

Aus der Klinik für Kleintiere des Fachbereiches Veterinärmedizin
Freie Universität Berlin

**Untersuchungen zur unterstützenden Wirkung von Meloxicam
bei der antibiotischen Therapie akuter infektiöser
Atemwegserkrankungen bei Kälbern**

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

vorgelegt von
Irene Bardella
Tierärztin aus Berlin

Berlin 2001

Journal-Nr.: 2540

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. M. F. G. Schmidt
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. W. Hofmann
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. H. Fink

Tag der Promotion: 19. Oktober 2001

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	9
2 LITERATURÜBERSICHT	10
2.1 ALLGEMEINES	10
2.2 EPIZOOTIOLOGIE.....	11
2.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE.....	12
2.3.1 Virale Erreger.....	12
2.3.2 Bakterielle Erreger.....	17
2.3.3 Andere mikrobielle Erreger	20
2.3.4 Nicht mikrobielle Faktoren.....	21
2.4 KLINIK	21
2.5 DIAGNOSE UND DIFFERENTIALDIAGNOSE.....	24
2.6 BEKÄMPFUNG.....	25
2.6.1 Prophylaxe.....	25
2.6.2 Therapie	26
2.6.2.1 Antivirale Therapie	26
2.6.2.2 Antibakterielle Therapie	27
2.6.2.3 Bronchosekretolytische Therapie.....	28
2.6.2.4 Antiphlogistische und antipyretische Therapie.....	29
2.7 ENTZÜNDUNG.....	31
2.8 MELOXICAM.....	33
2.8.1 Pharmakokinetik	33
2.8.1.1 Aufnahme.....	33
2.8.1.2 Stoffwechsel und Ausscheidung.....	33
2.8.2 Pharmakologische Effekte	34
2.8.2.1 Allgemeines	34
2.8.2.2 Analgetische Wirkung.....	36
2.8.2.3 Antipyretische Wirkung.....	36
2.8.2.4 Antiinflammatorische Wirkung	37
2.8.2.5 Nebenwirkungen und Toxikologie	37
2.8.3 Klinische Anwendung.....	39
3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN	41
3.1 ZIEL DER PRÜFUNG.....	41
3.2 MATERIAL UND METHODE.....	41
3.2.1 Prüfungsbetriebe.....	41
3.2.2 Versuchstiere.....	42
3.2.3 Versuchsplan.....	44
3.2.3.1 Versuchsanordnung.....	44
3.2.3.2 Haltung.....	45
3.2.3.3 Fütterung.....	46
3.2.3.4 Bestätigung der Erkrankung.....	46
3.2.3.5 Ausschlußkriterien.....	46
3.2.3.6 Aufnahmekriterien.....	47
3.2.3.7 Behandlungen.....	47
3.2.3.8 Klinische Untersuchungen und Messungen (Tabelle 6).....	48
3.2.3.9 Proben.....	49

3.2.3.10 Statistik.....	50
4 ERGEBNISSE.....	51
4.1 ÜBERSICHT DER STATISTISCH AUFFÄLLIGEN ERGEBNISSE.....	51
4.2 ERGEBNISSE DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN.....	54
4.2.1 <i>Versuch A</i>	54
4.2.1.1 Verhalten.....	54
4.2.1.2 Körpertemperatur.....	58
4.2.1.3 Atemfrequenz.....	62
4.2.1.4 Dyspnoe.....	66
4.2.1.5 Nasenausfluß.....	70
4.2.1.6 Husten.....	74
4.2.1.7 Pathologische Lungengeräusche.....	78
4.2.1.8 Futterraufnahme.....	82
4.2.1.9 Zusammenfassende Bewertung aller Parameter (Allgemeinbefinden).....	85
4.2.1.10 Klinische Wirksamkeit.....	90
4.2.1.11 Therapiewechsel nach Tag 3.....	95
4.2.1.12 Rückfallrate.....	97
4.2.1.13 Gewichtszunahme zwischen Tag 1 und Tag 14 (Tab. 11).....	99
4.2.1.14 Tägliche Gewichtszunahme innerhalb von 3 Monaten nach Versuchsbeginn.....	99
4.2.2 <i>Versuch B</i>	99
4.2.2.1 Verhalten (Abb. 11).....	99
4.2.2.2 Körpertemperatur (Abb. 12).....	101
4.2.2.3 Atemfrequenz (Abb. 13).....	102
4.2.2.4 Dyspnoe (Abb. 14).....	103
4.2.2.5 Nasenausfluß (Abb. 15).....	104
4.2.2.6 Husten (Abb. 16).....	105
4.2.2.7 Pathologische Lungengeräusche (Abb. 17).....	106
4.2.2.8 Futterraufnahme (Abb. 18).....	107
4.2.2.9 Zusammenfassende Bewertung aller Parameter (Allgemeinbefinden) (Abb. 19).....	108
4.2.2.10 Klinische Wirksamkeit (Abb. 20).....	109
4.2.2.11 Therapiewechsel nach Tag 3.....	110
4.2.2.12 Rückfallrate.....	111
4.2.2.13 Gewichtszunahme zwischen Tag 1 und Tag 14 (Tab. 14).....	111
4.2.2.14 Tägliche Gewichtszunahme innerhalb von 3 Monaten nach Versuchsbeginn (Tab. 15).....	112
4.2.3 <i>Vergleich der Behandlungsgruppen der Versuche A und B</i>	113
4.2.3.1 Klinische Wirksamkeit.....	113
4.2.3.2 Rückfallrate.....	115
4.3 VIROLOGISCHE BEFUNDE.....	116
4.4 BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE.....	118
4.5 RESISTENZPRÜFUNG.....	124
4.6 ERGEBNISSE DER BLUTUNTERSUCHUNGEN.....	129
4.6.1 <i>Blutwerte</i>	129
4.6.2 <i>Blutbild</i>	133
4.6.3 <i>Untersuchungen auf Endotoxin</i>	138
5 DISKUSSION.....	140

5.1	BEWERTUNG EINZELNER PARAMETER	141
5.2	VERGLEICH DER BEHANDLUNGSGRUPPEN	154
5.3	BEWERTUNG VIROLOGISCHER BEFUNDE.....	154
5.4	BEWERTUNG BAKTERIOLOGISCHER BEFUNDE.....	154
5.5	AUSWERTUNG DER RESISTENZPRÜFUNGEN.....	155
5.6	BEWERTUNG DER BLUTUNTERSUCHUNGEN	156
	5.6.1 Blutwerte (Tab. 37; 37.1-3; 38).....	156
	5.6.2 Blutbild (Tab. 39; 39.1-3; 40).....	156
	5.6.3 Untersuchungen auf Endotoxin (Tab. 41-42)	157
5.7	ABSCHLIEßENDE BETRACHTUNG.....	157
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	159
7	SUMMARY.....	159
	LITERATURVERZEICHNIS	161
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	178
	TABELLENVERZEICHNIS	180
	ANHANG	188
	ROHDATEN	282

Abkürzungsverzeichnis

α	Irrtumswahrscheinlichkeit
Abb.	Abbildung
alpha-haem. Sc.	alpha-haemolysierende Streptokokken
Amoxic.	Amoxicillin
AST.....	Aspartataminotransferase
Bas.	Basophile Granulozyten
BHV 1.....	Bovines Herpes-Virus 1
Bili.....	Bilirubin
BRD.....	bovine respiratory diseases
BRSV.....	Bovines Respiratorisches Synzytial- Virus
BVDV.....	Bovines Virusdiarrhoe-Virus
Ca.....	Calcium
CD.....	Cluster of differentiation
Clavre.	Clavulansäure
CO ₂	Kohlendioxid
COX.....	Cyclooxygenase
Cu.....	Kupfer
DRB.....	Deutsche Rotbunte
DSB.....	Deutsche Schwarzbunte
E. agglomerans.....	Erwinia agglomerans
E. coli var. haemol.	Escherichia coli variatio haemolytica
EDTA.....	Ethylendiamintetraessigsäure
Eos.	Eosinophile Granulozyten
Ery.	Erythrozyten
etc.	et cetera
EU/ml.....	Endotoxin-Units je Milliliter
Fa.	Firma
Fe.....	Eisen
g.....	Gramm
ggrd.	geringgradig
g/l.....	Gramm je Liter
G/l.....	Giga je Liter
GOT.....	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
h.....	Stunde
Hb.....	Hämoglobin
hgrd.	hochgradig
Hkt.	Hämatokrit

Hst.	Harnstoff
IBR.....	Infektiöse Bovine Rhinotracheitis
Ig.....	Immunglobulin
IL.....	Interleukin
Jugdl.	Jugendliche Granulozyten
K.....	Kalium
kDa.....	Kilodalton
kg.....	Kilogramm
KG.....	Kontrollgruppe
KGW.....	Körpergewicht
Leuko.	Leukozyten
lfd. Nr.	laufende Nummer
l/l.....	Liter je Liter
LPS.....	Lipopolysaccharid
Lymph.	Lymphozyten
LT.....	Lymphotoxin
M.	Mannheimia syn. Pasteurella haemolytica
mg.....	Milligramm
Mg.....	Magnesium
mgrd.	mittelgradig
min.	Minute
ml.....	Milliliter
mmol/l.....	Millimol je Liter
Monoz.	Monozyten
n.....	Anzahl
Na.....	Natrium
neg.	negativ
Neiss.	Neisseria
NH ₃	Ammoniak
NSAID.....	non steroidal antiinflammatory drug
p.....	Überschreitungswahrscheinlichkeit
P.....	anorganisches Phosphat
P.	Pasteurella
PAF.....	Plättchen aktivierender Faktor
pathol.	pathologisch
Pat.-Nr.	Patienten-Nummer
PG.....	Prostaglandin
pK.....	negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstanten eines Elektrolyten

PI 3.....	Parainfluenzavirus 3
p.i.	post infectionem
PPV.....	Parapoxvirus
Ps.	Pseudomonas
pyog.	pyogenes
SAID.....	steroidal antiinflammatory drug
Sc.	Streptococcus
Segmkern.	Segmentkernige Granulozyten
sp.	Spezies
SPSS.....	Statistical Package for the Social Science
Stabkern.	Stabkernige Granulozyten
St. epiderm.	Staphylococcus epidermidis
Sulf.	Sulfonamide
Tab.	Tabelle
TBS.....	Tracheobronchialsekret
Thrombo.	Thrombozyten
T/l.....	Tausend je Liter
TNF α	Tumornekrose-Faktor α
TX.....	Thromboxan
U/l.....	Units (Einheiten) je Liter
vergr. Sc.	vergrünende Streptokokken
VG.....	Versuchsgruppe
virol.	virologisch
Wo.....	Woche

1 Einleitung

Die infektiösen Erkrankungen der Atemwege sind in vielen landwirtschaftlichen Betrieben neben den neonatalen Durchfällen die häufigste Ursache für Verluste im Verlauf der Kälberaufzucht. Innerhalb der polyfaktoriellen Ursachenkomponenten des Rindergrippekomplexes kommt es zu einem synergistischen Zusammenspiel von ätiologisch bedeutsamen viralen Erregern, bakteriellen Sekundärkeimen und Management- sowie Fütterungsfehlern. Neben der rein antibakteriellen Therapie wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl von Wirkstoffen unterstützend zur Verbesserung des Krankheitsgeschehens eingesetzt, so z.B. Antihistaminika, Bronchosekretolytika sowie Substanzen mit verstärkt entzündungshemmenden, fiebersenkenden und schmerzlindernden Komponenten. Zu den letztgenannten zählten früher vorwiegend die steroidal Antiphlogistika. Allerdings konzentrierte sich aufgrund vielseitiger Nebenwirkungen die Produktentwicklung in Richtung nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs). Für die Anwendung in der Rindermedizin entfielen im Rahmen der Nachzulassung eine Reihe von bisher als gut wirksam eingestuften NSAIDs, wie z.B. Phenylbutazon. Derzeit sind drei NSAIDs für die Anwendung beim Rind zugelassen, wovon zwei die Indikation für die Anwendung bei infektiösen Atemwegserkrankungen erhalten haben. In der folgenden Arbeit sollte in einer kontrollierten Studie die unterstützende Wirkung des für nicht laktierende Tiere zugelassenen NSAID-Präparates Meloxicam in Kombination mit der herkömmlichen Rindergrippetherapie mittels Antibiotikum überprüft werden. Insbesondere sollten klinisch erkennbare Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit entwickelt werden, die für eine statistische Absicherung geeignet sind, dem praktizierenden Tierarzt Anhaltspunkte geben und den Wert des Einsatzes eines NSAID bestätigen.

