweiligen Zeitpunkt innerhalb des von Rosenberger angegebenen Referenzbereiches (30-45/min) lag
Ref(out) Anteil der Tiere [%], deren Atmungsfrequenz zu dem jeweiligen Zeitpunkt außerhalb des von Rosenberger angegebenen Referenzbereiches (30-45/min) lag

Die Rektaltemperatur fiel, wie in Tabelle 8 dargestellt, bereits innerhalb der ersten 6 Stunden nach Behandlung signifikant ab ($P \leq 0,001$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben).

Tabelle 8

Entwicklung der Körperinnentemperatur (Mittelwert und Median der Rektaltemperatur in °C) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Da laut Prokoll der klinischen Prüfung Kälber aus der laufenden Studie ausgeschlossen werden mussten, wenn vorher festgelegte Kriterien zutrafen, ändert sich der Umfang der Studienpopulation mit der Zeit.

Zeit nach Behandlung	N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
t ₀	104	40,29	0,30	40,1	40,2	40,4	0,000
6h	104	39,98	0,53	39,6	39,9	40,3	
12h	104	39,76	0,58	39,3	39,7	40,1	0,000
24h	104	39,13	0,55	38,8	39,1	39,5	0,000
30h	103	39,19	0,57	38,8	39,1	39,5	n.s.
36h	103	39,24	0,58	38,9	39,2	39,5	n.s.
48h	101	39,06	0,59	38,7	39,0	39,4	0,000
54h	99	39,03	0,47	38,7	39,0	39,4	n.s.
60h	99	39,08	0,47	38,7	39,1	39,4	n.s.
3d	99	38,97	0,50	38,6	38,9	39,3	0,023
4d	96	38,91	0,43	38,6	38,9	39,1	n.s.
5d	96	38,91	0,46	38,6	38,9	39,2	n.s.
6d	95	38,91	0,50	38,6	38,8	39,2	n.s.
7d	91	38,81	0,52	38,5	38,7	39,1	n.s.
8d	87	38,84	0,44	38,6	38,8	39,1	n.s.
9d	85	38,81	0,41	38,55	38,8	39,1	n.s.
10d	83	38,86	0,50	38,6	38,8	39,1	n.s.
21d	65	38,77	0,48	38,6	38,8	38,9	n.s.

Legende:

- N Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden
- P* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben - Analyse von zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Zeitpunkten
- t₀ Einschluss in die Studie
- n.s. nicht signifikant ($P \geq 0,05$)

4.5 Labordiagnostik

4.5.1 Ergebnisse der Transtrachealspülproben

4.5.1.1 Bakteriologische Untersuchungen zum Zeitpunkt t_0 (Studieneinschluss)

Sofern die Kälber die Einschlusskriterien erfüllten, wurde noch vor der Behandlung eine transtracheale Lavage durchgeführt. Die Rückgewinnungsrate der Spülflüssigkeit betrug zwischen 10 und 30% des ursprünglich eingebrachten Volumens. Aus der Spülflüssigkeit von 31,7% (33/104) der beprobten Tiere konnte *P. multocida* isoliert werden. Bei 18,3% (19/104) wurde *M. haemolytica* nachgewiesen und bei 1% (1/104) *H. somni*. *M. bovis* konnte mittels Kultivierung in keiner der Spülproben nachgewiesen werden. Bei 25% (26/104) der Tiere wurden weitere Bakterienarten isoliert, während aus 30,8% (32/104) der untersuchten Proben keine Bakterien isoliert werden konnten. Bei 6,7% (7/104) der Kälber wurde in der Spülflüssigkeit mehr als ein Bakterium nachgewiesen. Dabei wiesen sechs dieser sieben Studientiere eine Mischinfektion von *P. multocida* und *M. haemolytica* auf. Bei einem Kalb wurde *P. multocida* gemeinsam mit weiteren Bakterienarten isoliert (Abbildung 6).

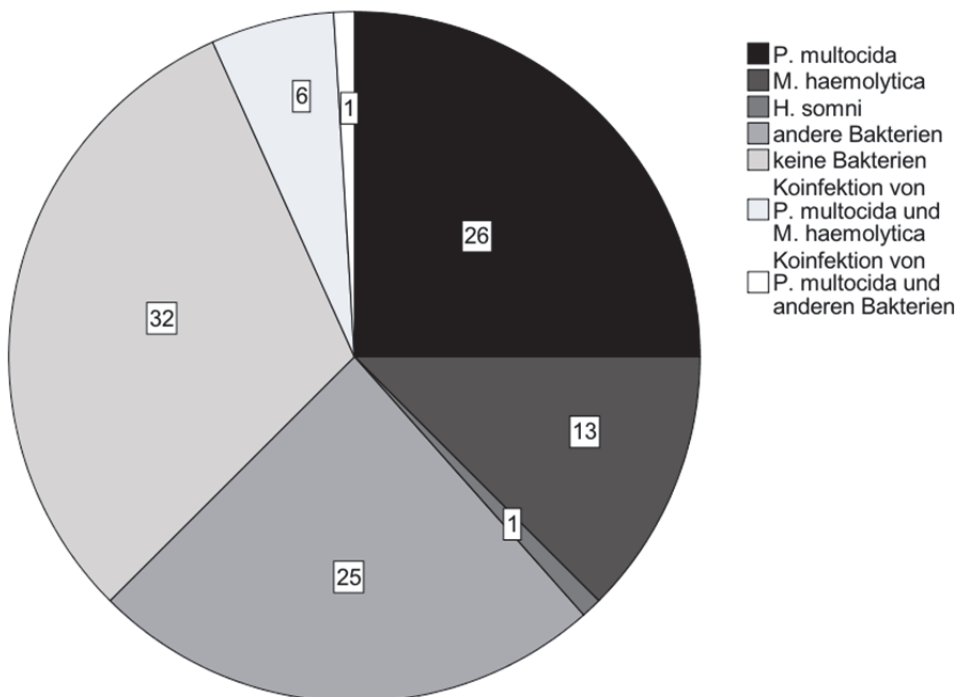


Abbildung 6

Darstellung der Ergebnisse der bakteriellen Untersuchung mittels transtrachealer Lavage am Tage des Einschlusses in die Studie (t_0) gewonnener Spülflüssigkeit bei 104 Kälbern.

4.5.1.2 Bakteriologische Untersuchung von Probenmaterial bei wiederholter TTL

Von den Kälbern, die aufgrund von persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (N=34), wurden 22 Tiere einer erneuten Spülprobe unterzogen. Aufgrund der Schwere der Erkrankung (z.B. Atemnot) verbot sich bei den übrigen 12 Tieren eine erneute Beprobung. Wie Abbildung 7 veranschaulicht, wurde bei 22 Kälbern in 7 Fällen *P. multocida*, bei einem dieser sieben Kälber zusätzlich *M. haemolytica*, nachgewiesen. In keinem Fall wurde *H. somni* isoliert oder *M. bovis* nachgewiesen. Aus dem Material von fünf Proben wurden weitere Bakterienarten isoliert und bei 10 der 22 Tiere gelang es nicht, aus dem Probenmaterial Bakterien zu isolieren.

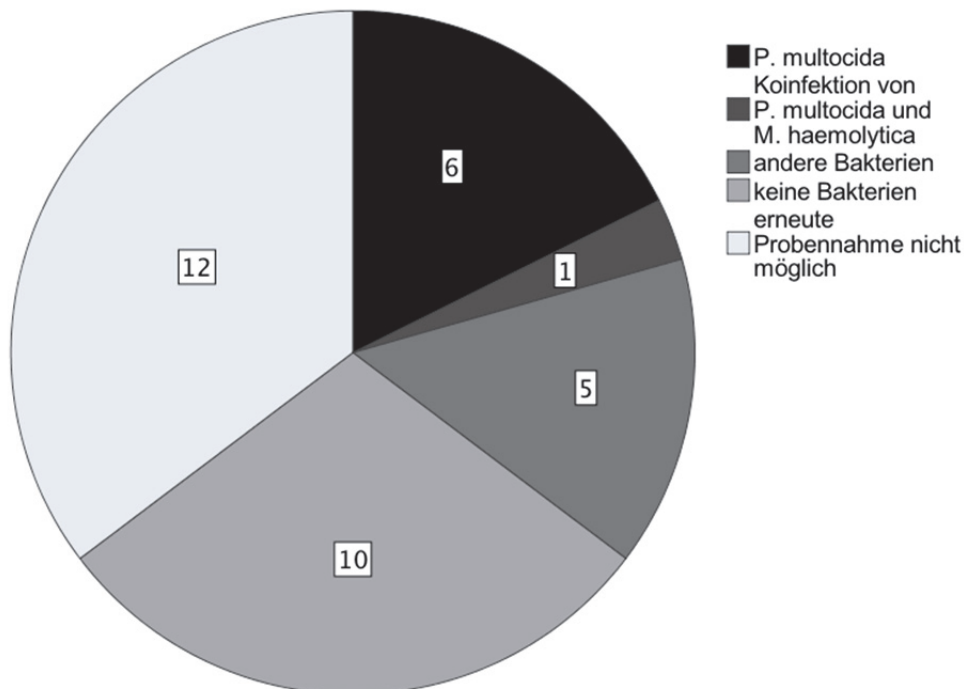


Abbildung 7

Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von am Ausschlussstag mittels transtrachealer Lavage gewonnener Spülflüssigkeit von Kälbern, die wegen persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC (N=34) aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Tabelle X10 des Anhangs vergleicht die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung wiederholter Trachealspülproben. Bei 40,9% (9/22) der Tiere ergab die wiederholte Probenentnahme das gleiche Resultat. Bei 22,7% (5/22) der Tiere blieb der bakteriologische Befund in beiden Fällen negativ, während bei 13,6% (3/22) der Kälber wiederholt *P. multocida* nachgewiesen wurde. Bei 4,5% (1/22) der Kälber wies die Spülflüssigkeit wiederholt weitere Bakterienarten auf. Bei den verbleibenden 59,1% (13/22) Tieren wich das Untersuchungsergebnis der zweiten TTL von dem der Erstuntersuchung ab.

4.5.2 Mikrobiologische Untersuchung von Lungengewebe

In der Lavageflüssigkeit des verstorbenen Tieres konnte am Einschlusstag *P. multocida* nachgewiesen werden. Bei der mikrobiologischen Untersuchung des anlässlich der Sektion entnommenen Lungengewebes wurde neben *P. multocida* zusätzlich *M. haemolytica* isoliert.

4.5.3 Serologie

4.5.3.1 Antikörpernachweis zum Zeitpunkt t_0

4.5.3.1.1 Antikörper gegen virale Erreger respiratorischer Erkrankungen

In Tabelle 9 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten für Studienkälber mit Nachweis spezifischer Antikörper gegen BHV-1, BPIV-3, BRSV und BVDV zum Zeitpunkt t_0 dargestellt.

Tabelle 9

Nachweis von gegen BHV-1, BPIV-3, BRSV und BVDV gerichteten Antikörpern im Serum von 104 Kälbern zum Zeitpunkt t_0 .

Virale Erreger	N	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
BHV-1	104	97	93,3
BPIV-3	104	85	81,7
BRSV	104	81	77,9
BVDV	104	76	73,1

4.5.3.1.2 Antikörper gegen *M. bovis*

Im Serum von 4,8% (5/104) der Studientiere waren zum Zeitpunkt t_0 Antikörper gegen *M. bovis* nachweisbar.

4.5.3.2 Untersuchung von Serumpaaren

Nach 21 Tagen wurde von allen Tieren (N=65), die bis zu diesem Zeitpunkt die Einschlusskriterien der klinischen Studie erfüllten, eine zweite Serumprobe gewonnen. Nur für ein Kalb konnte entsprechend der in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Vorgaben eine Serokonversion gegenüber BRSV festgestellt werden.

4.5.4 Bestimmung von Haptoglobin im Blutserum

Am Tag null (t_0) nahm die Haptoglobinkonzentration im Serum Werte von unterhalb der Nachweisgrenze bis 1,711 mg/ml an. Die Messwerte der Einzeltiere zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten finden sich im Anhang (Tabelle X9). Einen Tag nach der Behandlung wurde eine maximale Haptoglobinkonzentration von 1,783 mg/ml gemessen. Auch zwei, drei und zehn Tage nach der Behandlung nahm die Serumhaptoglobinkonzentration einen Maximalwert von über 1 mg/ml an. Auffällig ist zudem ein hoher Maximalwert für Haptoglobin von 2,938 mg/ml bei einem Tier am Tag 21 (Tabelle 10). Das betreffende Studientier litt unter einer rezidivierenden Bronchopneumonie. Am Tag null (t_0) sowie einen Tag später wiesen jeweils 42 Kälber Haptoglobinkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze auf. Zwei Tage auf die Behandlung folgend, lagen die Haptoglobinspiegel bei 68 Tieren und drei Tage nach der Therapie bei 71 Tieren unterhalb der Nachweisgrenze (Tabelle 10). Für die Analyse des Verlaufs der Haptoglobinkonzentration im Serum wurden nur die Daten von Tieren mit Haptoglobinkonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze einbezogen. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung zeigten die Serumhaptoglobinkonzentrationen keine signifikanten Veränderungen ($P \geq 0,05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben). Hingegen sind die Haptoglobinkonzentrationen, wie in Tabelle 10 veranschaulicht, vom ersten zum zweiten Tag nach der Behandlung signifikant abgefallen ($P \leq 0,001$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben) und auch vom zweiten zum dritten Tag nach der Behandlung war der Abfall der Haptoglobinspiegel signifikant ($P \leq 0,05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben). Die folgenden Messwerte für Haptoglobin, die 10 und 21 Tage nach Behandlung ermittelt wurden, haben sich nicht in signifikanter Weise geändert ($P \geq 0,05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben).

Tabelle 10

Haptoglobinkonzentration im Serum [mg/ml] zum Zeitpunkt t_0 und an den Tagen 1, 2, 3, 10 und 21. Berücksichtigt wurden nur die Sera von Tieren, bei denen die Nachweisgrenze von Haptoglobin überschritten wurde ($N_{o.N.}$).

Studientag	N	$N_{o.N.}$	Mittelwert	SD	X_{min}	Median	X_{max}	P*
t_0	104	62	0,439	0,4573	0,001	0,250	1,711	n.s.
1	104	62	0,407	0,4011	0,005	0,288	1,783	0,000
2	101	33	0,295	0,3468	0,001	0,153	1,554	0,004
3	99	28	0,162	0,2841	0,004	0,072	1,426	n.s.
10	82	25	0,161	0,2454	0,001	0,039	1,055	n.s.
21	65	15	0,406	0,7283	0,005	0,202	2,938	n.s.

Legende:

P* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben

t_0 Einschluss in die Studie

n.s. nicht signifikant ($P \geq 0,05$)

N Anzahl Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

$N_{o.N.}$ Anzahl Tiere, deren Haptoglobinkonzentration zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie oberhalb der Nachweisgrenze lag

4.6 Zusammenhang zwischen klinischer Einschätzung (Klinischer Gesamtscore) und Serumhaptoglobinspiegel

Es wurden weder am Tag null (t_0), noch an den Tagen 1, 2, 3, 10 und 21 signifikante Zusammenhänge zwischen dem Klinischen Gesamtscore und dem Serumhaptoglobinspiegel festgestellt ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben). In die Betrachtungen wurden nur die Daten von Tieren mit Haptoglobinkonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze einbezogen.

4.7 Zusammenhang zwischen tierbezogenen Daten und Ergebnissen der bakteriologischen Untersuchung zum Zeitpunkt t_0

4.7.1 Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung von Transtracheal-spülproben im Zusammenhang mit dem Alter der Kälber bei Einstellung und bei Studieneinschluss (Zeitpunkt t_0)

Weder das Alter der Kälber bei Einstellung, noch bei Erfüllung der Einschlusskriterien (Zeitpunkt t_0) hatte einen Einfluss auf das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung des mittels TTL gewonnenen Probenmaterials ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben).

4.7.2 Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung von Transtracheal-spülproben im Zusammenhang mit der Zeitspanne zwischen Einstellung und dem Auftreten erster klinischer Symptome (t_0)

Die Zeitspanne vom Tag der Einstellung bis zum erstmaligen Auftreten von Symptomen, die die Einschlusskriterien erfüllten, hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung des mittels TTL zum Zeitpunkt t_0 gewonnenen Probenmaterials ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben).

4.7.3 Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung von Transtracheal-spülproben im Zusammenhang mit der Körpermasse bei Studieneinschluss (Zeitpunkt t_0)

Kälber mit Nachweis von *M. haemolytica* in der Spülflüssigkeit der TTL wiesen zum Zeitpunkt t_0 eine signifikant geringere Körpermasse auf, als Kälber, bei denen *P. multocida* nachgewiesen wurde ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben) (Abbildung 8). Es konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Körpermasse von Kälbern und den isolierten Bakterienspezies nachgewiesen werden ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

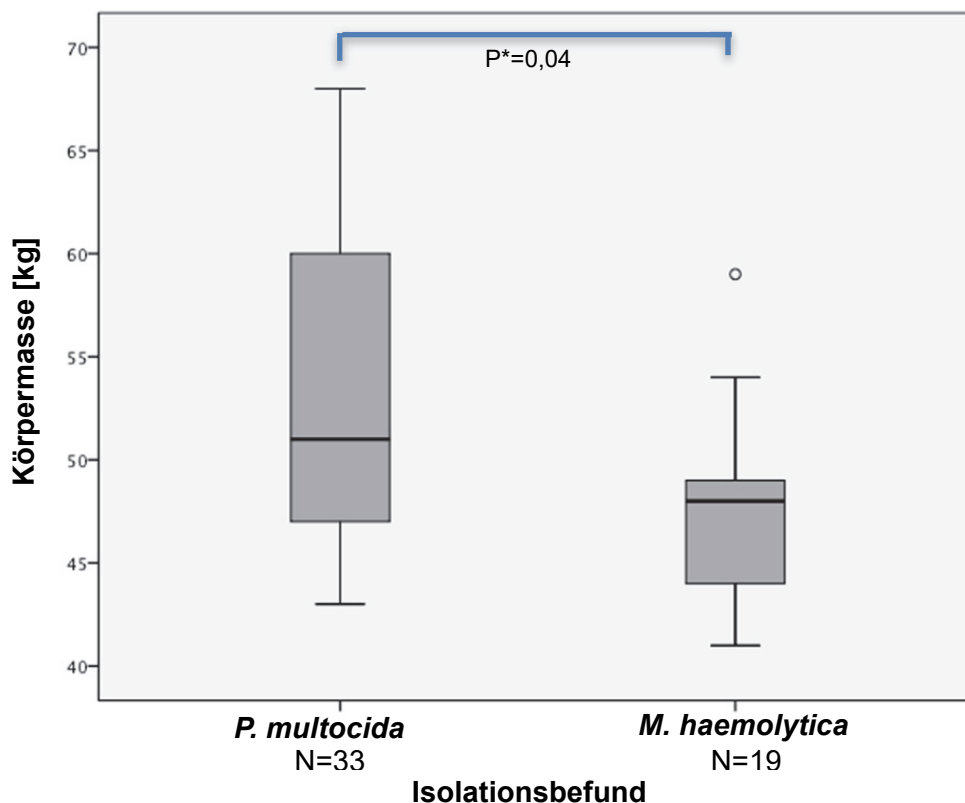


Abbildung 8

Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von mittels TTL gewonnenem Probenmaterial und der Körpermasse von Kälbern zum Zeitpunkt t_0 (Studieneinschluss). Dargestellt werden nur die Ergebnisse für *P. multocida* (N=33) und *M. haemolytica* (N=19).

Legende:

P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

4.7.4 Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung von Transtracheal-spülproben und Krankheitsverlauf (ausgedrückt im Klinischen Gesamtscore)

Kälber mit Nachweis von *P. multocida* im mittels TTL zum Zeitpunkt t_0 gewonnenem Probenmaterial wiesen innerhalb der ersten 6h nach Behandlung einen signifikanten Abfall ($P \leq 0,01$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben) des Klinischen Gesamtscores auf (Abbildung 9).

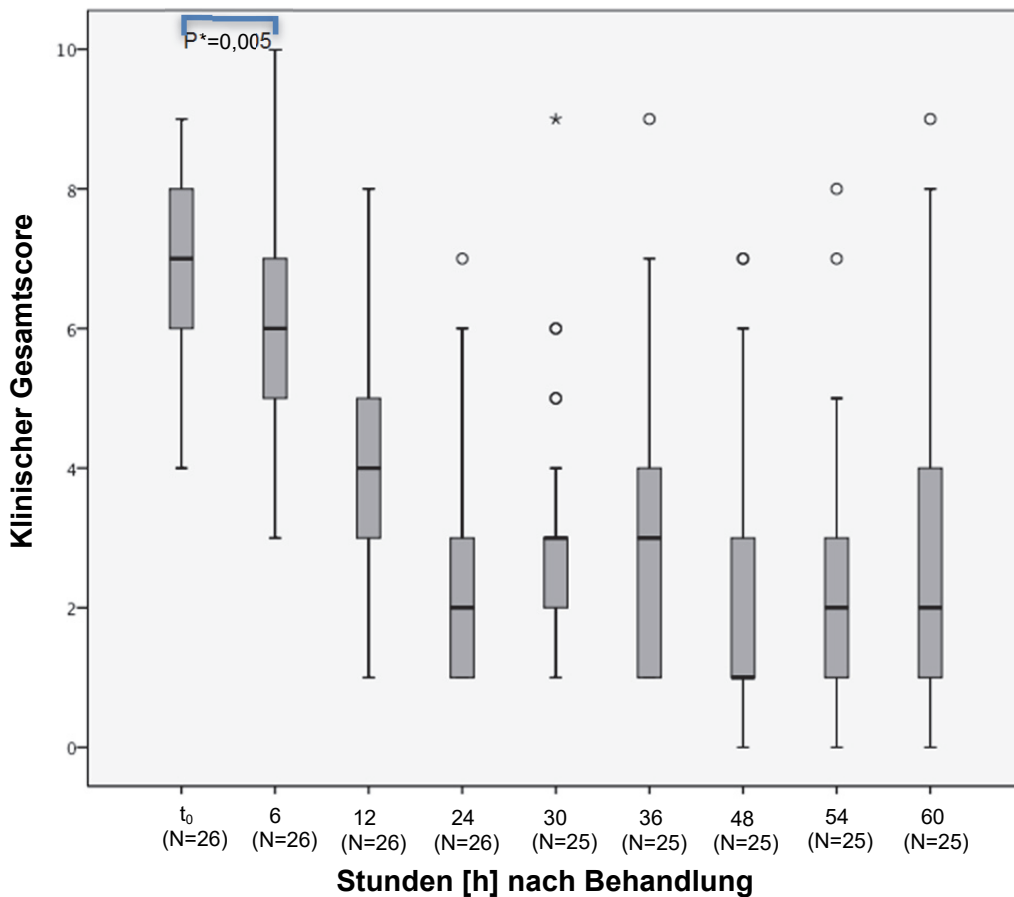


Abbildung 9

Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *P. multocida* in der Spülflüssigkeit der TTL zum Zeitpunkt t_0 und der Entwicklung der Klinischen Gesamtscores im Laufe von 60 Stunden nach Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.

Legende:

t_0 Einschluss in die Studie

P^* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben

Kälber mit Nachweis von *M. haemolytica* in der TTL-Flüssigkeit zum Zeitpunkt t_0 wiesen innerhalb von 12 Stunden nach Behandlung mit einem Makrolid-antibiotikum im Vergleich zur Erstuntersuchung einen signifikanten Abfall des Klinischen Gesamtscores auf (Abbildung 10) ($P \leq 0,01$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben).

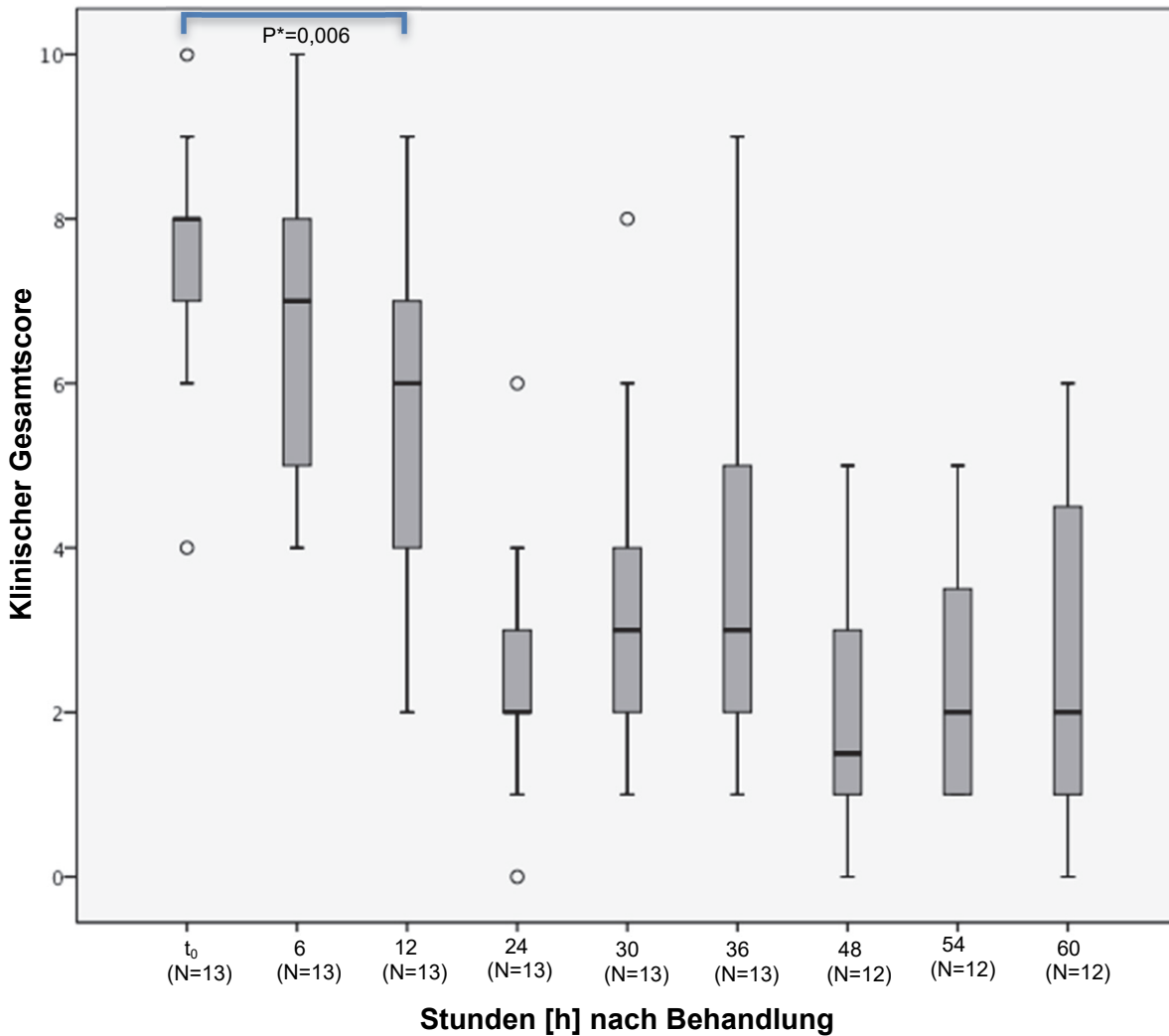


Abbildung 10:

Entwicklung der Klinischen Gesamtscores bei Kälbern mit Nachweis von *M. haemolytica* in dem mittels TTL zum Zeitpunkt t_0 gewonnenen Probenmaterial innerhalb der ersten 60 Stunden nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.

Legende:

t_0 Einschluss in die Studie

P^* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben

Aus Abbildung 11 geht hervor, dass Kälber mit Nachweis von sowohl *P. multocida*, als auch *M. haemolytica* in der TTL-Flüssigkeit, 30 Stunden nach Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum eine signifikante Verbesserung der Klinischen Gesamtscores aufwiesen ($P \leq 0,05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben).

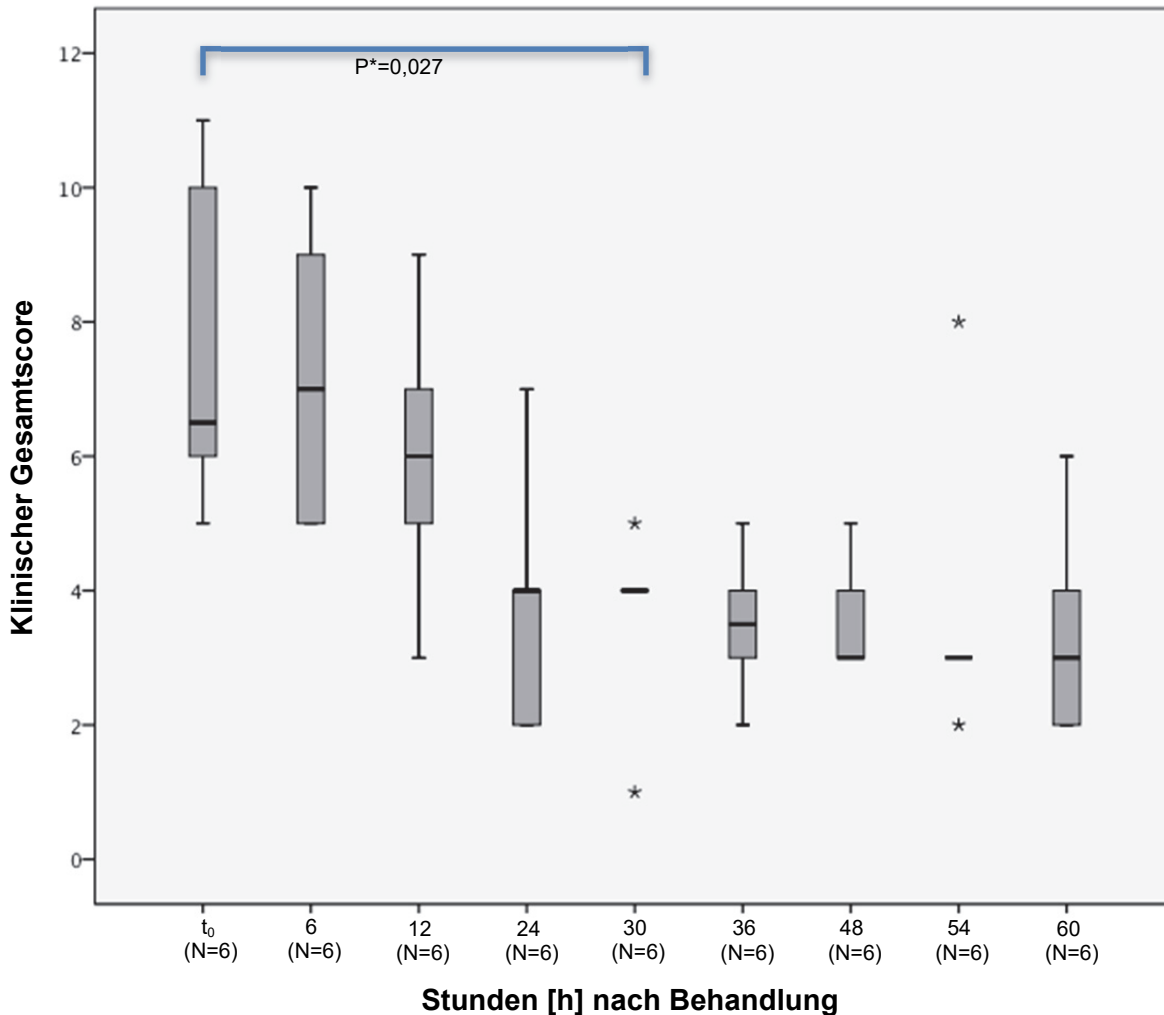


Abbildung 11

Entwicklung der Klinischen Gesamtscores bei Kälbern mit Nachweis von sowohl *P. multocida* als auch *M. haemolytica* in der TTL-Flüssigkeit (N=6) zum Zeitpunkt t₀ innerhalb der ersten 60 Stunden nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.

Legende:

t₀ Einschluss in die Studie

P* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben

Kälber (N=32) mit negativem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung wiesen innerhalb von sechs Stunden nach Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum einen signifikanten Abfall des Klinischen Gesamtscores auf ($P \leq 0,01$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben) (Abbildung 12).

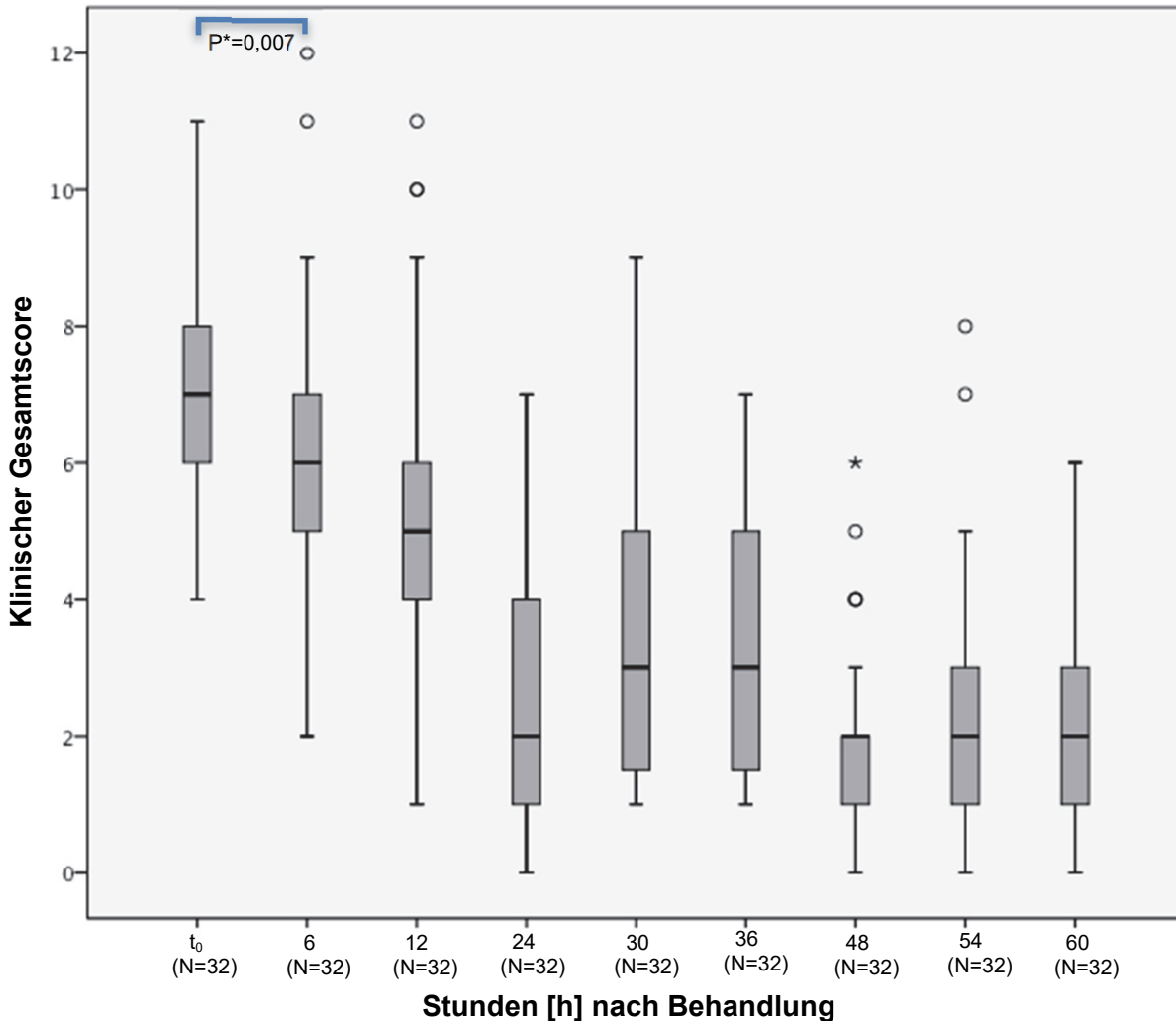


Abbildung 12

Entwicklung der Klinischen Gesamtscores bei Kälbern (N=32) mit negativem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von mittels TTL zum Zeitpunkt t_0 gewonnenem Probenmaterial innerhalb der ersten 60 Stunden nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum.

Legende:

t_0 Einschluss in die Studie

P^* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben

❖ **Vergleich der Klinischen Gesamtscores in Abhängigkeit vom Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung von TTL-Proben zum Zeitpunkt t_0**

Wie Abbildung 13 widerspiegelt, wiesen Kälber mit Nachweis von *P. multocida* zum Zeitpunkt t_0 signifikant geringere Klinische Gesamtscores auf, als Kälber mit Nachweis von *M. haemolytica* in der Spülflüssigkeit der TTL ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). An den darauffolgenden Untersuchungszeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Ausprägung der Symptome zwischen den beiden Gruppen feststellbar ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

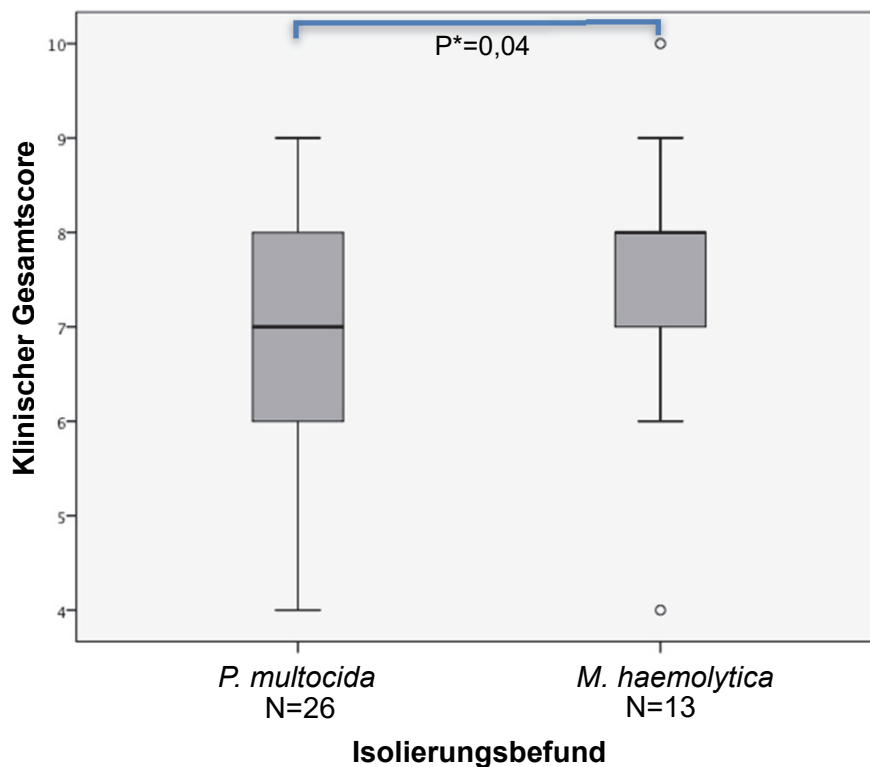


Abbildung 13

Klinische Gesamtscores zum Zeitpunkt t_0 bei Kälbern mit Nachweis von *P. multocida* in der TTL-Flüssigkeit (N=26) oder mit Nachweis von *M. haemolytica* (N=13).

Legende:

P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

Der Vergleich von Kälbern, bei denen in der TTL *P. multocida* allein bzw. *P. multocida* gemeinsam mit *M. haemolytica* isoliert wurde, ergab mit einer Ausnahme keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der KGS ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). Zehn Tage nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum wiesen Kälber mit *P. multocida* Nachweis signifikant geringere KGS auf, als Kälber mit Nachweis von sowohl *P. multocida* als auch *M. haemolytica* in der TTL-Flüssigkeit ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben) (Abbildung 14)

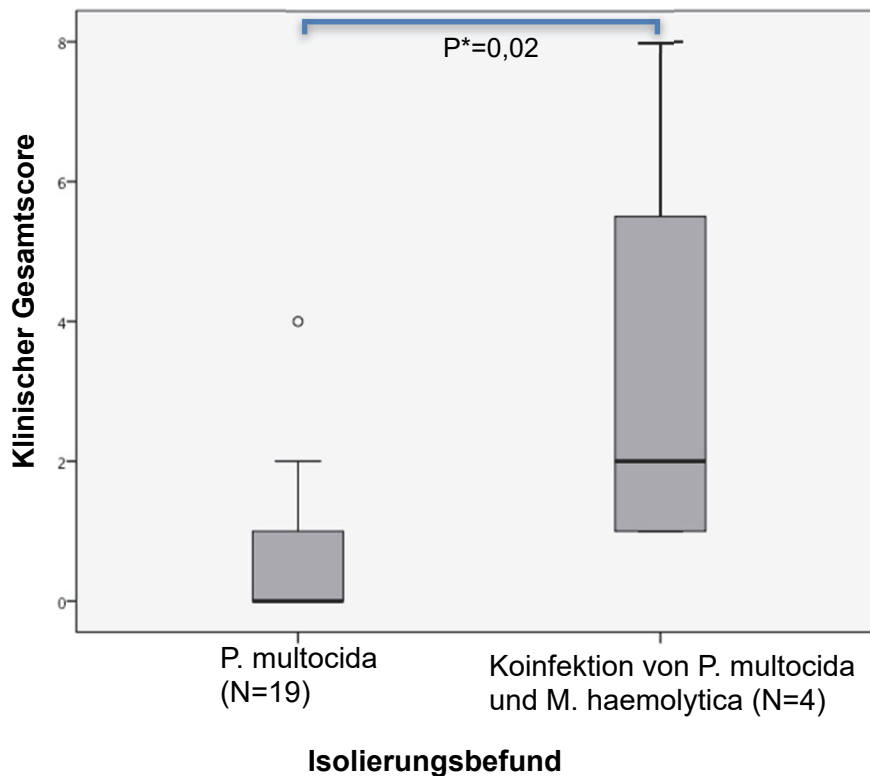


Abbildung 14

Klinische Gesamtscores 10 Tage nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum bei Kälbern mit Nachweis von ausschließlich *P. multocida* in der TTL-Flüssigkeit (N=19) und Kälbern mit Nachweis von sowohl *P. multocida*, als auch *M. haemolytica* (N=4).

Legende:

P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

Kälber mit ausschließlichem Nachweis von *M. haemolytica* in der TTL-Flüssigkeit (N=12) und Kälber, bei denen zusätzlich *P. multocida* nachgewiesen wurde (N=6), unterschieden sich 48 Stunden nach Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum signifikant bezüglich der Klinischen Scores ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). Zu allen weiteren Untersuchungszeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede aufzeigbar ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

❖ Einfluss von Atmungsfrequenz und Rektaltemperatur

Die gesonderte Analyse der Atmungsfrequenz und Rektaltemperatur über alle Zeitpunkte ergab für Kälber mit *P. multocida* bzw. *M. haemolytica* als alleinigen Kultivierungsbefund und Kälber mit gleichzeitigem Nachweis beider Bakterienpezies in der TTL-Flüssigkeit zum Zeitpunkt t_0 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tiergruppen ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben).

4.7.5 Verlauf der Serumhaptoglobinkonzentration

Wie aus Tabelle X11 ersichtlich, bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede in der Serumhaptoglobinkonzentration von Tieren ohne Nachweis von Bakterien in der TTL-Flüssigkeit und Tieren mit Nachweis von *P. multocida* oder/und *M. haemolytica* ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben).

4.7.6 Entwicklung der Tränkeaufnahme

Die pro Studientag aufgenommene Menge an MAT wurde für den Tag vor dem Studieneinschlusstag (t_0), für den Studieneinschlusstag (t_0) und die drei auf die Behandlung folgenden Tage, getrennt für Kälber mit Nachweis von *P. multocida* (N=18) bzw. *M. haemolytica* (N=13) sowie Kälber mit einem Nachweis beider Bakterienpezies (N=6) und Kälber ohne Nachweis von Bakterien in der TTL-Flüssigkeit (N=30) zum Zeitpunkt t_0 betrachtet (Abbildung 15). Am Einschlusstag der Studie nahmen Kälber mit gleichzeitigem Nachweis von *P. multocida* und *M. haemolytica* signifikant weniger MAT auf, als Kälber, bei denen ausschließlich *P. multocida* nachgewiesen wurde ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). Kälber mit einem Nachweis von ausschließlich *M. haemolytica* nahmen am Studieneinschlusstag im Mittel 8 Liter MAT auf und überschritten damit signifikant die durchschnittlich aufgenommene Menge von Kälbern mit Nachweis beider Erreger (5 l) ($P \leq 0,05$; Mediantest). Für den Tag vor dem Einschluss in die Studie sowie für die drei auf die Behandlung folgenden Tage konnten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung festgestellt werden ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

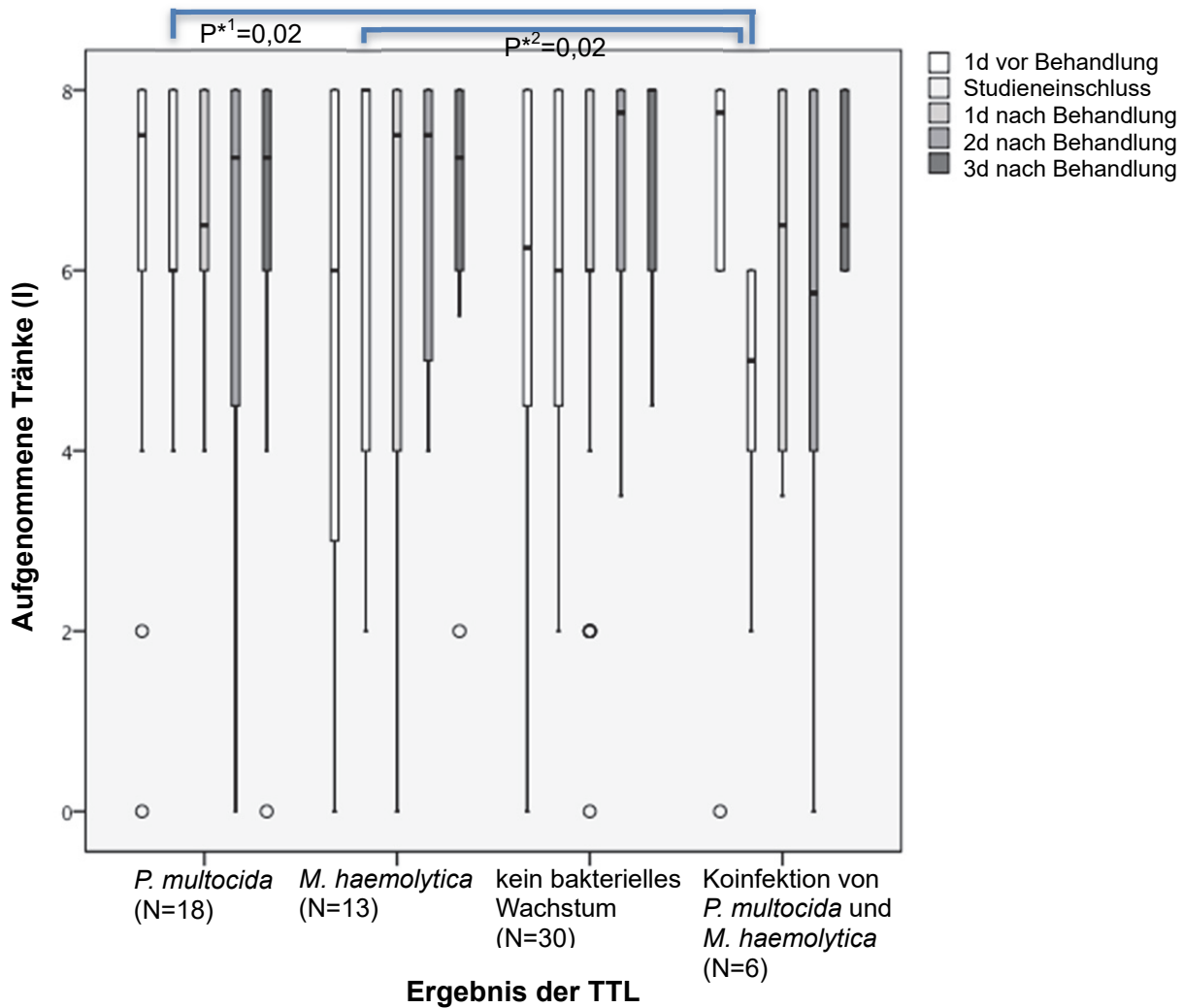


Abbildung 15

Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung der TTL-Flüssigkeit zum Zeitpunkt t_0 und der Tränkeaufnahme [l] am Tag vor dem Studieneinschluss sowie dem Tag null (t_0) und den drei auf die Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum folgenden Tagen.

Legende:

P*¹ Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

P*² Mediantest

4.8 Tierbezogene Daten und Erfolg einer einmaligen Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum

Die Daten von 94 Tieren standen für eine Betrachtung des Zusammenhangs zwischen tierbezogenen Daten und dem Erfolg einer einmaligen Verabreichung von Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide zur Verfügung. Studientiere, die wegen einer Erkrankung anderer Organsysteme aus der Studie ausgeschlossen wurden (N=10), wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

4.8.1 Alter bzw. Körpermasse bei Einstellung und zum Zeitpunkt t_0 und Prognose

Das Alter bei der Einstellung und der Zeitpunkt des Studieneinschlusses (t_0) hatten keinen Einfluss auf die Heilungsaussichten. Tabelle 11 gibt eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen dem Alter der Kälber bei deren Einstellung bzw. bei deren Einschluss in die Studie und die Notwendigkeit einer Nachbehandlung aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC. Im Hinblick auf das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Einstellung und zum Zeitpunkt t_0 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). Auch für das Zeitintervall von der Einstellung bis zum Zeitpunkt t_0 ergaben sich hinsichtlich der Prognose keine signifikanten Unterschiede ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

Tabelle 11

Zusammenhang zwischen dem Alter bei Einstellung bzw. bei Studieneinschluss (t_0) sowie dem Zeitintervall von der Einstellung bis zum Zeitpunkt t_0 und der Notwendigkeit einer Nachbehandlung aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC.

		N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
Alter bei Einstellung [d]	genesen	60	20,65	5,62	17	23	20	n.s.
	p/r BRD	34	19,68	5,65	15,75	22	19,5	
Alter zum Zeitpunkt t_0 [d]	genesen	60	31,70	7,58	26	37	30	n.s.
	p/r BRD	34	28,53	7,18	23	32,25	28	
Zeitintervall (Ankunft bis Studieneinschluss) [d]	genesen	60	11,05	5,29	7	14	9	n.s.
	p/r BRD	34	8,85	5,37	5	13,25	8	

Legende:

- N Anzahl der Tiere zum Zeitpunkt t_0
- p/r BRD persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC
- P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben
- n.s. nicht signifikant ($P \geq 0,05$)

Wie Abbildung 16 veranschaulicht, lag die Körpermasse von erfolgreich behandelten Kälbern zum Zeitpunkt t_0 signifikant über der Körpermasse von Kälbern, die persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC aufwiesen ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

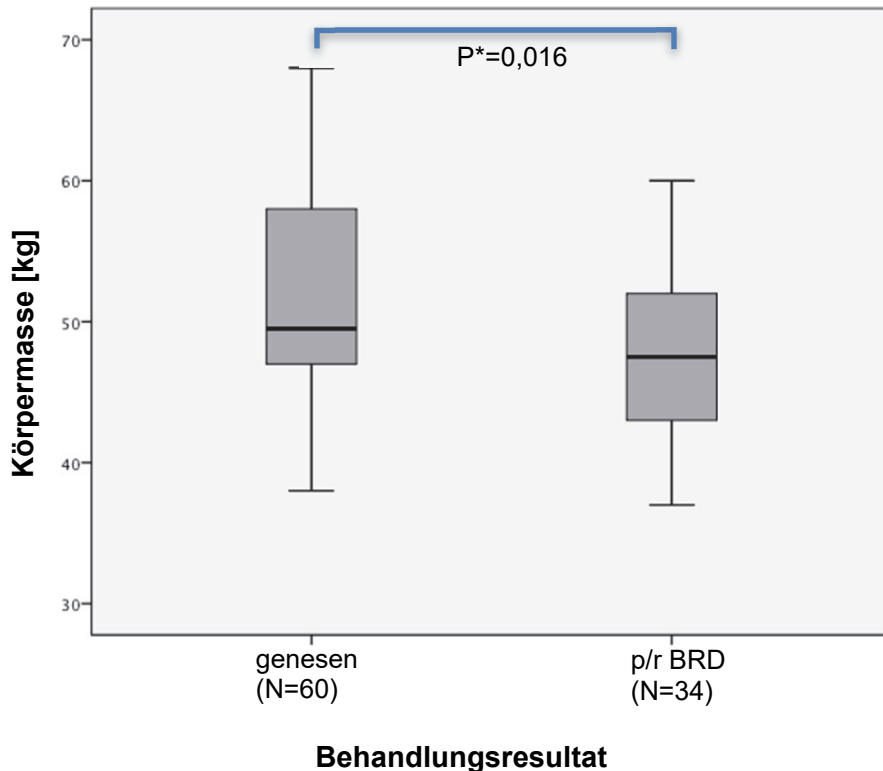


Abbildung 16

Zusammenhang zwischen Körpermasse und Behandlungserfolg. Dargestellt wird die Körpermasse bei Studieneinschluss (Zeitpunkt t_0) von Kälbern, die nach einmaliger Verabreichung eines Makrolidantibiotikums genesen sind (N=60) und Kälbern, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften (N=34).

Legende:

- P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben
- p/r BRD persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC

4.8.2 Prognose und Entwicklung des Klinischen Gesamtscores

Kälber, die nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum geheilt wurden, wiesen 30 Stunden nach Behandlung erstmalig einen signifikant geringeren Klinischen Gesamtscore auf, als Kälber mit persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben) (siehe Anhang Tabelle X12). Aus Tabelle X12 geht weiterhin hervor, dass ab dem 4. Tag der Klinische Gesamtscore genesener Kälber zu allen weiteren Untersuchungszeitpunkten signifikant unter dem Klinischen Gesamtscore von Kälbern lag, die wegen persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC einer Nachbehandlung bedurften ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

❖ Entwicklung des Klinischen Gesamtscores innerhalb der ersten 24 Stunden nach einmaliger Behandlung mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide

Die Analyse des Klinischen Gesamtscores innerhalb der ersten 24 Stunden zeigte, dass sowohl genesene Kälber, als auch jene Kälber, die zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften, einen signifikanten Abfall der Klinischen Gesamtscores aufwiesen ($P \leq 0,001$; Kendalls Konkordanz-Koeffizienten verbundener Stichproben) (Abbildung 17).

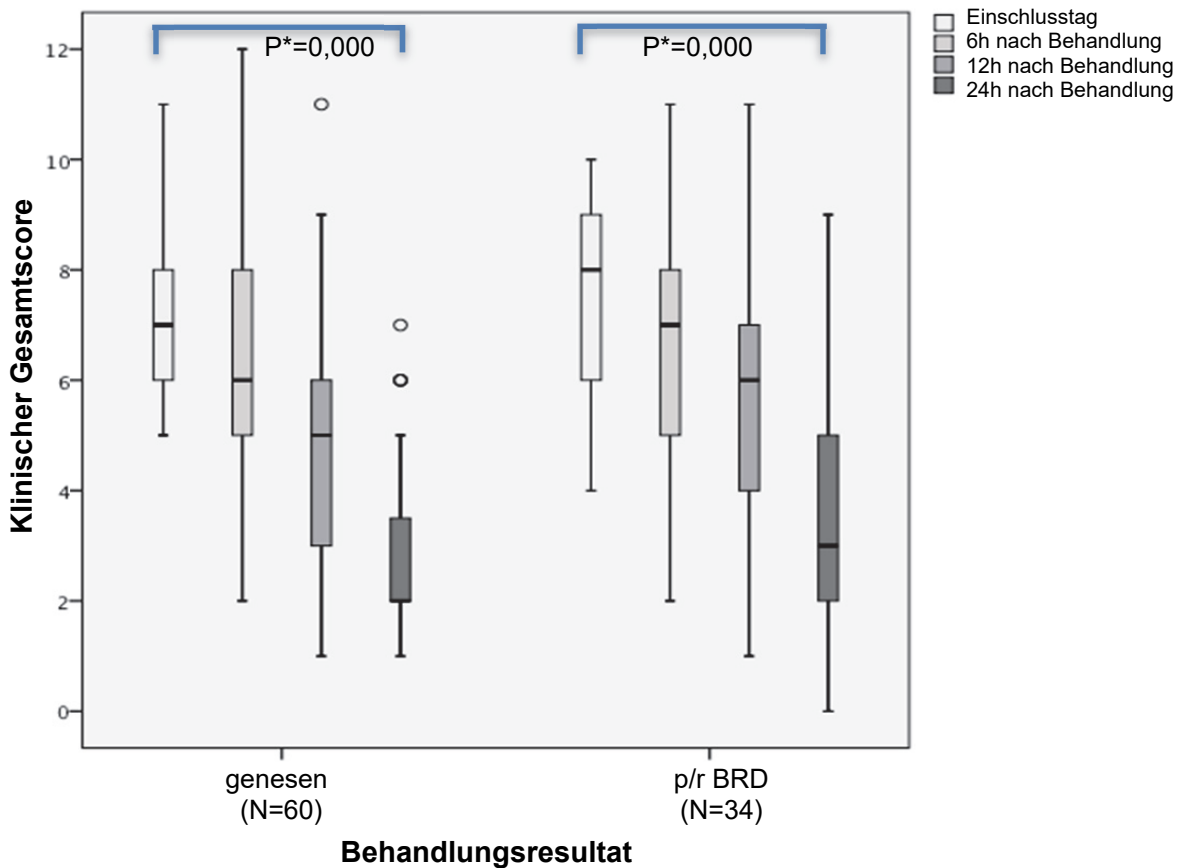


Abbildung 17

Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Klinischen Gesamtscores innerhalb der ersten 24 Stunden und den Heilungsaussichten. Dargestellt wird die Entwicklung des Klinischen Gesamtscores nach einmaliger Behandlung mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide separat für genesene Kälber (N=60) und Kälber, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften (N=34).

Legende:

- P* Kendalls Konkordanz-Koeffizienten verbundener Stichproben
- p/r BRD persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC

4.8.3 Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Atemfrequenz und der Rektaltemperatur und der Heilungsaussicht

Die Atemfrequenz von genesenen Kälbern lag zum Zeitpunkt t_0 und an allen auf die Behandlung folgenden Bestimmungszeiten unter jener von denjenigen Kälbern, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften (siehe Anhang Tabelle X13). Diese Unterschiede waren ab zwölf Stunden nach der Behandlung offensichtlich ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

Die Rektaltemperatur [°C] genesener Kälber nahm, verglichen mit Kälbern, die einer Nachbehandlung bedurften, 36 und 48 Stunden nach der einmaligen Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum, signifikant geringere Werte an ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). Aus der Tabelle des Anhangs X14 geht hervor, dass auch 3, 5, 6, 7 und 21 Tage nach der Behandlung die gemessenen Rektaltemperaturen von genesenen Kälbern signifikant unter denjenigen von Kälbern mit persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC lagen ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

4.8.4 Serumhaptoglobinkonzentration

Kälber mit persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC wiesen einen und zwei Tage nach Behandlung signifikant höhere Serumhaptoglobinspiegel auf, als Tiere, die nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum geheilt wurden ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben) (Abbildung 18). In die statistische Betrachtung gingen nur die Daten von Tieren ein, deren Haptoglobinkonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze lagen (Tabelle 12).

Tabelle 12

Anzahl der Studientiere mit einem Serumhaptoglobinspiegel oberhalb der Nachweisgrenze. Separate Darstellung von nach einmaliger Behandlung mit einem Makrolidantibiotikum genesenen Kälbern und Kälbern, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften.

Zeit nach Behandlung [d]	genesen		persistierende/rezidivierende BRD	
	N	N _{o.N.}	N	N _{o.N.}
t ₀	60	33	34	22
1	60	34	34	22
2	60	18	32	12
3	60	14	30	10
10	60	14	15	7
21	60	11	5	4

Legende:

- t₀ Einschluss in die Studie
- N Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden
- N_{o.N.} Anzahl der Studientiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden und deren Serumhaptoglobinkonzentration oberhalb der Nachweisgrenze lag

Aus Abbildung 18 geht zudem hervor, dass die Serumhaptoglobinspiegel im Zeitverlauf sowohl bei Kälbern, die keiner Nachbehandlung bedurften, als auch bei Kälbern, bei denen eine Nachbehandlung erforderlich war, vom ersten zum zweiten Tag nach der Behandlung signifikant abnahmen ($P \leq 0,05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlung zeigte keine der beiden Gruppen einen signifikanten Abfall der Haptoglobinkonzentrationen.

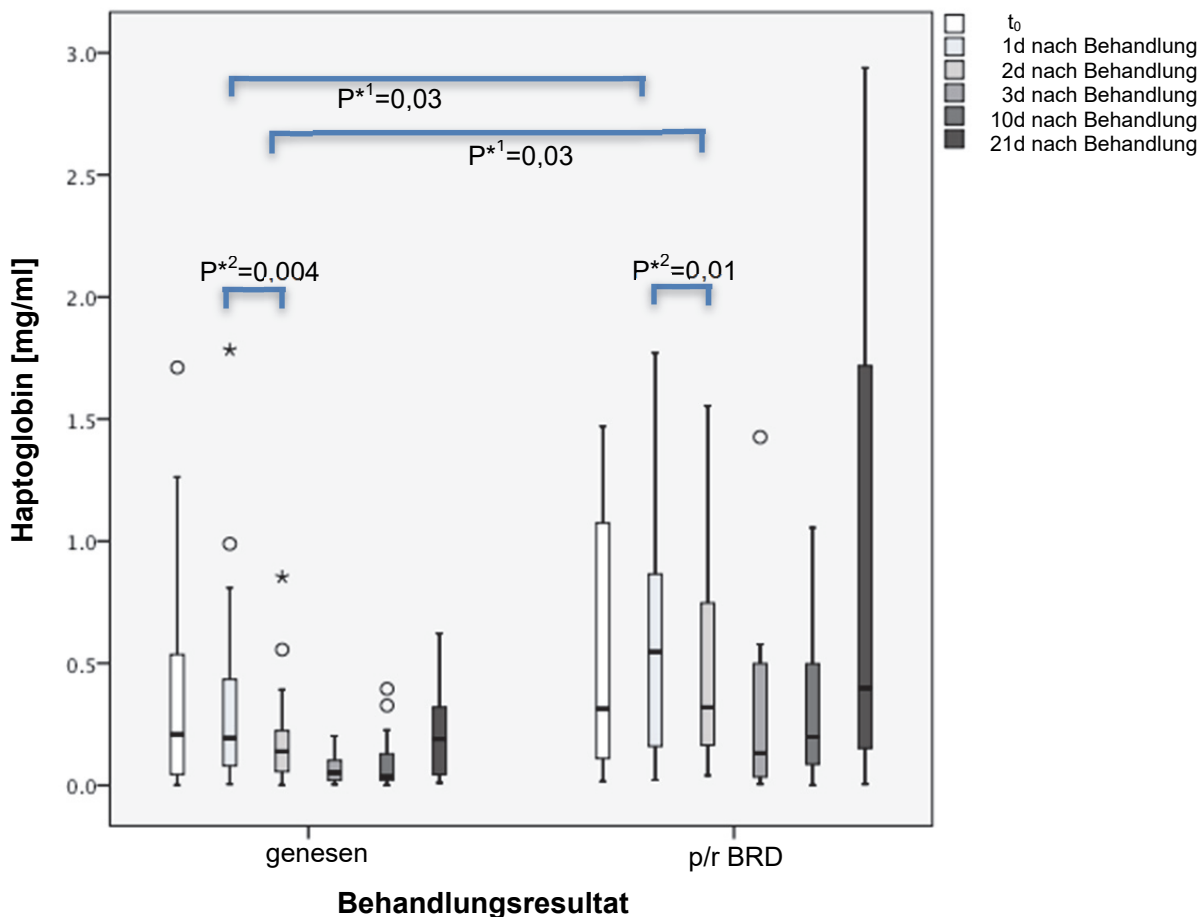


Abbildung 18

Verlauf der Serumhaptoglobinkonzentration und Heilungsaussichten nach einmaliger Verabreichung eines Makrolidantibiotikums. Dargestellt wird der Verlauf der Serumhaptoglobinkonzentration über der Nachweisgrenze separat für genesene Tiere und Tiere, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften.

Legende:

- P*1 Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben
- P*2 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben
- t₀ Einschluss in die Studie
- p/r BRD persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC

4.8.5 Tränkeaufnahme

Abbildung 19 zeigt eine vergleichende Darstellung der Tränkeaufnahme am Tag des Studieneinschlusses (t_0) sowie einen Tag vor und 3 Tage nach Behandlung mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide, getrennt für genesene Kälber und Kälber, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nur für den Tag vor der Aufnahme in die Studie festgestellt werden, wobei die Tränkeaufnahme von genesenen Kälbern mit durchschnittlich 8 Litern signifikant höher lag als von Kälbern, die einer Nachbehandlung bedurften (durchschnittliche Tränkeaufnahme 6 Liter) ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). An den übrigen Tagen (betrachtet wurde das Intervall bis einschließlich drei Tage nach der Behandlung) waren die Unterschiede hinsichtlich der aufgenommenen Tränkemenge nicht signifikant ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

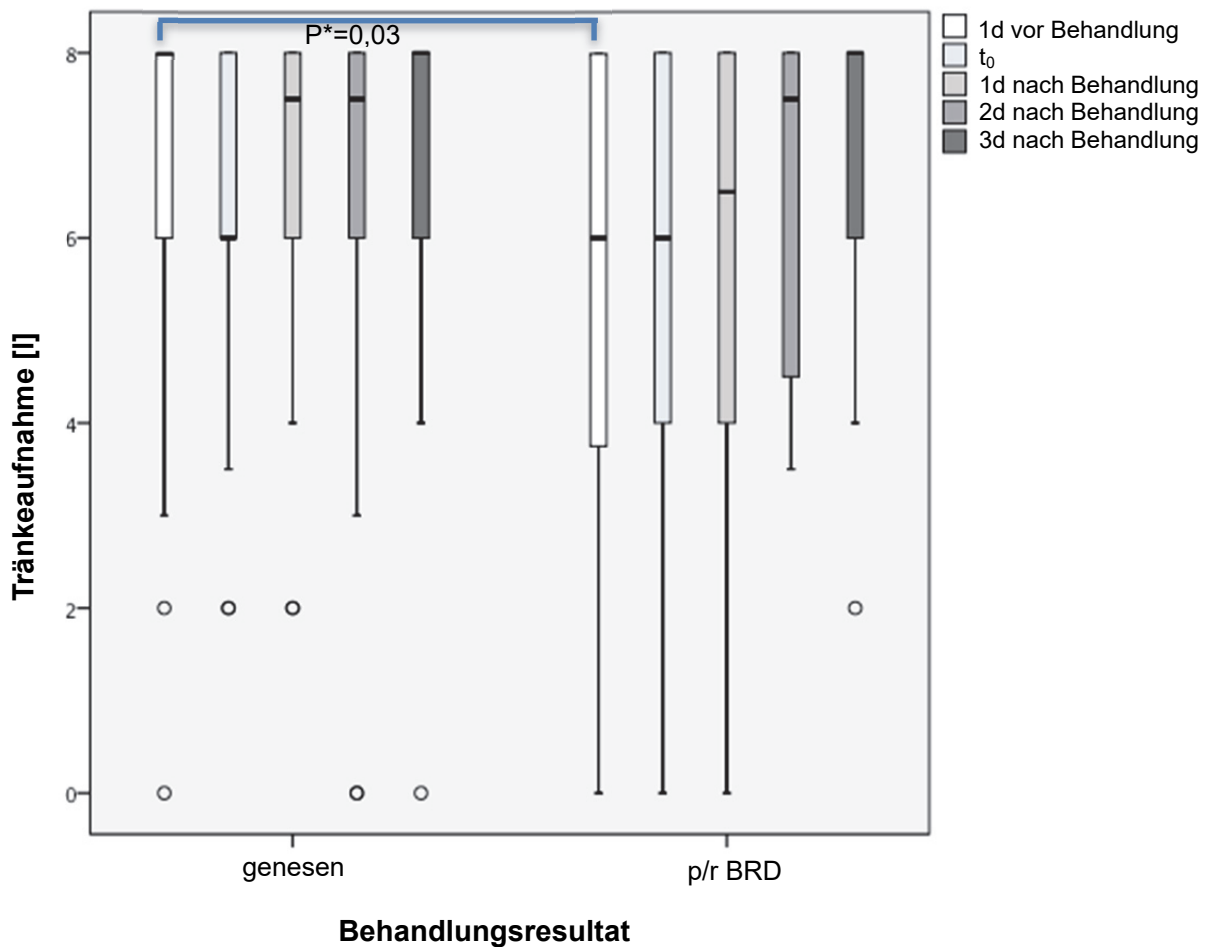


Abbildung 19

Tränkeaufnahme bei Kälbern, die nach einmaliger Verabreichung eines Makrolidantibiotikums keiner Nachbehandlung bedurften (genesen) und Kälbern, die aufgrund persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften. Dargestellt ist das Volumen der täglich aufgenommenen Tränke in den beiden genannten Gruppen, beginnend am Tag vor Studieneinschluss bis einschließlich dem dritten auf die Behandlung folgenden Tag.

Legende:

- P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben
- p/r BRD persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC

4.9 Analyse des Zusammenhangs zwischen tierbezogenen Daten und der Anzahl Rezidive in einem dreimonatigen Beobachtungszeitraum

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Anzahl erforderlicher Behandlungen aufgrund des BRDC und tierbezogenen Parametern konnten die Daten von 94 Tieren herangezogen werden. Studientiere, die wegen einer Erkrankung anderer Organsysteme aus der Studie ausgeschlossen wurden (N=10), wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

4.9.1 Zusammenhang zwischen dem Alter bei der Einstallung und bei Studieneinschluss (t_0) und der Anzahl erforderlicher Nachbehandlungen

Zwischen dem Alter bei der Einstallung und der Behandlungshäufigkeit im nachfolgenden Zeitraum von drei Monaten bestand kein signifikanter Zusammenhang ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben). Hingegen waren Kälber, die innerhalb des dreimonatigen Beobachtungsraumes nur eine Behandlung benötigten bei Studieneinschluss (t_0) signifikant älter als Kälber, die einer oder zwei und mehr Nachbehandlungen bedurften ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben) (Abbildung 20).

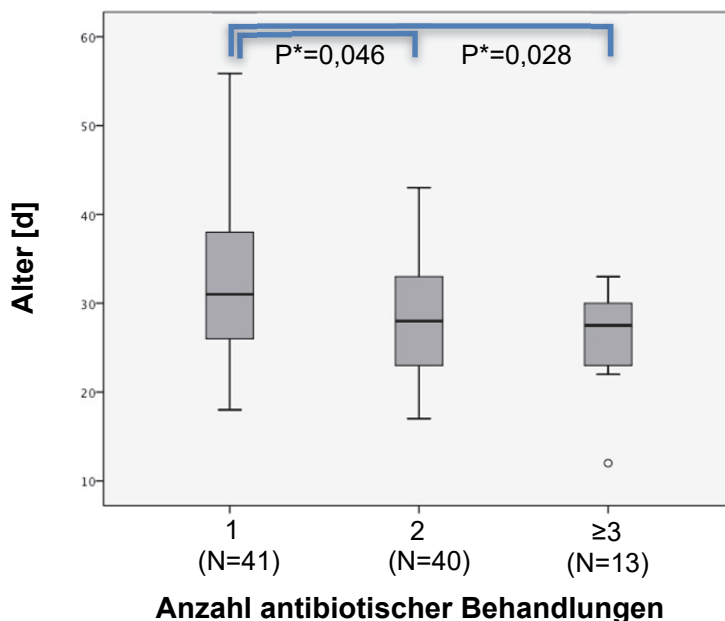


Abbildung 20

Zusammenhang zwischen dem Alter der Kälber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (t_0) und der Anzahl erforderlicher Nachbehandlungen innerhalb von drei Monaten nach Einstallung. Dargestellt wird das Alter von Kälbern zum Zeitpunkt t_0 , die einmal, zwei- oder dreimal und mehr aufgrund von Symptomen des BRDC mit einem Antibiotikum behandelt wurden.

Legende:

P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

4.9.2 Zusammenhang zwischen der Länge des Zeitintervalls zwischen Einstellung und Studieneinschluss (t_0) und der Anzahl erforderlicher Nachbehandlungen

Abbildung 21 veranschaulicht die Länge des Zeitintervalls zwischen Einstellung und Studieneinschluss (t_0) für Kälber, die innerhalb von drei Monaten nach erfolgter Einstellung einmal, zwei- oder dreimal und mehr mit einem Antibiotikum behandelt wurden ($P \leq 0,01$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). Zwischen den Kälbern mit zwei bzw. mindestens drei Behandlungen bestanden diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

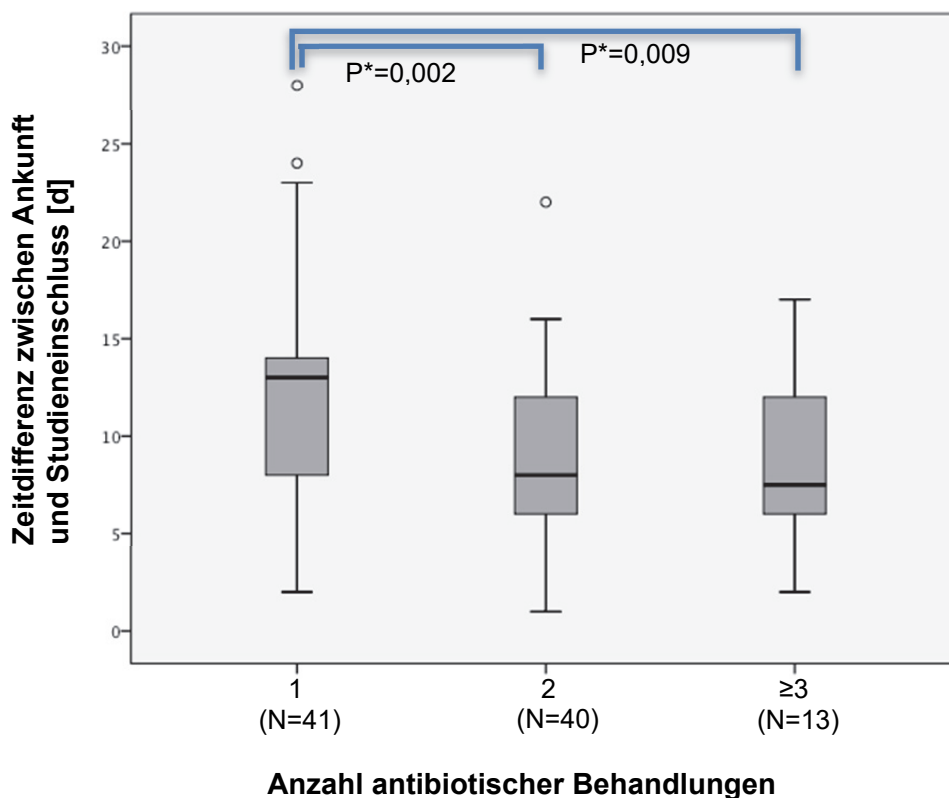


Abbildung 21

Zeitdifferenz zwischen der Ankunft im Betrieb und dem Studieneinschluss (t_0) von Kälbern, die ein-, zwei- oder mindestens dreimal aufgrund einer Erkrankung des Atmungstraktes behandelt wurden.