2 Literaturübersicht

2.1 Allgemeines

Bei der heute unter dem Namen “Enzootische Bronchopneumonie” bekannten Erkrankung der Atemwege des Rindes handelt es sich um eine plurikausal bedingte und multifaktoriell ausgelöste Infektionskrankheit (ROSENBERGER, 1970; WIZIGMANN et al., 1976; HOFMANN, 1992). Bereits in der Fachliteratur des vorigen Jahrhunderts finden sich erste Beschreibungen einer bis dahin ätiologisch nicht geklärten Erkrankung des Atmungsapparates bei Rindern. Die Verfasser berichten über eine “ansteckende Bronchitis” (GRIMM, 1888), einen “seuchenhaften Katarrh beim Rindvieh” (GÖRING, 1891), einen “epizootischen Katarrh der Luftwege beim Rinde” (FRÖHNER, 1892) oder einen “akuten infektiösen Katarrh der Respirationswege” (FENNER, 1893). Auch zu Beginn des 20. Jahrhunderts wird auf das Vorkommen ansteckender Infektionen des Respirationstraktes bei Rindern (MARTENS, 1906) sowie infektiöser Bronchitiden und Bronchopneumonien bei Kälbern (HERTL u. REISINGER, 1907) hingewiesen. Dreißig Jahre später wurde die Ätiologie einer Virusinfektion vermutet (HUPBAUER, 1937; NAGEL, 1937). Erst 1959 konnte ein spezifisches Virus (Parainfluenza 3 - Virus) aus Nasenschleim von an Shipping fever erkrankten Kälbern nachgewiesen werden (REISINGER et al., 1959). Alle bis heute ätiologisch bedeutsamen viralen und bakteriellen Erreger werden inzwischen in der neueren Literatur dem sogenannten “Bovine Respiratory Disease”-(BRD-) Komplex zugeordnet. Dazu zählt man sowohl die polyfaktoriellen Erreger des Rindergrippekomplexes im engeren Sinne als auch die mehr oder weniger eigenständigen viralen Erreger respiratorischer Erkrankungen, wie BRSV, BHV 1 und BVDV (HECKERT et al., 1990; HOFMANN, 1992).

Zudem ist gerade das Rind aufgrund seiner anatomischen Besonderheiten im Lungenaufbau für Atemwegserkrankungen besonders anfällig. Einerseits führt die hohe Segmentierung der Lunge zu einer recht guten räumlichen Abgrenzung von infektiösen Prozessen. Da aber pro Segment nur ein Segmentbronchus zur Verfügung steht, kommt es andererseits bei obstruktiven Atemwegserkrankungen schnell zur Ausbildung von Atelektasen und nachfolgend zu ventilatorischen Asynchronismen. Weiterhin fehlt dem Rind bei Ventilationsstörungen die Möglichkeit einer Kompensation durch kollaterale Ventilation über akzessorische Atemwege. Durch eine geringe Anzahl von Lungenkapillaren pro Alveoleneinheit steht dem Rind nur eine geringe Gasaustauschkapazität zur Verfügung (BERG, 1982). Die dadurch schon im gesunden Zustand notwendige Belüftung großer Teile des Lungenvolumens führt zu einer hohen Kontaminationsgefahr und hat bei Erkrankung zur

Folge, daß geringere ventilatorische Reserven zur Verfügung stehen (REINHOLD, 1997). Das Auftreten respiratorischer Erkrankungen beim Rind ist auch altersabhängig. Postnatales Lungenwachstum beginnt beim Kalb mit 30 Tagen, während die Lungenreife erst im Alter von etwa einem Jahr abgeschlossen ist (LEKEUX et al., 1984; GUSTIN et al., 1988). Kälber sind dadurch besonders anfällig gegenüber respiratorischen Erkrankungen. Trotz hochgradiger Störungen aller Teilbereiche der Lungenfunktion mit folgender Hypoxie kommt es unter Ruhebedingungen zu einer unverminderten Sauerstoffversorgung des gesamten Organismus. Allerdings müssen dafür energieaufwendige und unökonomische Kompensationsleistungen durch Atmung und Kreislauf erbracht werden. In der Folge steht weniger Energie für andere Leistungen zur Verfügung, was an geringeren Körpermassezunahmen und Kümern für den Tierhalter sichtbar wird (REINHOLD, 1997).

2.2 Epizootiologie

Die als infektiöse Faktorenerkrankung charakterisierbare Enzootische Bronchopneumonie des Rindes wird auch mit den Synonyma "Rinder Grippe", "Viruspneumonie", "Enzootische Bronchitis", "Rinderinfluenza" o.ä. bezeichnet (WIZIGMANN et al., 1976). Epizootiologisch sind zwei Formen zu unterscheiden :

- die saisonal an das Winterhalbjahr gebundene Enzootische Bronchopneumonie (Rinder Grippe) und
- die asaisonale, jedoch von einem "Crowding" abhängige Enzootische Bronchopneumonie ("Crowding"-assoziierte Bronchopneumonie), die vorwiegend in Kälberzukaufbetrieben auftritt.

WIZIGMANN (1974) versteht unter saisonal gebundener Enzootischer Bronchopneumonie oder "Rinder Grippe eine akute, ansteckende, fieberhafte Erkrankung des Rindes, die Jungrinder im Alter von 3 - 18 Monaten befällt und an deren Zustandekommen verschiedene Virusarten maßgeblich beteiligt sind."

Als "Crowding disease" bezeichnet MAYR (1976) "alle infektiösen Faktorenerkrankungen, die in einem direkten, zeitlichen Zusammenhang mit dem Crowding stehen und deren Grundlage Infektionen mit ubiquitär verbreiteten, harmlosen bzw. schwach virulenten oder fakultativ pathogenen, sogenannten opportunistischen Keimen bilden, die durch nichtmikrobielle Faktoren oder Mischinfektionen in Krankheiten konvertieren."

Wesentlich für das Zustandekommen der Crowding disease ist zum einen der Austausch unterschiedlicher Erreger aus verschiedenen Beständen, zum anderen Streßwirkungen wie Transport, Stall- und Futterwechsel oder Erkältungen.

Bezüglich Ätiologie, Klinik und pathologisch-anatomischen Befunden gleichen sich beide Formen der Enzootischen Bronchopneumonie. Die Dauer der Erkrankung liegt aufgrund der fakultativ pathogenen Eigenschaften der Erreger bei 2 - 3 Wochen. Die Morbidität beträgt 60 - 70%, u.U. auch 100% einer Herde oder Gruppe, während die Mortalität nach WIZIGMANN et al. (1976) bei 5 - 6% liegt. Im Gegensatz dazu lag bei einem 1987 in Deutschland festgestellten BRSV-Ausbruch die Mortalität bei mehr als 30% (HECKERT u. STEINHAGEN, 1988).

Eine Erregerübertragung erfolgt aerogen, prinzipiell finden sich jedoch auch auf den Schleimhäuten gesunder Tiere die an der Entstehung der Enzootischen Bronchopneumonie beteiligten Keime (ROSENBERGER, 1970). Hierzu zählen insbesondere Pasteurellenarten, die verstärkt im oberen Atemtrakt nachgewiesen werden können (YATES, 1982).

Durch das Absinken des maternalen Antikörperschutzes und den erst unzureichend aufgebauten aktiven Immunschutz können Kälber etwa ab der 4. Lebenswoche an respiratorischen Störungen erkranken (ROSENBERGER, 1970). Bei unzureichender Kolostralmilchverabreichung oder Verbringen in eine Umgebung mit hohem Infektionsdruck, gegen die keine passive Immunität vorliegt, erkranken die Tiere jedoch auch früher. Bei vielen enzootisch auftretenden Krankheitsausbrüchen bleiben Kälber über 12 Monate aufgrund des hohen, inzwischen erworbenen Antikörpertiters von einer weiteren Erkrankung verschont (WIZIGMANN et al., 1976).

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Soweit bis heute bekannt ist, handelt es sich bei den unter dem Begriff "Rinderrippe" bekannten Krankheitserscheinungen um ein multifaktorielles Geschehen. Allerdings muß hier zwischen mikrobiellen und nichtinfektiösen Faktoren unterschieden werden.

2.3.1 Virale Erreger

Unter den mikrobiellen Ursachen dieses Krankheitskomplexes sind in erster Linie verschiedene Virusarten für die Auslösung der Krankheitserscheinungen verantwortlich zu

machen. Sie haben wegbereitende Funktion für die Invasion sekundärer Krankheitserreger im Atmungstrakt (BABIUK et al., 1988).

In Tabelle 1 sind die für den respiratorischen Krankheitskomplex des Rindes ätiologisch bedeutsamen Virusarten zusammengestellt.

Tabelle 1 : Bedeutsame Virusarten im respiratorischen Krankheitskomplex des Rindes (HECKERT et al., 1990)

Parainfluenza 3 - Virus	(PI 3)
Bovines Adenovirus	(BAV)
REO - Virus	
Rhinovirus 1 und 2	
Bovines Coronavirus	(BCV)
Bovines Respiratorisches Synzytialvirus	(BRSV)
Bovines Herpesvirus 1	(BHV 1)
Bovines Virusdiarrhoe - Virus	(BVDV)

Von den vier bekannten Serotypen des **Parainfluenzavirus** kommt beim Rind nur Serotyp 3 vor, der lange Zeit als Haupterreger der Enzootischen Bronchopneumonie galt (ROSENBERGER, 1970; WAGNER et al., 1978). Umfangreiche Untersuchungen in Rinderbeständen zeigen jedoch, daß dem PI 3 - Virus eine wesentlich geringere Bedeutung beizumessen ist (KRETZSCHMAR, 1980). Nach Streßsituationen und bei Doppelinfektionen tritt eine geringe Schadwirkung auf (BEER und JOCUBEIT, 1969). Man kann allerdings eine bis 90%ige Durchseuchung in der Rinderpopulation annehmen (WIZIGMANN, 1971). Infektionen mit dem PI 3 - Virus können beim Rind zu entzündlichen Veränderungen an den Epithelien der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes sowie in der Lunge zu Pneumonien führen (ROLLE u. MAYR, 1993).

Allen neun beim Rind bekannten Serotypen des **Adenovirus** ist gemein, daß sie bei experimentellen Infektionen von Kälbern nur milde respiratorische und enterale Symptome auslösen (WAGNER et al., 1978). Mit steigendem Alter nimmt jedoch die Anfälligkeit der Tiere gegenüber einer Infektion mit Adenoviren zu (KRETZSCHMAR, 1980). Das Resultat umfangreicher Untersuchungen war die Tatsache, daß die ätiologische Bedeutung des Adenovirus für die Enzootische Bronchopneumonie des Rindes nicht sehr hoch einzuschätzen ist (KRETZSCHMAR, 1980). Nach einer Infektion mit dem Adenovirus folgt nach einer

Inkubationszeit von etwa einer Woche die systemische Virusausbreitung im Organismus mit der folgenden Ausprägung klinischer Erscheinungen (ROLLE u. MAYR, 1993).

Das **REO - Virus** konnte beim Rind in drei Serotypen nachgewiesen werden (ROSEN u. ABINANTI, 1960). Es ist weit verbreitet und auch bei gesunden Tieren vorhanden (WAGNER et al., 1978). MAYR (1980) und WIZIGMANN (1981) messen dem REO - Virus neben dem Adenovirus besondere Bedeutung bei der Entstehung der Enzootischen Bronchopneumonie bei. Nach oro-nasaler Infektion mit REO - Viren folgt nach einer Inkubationszeit von etwa ein bis drei Tagen eine vier bis sieben Tage dauernde Krankheitsphase, wobei klinisch inapparente Infektionen überwiegen (ROLLE u. MAYR, 1993).

Die Pathogenität des beim Rind in zwei Serotypen bekannten **Rhinovirus** ist gering, so daß ein Hervorrufen von Krankheitssymptomen nach künstlicher Infektion nur schwer gelingt (WAGNER et al., 1978). Allerdings sind Antikörper gegen das Rhinovirus weit verbreitet (BÖGEL et al., 1962; MAYR et al., 1965; WIZIGMANN, 1971). Eine Infektion mit Rhinoviren erfolgt durch direkten Kontakt mit über etwa 22 Tage p.i. ausgeschiedenem Nasensekret vorwiegend klinisch inapparent infizierter Tiere. Die Viren vermehren sich auf den Schleimhäuten der oberen Luftwege. Nach einer Inkubationszeit von zwei bis vier Tagen treten erste Symptome einer Atemwegserkrankung auf (ROLLE u. MAYR, 1993).