Legende:

P^* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

4.9.3 Betrachtung des Körpergewichts zu Studienbeginn

Aus Abbildung 22 geht hervor, dass Kälber, die zumindest drei Behandlungen benötigten, signifikant geringere Körpermassen am Einschlusstag der Studie aufwiesen, als Kälber, die nur ein oder zwei Behandlungen erfuhren ($P \leq 0,01$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

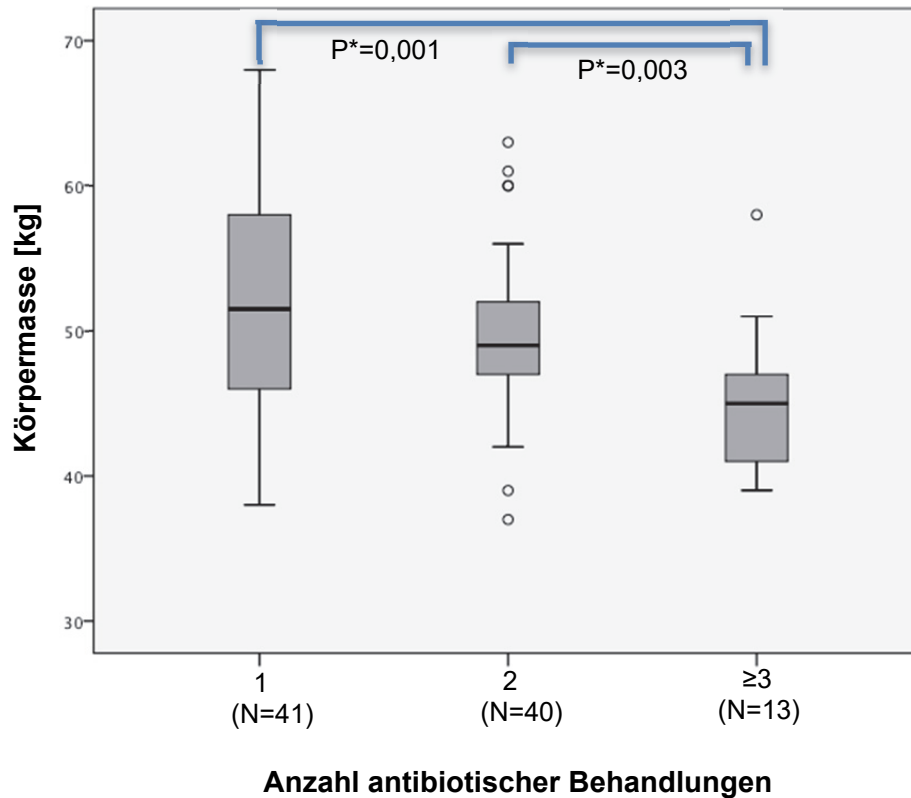


Abbildung 22

Körpermasse der Studientiere bei Studieneinschluss (t_0) in Abhängigkeit von der Anzahl Behandlungen innerhalb von drei Monaten nach Ankunft im landwirtschaftlichen Betrieb.

Legende:

P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

4.9.4 Klinischer Verlauf

❖ Klinische Gesamtscores (KGS)

Bis sieben Tage nach Behandlung waren keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Rezidiven und den KGS nachweisbar ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben). Am 8. Untersuchungstag zeigten Tiere, die einer einmaligen Behandlung bedurften, signifikant geringere KGS als Tiere, die drei und mehr Behandlungen innerhalb der drei Monate nach Ankunft erhielten ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). Zudem lagen die KGS von Kälbern ohne Rezidive 21 Tage nach der Behandlung signifikant unter den KGS von Kälbern mit zwei oder mindestens drei Behandlungen ($P \leq 0,01$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben) (siehe Anhang Tabelle X15).

❖ Atmungsfrequenz

Mit Ausnahme von drei Zeitpunkten bestanden im Untersuchungszeitraum von 21 Tagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Atmungsfrequenzen in Abhängigkeit von der Behandlungshäufigkeit. Allein 48 Stunden sowie 8 und 21 Tage nach Behandlung differierten die Atmungsfrequenzen zwischen Kälbern, die ein-, zwei- oder dreimal und häufiger behandelt wurden in signifikanter Weise. Aus Tabelle X16 geht hervor, dass Kälber, die dreimal und häufiger behandelt werden mussten, 8 und 21 Tage nach der Behandlung signifikant höhere Atmungsfrequenzen aufwiesen, als Kälber die nur einmalig behandelt wurden ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

❖ Rektaltemperatur

Hinsichtlich der Rektaltemperaturen [$^{\circ}\text{C}$] ließen sich bis zum zehnten auf die Behandlung folgenden Tagen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven nachweisen ($P \geq 0,05$; Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben). Aus Tabelle X17 wird ersichtlich, dass allein am Tag 21 nach Behandlung bei dreimal und häufiger behandelten Tieren signifikant höhere Rektaltemperaturen gemessen wurden, als bei Tieren, die seltener behandelt werden mussten ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

4.9.5 Serumhaptoglobinspiegel

Wie Abbildung 23 widerspiegelt, hatten Kälber, die zumindest dreimal behandelt wurden, bei Studieneinschlusses (t_0) signifikant höhere Serumhaptoglobinkonzentrationen, als Kälber, die nur ein- oder zweimal behandelt werden mussten ($P \leq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). An allen folgenden Bestimmungszeiten konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Haptoglobinkonzentrationen festgestellt werden ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). In die statistische Analyse wurden nur Daten von Tieren mit Haptoglobinkonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze einbezogen (Tabelle 13).

Tabelle 13

Anzahl der Studientiere am Tag t_0 der Studie getrennt nach Behandlungshäufigkeit.

Zeit nach Behandlung [d]	1 Behandlung		2 Behandlungen		≥ 3 Behandlungen	
	N	N _{o.N.}	N	N _{o.N.}	N	N _{o.N.}
t_0	41	25	40	23	13	9

Legende:

t_0 Einschluss in die Studie

N Anzahl der Tiere am Einschlusstag der Studie

N_{o.N.} Anzahl der Studientiere, deren Serumhaptoglobinkonzentration zum Zeitpunkt t_0 oberhalb der Nachweisgrenze lag

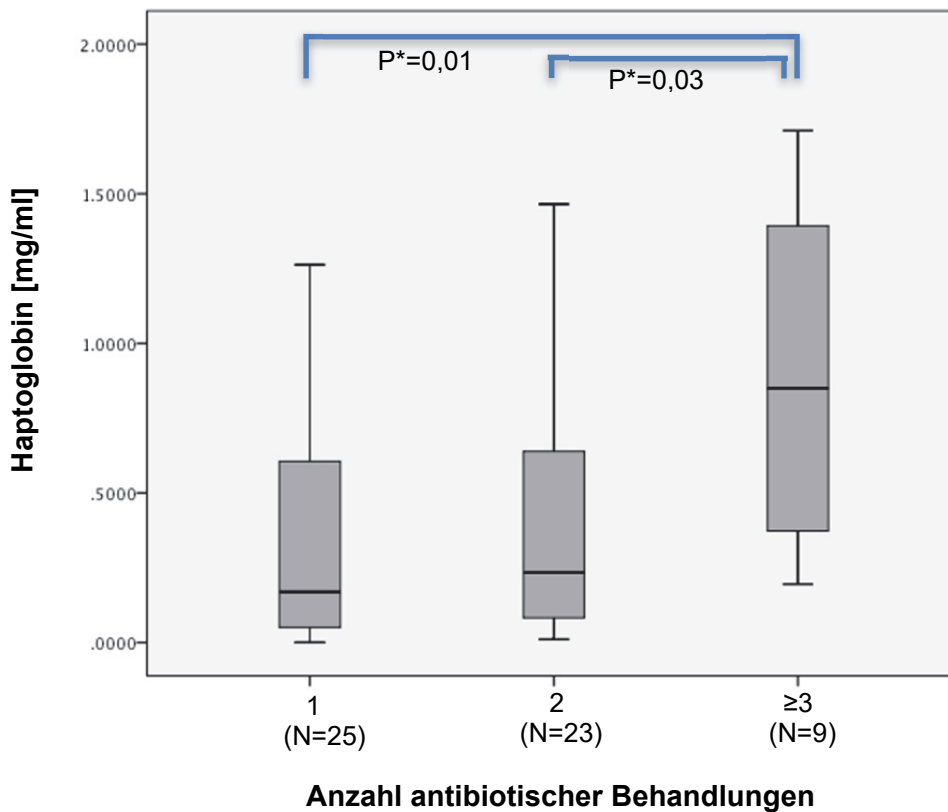


Abbildung 23

Serumhaptoglobinkonzentration am Studieneinschusstag (t_0) in Abhängigkeit und Häufigkeit antibiotischer Behandlungen.

Legende:

N Anzahl der Studientiere, deren Serumhaptoglobinkonzentration am Einschlusstag der Studie oberhalb der Nachweisgrenze lag

P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

4.9.6 Tränkeaufnahme

Aus Abbildung 24 wird ersichtlich, dass Kälber, die in dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum nur einmal am BRDC erkrankten und demzufolge nur einmal antibiotisch behandelt wurden, am Tag vor dem Studieneinschluss signifikant mehr Milch aufnahmen, als Kälber, die zweimal bzw. mindestens dreimal behandelt wurden ($P \leq 0,01$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben). An keinem der auf diesen Tag folgenden drei Tage konnten diesbezüglich signifikante Unterschiede ermittelt werden ($P \geq 0,05$; Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben).

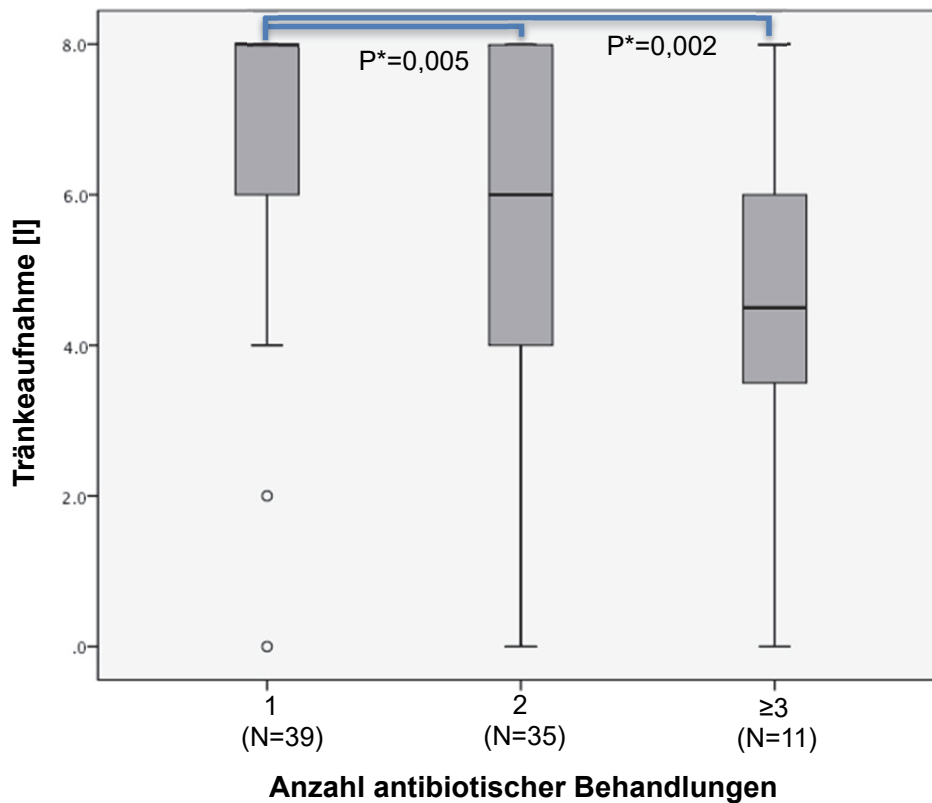


Abbildung 24

Tränkeaufnahme bei Kälbern, die im dreimonatigen Betrachtungszeitraum nicht rezidivierend erkrankten (eine Behandlung) und Kälbern, die zwei bzw. drei und mehr Behandlungen bedurften. Dargestellt ist das Volumen der am Tag vor dem Studieneinschluss aufgenommenen Tränke in den drei genannten Gruppen.

Legende:

P* Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

5 Diskussion

Im Rahmen der Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Kalb werden umfangreich Antibiotika eingesetzt (BVL et al. 2011). Obwohl die verschiedenen Risikofaktoren, die zur Entstehung und Verbreitung solcher Erkrankungen beitragen, bekannt sind, sind die Einzelheiten des komplexen Geschehens zwischen dem Wirtstier und seiner Umgebung noch nicht vollständig geklärt. Es war das Ziel der vorliegenden Studie, die Bedeutung ausgesuchter tierbezogener und umgebungsbezogener Parameter im Hinblick auf den Krankheitsverlauf und die Prognose des BRDC zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Untersuchungsergebnisse von am BRDC erkrankten Kälbern eines auf Kälberaufzucht spezialisierten Betriebes, die unter den standardisierten Bedingungen einer klinischen Studie ermittelt wurden, mit Hilfe geeigneter statistischer Verfahren bearbeitet und ausgewertet. Der auf Jungtieraufzucht spezialisierte Betrieb empfängt weibliche Kälber aus verschiedenen Milch produzierenden Betrieben der Umgebung und liefert diese dann als tragende Färsen wieder ab. Da jeden Monat Kälber im Alter ab 14 Tagen angeliefert werden und die betriebseigenen Kälber ebenfalls den Gruppen zugefügt werden, sind die Grundvoraussetzungen für das Auftreten des "Crowding" Phänomens, d.h. das Auftreten von Erkrankungen infolge Zusammenkommens von Jungtieren mit unterschiedlichem Gesundheitsstatus aus verschiedenen Herkunftsbetrieben, gegeben. Da im Rahmen der genannten klinischen Studie umfangreiches Datenmaterial generiert wurde, bestehend aus klinischer Diagnostik und weiterführenden Untersuchungen (Serologie, Bakteriologie, klinisch-chemische Analysen), lag es nahe diese Daten auszuwerten um Erkenntnisse bezüglich der Bedeutung der verschiedenen Risikofaktoren (u.a. Alter und Körpergewicht bei Einstellung, Nachweis bestimmter Erreger etc.) gewinnen zu können. Dabei konzentrieren sich die Betrachtungen vor allem auf die vor der ersten Behandlung generierten Daten zu den Umständen des Auftretens des BRDC. Da den Studientieren ausschließlich Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide verabreicht wurden, die sich in Applikationsart, Wirkungsmechanismus und Wirkdauer gleichen, wurde ebenfalls der Krankheitsverlauf im Hinblick auf ausgewählte Aspekte evaluiert.

5.1 Zeitlicher Bezug zwischen Einstellung und dem Auftreten klinischer Symptome

Die Hälfte der Tiere, die in die Studie einbezogen wurden, zeigte innerhalb von acht Tagen nach der Einstellung Symptome einer Erkrankung des Atmungstraktes, die die Einschlusskriterien erfüllte. Bei einem Studientier waren bereits einen Tag nach der Ankunft im Aufzuchtbetrieb Symptome des BRDC offensichtlich. Demnach befand sich dieses Kalb zum Zeitpunkt seiner Ankunft im Aufzuchtbetrieb bereits in der Inkubationsphase.

Die Beobachtung von äußerlich erkennbaren Erscheinungen durch das Personal des landwirtschaftlichen Betriebes ist insbesondere in der Inkubationsphase ein sehr unsicheres Verfahren. Diese Behauptung unterstreichen die Untersuchungen von White und Renter (2009), wonach die Ermittlung am BRDC erkrankter Tiere ausschließlich auf Basis äußerlich wahrnehmbarer Symptome und der Bestimmung der Körpertemperatur mit einer Sensitivität von 61,8% und einer Spezifität von 62,8% nicht sehr zuverlässig ist. Zur Vermeidung der Einschleppung des BRDC in Betriebe wird deshalb eine gründliche klinische Untersuchung der Tiere durch einen Tierarzt zum Zeitpunkt der Einstallung empfohlen sowie das Verbringen verdächtiger und klinisch kranker Tiere in eine Isolierabteilung (Noordhuizen *et al.* 2009).

Im Durchschnitt erkrankten die Kälber $10,1 \pm 5,3$ (SD) Tage nach ihrer Ankunft im Kälberaufzuchtbetrieb. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen traten auch in der von Pardon *et al.* (2011) durchgeführten Studie die ersten Fälle respiratorischer Erkrankungen innerhalb der ersten Woche nach Ankunft im empfangenden Betrieb auf. Untersuchungen in Kälbermastbetrieben Frankreichs zeigten, dass auch hier in der 2. Woche nach Anlieferung mit einem rapiden Anstieg der Anzahl Erkrankungsfälle zu rechnen ist (Arcangioli *et al.* 2008). Das Auftreten des BRDC in zeitlichem Zusammenhang mit dem Transport und der Gewöhnung an die neuen Haltungsbedingungen wird mit der durch diese Umstände erzeugten Stressbelastung in Zusammenhang gebracht. Die Stressreaktion der Tiere führt zu erhöhten Glucocorticoidspiegeln in Blut, Se- und Exkreten, die wiederum mit einer Immunsuppression einhergehen (Breazile 1988). Bei gleichzeitiger Schädigung der ersten Abwehrlinie des Atmungstraktes durch den Transport (Staubbelastung, Zugluft), ein ungünstiges Stallklima, eine mangelhafte Betriebshygiene oder eine Virusinfektion wird bestimmten Bakterienarten, welche den oberen Atmungstrakt besiedeln, die Absiedelung in tiefere Bereiche des Atmungstraktes ermöglicht. Darüber hinaus muss sich das Immunsystem der Kälber infolge des Zusammenführens von Tieren verschiedener Herkunftsbetriebe mit zahlreichen Erregern, darunter auch Pathogenen des Atmungstraktes, auseinandersetzen. Neben der Belastung durch Transport und Eingewöhnung spielt auch der Immunstatus der Tiere vor dem Transport eine erhebliche Rolle. So erhöht ein Versagen des kolostralen Antikörpertransfers das Risiko, dass sich das Kalb eine Erkrankung des Atmungstraktes zuzieht, um das 6,5 fache (Stokka 2010). Vorerkrankungen, wie das neonatale Atemnotsyndrom oder die neonatale Diarrhöe erhöhen das Risiko ebenfalls. Die Tatsache, dass das Alter der Tiere zum Zeitpunkt des Transportes einen erheblichen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko von Jungtieren hat, spiegelt sich bereits in den Regelungen der Tierschutztransportverordnung wider (BGBl 2009), die einen Transport von Tieren mit einem Alter unter 14 Tagen untersagt.

Das jüngste Kalb dieser Studie stammte aus dem eigenen Betrieb und musste deshalb nicht transportiert werden. Es erkrankte nach gemeinsamer Aufstallung mit den Kälbern anderer Betriebe bereits mit 12 Lebenstagen an einer Atemwegserkrankung. Im Mittel wiesen die Kälber dieser Studie, wenn sie die Einschlusskriterien bezüglich der Untersuchungsbefunde erfüllten, ein Alter von $30 \pm 7,5$ (SD) Tagen auf. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine US-amerikanische Studie (Lago *et al.* 2006). Hier zeigte keines der untersuchten Kälber im Laufe der ersten Lebenswoche Krankheitssymptome. Ab der zweiten Lebenswoche jedoch, stieg die Anzahl Respirationserkrankungen an und erreichte ihren Gipfel mit der siebten Lebenswoche der Tiere (Lago *et al.* 2006). In Übereinstimmung mit unseren Resultaten lag der Erkrankungshöhepunkt in den Untersuchungen von Virtala *et al.* (1996) ebenso in der fünften Lebenswoche. Waltner-Toews *et al.* (1986) berichten von einer Häufung der Erkrankungen im Alter von sechs Wochen. Den Untersuchungen von Sivula *et al.* (1996) zufolge, bestand für Kälber im Alter von zehn Wochen das höchste Risiko an einer Pneumonie zu erkranken. Unterschiede hinsichtlich des Alters beim Auftreten der Erkrankung stehen möglicherweise mit den nationalen Vorschriften und Gegebenheiten bezüglich des Mindestalters von Jungtieren zum Zeitpunkt des Transportes zusammen. Im Gegensatz zu den Milchproduzenten Norddeutschlands, die ihre männlichen Kälber bevorzugt mit einem Alter von 14 Tagen den Mastbetrieben zum Kauf anbieten, ist in Süddeutschland die Praxis der Fressererzeuger, ein Zwischenschritt in der Kälbermast, bei dem die jungen Fleckviehkälber zunächst in kleinbäuerlichen Betrieben gesammelt und bis zur 16. Lebenswoche gemästet werden, bis sie dann an Mastbetriebe weiterverkauft werden (Eisenhut 2010).

5.2 Morbiditäts-, Mortalitäts und Rezidivraten

Innerhalb von drei Monaten nach Einstellung waren 56,4% (53/94) der Studientiere rezidivierend erkrankt. Diese Tiere waren nach einmaliger Verabreichung eines Makrolidantibiotikums nicht genesen, wenngleich diese Antibiotika im Atmungstrakt MIC-Werte gewährleisteten, die über einen Zeitraum von mindestens zehn Tagen über denen der am BRDC beteiligten Bakterien liegen. Die Kälber mussten erneut mit einem Antibiotikum behandelt werden. Der Begriff „Behandlung“ steht dabei für einen Behandlungszyklus entsprechend der Herstellerangaben des jeweiligen Antibiotikums. Zwischen zwei Behandlungszyklen lagen mindestens sieben behandlungsfreie Tage. Ein Antibiotikawechsel nach weniger als sieben behandlungsfreien Tagen wurde nicht als neuer Behandlungszyklus betrachtet. Bei 13,8% (13/94) der Tiere waren drei oder mehr antibiotische Behandlungszyklen innerhalb der dreimonatigen Beobachtungsperiode notwendig.

In einer US-amerikanischen Studie von DeDonder *et al.* (2010) variierten die Raten für wiederholte Behandlungen zwischen 12,8 und 40,1%. Von 104 in unsere Studie einbezogenen Kälbern starb ein Tier an den Folgen einer Pneumonie. Den Untersuchungen von DeDonder *et al.* (2010) zufolge lag die Sterblichkeit für BRD bei Mastrindern in den USA zwischen 3,9 und 8%.

5.3 Auswahl der Technik der Probenentnahme

Der untere Atmungstrakt des Rindes wird als "steril" angesehen (Fischer *et al.* 1987). Entgegen dieser Annahme wurden in einer dänischen Studie bei 68% der augenscheinlich gesunden Kälber potentiell pathogene Bakterien mittels transtrachealer Lavage aus dem unteren Respirationstrakt isoliert. Zudem fiel auf, dass 32% der gesunden Kälber große Mengen pathogener Bakterien im unteren Atmungstrakt beherbergten, ohne dass diese zu klinischen Symptomen Anlass gaben (Angen *et al.* 2009). Auch die Untersuchungen von Virtala *et al.* (1996) konnten eine Besiedelung des unteren Respirationstraktes mit pathogenen Bakterien, einschließlich Mykoplasmen, bei über 50% der klinisch gesunden Kälber nachweisen. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse als Ausdruck der multifaktoriellen Natur des BRDC. Die Tiere könnten sich jedoch zum Zeitpunkt der Probenentnahme auch in einem Anfangsstadium der Erkrankung befunden haben. Mögliche Ursachen für das Vordringen respiratorischer Keime in tiefe Bereiche des Respirationstraktes würden ungünstige stallklimatische Bedingungen (mit Bakterien beladene Staubpartikel), Haltungs- und Fütterungsfehler, lange Transporte und ein mangelhaftes Kolostrummanagement sowie den damit verbundenen Stress umfassen (Breazile 1988). Diese Risikofaktoren bewirken eine Beeinträchtigung der physikalischen und immunologischen Abwehrleistungen und begünstigen die Besiedelung des unteren Respirationstraktes mit Mikroorganismen. Viren und Mykoplasmen, insbesondere *M. bovis* scheinen in der polyfaktoriellen Genese des BRDC Voraussetzungen für eine ungehemmte Vermehrung bakterieller Pathogene zu bieten. Infolge einer gestörten Funktion des "mucociliary escalators" können Bakterien, die an Staubpartikel gebunden sind, in tiefere Bereiche des Atmungstraktes vordringen. Gleichzeitig begünstigt eine hohe Atemfrequenz eine Verschleppung der Keime in tiefer gelegene Lungenareale. In bereits vorgeschädigten Lungenarealen können sich die eingedrungenen Bakterien dann bevorzugt ansiedeln und vermehren.

Weiterhin haben Bakterien Strategien entwickelt, welche durch die Umgehung unspezifischer und spezifischer Immunabwehrmechanismen des Atmungstraktes eine dauerhafte Besiedelung der Lunge ermöglichen. Dazu zählen u.a. Adhäsine, der „Antigenic Shift“ und die Fähigkeit zur Ausbildung von Biofilmen (Fels-Klerx *et al.* 2000; Srikumaran *et al.* 2007; Stokka 2010).

Grundsätzlich gilt, dass im Rahmen der bakteriologischen Diagnostik von Bronchopneumonien die Probennahme aus den unteren Atemwegen eine größere Aussagekraft bezüglich der am Geschehen beteiligten Erreger hat, als die Probenentnahme vom oberen Atmungstrakt (Fischer *et al.* 1987; Heckert *et al.* 1997; Rohn *et al.* 1998). Darüber hinaus lässt der Nachweis von *T. pyogenes* Schlussfolgerungen bezüglich der Prognose zu, denn er weist auf eine beginnende Abszedierung hin, die den Erfolg einer antibiotischen Behandlung aufgrund der schlechten Erreichbarkeit der Erreger beeinträchtigt (Fischer *et al.* 1987). Unter den beiden Möglichkeiten der Probengewinnung aus dem unteren Atmungstrakt wurde die TTL der Trachealspülprobe und der bronchoalveolären Lavage (BAL) vorgezogen. Alle genannten Techniken bergen das Risiko, dass nicht repräsentative Bereiche der Lunge "gewaschen" werden. Wird ein Katheter ohne Sichtkontrolle in den Bronchien vorgeschoben, so wird anschließend in den meisten Fällen der *Lobus caudalis dexter* gespült, da die *Carina tracheae* bei den meisten Rindern leicht nach links verschoben ist und somit diesen Weg für den blind geschobenen Katheter vorgibt (Reinhold 2001). Selbst bei Probenentnahme unter Sichtkontrolle durch den Arbeitskanal eines Endoskopes können nicht alle Bereiche der Lunge des Rindes erreicht werden. Darüber hinaus ist die Anwendung und Zwischendesinfektion eines Endoskopes unter Feldbedingungen kaum möglich. Bei Anwendung der Trachealspülprobe unter Anwendung eines Doppelschlauchsystems und bei der BAL besteht das Risiko, dass Bakterien von den Nasen- und Rachenschleimhäuten in die tiefer gelegenen Atemwege mitgenommen werden. Deshalb wurde für die bakteriologische Diagnostik im Rahmen dieser Studie die TTL gewählt. Mit dieser Methode wurden der distale Anteil der Trachea und gegebenenfalls die Hauptbronchien "gewaschen". Verglichen mit allen anderen verfügbaren Mitteln zur Gewinnung von Material für die bakteriologische Untersuchung aus dem Atmungstrakt, hat sich die TTL unter Feldbedingungen trotz ihrer Schwächen am besten bewährt (Fischer *et al.* 1987, Reinhold 2001)

5.3.1 Ergebnisse der Untersuchung von Transtrachealspülproben

Zum Nachweis respiratorischer Pathogene wurde jedes Kalb, das die Einschlussbedingungen erfüllte, vor der Behandlung mit Antibiotika mittels TTL beprobt. Bei 62,5% (65/104) gelang die Kultivierung einer Bakterienspezies aus der transtracheal entnommenen Spülflüssigkeit. Aus 6,7% (7/104) der Proben wurde mehr als eine Bakterienspezies isoliert. Sechs dieser sieben Tiere waren mit *P. multocida* und *M. haemolytica* koinfiziert. In 30,8% (32/104) der Proben konnten keine Bakterien nachgewiesen werden. In einer Studie von Arcangioli *et al.* (2008) wurden ähnliche Zahlen generiert. Aus 74,1% der Proben wurde eine Bakterienspezies isoliert und bei 8,1% gelang der Nachweis einer Mischinfektion während in 17,8% der Fälle kein Nachweis erfolgte.

Fischer *et al.* (1987) gewannen Transtrachealspülproben von an Pneumonie erkrankten Kälbern und Jungrindern und konnten bei 55,9% der Tiere eine Bakterienspezies isolieren und bei 37,3% mindestens zwei Bakterienspezies feststellen. Nur bei 6,8% der Tiere gelang die Anzüchtung von Bakterien aus dem Material nicht. Zu dieser Studie sollte jedoch angemerkt werden, dass es sich bei den Probanden um Patienten einer Universitätsklinik handelte, die besonders schwer erkrankt waren oder nach erfolgloser Vorbehandlung durch den Haustierarzt an die Klinik überwiesen worden waren. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit bei fast einem Drittel der beprobten Tiere kein Bakteriennachweis gelang, kann verschiedene Gründe haben. Aus technischer Sicht besteht die Möglichkeit, dass die Spülflüssigkeit noch vor Erreichen tieferer Anteile des Atmungstraktes aspiriert wurde. Grundsätzlich lässt sich die Tatsache, dass die Spülflüssigkeit tiefere Anteile des Atmungstraktes erreicht hat, über die An- bzw. Abwesenheit von Surfactant in der Spülflüssigkeit verifizieren. Lässt sich durch Schütteln des Probengefäßes nach der Probenentnahme Schaum erzeugen, ist das ein Hinweis auf die Anwesenheit von Surfactant. Bisweilen ließ sich, nachdem die Flüssigkeitssäule abgerissen war, vereinzelt keine weitere Spülflüssigkeit zurückgewinnen, wodurch möglicherweise Spülflüssigkeit aus tieferen Regionen der Lunge nicht aspiriert wurde. Darüber hinaus konnten Reinhold *et al.* (2001) nachweisen, dass es nicht immer gelingt, mittels TTL pneumonisch veränderte Bezirke der Lunge zu erreichen, da bestimmte Lungenareale mit dem Katheter nicht erreicht werden.

Weitere Gründe für negative Ergebnisse bei der Kultivierung könnten eine antibiotische Vorbehandlung im Herkunftsbetrieb sein sowie die Tatsache, dass die klinischen Symptome auch durch eine Virusinfektion hervorgerufen werden können und zum Zeitpunkt der Probenentnahme keine bakterielle Besiedelung stattgefunden hatte. Auch muss davon ausgegangen werden, dass die Kultivierung der TTL-Flüssigkeit eine punktuelle Bestimmung darstellt und sich der Befund bei wiederholter TTL auch ändern kann.

P. multocida wurde in der vorliegenden Studie mit 31,7% (33/104), am häufigsten aus der Lavageflüssigkeit isoliert. Am zweithäufigsten konnte *M. haemolytica* bei 18,3% (19/104) der Tiere in der transtrachealen Spülflüssigkeit nachgewiesen werden. *H. somni* wurde nur bei einem einzelnen Kalb nachgewiesen. In Übereinstimmung mit nordeuropäischen Studien an Kälbern milchtypischer Rassen, die klinische Anzeichen einer Atemwegserkrankung aufwiesen (Autio *et al.* 2007; Angen *et al.* 2009; Gulliksen *et al.* 2009), konnte *M. bovis* auch in der vorliegenden Untersuchung aus keiner der TTL-Proben kultiviert werden. Bekannt ist, dass die Kultur von Mykoplasmen nicht in jedem Falle gelingt. Inzwischen steht die PCR für den Nachweis von Mykoplasmen zur Verfügung. Auch die fehlende Serokonversion der Probanden gegenüber *M. bovis* zeigt, dass Mykoplasmen im vorliegenden Fall kaum eine Rolle gespielt haben können.

Bei 25% (26/104) der Studienkälber wurden Bakterienspezies nachgewiesen, die nicht zu den Agenzien gehören, die mit dem BRDC in Verbindung gebracht werden. Der Begriff „weitere Bakterienarten“, der vom Untersuchungslabor verwendet wurde, repräsentiert in der vorliegenden Studie eine Gruppe von Umweltkeimen, die keine respiratorische Wirkung besitzen. Solche Bakterien gelangen vor allem dann, wenn die erste Abwehrlinie des Atmungstraktes geschädigt ist, an Staubpartikeln gebunden, mit der inspirierten Luft in tiefere Bereiche des Atmungstraktes. Des Weiteren könnte es auch anlässlich der Probenentnahme zu einer Kontamination der Spülflüssigkeit gekommen sein, obgleich die Prinzipien der akkuraten Probengewinnung peinlichst befolgt wurden.

Im Rahmen einer anderen Studie in Deutschland, bei der 59 pneumonisch erkrankte Kälber und Jungrinder mittels TTL untersucht wurden, konnte - vergleichbar mit den eigenen Resultaten - aus 16,5% der Proben *M. haemolytica* isoliert werden. Im Vergleich zu den eigenen Studienergebnissen lag die Isolierungsrate für *H. somni* mit 8,8% jedoch deutlich höher und für *P. multocida* mit 13,2% deutlich niedriger (Fischer *et al.* 1987). Eine finnische Studie untersuchte gesunde Kälber und Kälber mit klinischen Atemwegserkrankungen aus 40 Herden mittels tracheobronchialer Lavage. *P. multocida* wurde aus 34% der Proben isoliert und war damit auch in dieser Studie das am häufigsten nachgewiesene Agens. *M. haemolytica* wurde mit 2% deutlich seltener isoliert, als in den eigenen Untersuchungen. Auch hier wurde in Übereinstimmung mit den eigenen Befunden *H. somni* mit 0,5% selten und *M. bovis* gar nicht nachgewiesen (Autio *et al.* 2007). Im Rahmen einer belgischen Forschungsarbeit wurden bei Ausbrüchen des BRDC in 24 Kälbermastbetrieben 219 Tiere mittels tiefem nasopharyngealen Tupfers auf respiratorische Pathogene untersucht. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen fand in dieser Studie bei 54% der Ausbrüche bereits vor der Probenentnahme eine orale antibiotische Behandlung statt, mit möglichen Folgen für den Erfolg der Kultivierung. Es wurden aus 70,8% der Proben *Mycoplasma spp.* isoliert, wobei jedoch auch in dieser Studie in keiner der Proben *M. bovis* nachgewiesen werden konnte. *P. multocida*, *M. haemolytica* und *H. somni* konnten bei 26%, 21,5% und 0% der beprobten Tiere festgestellt werden. Insofern decken sich auch die Ergebnisse dieser Studie mit den Resultaten der eigenen Untersuchungen (Pardon *et al.* 2011). Arcangioli *et al.* (2008) kamen in ihren Untersuchungen zu anderen Ergebnissen. Hier war in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit von 78,5% der Kälber *M. bovis* nachweisbar. Die Isolierungsraten für *Pasteurella spp.* und *M. haemolytica* lagen mit 1,5% und 4,4% deutlich unter denen der eigenen Beobachtungen. *H. somni* wurde bei keinem der 135 beprobten Tiere gefunden. Studien, deren Tierpool sich vorrangig aus älteren Kälbern und Jungtieren, insbesondere aus dem "feedlot"-Haltungssystem Nordamerikas zusammensetzt sowie Studien, die bevorzugt chronisch pneumoniekranke Kälber und Jungrinder berücksichtigten, weisen zumeist höhere Nachweisraten für *H. somni* auf.

Bei jungen Kälbern spielt *H. somni* anscheinend eine eher untergeordnete Rolle (Corbeil 2007). Eine weitere Ursache für die nur einmalige Isolierung von *H. somni* und das Ausbleiben eines Nachweises von *M. bovis* kann in den hohen Nährboden- und Kultivierungsansprüchen dieser Organismen liegen, in dessen Folge sie entgegen ihrer wahren Inzidenz vermutlich deutlich seltener nachgewiesen werden. Zudem begünstigen langsame Wachstumsraten ein Überwuchern mit anderen Bakterien, insbesondere mit *M. haemolytica* (Harris und Janzen 1989; Mosier 1997).