Zum Verbreitungsgrad in der hiesigen Rinderpopulation liegen jedoch kaum Daten vor, da bei der Routinediagnostik weder auf Adeno- noch auf REO- oder Rhinoviren untersucht wird.

Die Beteiligung von **Bovinem Coronavirus** (BCV) wurde inzwischen auch bei den Atemwegserkrankungen des Rindes vermehrt nachgewiesen. Zunächst wurde BCV im Jahr 1972 nur als Durchfallerreger beim Kalb beschrieben (STAIR et al., 1972). Knapp zehn Jahre später war HOFMANN u. ARENS (1981) gehäuft die Mitbeteiligung des Atmungstraktes bei Coronavirus- positiven Kälbern aufgefallen. Die Isolation von BCV aus dem Respirationstrakt gelang schließlich 1982 (THOMAS et al., 1982). Auch in weiteren Untersuchungen (MÖSTL u. BÜRKI, 1988; HERBST et al., 1989) konnte eine ätiologische Bedeutung der Coronaviren im Komplex der Atemwegserkrankungen des Rindes bestätigt werden. Eine Infektion mit dem Bovinen Coronavirus erfolgt durch orale Aufnahme der Erreger. Im Anschluß daran kommt es zu einer Virusvermehrung im Alveolarepithel der Lunge (ROLLE u. MAYR, 1993).

Seit dem Beginn der achtziger Jahre gewann die Infektion mit dem **Bovinen Respiratorischen Synzytial-Virus** (BRSV) innerhalb des Rindergrippekomplexes zunehmend an Bedeutung. Das BRSV erhielt seinen Namen aufgrund des zytopathischen

Effektes, den es auf Zellkulturen in Form von Synzytienbildung ausübt. Ein erster Nachweis von BRSV erfolgte beim Rind 1967 in der Schweiz (PACCAUD u. JACQUIER, 1970). Zuvor konnte es jedoch im Zusammenhang mit Atemwegsinfektionen bereits 1957 beim Menschen (CHANOCK u. FINBERG, 1957) und schon 1956 bei Schimpansen (MORRIS et al., 1956) isoliert werden. Später erschienen Berichte über derartige Erkrankungen bei Rindern in England, den USA, Kanada, Japan, Belgien, Ungarn, den Niederlanden und anderen Ländern. Im süddeutschen Raum der Bundesrepublik Deutschland konnte 1976 von NIEMEYER (1976) eine Durchseuchung von 57% der untersuchten Rinderpopulation nachgewiesen werden. Schwere Bronchopneumonien wurden seit 1984 wiederholt bei Rindern im Bundesland Schleswig-Holstein festgestellt. Deren ätiologische Zuordnung gelang erst 1987 durch STEINHAGEN et al. (1987), die mehrfach das Virus als Krankheitserreger identifizierten. Zudem haftet das Virus danach im Bestand und führt immer wieder zu Reinfektionen, welche zumeist einen milderen Verlauf nehmen. Allerdings gelangen dadurch auch Nachweise, ohne daß Krankheitserscheinungen auftreten (KIMMAN, 1993).

Im Rindergrippekomplex nimmt die Infektion mit BRSV eine gewisse Sonderstellung ein, da hier die sonst bedeutsamen bakteriellen Sekundärinfektionen im Krankheitsablauf eine untergeordnete Rolle spielen. Nach erfolgter BRSV - Infektion stellten BOHLENDER et al. (1982) den hochgradigen Verlust des Flimmerepithels der oberen Luftwege fest und vermuteten ein allergisch-hyperergisches Geschehen vom anaphylaktischen Typ. Hinweise dazu lagen auch aus der Humanmedizin vor (KIM et al., 1969; CHANOCK et al., 1970; McINTOSH u. FISHAUT, 1980). Durch die Entdeckung des wesentlich häufigeren Vorkommens weitgehend oder vollständig degranulierter Mastzellen in den Lungen BRSV-infizierter Kälber als in denen gesunder Tiere gaben KIMMAN et al. (1989a) eine schlüssige Hypothese der Pathogenese. Ebenso konnten sie nachweisen, daß es bei infizierten Zellen durch die Veränderung ihrer Oberflächenstruktur zu einer Aktivierung der Komplementkaskade kommt. Die freigesetzten Komponenten werden mit dem Blut in der gesamten Lunge verteilt. Es kommt zu einer starken Degranulation der Mastzellen. Das freigesetzte Histamin bindet an H1-Rezeptoren der Lunge, was über Spasmen in den luftführenden Wegen zur Bildung von Emphysemen führt. Zusätzlich kommt es zu einer Erweiterung der Venolen und damit zum Auftreten von Lungenödemen. Allerdings ist die Komplementaktivierung stärker, je mehr spezifische Antikörper vom Typ IgM oder IgG 1 (auch maternalen Ursprungs) vorhanden sind. Somit führen sie zu keinem Schutz, sondern vielmehr zu einer Verstärkung der Krankheitserscheinungen (JACOBS u. EDINGTON, 1975;

KIMMAN et al., 1989b). Die durch eine BRSV-Infektion verursachte Erkrankung weist eine besondere, in weiten Teilen noch ungeklärte Pathogenese auf. Aus diesem Grund sollte auch eine besondere, vom üblichen Schema abweichende Behandlung mit klassischen Antihistaminika, welche spezifisch kompetitiv das Histamin aus seinen Bindungsstellen an den Rezeptoren verdrängen, zur Anwendung kommen (HECKERT und HOFMANN, 1993). Auch die **BHV 1** - Infektion ist in ihrer respiratorischen Form als IBR als selbständige Erkrankung dem Krankheitskomplex der respiratorischen Erkrankungen des Rindes hinzuzufügen. Die weltweite Verbreitung zeigt sich in der Empfänglichkeit von Rindern, Schafen, Ziegen und auch Wildwiederkäuern sowie einem Durchseuchungsgrad von bis zu einem Drittel aller Rinder. Als Herpesvirus führt auch das BHV 1 - Virus zu einer lebenslangen Persistenz in den Ganglien und peripheren Nervenfasern des jeweiligen Tieres. Damit verbunden ist auch die Gefahr der zeitweisen Ausscheidung des Erregers, vor allem nach Streßsituationen oder Abfall der spezifischen Antikörper. Nach einer starken Virusausscheidung von etwa 12 Tagen über die Sekrete der Kopfschleimhäute führt eine Infektion bei dem betroffenen Tier zu Entzündungen der Schleimhäute der oberen Luftwege und einer Konjunktivitis. Ebenso ist eine Serokonversion mit Ausprägung eines deutlichen Antikörper-Titers zu beobachten. Nach Erreichen der notwendigen Erregeranzahl kommt es zu einer Virämie, wobei das Virus mit den Leukozyten in alle Organe transportiert wird. Es treten neben klinischen Erkrankungen auch recht viele klinisch inapparente Infektionen auf (ROLLE u. MAYR, 1993).

Das **BVD** - Virus begünstigt aufgrund seines stark immunsuppressiven Charakters virale Mischinfektionen und leistet bakteriellen Infektionen im Atmungstrakt Vorschub (JOHNSON, 1975; PLÖGER et al., 1978; STECK et al., 1980; LARSSON et al., 1986). Es ist weltweit verbreitet (DUFFELL u. HARKNESS, 1985; ALENIUS, 1986; RADOSTITS u. LITTLEJOHNS, 1988; WEISS et al., 1994). Heute wird von einer Durchseuchungsrate von etwa 80% bei einem Vorhandensein von etwa 2% persistent infizierten Tieren in den Beständen ausgegangen (MOENNIG u. LIESS, 1988; WOLF et al., 1996). Das Virus, welches in zwei Biotypen (zytopathogenes = cp sowie nicht-zytopathogenes = ncp) vorkommt, wird über alle Schleimhäute und den Kot infizierter Tiere ausgeschieden. Eine Infektion ist ebenfalls über alle Schleimhäute, insbesondere auch intrauterin möglich (ROLLE u. MAYR, 1993). In Tabelle 2 ist Näheres zur Pathogenese einer BVDV- Infektion dargestellt.

Nach dem ersten Auftreten von haemorrhagischen Diathesen im Zusammenhang mit einer BVDV-Infektion in den USA konnte ein solches Geschehen auch in der BRD seit 1993

beobachtet werden (THIEL, 1993). Durch Sequenzierung mittels PCR wurde in den USA ein neuer Genotyp des BVD-Virus festgestellt (HECKERT u. APPEL, 1997), welcher für die Ausprägung der Haemorrhagischen Verlaufsform verantwortlich gemacht wurde (PELLERIN et al., 1994; RIDPATH et al., 1994). Inzwischen konnte nachgewiesen werden, daß auch eine Infektion mit Genotyp 1-BVDV-Stämmen zur Haemorrhagischen Verlaufsform führen kann (WOLF, 1998).

Tabelle 2 : Pathogenese der postnatalen BVDV-Infektion (nach HECKERT, 1998)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Virusvermehrung in oronasaler Schleimhaut und Tonsillen (BROWNLIE, 1991) • Transiente Virämie • Immunsuppressive Effekte durch : <ul style="list-style-type: none"> - verminderte Chemotaxis der Leukozyten (KETELSEN et al., 1979) - Erniedrigung der mitogenen Lymphozytenstimulation (ROTH et al., 1986) - Neutropenie und Lymphopenie (ELLIS et al., 1988) - erhöhte Cortisolausschüttung (STRAUB, 1989) - Bildung eines Inhibitors gegen Interleukin 1, notwendig zur Lymphozytenproliferation (JENSEN u. SCHULTZ, 1991) • Virale Mischinfektionen, z.B. : <ul style="list-style-type: none"> - PPV bovis 1 (BOHAL u. YATES, 1980) - BHV 1 (GREIG et al., 1981) - BHV 1, PI 3, BRSV (ALLEN et al., 1992) • Bakterielle Sekundärinfektionen (REGGIARDO, 1979; LOPEZ et al., 1982; POTGIETER et al., 1984) |
|---|

2.3.2 Bakterielle Erreger

Für den weiteren Krankheitsverlauf nach einer viralen Infektion bestimmend sind die bakteriellen Sekundärerreger, wie neben verschiedenen Pasteurellenarten Actinomyces pyogenes, Mikrokokken, Streptokokken, Klebsiellen, Pseudomonaden, Haemophilus somnus und Salmonellen (McKERCHER, 1968; ROSENBERGER, 1970; SABISCH, 1977; WAGNER et al., 1978; MAYR, 1980; SCHIMMEL u. KIELSTEIN, 1980; WIZIGMANN,

1981). Sehr häufig werden im Tracheobronchialsekret lungenkranker Kälber Neisserien nachgewiesen. Diese strikt aeroben Stäbchenbakterien kommen in fünf Arten als Kommensalen auf den Schleimhäuten von Mensch und Tieren vor (ROLLE u. MAYR, 1993). Der Keimgehalt dieser fakultativ pathogenen Erreger nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu (SCHOLZ et al., 1987). Gleiches gilt für *Erwinia* - Spezies, die jedoch auch im Tracheobronchialsekret gesunder Kälber vorkommen (FISCHER et al., 1987; SCHOLZ et al., 1987). Als saprophytäre Keime, die ein pathogenes Potential erst nach stattgefundenen viralen oder zeitgleicher Chlamydieninfektion aufweisen (McKERCHER, 1968), kommen nach MAYR (1976) meist gramnegative Bakterien, sog. "Naßkeime", vor. Dazu zählen *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, die *Klebsiella* - *Enterobacter* - *Serratia* - Gruppe, *Enterobacteriaceae* und *Proteus*.