M. bovis wurde lange Zeit als Opportunist des Atmungstraktes gesunder Rinder angesehen (Rosendal und Martin 1986). Auch Pfützner und Sachse (1996) beschreiben, dass die Beherrschung von *M. bovis* im Respirationstrakt nicht mit klinischen Symptomen assoziiert ist. In Übereinstimmung damit war auch die experimentelle Infektion von Kälbern mit *M. bovis* in den Untersuchungen von Reichel (2010) mit Symptomlosigkeit der infizierten Tiere assoziiert und führte zu keinen makroskopischen Veränderungen am Lungenparenchym. Auf histologischer Betrachtungsebene waren nur minimale Gewebereaktionen feststellbar. Im Gegensatz dazu postulieren Thomas *et al.* (2002), dass *M. bovis* immer mit entzündlichen Lungenläsionen assoziiert ist und nur selten bei gesunden Tieren isoliert wird. Berichte der letzten Jahre konnten zeigen, dass die Prävalenz von *M. bovis* sowohl in europäischen, als auch amerikanischen Ländern zugenommen hat, wobei besonders Produktionssysteme mit einer hohen Tierdichte und Tiergruppen, die aus verschiedener Herkunft stammende Tiere vereinen („crowding“), betroffen sind. Zahlreiche epidemiologische Studien konnten einen bedeutenden Beitrag von *M. bovis* am BRDC in Europa (Byrne *et al.* 2001 (Irland); Tschopp *et al.* 2001 (Schweiz); Thomas *et al.* 2002 (Belgien); Arcangioli *et al.* 2008 (Frankreich); Radaelli *et al.* 2008 (Italien)) und in Nordamerika (van Donkersgoed *et al.* 1993; Adegboye *et al.* 1996; Shahriar *et al.* 2002) belegen. Binder und Kollegen untersuchten 1990 im Rahmen einer deutschen Studie das Tracheobronchialsekret von 113 Kälbern. Dabei ließ sich bei 29,2% (33/113) der Tiere *M. bovis* anzüchten. Eine niederländische Studie führte an pneumoniekranke Kälbern aus 83 Herden mikrobiologische Untersuchungen durch. In 59 Betrieben, darunter 20% Milchviehherden und 80% Mastherden, gelang der Nachweis von *M. bovis* (Ter Laak *et al.* 1992). In einer belgischen Studie wurden Kälber und Jungrinder mittels BAL beprobt. Bei 50% (10/20) der akut und bei 35,5% (39/110) der rezidivierend an Pneumonie erkrankten Tiere konnte *M. bovis* isoliert werden. Dagegen konnte bei keinem der 50 gesunden Kälber *M. bovis* nachgewiesen werden (Thomas *et al.* 2002). Klinische Studien, die ihr Hauptaugenmerk auf die Untersuchung chronisch pneumoniekranke, therapieresistenter Tiere richteten, zeigen hohe Nachweisraten für *M. bovis* aus pneumonischen Lungen (Haines *et al.* 2001; Shahriar *et al.* 2002). Differenzen bezüglich der Prävalenz von *M. bovis* können in Abhängigkeit von der Art der Probengewinnung (nasopharyngeale Tupfer, TTL, BAL) und der geographischen Lokalisation bestehen.

Infektionen mit *M. bovis* beim Kalb entstehen bevorzugt in Betrieben, in denen ein durch *M. bovis* hervorgerufenes Eutergesundheitsproblem besteht. Möglicherweise erklärt sich die geringe Nachweisrate der vorliegenden Studie aus der Tatsache, dass in den Zulieferbetrieben *M. bovis* nicht anwesend ist. In betroffenen Betrieben gelingt die Eradikation von *M. bovis* nur durch den vollständigen Ersatz einer Rinderpopulation mit Tieren aus *M. bovis* – freien Betrieben (Pfützner und Sachse 1996). Da dies in der Praxis schwer durchführbar ist, wird den Tierhaltern empfohlen, die an Kälber verabreichte Milch zu pasteurisieren.

Die Studienberichte von Haines *et al.* (2001) und Shahriar *et al.* (2002) äußern sich zudem über eine mögliche synergistische Wirkung von *M. bovis* und BVDV. Booker und Kollegen (2008) fanden hingegen keine signifikante Assoziation von *M. bovis* und BVDV, jedoch wurden bei dieser Studie auch alle Krankheitsstadien untersucht und nicht das Hauptaugenmerk auf chronisch erkrankte Tiere gelegt. Auch den Resultaten von Gagea *et al.* (2006) zufolge, scheinen BVD-Viren nicht für eine *M. bovis*-Infektion zu prädisponieren. Es gibt jedoch zahlreiche Untersuchungen, die eine häufige Assoziation von *M. bovis* mit anderen respiratorischen Pathogenen, wie *P. multocida*, *M. haemolytica* und BRSV beschreiben (Byrne *et al.* 2001; Thomas *et al.* 2002).

5.3.2 Mikrobiologische Untersuchung der Lungengewebeproben

Das verstorbene Kalb wies in der Lungengewebeprobe sowohl *P. multocida*, als auch *M. haemolytica* auf. Dies weist zusammen mit den Ergebnissen der TTL auf die ätiologische Bedeutung beider Bakterienspezies im BRDC hin. Vom Lungengewebe konnte *M. bovis* weder aus Probenmaterial genesener Tiere noch aus Probenmaterial des gestorbenen Tieres isoliert werden. In Irland wurden zwischen 1995 und 1998 bei 18% (134/736) der untersuchten Rinderlungen von an Pneumonie verstorbenen Tieren *M. bovis* nachgewiesen (Byrne *et al.* 2001). Pardon *et al.* (2011) untersuchten 20 Lungengewebeproben und konnten bei 61,9% *Mycoplasma spp.* isolieren. In zehn Fällen wurde eine Bestimmung der Spezies durchgeführt, wobei in diesen Proben *M. bovis* nachgewiesen wurde. Haines *et al.* (2001) und Shahriar *et al.* (2002) konnten sogar aus 82-94% der pneumonischen Lungen *M. bovis* bei der postmortalen Untersuchung von Tieren aus den nordamerikanischen Feedlots isolieren. In der Forschungsarbeit von Gagea *et al.* (2006) wurden ebenso die Lungen von Kälbern der nordamerikanischen Feedlots beprobt. Dabei konnte *M. bovis* bei 98% der Lungen mit verkäsend, nekrotischer Bronchopneumonie, bei 82% der Lungen mit fibrinosuppurativer Bronchopneumonie und bei 46% der normalen Lungen nachgewiesen werden. Dem widersprechen Thomas *et al.* (2002), die *M. bovis* nur in sehr geringem Umfang aus gesunden Lungen isolierten.

5.3.3 Serologie

5.3.3.1 Antikörper gegen virale Erreger respiratorischer Erkrankungen

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen 93,3% (97/104) der Kälber Serumantikörper gegen BHV-1, 81,7% (85/104) gegen BPIV-3, 77,9% (81/104) gegen BRSV und 73,1% (76/104) gegen BVDV auf. Dabei handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um maternale Antikörper, wobei auch die Muttertiere - was BHV-1 betrifft - Impfantikörper aufwiesen, da alle Tiere von BHV-1 unverdächtigen Betrieben stammten. Ebenfalls ist es unwahrscheinlich, dass sich unter den Tieren ein gegenüber BVDV persistent virämisches Tier befand, da die Tiere aus BVDV unverdächtigen Betrieben stammten und mittels Ohrstanzprobe auf die Anwesenheit von BVD-Virus getestet worden waren. Ein einziges Kalb zeigte von der ersten zur zweiten Probennahme nach Maßgabe der Hersteller des Testsystems eine Serokonversion gegenüber BRSV. Für kein anderes der getesteten Viren lag eine Serokonversion vor, die auf eine Virusinfektion hätte schließen lassen können. Da die Studienkälber zur Zeit des Studienbeginns maximal 38 Tage alt und damit jünger als 3 Monate waren, ist bei der Bestimmung von Serum-IgG die Interaktion mit maternalen Antikörpern zu berücksichtigen (Kimman *et al.* 1988). Maternale Antikörper können für Monate persistieren und der durch sie erzeugte Titer hängt von der aufgenommenen und absorbierten Menge an Immunglobulinen ab sowie von deren Verbrauch in Abhängigkeit vom Infektionsdruck (Fulton *et al.* 2004, Autio *et al.* 2007). Insbesondere für BRSV wird ein suppressiver Effekt maternaler Antikörper auf die Ig-Produktion nach einer Infektion vermutet (Kimman *et al.* 1987). In der Studie von Autio *et al.* (2007) wurde für 16-19% der Kälber eine Serokonversion gegenüber einem der genannten Viren (BRSV, BPIV3 oder Bovines Coronavirus) ermittelt. In einer belgischen Studie von Pardon *et al.* (2011) wurden 219 Kälber mittels gepaarter Serumproben auf eine Serokonversion untersucht. 18,9% der Kälber zeigten eine Serokonversion gegenüber BVDV, 9,4% gegenüber BPIV-3, 4,3% gegenüber BRSV und 3,9% gegenüber BHV-1. Bei 40,3% der Kälber war ein Virus involviert. Multiple Virusinfektionen traten nur selten auf. Sowohl in der letztgenannten Studie, als auch in Untersuchungen anderer Autoren war BVDV maßgeblich involviert (Fulton *et al.* 2000; Pardon *et al.* 2011). Potgieter (1997) schreibt dem BVDV einen sehr hohen Stellenwert im Rahmen des BRDC zu, welches durch den Synergismus mit anderen respiratorischen Pathogenen und seine immunsuppressiven Wirkungen eine fundamentale Bedeutung für deren Inzidenz und die Schwere des Krankheitsbildes besitzt. Die primäre Funktion mag darin liegen Sekundärinfektionen zu begünstigen und zu intensivieren.

5.3.3.2 Antikörper gegen *M. bovis*

Zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung waren bei 4,8% (5/104) der Kälber Antikörper gegen *M. bovis* im Blutserum vorhanden. Bei keinem der Studientiere fand innerhalb der drei Wochen nach Studieneinschluss eine Serokonversion statt. Die Tatsache, dass bei über 95% der Kälber im Blutserum keine Antikörper für *M. bovis* nachweisbar waren, spricht dafür, dass sich auch die Muttertiere nicht mit diesem Agens auseinandergesetzt hatten. Dieser Befund steht im Einklang damit, dass *M. bovis* aus keiner Spülprobe zu isolieren war. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass *M. bovis* im Studienzeitraum im vorliegenden Fall kein Bestandsproblem dargestellt hat. Im Gegensatz dazu konnte eine Schweizer Studie die Bedeutung von *M. bovis* als respiratorisches Pathogen unterstreichen. Innerhalb von 7 Wochen nach der Ankunft sind 54,7% der Kälber aus 23 Mastherden serokonvertiert. Die serokonvertierten Kälber zeigten eine signifikante Reduktion des Gewichtszuwachses um 7,6% und erhielten, verglichen mit ihren seronegativen Stallgenossen, die doppelte Antibiotikamenge (Tschopp *et al.* 2001). Auch in einer französischen Forschungsarbeit an Mastkälbern stellte sich *M. bovis* als das dominante Pathogen dar. In 8 von 9 feedlots fand bei 60 bis 100% der Kälber eine Serokonversion zu *M. bovis* statt (Arcangioli *et al.* 2008). In Italien führten Radaelli *et al.* (2008) serologische Untersuchungen an Mastkälbern bei der Schlachtung durch und befanden alle beprobten Kälber seropositiv gegenüber *M. bovis*.

5.3.3.3 Bestimmung von Serumhaptoglobin

Der Haptoglobinspiegel im Serum, ein Indikator für entzündliche Prozesse im Organismus, liegt bei gesunden Kälbern unterhalb der Nachweisgrenze. Nach experimentellen Infektionen mit verschiedenen Erregern, u.a. mit BHV-1, *M. haemolytica* und Salmonellen, wurden Maximalwerte für Serumhaptoglobin in Höhe von 1 bis 10 mg/ml beobachtet (Conner *et al.* 1989; Heegaard *et al.* 2000). Die Halbwertszeit für Serumhaptoglobin beim Rind beträgt circa vier Tage (Slocombe und Colditz 2005). Nach überstandener Infektion sinken die Spiegel wieder auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze ab. Nur im Falle rezidivierender oder chronischer Bronchopneumonien wurde ein bleibend hoher Serumhaptoglobinspiegel festgestellt. Auch Transporte und „Crowding“ sowie zootecnische Eingriffe (z.B. das Enthornen oder das Absetzen) haben eine Erhöhung des Haptoglobinspiegels zur Folge (Slocombe und Colditz 2005). Aufgrund der genannten Eigenschaften ist der Serumhaptoglobinspiegel als einer der möglichen Indikatoren im Gespräch, der in nationalen Programmen zur Erfassung der Tiergesundheit herangezogen werden soll.

Zahlreiche Autoren beschrieben den Zusammenhang zwischen erhöhten Haptoglobinkonzentrationen im Blut und dem Einsetzen klinischer Symptome. Das Wissen um Zusammenhänge zwischen Feldinfektionen und der Art und Höhe der APR ist hingegen noch begrenzt. Im Infektionsmodell lässt sich die Produktion von APP verfolgen.

Conner *et al.* (1989) führten die ersten Untersuchungen zur bovinen APR während einer Entzündungsantwort durch. Die experimentelle Infektion mit *M. haemolytica* führte zu erhöhten Serumhaptoglobinspiegeln, welche erst nach mehr als 8 Tagen wieder die Ausgangswerte erreichten. Godson *et al.* (1996) unternahmen Untersuchungen zur Kinetik der Haptoglobinproduktion im Rahmen einer bakteriellen Pneumonie mit vorausgehender Virusexposition. Dazu wurden Kälber einem BHV-1-Aerosol ausgesetzt und vier Tage später gegenüber *P. haemolytica* exponiert. Nur 10% der infizierten Kälber reagierten innerhalb der ersten vier Tage nach Virusexposition mit einem schwachen Anstieg der Haptoglobinkonzentration. Einen Tag auf die *P. haemolytica*-Infektion folgend, zeigten dagegen 43% und nach zwei weiteren Tagen 84% der Studientiere einen Haptoglobinanstieg. Haptoglobinhöchstwerte konnten am Tag 8 (4 Tage nach *P. haemolytica*-Exposition) gemessen werden. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Induktion dieses APP durch die bakterielle Infektion bewirkt wird. Die mit viralen Infektionen einhergehende APR scheint demnach im Vergleich zur APR bei bakteriellen Infektionen deutlich variabler bzw. schwächer abzulaufen (Spooner und Miller 1971; Godson *et al.* 1996; Orro 2008). Die Ergebnisse anderer Studien lassen hingegen vermuten, dass auch virale Infektionen einen deutlichen Haptoglobinanstieg hervorrufen. Den Untersuchungen von Heegaard *et al.* (2000) zufolge induziert die experimentelle Infektion mit dem BRSV eine starke Akute Phase Antwort für Haptoglobin mit Serumhöchstwerten von 8-10 mg/ml 6-8 Tage post inoculationem. Die APR für Haptoglobin war demnach zumindest mit jener nach bakterieller Infektion zu vergleichen. Die Autoren schlussfolgerten, dass Viren, die nur lokal Schäden verursachen, dennoch eine APR hervorrufen können, aller Wahrscheinlichkeit nach über die Reaktion des Organismus auf virusbedingte Gewebeschäden. Eine andere Studie erbrachte ähnliche Ergebnisse. Dabei wurden Kälber ausschließlich mit dem BVDV allein oder zusammen mit *M. haemolytica* infiziert. Beide Gruppen reagierten mit einem vergleichbar starken Anstieg der Haptoglobinkonzentration. Bezüglich der Dauer zeigte die mit *M. haemolytica* koinfizierte Gruppe länger erhöhte Serumhaptoglobinspiegel (Gånheim *et al.* 2003).

In den eigenen Untersuchungen wurde am Einschlusstag der Studie ein Höchstwert für Haptoglobin von 1,7 mg/ml ermittelt. Nach Ablauf von 21 Tagen wurde bei einem Tier noch ein Haptoglobinspiegel von 2,9 mg/ml ermittelt. Dieses Tier litt unter einer chronisch rezidivierenden Pneumonie. Als mögliche Ursache für den hohen Spiegel lässt sich eine abszedierende Pneumonie vermuten, in deren Verlauf Bakterien aus dem Entzündungsherd intermittierend in die Blutzirkulation gelangen und auf diese Art und Weise den hohen Haptoglobinspiegel bedingen.

Die Analysen von Godson (1996) ergaben bei den meisten Studientieren Maximalwerte für Haptoglobin von 1,1 mg/ml vier Tage nach der Infektion mit *P. haemolytica*, bei zwei Tieren konnten sogar Werte von 4 mg/ml gemessen werden. Conner *et al.* (1989) konnten in ihrer Studie mittels Messung der Peroxidaseaktivität maximale Haptoglobinkonzentrationen von 1 mg/ml ermitteln. Die Untersuchungen von Cheryk *et al.* (1998) ergaben Höchstwerte für Haptoglobin von 2,7 mg/ml und Heegaard *et al.* (2000) beobachteten nach einer experimentellen Infektion bei den Studientieren sogar Höchstwerte von 10 mg/ml.

Am initialen Behandlungstag und einen Tag nach der Behandlung wiesen 42 der 104 Studientiere Haptoglobinkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze auf. Demnach wiesen zu einem Zeitpunkt in der Studie, zu dem alle Tiere klinisch erkrankt waren, nur knapp 60% der Tiere erhöhte Haptoglobinkonzentrationen auf. Wright *et al.* (1995) und Wittum *et al.* (1996) schlussfolgern aus ähnlichen Beobachtungen, dass sich Haptoglobin nicht zur Frühdetektion von behandlungswürdigen Tieren eignet. Jedoch geben andere Autoren an, dass der Verlauf des Haptoglobinspiegels Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Schwere des Krankheitsverlaufs und den Umfang des Gewebeschadens zulässt (Young *et al.* 1996). Dennoch sind dieselben Autoren der Meinung, dass dem Haptoglobinspiegel im Zusammenhang mit dem BRDC nur eine bedingte Aussagekraft zukommt. Die Forschungsarbeiten von Godson *et al.* (1996) und Heegaard *et al.* (2000) konnten hingegen einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Beginn der Haptoglobin-Produktion und dem Einsetzen klinischer Symptome aufzeigen. Godson *et al.* (1996) interpretierten aus ihren Studienresultaten einen eventuellen Nutzen des Haptoglobins bei der Detektion von Tieren mit Atemwegserkrankungen, schon bevor diese klinisch erkranken.

Nach der initialen antibiotischen Behandlung sind die Serumhaptoglobinkonzentrationen im Verlauf der vorliegenden Studie signifikant abgefallen. Zudem nahm der Anteil Tiere mit Haptoglobinspiegeln unterhalb der Nachweisgrenze nach der Behandlung zu. In Übereinstimmung mit unseren Resultaten zeigten auch die Untersuchungen von Wright *et al.* (1995) im Anschluss an die Behandlung sinkende Serumhaptoglobinkonzentrationen und auch Carter *et al.* (2002) und Berry *et al.* (2004) interpretierten den Verlauf des Haptoglobinspiegels als hilfreich im Hinblick auf die Vorhersage des Erfolgs einer Behandlung.

5.4 Analyse von Zusammenhängen

5.4.1 Assoziation zwischen Haptoglobinkonzentration und Schweregrad der Erkrankung

Unsere Untersuchungen lassen am initialen Behandlungstag (t_0) sowie zu allen anderen Zeitpunkten der Probenentnahme (Tag 1, 2, 3, 10 und 21 nach Behandlung) keinen Zusammenhang zwischen der Serumhaptoglobinkonzentration und der Schwere des Krankheitsbildes erkennen. Sie bestätigen in dieser Hinsicht die Ergebnisse von Wright *et al.* (1995) und Wittum *et al.* (1996). Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren einen Bezug zwischen der Serumkonzentration von Haptoglobin und dem Schweregrad der Erkrankung aufzeigen (Godson *et al.* 1996, Heegaard *et al.* 2000; Soethout *et al.* 2003). In der Studie von Godson *et al.* (1996) hatten ein Drittel der Kälber zum Erkrankungshöhepunkt Haptoglobin-Serum-Konzentrationen von > 1 mg/ml. Die Autoren schlussfolgerten deshalb, dass die Bestimmung der APP bei Tieren mit Atemwegserkrankungen sowohl als diagnostisches, als auch als prognostisches Hilfsmittel dienen kann. Die Arbeit von Heegaard *et al.* (2000) kam zu ähnlichen Resultaten. Tiere mit schwerem Verlauf der BRSV Infektion zeigten am Tag 7 nach der Virusinokulation Serumwerte für Haptoglobin von über 1 mg/ml. Für Tiere, die hingegen nur unter einer leichten Form der BRSV Infektion litten, wurden am selben Tag Serumhaptoglobinkonzentration oberhalb der Detektionsgrenze und unterhalb von 1 mg/ml ermittelt. Auch andere Arbeiten konnten einen starken Bezug zwischen Höhe bzw. Dauer der Haptoglobinantwort und dem Schweregrad der Krankheitserscheinungen (Fieber) herstellen (Gånheim *et al.* 2003). In den Untersuchungen von Skinner *et al.* (1991) wiesen Tiere bei mildem Verlauf infektiöser Erkrankungen Haptoglobinkonzentrationen von mehr als 200 μ g/ml auf. Im Falle schwerer Infektionen überstiegen die Haptoglobinkonzentrationen im Serum 400 μ g/ml. Ausgedehnte pathologische Veränderungen waren mit Haptoglobinspiegeln von 1-2 mg/ml assoziiert.

5.4.2 Assoziationen mit dem Ergebnis der TTL

In der vorliegenden Studie gab es keine Hinweise darauf, dass das Alter bei der Einstellung bzw. bei Erkrankung einen Einfluss auf die Art der in der TTL nachgewiesenen Erreger hat. Auch die Zeitspanne von der Ankunft bis zum Auftreten des BRDC stand in keiner Beziehung zu der isolierten Bakterienspezies. Jedoch wiesen Kälber, bei denen anfänglich *M. haemolytica* aus der TTL isoliert wurde ein signifikant geringeres Körpergewicht auf, als Kälber mit einem Nachweis von *P. multocida* in der Spülflüssigkeit der TTL. Obwohl ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Körpermassen aufzeigbar war, beweist dies keinen kausalen Zusammenhang.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wiesen Kälber mit einem Nachweis von *M. haemolytica* am initialen Behandlungstag ausgeprägtere Symptome (ausgedrückt in der Benotung auf Grundlage der klinischen Untersuchung - KGS) auf, als Kälber, bei denen *P. multocida* aus der transtrachealen Spülflüssigkeit isoliert wurde. *M. haemolytica* besitzt den Virulenzfaktor Leukotoxin, welcher infolge massiver Granulozyteninfiltration des Lungengewebes und anschließender Degranulation dieser Leukozyten mit einer starken Zerstörung von Lungengewebe assoziiert wird (Ewers *et al.* 2004b). Deshalb wird eher von *M. haemolytica* als von *P. multocida* angenommen, dass das Bakterium im Stande ist, bereits im Rahmen von Monoinfektionen, schwere Krankheitszustände auszulösen. Die experimentellen Untersuchungen von Ames *et al.* (1985) bestätigen diese Vermutung, da Kälber, die mit *M. haemolytica* infiziert wurden, schwerere klinische und pathologische Veränderungen aufwiesen, als Kälber mit einer experimentellen *P. multocida*-Infektion.

Die Analysen zur Schwere des Krankheitsverlaufes ergaben für Kälber, bei denen in der transtrachealen Spülflüssigkeit des Einschusstages (t_0) *P. multocida* nachweisbar war und Kälber, bei denen kein Bakteriennachweis gelang, innerhalb der ersten 6 Stunden nach Behandlung eine signifikante Verbesserung der klinischen Erkrankungsausprägung. Kälber mit einer *M. haemolytica*-Infektion zeigten hingegen erst nach 12 Stunden einen signifikanten Abfall der Klinischen Scores. Kälber, die mit *P. multocida* und *M. haemolytica* koinfiziert waren, wiesen erst nach 30 Stunden eine signifikant verminderte Schwere der Krankheitserscheinungen auf. Im Hinblick auf die Haptoglobinkonzentrationen waren zwischen Tieren mit einer Monoinfektion von *P. multocida* oder *M. haemolytica* bzw. einer Koinfektion beider Bakterien und Tieren, bei denen kein Bakteriennachweis gelang, keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Im Experiment konnte beobachtet werden, dass die Infektion mit *P. multocida* sowohl mit klinischer Symptomatik (erhöhter Atmungsfrequenz und Rektaltemperatur), als auch erhöhten Serumhaptoglobinkonzentrationen assoziiert war (Dowling *et al.* 2002). Auch *M. haemolytica*-Infektionen konnten mit erhöhten Haptoglobinkonzentrationen und schweren Erkrankungsfällen sowie BRDC-Ausbrüchen assoziiert werden (Conner *et al.* 1989; Godson *et al.* 1996). In den letzten Jahren analysierten einige Autoren diese Beziehungen auch an spontan erkrankten Kälbern. Angen und Kollegen (2009) fanden eine Assoziation zwischen Höhe des Haptoglobinspiegels bei Nachweis von *P. multocida* und der Schwere der Erkrankung. Eine derartige Assoziation konnte für *M. haemolytica* nicht nachgewiesen werden. Auch zwei finnische Studien haben die Zusammenhänge zwischen den beteiligten Bakterienspezies und den klinischen Symptomen untersucht. Nikunen *et al.* (2007) konnten eine signifikante Beziehung zwischen dem Nachweis von *P. multocida* und den klinischen Symptomen (erhöhte Atmungsfrequenz und Rektaltemperatur, knisternde Atmungsgeräusche, Nasenausfluss) feststellen.

Zudem beobachteten sie eine ausgeprägte APR gegenüber diesem Pathogen für alle getesteten APP (Fb, Hp, SAA, AGP). Die Autoren schlussfolgerten, dass *P. multocida* im Rahmen des BRDC in Finnland eine zentrale Rolle zukommt. Zwischen anderen Pathogenen und den APP bestanden keine Assoziationen. Auch in einer weiteren finnischen Studie war der Nachweis von *P. multocida* mit klinischen Atemwegserkrankungen assoziiert, allerdings nur wenn gleichzeitig andere pathogene Bakterien oder Mykoplasmen in der Probe präsent waren (Autio *et al.* 2007). Die Autoren unterstützen damit die Ansicht, dass *P. multocida* ein opportunistisches Pathogen darstellt und keine primäre pathogenetische Rolle beim BRDC spielt.

In der vorliegenden Studie konnte durch retrospektive Analyse der von den Probanden täglich abgerufenen Tränkemenge ermittelt werden, dass Kälber mit einer Koinfektion von *P. multocida* und *M. haemolytica* am Einschlusstag der Studie (t_0) signifikant weniger Tränke aufnahmen als Kälber, bei denen entweder *P. multocida* oder *M. haemolytica* aus der transtrachealen Spülflüssigkeit isoliert wurde. Möglicherweise beeinträchtigen hohe Endotoxinspiegel und die damit verbundene TNF α -Ausschüttung das Appetenzverhalten (Malazdrewich *et al.* 2001; Leite *et al.* 2003; Ewers *et al.* 2004a). Im Rahmen anderer Studien wurde eine hochgradige Störung des Allgemeinbefindens mit einer reduzierten Nahrungsaufnahme assoziiert (Snowder *et al.* 2007).

5.4.3 Assoziationen mit dem Virusnachweis

Nur für ein einziges Kalb konnte eine Serokonversion bezüglich des BRSV nachgewiesen werden. Demnach konnten mit der verwendeten Methodik mit Ausnahme dieses einen Kalbes keine akuten Virusinfektionen nachgewiesen werden. Nikunen *et al.* (2007) fanden trotz Serokonversion keine Assoziation zwischen den beteiligten Virusspezies (BRSV, BPIV-3, Bovines Coronavirus, Bovines Adenovirus-3, Bovines Adenovirus-7) und dem klinischen Krankheitsbild bzw. der Serumkonzentration für Haptoglobin. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Nikunen *et al.* (2007) lassen auch unsere Untersuchungen die Frage nach der konkreten Bedeutung der verschiedenen Virusspezies im Rahmen des BRDC offen. In jedem Fall zeigen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse, dass für das Auslösen des BRDC eine Virusinfektion der Herde keine Voraussetzung darstellt. In diesem Fall scheint die Rolle der Kälber (Immunstatus bei Ankunft, Einfluss von Stress) und die Umgebung (Stallklima, zootechnische Maßnahmen) von Bedeutung.

5.4.4 Assoziationen mit dem Behandlungsergebnis

In der vorliegenden Studie wurde das Behandlungsergebnis hinsichtlich verschiedener Aspekte geprüft. Hier war nur zwischen der Körpermasse und dem Behandlungserfolg eine statistisch relevante Assoziation aufzeigbar. Kälber, die im Laufe der 21-tägigen Beobachtung genesen sind, wogen bei Studieneinschluss signifikant mehr, als Kälber, die im Beobachtungszeitraum persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC aufwiesen. Demnach scheint sich ein höheres Körpergewicht bei Ersterkrankung günstig auf das Behandlungsergebnis auszuwirken. Ähnliche Schlüsse zogen Vogel *et al.* (2007) bezüglich des Erfolgs einer Pneumoniebehandlung unter Zuhilfenahme verschiedener Blutparameter, der Rektaltemperatur, der maximalen Umgebungstemperatur und der Körpermasse im Vergleich zur durchschnittlichen Körpermasse der Gruppe. Eine geringere Körpermasse als der Durchschnitt der Tiergruppe resultierte in einem erhöhten Risiko, nicht bis zum vorgesehenen Ende der Mastperiode zu überleben. Keiner der anderen Parameter zeigte einen Zusammenhang mit dem Behandlungserfolg.

❖ Klinischer Gesamtscore (KGS)

In den vorliegenden Untersuchungen bestand zum Zeitpunkt der initialen Behandlung kein signifikanter Unterschied bezüglich des KGS zwischen Tieren, die nach einer Behandlung geheilt waren (genesen) und Tieren, die persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC aufwiesen. Sowohl diejenigen Tiere, die im weiteren Verlauf als genesen dokumentiert wurden, als auch diejenigen, die infolge persistierender oder rezidivierender Symptome des BRDC einer Nachbehandlung bedurften, zeigten innerhalb der ersten 24 Stunden nach der antibiotischen Behandlung eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik (KGS). Demnach erlauben - auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Studie - die Klinischen Gesamtscores am initialen Behandlungstag keine Vorhersage in Bezug auf den Therapieerfolg. Nach 30 auf die Behandlung folgenden Stunden lagen die KGS von genesenen Tieren jedoch signifikant unter den KGS von Tieren, die nach einmaliger Verabreichung eines Langzeitpräparates auf Makrolidbasis nicht geheilt waren und demzufolge wiederholt behandelt werden mussten. Die Einschätzung des Patienten auf Basis der klinischen Befunderhebung (KGS) könnte somit bereits einen Tag nach Erstbehandlung wertvolle Informationen für die Prognose liefern. Ab dem vierten Tag nach Erstbehandlung wiesen später genesene Tiere zu allen weiteren Untersuchungsterminen signifikant geringere Klinische Scores auf, als Tiere mit persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC. Demnach kann ab dem vierten Tag nach Erstbehandlung davon ausgegangen werden, dass Tiere, deren Symptomatik sich innerhalb des genannten Zeitraums nicht deutlich verbessert hat, geringere Chancen auf einen Heilungserfolg haben, wenn sie nicht nachbehandelt werden.

Es gibt nur wenige Studien, die die Beziehungen zwischen den einzelnen Befunden der klinischen Untersuchung und dem Behandlungserfolg untersuchen. DeDonder *et al.* 2010 haben gezeigt, dass sowohl die Befunde der Lungenauskultation, als auch die Rektaltemperatur diesbezüglich ein gewisses Vorhersagepotenzial besitzen. Die Autoren nutzten ein Benotungssystem, das auf den Befunden der Auskultation beruhte und kamen zu dem Schluss, dass mit steigendem Auskultationsscore zum Zeitpunkt der ersten Behandlung auch das Risiko für ein Rezidiv des BRDC und damit für die Notwendigkeit einer Nachbehandlung anstieg. Nur die Auskultation und in geringerem Maße die Höhe der Atemfrequenz lassen eine Einschätzung der Ausdehnung von pneumonisch veränderten Lungenarealen zu. Auch die Höhe der Rektaltemperatur zum Zeitpunkt der ersten Behandlung war positiv mit der Wahrscheinlichkeit für eine Nachbehandlung korreliert. Daraus schlossen die Autoren, dass Rektaltemperatur und Respiratorische Scores genutzt werden könnten, um den Ausgang von Atemwegserkrankungen vorherzusagen. Die genannten Autoren schlagen vor, die Ergebnisse der klinischen Untersuchung im Verlauf der Erkrankung bei der Erstellung von "maßgeschneiderten" Behandlungsprotokollen zu berücksichtigen, indem Bedingungen für eine Nachbehandlung bzw. für die Euthanasie von Tieren bereits im Vorfeld festgelegt werden.

❖ Serumhaptoglobinspiegel

Die Serumhaptoglobinspiegel am initialen Behandlungstag lieferten keinen Hinweis auf das zu erwartende Behandlungsergebnis. Einen und zwei Tage nach der Behandlung hatten genesene Kälber hingegen signifikant geringere Haptoglobinspiegel, als Kälber, die im Studienverlauf persistierende oder rezidivierende Symptome des BRDC aufwiesen. Diese Resultate lassen die Vermutung zu, dass die Haptoglobinkonzentration der zwei auf die Behandlung folgenden Tage ein gewisses prognostisches Potenzial hinsichtlich des Therapieerfolges besitzt. Für eine Bestätigung dieser These sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich.

❖ Tränkeaufnahme

Für den Tag vor der initialen Behandlung ergab die Analyse der aufgenommenen Tränkemenge einen Zusammenhang mit dem späteren Behandlungsergebnis. Genesene Kälber nahmen an diesem Tag signifikant mehr Milch zu sich, als Kälber mit persistierendem oder rezidivierendem BRDC. Daraus könnte - vor allem mit Hilfe der Daten automatisierter Tränkesysteme - auf Basis der aufgenommenen Menge an MAT eine mögliche Prognose hinsichtlich des Behandlungserfolges abgeleitet werden. Für den initialen Behandlungstag und die drei auf die Behandlung folgenden Tage waren diese Beziehungen jedoch nicht mehr nachweisbar.

5.4.5 Assoziationen mit der Behandlungshäufigkeit (Rezidivrate)

Zwischen dem Alter bei der Ankunft und dem Auftreten von Rezidiven war kein Zusammenhang nachweisbar. Zum Zeitpunkt der initialen Behandlung (t_0) waren Kälber, die innerhalb von drei Monaten nach Einstallung nur eine Behandlung benötigten, signifikant älter, als Kälber, die rezidivierend erkrankten und demzufolge nachbehandelt werden mussten. Auch die Zeitspanne zwischen Einstallung und Auftreten erster Symptome war bei nur einmalig behandelten Kälbern signifikant länger als bei Kälbern, die ein oder mindestens zwei Rezidive aufwiesen. Diesen Ergebnissen zufolge haben Kälber, die später nach Ankunft erkranken und zum Zeitpunkt der Erkrankung älter sind, ein geringeres Risiko rezidivierend zu erkranken. Auch in einer anderen Studie wurde beschrieben, dass Kälber, die rezidivierend am BRDC erkrankten, signifikant zeitiger nach Ankunft behandelt werden mussten, als Kälber ohne Rezidive (Bateman *et al.* 1990). Im Hinblick auf die Körpermasse wogen Kälber mit drei oder mehr Behandlungen bei Studieneinschluss (t_0) signifikant weniger als Kälber, die nur ein- oder zweimal behandelt wurden. Demnach scheint auch die Körpermasse eine prognostische Aussagekraft gegenüber der Rezidivrate zu besitzen.

❖ Klinischer Score

Die Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Initialbehandlung sowie innerhalb einer Woche nach Behandlung scheint keine Aussage hinsichtlich des Rezidivrisikos zu erlauben.

❖ Serumhaptoglobinspiegel

Am Einschlusstag der Studie (t_0) hatten Tiere, die mindestens dreimal aufgrund des BRDC behandelt werden mussten, höhere Serumhaptoglobinkonzentrationen, als Tiere, die ein- oder zweimalig behandelt wurden. Demnach besitzt die Haptoglobinkonzentration zu einem Zeitpunkt, zu dem die im Protokoll der vorliegenden Studie festgelegten Symptome auftraten, eine Aussagekraft bezüglich des Rezidivrisikos. Vergleichbar mit unseren Resultaten lagen die Serumhaptoglobinspiegel von Kälbern, die mehr als eine Behandlung benötigten, am initialen Behandlungstag in der Arbeit von Carter *et al.* (2002) ebenso höher, als für Kälber, die nur eine Behandlung benötigten. Auch die Untersuchungen von Berry *et al.* (2004) und Step *et al.* (2008) konnten zeigen, dass je höher die Haptoglobinkonzentrationen am Ankunftstag waren, desto häufiger die Tiere behandelt werden mussten. Jedoch konnte in der Studie von Step *et al.* (2008) nur eine schwache Korrelation zwischen dem Haptoglobinspiegel am Ankunftstag und der Anzahl Behandlungen gefunden werden.