Häufig wird im Zusammenhang mit respiratorischen Erkrankungen bei Kälbern und Jungrindern *Mannheimia (M.) haemolytica* (syn. *Pasteurella haemolytica*), in geringerem Maß auch *P. multocida* nachgewiesen. Diese Pasteurellenarten kommen allerdings auch bei gesunden Rindern auf der nasopharyngealen Schleimhaut vor, jedoch nicht im Lungenbereich (YATES, 1982). Bei Untersuchungen von Nasentupferproben ergab sich bei Kälbern eine Pasteurellen - Besiedlung ab der 2./3. Lebenswoche, die nach Zusammenstellung mit anderen Kälbern sehr schnell voranschritt (SCHIMMEL, 1990). In Nasentupferproben von gesunden Tieren gelingt der Pasteurellennachweis recht häufig. Werden verschiedene Regionen der nasalen Schleimhaut von getöteten Kälbern kultiviert, lassen sich diese beiden Keime ebenfalls häufig nachweisen (PASS et al., 1971). Allerdings ist hierbei die Bedeutung eines solchen Befundes fraglich, sofern die Tiere nicht erkranken. Eine wichtige Rolle spielen diese Erreger jedoch bei viralen Infektionen, Vorliegen eines hohen Schadgasgehaltes im Stall oder negativen Managementfaktoren. Hier können sie die Barriere des lymphatischen Nasen-Rachen- Ringes durchbrechen und auf den vorgeschädigten und abwehrgeschwächten Schleimhäuten absteigend die Lunge infizieren (HECKERT et al., 1997).

Pasteurella- bzw. *Mannheimia*-Spezies (im Folgenden nur Pasteurellen genannt) werden durch kranke Tiere oder Keimträger über Nasen- und Augensekrete, Speichel sowie Kot ausgeschieden und durch erregerefreie Tiere über die Atemluft direkt oder als Aerosol aufgenommen. Auch durch die Aufnahme kontaminierten Futters oder Wassers können sie auf die respiratorischen Schleimhäute gelangen.

In Zukaufbetrieben ist meist ein infiziertes Tier die Ursache von herdenweiten Erkrankungen, die 60 bis 70% aller Tiere umfassen können. Verbleibende Keimträger sind hier wie auch in Zuchtbetrieben die Ursache von immer wiederkehrenden Krankheitsausbrüchen.

Je nach Umweltbedingungen und Immunitätslage im Bestand liegt die Mortalitätsrate zwischen 5 und 50% (MARSCHANG, 1998).

Die durch die Viren hervorgerufenen katarrhalisch-entzündlichen Veränderungen an Nase, Luftröhre, Bronchien und Lungen werden alsbald durch das Hinzukommen der Sekundärerreger in purulente Entzündungen umgewandelt. In der Lunge entstehen so eitrig-eitrige Einschmelzungen und Abszesse, denen bald kompensatorisch interstitielle Emphyse folgen (MARSCHANG, 1998).

Als gramnegative Bakterien setzen auch Pasteurellenspezies bei ihrer Zerstörung größere Mengen an Endotoxinen frei. Hierbei handelt es sich um Elemente der äußeren Zellmembran, welche aus Lipopolysacchariden (LPS) bestehen und als toxische Komponente das Lipid A enthalten (PSCHYREMBEL, 1998). Die mit der Lipidkomponente kovalent verbundene Zuckerkomponente des LPS setzt sich aus der sehr variablen O-spezifischen Kette (O-Antigen) und dem weniger variablen Kernoligosaccharid zusammen. Diese Zuckerkomponente ist jedoch nur bei den S-Form LPS vollständig vorhanden, während bei den R-Form LPS das O-Antigen fehlt und das Kernoligosaccharid unvollständig sein kann. Beide Molekülformen kommen in pathogenen Bakterien vor (FREUDENBERG, 1997). Bei akutem Krankheitsverlauf induzieren die Endotoxine einen septisch-toxischen Schock, unter welchem die Tiere schnell verenden. Ist der Verlauf nicht so protrahiert, entstehen starke Entzündungen mit Ödembildung im Bereich der Lunge sowie des subkutanen und subserösen Bindegewebes, Blutungen sowie Koagulationen in Gefäßen (MARSCHANG, 1998). Die Reaktion des Körpers ist von der Menge des im Blut vorhandenen freien, also ungebundenen Endotoxins abhängig. Dieses wirkt vor allem auf Makrophagen, Granulozyten und Endothelzellen und bewirkt das Einsetzen einer Akute-Phase-Reaktion (KRÜGER und RÖPKE, 1997).

Als LPS-Clearance-Mechanismen kommen die Alkalische Phosphatase der Membranen vieler Organe, zahlreiche Blutbestandteile wie Gallesalze, Kationen, Proteine, sekretorisches CD 14 (sCD14) und Lipoproteine sowie LPS-bindende (anti-LPS-) Antikörper in Frage (KRÜGER und RÖPKE, 1997). Durch das Retikuloendotheliale System verschiedener Organe, vor allem aber der Leber werden beide LPS-Formen aus dem Blut entfernt und sind in Granulozyten und sinusoidalen Zellen, die R-Form auch in Hepatozyten zu finden. Die Ausscheidung von LPS über die Gallenwege und den Darm ist sehr langwierig und kann mehrere Wochen in Anspruch nehmen. Wahrscheinlich werden auch über die Lunge LPS-haltige Makrophagen zellulär ausgeschieden (FREUDENBERG, 1997).

Trotz partiellen Abbaus des LPS (Deacylierung, Reduktion der Zuckerkomponente der S-Form) in den Organen bleiben makromolekulare Struktur und biologische Wirksamkeit der Endotoxine erhalten (FREUDENBERG, 1997).

2.3.3 *Andere mikrobielle Erreger*

Durch **Mycoplasma mycoides var. mycoides** wird die im Tierseuchengesetz erwähnte Lungenseuche des Rindes hervorgerufen (ROSENBERGER, 1970). Jedoch gilt in Deutschland diese anzeigepflichtige Erkrankung seit Jahrzehnten als getilgt (GOURLAY u. HOWARD, 1979). Es ist fraglich, ob der Erreger bei der Enzootischen Bronchopneumonie der Rinder heute überhaupt noch auftritt. Im Gegensatz dazu ist *Mycoplasma bovis* als primäre Ursache von Lungenentzündungen bei Kälbern und Masttieren recht weit verbreitet (BINDER, 1990). Die bei Rindern am häufigsten auftretende Art *M. bovirhinis* gilt als apathogene, schleimhautbewohnende Spezies und spielt als Begleitkeim oder Sekundärerreger bei verschiedenen Erkrankungen eine Rolle (ROLLE u. MAYR, 1993).

Das Vorhandensein von **Chlamydien** (syn. Bedsonien, Miyagawanellen) in ganz Deutschland ist wahrscheinlich, jedoch fehlen dazu nähere Untersuchungen. In einer regionalen epidemiologischen Studie im Süden Deutschlands konnte eine weite Verbreitung festgestellt werden. In einigen Fällen kamen Chlamydien als Auslöser für respiratorische Stallenzootien in Frage (BÖGEL et al., 1962; HOLLBERG, 1999). Offensichtlich durch eine fehlende Immunitätsausprägung bleiben infizierte Tiere lebenslang Träger dieser Erreger (McKERCHER, 1968). Wahrscheinlich handelt es sich ebenfalls um eine faktorenbedingte Erkrankung, da die Infektion bei den Tieren einen inapparenten Verlauf nimmt (ROLLE u. MAYR, 1993).

Bei der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes können als weitere Mikroorganismen auch Hefen (*Candida* - Arten) und Schimmelpilze mit beteiligt sein (MAYR, 1976).

2.3.4 Nicht mikrobielle Faktoren

Neben mikrobiellen Faktoren spielen für die Entstehung einer infektiösen Faktorenerkrankung auch nichtmikrobielle Faktoren eine nicht zu unterschätzende Rolle (WIZIGMANN et al., 1976; WAGNER et al., 1978; MAYR, 1980; DIRKSEN u. STÖBER, 1981). In umfangreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß weniger eine erhöhte NH₃- und CO₂- Konzentration als extreme Schwankungen von Temperatur, Luftfeuchte und Luftbewegung eine Bedeutung bei der Entstehung der Enzootischen Bronchopneumonie haben (WENNIG, 1975). Für die Entstehung der Rinderrippe wichtige Faktoren sind nach WIZIGMANN et al. (1976) Fütterungs- und Haltungsfehler, fehlende Immunität, persistierende Infektionen und ein schlechtes Stallklima. Dieses besteht aus den einzelnen Wirkkomponenten Lufttemperatur, Luftfeuchte, Luftqualität, Luftbewegung, Luftrate sowie den Raumabmessungen, welche voneinander unabhängige Größen darstellen (HOFMANN u. HECKERT, 1999). Auf Streßsituationen, die durch längere Transporte entstehen, weisen DIRKSEN u. STÖBER (1981) hin. Durch Corticoidausschüttung und nachfolgende Immunsuppression wird das Angehen von Infektionen begünstigt.

2.4 Klinik

Durch die Unterschiede bei den klinischen Veränderungen muß zwischen den zum Rinderrippekomplex gehörenden Viren und den Erkrankungen bei der BRSV-, BHV 1- und BVDV-Infektion unterschieden werden (HECKERT et al., 1990).

Infektiöse Faktorenkrankheiten, die meist von klinisch inapparenten Verlaufsformen ihren Ausgang nehmen, weisen im allgemeinen keine typischen, spezifischen Krankheitsbilder auf (ROLLE u. MAYR, 1993). Von Tier zu Tier ist der Krankheitsverlauf unterschiedlich, da die Symptome vom Spektrum der Primär- und Sekundärerreger, der nichtmikrobiellen Faktoren ebenso wie von Art, Umfang und Stadium der Atemwegsirritationen und vorliegenden Komplikationen abhängig sind (WIZIGMANN et al., 1976). Einen nicht zu unterschätzenden Einfluß hat auch das Alter der Tiere.

Allerdings zeigen sich bei der Enzootischen Bronchopneumonie immer wieder die gleichen Hauptsymptome. Nach plötzlichem Auftreten einer unterschiedlich schweren, fieberhaften Respirationsstörung bei mehreren Tieren einer Herde oder Gruppe kommt es dann zu explosionsartiger Ausbreitung der Krankheitserscheinungen (WIZIGMANN et al., 1976).

Einige Tiere zeigen verminderten Appetit und Erhöhung der Körpertemperatur auf 40,0°C (WIZIGMANN, 1974; KRETZSCHMAR, 1980). Innerhalb von ein bis zwei Tagen erkranken zumeist alle Tiere eines Stalles im Alter von 3 bis 18 Monaten. Es treten Husten, Nasenausfluß, manchmal Tränenfluß durch Konjunktivitis sowie in der Folge Bronchopneumonie, seltener auch Diarrhoe auf (WIZIGMANN, 1974). Diese leichtere Erkrankung in Form einer katarrhalischen, interstitiellen oder atypischen interstitiellen Bronchopneumonie, entstanden durch reine Virusinfektion, kann auch ohne Behandlung nach drei bis vier Tagen abklingen (WIZIGMANN et al., 1976; WAGNER et al., 1978; APPEL u. HECKERT, 1989).

Bei Kälbern tritt gelegentlich die fibrinöse Form auf. Sie ist durch hochgradige Allgemeinstörungen unter Kreislaufbeteiligung und schnellen Verlauf gekennzeichnet (WIZIGMANN et al., 1976).

Heute seltener geworden ist die gutartig verlaufende Form der reinen Virus pneumoniae. Im Vordergrund steht eher ein durch Sekundärinfektionen kompliziertes Krankheitsgeschehen (DIRKSEN u. STÖBER, 1981). Diese katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie ist gekennzeichnet durch schleimig-eitrigen Nasenausfluß, angestrenzte Atmung, vermehrten Husten und wechselnde Körpertemperatur, verbunden mit pathologischen Atemgeräuschen im kranioventralen Lungenbereich. Bei fehlender oder falscher Behandlung wird die Erkrankung chronisch, häufig auch rezidivierend. Diese Bronchopneumonia apostematosa geht mit intermittierendem Fieber, Abmagerung, späterer Emphysembildung und auch Tod der Tiere einher. Eine Heilung ist nicht mehr zu erwarten (ROSENBERGER, 1970; WIZIGMANN et al., 1976).

Bei Vorhandensein von freiem Endotoxin in der Blutbahn, welches nicht über Neutralisations-, Komplexierungs- oder Detoxifizierungsmaßnahmen degradiert oder ausgeschieden werden kann, wird die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, Sauerstoff-Radikalen und Entzündungsprodukten der Arachidonsäurekaskade (Leukotrienen, Thromboxanen, Prostaglandinen) in Gang gesetzt. Neben Lipoperoxidation und Zellschädigung kommt es zu Fieber, Blutdruckabfall, primärer Leukopenie, gefolgt von Leukozytose, Thrombozytenaggregation, Komplementaktivierung, Koagulopathien und teilweise tagelanger Immunparalyse mit erhöhter Anfälligkeit gegenüber Krankheitserregern (KRÜGER und RÖPKE, 1997).

Von einer BRSV-Infektion sind vorwiegend Tiere im Alter von 4 Wochen bis 4 Monaten, seltener bis zu einem Jahr, betroffen. Die Erkrankung wurde vorwiegend in den Herbst- und Wintermonaten beobachtet. Nach dem überraschend heftigen Einsetzen von

Krankheitserscheinungen kann es innerhalb weniger Stunden erste Todesfälle geben. Es ist zwischen gutartigen und schweren Verlaufsformen zu unterscheiden. Bei leichtem Verlauf mit geringgradig gestörtem Allgemeinbefinden kommt es innerhalb weniger Tage zur Heilung (HECKERT u. STEINHAGEN, 1988). Bei schwerem Verlauf treten bereits in der Anfangsphase der Erkrankung Lungenemphyse, verbunden mit hochgradiger Dyspnoe und bis 40,5°C erhöhter Körpertemperatur bei fehlendem Nasenausfluß auf (HECKERT et al., 1990). Nicht selten kommt es durch Kreislaufversagen zu plötzlichen Todesfällen (HECKERT u. STEINHAGEN, 1988). Das akute Krankheitsgeschehen dauert meist nur drei bis sechs, maximal 10 Tage (STEINHAGEN et al., 1987). Allerdings resultiert in der Mehrzahl der Fälle aufgrund der Schwere der Erkrankung und der hochgradigen Lungenveränderungen in der Folge ein chronisches Krankheitsgeschehen.

Klinisch weniger eindeutig läßt sich eine Infektion mit dem BHV 1-Virus von Infektionen mit den am Rindergrippekomplex beteiligten Viren sowie von einer BRSV-Infektion abgrenzen. Neben einem deutlichen Temperaturanstieg bis 42,0°C treten seromuköser Nasenausfluß, Hyperämie der Schleimhäute von Nase und Flotzmaul, schmerzhafter Husten, Atemnot, Konjunktivitis und bereits nach kurzer Krankheitsdauer Sekundärinfektionen auf, die zu mukopurulentem Nasenausfluß und Pneumonien führen. Die Letalität liegt bei Kälbern höher als bei erwachsenen Tieren. Bei Kälbern ist die Erkrankung häufig mit Durchfall verbunden (ROLLE u. MAYR, 1993).

Nach einer BVDV-Infektion kommt es zunächst zu einer Virusvermehrung auf den oronasalen Schleimhäuten mit Ausprägung erosiver Veränderungen sowie rötlichen Schleimhautdefekten. Im Anschluß daran werden die Tonsillen befallen. Eine vorübergehende Virämie kann beobachtet werden. Durch die massive Virusvermehrung in den weißen Blutzellen kommt es zu der BVDV-typischen Immunsuppression, die virale Mischinfektionen mit den o.g. Erregern fördern kann.

Weiterhin werden auch bakterielle Sekundärinfektionen begünstigt, so daß es über lange Zeit zu schweren respiratorischen Krankheitserscheinungen mit chronischem Verlauf, Rezidiven und Kümern kommt (HECKERT et al., 1990). Je nach Weg und Zeitpunkt der Infektion sowie infizierendem Virus-Biotyp und Genotyp sind verschiedene Verlaufsformen möglich. Bis heute sind unter klinischen Aspekten die *Bovine Virusdiarrhoe*, die *Subklinische Verlaufsform*, die *Respiratorische Verlaufsform*, die Folgen *Intrauteriner Infektionen* mit dem zeitlich abhängigen Auftreten von Aborten, persistent infizierten Nachkommen oder Mißbildungen, die *Mucosal Disease* und die *Chronische Verlaufsform* bei Superinfektion

oder Virusmutation bei den persistent infizierten Tieren sowie seit 1989 die *Haemorrhagische Verlaufsform* bekannt (WEISS et al., 1994; HECKERT u. APPEL, 1997).

2.5 Diagnose und Differentialdiagnose

Bei der Diagnose enzootisch auftretender Bronchopneumonien kommt vor allem dem zu entnehmenden Probenmaterial eine besondere Bedeutung zu. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung werden die Aussichten geringer, durch serologische Untersuchung oder Virusisolierung eine ätiologische Diagnose stellen zu können (STRECK et al., 1971). Es ist also zunächst auf die richtige Auswahl der Probestiere zu achten. Hierzu eignen sich Tiere mit Fieber, die erst kurzzeitig erkrankt sind, noch keinen mukopurulenten Nasenausfluß aufweisen und nicht vorbehandelt sind. Zusätzlich sollten auch Proben von Tieren aus der unmittelbaren Nachbarschaft entnommen werden (HECKERT et al., 1990). Zur mikrobiologischen Untersuchung sind neben Organproben notgeschlachteter oder verendeter Tiere auch die Sekrete der Schleimhäute des oberen und unteren Respirationstraktes geeignet. Nach ROSENBERGER (1977) sind solche Sekrete von der Nasen- und der Tracheal- bzw. Bronchialschleimhaut zu gewinnen. Ein sicherer direkter Nachweis aller Virusarten am lebenden Tier ist durch die Entnahme frischer, lebender Nasenschleimhautzellen anhand eines speziellen langen Tupfersystems möglich, die mittels direkter Immunfluoreszenz sowie nach Anzüchtung von Virus in Gewebeproben beurteilt werden (HECKERT et al., 1990; HOFMANN u. HECKERT, 1999). Eine gezielte Möglichkeit für den Nachweis bakterieller Keime besteht in der Entnahme von Trachealtupferproben sowie Tracheobronchial-Spülproben. Aus diesen Sekreten lassen sich Viren, aber auch ätiologisch bedeutsame Bakterien anzüchten. In der Folge ist auch die Erstellung eines AntibioGRAMMS sinnvoll. Entnahmetechniken für Nasentupfer, Trachealtupfer und Trachealspülprobe sowie die jeweilige Indikationstellung sind bei HECKERT et al. (1997) beschrieben. Eine vergleichende Untersuchung der bakteriologischen Untersuchungsbefunde wurden durch ROHN et al. (1998) publiziert.

Für serologische Untersuchungen zur Beurteilung des Titerverlaufs sind Doppelblutproben im Abstand von mindestens 10 Tagen zu entnehmen, um alle infizierten Tiere zu erfassen. Sie haben zum akuten Krankheitsgeschehen jedoch nur retrospektiven Aussagewert.

Differentialdiagnostisch sollten andere bestandsweise auftretende infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen für Atemwegserkrankungen abgeklärt werden.

Eine Erkrankung bei Befall mit Lungenwürmern kommt meist nur bei älteren Rindern sowie Jungrindern ab dem 6. Lebensmonat bei Weide- oder in Laufstallhaltung vor. Im Gegensatz zur Enzootischen Bronchopneumonie ist der Verlauf hier eher protrahiert. Während der Erkrankung kann eine fieberhafte bakterielle Pneumonie, verbunden mit Lungenemphysem und -ödem, auftreten. Eine Diagnose wird serologisch oder über den Nachweis von Lungenwurmlarven im Kot gestellt (WIZIGMANN et al., 1976; WAGNER et al., 1978).

Mitunter kann das Auftreten von akuten, nicht infektiösen Lungenödemen und -emphysemen enzootisch sein. Es wird durch Überanstrengung, allergische Reaktionen bei Vergiftungen sowie als Weideödem und -emphysem verursacht (WIZIGMANN et al., 1976).

Weitere nicht-infektiöse Krankheiten, wie Rhinitis, Tracheobronchitis, Reiz- oder Schlempehusten kommen häufig in Kälberaufzuchtbetrieben vor. Sie werden durch eine stattgefundene Bronchopneumonie, hohen Schadgasgehalt oder Fütterung heißer Schlempe bzw. verschimmelten Heus verursacht und können von der Enzootischen Bronchopneumonie aufgrund des milden Verlaufs und des Fehlens von Lungenveränderungen unterschieden werden (WIZIGMANN et al., 1976; WAGNER et al., 1978).

2.6 Bekämpfung

2.6.1 Prophylaxe

Um der Infektiösen Enzootischen Bronchopneumonie wirkungsvoll vorzubeugen, müssen zum einen optimale Aufzuchtbedingungen vorliegen. Dazu gehören eine frühzeitige und ausreichende Versorgung mit Kolostrum, eine Vorkonditionierung vor Transporten, tierschutzgerechte Transporte, Bildung von homogenen Gruppen im Ankunftsbetrieb, Haltung auf ausreichend großem Raum, allmähliche Futterumstellung, ausreichende Tränkmöglichkeiten sowie die ständige Kontrolle von Temperatur, Feuchtigkeit, Geschwindigkeit, Umlauf und Schadgasgehalt der Stallluft (LOFGREEN, 1983; BRYSON, 1985; COLE, 1985; LIBERSA, 1985; SAINT CAST, 1985; ESPINASSE, 1986; HOFMANN u. HECKERT, 1999). Zum anderen kann bei Ankunft der Tiere nach Transporten eine präventive Medikation mit gegen die bei der Enzootischen Bronchopneumonie regelmäßig vorkommenden bakteriellen Erreger (Pasteurellen) wirksamen Chemotherapeutika erfolgen.

Hier sollte allerdings das Risiko einer Resistenzbildung nicht außer acht gelassen werden (HJERPE, 1983).

Als weitere Maßnahmen sind gezielte Impfaktionen an klinisch gesunden Rindern möglich, wobei die Impfstoffe der jeweiligen Bestandssituation angepaßt sein sollten. Im Handel befinden sich seit langem verschiedene antibakterielle sowie antivirale Vakzinen sowie ein neuer antibakterieller Impfstoff mit einer zusätzlichen Leukotoxin-Komponente.

Weitere Prophylaxemaßnahmen bestehen in der Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten, von Hautpilzbefall sowie in der Kontrolle der Schwanzspitzen und der Verabreichung von Vitaminen (HOFMANN, 1992).

2.6.2 Therapie

Für die Behandlung der an Enzootischer Bronchopneumonie erkrankten Tiere ergeben sich verschiedene Möglichkeiten, die in Tabelle 3 aufgeführt sind und im folgenden besprochen werden.

Tabelle 3 : Behandlungsmöglichkeiten bei der enzootischen Bronchopneumonie des Rindes (nach GRÜNDER, 1988)

Wirkungsweise	Wirkungsprinzip
antiviral	spezifische passive Immunisierung unspezifische Paramunisierung
antibakteriell	Chemotherapie
bronchosekretolytisch	Expektorantien, Sekretolytika
antiphlogistisch und antipyretisch	Kortikosteroide nicht steroidale Antiphlogistika

2.6.2.1 Antivirale Therapie

Im Anfangsstadium der Erkrankung, in welcher die virale Infektion vorherrscht, ist es möglich, beispielsweise mit einer Serumtherapie einzugreifen (SCHOOP und WACHENDÖRFER, 1962). Hierbei handelt es sich um eine Behandlung infizierter Patienten mit spezifischem Immuneserum oder Immunglobulinen, die sofort einen Schutz für das Tier darstellen, welcher allerdings nur zwei bis vier Wochen anhält (PSCHYREMBEL, 1998). Bei

der Vielzahl beteiligter viraler Erreger (s. 2.3.1) müßte es sich jedoch um ein polyvalentes Immenserum handeln, dessen Herstellung zu kostenaufwändig wäre. Zudem sind diese Immenserum nur gegen zyklisch verlaufende Infektionskrankheiten wirksam, wogegen auf der Schleimhaut verlaufende Infektionen unbeeinflusst bleiben (WIZIGMANN, 1981).

Gute Erfahrungen sind mit der Anwendung von Paramunitätsinducern gemacht worden. Unter Paramunität ist ein durch eine Paramunisierung erworbener, unspezifischer und kurzfristig stimulierbarer Schutz zu verstehen, welcher jedoch durch eine kurze Schutzphase und das Fehlen eines Boostereffektes charakterisiert ist. Der nicht erregerspezifische Schutz wird hervorgerufen durch Phagozytose, spontane zellvermittelte Zytotoxizität, Interferonbildung und andere unspezifische Mediatoren (z.B. Interleukine), das Opsonin-Propertin-Komplementsystem und hormonelle Interaktionen (z.B. Prostaglandine, Wachstumshormone u.a.m.) (ROLLE u. MAYR, 1993). Paramunitätsinducer (chemische, v.a. aber biologische auf der Basis von Viren, Bakterien, Pilzen, Pflanzenextrakten und Mischungen untereinander) können sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch eingesetzt werden (KÜHNEL, 1985; BUUS, 1986). Sie sind in der Lage, den Verlauf der Erkrankung zu mildern oder abzukürzen (HOFMANN, 1992).