5.5 Schlussfolgerungen

Im Gegensatz zu experimentellen Modellen ermöglichte die klinische Arzneimittelprüfung in einem Kälberaufzuchtbetrieb, über eine umfangreiche Tierbeobachtung und Beprobung von Kälbern, die am BRDC erkrankten, eine Analyse des möglichen Beitrages verschiedener Risikofaktoren unter Feldbedingungen. Die Ergebnisse dieser Studie können einen Beitrag zur Prävention des BRDC liefern, geben aber auch Einsicht in die Umstände, unter denen im Falle des BRDC wiederholte Behandlungen mit einem Antibiotikum notwendig wären. Für die Bekämpfung und Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Kalb ist ein strategisches Vorgehen erforderlich, das bereits Maßnahmen im Herkunftsbetrieb einschließt. Im Herkunftsbetrieb sind Ig-Bestimmungen angebracht (Lorenz *et al.* 2011). Ein solches Vorgehen ist bereits in den USA beim Zukauf von Kälbern üblich. Vor dem Zukauf ist die Evaluation der Herkunftsbetriebe, welche in der Verantwortung des Zukäufers liegt, von entscheidender Bedeutung. Zusätzliche Rechtsvorschriften bezüglich des Alters, Gewichtes und des Gesundheitsstatus von Kälbern vor dem Transport könnten des Weiteren zur Minderung des Auftretens des BRDC beitragen. In Übereinstimmung mit der Literatur ist die Früherkennung in den Aufzuchtbetrieben verbesserungswürdig. Zum einen aufgrund der erheblichen wirtschaftlichen Verlusten, die mit dem BRDC einhergehen und zum anderen weil der BRDC bisher mit dem Einsatz großer Mengen Antibiotika bekämpft wurde und eine Notwendigkeit besteht die Anwendung von Antibiotika zu reduzieren. Hinsichtlich der frühzeitigen Krankheitserkennung weisen Tierbeobachtungen deutliche Defizite bezüglich ihrer Zuverlässigkeit auf. Die Entwicklung innovativer Methoden, die auf zuverlässigen Indikatoren beruhen, ist erforderlich. Zu nennen sind beispielsweise elektronische Messmethoden, wie die Temperaturbestimmung am Augenhintergrund während der Tränkeaufnahme durch die Kälber. Weitere Studien sollten das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Risikofaktoren, die zur Auslösung des BRDC beitragen, zum Thema haben.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Beziehungen zwischen Eigenschaften der Wirtstiere (Alter, Körpermasse, Tränkeaufnahme), klinischen Befunden, Ergebnissen virologischer, bakteriologischer und biochemischer (Haptoglobin) Untersuchungen und dem Verlauf des Bovine Respiratory Disease Complex in einem landwirtschaftlichen Betrieb zu untersuchen, der auf die Aufzucht von Kälbern spezialisiert ist. Zu diesem Zweck stand ein umfangreiches Datenmaterial zur Verfügung, das im Zeitraum von Oktober 2010 bis März 2011 im Rahmen einer klinischen Arzneimittelprüfung unter GCP (Good Clinical Practice) Bedingungen generiert wurde.

In das Versuchsvorhaben wurden 104 Kälber im Alter von 12 bis 56 Tagen einbezogen, die mit dem Zeitpunkt der Einstallung beginnend permanent unter Beobachtung standen. Sofern die Kälber klinische Symptome einer Atemwegserkrankung zeigten, die im Vorfeld formulierte Einschlusskriterien erfüllten (Körpertemperatur ≥ 40 °C und Respiratorischer Score ≥ 1 und Habitus Score ≥ 1), wurden sie in die Studie eingeschlossen und einer umfangreichen Diagnostik, bestehend aus klinischer Untersuchung in regelmäßigen Intervallen, Probenentnahmen zwecks bakteriologischer, serologischer und biochemischer Untersuchungen, unterworfen, deren Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit mithilfe geeigneter statistischer Verfahren ausgewertet und interpretiert wurden.

Von insgesamt 104 Tieren, die die Einschlusskriterien der klinischen Studie erfüllten, wurden die klinischen Symptome erfasst und anhand eines Benotungssystems bewertet. Aus den verschiedenen Teilnoten wurde ein Klinischer Gesamtscore berechnet. Zudem wurden vor der Behandlung transtracheale Spülproben entnommen, die der bakteriologischen Untersuchung dienten sowie Blutproben für die Bestimmung spezifischer, gegen verschiedene Virusspezies (BHV-1, BRSV, BPIV-3, BVDV) und *M. bovis* gerichtete Antikörper in Serumpaaren und für die Untersuchung auf das akute Phase Protein β -Haptoglobin. Nach der initialen Probenentnahme wurden die Tiere gemäß der Herstellerinformation einmalig mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide behandelt und nachfolgend 22 Tage lang beobachtet. Auch Tiere, die im Studienverlauf eine zusätzliche Erkrankung entwickelten, die zum Ausschluss aus der Studie führte und Tiere mit persistierenden oder rezidivierenden respiratorischen Symptomen, wurden in die Betrachtungen einbezogen. Letztgenannte Tiere wurden zum Zeitpunkt des Studienausschlusses einer zweiten TTL unterzogen. Von jedem Tier wurde die aufgenommene Tränkemenge über den gesamten Studienzeitraum erfasst. Die Datenaufbereitung und Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Mac, Version 19.

Die bakteriologische Untersuchung der TTL-Flüssigkeit verlief bei 69,2% (72/104) der Tiere mit einem positiven Ergebnis. *P. multocida* konnte mit einem Anteil von 31,7% (33/104) am häufigsten nachgewiesen werden. *M. haemolytica* wurde bei 18,3% (19/104) der Tiere am zweithäufigsten isoliert. Der Nachweis von *H. somni* gelang im Probenmaterial eines Kalbes, während *M. bovis* aus keiner Probe kultiviert wurde. Aus 25% (26/104) des Probenmaterials wurden Bakterien (v.a. Umweltkeime) isoliert, die nicht als respiropathogen bekannt sind, und bei 30,8% (32/104) der Tiere gelang kein Nachweis von Bakterien mittels Kultur. Wiederholte TTL bei 22 Kälbern mit persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC resultierten in 54,5% (12/22) der Fälle in einem Nachweis von Bakterien. Am häufigsten gelang in diesen Fällen der Nachweis von *P. multocida* bei 31,8% (7/22). Bei einem dieser sieben Tiere wurde zusätzlich *M. haemolytica* isoliert. Bei der bakteriologischen Untersuchung von Lungengewebe eines an Pneumonie verendeten Tieres wurden *P. multocida* und *M. haemolytica* isoliert.

Am Einschlusstag der Studie waren Kälber, bei denen *M. haemolytica* in der TTL nachgewiesen wurde, schwerer erkrankt und wiesen eine geringere Körpermasse auf, als Kälber mit *P. multocida* Nachweis. Die aufgenommene Tränkemenge lag am Einschlusstag der Studie bei mit *P. multocida* und *M. haemolytica* koinfizierten Tieren signifikant unter derjenigen von Tieren, bei denen nur eine der beiden Spezies nachgewiesen wurde.

Die serologische Untersuchung ergab bei 93,3% (97/104) der Kälber Antikörper gegen BHV-1, bei 81,7% (85/104) gegen BPIV-3, bei 77,9% (81/104) gegen BRSV und bei 73,1% (76/104) gegen BVDV. Es handelte sich offensichtlich um kolostrale Antikörper. Die Untersuchungsergebnisse des Antikörper-ELISA in paarweise entnommenen Serumproben erfüllten nur für ein einziges Tier die Kriterien der Serokonversion gegenüber BRSV. Von 104 Kälbern wiesen 4,8% (5/104) gegen *M. bovis* gerichtete (maternale) Antikörper auf.

Kälber mit persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC waren am Einschlusstag der Studie schwerer erkrankt und wiesen eine signifikant geringere Körpermasse auf, als im Studienverlauf genesene Kälber. Im Beobachtungszeitraum von drei Monaten nach Ankunft benötigten 56,4% (53/94) der Studientiere eine Nachbehandlung aufgrund rezidivierender BRD. Bei 13,8% (13/94) der Kälber waren im selben Zeitraum drei oder mehr antibiotische Behandlungen nötig. Einmalig behandelte Kälber waren bei Studieneinschluss signifikant älter als Kälber, die Rezidive aufwiesen. Zudem erkrankten Tiere, die nur einmal behandelt werden mussten, signifikant später nach Ankunft im Aufzuchtbetrieb als Tiere, die zwei oder mehr Behandlungszyklen unterworfen waren. Die Körpermasse von Kälbern, die im besagten Zeitraum mindestens drei Behandlungszyklen benötigten, lag am Einschlusstag der Studie signifikant unter der Körpermasse von Kälbern, die maximal ein Rezidiv aufzeigten.

Die Serumhaptoglobinspiegel lagen am Einschlusstag der Studie, einem Tag, an dem alle Studientiere Symptome des BRDC aufwiesen, bei nur knapp 60% der Tiere oberhalb der Detektionsgrenze. Zudem waren zwischen dem Schweregrad der klinischen Symptome und den Serumhaptoglobinkonzentrationen in der vorliegenden Studie keine Zusammenhänge nachweisbar. Einen und zwei Tage nach Behandlung wiesen die genesenen Tiere jedoch signifikant geringere Haptoglobinwerte auf, als ihre Artgenossen mit persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC. Tiere, die ein oder zwei Behandlungen erfuhren, wiesen am Einschlusstag geringere Serumhaptoglobinkonzentrationen auf als Tiere mit drei oder mehr Behandlungen.

Die aufgenommene Tränkemenge lag am Tag vor dem Studieneinschluss bei genesenen und rezidivfreien Tieren signifikant unter der von Tieren, die im Studienverlauf persistierend oder rezidivierend Atemwegserkrankungen aufwiesen.

Die vorliegende Studie bestätigt die prominente Rolle von *P. multocida* und *M. haemolytica* in der Pathogenese des BRDC. Wie aus den Ergebnissen dieser Studie hervorgeht, richtet *M. haemolytica* gemessen am Schweregrad der klinischen Symptome einen größeren Schaden an, als *P. multocida*. Der Serumhaptoglobinspiegel ist unseren Untersuchungen zufolge nicht zur Detektion behandlungswürdiger Erkrankungen sowie zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung geeignet, möglicherweise jedoch ein geeigneter prognostischer Indikator, was den Behandlungserfolg betrifft sowie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidiven. Weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung sind jedoch erforderlich.

Die Assoziationen zwischen der Körpermasse mit dem Behandlungserfolg und der Rezidivrate unterstreichen die Bedeutung nicht infektiöser Faktoren im Rahmen der polyfaktoriellen Pathogenese des BRDC. Viren haben im Umfang dieser Untersuchungen eine untergeordnete Rolle gespielt. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass nicht infektiöse Faktoren, darunter Stress durch Transporte und Neuzusammenstellungen sowie Management und Stallklima, die physikalischen und immunologischen Abwehrmechanismen insofern schädigen, als dass Bakterien, die den oberen Atmungstrakt besiedeln, das Vordringen und die Besiedelung des unteren Atmungstraktes ermöglicht wird.

7 Summary

Crowding Related Bovine Respiratory Disease in Dairy Calves - Results of a Field Study on Occurrence, Clinical Course and Involved Pathogens in a Calf Rearing Unit

An epidemiological study was conducted in a dairy calf rearing unit to assess the relationship between animal characteristics (age, bodyweight and appetite), involvement of viral and bacterial pathogens, biochemical analysis (haptoglobin) as well as the course and clinical outcomes of the Bovine Respiratory Disease Complex (BRDC). In the clinical study, comprehensive data was generated between October 2010 and March 2011 in a clinical pharmacological trial following Good Clinical Practice (GCP) conditions.

The study included 104 calves between 12 and 56 days of age which were under permanent observation starting from the time of inclusion in the study. Calves included in the study were suffering from the BRDC and fulfilled preset inclusion criteria (rectal temperature ≥ 40 °C and respiratory score ≥ 1 and attitude score ≥ 1). Following inclusion, the selected calves were subjected to physical examination at regular intervals as well as comprehensive diagnostics including sampling of materials for bacteriological, serological and biochemical examinations. The clinical symptoms and feed intake of 104 calves were recorded throughout the study and clinical findings were expressed in clinical score values. Trans-tracheal lavages for bacteriological examination were performed before treatment was initiated. Furthermore, paired serum samples were collected for determination of the levels of specific antibodies directed at BHV-1, BRSV, BPIV-3, BVDV and *M. bovis*. In addition, the acute phase protein β -haptoglobin was determined in serum samples. After initial specimen collection, animals received a single treatment with a macrolide following the manufacturer's information. The calves were then closely observed over a period of 22 days. Animals with persistent or relapsing respiratory symptoms and animals which developed a concomitant disease were excluded from the study if they had fulfilled preset exclusion criteria, but data obtained up to the day of exclusion was considered in the present study. At time of exclusion a second trans-tracheal lavage was performed on these animals. Data processing and analysis were carried out with the statistical software package SPSS for Mac, Version 19.

From 69.2% (72/104) of the TTL-specimens, bacteria were isolated. In 30.8% (32/104) of the samples no bacteria were cultured. *P. multocida* was cultured from 31.7% (33/104) of the TTL samples and was therefore the most frequently isolated pathogen. *M. haemolytica* was cultured from 18.3% (19/104) of the specimens. *H. somni* was detected in only one sample and *M. bovis* was not found at all. In 25% (26/104) of the specimens, miscellaneous bacteria (primarily environmental bacteria, which are not known to act as respiratory pathogens) were detected.

Repeated trans-tracheal lavages in 22 calves with persistent or relapsing BRDC were positive for bacteriological analysis in 54.5% (12/22). Most commonly, *P. multocida* was isolated (31.8% (7/22)). In one of those calves, a mixed-infection with *M. haemolytica* and *P. multocida* was found. From the lung of one calf with a fatal course of BRDC, *P. multocida* and *M. haemolytica* were cultured.

In cases in which *M. haemolytica* was isolated from TTL-specimens, calves demonstrated a significantly lower body weight at inclusion than calves with a TTL positive for *P. multocida*. In addition, the course of disease was less serious in the latter group of animals. Calves with simultaneous culture of *P. multocida* and *M. haemolytica* from TTL specimens revealed a significantly lower milk replacer intake at inclusion than calves with a single infection of either bacterial species.

Serological testing showed that 93.3% (97/104) of all tested calves were positive for antibodies directed at BHV-1, 81.7% (85/104) BPIV-3, 77.9% (81/104) BRSV and 73.1% (76/104) BVDV. These antibodies were presumably maternal antibodies. For paired serum samples, only one animal fulfilled criteria of the test for seroconversion (BRSV). 4.8% (5/104) of the animals tested positive for antibodies directed at *M. bovis* antigen. These were presumably originating from colostrum antibody transfer.

Calves excluded from the study due to persisting or relapsing BRDC weighed significantly less and showed more severe symptoms on the inclusion date than calves that recovered after a single antibiotic treatment. Within three months of arrival at the calf rearing facility, 56.4% (53/94) of the animals had a relapse of BRDC and needed additional treatment. Of all calves, 13.8% (13/94) required three or more treatments within the three month period. Calves which required just one treatment within this period were significantly older at inclusion and fell sick significantly later after arrival compared to the calves with relapses of BRDC. Furthermore, the body weights of calves requiring at least three treatments were significantly lower on the day of inclusion compared to calves requiring a maximum of two treatments.

On the day of inclusion, a day where all included animals were clinically ill with BRDC, less than 60% of the animals had haptoglobin values above the detection threshold. There was no association demonstrated between the severity of the symptoms and blood serum concentrations of haptoglobin. Nevertheless, animals which recovered following the treatment had significantly lower haptoglobin concentrations on the first and second day following treatment, than those animals which did not recover. Calves requiring three or more treatments had significantly higher haptoglobin concentrations on the inclusion day, than calves only treated once or twice for BRDC.

On the day previous to the inclusion date, calves which recovered from BRDC had a significantly higher milk replacer intake compared with their penmates which did not recover.

The results of this present study underline the important role of host characteristics and *P. multocida* and *M. haemolytica* in the pathogenesis of the BRDC. Disease symptoms related to *M. haemolytica* infection were more severe than those related to *P. multocida*. Haptoglobin is neither suitable as an indicator for animals that need to be treated nor for the assessment of the severity of the BRDC. However, haptoglobin might be used as a prognostic tool for the treatment outcome and the likelihood of recurrent disease. Furthermore additional research is needed in this area.

The associations between body weight and treatment outcome, as well as body weight and BRDC recurrence highlight the importance of non-infectious factors within the polyfactorial pathogenesis of the BRDC. Within the framework of this study, viruses played a minor role in the pathogenesis. In conclusion, non-infectious factors including stressors like transportation and commingling as well as on-farm conditions impair physical and immunological defense mechanisms and therefore facilitate the bacterial advance and colonization of the lower respiratory tract.

8 Quellenverzeichnis

Abernethy TJ, Avery OT.

The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood.

I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus.

J Exp Med 1941;73(2):173-82.

Ackermann MR, Derscheid R, Roth JA.

Innate Immunology of Bovine Respiratory Disease.

Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):215-28.

Adair BM, Bradford HEL, Bryson DG, Foster JC, McNulty MS.

Effect of parainfluenza-3 virus challenge on cell-mediated immune function in parainfluenza-3 vaccinated and non-vaccinated calves.

Res Vet Sci 2000;68(2):197-9.

Adegboye DS, Halbur PG, Cavanaugh DL, Werdin RE, Chase CCL, Miskimins DW, Rosenbusch RF. Immunohistochemical and pathological study of Mycoplasma bovis-associated lung abscesses in calves.

J Vet Diag Invest 1995;7(3):333-7.

Adegboye DS, Halbur PG, Nutsch RG, Kadlec RG, Rosenbusch RF.

Mycoplasma bovis-associated pneumonia and arthritis complicated with pyogranulomatous tenosynovitis in calves.

J Am Vet Med Assoc 1996;209(3):647-9.

Alberti A, Addis MF, Chessa B, Cubeddu T, Profiti M, Rosati S, Ruiu A, Pittau M.

Molecular and antigenic characterization of a Mycoplasma bovis strain causing an outbreak of infectious keratoconjunctivitis.

J Vet Diagn Invest 2006;18(1):41-51.

Al-Ghamdi GM, Ames TR, Baker JC, Walker R, Chase CCL, Frank GH, Maheswaran SK.

Serotyping of *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* isolates from the upper Midwest United States.

J Vet Diagn Invest 2000;12(6):576-8.

Ambagala TC, Ambagala APN, Srikumaran S.

The leukotoxin of *Pasteurella haemolytica* binds to β_2 integrins on bovine leukocytes.

FEMS Microbiol Lett 1999;179(1):161-7.

Ames TR, Markham RJ, Opuda-Asibo J, Leininger JR, Maheswaran SK.

Pulmonary response to intratracheal challenge with *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida*.

Can J Comp Med 1985;49(4):395-400.

Ames TR.

The epidemiology of BRSV infection.

Vet med 1993;88(9):881-2, 884-5.

Ames TR.

Dairy Calf Pneumonia. The Disease and Its Impact.

Vet Clin North Am Food Anim Pract 1997;13(3):379-91.

Angen Ø, Thomsen J, Larsen LE, Larsen J, Kokotovic B, Heegaard PMH, Enemark JMD.

Respiratory disease in calves: Microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response.

Vet Microbiol 2009;137(1-2):165-71.

- Appel G, Heckert H-P.
Atypische Interstitielle Pneumonie (AIP) bei Kälbern und Jungrindern in Schleswig-Holstein in Verbindung mit einer Infektion durch das Bovine Respiratorische Synzytial-Virus (BRSV).
Dtsch Tierärztl Wschr 1989;96(4):226-8.
- Arcangioli M-A, Duet A, Meyer G, Dernburg A, Bézille P, Poumarat F, Le Grand D.
The role of *Mycoplasma bovis* in bovine respiratory disease outbreaks in veal calf feedlots.
Vet J 2008;177(1):89-93.
- Autio T, Pohjanvirta T, Holopainen R, Rikula U, Pentikäinen J, Huovilainen A, Rusanen H, Soveri T, Sihvonen L, Pelkonen S.
Etiology of respiratory disease in non-vaccinated, non-medicated calves in rearing herds.
Vet Microbiol 2007;119(2-4):256-65.
- Ayling RD, Bashiruddin SE, Nicholas RAJ.
Mycoplasma species and related organisms isolated from ruminants in Britain between 1990 and 2000.
Vet Rec 2004;155(16):413-6.
- Baker JC, Frey ML.
Bovine respiratory syncytial virus.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1985;1(2):259-75.
- Baker JC.
The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1995;11(3):425-45.
- Baker JC, Ellis JA, Clark EG.
Bovine respiratory syncytial virus.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1997;13(3):425-54.
- Bals R, Hiemstra PS.
Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens.
Eur Respir J 2004;23(2):327-33.
- Barber DM, Nettleton PF, Herring JA.
Disease in a dairy herd associated with the introduction and spread of bovine virus diarrhoea virus.
Vet Rec 1985;117(18):459-64.
- Bateman KG, Martin SW, Shewen PE, Menzies PI.
An evaluation of antimicrobial therapy for undifferentiated bovine respiratory disease.
Can Vet J 1990;31(10):689-96.
- Baumann H, Gauldie J.
The acute phase response.
Immunology Today 1994;15(2):74-80.
- Belknap EB.
Recognizing the clinical signs of BRSV infection.
Vet Med 1993;88(9):886-7.
- Berry BA, Confer AW, Krehbiel CR, Gill DR, Smith RA, Montelongo M.
Effects of dietary energy and starch concentrations for newly received feedlot calves: II. Acute-phase protein response.
J Anim Sci 2004;82(3):845-50.
- Bienenstock J.
The Lung as an Immunologic Organ.
Ann Rev Med 1984;35:49-62.

- Binder A.
Vorkommen und Bedeutung von Mykoplasmen bei Rindern und Schweinen.
Prakt Tierarzt 1990;9:22-28.
- Binder A, Amtsberg G, Dose S, Fischer W, Scholz H, Kirchhoff H.
Untersuchung von Rindern mit respiratorischen Erkrankungen auf Mykoplasmen und bakterielle Bronchopneumonieerreger.
J Vet Med B 1990;37(1-10):430-5.
- Blom JY, Madsen EB, Krogh HV, Wolstrup J.
Numbers of airborne bacteria and fungi in calf houses.
Nord Vet Med 1984;36(7-8):215-20.
- Bohlender RE, McCune MW, Frey ML.
Bovine respiratory syncytial virus infection.
Mod Vet Prac 1982;63(8):613-8.
- Bolin SR, McClurkin AW, Coria MF.
Effects of bovine viral diarrhoea virus on the percentages and absolute numbers of circulating B and T lymphocytes in cattle.
Am J Vet Res 1985;46(4):884-6.
- Bolin SR, Ridpath JF.
Differences in virulence between two noncytopathic bovine viral diarrhoea viruses in calves.
Am J Vet Res 1992;53(11):2157-63.
- Bolin SR.
The pathogenesis of mucosal disease.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1995;11(3):489-500.
- Booker CW, Abutarbush SM, Morley PS, Jim GK, Pittman TJ, Schunicht OC, Perrett T, Wildman BK, Fenton RK, Guichon PT, Janzen ED.
Microbiological and histopathological findings in cases of fatal bovine respiratory disease of feedlot cattle in western Canada.
Can Vet J 2008;49(5):473-81.
- Bosch M, Garrido ME, Pérez de Rozas AM, Badiola I, Barbé J, Llagostera M.
Pasteurella multocida contains multiple immunogenic haemin- and haemoglobin-binding proteins.
Vet Microbiol 2004;99(2):103-12.
- Breazile JE.
The physiology of stress and its relationship to mechanisms of disease and therapeutics.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1988;4(3):441-80.
- Breazile JE, Vollmer LA, Rice LE.
Neonatal adaptation to stress of parturition and dystocia.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1988;4(3):481-99.
- Breeze R.
Structure, Function, and Metabolism in the Lung.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1985;1(2):219-35.
- Bremner KC.
Studies on haptoglobin and haemopexin in the plasma of cattle.
Aust J Exp Biol Med Sci 1964;42:643-56.
- Brodersen BW, Kelling CL.
Effect of concurrent experimentally induced bovine respiratory syncytial virus and bovine viral diarrhoea virus infection on respiratory tract and enteric diseases in calves.
Am J Vet Res 1998;59(11):1423-30.

- Brodersen BW.
Bovine Respiratory Syncytial Virus.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26:323-33.
- Brooks KR, Raper KC, Ward CE, Holland BP, Krehbiel CR, Step DL.
Economic Effects of Bovine Respiratory Disease on Feedlot Cattle during Backgrounding and Finishing Phases.
Southern Agricultural Economics Association Annual Meeting, Atlanta, Georgia; January 31 to February 3, 2009.
- Brownlie J, Clarke MC, Howard CJ.
Experimental production of fatal mucosal disease in cattle.
Vet Rec 1984;114:535-6.
- Brownlie J, Clarke MC, Howard CJ, Pocock DH.
Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle.
Ann Rech Vet 1987;18:157-66.
- Brownlie J.
Pathogenesis of mucosal disease and molecular aspects of bovine virus diarrhoea virus.
Vet Microbiol 1990;23(1-4):371-82.
- Brugère-Picoux J, Cottureau P.
Das Bovine Respiratorische Synzytial-Virus (BRSV) - mikrobiologische und klinische Aspekte.
Tierärztl Umsch 1987;42(6):440-8.
- Bryson DG, McFerran JB, Ball HJ, Neill SD.
Observations on outbreaks of respiratory disease in calves associated with parainfluenza type 3 virus and respiratory syncytial virus infection.
Vet Rec 1979;104(3):45-49.
- Bryson DG, McNulty MS, Logan EF, Cush PF.
Respiratory syncytial virus pneumonia in young calves: clinical and pathologic findings.
Am J Vet Res 1983a;44(9):1648-55.
- Bryson DG, McNulty MS, McCracken RM, Cush PF.
Ultrastructural features of experimental parainfluenza type 3 virus pneumonia in calves.
J Comp Pathol 1983b;93(3):397-414.
- Bryson DG.
Calf Pneumonia.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1985;1(2):237-57.
- Bryson DG, Ball HJ, McAliskey M, McConnell W, McCullough SJ.
Pathological, immunocytochemical and microbiological findings in calf pneumonias associated with *Haemophilus somnus* infection.
J Comp Pathol 1990;103(4):433-45.
- Bryson DG.
Necropsy findings associated with BRSV pneumonia.
Vet Med 1993;88(9):894-9.
- BTK Arbeitsgruppe Tierarzneimittel (AGTAM) der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz.
Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen.
Beilage zum Dtsch Tierärztebl, Schültersche 2010.
http://www.bundestieraerztekammer.de/datei.htm?filename=ab-leitlinie-2010.pdf&themen_id=4868

Bullen JJ.
The Significance of Iron in Infection.
Clin Infect Dis 1981;3(6):1127-38.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Infektiologie Feiburg (if).
GERMAP 2010. Antibiotikaresistenz und –verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.
Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, Rheinbach, Nov 2011; 1.Aufl. ISBN 978-3-00-031622-7.
http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz.
Verordnung zum Schutz landwirtschaftlicher Nutztiere und anderer zur Erzeugung tierischer Produkte gehaltener Tiere bei ihrer Haltung (Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung -TierSchNutzTV).
BGBl 22.08.2006;1(41):2043-56.
http://www.bgbl.de/Xaver/text.xav?bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=%2F%2F%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2329a.pdf%5D&wc=1&skin=WC
geändert BGBl 1.10.2009;1(66):3223-9.
http://www.bgbl.de/Xaver/text.xav?bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=%2F%2F%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2329a.pdf%5D&wc=1&skin=WC

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz.
Verordnung zum Schutz der Rinder vor einer Infektion mit dem Bovinen Virusdiarrhoe-Virus und zur Änderung TSE-rechtlicher Verordnungen.
BGBl 18.12.2008 (2008);1(59):2461-6.
[http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=/*\[@attr_id='bgbl108s2461.pdf'\]](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=/*[@attr_id='bgbl108s2461.pdf'])

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz.
Verordnung zum Schutz von Tieren beim Transport und zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1/2005 des Rates (Tierschutztransportverordnung - TierSchTrV).
BGBl 11.02.2009 (2009);1(9):375-85.
http://www.bgbl.de/Xaver/text.xav?bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=%2F%2F%5B%40attr_id%3D'bgbl109s0373.pdf%5D&wc=1&skin=WC

Byrne WJ, McCormack R, Egan J, Brice N, Ball HJ, Markey B.
Isolation of *Mycoplasma bovis* from bovine clinical samples in the Republic of Ireland.
Vet Rec 2001;148(11):331-3.

Canto GJ, Biberstein EL.
Serological diversity in *Haemophilus somnus*.
J Clin Microbiol 1982;15(6):1009-15.

Carter JN, Meredith GL, Montelongo M, Gill DR, Krehbiel CR, Payton ME, Confer AW.
Relationship of Vitamin E Supplementation and Antimicrobial Treatment with Acute-Phase Protein Responses in Cattle Affected by Naturally acquired Respiratory Tract Disease.
American Journal of Veterinarian Resources 2002;63;1111-1117.

Castleman WL, Lay JC, Dubovi EJ, Slauson DO.
Experimental bovine respiratory syncytial virus infection in conventional calves: light microscopic lesions, microbiology, and studies on lavaged lung cells.
Am J Vet Res 1985;46(3):547-53.

Caswell JL, Middleton DM, Gordon JR.
The importance of interleukin-8 as a neutrophil chemoattractant in the lungs of cattle with pneumonic pasteurellosis.
Can J Vet Res 2001;65(4):229-32.

- Caswell JL, Archambault M.
Mycoplasma bovis pneumonia in cattle.
Anim Health Res Rev 2007;8(2):161-86.
- Caswell JL, Bateman KG, Cai HY, Castillo-Alcala F.
Mycoplasma bovis in Respiratory Disease of Feedlot Cattle.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):365-79.
- Chae CH, Gentry MJ, Confer AW, Anderson GA.
Resistance to host immune defense mechanisms afforded by capsular material of *Pasteurella haemolytica*, serotype 1.
Vet Microbiol 1990;25(2-3):241-51.
- Cheryk LA, Hooper-McGrevy KE, Gentry PA.
Alterations in bovine platelet function and acute phase proteins induced by *Pasteurella haemolytica* A1.
Can J Vet Res 1998;62(1):1-8.
- Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinman HK.
Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis.
J Clin Invest 1993;91(3):977-85.
- Clinkenbeard KD, Upton ML.
Lysis of bovine platelets by *Pasteurella haemolytica* leukotoxin.
Am J Vet Res 1991;52(3):453-7.
- Confer AW, Panciera RJ, Clinkenbeard KD, Mosier DA.
Molecular aspects of virulence of *Pasteurella haemolytica*.
Can J Vet Res 1990;54:S48-S52.
- Confer AW.
Update on bacterial pathogenesis in BRD.
Anim Health Res Rev 2009;10(2):145-8.
- Conner JG, Eckersall PD, Wiseman A, Bain RK, Douglas TA.
Acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica*, *Ostertagia ostertagi* and endotoxin administration.
Res Vet Sci 1989;47(2):203-7.
- Cooper VL, Brodersen BW.
Respiratory Disease Diagnostics of Cattle.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):409-16.
- Corapi WV, Donis RO, Dubovi EJ.
Monoclonal antibody analyses of cytopathic and noncytopathic viruses from fatal bovine viral diarrhea virus infections.
J Virol 1988;62(8):2823-7.
- Corapi WV, French TW, Dubovi EJ.
Severe thrombocytopenia in young calves experimentally infected with noncytopathic bovine viral diarrhea virus.
J Virol 1989;63(9):3934-43.
- Corbeil LB, Widders PR, Gogolewski R, Arthur J, Inzana TJ, Ward ACS.
Haemophilus somnus: Bovine Reproductive and Respiratory Disease.
Can Vet J 1986;27(2):90-3.
- Corbeil LB, Bastida-Corcuera FD, Beveridge TJ.
Haemophilus somnus immunoglobulin binding proteins and surface fibrils.
Infect Immun 1997;65(10):4250-7.

- Corbeil LB.
Histophilus somni host-parasite relationships.
Anim Health Res Rev 2007;8(2):151-60.
- Couvreur B, Letellier C, Collard A, Quenon P, Dehan P, Hamers C, Pastoret P-P, Kerkhofs P.
Genetic and antigenic variability in bovine viral diarrhoea virus (BVDV) isolates from Belgium.
Virus Res 2002;85(1):17-28.
- Curran JF, Curran N, Whittier WD.
Mycoplasma in Beef Cattle.
Virginia Cooperative Extension 2007;400(304).
- Cusack PMV, McMeniman N, Lean IJ.
The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots.
Aust Vet J 2003;81(8):480-7.
- Czuprynski CJ, Leite F, Sylte M, Kuckleburg C, Schultz R, Inzana T, Behling-Kelly E, Corbeil L.
Complexities of the pathogenesis of *Mannheimia haemolytica* and *Haemophilus somnus* infections:
challenges and potential opportunities for prevention?
Anim Health Res Rev 2004;5(2):277-82.
- Dabo SM, Taylor JD, Confer AW.
Pasteurella multocida and bovine respiratory disease.
Anim Health Res Rev 2007;8(2):129-50.
- Davies RL, Whittam TS, Selander RK.
Sequence Diversity and Molecular Evolution of the Leukotoxin (lktA) Gene in Bovine and Ovine
Strains of *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*.
J Bacteriol 2001;183(4):1394-1404.
- DeDonder K, Thomson DU, Loneragan GH, Noffsinger T, Taylor W, Apley MD.
Lung Auscultation and Rectal Temperature as a Predictor of Lung Lesions and Bovine Respiratory
Disease Treatment Outcome in Feedyard Cattle.
Bovine Practitioner 2010;44(2):146-53.
- Deshpande MS, Ambagala TC, Ambagala APN, Kehrl ME, Srikumaran S.
Bovine CD18 Is Necessary and Sufficient To Mediate *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*
Leukotoxin-Induced Cytolysis.
Infect Immun 2002;70(9):5058-5064.
- Ding H, Lämmler C.
Purification and Further Characterization of a Haemolysin of *Actinomyces pyogenes*.
J Vet Med B 1996;43(1-10):179-88.
- Donlan RM, Costerton JW.
Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms.
Clin Microbiol Rev 2002;15(2):167-93.
- Donovan DC, Reber AJ, Gabbard JD, Aceves-Avila M, Galland KL, Holbert KA, Ely LO, Hurley DJ.
Effect of maternal cells transferred with colostrum on cellular responses to pathogen antigens in
neonatal calves.
Am J Vet Res 2007;68(7):778-82.
- Dowling A, Hodgson JC, Schock A, Donachie W, Eckersall PD, Mckendrick LJ.
Experimental induction of pneumonic pasteurellosis in calves by intratracheal infection with
Pasteurella multocida biotype A:3.
Res Vet Sci 2002;73(1):37-44.

- Duncan RB, Potgieter LND.
Antigenic diversity of respiratory syncytial viruses and its implication for immunoprophylaxis in ruminants.
Vet Microbiol 1993;37(3-4):319-41.
- Eckersall PD, Conner JG.
Bovine and canine acute phase proteins.
Vet Res Commun 1988;12(2-3):169-78.
- Eckersall PD, Conner JG.
Plasma haptoglobin in cattle (*Bos taurus*) exists as polymers in association with albumin.
Comp Biochem Physiol B 1990;96(2):309-14.
- Eckersall PD.
Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions.
Comp Haematol Int 1995;5(2):93-7.
- Eisenhut E.
Die Bullenmast: Ein Geschäft für Könner.
LKV (Landeskuratorium der Erzeugerringe für tierische Veredelung in Bayern e.V.) 2010:1-5.
<http://www.lkv.bayern.de/media/Aktuell/RM-Ergebnisse%202010.pdf>
- Elvander M.
Severe respiratory disease in dairy cows caused by infection with bovine respiratory syncytial virus.
Vet Rec 1996;138(5):101-5.
- Elvander M, Baule C, Persson M, Egyed L, Ballagi-Pordány A, Belák S, Alenius S.
An experimental study of a concurrent primary infection with bovine respiratory syncytial virus (BRSV) and bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in calves.
Acta Vet Scand 1998;39(2):251-64.
- Ewers C, Lübke-Becker A, Wieler LH.
Pasteurella: Einblicke in die Virulenzeigenschaften einer heterogenen Bakterien-Gattung.
Berl Münch Tierärztl Wschr 2004a;117(3-4):367-86.
- Ewers C, Lübke-Becker A, Wieler LH.
Mannheimia haemolytica und die Pathogenese der Enzootischen Bronchopneumonie.
Berl Münch Tierärztl Wschr 2004b;117(3-4):97-115.
- Ewers C, Wieler LH.
Pasteurellaceae.
In: Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P.
Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 9.Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2011. pp. 221-46.
- Faber R, Hartwig N, Busby D, BreDahl R.
The Costs and Predictive Factors of Bovine Respiratory Disease in Standardized Steer Tests.
A.S. Leaflet R1648, Iowa State Univ. Beef Research Report;1999.
- Faber SN, Faber NE, McCauley TC, Ax RL.
Case Study: Effects of Colostrum Ingestion on Lactational Performance.
Prof Anim Scientist 2005;21(5):420-5.
- Felkel SR.
Untersuchungen zur Wirksamkeit von Florfenicol (Nuflor® Minidose) zur Metaphylaxe von Enzootischer Bronchopneumonie in einem Fresserzuegerbetrieb.
[Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 2010.

- Fischer W, Amtsberg G, Luitjens B, Binder A, Kirchhoff H.
Vergleichende Untersuchungen zur Keimbefestigung der Nasen- und Trachealschleimhaut bei bronchopneumonisch erkrankten Kälbern und Jungrindern.
Tierärztl Umsch 1987;42:476-80.
- Forman AJ, Babiuk LA.
Effect of infectious bovine rhinotracheitis virus infection on bovine alveolar macrophage function.
Infect Immun 1982;35(3):1041-7.
- Frank GH, Smith PC.
Prevalence of *Pasteurella haemolytica* in transported calves.
Am J Vet Res 1983;44(6):981-5.
- Frank GH, Briggs RE, Zehr ES.
Colonization of the tonsils and nasopharynx of calves by a rifampicin-resistant *Pasteurella haemolytica* and its inhibition by vaccination.
Am J Vet Res 1995;56(7):866-9.
- Fray MD, Paton DJ, Alenius S.
The effects of bovine viral diarrhoea virus on cattle reproduction in relation to disease control.
Anim Reprod Sci 2000;60-61:615-27.
- Fuchs M, Hübert P, Detterer J, Rziha H-J.
Detection of Bovine Herpesvirus Type 1 in Blood from Naturally Infected Cattle by Using a Sensitive PCR That Discriminates between Wild-Type Virus and Virus Lacking Glycoprotein E.
J Clin Microbiol 1999;37(8):2498-507.
- Fulton RW, Purdy CW, Confer AW, Saliki JT, Loan RW, Briggs RE, Burge LJ.
Bovine viral diarrhoea viral infections in feeder calves with respiratory disease: interactions with *Pasteurella* spp., parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus.
Can J Vet Res 2000;64(3):151-9.
- Fulton RW, Briggs RE, Payton ME, Confer AW, Saliki JT, Ridpath JF, Burge LJ, Duff GC.
Maternally derived humoral immunity to bovine viral diarrhoea virus (BVDV) 1a, BVDV1b, BVDV2, bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3 virus, bovine respiratory syncytial virus, *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* in beef calves, antibody decline by half-life studies and effect on response to vaccination.
Vaccine 2004;22(5-6):644-50.
- Gagea MI, Bateman KG, Shanahan RA, van Dreumel T, McEwen BJ, Carman S, Archambault M, Caswell JL.
Naturally occurring *Mycoplasma bovis*-associated pneumonia and polyarthritis in feedlot beef calves.
J Vet Diagn Invest 2006;18(1):29-40.
- Gånheim C, Hultén C, Carlsson U, Kindahl H, Niskanen R, Waller KP.
The Acute Phase Response in Calves Experimentally Infected with Bovine Viral Diarrhoea Virus and/or *Mannheimia haemolytica*.
J Vet Med B 2003;50(4):183-90.
- Gillespie JH, Baker JA, McEntee K.
A cytopathogenic strain of virus diarrhoea virus.
Cornell Vet 1960;50:73-9.
- Godson DL, Campos M, Attah-Poku SK, Redmond MJ, Cordeiro DM, Sethi MS, Harland RJ, Babiuk LA.
Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease.
Vet Immunol Immunopathol 1996;51(3-4):277-92.

- Gogolewski RP, Leathers CW, Liggitt HD, Corbeil LB.
Experimental *Haemophilus somnus* Pneumonia in Calves and Immunoperoxidase Localization of Bacteria.
Vet Pathol 1987;24(3):250-6.
- Grey CL, Thomson RG.
Pasteurella haemolytica in the Tracheal Air of Calves.
Can J Comp Med 1971;35(2):121-8.
- Griebel PJ, Bielefeldt Ohmann H, Lawman MJP, Babiuk LA.
The interaction between bovine herpesvirus type 1 and activated bovine T lymphocytes.
J Gen Virol 1990;71(2):369-77.
- Griffin D, Chengappa MM, Kuszak J, McVey DS.
Bacterial Pathogens of the Bovine Respiratory Disease Complex.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):381-94.
- Grooms DL.
Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2004;20(1):5-19.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ.
Review: Acute phase reaction and acute phase proteins.
J Zhejiang Univ Sci B 2005;6(11):1045-56.
- Gulliksen SM, Jor E, Lie KI, Løken T, Åkerstedt J, Østerås O.
Respiratory infections in Norwegian dairy calves.
J Dairy Sci 2009;92(10):5139-46.
- Haas L.
Familie Paramyxoviridae.
In: Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P.
Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 9.Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2011. pp. 545-60.
- Haines DM, Martin KM, Clark EG, Jim GK, Janzen ED.
The immunohistochemical detection of *Mycoplasma bovis* and bovine viral diarrhoea virus in tissues of feedlot cattle with chronic, unresponsive respiratory disease and/or arthritis.
Can Vet J 2001;42(11):857-60.
- Hale HH, Helmboldt CF, Plastringe WN, Stula EF.
Bovine mastitis caused by a *Mycoplasma* species.
Cornell Vet 1962;52:582-91.
- Hamers C, Couvreur B, Dehan P, Letellier C, Lewalle P, Pastoret P-P, Kerkhofs P.
Differences in Experimental Virulence of Bovine Viral Diarrhoea Viral Strains Isolated from Haemorrhagic Syndromes.
Vet J 2000;160(3):250-8.
- Hariharan MJ, Nataraj C, Srikumaran S.
Down Regulation of Murine MHC Class I Expression by Bovine Herpesvirus 1.
Viral Immunol 1993;6(4):273-84.
- Harper M, Boyce JD, Adler B.
Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur.
FEMS Microbiol Lett 2006;265(1):1-10.
- Harris FW, Janzen ED.
The *Haemophilus somnus* disease complex (Hemophilosis): A review.
Can Vet J 1989;30(10):816-822.

- Heckert HP, Steinhagen P.
Die Infektion mit dem Bovinen Respiratorischen Synzytial-Virus in klinischer Sicht.
Prakt Tierarzt (Sonderdruck) 1989.
- Heckert HP, Appel G, Hofmann W.
Beobachtungen zur Infektion mit BVD/MD-Virus bei Kälbern in Rinderbeständen Schleswig-Holsteins.
Tierärztl Umsch 1990a;45(10):700-6.
- Heckert HP, Hofmann W, Appel G, Steinhagen P.
Aktuelle Virusinfektionen des Respirationstraktes beim Rind aus klinischer Sicht.
Dtsch tierärztl Wschr 1990b;97(10):414-8.
- Heckert HP, Rohn M, Hofmann W.
Diagnostische Probenentnahmen bei infektiösen Atemwegserkrankungen der Rinder.
Prakt Tierarzt 1997;78(12):1056-65.
- Heegaard PMH, Godson DL, Toussaint MJM, Tjørnehøj K, Larsen LE, Viuff B, Rønsholt L.
The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus.
Veterinary Immunology and Immunopathology 2000;77(1-2):151-9.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T.
Interleukin-6 and the acute phase response.
Biochem J 1990;265(3):621-36.
- Hesse RA, Toth TE.
Effects of bovine parainfluenza-3 virus on phagocytosis and phagosome-lysosome fusion of cultured bovine alveolar macrophages.
Am J Vet Res 1983;44(10):1901-7.
- Hessman BE, Fulton RW, Sjeklocha DB, Murphy TA, Ridpath JF, Payton ME.
Evaluation of economic effects and the health and performance of the general cattle population after exposure to cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus in a starter feedlot.
Am J Vet Res 2009;70(1):73-85.
- Hickey MC, Drennan M, Earley B.
The effect of abrupt weaning of suckler calves on the plasma concentrations of cortisol, catecholamines, leukocytes, acute-phase proteins and in vitro interferon-gamma production.
J Anim Sci 2003;81(11):2847-55.
- Hiemstra PS.
Epithelial antimicrobial peptides and proteins: their role in host defence and inflammation.
Pädiatr Respir Rev 2001;2(4):306-10.
- Highlander SK.
Molecular Genetic Analysis of Virulence in *Mannheimia (Pasteurella) Haemolytica*.
Front Biosci 2001;6:D1128-50.
- Hofmann W.
Erkrankungen des Atmungsapparates.
In: Hofmann W. Rinderkrankheiten - Innere und chirurgische Erkrankungen. 2. Aufl. Stuttgart: Eugen Ulmer KG; 2005. pp.139-55.
- Hoidal JR, Schmeling D, Peterson PK.
Phagocytosis, Bacterial Killing, and Metabolism by Purified Human Lung Phagocytes.
J Infect Dis 1981;144(1):61-71.
- Horadagoda NU, Eckersall PD, Hodgson JC, Gibbs HA, Moon GM.
Immediate responses in serum TNF α and acute phase protein concentrations to infections with *P. haemolytica* A1 in calves.
Res Vet Sci 1994;57(1):129-32.

Horadagoda NU, Knox KMG, Gibbs HA, Reid SWJ, Horadagoda A, Edwards SER, Eckersall PD.
Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation.
Vet Rec 1999;144(16):437-41.

Houe H.
Epidemiology of bovine viral diarrhoea virus.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1995;11(3):521-47.

Humphrey JD, Little PB, Stephens LR, Barnum DA, Doig PA, Thorsen J.
Prevalence and distribution of *Haemophilus somnus* in the male bovine reproductive tract.
Am J Vet Res 1982;43(5):791-5.

Inzana TJ, Gogolewski RP, Corbeil LB.
Phenotypic phase variation in *Haemophilus somnus* lipooligosaccharide during bovine pneumonia and after in vitro passage.
Infect Immun 1992;60(7):2943-51.

Ito Y, Tanaka Y, Inaba Y, Omori T.
Structure of bovine respiratory syncytial virus.
Arch Virol 1973;40(3-4):198-204.

Jakab GJ, Warr GA, Sannes PL.
Alveolar Macrophage Ingestion and Phagosome-Lysosome Fusion Defect Associated with Virus Pneumonia.
Infect Immun 1980;27(3):960-68.

Jewett CJ, Kelling CL, Frey ML, Doster AR.
Comparative pathogenicity of selected bovine viral diarrhoea virus isolates in gnotobiotic lambs.
Am J Vet Res 1990;51(10):1640-4.

Jones C.
Herpes Simplex Virus Type 1 and Bovine Herpesvirus 1 Latency.
Clin Microbiol Rev 2003;16(1):79-95.

Jones C, Chowdhury S.
Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) is an important cofactor in the bovine respiratory disease complex.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):303-21.

Jost BH, Songer JG, Billington SJ.
An *Arcanobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes* Mutant Deficient in Production of the Pore-Forming Cytolysin Pyolysin Has Reduced Virulence.
Infection and Immunity 1999;67(4):1723-8.

Jost BH, Billington SJ.
Arcanobacterium pyogenes: molecular pathogenesis of an animal opportunist.
Antonie van Leeuwenhoek 2005;88(2):87-102.

Kaepke M.
Untersuchungen der Entzündungsproteine Haptoglobin und Fibrinogen für die Anwendung in der Bestandsbetreuung am Beispiel von Kälbern mit Lungenentzündungen.
[Dissertation med. vet]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2002.

Kapil S, Basaraba RJ.
Infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza-3, and respiratory coronavirus.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1997;13(3):455-69.

Kaske M, Kunz H-J.
Gesundheits- und Haltemanagement in der Kälberaufzucht.
Nutztierpr aktuell 2007;20:12-19.

- Keene WR, Jandl JH.
The Sites of Hemoglobin Catabolism.
Blood 1965;26(6):705-19.
- Kelling CL, Steffen DJ, Topliff CL, Eskridge KM, Donis RO, Higuchi DS.
Comparative virulence of isolates of bovine viral diarrhea virus type II in experimentally inoculated six- to nine-month-old calves.
Am J Vet Res 2002;63(10):1379-84.
- Kimman TG, Westenbrink F, Schreuder BE, Straver PJ.
Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies.
J Clin Microbiol 1987;25(6):1097-106.
- Kimman TG, Zimmer GM, Westenbrink F, Mars J, van Leeuwen E.
Epidemiological study of bovine respiratory syncytial virus infections in calves: Influence of maternal antibodies on the outcome of disease.
Vet Rec 1988;123(4):104-9.
- Kimman TG, Straver PJ, Zimmer GM.
Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves: morphologic and serologic findings.
Am J Vet Res 1989;50(5):684-93.
- Kimman TG, Westenbrink F.
Immunity to human and bovine respiratory syncytial virus.
Arch Virol 1990;112(1-2):1-25.
- Kimman TG.
The immune response to and pathogenesis of BRSV infections.
Vet Med 1993;88:1196-204.
- Kinde H, Daft BM, Walker RL, Charlton BR, Petty R.
Mycoplasma bovis associated with decubital abscesses in Holstein calves.
J Vet Diagn Invest 1993;5(2):194-7.
- Kuckleburg CJ, Sylte MJ, Inzana TJ, Corbeil LB, Darien BJ, Czuprynski CJ.
Bovine platelets activated by *Haemophilus somnus* and its LOS induce apoptosis in bovine endothelial cells.
Microb Pathog 2005;38(1):23-32.
- Kuckleburg CJ, McClenahan DJ, Czuprynski CJ.
Platelet Activation By *Histophilus Somni* and Its Lipooligosaccharide Induces Endothelial Cell Proinflammatory Responses and Platelet Internalization.
Shock 2008;29(2):189-96.
- Kushner I.
The phenomenon of the acute phase response.
Ann NY Acad Sci 1982;389(1):39-48.
- Kushner I, Mackiewicz A.
The Acute Phase Response: An Overview.
In: Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, Hrsg.
Acute phase proteins: molecular biology, biochemistry, and clinical applications. 1. Aufl. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1993. pp. 3-20.
- Kushner I, Rzewnicki DL.
The acute phase response: General aspects.
Baillière's Clin Rheumatol 1994;8(3):513-30.

- Kwiecien JM, Little PB.
Haemophilus somnus and reproductive disease in the cow: A review.
 Can Vet J 1991;32(10):595–601.
- Lämmler C, Ding H.
 Characterization of Fibrinogen-binding Properties of *Actinomyces pyogenes*.
 J Vet Med B 1994;41(1-10):588–96.
- Lago A, McGuirk SM, Bennett TB, Cook NB, Nordlund KV.
 Calf Respiratory Disease and Pen Microenvironments in Naturally Ventilated Calf Barns in Winter.
 J Dairy Sci 2006;89(10):4014-25.
- Larsen GL, Parrish DA, Henson PM.
 Lung defense: The paradox of inflammation.
 Chest 1983;83(5):1S-5S.
- Laurell C-B, Nyman M.
 Studies on the Serum Haptoglobin Level in Hemoglobinemia and Its Influence on Renal Excretion of Hemoglobin.
 Blood 1957;12(6):493-506.
- Le Grand D, Solsona M, Rosengarten R, Poumarat F.
 Adaptive surface antigen variation in *Mycoplasma bovis* to the host immune response.
 FEMS Microbiol Lett 1996;144(2-3):267-75.
- Lee CW, Shewen PE.
 Evidence of bovine immunoglobulin G1 (IgG1) protease activity in partially purified culture supernate of *Pasteurella haemolytica* A1.
 Can J Vet Res 1996;60(2):127–32.
- Lees VW, Yates WD, Corbeil LB.
 Ovine *Haemophilus somnus*: experimental intracisternal infection and antigenic comparison with bovine *Haemophilus somnus*.
 Can J Vet Res 1994;58(3):202–10.
- Leite F, Gyles S, Atapattu D, Maheswaran SK, Czuprynski CJ.
 Prior exposure to *Mannheimia haemolytica* leukotoxin or LPS enhances β_2 -integrin expression by bovine neutrophils and augments LKT cytotoxicity.
 Microb Pathog 2003;34(6):267-75.
- Lekeux P, Close R, Art T.
 Chapter II: Pulmonary Function Testing in Veterinary Medicine.
 Vlaams Diergen Tijds 1993;15-43.
- Lekeux P, Art T.
 Chapter III: Structure-Function Relationships of the Respiratory System in Domestic Animals.
 Vlaams Diergen Tijds 1993a;45-65.
- Lekeux P, Art T.
 Chapter IV: Mechanics of Breathing in Resting and Exercising Animals.
 Vlaams Diergen Tijds 1993b.
- Lewis GS.
 Uterine Health and Disorders
 J Dairy Sci 1997;80(5):984-94.
- Li J, Clinkenbeard KD, Ritchey JW.
 Bovine CD18 identified as a species specific receptor for *Pasteurella haemolytica* leukotoxin.
 Vet Microbiol 1999;67(2):91-7.

- Liebler-Tenorio EM, Ridpath JF, Neill JD.
Lesions and tissue distribution of viral antigen in severe acute versus subclinical acute infection with BVDV2.
Biologicals 2003;31(2):119-22.
- Liebler-Tenorio EM, Ridpath JF, Neill JD.
Distribution of Viral Antigen and Tissue Lesions in Persistent and Acute Infection with the Homologous Strain of Noncytopathic Bovine Viral Diarrhea Virus.
J Vet Diagn Invest 2004;16(5):388-96.
- Liggitt HD.
Defense Mechanisms in the Bovine Lung.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1985;1(2):347-66.
- Liggitt D, Huston L, Silflow R, Evermann J, Trigo E.
Impaired function of bovine alveolar macrophages infected with parainfluenza-3 virus.
Am J Vet Res 1985;46(8):1740-4.
- Lillie LE, Thomson RG.
The Pulmonary Clearance of Bacteria by Calves and Mice.
Can J Comp Med 1972;36(2):129-37.
- Loneragan GH, Thomson DU, Montgomery DL, Mason GL, Larson RL.
Prevalence, outcome, and health consequences associated with persistent infection with bovine viral diarrhea virus in feedlot cattle.
J Am Vet Med Assoc 2005;226(4):595-601.
- Lorenz I, Mee JF, Earley B, More SJ.
Calf health from birth to weaning. I. General aspects of disease prevention.
Ir Vet J 2011;64(10):1-8.
- Mackiewicz A.
Acute Phase Proteins and Transformed Cells.
Int Rev Cytol 1997;170:225-300.
- MacLeod CM, Avery OT.
The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood.
III. Immunological properties of the C-reactive protein and its differentiation from normal blood proteins.
J Exp Med 1941;73(2):191-200.
- Maeda T, Shibahara T, Kimura K, Wada Y, Sato K, Imada Y, Ishikawa Y, Kadota K.
Mycoplasma bovis-associated Suppurative Otitis Media and Pneumonia in Bull Calves.
J Comp Pathol 2003;129(2-3):100-10.
- Makoschey B, Ramage C, Reddick D, Fraser S, Donachie W.
Colostrum from cattle immunized with a vaccine based on iron regulated proteins of *Mannheimia haemolytica* confers partial protection.
Vaccine 2012;30(5):969-73.
- Malazdrewich C, Ames TR, Abrahamsen MS, Maheswaran SK.
Pulmonary Expression of Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin-1 Beta, and Interleukin-8 in the Acute Phase of Bovine Pneumonic Pasteurellosis.
Vet Pathol 2001;38(3):297-310.
- Martig J, Boss PH, Nicolet J, Steck F.
Etiology and predisposing factors in respiratory disease of milk-fattened veal calves.
Livest Prod Sci 1976;3(3):285-94.

- McAuliffe L, Ellis RJ, Miles K, Ayling RD, Nicholas RAJ.
Biofilm formation by mycoplasma species and its role in environmental persistence and survival.
Microbiol 2006;152(4):913-22.
- McClurkin AW, Littledike ET, Cutlip RC, Frank GH, Coria MF, Bolin RS.
Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhea virus.
Can J Comp Med 1984;48(2):156-61.
- Miller LL, Bly CG, Watson ML, Bale WF.
The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. A direct study of the isolated perfused rat liver with the aid of lysine- ϵ - C^{14} .
J Exp Med 1951;94(5):431-53.
- Morck DW, Watts TC, Acres SD, Costerton JW.
Electron microscopic examination of cells of *Pasteurella haemolytica*-A1 in experimentally infected cattle.
Can J Vet Res 1988;52(3):343-8.
- Morck DW, Olson ME, Acres SD, Daoust PY, Costerton JW.
Presence of bacterial glycocalyx and fimbriae on *Pasteurella haemolytica* in feedlot cattle with pneumonic pasteurellosis.
Can J Vet Res 1989;53(2):167-71.
- Morimatsu M, Syuto B, Shimada N, Fujinaga T, Yamamoto S, Saito M, Naiki M.
Isolation and characterization of bovine haptoglobin from acute phase sera.
J Biol Chem 1991;266:11833-7.
- Mosier DA.
Bacterial Pneumonia.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1997;13(3):483-93.
- Muggli NE, Hohenboken WD, Cundiff LV, Kelley KW.
Inheritance of Maternal Immunoglobulin G1 Concentration by the Bovine Neonate.
J Anim Sci 1984;59(1):39-48.
- Muñoz-Zanzi CA, Hietala SK, Thurmond MC, Johnson WO.
Quantification, risk factors, and health impact of natural congenital infection with bovine viral diarrhea virus in dairy calves.
Am J Vet Res 2003;64(3):358-65.
- Murata H, Miyamoto T.
Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves.
Br Vet J 1993;149(3):277-83.
- Muylkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F, Thiry E.
Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis.
Vet Res 2007;38(2):181-209.
- Nataraj C, Eidmann S, Hariharan MJ, Sur JH, Perry GA, Srikumaran S.
Bovine Herpesvirus 1 Downregulates the Expression of Bovine MHC Class I Molecules.
Viral Immunol 1997;10(1):21-34.
- Nattermann H, Horsch F.
The *Corynebacterium pyogenes* infection in cattle. 1. Incidence of the pathogen.
Arch Exp Veterinarmed 1977;31(3):405-13.
- Nicholas RAJ, Ayling RD.
Mycoplasma bovis: disease, diagnosis, and control.
Res Vet Sci 2003;74(2):105-12.

- Nickell JS, White BJ.
Metaphylactic Antimicrobial Therapy for Bovine Respiratory Disease in Stocker and Feedlot Cattle.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):285-301.
- Nikunen S, Härtel H, Orro T, Neuvonen E, Tanskanen R, Kivelä S-L, Sankari S, Aho P, Pyörälä S, Saloniemi H, Soveri T.
Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves.
Comp Immunol Microbiol Inf Dis 2007;30(3):143-51.
- Noordhuizen JP, Boersema JSC, Cannas da Silva J.
Herd health management and quality risk control on large dairy farms.
In: Aland A, Madec F, Hrsg. Sustainable animal production: the challenges and potential developments for professional farming. 1.Aufl. Wageningen, Netherlands: Wageningen Academic Publishers; 2009. pp. 149-60.
- Nussbaum S, Lysnyansky I, Sachse K, Levisohn S, Yogev D.
Extended Repertoire of Genes Encoding Variable Surface Lipoproteins in *Mycoplasma bovis* Strains.
Infect Immun 2002;70(4):2220-5.
- Oh SK, Pavlotsky N, Tauber AI.
Specific binding of haptoglobin to human neutrophils and its functional consequences.
J Leukoc Biol 1990;47(2):142-8.
- Oldenburg J.
Heizung.
In: Methling W, Unshelm J, Hrsg. Umwelt-und tiergerechte Haltung von Nutz-, Heim- und Begleittieren.
Berlin: Parey; 2002. pp. 75-9.
- Osterrieder K.
Familie Herpesviridae.
In: Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P.
Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 9.Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2011.
p.440-67.
- Orro T.
Acute phase proteins in dairy calves and reindeer: changes after birth and in respiratory infections [Diss med. vet]. Helsinki: Univ. Helsinki; 2008.
- Paccaud MF, Jacquier C.
A respiratory syncytial virus of bovine origin.
Arch Virol 1970;30(4):327-42.
- Pancieria RJ, Confer AW.
Pathogenesis and Pathology of Bovine Pneumonia.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):191-214.
- Pardon B, De Bleecker K, Dewulf J, Callens J, Boyen F, Catry B, Deprez P.
Prevalence of respiratory pathogens in diseased, non-vaccinated, routinely medicated veal calves.
Vet Rec 2011;169:278.
- Pellerin C, Van Den Hurk J, Lecomte J, Tijssen P.
Identification of a New Group of Bovine Viral Diarrhea Virus Strains Associated with Severe Outbreaks and High Mortalities.
Virology 1994;203(2):260-68.
- Pérez DS, Pérez FA, Bretschneider G.
Histophilus somni: Pathogenicity in cattle. An update.
An Vet (Murcia) 2010;26:5-21.

- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH.
Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry.
Vet Res 2004;35(2):163-87.
- Pfützner H, Sachse K.
Mycoplasma bovis as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle.
Rev Sci Tech Off Int Epizoot 1996;15(4):1477-94.
- Platt R, Widel PW, Kesl LD, Roth JA.
Comparison of humoral and cellular immune responses to a pentavalent modified live virus vaccine in three age groups of calves with maternal antibodies, before and after BVDV type 2 challenge.
Vaccine 2009;27(33):4508-19.
- Potgieter LN, McCracken MD, Hopkins FM, Guy JS.
Comparison of the pneumopathogenicity of two strains of bovine viral diarrhoea virus.
Am J Vet Res 1985;46(1):151-3.
- Potgieter LN.
Bovine respiratory tract disease caused by bovine viral diarrhoea virus.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 1997;13(3):471-81.
- Probert M, Stott EJ, Thomas LH.
Interactions between calf alveolar macrophages and parainfluenza-3 virus.
Infect Immun 1977;15(2):576-85.
- Purdy CW, Raleigh RH, Collins JK, Watts JL, Straus DC.
Serotyping and Enzyme Characterization of *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* Isolates Recovered from Pneumonic Lungs of Stressed Feeder Calves.
Curr Microbiol 1997;34(4):244-9.
- Radaelli E, Luini M, Loria GR, Nicholas RAJ, Scanziani E.
Bacteriological, serological, pathological and immunohistochemical studies of *Mycoplasma bovis* respiratory infection in veal calves and adult cattle at slaughter.
Res Vet Sci 2008;85(2):282-90.
- Raetz CRH, Whitfield C.
Lipopolysaccharide Endotoxins.
Annu Rev Biochem 2002;71:635-700.
- Razin S, Yogev D, Naot Y.
Molecular Biology and Pathogenicity of *Mycoplasmas*.
Microbiol Mol Biol Rev 1998;62(4):1094-156.
- Razin S.
Adherence of Pathogenic *Mycoplasmas* to Host Cells.
Biosci Rep 1999;19(5):367-72.
- Rea DE, Tyler JW, Hancock DD, Besser TE, Wilson L, Krytenberg DS, Sanders SG.
Prediction of calf mortality by use of tests for passive transfer of colostral immunoglobulin.
J Am Vet Med Assoc 1996;208(12):2047-9.
- Reichel T.
Experimentelle Infektion mit *Mycoplasma bovis* und Auswirkungen auf die äußere Atmung beim Kalb.
[Dissertation med. vet]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2010.
- Reinhold P, Finsterbusch L, Heilmann P.
Messung der mukoziliären Transportgeschwindigkeit in der Trachea des Kalbes.
Berliner Münchner Tierärztl Wschr 1993;106:90-7

- Reinhold P, Födisch G.
Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Kälbern.
Monatshefte für Veterinärmedizin 1993;48:113-7.
- Reinhold P.
Grundlagen und Besonderheiten der Lungenfunktion beim Rind.
Tierärztl Umsch 1997a;52:584-92.
- Reinhold P.
Atmungsmechanik beim Tier. 1. Mitteilung: Physiologische Grundlagen und konventionelle Untersuchungsmethoden.
Berliner Münchner Tierärztl Wschr 1997b;110:251-6.
- Reinhold P.
Untersuchungen zur Bestimmung pulmonaler Funktionen beim Kalb.
[Habilschr. med. vet]. Berlin: Freie Univ. Berlin; 2001.
- Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC, Shewen PE.
Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease.
Anim Health Res Rev 2008;8(2):117-28.
- Richter T, Karrer M.
Grundsätze in der Nutztierhaltung.
In: Richter T, Hrsg. Krankheitsursache Haltung. Beurteilung von Nutztierställen – Ein tierärztlicher Leitfaden. Stuttgart: Enke Verlag; 2006. pp.15-55.
- Ridpath JF, Bolin SR, Dubovi EJ.
Segregation of Bovine Viral Diarrhea Virus into Genotypes.
Virology 1994;205(1):66-74.
- Ridpath JF, Bolin SR.
Delayed Onset Postvaccinal Mucosal Disease as a Result of Genetic Recombination between Genotype 1 and Genotype 2 BVDV.
Virology 1995;212(1):259-62.
- Ridpath JF, Bolin SR.
Differentiation of types 1a, 1b and 2 bovine viral diarrhoea virus (BVDV) by PCR.
Mol Cell Probes 1998;12(2):101–6.
- Ridpath JF, Neill JD, Frey M, Landgraf JG.
Phylogenetic, antigenic and clinical characterization of type 2 BVDV from North America.
Vet Microbiol 2000;77(1-2):145-55.
- Ridpath JF.
BVDV Strain Variability.
81st Western Veterinary Conference, S10C 2009.
- Ridpath J.
The Contribution of Infections with Bovine Viral Diarrhea Viruses to Bovine Respiratory Disease.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):335-48.
- Rodríguez F, Bryson DG, Ball HJ, Forster F.
Pathological and immunohistochemical studies of natural and experimental *Mycoplasma bovis* pneumonia in calves.
J Comp Pathol 1996;115(2):151-62.

- Rohn M, Heckert HP, Hofmann W.
Vergleichende Auswertung der bakteriologischen Untersuchungsbefunde von Nasen- und Trachealtupfern sowie Trachealspülproben. 2. Mitteilung: Diagnostische Probennahmen bei infektiösen Atemwegserkrankungen der Rinder.
Prakt Tierarzt 1998;79(9):851-8.
- Roizmann B, Desrosiers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ.
The family Herpesviridae: an update.
Arch Virol 1992;123(3-4):425-49.
- Rosenberger G. Hrsg: Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M.
Die klinische Untersuchung des Rindes. 3. Aufl. Berlin, Hamburg: Parey; 1990.
- Rosendal S, Martin SW.
The association between serological evidence of *Mycoplasma* infection and respiratory disease in feedlot calves.
Can J Vet Res 1986;50(2):179-83.
- Ruby KW, Griffith RW, Kaeberle ML.
Histamine production by *Haemophilus somnus*.
Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2002;25(1):13-20.
- Ruhnke HL.
Mycoplasmas associated with bovine genital tract infections.
In: Whitford HW, Rosenbusch RF, Lauerman LH, Hrsg. *Mycoplasmosis* in animals: laboratory diagnosis. 1. Aufl. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 1994. pp. 56-62.
- Ryu JH, Kim CH, Yoon JH.
Innate immune responses of the airway epithelium.
Mol Cells 2010;30(3):173-83.
- Sachse K, Grajetzki C, Rosengarten R, Hänel I, Heller M, Pfützner H.
Mechanisms and factors involved in *Mycoplasma bovis* adhesion to host cells.
Zentralbl Bakteriell 1996;284(1):80-92.
- Sandal I, Hong W, Swords WE, Inzana TJ.
Characterization and Comparison of Biofilm Development by Pathogenic and Commensal Isolates of *Histophilus somni*.
J Bacteriol 2007;189(22):8179-85.
- Scholz H, Amtsberg G, Westermilies U, Binder A, Kirchhoff H.
Untersuchungen zur Bronchopneumonie des Rindes. 1. Versuchsanstellung und mikrobieller Status von Nasen- und Tracheobronchialsekret.
Tierärztl Umsch 1987;42:272-80.
- Schuijt G, Taverne MA.
The interval between birth and sternal recumbency as an objective measure of the vitality of newborn calves.
Vet Rec 1994;135(5):111-5.
- Schwarz S, Kehrenberg C, Walsh TR.
Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production.
Int J Antimicrob Agents 2001;17(6):431-7.
- Scibilia LS, Muller LD, Kensinger RS, Sweeney TF, Shellenberger PR.
Effect of Environmental Temperature and Dietary Fat on Growth and Physiological Responses of Newborn Calves.
J Dairy Sci 1987;70(7):1426-33.

- Shahriar FM, Clark EG, Janzen E, West K, Wobeser G.
Coinfection with bovine viral diarrhoea virus and *Mycoplasma bovis* in feedlot cattle with chronic pneumonia.
Can Vet J 2002;43(11):863–8.
- Sharma R, Woldehiwet Z.
Bovine Respiratory Syncytial Virus: a Review.
Vet Bulletin 1991;61(11):1117-31.
- Shewen PE, Wilkie BN.
Cytotoxin of *Pasteurella haemolytica* acting on bovine leukocytes.
Infect Immun 1982;35(1):91-4.
- Sivula NJ, Ames TR, Marsh WE, Werdin RE.
Descriptive epidemiology of morbidity and mortality in Minnesota dairy heifer calves.
Prev Vet Med 1996;27(3-4):155-71.
- Skinner JG, Brown RAL, Roberts L.
Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions.
Vet Rec 1991;128:147–9.
- Slocombe RF, Malark J, Ingersoll R, Derksen FJ, Robinson NE.
Importance of neutrophils in the pathogenesis of acute pneumonic *pasteurellosis* in calves.
Am J Vet Res 1985;46(11):2253-8.
- Slocombe LL, Colditz IG.
Evaluating the stress of production in cattle using haptoglobin.
5th Annu Int Colloq Animal Acute Phase Proteins. Scientific Committee and Enterprise Ireland, Biotechnology Directorate; 2005 Mar; Dublin, Ireland.
- Smith MH, Frey ML, Dierks RE.
Isolation, characterization, and pathogenicity studies of a bovine respiratory syncytial virus.
Arch Virol 1975;47(3):237-247.
- Snowder GD, Van Vleck LD, Cundiff LV, Bennett GL.
Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Environmental, genetic and economic factors.
J Anim Sci 2006;84(8):1999-2008.
- Snowder GD, Van Vleck LD, Cundiff LV, Bennett GL, Koohmaraie M, Dikeman ME.
Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Phenotypic, environmental, and genetic correlations with growth, carcass, and longissimus muscle palatability traits.
J Anim Sci 2007;85(8):1885-92. □
- Soethout EC, Rutten VPMG, Houwers DJ, de Groot HSJ, Antonis AFG, Niewold TA, Müller KE.
 α_4 -Integrin (CD49d) expression on bovine peripheral blood neutrophils is related to inflammation of the respiratory system.
Vet Immunol Immunopathol 2003;93(1-2):21-9.
- Spooner RL, Miller JK.
The measurement of haemoglobin reactive protein in ruminants as an aid to the diagnosis of acute inflammation.
Vet Rec 1971;88(1):2-4.
- Srikumaran S, Kelling CL, Ambagala A.
Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex.
Anim Health Res Rev 2007;8(2):215-29.

Steel DM, Whitehead AS.
The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein.
Immunol Today 1994;15(2):81-8.

Stein M.
Schutz vor Rinder Grippe in der Kälberaufzucht.
Animal health online 01/2007.
<http://www.animal-health-online.de/drms/rinder/ahointranasal.pdf>

Step DL, Krehbiel CR, DePra HA, Cranston JJ, Fulton RW, Kirkpatrick JG, Gill DR, Payton ME, Montelongo MA, Confer AW.
Effects of commingling beef calves from different sources and weaning protocols during a forty-two-day receiving period on performance and bovine respiratory disease.
J Anim Sci 2008;86(11):3146-58.

Stewart RS, Gershwin LJ.
Detection of IgE antibodies to bovine respiratory syncytial virus.
Vet Immunol Immunopathol 1989;20(4):313-23.

Stokka GL.
Prevention of Respiratory Disease in Cow/Calf Operations.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):229-41.

Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP.
New Insights into the Biology of the Acute Phase Response.
J Clin Immunol 1999;19(4):203-14.

Sweiger SH, Nichols MD.
Control Methods for Bovine Respiratory Disease in Stocker Cattle.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 2010;26(2):261-71.

Sylte MJ, Corbeil LB, Inzana TJ, Czuprynski CJ.
Haemophilus somnus Induces Apoptosis in Bovine Endothelial Cells In Vitro.
Infect Immun 2001;69(3):1650-60.

Sylte MJ, Inzana TJ, Czuprynski CJ.
Reactive oxygen and nitrogen intermediates contribute to *Haemophilus somnus* lipooligosaccharide-mediated apoptosis of bovine endothelial cells.
Vet Immunol Immunopathol 2004;97(3-4):207-17.

Sylte MJ, Kuckleburg CJ, Inzana TJ, Bertics PJ, Czuprynski CJ.
Stimulation of P2X receptors enhances lipooligosaccharide-mediated apoptosis of endothelial cells.
J Leukoc Biol 2005;77(6):958-65.

Tagawa Y, Bastida-Corcuera F, Corbeil LB.
Immunological characterization of the major outer membrane protein of *Haemophilus somnus*.
Vet Microbiol 2000;71(3-4):245-54.

Tajima M, Frey H-R, Yamato O, Maede Y, Moennig V, Scholz H, Greiser-Wilke I.
Prevalence of genotypes 1 and 2 of bovine viral diarrhoea virus in Lower Saxony, Germany.
Virus Res 2001;76(1):31-42.

Tautz N, Meyers G, Thiel H-J.
Pathogenesis of mucosal disease, a deadly disease of cattle caused by a pestivirus.
Clin Diagn Virol 1998;10(2-3):121-7.

Ter Laak EA, Wentink GH, Zimmer GM.
Increased prevalence of *Mycoplasma bovis* in the Netherlands.
Veterinary Quarterly 1992;14(3):100-4.

- Thiel H-J, König M.
Familie Flaviviridae.
In: Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P.
Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 9.Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2011. pp. 604-17.
- Thiry E.
Viral diseases of the respiratory tract.
In: Thiry E. Clinical Virology of Ruminants. Rueil-Malmaison, Frankreich: Wolters Kluwer; 2007. pp.19-51.
- Thomas A, Ball H, Dizier I, Trolin A, Bell C, Mainil J, Linden A.
Isolation of *Mycoplasma* species from the lower respiratory tract of healthy cattle and cattle with respiratory disease in Belgium.
Vet Rec 2002;151(16):472-6.
- Tizard IR.
Veterinary Immunology - An Introduction. 7. Aufl. Philadelphia: Saunders; 2004.
- Truitt RL, Shechmeister IL.
The replication of bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus in bovine leukocytes in vitro.
Arch Virol 1973;42(1):78-87.
- Tsai KS, Thomson RG.
Bovine parainfluenza type 3 virus infection: ultrastructural aspects of viral pathogenesis in the bovine respiratory tract.
Infect Immun 1975;11(4):783-803.
- Tschopp R, Bonnemain P, Nicolet J, Burnens A.
Epidemiological study of risk factors for *Mycoplasma bovis* infections in fattening calves.
Schweiz Arch Tierheilkd. 2001;143(9):461-7.
- Turin L, Russo S, Poli G.
BHV-1: new molecular approaches to control a common and widespread infection.
Mol Med 1999;5(5):261-84.
- Van Den Ingh TSG, Verhoeff J, Van Nieuwstadt APK.
Clinical and pathological observations on spontaneous bovine respiratory syncytial virus infections in calves.
Res Vet Sci 1982;33(2):152-8.
- Van der Fels-Klerx HJ, Horst HS, Dijkhuizen AA.
Risk factors for bovine respiratory disease in dairy youngstock in The Netherlands: the perception of experts.
Livest Prod Sci 2000;66(1):35-46.
- Van der Fels-Klerx HJ, Martin SW, Nielen M, Huirne RBM.
Effects on productivity and risk factors of Bovine Respiratory Disease in dairy heifers; a review for the Netherlands.
Neth J Agric Sci 2002;50(1):27-45.
- Van der Poel WHM, Kramps JA, Middel WGJ, Van Oirschot JT, Brand A.
Dynamics of bovine respiratory syncytial virus infections: a longitudinal epidemiological study in dairy herds.
Arch Virol 1993;133(3-4):309-21.
- Van der Sluijs MTW, Kuhn EM, Makoschey B.
A single vaccination with an inactivated bovine respiratory syncytial virus vaccine primes the cellular immune response in calves with maternal antibody.
BMC Vet Res 2010;6(1):2.