2.6.2.2 *Antibakterielle Therapie*

Auch heute noch steht die antibakterielle Therapie bronchopneumonisch erkrankter Tiere im Vordergrund. Laut WIZIGMANN et al. (1976) sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- früher Therapiebeginn
- ausreichende Therapiedauer
- eventuell erforderliche Kreislaufbehandlung
- eventuell erforderliche Emphysembehandlung (Kortikosteroide, Kalziumglukonat, Antihistaminika)
- kombinierte intratracheale und systemische Antibiose.

In den meisten Fällen wird zu diesem frühen Zeitpunkt noch kein Antibiogramm vorliegen. Hier sollte nach DIRKSEN und STÖBER (1981) ein erfahrungsgemäß gut wirksames Antibiotikum oder Sulfonamid über zwei Tage verabreicht werden. Bei Besserung der Krankheitserscheinungen kann eine Verlängerung der Therapiedauer auf vier bis fünf Tage erfolgen. Bestehen weiterhin Krankheitsanzeichen, wird zu einem Breitbandantibiotikum

gewechselt. Wiederum nach zwei Tagen erfolgt eine erneute Bewertung der Reaktion auf die Therapie mit eventuellem Wechsel zu einem weiteren Antibiotikum. Möglich sind auch Kombinationen zwischen verschiedenen Antibiotika (beispielsweise innerhalb der Gruppe bakteriostatisch wirkender Antibiotika oder innerhalb der bakterizid wirkenden Antibiotika außer zwischen Aminoglykosiden und Polypeptiden) (KROKER, 1994) sowie die Gabe eines langwirkenden Antibiotikums. Hier ist insbesondere das Makrolidantibiotikum Tilmicosin zu nennen, welches eine in vitro nachgewiesene Langzeitwirkung vor allem gegenüber Keimen der Gattung *Pasteurella* besitzt. Zudem reichert sich diese Substanz nach subkutaner Applikation beim Rind im Lungengewebe an (WINTER und HOFMANN, 1994).

In den aufgrund der immer schwierigeren Resistenzlage durch die Bundestierärztekammer und die Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten entwickelten „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln“ sind durch die Arbeitsgruppe „Antibiotika-Leitlinien“ Auswahlkriterien für ein geeignetes Antibiotikum im Anhang dargestellt (BTK u. ArgeVET, 2000). Berücksichtigung sollten hierbei das Wirkungsspektrum, die therapeutische Breite, der Wirkungstyp und die Pharmakokinetik des Antibiotikums sowie die Resistenzlage der zu behandelnden Bakterien finden.

2.6.2.3 Bronchosekretolytische Therapie

Sekretolytisch wirksame Stoffe, z.B. Bromhexinhydrochlorid, werden seit langer Zeit in Human- und Veterinärmedizin bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt. Sie führen zu einer Steigerung der bronchialen Sekretion, Verminderung der Sputumviskosität, Steigerung der Surfactantbildung und der mukoziliären Clearance sowie Erhöhung des Immunglobulingehalts im Bronchialsekret (SPORS, 1970; BÜRGI, 1974; KADO, 1976; HOFMANN und GRÜNDER, 1982; DAVIES und WEBSTER, 1987). Desweiteren haben sie eine gesteigerte Penetration von gleichzeitig verabreichten Antibiotika in Lungengewebe und Bronchialsekret zur Folge (KOTZIAN et al., 1977; ESCOULA et al., 1981). In klinischen Untersuchungen an respiratorisch erkrankten Kälbern konnte gezeigt werden, daß die Behandlung mit Bromhexinhydrochlorid zusätzlich zur antibiotischen Behandlung zu einer Verkürzung der Therapie und dadurch zu einem geringeren Behandlungsaufwand führte (SCHMIDT et al., 1998).

2.6.2.4 Antiphlogistische und antipyretische Therapie

Grundsätzlich stehen für die antiphlogistische und antipyretische Therapie Präparate aus zwei verschiedenen Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Es handelt sich hierbei um die steroidalen (SAID) und die nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAID).

Die erste Wirkstoffgruppe besteht aus den Nebennierenhormonen und deren Abkömmlingen und ist in ihrer Anwendung seit jeher umstritten. Dies resultiert aus ihren vielfältigen Nebenwirkungen, deren Auftreten jedoch sehr stark von der Glukokortikoidempfindlichkeit der jeweiligen Spezies, der Häufigkeit der Glukokortikoidanwendung, der glukokortikoiden Potenz des entsprechenden Medikamentes und seiner Verweildauer im Organismus abhängt. Gerade beim Rind werden Prednisolon und Dexamethason langsamer als bei Hund, Pferd oder Mensch aus dem Blut eliminiert (KÜMPER, 1989). Weiterhin ist die Verweildauer des Glukokortikoids von seiner galenischen Zubereitung und der Applikationsart abhängig (TOUTAIN et al., 1982 und 1985). Beispielsweise hemmen beim Rind Prednisolon-21-succinat und Dexamethason-21-isonicotinat-Lösung nur für zwei bis drei Tage, hingegen Prednisolon-21-azetat für mehr als 14 Tage sowie Dexamethason-21-isonicotinat-Kristallsuspension für 52 Tage die Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf ACTH (KÜMPER, 1989). In diesem Zusammenhang ist die Anwendung von Kombinationspräparaten aus Antibiotika und Glukokortikoiden kritisch zu betrachten, da in den seltensten Fällen die Halbwertszeiten beider Bestandteile übereinstimmen. Handelt es sich um ein langwirkendes Kortikosteroid, kommt es zur Kumulation der glukokortikoiden Wirkung und der Gefahr einer folgenden Nebennierenrinden-Insuffizienz, der nur durch eine ausschleichende Therapie begegnet werden kann (TOUTAIN et al., 1983).

Nach DIRKSEN und STÖBER (1981) sind Glukokortikoide bei infektionsbedingten Lungenerkrankungen durch ihre im folgenden kurz aufgeführten, überwiegend nachteiligen Wirkungen und Nebenwirkungen kontraindiziert. Es handelt sich hierbei um

- Unterdrückung aller Stadien der Entzündung (exsudative und produktive Phase)
- Hemmung der lokalen Infektionsabwehr
- depressiver Effekt auf das gesamte lymphatische Gewebe
- Suppression der spezifischen zellulären und humoralen Immunität sowie der unspezifischen Interferonbildung
- Förderung des Pilzwachstums
- Verstärkung der vasokonstriktorischen Wirkung von sympathomimetischen Katecholaminen

- Förderung der Ulkusbildung im Labmagen
- u.a.m.

Bei den nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) handelt es sich im Gegensatz zu den Kortikosteroiden um aromatische organische Säuren ohne Steroidgrundgerüst. Eine Einteilung erfolgt nach der Gewichtung der Wirkkomponenten. Es werden Wirkstoffe mit deutlich zentraler analgetischer und antipyretischer, jedoch nur geringer entzündungshemmender Wirkung von peripher wirksamen Substanzen mit ausgeprägt entzündungshemmender und geringerer antipyretischer Wirkung unterschieden. Zur ersten Gruppe zählen Salicylate, p-Aminophenolderivate und Pyrazolone. In der Gruppe der peripheren Wirkstoffe sind Pyrazolidine, Arylessigsäurederivate, Arylpropionsäurederivate, Anthranilsäurederivate, Oxicame und ebenfalls Salicylate zu finden (UNGEMACH, 1999). Gemeinsam ist allen NSAID, daß sie ihre Wirkung über eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) entfalten. Unterschiede bestehen in Bioverfügbarkeit, Metabolismus, Halbwertszeit, Gewebeverteilung, Proteinbindung, Dauer der Cyclooxygenasehemmung etc.. Die Gruppe der peripher wirkenden NSAID besitzt außerdem pharmakokinetische Eigenschaften, welche für eine Entzündungshemmung von Bedeutung sind. Alle Substanzen sind schwache Säuren, deren pK_a bei 4,5 liegt und die gut in entzündetes Gewebe penetrieren. Im Gegensatz zu zentral wirksamen schwachen Analgetika verfügen sie über eine hohe Proteinbindungsrate von über 90%. Somit gelangen sie schnell in entzündlich verändertes Gewebe und reichern sich dort an. Da sie nur langsam wieder aus diesem abgegeben werden, sind sie dort länger als im Blut nachweisbar.

Die Kombination eines Antibiotikums mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum ist auch heute noch in der Praxis bei der Behandlung der Enzootischen Bronchopneumonie der Kälber nicht allgemein üblich. In der akuten Phase des Krankheitsgeschehens ist eine Anwendung der NSAID jedoch wegen der die Infektion begleitenden Vorgänge (kapilläre Hyperämie, Plasmaexsudation, Ödematisierung, Fibrinablagerung) in den luftführenden Wegen sowie im Lungenparenchym angezeigt. Im Gegensatz dazu hemmen NSAIDs im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung die Fibroblastenproliferation und das Einsprossen von Kapillaren (ESPINASSE, 1987). Über Behandlungsvorteile gegenüber der rein antibiotischen Therapie der Enzootischen Bronchopneumonie wurde berichtet (EYRE et al., 1976; SELMAN et al., 1984; VERHOEFF et al., 1986; SCHMIDT et al., 2000). SIEBERT (1988) konnte zwar bei 252 Mastbullen keine erkennbare Wirkung der antiphlogistischen Zusatzbehandlung (je eine Gruppe Azetylsalizylsäure bzw. Meloxicam) feststellen, allerdings unterschied sich die

Dosierung und Anwendungshäufigkeit des damals in der Erprobung befindlichen Meloxicam von dem jetzt laut Zulassung empfohlenen Behandlungsregime.

Nicht steroidale Antiphlogistika sind derzeit starken Beschränkungen unterworfen. Die Anwendung der seit langem bekannten und erforschten Acetylsalizylsäure ist bei lebensmittelliefernden Tieren untersagt, so daß momentan nur drei Wirksubstanzen (Flunixin-Meglumin, Ketoprofen und Meloxicam) in der BRD zugelassen und in der Rindermedizin im Einsatz sind. Es wurden spezielle Indikationen für die praktische Anwendung formuliert: Ketoprofen eignet sich für die Behandlung akuter schmerzhafter Entzündungen des Bewegungsapparates bei Rindern und der akuten E. coli-Mastitis. Bei der Behandlung akuter Bronchopneumonien konnte die Wirksamkeit von Flunixin-Meglumin in Verbindung mit einer antibakteriellen Therapie in mehreren Studien unter europäischen und amerikanischen Verhältnissen gezeigt werden (SELMAN et al., 1986; ANDERSON, 1988; De HAAS et al., 1988; LOCKWOOD et al., 1996). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Wirkstoffes Meloxicam in Verbindung mit einer antibakteriellen Therapie unter deutschen Verhältnissen an Kälbern mit akuten infektiösen Atemwegserkrankungen zu zeigen.

2.7 Entzündung

Die Antwort lebenden Gewebes auf eine Verletzung ist eine Entzündung. Hierin eingeschlossen sind die Aktivierung von Enzymen, die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen, Zellwanderung, Gewebszerstörung und -reparation. Als Ausdruck dieser Veränderungen zeigen sich nach Celsus (1. Jahrhundert n. Chr.) bestimmte Kardinalsymptome einer akuten Entzündung : Rötung, Wärme, Schwellung und Schmerz, welche durch Galen aus Pergamon (130-201) um das fünfte Symptom, die Funktionsstörung, ergänzt wurden (WEISS, 1990).

Im Verlauf der Entzündung entstehen verschiedene Entzündungsmediatoren. Aus dem Plasma stammen die Kinine (Bradykinin, Kallidin, Methionyl-Lysyl-Bradykinin) und das Komplementspaltprodukt C 5a. Weitaus mehr Mediatoren werden von den Entzündungszellen gebildet, wie Histamin, Serotonin, lysosomale Substanzen, Lymphokine, Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α), Lymphotoxin (LT), Plättchen-aktivierende Faktoren (PAF), Leukotriene und Prostaglandine. Bei den beiden letztgenannten handelt es sich um Derivate der Arachidonsäure. Von diesen spielen die Prostaglandine (PG)

bei der Entstehung von Entzündungen eine Schlüsselrolle. PGE₁, PGE₂ und zum Teil PGF₂ sind für eine starke Vasodilatation in der terminalen Strombahn und damit für die Ausbildung einer Hyperämie verantwortlich. Hierdurch wird der Blutfluß durch das entzündete Gewebe erhöht, was letztendlich zu einer Steigerung der durch Bradykinin und Histamin verursachten Permeabilitätserhöhung führt. PGE₂ sensibilisiert auch die Rezeptoren der afferenten Nervenenden für die Mediatoren Bradykinin und Histamin, ohne selbst schmerzauslösend zu sein. Zusätzlich ist PGE₂ ein potenter Auslöser von Fieber. Andere in entzündlichen Veränderungen gefundene Prostaglandine wie PGF₂, PGD₂, Prostacyclin und Thromboxan wurden nur in einem Viertel der PGE₂-Konzentration gemessen. Prostacyclin zeigt eine geringere vasodilatatorische Stärke als PGE₂, hemmt aber die Plättchenaggregation und ist mehr eine potente analgetische Substanz. Thromboxan dagegen fördert die Aggregation der Thrombozyten (WEISS, 1990; BARRAGRY, 1996).

Bei größeren Entzündungsherden kommt es meist zu Allgemeinreaktionen des Körpers. Hierbei handelt es sich um Fieber, Leukozytose mit Linksverschiebung und Veränderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper (Akut-Phase-Reaktion). Ebenso ist ein vermehrtes Auftreten von Entzündungszellen wie polymorphkernigen Granulozyten, mononukleären Phagozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen zu beobachten.

Abhängig von Art und Menge der Noxe, den Eigenschaften des betroffenen Gewebes und der allgemeinen Reaktionslage des Organismus zeigen sich Zeitdauer, Ausbreitung und Form der Entzündung. Im allgemeinen sind akute Entzündungen durch exsudative Vorgänge, chronische jedoch durch eher proliferative Vorgänge gekennzeichnet. Je nach Art des Exsudates kann zwischen serösen, fibrinösen, eitrigen, hämorrhagischen oder gangränisierenden akuten Entzündungen unterschieden werden. Im Verlauf einer Entzündung können die Formen ineinander übergehen oder gemischt auftreten. Im Anschluß an eine akute exsudative Entzündung kann es zu einer chronischen proliferativen Entzündung kommen. Als weitere Form ist die durch Auftreten von Granula und chronischen Verlauf gekennzeichnete granulomatöse Entzündung zu nennen.

2.8 Meloxicam

2.8.1 Pharmakokinetik

2.8.1.1 Aufnahme

Über den Gastrointestinaltrakt wird der Wirkstoff Meloxicam gut resorbiert. Nach einer einzigen oralen Dosis besteht 89 % Bioverfügbarkeit. In Versuchen am Menschen wurde gezeigt, daß Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Meloxicam im Gegensatz zu Piroxicam und Tenoxicam durch gleichzeitige Futtergabe nicht beeinflusst wird (BUSCH et al., 1991). Beim Menschen liegt die Halbwertszeit bei etwa 20 Stunden, bei der Ratte bei 15-30 Stunden (TRUMMLITZ et al., 1989). Beim Rind werden für das NSAID Meloxicam 26 Stunden als Ausscheidungs-Halbwertszeit angegeben (Tab. 4). Damit liegen die meisten anderen NSAIDs mit Ausnahme des Phenylbutazon deutlich darunter. Ein Steady-state in der Plasmakonzentration ist innerhalb von 3-5 Tagen erreicht, während das Dosierungsintervall anderer NSAIDs bei 24 Stunden liegt (Tab. 4). Ähnlich wie andere NSAIDs verfügt Meloxicam über eine hohe Proteinbindungsrate (>99 %). Es tritt leicht in andere Gewebe über, so zum Beispiel in Synovialflüssigkeit oder in entzündlich verändertes Gewebe (BARNER et al., 1994; NOBLE und BALFOUR, 1996; SCHATTENKIRCHNER, 1997).

Tab. 4 : Ausscheidungs-Halbwertszeiten und Dosierungsintervalle gebräuchlicher nichtsteroidaler Antiphlogistika beim Rind (modifiziert nach KIETZMANN, 1993)

<u>Stoff</u>	<u>Halbwertszeit (h)</u>	<u>Dosierungsintervall (h)</u>
Acetylsalizylsäure	0,5 - 1	24
Flunixin	3,5	24
Ketoprofen	25 Minuten	24
Phenylbutazon	34 - 72	24
Meloxicam	26	72

2.8.1.2 Stoffwechsel und Ausscheidung

Nur eine geringe Menge des Wirkstoffes Meloxicam wird unverändert über Urin und Faeces ausgeschieden. Pharmakokinetische Studien zeigten, daß dies beim Menschen nach intravenöser und oraler Verabreichung zu jeweils etwa 50% der Fall war (TRUMMLITZ et al., 1989; BARNER et al., 1994). Hieraus folgt, daß bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder milder bis mäßiger renaler Schwäche keine Dosisanpassung notwendig ist. Die Elimination erfolgt fast vollständig durch metabolische Aufschlüsselung,

welche weitgehend über das Cytochrom P 450 2C vermittelt wird. Hauptreaktionen hierbei sind die Oxidation der Methyl- oder der Thiazolylgruppe sowie die Spaltung des Thiazin-Ring-Systems. Entstehende Metaboliten haben keinen Einfluß auf die Prostaglandin-Biosynthese (ENGELHARDT und TRUMMLITZ, 1990). Sie weisen also keine biologische Aktivität, weder *in vitro* noch *in vivo*, auf (TRUMMLITZ et al., 1989; SCHATTEKIRCHNER, 1997). Außerdem konnten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Substanzen festgestellt werden (BARNER et al., 1994).

2.8.2 *Pharmakologische Effekte*

2.8.2.1 *Allgemeines*

Die meisten der nichtsteroidalen Antiphlogistika üben ihre Effekte über die Hemmung der Prostaglandinsynthese aus. Es ist seit 1971 bekannt, daß die therapeutischen Wirkungen, wie Entzündungshemmung, Analgesie und Antipyrese ebenso wie die unerwünschten Nebenwirkungen aspirin-ähnlicher Substanzen über eine Hemmung der Cyclooxygenase zustande kommen (VANE, 1971). Es konnte jedoch nicht erklärt werden, warum verschiedene NSAIDs in gleichen Dosierungen zu unterschiedlichen Graden der gastrointestinalen Nebenwirkungen führen.

Durch die entzündungsauslösende Noxe wird die Arachidonsäure über das Enzym Phospholipase A₂ aus ihrer veresterten Form (Phospholipide der Zellmembranen) freigesetzt. Der Arachidonsäurestoffwechsel besteht im folgenden aus zwei Abschnitten. In dem einen Abschnitt ist das Enzym Lipoxygenase wirksam, welches für die Produktion von Leukotrienen verantwortlich ist. Diese sind stark wirksame Mediatoren entzündlicher oder allergischer Reaktionen und wirken unter anderem chemotaktisch, bronchokonstriktorisch, vasoaktiv (Förderung von Gefäßpermeabilität und Ödembildung) und aktivierend auf Suppressorzellen (PSCHYREMBEL, 1998).

Der andere Abschnitt beinhaltet das Enzym Cyclooxygenase (COX) und stellt den üblichen Angriffspunkt für die NSAID dar. Wissenschaftliche Untersuchungen haben inzwischen die Existenz von zwei Isoformen des Enzyms Cyclooxygenase nachgewiesen (RAZ et al., 1988; WONG und RICHARDS, 1991), nachdem ihre Existenz durch FLOWER und VANE bereits 1972 postuliert wurde. Während beide Isoformen dasselbe Molekulargewicht von 71 kDa aufweisen, zeigen sie in ihrem Aminosäureprofil nur 60% Übereinstimmung. Zudem wurden sie in verschiedenen Bereichen der Zelle lokalisiert. Die Cyclooxygenase 1 (COX-1) fand

sich hauptsächlich im Zytoplasma oder im Endoplasmatischen Retikulum, während die Cyclooxygenase 2 (COX-2) im perinukleären Bereich und auf dem Endoplasmatischen Retikulum lokalisiert wurde (SCHATTENKIRCHNER, 1997). Die konstitutive, also ständig in den Zellen vorhandene COX-1 ist wichtig für den Erhalt der Integrität von zellulärer und vaskulärer Homöostase und spielt eine lebenswichtige Rolle beim Schutz des Gastrointestinaltraktes (VANE und BOTTING, 1995). Die bezüglich des Magens und der Nieren auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen der NSAID werden auf die COX-1 - Hemmung zurückgeführt (VANE, 1994). Die induzierbare COX-2 kommt bis um den Faktor 80 vermehrt bei entzündlichen Prozessen vor. Am stärksten ist ihre Produktion in Monozyten und Alveolarmakrophagen, wenn sie durch bakterielles Endotoxin induziert wird (BARRAGRY, 1996; BEDNAREK et al., 1999). Durch ihre Hemmung sollen die nützlichen antiinflammatorischen Effekte hervorgerufen werden. Dieses ist bis jetzt nur durch den Wirkstoff Meloxicam aus der Gruppe der Oxicame möglich, der zur Anwendung beim Hund seit 1995 in Deutschland zugelassen ist. Eine entsprechende Wirksamkeit konnte durch zahlreiche Untersuchungen anhand unterschiedlicher Testsysteme belegt werden (VANE und BOTTING, 1995; CHURCHILL et al., 1996; ENGELHARDT et al., 1996; PAIRET und ENGELHARDT, 1996; PAIRET und van RYN, 1998).

Beide Formen der Cyclooxygenase bewirken die Bildung von Prostaglandinen aus den zyklischen Endoperoxiden PGG₁ und PGH₁. Aus diesen entsteht durch die Prostacyclinsynthetase das PGI₁ (oder Prostacyclin), durch die Prostaglandinisomerase das PGE₁ und PGF₁ sowie durch die Thromboxansynthetase das Thromboxan (TXA₁) (LÖFFLER und WEISS, 1990; BARRAGRY, 1996).

NSAID, die beide Isoformen hemmen, üben ihre unerwünschten Nebenwirkungen durch die Hemmung der COX-1 und ihre antiinflammatorische Wirkung über die COX-2 - Hemmung aus. Folglich sind Wirkstoffe, die spezifisch die COX-2 hemmen, von beachtlichem therapeutischen Nutzen. Es ist vorstellbar, daß solche Substanzen mit höherer Selektivität und Affinität zu dieser Isoform des Enzyms geringere Nebenwirkungen aufweisen, während der therapeutische Effekt erhalten bleibt. Das Verhältnis von COX-2- zu COX-1-Hemmung kann deshalb bei der Feststellung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses eines neuen NSAID sehr wichtig sein. Hierzu wurden Versuche an lipopolysaccharid-aktivierten Guinea-pig - Peritoneal-Makrophagen durchgeführt, um ein IC₅₀ - Verhältnis verschiedener Wirkstoffe zu erhalten. Dieses stellt die benötigte Dosis eines NSAID zur 50%-igen Hemmung der COX dar. Ein Verhältnis von weniger als 1 zeigt eine relative Selektivität für die COX-2, ein solches von mehr als 1 eine relative COX-1 - Selektivität. Für Meloxicam liegt das Verhältnis

bei 0,33, für Diclofenac bei 2,2, für Tenoxicam bei 15, für Indometacin bei 30, für Piroxicam bei 33, für Tenidap bei 122 und für Flurbiprofen bei 317 (BARNER et al., 1994; SCHATTENKIRCHNER, 1997).

Meloxicam ist eine relativ neue Substanz aus der Klasse der Enolsäuren der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Es wurde zur Behandlung von Symptomen der Osteoarthritis und rheumatischen Störungen beim Menschen entwickelt, bald jedoch auch in derselben Indikation beim Hund sowie seit kurzem zur zusätzlichen Behandlung von akuten Atemwegserkrankungen beim Rind eingesetzt. Meloxicam zeigt in allen Standard-Kurzzeitversuchen bei Ratten eine starke antiinflammatorische Aktivität (ENGELHARDT et al., 1995 b). Die Substanz ist in vitro wie auch in vivo ein starker Hemmer der Prostaglandin E₂ - Biosynthese. Für Meloxicam liegt das COX-2:COX-1 - Verhältnis bei 0,33, was darauf hindeutet, daß die Substanz COX-2 stärker als COX-1 hemmt. Beim Vergleich der ulzerogenen mit der effektiven antiinflammatorischen Dosis zeigte sich im Gegensatz zu anderen Standard-Referenzsubstanzen am Tier ein besserer therapeutischer Index (BARRAGRY, 1996).