- Van Donkersgoed J, Ribble CS, Boyer LG, Townsend HGG.
Epidemiological study of enzootic pneumonia in dairy calves in Saskatchewan.
Can J Vet Res 1993;57(4):247-54.
- Vanden Bush TJ, Rosenbusch RF.
Mycoplasma bovis induces apoptosis of bovine lymphocytes.
FEMS Immunol Med Microbiol 2002;32(2):97-103.
- Vanden Bush TJ, Rosenbusch RF.
Characterization of a lympho-inhibitory peptide produced by *Mycoplasma bovis*.
Biochem Biophys Res Commun 2004;315(2):336-41.
- Veissier I, Le Neindre P.
Weaning in calves: Its effects on social organization.
Appl Anim Behav Sci 1989;24(1):43-54.
- Veissier I, Lamy D, Le Neindre P.
Social behaviour in domestic beef cattle when yearling calves are left with the cows for the next calving.
Appl Anim Behav Sci 1990;27(3):193-200.
- Virtala AM, Mechor GD, Gröhn YT, Erb HN, Dubovi EJ.
Epidemiologic and pathologic characteristics of respiratory tract disease in dairy heifers during the first three months of life.
J Am Vet Med Assoc 1996;208(12):2035-42.
- Vogel LC, Thomson DU, Loneragan GH, Lindberg NN.
Clinical assessment and adverse health outcomes in feeder cattle treated for bovine respiratory disease complex.
Bovine Conference on Health and Production, Kansas State University, College of Veterinary medicine, Manhattan, KS. 2007 Apr 27, p. 85.
- Waibl H.
Atmungsapparat.
In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Hrsg. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II - Eingeweide. 8. Aufl. Berlin: Parey; 1999. pp. 223-307.
- Walz PH, Mullaney TP, Render JA, Walker RD, Mosser T, Baker JC.
Otitis media in preweaned Holstein dairy calves in Michigan due to *Mycoplasma bovis*.
J Vet Diagn Invest 1997;9(3):250-4.
- Waltner-Toews D, Martin SW, Meek AH.
Dairy calf management, morbidity and mortality in Ontario Holstein herds. II. Age and seasonal patterns.
Prev Vet Med 1986;4(2):125-35.
- Wathes CM, Howard K, Jones CDR, Webster AJF.
The balance of airborne bacteria in calf houses.
J Agric Eng Res 1984;30(1):81-90.
- Weekley LB, Veit HP.
Potential Morphologic and Physiologic Factors That May Predispose the Bovine Lung to Respiratory Disease.
Food Anim Compend 1995;17(7):974-82.
- Weiss DJ, Bauer MC, Whiteley LO, Maheswaran SK, Ames TR.
Changes in blood and bronchoalveolar lavage fluid components in calves with experimentally induced pneumonic pasteurellosis.
Am J Vet Res 1991;52(2):337-44.

- Welliver RC.
Detection, pathogenesis, and therapy of respiratory syncytial virus infections.
Clin Microbiol Rev 1988;1(1):27-39.
- White BJ, Renter DG.
Bayesian Estimation of the Performance of Using Clinical Observations and Harvest Lung Lesions for Diagnosing Bovine Respiratory Disease in Post-weaned Beef Calves.
J Vet Diagn Invest 2009;21(4):446-53.
- Whiteley LO, Maheswaran SK, Weiss DJ, Ames TR, Kannan MS.
Pasteurella haemolytica A1 and Bovine Respiratory Disease: Pathogenesis.
J Vet Intern Med 1992;6(1):11-22.
- Winkler MTC, Doster A, Jones C.
Bovine Herpesvirus 1 Can Infect CD4⁺ T Lymphocytes and Induce Programmed Cell Death during Acute Infection of Cattle.
J Virol 1999;73(10):8657-68.
- Winkler MTC, Doster A, Jones C.
Persistence and Reactivation of Bovine Herpesvirus 1 in the Tonsils of Latently Infected Calves.
J Virol 2000;74(11):5337-46.
- Wittum TE, Perino LJ.
Passive immune status at postpartum hour 24 and long-term health and performance of calves.
Am J Vet Res 1995;56(9):1149-54.
- Wittum TE, Young CR, Stanker LH, Griffin DD, Perino LJ, Littledike ET.
Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle.
Am J Vet Res 1996;57(5):646-9.
- Woolums AR.
Vaccinating calves: new information on the effects of maternal immunity.
Proc Am Assoc Bov Pract 2007;40:10-17.
- Woolums AR, Ames TR, Baker JC.
Lower Respiratory Tract Diseases – Clinical Classification of Pneumonia.
In: Smith BP.
Large Animal Internal Medicine. 4. Aufl. St. Louis, Missouri: MOSBY Elsevier; 2009. pp.601-43.
- Wright AJ, Mallard BA, Mowat DN.
The influence of supplemental chromium and vaccines on the acute phase response of newly arrived feeder calves.
Can J Vet Res 1995;59(4):311-5.
- Yarnall M, Widders PR, Corbeil LB.
Isolation and Characterization of Fc Receptors from *Haemophilus somnus*.
Scand J Immunol 1988;28(2):129-37.
- Yates WD.
A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle.
Can J Comp Med 1982;46(3):225–63.
- Young CR, Wittum TE, Stanker LH, Perino LJ, Griffin DD, Littledike ET.
Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle.
Am J Vet Res 1996;57(2):138-41.
- Zecchinon L, Fett T, Desmecht D.
How *Mannheimia haemolytica* defeats host defence through a kiss of death mechanism.
Vet Res 2005;36(2):133-56.

9 Anhang

Tabelle X1

Habitusscore der Studientiere im Studienverlauf.

ID	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀	6h	12h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	21d
1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0
2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	2	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	2	-
4	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	2	0	0	0
9	2	3	3	2	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
10	3	3	3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	2	2	2	1	2	2	0	1	1	1	2	1	1	3	-	-	-	-
12	2	2	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	2	-	-	-
14	2	2	1	1	1	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-
15	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-
16	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	2	3	2	2	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	-
19	2	1	2	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
20	2	3	1	2	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
22	2	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
23	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
25	2	2	3	0	0	1	1	1	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-
26	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
27	1	2	1	0	1	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
28	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-
29	2	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

31	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	1	2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
33	2	2	2	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
34	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
35	1	2	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	1	1	2	2	2	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
37	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	-
38	2	2	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
39	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
41	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	-	-	-	-
47	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	-	-	-	-
49	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	2	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	2	2	1	2	2	2	1	0	0	2	2	2	1	1	2	-	-	-
52	2	3	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	0	1	0	2	-	-
53	2	2	0	1	1	2	1	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
54	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
55	2	1	1	0	1	2	1	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
56	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
57	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
58	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
59	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
60	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
61	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
65	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
66	2	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
68	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-
69	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

70	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
71	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-	-
72	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
73	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
75	1	2	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
76	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
78	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	1	2	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
80	2	3	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
81	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	-
82	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
83	2	2	1	0	1	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	-
84	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	-
85	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
87	2	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
88	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
91	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
92	2	2	1	1	0	1	1	1	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-
93	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
94	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95	1	2	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-
97	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
98	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	-	-	-	-	-
99	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0	-
100	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	2	-
101	2	2	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	2	-	-
102	2	2	2	2	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	2	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Legende:

- ID Studentieridentifikation
- t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X2

Respiratorischer Score der Studientiere im Studienverlauf.

ID	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀	6h	12h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	21d
1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	2	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-
4	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
6	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
7	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
8	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
9	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0
10	3	3	3	3	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	-	-	-	-
12	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
13	2	3	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	1	1	2	-	-	-
14	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	-
15	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	-
16	1	2	2	2	2	3	2	2	2	1	1	1	1	2	1	0	0	0
17	3	3	3	2	2	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	2	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0	-
19	2	2	3	2	2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	1	-
20	1	2	2	2	2	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	0
21	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
23	2	1	2	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	1	0	0
24	3	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2	1	0	1	0	1	0
25	2	3	2	2	2	3	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
26	2	2	3	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0
27	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	2	1	1	0	1	0	0
28	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	-	-	-	-
29	3	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	0
30	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0
31	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0
32	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
33	1	1	1	1	1	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

34	2	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
35	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0
36	2	2	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
37	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	-
38	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
39	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0
40	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0
41	2	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
42	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0
43	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
44	2	2	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	0	1	0	0
45	2	2	2	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	2	3	2	1	2	1	1	1	1	0	1	2	2	2	-	-	-	-
47	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-
49	2	2	2	1	2	2	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
50	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	0	1	0
51	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	-	-	-
52	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	2	2	1	3	1	2	-	-
53	2	2	2	1	2	2	2	2	2	3	2	2	2	1	1	1	1	0
54	2	3	3	2	2	3	2	2	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0
55	2	2	2	3	2	3	3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
56	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
57	2	3	2	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	0	1	1	0
58	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	1	0	1	0	1
59	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0
60	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0	0	0	1	1	0	-
61	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
62	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
63	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0
64	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	-
65	2	2	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	-
66	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0
67	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	1	1	2	2	2	1	1	-
68	2	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	2	2	-	-	-	-	-
69	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
70	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	1	0
71	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	3	-	-	-	-	-	-
72	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	0	0	0	1	0

73	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	1	0
74	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0
75	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	-	-	-	-	
76	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0
77	2	2	2	2	3	2	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	1	2
78	2	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0
79	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	-
80	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0
81	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	1	1	-
82	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	-
83	2	2	2	1	1	1	1	3	2	2	2	2	2	2	1	2	2	-
84	2	2	2	2	2	1	1	2	1	1	2	2	1	1	0	0	1	-
85	2	2	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
86	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0
87	2	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2	1	-
88	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	0
89	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
90	2	2	2	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0
91	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
92	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-
93	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0
94	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
95	3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	-	-	-	-	-
97	2	1	1	2	2	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
98	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	2	-	-	-	-	-
99	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0	1	1	-
100	2	2	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	-
101	2	1	1	2	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	2	-	-
102	2	2	1	2	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	2	2	2	1	2	2	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
104	2	2	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Legende:

- ID Studentieridentifikation
- t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X3

Atmungsfrequenzen [1/min] der Studientiere im Studienverlauf.

ID	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀	6h	12h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	21d
1	48	48	44	34	28	36	24	24	24	24	30	28	28	44	28	30	36	36
2	28	28	28	28	28	28	26	20	24	22	40	28	28	28	24	24	30	24
3	24	24	42	40	38	24	20	22	22	36	36	28	24	20	30	28	48	-
4	24	24	24	22	28	28	20	20	22	24	20	28	32	24	20	24	34	32
5	44	44	24	24	28	22	32	36	40	32	24	28	24	24	28	40	34	22
6	26	26	24	32	28	24	22	24	30	28	40	44	24	36	24	36	22	28
7	60	60	32	44	30	24	28	28	28	40	36	32	34	28	24	40	32	20
8	30	30	32	28	28	28	32	40	40	32	20	36	28	32	24	18	22	28
9	68	68	54	40	44	40	32	28	38	36	40	28	32	30	32	28	20	28
10	52	52	40	26	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	48	48	44	28	30	36	22	36	40	26	22	20	20	18	-	-	-	-
12	60	60	36	24	28	32	38	36	36	28	20	28	24	24	24	20	24	20
13	52	52	44	44	60	60	36	40	36	40	28	30	32	24	52	-	-	-
14	44	44	44	38	38	44	36	28	32	60	28	30	28	20	20	22	20	-
15	28	28	32	24	28	28	28	24	26	20	22	26	26	20	34	22	28	-
16	48	48	40	32	40	40	44	40	30	20	24	40	38	28	26	28	20	16
17	40	40	52	40	76	36	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	22	22	26	20	26	28	28	28	28	20	26	30	28	22	28	26	20	-
19	36	36	52	44	32	40	44	40	28	44	26	32	36	26	28	20	28	-
20	36	36	28	28	38	26	20	24	28	20	22	30	28	28	24	24	28	18
21	36	36	60	36	40	30	24	32	28	20	26	32	28	28	22	28	20	24
22	36	36	28	28	26	26	24	36	30	20	20	28	32	28	22	26	20	14
23	24	24	32	32	28	20	20	32	26	28	26	28	32	26	20	24	24	14
24	24	24	24	22	40	32	20	32	32	26	36	24	24	24	20	20	28	16
25	60	60	40	24	28	28	38	28	44	28	-	-	-	-	-	-	-	-
26	36	36	32	28	24	28	28	28	32	24	28	36	24	22	26	26	26	18
27	24	24	20	28	24	28	20	24	48	26	28	32	24	30	20	20	26	18
28	44	44	30	40	28	28	30	28	28	26	24	26	30	32	-	-	-	-
29	52	52	44	36	34	28	30	36	30	28	28	24	28	26	26	20	28	20
30	28	28	28	28	28	28	30	24	30	32	40	40	28	28	26	24	38	28
31	44	44	40	36	32	32	32	30	28	22	28	28	32	20	28	28	22	26
32	72	72	40	28	30	38	34	26	26	24	32	24	32	20	20	24	26	22
33	32	32	32	26	52	28	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	44	44	36	32	28	30	34	30	34	34	28	30	26	24	20	20	24	24

35	44	44	38	48	40	40	32	32	24	20	30	24	24	24	24	22	20	
36	30	30	48	28	30	28	22	20	24	26	20	22	24	26	22	24	20	24
37	32	32	24	26	24	20	16	24	24	24	28	24	24	22	18	24	24	-
38	30	30	28	22	24	24	20	18	18	20	18	20	20	18	26	20	20	18
39	24	24	24	22	22	24	20	22	26	22	20	20	22	24	26	28	16	22
40	46	46	40	20	28	20	26	24	24	24	26	24	20	22	24	22	20	24
41	32	32	28	28	30	28	20	24	20	18	22	20	24	28	20	28	20	22
42	40	40	36	20	24	24	24	26	26	26	16	24	22	28	28	24	24	20
43	36	36	34	34	36	30	24	30	24	24	28	26	28	30	34	40	40	32
44	48	48	44	28	36	32	28	28	30	22	30	22	22	24	22	20	20	20
45	32	32	32	20	32	22	24	22	22	18	16	18	20	22	20	20	20	24
46	36	36	34	22	24	24	26	24	24	18	26	26	22	32	-	-	-	-
47	22	22	22	20	26	22	24	20	18	18	22	24	20	20	20	16	18	20
48	32	32	34	20	20	22	18	20	22	28	28	28	16	20	-	-	-	-
49	40	40	36	20	30	32	24	24	20	16	36	20	16	18	20	24	24	20
50	68	68	52	52	32	36	44	48	52	28	28	30	28	20	16	36	36	20
51	30	30	24	36	32	44	60	40	28	56	92	88	80	52	56	-	-	-
52	80	80	44	72	76	94	120	76	56	140	82	120	60	56	60	88	-	-
53	52	52	44	48	32	72	60	72	88	108	96	100	48	24	20	32	20	18
54	56	56	48	44	60	76	52	70	68	64	56	52	32	24	28	34	38	20
55	64	64	44	52	40	38	60	62	60	112	-	-	-	-	-	-	-	-
56	24	24	28	28	24	24	20	16	28	28	26	24	24	20	18	24	20	22
57	38	38	36	44	36	32	40	32	40	32	48	24	20	22	20	24	20	28
58	60	60	36	36	24	32	28	32	30	28	44	26	32	20	20	36	20	30
59	40	40	36	36	40	40	40	28	36	32	44	38	20	28	48	44	36	24
60	52	52	60	38	38	32	24	36	32	28	24	24	22	16	26	22	20	-
61	44	44	44	28	36	36	32	30	30	30	28	34	24	24	24	24	24	20
62	60	60	68	28	32	24	24	36	28	20	24	24	24	28	20	28	20	24
63	68	58	52	28	32	40	36	32	30	32	30	28	28	28	24	40	20	24
64	28	28	34	32	38	40	24	32	32	40	36	28	36	28	30	46	34	-
65	28	28	28	32	44	40	34	28	24	28	24	26	24	16	26	18	24	-
66	32	32	36	30	28	36	32	26	32	28	28	28	20	22	24	28	16	29
67	56	56	60	36	52	48	40	36	44	30	46	50	32	36	32	28	32	-
68	72	72	80	72	68	70	72	64	60	72	70	64	52	-	-	-	-	-
69	38	38	40	36	32	32	22	20	20	24	24	38	30	20	20	22	24	32
70	44	44	42	38	40	32	40	40	44	24	34	26	32	32	24	20	24	16
71	40	40	44	38	32	36	24	40	36	26	28	44	-	-	-	-	-	-
72	44	44	40	48	60	44	48	52	50	44	60	44	32	24	18	36	36	30
73	90	90	96	34	48	44	32	32	40	48	28	28	22	24	16	20	30	26

74	44	44	50	28	32	28	20	40	36	20	28	22	24	30	34	20	34	32
75	40	40	44	28	28	28	28	32	28	30	24	22	40	-	-	-	-	-
76	36	36	40	24	26	24	24	26	36	24	24	22	20	18	24	34	28	28
77	48	48	52	32	52	48	24	28	20	20	60	44	44	40	40	40	28	60
78	32	32	34	32	28	30	28	30	30	24	22	28	32	40	18	18	24	20
79	32	32	36	28	32	28	24	22	24	24	24	24	20	24	20	20	24	-
80	32	32	34	28	28	30	16	20	24	28	40	30	24	34	30	22	28	24
81	52	52	48	44	40	48	60	76	72	40	36	36	40	32	72	48	52	-
82	40	40	36	32	36	32	24	40	38	36	40	32	36	24	28	22	28	-
83	52	52	56	36	44	48	50	80	62	52	52	56	40	48	40	60	40	-
84	42	42	46	20	34	32	36	48	42	32	56	80	46	28	24	24	46	-
85	56	56	52	24	46	32	20	30	36	44	30	28	28	40	32	34	22	26
86	42	42	44	24	32	26	22	28	28	28	24	26	24	20	28	60	52	22
87	44	44	42	36	56	44	20	36	22	22	20	24	24	28	24	40	24	-
88	56	56	54	36	44	40	48	52	54	52	48	24	32	52	36	24	34	20
89	52	52	32	40	36	28	24	28	24	24	36	24	24	24	26	36	36	32
90	32	32	40	32	32	36	40	26	28	24	28	30	28	40	28	40	24	20
91	60	60	32	36	44	52	32	44	40	42	28	24	36	38	30	28	32	20
92	36	36	32	28	28	44	40	28	36	60	-	-	-	-	-	-	-	-
93	32	32	28	20	22	28	52	44	36	60	32	36	26	20	20	20	24	24
94	36	36	44	28	32	28	28	28	28	20	28	28	20	24	24	22	30	26
95	100	100	108	124	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	64	64	58	40	40	44	28	36	40	40	38	48	72	-	-	-	-	-
97	36	36	34	30	44	40	18	28	56	22	18	28	20	20	20	16	24	32
98	40	40	44	20	20	22	22	28	28	16	22	32	88	-	-	-	-	-
99	44	44	72	28	60	32	28	60	32	22	32	40	40	44	24	24	32	-
100	30	30	28	20	24	38	20	24	24	24	20	34	16	20	18	20	24	-
101	56	56	44	48	48	40	28	44	52	40	32	36	36	20	54	80	-	-
102	60	60	40	44	54	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	58	58	56	28	64	66	28	72	48	44	32	30	28	28	40	34	52	32
104	64	64	56	32	40	60	32	32	28	30	28	42	24	22	20	20	24	30

Legende:

- ID Studentieridentifikation
- t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X4

Rektaltemperaturen [°C] der Studientiere im Studienverlauf.

ID	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀	6h	12h	24h	30h	36h	48h	54h	60h	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	21d
1	40,3	40,2	39,5	38,8	38,9	39,9	39,4	39,1	39,3	39,4	39,1	39,3	39,9	39,6	39,1	39,4	39,6	39,2
2	40,6	40,6	40,3	39,7	39,5	39,3	39,4	39,5	39,6	38,7	39,2	39,2	39,3	38,5	38,5	38,9	38,8	38,8
3	40,6	40,8	40,5	39,8	40,3	39,7	39,6	39,5	39,3	39,9	38,9	39,5	39,9	39,3	39,2	38,9	41,3	-
4	40,6	40,1	39,1	39,0	39,2	39,3	38,7	39,4	39,3	38,3	38,8	38,8	38,7	39,2	38,4	38,3	38,8	37,4
5	40,1	38,7	38,7	38,8	38,6	38,7	39,1	39,2	39,5	38,7	38,9	38,8	38,7	38,1	38,8	39,1	39,2	37,8
6	40,0	39,2	39,2	39,2	38,6	39,5	38,9	38,9	39,1	38,9	39,1	39,3	38,3	38,1	38,3	39,1	38,6	38,8
7	40,7	39,6	38,6	39,1	39,1	38,4	38,4	38,5	38,5	38,6	39,3	39,2	39,4	39,0	38,4	38,6	38,9	38,2
8	40,7	40,0	39,4	39,8	39,7	39,7	39,6	39,9	40,0	39,9	39,6	39,5	39,9	39,7	39,6	38,3	39,0	38,8
9	41,3	40,6	40,4	39,1	39,1	39,2	38,8	38,6	39,3	38,4	38,9	38,6	39,1	39,0	38,6	38,4	38,9	38,7
10	40,0	39,7	40,1	38,7	37,8	38,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	40,7	39,5	39,0	39,4	39,1	40,0	39,1	39,8	40,2	39,9	39,9	40,5	39,6	40,2	-	-	-	-
12	40,4	39,7	38,6	38,7	38,7	39,5	38,9	38,7	38,8	38,6	37,7	38,9	38,4	38,1	38,9	39,4	39,1	38,9
13	40,3	40,6	41,0	39,9	40,1	39,8	39,5	39,6	39,6	39,3	39,1	39,1	39,3	39,7	40,4	-	-	-
14	40,4	39,6	39,3	38,6	38,9	39,4	38,3	39,2	39,9	38,9	39,1	38,8	38,7	38,7	38,0	38,6	38,7	-
15	40,3	39,8	39,6	39,0	39,3	38,8	39,2	38,8	38,6	39,0	39,2	39,2	39,3	39,0	38,9	39,3	39,5	-
16	40,0	39,8	40,4	39,4	39,8	40,2	40,3	39,8	39,6	39,6	39,3	39,1	38,8	39,0	39,1	38,4	39,1	38,9
17	41,0	40,8	41,4	40,7	41,6	40,8	41,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	40,1	40,3	40,0	39,1	38,6	38,5	38,6	38,2	39,1	38,5	38,8	38,5	39,4	38,4	39,3	40,3	38,1	-
19	40,1	40,1	40,8	40,7	39,5	39,4	40,1	39,0	39,7	39,2	39,1	38,8	38,6	38,4	38,9	39,1	38,2	-
20	40,9	40,7	39,9	40,2	40,1	40,4	39,7	39,9	39,5	39,6	39,2	39,1	39,2	38,9	39,2	38,8	39,0	38,3
21	40,0	40,3	41,0	39,6	39,0	38,7	38,8	38,8	38,1	38,1	38,2	39,2	38,9	38,1	38,8	39,1	38,7	40,3
22	40,6	40,6	40,2	39,2	39,2	39,5	39,7	38,9	39,2	39,3	38,8	39,1	39,2	38,5	39,4	39,1	39,2	38,6
23	40,1	39,0	39,1	39,1	38,6	38,7	39,3	39,7	39,4	39,0	39,1	38,0	38,8	39,0	38,8	39,1	38,6	38,2
24	40,7	40,5	40,4	39,9	40,3	39,9	39,0	38,8	38,7	39,1	39,1	38,6	38,8	39,1	39,5	39,5	39,1	38,7
25	40,0	39,5	41,0	38,8	39,5	39,9	39,8	39,9	39,8	40,5	-	-	-	-	-	-	-	-
26	40,7	40,6	39,9	39,8	40,3	40,3	39,9	39,9	39,4	39,5	38,9	38,7	38,0	39,0	38,9	38,8	38,5	38,8
27	40,1	39,7	40,4	39,4	40,3	40,7	39,4	38,8	39,8	39,4	39,1	39,5	38,6	39,0	38,8	38,9	39,0	39,0
28	40,1	39,9	39,4	39,2	38,9	39,4	38,9	38,1	38,9	38,9	40,4	40,0	40,4	40,2	-	-	-	-
29	40,2	39,9	39,6	39,0	38,7	38,8	38,3	39,0	38,7	38,6	39,2	38,9	38,6	38,7	38,6	38,9	38,7	38,8
30	40,1	39,5	38,8	38,8	38,6	38,9	38,4	38,9	38,7	38,3	39,1	38,7	38,2	38,1	38,4	39,0	38,5	38,6
31	40,8	39,4	39,2	38,4	38,9	38,1	37,9	38,7	39,0	39,0	38,3	38,5	39,1	38,4	39,0	39,2	38,2	38,7
32	40,2	40,6	40,9	38,9	39,3	39,2	39,1	39,2	38,6	38,6	39,3	38,0	39,1	38,3	38,6	38,5	38,4	38,9
33	40,2	40,1	40,1	39,5	39,5	40,3	40,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	40,3	39,5	39,0	38,3	39,0	39,1	38,0	39,0	39,6	40,3	39,7	39,2	39,0	38,5	38,5	38,8	38,9	38,7

35	40,2	40,8	39,9	39,7	39,4	39,5	38,9	38,6	38,6	38,7	39,0	39,0	39,2	38,8	38,9	38,1	38,5	38,6
36	40,2	39,8	40,2	39,9	39,9	39,8	39,5	39,6	39,1	39,1	38,5	38,6	38,8	38,6	39,1	38,8	38,3	38,3
37	40,1	39,7	39,7	39,1	39,3	39,2	38,5	38,6	38,4	38,6	38,8	38,9	38,7	38,7	39,0	38,9	39,1	-
38	40,4	40,1	39,6	38,6	39,1	38,9	38,6	38,9	38,8	38,0	38,8	38,6	38,1	39,3	38,9	38,8	38,7	39,4
39	40,1	39,8	39,5	39,5	39,9	39,8	39,5	39,8	39,8	39,4	39,5	39,2	38,7	38,8	39,2	39,2	39,1	38,9
40	40,2	40,0	39,6	38,9	39,1	39,1	38,2	39,1	38,8	38,4	38,6	38,5	38,9	38,7	38,3	38,4	38,9	38,9
41	40,1	39,8	39,0	38,6	38,4	38,6	38,3	38,6	38,4	38,4	38,4	38,9	38,8	38,7	38,8	38,8	38,9	39,1
42	40,3	39,6	39,3	38,0	38,8	38,2	38,3	38,4	38,6	38,2	38,6	38,6	38,4	38,6	38,8	38,6	39,2	38,6
43	40,0	40,2	40,1	38,7	39,1	38,6	38,3	39,1	38,9	38,9	38,9	38,6	38,5	38,4	38,6	38,6	38,4	39,0
44	40,4	40,4	40,2	38,9	38,9	38,8	38,5	39,1	39,2	38,6	38,8	39,1	39,0	38,5	38,3	38,8	38,7	38,5
45	40,1	39,7	39,3	38,5	38,8	38,4	38,7	38,2	38,6	38,5	38,4	38,1	38,7	38,5	38,8	38,5	38,3	38,8
46	40,2	39,9	39,6	39,1	39,3	39,4	38,8	39,1	38,8	38,4	39,3	39,5	39,9	40,4	-	-	-	-
47	40,1	39,6	39,8	39,5	39,1	39,0	39,0	39,0	39,1	39,3	38,7	38,9	38,7	39,4	38,6	38,7	38,8	39,2
48	40,0	39,5	39,6	39,8	39,3	39,2	39,4	38,6	39,1	39,3	39,1	39,3	39,3	39,2	-	-	-	-
49	40,1	40,5	40,5	38,8	39,0	38,8	38,9	38,6	38,5	38,8	38,2	39,0	38,5	38,6	39,1	38,6	38,7	38,8
50	40,2	41,0	40,3	39,0	38,7	38,9	39,1	39,0	39,4	39,2	38,8	38,9	38,9	38,6	38,5	38,4	39,0	38,6
51	40,1	40,2	40,1	39,3	39,7	40,0	39,1	39,1	38,9	39,8	38,9	39,9	39,2	39,5	40,1	-	-	-
52	40,4	40,3	39,0	39,7	39,7	40,0	39,4	39,7	39,9	39,5	39,1	39,1	38,8	39,4	38,6	38,4	-	-
53	40,3	39,9	39,3	40,3	40,1	38,9	39,7	39,2	39,9	39,1	39,9	39,5	38,2	38,3	38,7	38,7	37,9	38,3
54	40,3	41,0	40,1	39,5	39,3	39,5	39,3	39,3	39,8	39,5	38,4	39,2	38,9	39,1	39,1	38,6	38,9	38,9
55	40,7	39,6	39,6	39,2	39,3	39,5	39,5	39,6	39,5	39,3	-	-	-	-	-	-	-	-
56	40,1	40,1	40,0	38,5	38,8	39,0	38,5	38,8	39,4	39,3	38,6	38,7	38,5	39,0	39,1	39,0	39,0	38,6
57	40,1	40,1	39,9	38,9	38,9	38,9	39,2	39,2	39,4	38,9	38,9	38,6	38,3	38,8	38,9	38,7	38,4	39,0
58	40,0	40,6	40,1	38,7	39,0	38,6	38,8	38,2	38,3	38,6	38,9	38,6	38,5	38,3	38,8	38,6	39,3	40,2
59	40,1	39,9	39,9	38,8	38,7	39,0	39,0	38,9	39,1	38,9	38,9	38,8	38,9	38,6	39,2	39,5	39,2	38,8
60	40,1	39,6	39,4	38,8	38,9	38,8	38,9	38,8	38,9	39,2	39,0	39,0	39,0	38,7	39,1	38,8	38,8	-
61	40,2	40,3	40,0	39,8	39,7	40,3	39,7	39,4	39,3	38,9	38,8	38,9	38,8	38,9	39,4	39,1	38,8	38,7
62	40,1	39,8	39,5	39,1	38,5	38,9	38,3	38,4	38,6	38,0	38,3	38,8	38,9	39,0	38,6	39,2	38,9	38,9
63	40,0	40,2	39,3	38,9	39,3	39,2	38,2	38,4	38,4	38,7	39,0	38,8	38,8	39,1	38,8	38,5	38,4	38,4
64	40,1	38,8	39,0	38,6	39,2	39,0	39,0	38,8	38,8	39,7	39,5	39,1	39,0	39,1	38,9	38,8	38,8	-
65	40,3	40,3	40,5	39,7	39,2	39,6	39,3	39,7	39,3	38,6	38,8	38,6	38,3	38,6	38,8	38,2	38,6	-
66	41,2	41,3	41,0	38,9	39,4	39,4	39,8	39,1	38,8	38,9	39,1	39,0	38,8	39,2	39,5	38,6	39,1	38,9
67	40,1	39,1	39,4	39,2	39,4	39,2	39,2	39,3	39,2	39,1	39,0	39,0	38,7	38,8	38,9	39,2	38,6	-
68	40,0	39,7	39,8	39,2	40,3	39,9	39,4	39,9	39,5	39,3	39,1	39,4	39,8	-	-	-	-	-
69	40,4	39,8	39,9	39,0	39,2	39,1	38,5	38,9	38,8	38,6	38,4	38,3	38,4	38,6	38,5	38,2	38,2	38,5
70	40,1	39,9	39,8	39,4	39,5	39,1	39,5	38,7	39,0	38,9	39,1	39,1	39,3	39,7	39,9	38,6	39,2	38,7
71	40,0	39,8	39,8	38,8	38,9	38,9	39,1	38,7	38,6	38,7	38,7	38,6	-	-	-	-	-	-
72	40,3	39,9	39,3	38,7	38,3	38,5	38,7	38,5	38,4	38,4	39,5	39,3	39,3	38,2	37,9	39,0	38,1	38,4
73	40,6	40,3	39,7	39,4	38,9	39,0	38,4	38,8	38,5	38,3	39,0	39,1	38,7	38,7	38,9	38,9	39,1	38,7

74	40,2	39,3	39,6	38,6	38,8	39,0	39,1	38,6	38,8	39,0	38,6	38,7	39,4	39,1	39,2	39,0	38,5	38,9
75	40,0	40,6	40,5	38,6	39,0	38,6	38,8	39,0	39,0	38,8	38,4	37,8	40,6	-	-	-	-	-
76	40,2	39,1	39,3	38,5	39,0	39,1	38,6	38,4	38,3	38,7	38,5	38,5	38,2	38,0	38,6	38,5	38,9	38,4
77	40,7	39,4	39,5	38,0	38,6	38,9	38,9	39,2	39,3	39,0	39,0	38,9	38,9	39,1	38,9	39,4	38,8	40,6
78	40,5	39,9	39,7	39,2	38,9	39,0	38,9	38,8	39,2	39,4	38,5	39,2	38,9	38,8	38,1	38,4	38,4	38,8
79	40,5	40,3	40,2	38,5	39,0	39,1	39,3	39,6	39,2	39,1	38,6	38,5	38,2	38,2	38,6	38,2	38,5	-
80	40,2	41,2	40,3	39,1	39,2	39,1	39,4	39,6	39,2	39,2	38,3	38,8	38,7	39,0	38,6	38,7	38,7	39,1
81	40,0	40,2	39,5	38,9	38,6	38,9	39,0	39,7	39,5	38,8	38,7	38,5	38,7	38,8	39,4	38,9	39,1	-
82	40,0	40,0	39,7	39,7	39,6	39,2	39,4	39,2	39,1	39,1	38,6	38,4	39,0	38,4	38,8	38,8	38,8	-
83	40,7	40,4	40,0	39,4	39,4	39,2	39,0	39,3	39,2	38,3	38,2	38,9	39,0	38,8	38,8	38,4	38,8	-
84	40,2	40,2	39,6	39,0	39,1	38,9	39,1	38,3	38,6	39,2	39,3	39,6	38,6	38,6	38,3	38,8	39,6	-
85	40,1	39,8	39,7	39,3	39,1	39,0	39,0	38,9	38,9	38,7	39,4	39,0	39,0	39,0	38,9	39,3	38,9	38,9
86	40,0	39,2	39,4	38,9	39,1	38,8	38,7	38,7	38,8	38,5	38,8	38,9	38,8	38,7	38,2	39,2	39,8	38,5
87	40,3	39,3	39,4	39,3	39,5	39,3	39,2	38,7	38,5	38,7	38,8	38,5	38,4	38,5	38,3	38,8	38,8	-
88	40,4	41,0	39,9	39,5	39,1	39,2	38,9	39,3	39,4	38,7	39,0	38,5	38,5	38,2	38,8	38,6	38,9	38,9
89	40,1	39,8	39,0	38,0	38,3	38,2	37,8	38,0	37,9	38,7	38,0	38,7	38,5	38,5	37,9	38,3	38,5	38,8
90	40,0	39,8	40,3	39,1	39,0	38,8	38,9	38,8	38,6	38,6	38,7	38,3	38,6	38,9	38,8	39,1	38,7	38,1
91	40,1	39,7	39,0	38,2	38,3	38,3	38,5	39,1	38,9	38,8	38,4	38,8	39,9	40,1	39,2	38,6	38,6	38,7
92	40,3	39,5	39,1	39,4	38,7	39,7	40,2	39,8	39,7	40,0	-	-	-	-	-	-	-	-
93	40,0	39,5	39,3	38,4	38,8	39,2	39,3	39,2	39,0	39,0	38,7	38,4	38,7	38,4	38,3	38,6	38,3	38,7
94	40,4	39,6	39,8	39,5	39,1	39,2	38,9	38,8	38,6	38,9	38,9	38,6	38,2	37,7	38,6	38,2	39,0	38,5
95	40,0	39,5	39,3	39,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	40,2	39,8	39,5	39,2	39,2	39,0	38,8	39,0	39,2	39,4	39,2	39,5	39,2	-	-	-	-	-
97	40,1	39,5	39,3	40,3	39,7	39,8	38,5	39,4	39,7	38,3	38,4	37,9	39,0	38,3	38,3	37,9	38,6	38,8
98	40,0	39,8	39,4	38,3	39,1	39,0	39,1	38,4	38,8	39,2	39,4	40,2	40,0	-	-	-	-	-
99	40,7	41,2	41,1	40,5	40,7	40,7	39,8	39,6	39,4	38,9	39,5	39,2	39,2	39,7	39,0	38,7	39,3	-
100	40,6	40,6	40,1	38,7	39,9	40,8	40,0	39,7	39,9	40,2	39,6	39,2	38,7	38,5	38,5	38,4	40,4	-
101	40,0	40,0	39,6	39,1	39,5	39,2	39,1	38,8	39,2	39,6	38,9	38,7	39,1	38,5	39,4	40,1	-	-
102	40,3	39,6	39,2	39,2	38,6	39,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	40,1	39,9	39,5	38,5	38,6	39,5	38,6	38,8	39,2	38,5	38,7	38,4	38,4	38,6	39,3	39,5	39,9	38,7
104	41,5	40,3	40,3	38,9	38,6	39,3	38,8	38,7	38,5	38,8	38,3	39,5	38,9	38,5	38,8	38,6	38,8	38,8

Legende:

- ID Studentieridentifikation
- t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X5

Häufigkeitsverteilung über den Habitus Score (HS) im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.

HS	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀		6h		12h		24h		30h		36h		48h		54h		60h	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	-	-	7	6,7	19	18,3	59	56,7	56	53,8	59	56,7	64	61,5	69	66,3	66	63,5
1	52	50	59	56,7	64	61,5	35	33,7	38	36,5	33	31,7	34	32,7	28	26,9	28	26,9
2	51	49	31	29,8	18	17,3	8	7,7	6	5,8	8	7,7	2	1,9	2	1,9	5	4,8
3	1	1	7	6,7	3	2,9	2	1,9	3	2,9	3	2,9	1	1	-	-	-	-
Gesamt	104	100	104	100	104	100	104	100	103	99	103	99	101	97,1	99	95,2	99	95,2

HS	Zeit nach Behandlung																	
	3d		4d		5d		6d		7d		8d		9d		10d		21d	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	74	71,2	78	75	82	78,8	77	74	76	73,1	77	74	76	73,1	79	76	62	59,6
1	20	19,2	15	14,4	11	10,6	16	15,4	12	11,5	7	6,7	7	6,7	2	1,9	3	2,9
2	3	2,9	3	2,9	3	2,9	2	1,9	2	1,9	3	2,9	2	1,9	2	1,9	-	-
3	2	1,9	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	99	95,2	96	92,3	96	92,3	95	91,3	91	87,5	87	83,7	85	81,7	83	79,8	65	62,5

Legende:

N Anzahl der Studientiere (absolute Häufigkeit)

% prozentuale Häufigkeit

Tabelle X6

Häufigkeitsverteilung über den Respiratorischen Score (RS) im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.

RS	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀		6h		12h		24h		30h		36h		48h		54h		60h	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	-	-	-	-	-	-	2	1,9	1	1,0	1	1,0	10	9,6	8	7,7	8	7,7
1	13	12,5	19	18,3	26	25,0	52	50,0	49	47,1	55	52,9	67	64,4	63	60,6	67	64,4
2	83	79,8	73	70,2	68	65,4	46	44,2	50	48,1	40	38,5	21	20,2	25	24,0	21	20,2
3	8	7,7	12	11,5	10	9,6	4	3,8	3	2,9	7	6,7	3	2,9	3	2,9	3	2,9
Gesamt	104	100	104	100	104	100	104	100	103	99	103	99	101	97,1	99	95,2	99	95,2

RS	Zeit nach Behandlung																	
	3d		4d		5d		6d		7d		8d		9d		10d		21d	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	13	12,5	11	10,6	13	12,5	24	23,1	31	29,8	34	32,7	33	31,7	35	33,7	59	56,7
1	66	63,5	70	67,3	68	65,4	56	53,8	47	45,2	47	45,2	45	43,3	46	44,2	5	4,8
2	16	15,4	15	14,4	14	13,5	14	13,5	12	11,5	6	5,8	7	6,7	2	1,9	1	1
3	4	3,8	-	-	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	99	95,2	96	92,3	96	92,3	95	91,3	91	87,5	87	83,7	85	81,7	83	79,8	65	62,5

Legende:

N Anzahl der Studientiere (absolute Häufigkeit)

% prozentuale Häufigkeit

Tabelle X7

Häufigkeitsverteilung über die Atmungsfrequenz [1/min] im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.

Score der AF	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀		6h		12h		24h		30h		36h		48h		54h		60h	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0 (<=30)	20	19,2	20	19,2	21	20,2	52	50,0	43	41,3	47	45,2	61	58,7	53	51,0	55	52,9
1 (31-40)	32	30,8	32	30,8	39	37,5	36	34,6	38	36,5	36	34,6	25	24,0	30	28,8	26	25,0
2 (41-50)	20	19,2	20	19,2	24	23,1	11	10,6	9	8,7	11	10,6	6	5,8	5	4,8	7	6,7
3 (>50)	32	30,8	32	30,8	20	19,2	5	4,8	13	12,5	9	8,7	9	8,7	11	10,6	11	10,6
Gesamt	104	100	104	100	104	100	104	100	103	99	103	99	101	97,1	99	95,2	99	95,2

Score der AF	Zeit nach Behandlung																	
	3d		4d		5d		6d		7d		8d		9d		10d		21d	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0 (<=30)	65	62,5	62	59,6	64	61,5	62	59,6	72	69,2	71	68,3	61	58,7	60	57,7	56	53,8
1 (31-40)	17	16,3	20	19,2	18	17,3	25	24,0	13	12,5	10	9,6	17	16,3	18	17,3	8	7,7
2 (41-50)	6	5,8	5	4,8	7	6,7	3	2,9	3	2,9	1	1,0	3	2,9	2	1,9	-	-
3 (>50)	11	10,6	9	8,7	7	6,7	5	4,8	3	2,9	5	4,8	4	3,8	3	2,9	1	1,0
Gesamt	99	95,2	96	92,3	96	92,3	95	91,3	91	87,5	87	83,7	85	81,7	83	79,8	65	62,5

Legende:

AF Atmungsfrequenz

N Anzahl der Studientiere (absolute Häufigkeit)

% prozentuale Häufigkeit

Tabelle X8

Häufigkeitsverteilung über die Rektaltemperatur [°C] im Studienverlauf. Die Gesamtzahl der in die Studie einbezogenen Tiere ändert sich, da Tiere im Studienverlauf ausgeschlossen werden mussten.

Score der RT	Zeit nach Behandlung																	
	t ₀		6h		12h		24h		30h		36h		48h		54h		60h	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0 (≤ 39,5)	0	0	20	19,2	41	39,4	84	80,8	83	79,8	79	76,0	85	81,7	79	76,0	82	78,8
1 (39,6-40,0)	20	19,2	41	39,4	31	29,8	14	13,5	10	9,6	15	14,4	11	10,6	20	19,2	16	15,4
2 (40,1-40,5)	63	60,6	24	23,1	24	23,1	4	3,8	8	7,7	5	4,8	3	2,9	-	-	1	1,0
3 (> 40,5)	21	20,2	19	18,3	8	7,7	2	1,9	2	1,9	4	3,8	2	1,9	-	-	-	-
Gesamt	104	100	104	100	104	100	104	100	103	99	103	99	101	97,1	99	95,2	99	95,2

Score der RT	Zeit nach Behandlung																	
	3d		4d		5d		6d		7d		8d		9d		10d		21d	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0 (≤ 39,5)	87	83,7	90	86,5	91	87,5	85	81,7	82	78,8	83	79,8	83	79,8	77	74,0	62	59,6
1 (39,6-40,0)	9	8,7	5	4,8	3	2,9	8	7,7	5	4,8	2	1,9	-	-	4	3,8	-	-
2 (40,1-40,5)	3	2,9	1	1	2	1,9	1	1,0	4	3,8	2	1,9	2	1,9	1	1,0	2	1,9
3 (> 40,5)	-	-	-	-	-	-	1	1,0	-	-	-	-	-	-	1	1,0	1	1,0
Gesamt	99	95,2	96	92,3	96	92,3	95	91,3	91	87,5	87	83,7	85	81,7	83	79,8	65	62,5

Legende:

RT Rektaltemperatur

N Anzahl der Studientiere (absolute Häufigkeit)

% prozentuale Häufigkeit

Tabelle X9

Serumhaptoglobinspiegel [mg/ml] der Studientiere im Studienverlauf.

ID	Zeit nach Behandlung					
	t ₀	1d	2d	3d	10d	21d
1	1,348	1,771	1,554	1,426	1,055	2,938
2	0,029	0,080	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
3	0,850	0,701	0,161	0,116	0,031	-
4	0,068	1,085	0,979	0,578	u.N.	0,005
5	u.N.	0,336	0,091	u.N.	u.N.	u.N.
6	0,011	0,499	0,141	0,004	u.N.	u.N.
7	1,263	0,809	0,077	u.N.	u.N.	u.N.
8	0,169	0,080	u.N.	u.N.	0,327	u.N.
9	0,068	u.N.	u.N.	u.N.	0,039	u.N.
10	0010	0,015	-	-	-	-
11	1,393	0,086	u.N.	0,035	-	-
12	u.N.	0,170	u.N.	u.N.	0,021	u.N.
13	0,110	0,022	0,041	u.N.	-	-
14	0,612	0,837	0,092	u.N.	0,030	-
15	0,092	u.N.	u.N.	0,198	u.N.	-
16	u.N.	u.N.	0,013	u.N.	u.N.	u.N.
17	0,093	0,217	0,200	-	-	-
18	0,234	u.N.	u.N.	u.N.	0,112	-
19	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	-
20	0,396	0,022	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
21	0,666	0,299	u.N.	u.N.	0,150	u.N.
22	0,419	0,434	0,028	0,013	u.N.	u.N.
23	u.N.	u.N.	u.N.	0,080	0,024	0,011
24	0,010	u.N.	u.N.	0,011	u.N.	u.N.
25	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	-	-
26	0,017	0,005	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
27	u.N.	u.N.	u.N.	0,063	u.N.	0,085
28	0,373	u.N.	u.N.	u.N.	-	-
29	u.N.	0,074	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
30	0,001	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
31	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	0,247
32	0,635	0,322	0,224	u.N.	u.N.	u.N.
33	0,361	0,828	0,423	-	-	-
34	0,065	0,183	u.N.	u.N.	0,116	u.N.
35	u.N.	0,204	0,153	u.N.	u.N.	u.N.
36	0,583	0,254	0,057	u.N.	u.N.	u.N.
37	0,423	0,088	u.N.	u.N.	0,017	-
38	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	0,487
39	0,209	u.N.	u.N.	u.N.	0,001	0,030
40	u.N.	1,783	0,853	0,045	u.N.	u.N.
41	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
42	0,376	0,360	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
43	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
44	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
45	0,518	0,096	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
46	0,266	0,759	0,058	u.N.	-	-
47	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
48	u.N.	u.N.	u.N.	0,089	-	-
49	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	0,058
50	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
51	u.N.	u.N.	u.N.	0,273	-	-
52	0,047	0,865	0,769	0,159	-	-
53	u.N.	0,066	0,362	0,147	u.N.	u.N.
54	u.N.	0,625	0,556	0,174	u.N.	0,024

55	u.N.	u.N.	u.N.	0,005	-	-
56	u.N.	0,054	u.N.	u.N.	u.N.	0,622
57	u.N.	u.N.	0,085	u.N.	u.N.	0,202
58	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	0,198	0,499
59	u.N.	u.N.	0,011	0,059	0,051	u.N.
60	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	-
61	0,051	0,134	0,161	u.N.	u.N.	u.N.
62	0,018	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
63	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
64	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	-
65	0,881	0,300	0,090	0,006	u.N.	-
66	u.N.	u.N.	u.N.	0,041	0,033	0,395
67	0,195	0,039	u.N.	u.N.	0,021	-
68	1,077	0,960	0,725	u.N.	-	-
69	0,463	0,020	u.N.	0,021	0,129	u.N.
70	0,216	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
71	1,075	0,066	u.N.	u.N.	-	-
72	1,212	0,340	0,150	u.N.	u.N.	u.N.
73	0,018	0,116	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
74	1,711	0,606	0,001	0,022	0,016	u.N.
75	u.N.	0,124	u.N.	0,034	-	-
76	0,077	u.N.	u.N.	0,103	0,395	u.N.
77	1,465	0,721	0,129	0,499	u.N.	0,298
78	0,606	0,989	0,392	0,202	u.N.	u.N.
79	0,918	0,742	0,216	u.N.	0,001	-
80	0,071	0,078	u.N.	u.N.	0,001	u.N.
81	0,216	0,889	u.N.	u.N.	u.N.	-
82	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	-
83	0,889	0,201	u.N.	0,024	u.N.	-
84	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	0,662	-
85	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
86	u.N.	0,631	u.N.	u.N.	0,227	u.N.
87	0,016	0,160	u.N.	u.N.	0,335	-
88	0,024	0,134	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
89	0,045	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
90	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
91	0,692	0,023	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
92	0,197	0,479	0,586	0,105	-	-
93	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
94	0,536	0,090	u.N.	u.N.	0,029	u.N.
95	0,181	0,410	-	-	-	-
96	0,030	u.N.	u.N.	u.N.	-	-
97	0,056	0,276	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.
98	u.N.	0,614	0,211	u.N.	-	-
99	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.	-
100	u.N.	0,049	u.N.	u.N.	u.N.	-
101	1,470	0,921	u.N.	u.N.		-
102	u.N.	u.N.	-	-	-	-
103	0,419	0,651	0,137	u.N.	-	0,190
104	0,671	0,415	u.N.	u.N.	u.N.	u.N.

Legende:

ID Studentieridentifikation

t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X10

Kultivierungsbefunde in der TTL des Einschusstages (t_0) und der TTL des Ausschlusstages von den Studientieren, die im Studienverlauf wegen persistierenden oder rezidivierenden Symptomen des BRDC ausgeschlossen wurden.

ID	TTL	<i>P. multocida</i>	<i>M. haemolytica</i>	weitere Bakterien	keine Bakterien
19	t_0	✓			
	Excl			✓	
20	t_0	✓			
	Excl	✓			
21	t_0	✓			
	Excl	✓			
26	t_0	✓			
	Excl	✓			
33	t_0	✓			
	Excl				✓
38	t_0		✓		
	Excl			✓	
39	t_0		✓		
	Excl				✓
55	t_0			✓	
	Excl			✓	
60	t_0			✓	
	Excl				✓
63	t_0			✓	
	Excl	✓	✓		
64	t_0			✓	
	Excl				✓
65	t_0			✓	
	Excl				✓
76	t_0				✓
	Excl				✓
82	t_0				✓
	Excl	✓			
83	t_0				✓
	Excl				✓
84	t_0				✓
	Excl				✓
85	t_0				✓
	Excl				✓

86	t ₀				✓
	Excl				✓
87	t ₀				✓
	Excl			✓	
88	t ₀				✓
	Excl	✓			
97	t ₀				✓
	Excl			✓	
102	t ₀	✓	✓		
	Excl	✓			
2	t ₀	✓			
	Gestorben	✓	✓		

Legende:

- ID Studiennummer der Tiere
- TTL Transtracheale Lavage
- t₀ Einschluss in die Studie
- Excl Ausschluss von der Studie

Tabelle X11

Haptoglobinspiegel [mg/ml] im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Kultivierungsbefund.

Zeit nach Behandlung	Kultivierung	N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P
t ₀	P. multocida	26	0,1904	0,3690	0,000	0,030	0,211	n.s.
	M. haemolytica	13	0,4013	0,5726	0,000	0,071	0,682	
	Koinfektion	6	0,5048	0,4855	0,014	0,524	0,936	
	keine Bakterien	32	0,3034	0,4282	0,000	0,068	0,571	
1d	P. multocida	26	0,1983	0,3092	0,000	0,043	0,292	n.s.
	M. haemolytica	13	0,1695	0,2251	0,000	0,086	0,288	
	Koinfektion	6	0,2945	0,2451	0,104	0,203	0,535	
	keine Bakterien	32	0,3496	0,4960	0,000	0,107	0,646	
2d	P. multocida	25	0,0540	0,1678	0,000	0,000	0,000	n.s.
	M. haemolytica	12	0,0177	0,0609	0,000	0,000	0,000	
	Koinfektion	6	0,1500	0,2270	0,000	0,077	0,267	
	keine Bakterien	32	0,1628	0,3557	0,000	0,000	0,120	
3d	P. multocida	25	0,0299	0,0680	0,000	0,000	0,011	n.s.
	M. haemolytica	12	0,0048	0,0114	0,000	0,000	0,000	
	Koinfektion	6	0,0408	0,0549	0,000	0,012	0,108	
	keine Bakterien	32	0,0912	0,2783	0,000	0,000	0,028	
10d	P. multocida	19	0,0444	0,0888	0,000	0,000	0,051	n.s.
	M. haemolytica	9	0,0410	0,1105	0,000	0,000	0,017	
	Koinfektion	4	0,0078	0,0155	0,000	0,000	0,023	
	keine Bakterien	28	0,0615	0,2018	0,000	0,000	0,030	
21d	P. multocida	18	0,0597	0,1584	0,000	0,000	0,008	n.s.
	M. haemolytica	7	0,0000	0,0000	0,000	0,000	0,000	
	Koinfektion	2	0,0000	0,0000	0,000	0,000	0,000	
	keine Bakterien	19	0,2256	0,6687	0,000	0,000	0,202	

Legende:t₀ Einschluss in die Studie

N Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

P Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben

n.s. nicht signifikant (P ≥ 0,05)

Tabelle X12

Klinische Gesamtscores im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (Genesung oder Nachbehandlung infolge rezidivierender oder persistierender Symptome des BRDC).

Zeit nach Behandlung	Behandlungsergebnis	n	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
t ₀	genesen	60	7,07	1,61	6	7	8	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	7,32	1,68	6	8	9	
6h	genesen	60	6,23	2,26	5	6	8	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	6,74	2,02	5	7	8	
12h	genesen	60	4,92	2,16	3	5	6	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	5,85	2,29	4	6	7	
24h	genesen	60	2,68	1,51	2	2	3,75	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	3,50	2,16	2	3	5	
30h	genesen	60	2,88	1,65	1,25	3	4	0,018
	persistierende/ rezidivierende BRD	33	4,27	2,72	2	4	5,5	
36h	genesen	60	2,83	1,81	1	2	4	0,013
	persistierende/ rezidivierende BRD	33	4,09	2,44	2	4	6	
48h	genesen	60	2,18	1,65	1	2	3	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	32	2,94	2,76	1	2	5	
54h	genesen	60	2,10	1,46	1	2	3	0,005
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	3,47	2,40	2	3	4,25	
60h	genesen	60	2,22	1,92	1	2	3	0,046
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	3,17	2,34	1	3	5	
3d	genesen	60	1,93	1,67	1	1	2,75	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	2,73	2,57	1	2	3,5	
4d	genesen	60	1,65	1,48	1	1	2	0,021
	persistierende/ rezidivierende BRD	27	2,67	2,04	1	2	5	
5d	genesen	60	1,38	1,22	1	1	2	0,001
	persistierende/ rezidivierende BRD	27	2,96	2,38	1	2	5	
6d	genesen	60	1,13	1,05	0	1	2	0,000
	persistierende/ rezidivierende BRD	26	3,38	2,25	2	3	4	

7d	genesen	60	1,02	1,20	0	1	1	0,001
	persistierende/ rezidivierende BRD	22	2,95	2,55	1	2	6	
8d	genesen	60	0,82	0,98	0	1	1	0,002
	persistierende/ rezidivierende BRD	19	2,58	2,67	1	1	4	
9d	genesen	60	0,95	1,06	0	1	1	0,006
	persistierende/ rezidivierende BRD	17	2,53	2,53	1	2	3,5	
10d	genesen	60	0,92	1,12	0	1	1	0,036
	persistierende/ rezidivierende BRD	15	1,67	1,40	0	2	3	
21d	genesen	60	0,12	0,37	0	0	0	0,000
	persistierende/ rezidivierende BRD	5	4,20	2,86	2	4	6,5	

Legende:

n Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

P* Mann-Whitney-U-Test

t₀ Einschluss in die Studie

n.s. nicht signifikant (P ≥ 0,05)

Tabelle X13

Atmungsfrequenz [1/min] im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (Genesung oder Nachbehandlung infolge rezidivierender oder persistierender Symptome des BRDC).

Zeit nach Behandlung	Behandlungsergebnis	N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
t ₀	genesen	60	42,9	14,45	32	40	52	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	48,6	15,64	39	46	57	
6h	genesen	60	42,7	14,21	32	40	52	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	48,6	15,64	39	46	57	
12h	genesen	60	38,7	12,42	32	36	44	0,005
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	46,7	16,42	36	44	53	
24h	genesen	60	30,9	7,80	28	28	36	0,016
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	38,7	19,27	28	36	41	
30h	genesen	60	33,8	9,00	28	32	39,5	0,020
	persistierende/ rezidivierende BRD	33	41,4	15,00	28	38	52	
36h	genesen	60	33,3	11,67	26	30	37,5	0,005
	persistierende/ rezidivierende BRD	33	39,9	14,65	29	36	46	
48h	genesen	60	29,8	9,61	22	28	33,5	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	32	36,6	20,83	24	28	40	
54h	genesen	60	32,1	12,00	24	29	36	0,008
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	40,3	16,63	28	36	45	
60h	genesen	60	33,4	12,29	26	30	37,5	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	37,3	13,66	28	34	44	
3d	genesen	60	30,1	14,30	22	26	32	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	39,1	27,27	24	29	40	
4d	genesen	60	30,7	12,47	24	28	35,5	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	27	38,3	19,17	24	32	46	
5d	genesen	60	29,9	11,46	24	28	31,5	0,012
	persistierende/ rezidivierende BRD	27	41,0	23,32	26	32	48	

6d	genesen	60	26,3	5,52	22,5	24	29,5	0,000
	persistierende/ rezidivierende BRD	26	39,7	17,80	28	36	44,5	
7d	genesen	60	26,3	6,40	22	24	28	0,050
	persistierende/ rezidivierende BRD	22	31,7	11,25	24	28	41	
8d	genesen	60	24,6	5,80	20	24	27,5	0,004
	persistierende/ rezidivierende BRD	19	35,4	15,90	24	28	52	
9d	genesen	60	27,0	8,27	20	24	33,5	0,011
	persistierende/ rezidivierende BRD	17	38,8	20,31	24	30	47	
10d	genesen	60	26,5	7,65	20	24	30	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	15	31,3	9,52	24	32	36	
21d	genesen	60	23,2	4,85	20	22	27,5	0,004
	persistierende/ rezidivierende BRD	5	36,4	13,89	27	32	48	

Legende:

n Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

P* Mann-Whitney-U-Test

t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X14

Rektaltemperaturen [°C] im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (Genesung oder Nachbehandlung infolge rezidivierender oder persistierender Symptome des BRDC).

Zeit nach Behandlung	Behandlungsergebnis	N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
t ₀	genesen	60	40,31	0,33	40,10	40,20	40,40	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	40,26	0,28	40,00	40,20	40,43	
6h	genesen	60	39,99	0,55	39,63	39,90	40,38	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	39,95	0,51	39,58	39,95	40,30	
12h	genesen	60	39,71	0,55	39,30	39,70	40,18	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	39,79	0,66	39,40	39,60	40,10	
24h	genesen	60	39,08	0,54	38,70	39,00	39,48	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	34	39,18	0,55	38,80	39,20	39,40	
30h	genesen	60	39,11	0,51	38,73	39,10	39,38	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	33	39,34	0,62	38,95	39,20	39,50	
36h	genesen	60	39,15	0,55	38,80	39,10	39,50	0,041
	persistierende/ rezidivierende BRD	33	39,41	0,57	38,95	39,30	39,90	
48h	genesen	60	38,91	0,54	38,50	38,90	39,30	0,005
	persistierende/ rezidivierende BRD	32	39,29	0,61	38,90	39,10	39,40	
54h	genesen	60	38,98	0,43	38,70	38,90	39,20	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	39,15	0,52	38,80	39,15	39,60	
60h	genesen	60	39,02	0,46	38,60	39,00	39,40	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	39,14	0,47	38,80	39,20	39,50	
3d	genesen	60	38,86	0,45	38,60	38,80	39,10	0,014
	persistierende/ rezidivierende BRD	30	39,14	0,54	38,78	39,15	39,43	
4d	genesen	60	38,84	0,42	38,50	38,85	39,10	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	27	39,02	0,48	38,70	39,00	39,30	
5d	genesen	60	38,82	0,37	38,60	38,80	39,10	0,041
	persistierende/ rezidivierende BRD	27	39,10	0,60	38,60	39,10	39,50	

6d	genesen	60	38,79	0,40	38,50	38,80	39,00	0,005
	persistierende/ rezidivierende BRD	26	39,18	0,61	38,70	39,00	39,65	
7d	genesen	60	38,73	0,44	38,50	38,70	39,00	0,043
	persistierende/ rezidivierende BRD	22	39,08	0,68	38,50	38,95	39,63	
8d	genesen	60	38,80	0,41	38,53	38,80	39,10	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	19	38,98	0,55	38,60	38,90	39,10	
9d	genesen	60	38,77	0,36	38,53	38,75	39,08	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	17	38,86	0,47	38,50	38,80	39,15	
10d	genesen	60	38,78	0,37	38,50	38,80	39,00	n.s.
	persistierende/ rezidivierende BRD	15	38,95	0,34	38,80	38,80	39,30	
21d	genesen	60	38,71	0,28	38,60	38,75	38,90	0,028
	persistierende/ rezidivierende BRD	5	39,54	1,31	38,30	40,20	40,45	

Legende:

n Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

P* Mann-Whitney-U-Test

t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X15

Klinische Gesamtscores im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Behandlungshäufigkeit.

Zeit nach Behandlung	Behandlung	N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
t ₀	1	41	7,21	1,65	6	7	8	n.s.
	2	40	6,70	1,71	5	6	8	
	≥3	13	7,21	1,12	6	7,5	8	
6h	1	41	6,21	2,41	5	6	8	n.s.
	2	40	6,05	2,01	5	6	8	
	≥3	13	6,07	0,92	5	6	7	
12h	1	41	5,17	2,44	3	5	6	n.s.
	2	40	5,28	2,14	4	5	6	
	≥3	13	5,21	1,76	3,75	6	6	
24h	1	41	2,95	1,82	2	3	4	n.s.
	2	40	2,80	2,00	1	2	4	
	≥3	13	2,64	1,08	2	2	3,25	
30h	1	41	3,02	1,99	1	2,5	4	n.s.
	2	39	3,46	2,34	2	3	4	
	≥3	13	2,93	1,59	1	3	4,25	
36h	1	41	3,17	1,86	2	3	4,25	n.s.
	2	39	3,18	2,27	1	3	5	
	≥3	13	2,86	1,61	2	2	4,25	
48h	1	41	2,60	1,78	1	2	3,25	n.s.
	2	38	1,95	2,22	1	1	2,25	
	≥3	13	2,36	1,95	1	1,5	3,5	
54h	1	41	2,40	1,82	1	2	3,25	n.s.
	2	37	2,41	1,82	1	2	3	
	≥3	13	2,15	1,41	1	2	3,5	
60h	1	41	2,24	1,81	1	2	3	n.s.
	2	37	2,30	1,65	1	2	3	
	≥3	13	2,62	1,81	1	2	4,5	
3d	1	41	2,38	1,96	1	2	4	n.s.
	2	37	1,70	1,54	1	1	2	
	≥3	13	2,08	1,94	1	1	3	
4d	1	40	1,65	1,27	1	1	2	n.s.
	2	37	1,73	1,56	1	1	2	
	≥3	12	2,17	1,75	1	1,5	3,75	
5d	1	40	1,58	1,13	1	1	2	n.s.
	2	37	1,76	1,88	1	1	2,5	
	≥3	12	2,33	2,02	1	2	2,75	
6d	1	40	1,45	1,34	1	1	2	n.s.
	2	36	1,89	2,27	0	1	3	
	≥3	12	2,17	1,34	1	2,5	3	
7d	1	39	1,05	1,21	0	1	2	n.s.
	2	33	1,48	1,68	0	1	2	
	≥3	12	2,50	2,61	1	1	5,25	
8d	1	39	0,97	1,68	0	1	1	0,037
	2	31	1,19	1,76	0	1	1	
	≥3	10	1,90	1,45	1	1,5	3	
9d	1	38	1,00	1,19	0	1	1	n.s.
	2	30	1,30	1,44	0	1	2	
	≥3	10	1,70	2,67	0	1	2	

10d	1	38	0,87	1,14	0	1	1	n.s.
	2	30	1,10	1,37	0	1	2	
	≥3	9	2,33	2,55	0	2	3,5	
21d	1	36	0,03	0,17	0	0	0	0,001
	2	17	1,29	2,42	0	0	2	
	≥3	6	0,67	0,82	0	0,5	1,25	

Legende:

- n Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden
P* Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben
t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X16

Atmungsfrequenz [1/min] im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Behandlungshäufigkeit.

Zeit nach Behandlung	Behandlung	N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
t ₀	1	41	44,00	15,84	32	40	54	n.s.
	2	40	42,25	15,47	30,5	40	52	
	≥3	13	42,43	10,59	32	43	50	
6h	1	41	43,76	15,54	32	40	53,5	n.s.
	2	40	42,25	15,47	30,5	40	52	
	≥3	13	42,43	10,59	32	43	50	
12h	1	41	39,67	14,75	32	36	44	n.s.
	2	40	42,05	16,12	29,5	40	52	
	≥3	13	40,43	8,60	33,5	41	44,5	
24h	1	41	32,29	10,02	28	28	36	n.s.
	2	40	33,10	16,68	24	31	37,5	
	≥3	13	31,14	8,03	25,5	29	37	
30h	1	41	34,52	9,93	28	32	40	n.s.
	2	39	36,15	13,02	26	32	44	
	≥3	13	34,86	9,34	28	31	40,5	
36h	1	41	34,14	10,99	27,5	32	40	n.s.
	2	39	34,36	10,56	28	32	40	
	≥3	13	31,86	6,68	28	29	36	
48h	1	41	32,62	10,92	24	32	37	0,033
	2	38	28,68	11,93	20	24	29,5	
	≥3	13	27,57	6,80	21,5	26	33	
54h	1	41	32,33	9,90	26	30	36	n.s.
	2	37	33,84	15,45	24	28	38	
	≥3	13	31,69	8,32	25	28	38	
60h	1	41	32,86	9,20	28	30	36,5	n.s.
	2	37	32,49	12,09	24	28	36	
	≥3	13	33,38	10,28	24	32	43	
3d	1	41	32,90	17,47	22	28	37	n.s.
	2	37	29,35	10,72	22	28	33	
	≥3	13	27,54	6,01	24	26	31	
4d	1	40	30,55	10,58	24	28	35	n.s.
	2	37	31,30	13,87	24	28	36	
	≥3	12	30,67	11,03	22,5	28	35	
5d	1	40	30,45	8,23	24	28	35,5	n.s.
	2	37	32,05	12,40	25	28	33	
	≥3	12	32,33	17,10	22,5	27	34	

6d	1	40	27,70	6,49	24	28	32	n.s.
	2	36	31,83	16,52	22	28	36	
	≥3	12	27,83	7,51	22,5	26	31,5	
7d	1	39	25,54	5,40	22	24	28	n.s.
	2	33	27,33	9,17	20	24	32	
	≥3	12	28,00	7,44	20,5	28	31,5	
8d	1	39	24,72	7,23	20	24	28	0,043
	2	31	27,74	11,69	20	24	30	
	≥3	10	30,80	9,34	24	29	34	
9d	1	38	26,68	9,13	20	24	28	n.s.
	2	30	28,47	10,41	21,5	24	36	
	≥3	10	33,00	17,31	24	28	32,5	
10d	1	38	26,42	6,63	21,5	24	28,5	n.s.
	2	30	26,87	8,85	20	24	30,5	
	≥3	9	32,89	11,14	22	34	43	
21d	1	36	22,56	4,60	20	22	26	0,038
	2	17	26,82	9,85	21	24	31	
	≥3	6	28,50	6,25	21,5	30,5	33	

Legende:

n Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

P* Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben

t₀ Einschluss in die Studie

Tabelle X17

Rektaltemperaturen [°C] im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Behandlungshäufigkeit.

Zeit nach Behandlung	Behandlung	N	Mittelwert	SD	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	P*
t ₀	1	41	40,35	0,35	40,1	40,2	40,6	n.s.
	2	40	40,24	0,25	40,0	40,1	40,4	
	≥3	13	40,29	0,34	40,1	40,2	40,4	
6h	1	41	39,92	0,49	39,6	39,9	40,3	n.s.
	2	40	40,00	0,53	39,6	39,9	40,3	
	≥3	13	39,96	0,59	39,5	40,0	40,2	
12h	1	41	39,75	0,60	39,3	39,8	40,3	n.s.
	2	40	39,78	0,57	39,4	39,7	40,1	
	≥3	13	39,79	0,66	39,4	39,6	40,2	
24h	1	41	39,14	0,53	38,8	39,1	39,4	n.s.
	2	40	39,13	0,57	38,7	39,1	39,4	
	≥3	13	38,97	0,45	38,7	39,0	39,3	
30h	1	41	39,17	0,56	38,8	39,1	39,5	n.s.
	2	39	39,22	0,59	38,9	39,1	39,4	
	≥3	13	39,19	0,46	38,9	39,1	39,5	
36h	1	41	39,20	0,60	38,8	39,1	39,6	n.s.
	2	39	39,28	0,55	38,9	39,2	39,5	
	≥3	13	39,31	0,61	38,8	39,3	39,9	
48h	1	41	39,02	0,59	38,5	39,0	39,4	n.s.
	2	38	39,05	0,59	38,8	39,0	39,3	
	≥3	13	39,19	0,65	38,8	39,1	39,7	
54h	1	41	39,05	0,48	38,7	39,0	39,4	n.s.
	2	37	39,03	0,42	38,8	39,0	39,4	
	≥3	13	38,97	0,56	38,5	39,1	39,4	
60h	1	41	39,07	0,47	38,6	39,1	39,5	n.s.
	2	37	39,06	0,42	38,8	39,1	39,3	
	≥3	13	39,08	0,50	38,7	38,9	39,3	
3d	1	41	38,96	0,49	38,6	38,9	39,3	n.s.
	2	37	38,88	0,48	38,6	38,9	39,2	
	≥3	13	39,22	0,63	38,9	39,1	39,8	
4d	1	40	38,91	0,37	38,7	38,9	39,2	n.s.
	2	37	38,86	0,42	38,6	38,8	39,1	
	≥3	12	39,09	0,56	38,7	39,0	39,3	
5d	1	40	38,86	0,40	38,6	38,9	39,2	n.s.
	2	37	38,87	0,48	38,6	38,9	39,2	
	≥3	12	39,20	0,60	38,7	39,0	39,6	
6d	1	40	38,90	0,43	38,6	38,8	39,2	n.s.
	2	36	38,89	0,53	38,5	38,9	39,2	
	≥3	12	39,18	0,65	38,6	39,0	39,8	
7d	1	39	38,77	0,45	38,5	38,7	39,0	n.s.
	2	33	38,78	0,55	38,4	38,7	39,1	
	≥3	12	39,10	0,63	38,6	39,0	39,5	
8d	1	39	38,82	0,46	38,5	38,8	39,1	n.s.
	2	31	38,85	0,46	38,5	38,8	39,1	
	≥3	10	38,98	0,37	38,8	39,0	39,3	
9d	1	38	38,83	0,33	38,6	38,8	39,1	n.s.
	2	30	38,79	0,49	38,4	38,8	39,1	
	≥3	10	39,00	0,47	38,6	38,9	39,3	

10d	1	38	38,76	0,38	38,4	38,8	39,0	n.s.
	2	30	38,94	0,42	38,7	38,8	39,1	
	≥3	9	39,24	0,89	38,6	39,1	39,6	
21d	1	36	38,64	0,28	38,5	38,7	38,8	0,008
	2	17	39,02	0,76	38,7	38,9	39,3	
	≥3	6	38,95	0,21	38,8	39,0	39,1	

Legende:

n Anzahl der Tiere, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden

P* Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben

t₀ Einschluss in die Studie

10 Publikationsverzeichnis

Originalmitteilungen:

Ruder F, Müller KE (2015).

“Crowding-associated” Respiratory Disease in Calves – Results of a Field Study on Occurrence, Clinical Course and Bacterial Agents Involved on a Specialized Rearing Farm.

Berl Münch Tierärztl Wschr submitted.

Vorträge:

Schmidt F, Müller KE (2013):

Beobachtungen zum Bovinen Respiratorischen Krankheitskomplex in einem Aufzuchtbetrieb für Färsen.

DVG- Vet- Kongress, 4. Jahrestagung der DVG-Fachgruppe Deutsche Buiatrische Gesellschaft, Berlin, 09.11.2013.

11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Kerstin E. Müller für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Anleitung und sehr freundliche Betreuung.

Ebenso möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Hans-Peter Heckert für die konstruktiven Diskussionen sowie für die freundliche und hilfreiche Durchsicht meiner Arbeit bedanken.

An Frau Prof. Reinhold geht mein spezieller Dank für die sehr freundliche Unterstützung und die vielen wertvollen Hinweise.

An Herr Dr. Knaak geht mein Dank für die freundschaftliche Zusammenarbeit im Betrieb.

Frau Dr. Corinna Weber gilt mein Dank für die konstruktiven Tipps für das Schreiben dieser Arbeit.

Bei Dr. Diller möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft bei der Auswertung meiner statistischen Daten bedanken.

Den Mitarbeitern des Synlab Labors in Leipzig danke ich für die Auswertung meiner Blut- und TTL-Proben.

Ohne die Bereitschaft der landwirtschaftlichen Agrargenossenschaft zur Kooperation hätte diese Studie nicht stattfinden können. Den Mitarbeitern sei dafür herzlich gedankt. Insbesondere möchte ich mich bei Jule und Gaby für ihre liebenswerte Art und die hilfsbereite und zeitintensive Unterstützung bei der Durchführung des Versuches bedanken. Jule gilt mein besonderer Dank für die vielen gemütlichen Abende am Kamin, für die Bereitstellung meiner Unterkunft und nicht zuletzt die Sorge um mein leibliches Wohl.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die diese Arbeit ermöglicht haben, mich motiviert haben und mich auf allen erdenklichen Bereichen begleiten und unterstützen.

Meinen Freunden Maren Stempel, Steffi Neumann und Matthias Quasdorf danke ich von Herzen dafür, dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Schließlich möchte ich meinem Mann Jordan für die Unterstützung, die aufgebrachte Geduld und das Verständnis danken.

12 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 01.12.2013
Franziska Ruder