2.8.2.2 *Analgetische Wirkung*

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Versuchen zu anderen NSAID wie Diclofenac, Indometacin, Piroxicam und Naproxen zeigt auch Meloxicam keine analgetische Wirksamkeit auf mechanisch oder hitze-induzierten Schmerz bei der Maus bzw. auf den Eingeweide-Schmerz-Reflex bei der Ratte. Daraus kann geschlossen werden, daß auch Meloxicam keine zentral analgetischen Effekte ausübt.

Im Gegensatz dazu zeigt Meloxicam bei entzündlichem Schmerz sogar eine verlängerte Wirkung. Im Anschluß an eine einzige orale Verabreichung sank die analgetische Wirkung von Meloxicam erst nach 18 Stunden auf weniger als 50%. Somit zeigt Meloxicam auch eine deutlich längere Wirkungsdauer als Piroxicam, Diclofenac oder Indometacin (ENGELHARDT, 1996).

2.8.2.3 *Antipyretische Wirkung*

Wie alle anderen NSAIDs, aber im Gegensatz zu Paracetamol und Phenazon-Derivaten hat auch Meloxicam keine direkte Wirkung auf die Wärmezentren im vorderen Hypothalamus. Beim gesunden Säugetier kann also keine Veränderung der Körpertemperatur hervorgerufen werden. NSAIDs zeigen nur gegenüber pyrogen-induziertem Fieber eine Wirkung. Allerdings weist Meloxicam eine geringere Stärke als Diclofenac und Piroxicam gegenüber Hefe-

induziertem Fieber auf, wird jedoch bei der Katze zur Reduktion Endotoxin-induzierten Fiebers eingesetzt (ENGELHARDT, 1996). Bei an Rindern durchgeführten Versuchen konnte gezeigt werden, daß durch eine Vorbehandlung mit Meloxicam der durch intravenös verabreichtes Endotoxin verursachte Anstieg von Thromboxan B₂ im Plasma verhindert werden konnte. Zudem ist Meloxicam in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, so daß auch dort die Prostaglandinsynthese wirkungsvoll gehemmt werden kann (ENGELHARDT et al., 1995 a). Gegenüber seinen antiinflammatorischen und analgetischen Eigenschaften zeigte Meloxicam jedoch in verschiedenen experimentellen Modellen einen eher weniger ausgeprägten antipyretischen Effekt (ENGELHARDT, 1989).

2.8.2.4 Antiinflammatorische Wirkung

In allen standardisierten Tiermodellen zur Entzündung war Meloxicam in der Lage, die Entzündung mit einer einzigen Dosis anhand eines verlängerten Effektes zu unterdrücken.

Im Modell der Adjuvans-induzierten Arthritis bei der Ratte zeigt Meloxicam stärkere antiinflammatorische Aktivität als Diclofenac, Piroxicam, Naproxen, Flurbiprofen und Acetylsalicylsäure. Außerdem beugt Meloxicam in geringen Dosen auch der Ödembildung sowie der Zerstörung von Knochen und Knorpel vor. Für vergleichbare Ergebnisse werden höhere Dosen von Piroxicam benötigt, während Diclofenac und Tenidap nur schwache Aktivität zeigen.

Anhand des Pfoten-Ödem-Modells bei der Ratte konnte gezeigt werden, daß nur eine einzige Dosis von 1mg Meloxicam / kg KGW eine stärkere antiexsudative Wirksamkeit als andere NSAIDs aufweist.

Im Entzündungsmodell der Carrageen-induzierten Pleuritis bei der Ratte konnte Meloxicam sowohl die Exsudatbildung als auch die Wanderung von polymorphnukleären Leukozyten hemmen. Zum Erreichen eines vergleichbaren Effektes war nur Piroxicam in vierfach höherer Dosierung in der Lage (ENGELHARDT, 1996).

2.8.2.5 Nebenwirkungen und Toxikologie

Die Nebenwirkungen der NSAIDs stellen eine beträchtliche Gefahr bei ihrer Anwendung dar. Die meisten der unerwünschten Nebeneffekte leiten sich von dem Verlust der COX-1 - Aktivität ab. Somit sollten NSAIDs mit geringem COX-2:COX-1 - Verhältnis auch ein geringeres Auftreten von Nebenwirkungen aufweisen.

Im Magen üben die Prostaglandine I₂ und E₂ einen zytoprotektiven Effekt über eine Reduktion der Säuresekretion und eine Stimulation der Mukus- und Bikarbonatproduktion aus.

Zudem ist die lokale Blutversorgung verbessert. In der Niere beeinflussen die Prostaglandine die Gewebepfusion und die glomeruläre Filtrationsrate, den tubulären Ionentransport sowie die Renin-Freisetzung. Vom Endothel freigesetztes PGI₂ zeigt antithrombogene und vasodilatatorische Wirkung. Aus diesen Gründen spielen Prostaglandine eine Hauptrolle im Erhalt der Homöostase. Ihre Hemmung durch NSAIDs führt konsequenterweise zu Magengeschwüren, Blutbildveränderungen, renaler medullärer Ischämie, Salz- und Wasser-Retention sowie glomerulärer Nephritis. Besonders bei älteren Menschen konnten akutes Nierenversagen und akute interstitielle Nephritis im Zusammenhang mit einer NSAID-Therapie beobachtet werden (BARRAGRY, 1996).

Meloxicam wurde in einer Dosierung von 7,5 mg/kg und 15 mg/kg KGW am Menschen erprobt. Im Gegensatz zu anderen NSAIDs traten bei Meloxicam dosisabhängig am seltensten gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Duodenal-Ulzera, Dyspepsie, Eruktation, Nausea, Erbrechen, Magengeschwüre, Hämatemesis und Melaena auf. Deren Häufigkeit war vergleichbar zur Häufigkeit von Nebenwirkungen in der mit Placebo behandelten Gruppe. Beide Meloxicam-Dosen zeigten wesentlich weniger Nebenwirkungen als alle anderen getesteten Substanzen. Meloxicam weist somit ein besseres Sicherheitsprofil als vergleichbare NSAID auf (SCHATTENKIRCHNER, 1997). Indometacin und Piroxicam sind beispielsweise in therapeutischen Dosierungen mit einem höheren Risiko gastrointestinaler Toxizität als andere NSAIDs verknüpft. Auch in Tierversuchen zeigte Meloxicam im Gegensatz zu seiner starken antiinflammatorischen Wirksamkeit nur schwache gastrointestinale Ulzerogenität am Rattenmagen (ENGELHARDT, 1996). Die therapeutische Breite von Meloxicam ist bei der Ratte 10 - 90fach größer als die anderer üblicher NSAID (ENGELHARDT, 1994).

Über eine Verstärkung von Schädigungen der Magen-Darm-Schleimhaut bei Wunden, die durch zuvor gegebene Antiphlogistika ausgelöst wurden und vor Behandlungsbeginn unerkannt vorlagen, wurde bei der Anwendung von Meloxicam bei Hunden berichtet (Arzneimittelsicherheit, 1994). Seit einer Änderung der Dosierung sind jedoch solche Fälle beim Hund nicht mehr aufgetreten. Ebenso kam es in der Bundesrepublik seit der Produkteinführung 1996 beim Menschen zum Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Von 50 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorliegenden Verdachtsfällen traten in 20 Fällen gastrointestinale Nebenwirkungen (Blutungen, Ulkusbildung, Melaena), in 6 Fällen unerwünschte Wirkungen an der Haut, in ebenfalls 6 Fällen allergische, anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen sowie in 2 Fällen akutes Nierenversagen auf. Dies führte Ende 1997 zu einer Änderung der Produktinformation zu Meloxicam (Bundesgesundheitsblatt, 1998).

Ein Auftreten von renalen Nebenwirkungen im Tierexperiment und beim Menschen konnte bei einer neueren Generation von selektiven COX-2 – Hemmern, den „Coxiben“ Rofecoxib und Celecoxib, beobachtet werden. Die Auswirkungen von Rofecoxib auf die Nierenfunktion ähnelten denen des nichtselektiven Antiphlogistikums Indometacin, so dass vermutet werden kann, dass die COX-2 in der Regulation der Nierenfunktion beim Menschen eine entscheidende Rolle spielt (KUNDE, 2000). Allerdings konnten, wahrscheinlich aufgrund der relativ kurzen Versuchsdauer, keine Nierenschäden festgestellt werden (HELLWIG, 1999). Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine Nutzen-Risiko-Bewertung gemacht werden, da die physiologischen Funktionen der COX-2 noch nicht detailliert geklärt sind (GEISLINGER, 2000).

2.8.3 *Klinische Anwendung*

Beim Hund wird das nichtsteroidale Antiphlogistikum Meloxicam zur Behandlung akuter und chronischer Erkrankungen des Bewegungsapparates in einer Dosierung von 0,2 mg/kg KGW (Metacam[®] 0,5%ige Injektionslösung) subkutan bzw. von 0,1 mg/kg KGW (Metacam[®] Suspension mit 1,5 mg/ml) oral verabreicht. In einer Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Meloxicam-Behandlung bei Hunden mit und ohne Erkrankungen des Bewegungsapparates konnte gezeigt werden, daß die Nebenwirkungsrate von Meloxicam geringer ist als die Nebenwirkungsrate anderer NSAID beim Hund (VASSEUR et al., 1992; BERGMAN et al., 1997; POULSEN NAUTRUP et al., 1999).

Beim Rind ist Meloxicam zur Anwendung bei akuten Atemwegsinfektionen (in Kombination mit einer geeigneten antibiotischen Therapie) mit dem Ziel der Reduktion klinischer Symptome bei Kälbern und Jungrindern vorgesehen. Die Applikation erfolgt mittels subkutaner oder intravenöser Injektion in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KGW und ist auf eine einmalige Anwendung beschränkt.

Die Wirkung von Meloxicam wurde anhand eines Infektionsmodelles bei Kälbern beurteilt. Hierbei wurden diese durch zwei transtracheale Injektionen mit *Mannheimia haemolytica* infiziert. Nach Euthanasie der Tiere am neunten Versuchstag erfolgte die pathologische Untersuchung der Lungenveränderungen. In der nach der Infektion unbehandelt verbliebenen Gruppe waren die Lungenläsionen mit 27% des Organs am größten. Die Lungen der mit Meloxicam und Antibiotikum behandelten Tiere hingegen wiesen deutlich weniger Läsionen (11,2%) als die der nur antibiotisch behandelten Kälber (22,6%) auf (OKKINGA et al., 1998).

In einem Endotoxin-Challenge-Modell mit gesunden Kälbern verbesserte Meloxicam die durch die Endotoxine ausgelösten negativen klinischen Erscheinungen, was sich in einem weniger stark beeinträchtigten Allgemeinbefinden der Tiere ausdrückte (REDGRAVE et al., 1999).

Im Rahmen einer Untersuchung an 184 Rindern mit akuten Atemwegserkrankungen wurden über einen Zeitraum von 90 Tagen die Effekte einer intravenösen Meloxicam-Behandlung in Kombination mit dem Antibiotikum Tilmicosin geprüft. Die Werte des klinischen Gesamtindex lagen in der Metacam[®]-Gruppe bis zum Tag 7 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Auch die Werte der Rektaltemperatur unterschieden sich bis zum Tag 3 signifikant zugunsten der Metacam[®]-Gruppe. Am deutlichsten wurde der positive Effekt der zusätzlichen antiphlogistischen Behandlung bei der Beurteilung der Gewichtszunahme. Während die Kontrollgruppe innerhalb der 90 Versuchstage im Mittel 88 kg (979 g/Tag) zunahm, lag dieser Wert in der Metacam[®]-Gruppe bei 95 kg (1.056 g/Tag). Weiterhin waren nach Ablauf des dritten Versuchstages in der Metacam[®]-Gruppe keine weiteren Behandlungen bis zum Versuchsende notwendig (SCHMIDT et al., 2000).

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Ziel der Prüfung

In einer umfassenden Studie sollte untersucht werden,

⇒ ob bei der Therapie von akuten Atemwegserkrankungen bei Kälbern mit Antibiotika die zusätzliche Verabreichung des Wirkstoffes Meloxicam einen meßbaren positiven Effekt zeigt,

⇒ ob die Verwendung verschiedener antibiotischer Präparate diesen positiven Effekt noch modifiziert und

⇒ wie sich die unterstützende Wirkung von Meloxicam bei viralen und bei bakteriellen akuten Infektionen der Atemwege verhält.

Hierzu erhielten die Tiere des Versuches A das Antibiotikum Enrofloxacin. Die Tiere des Versuches B wurde mit dem Antibiotikum Florfenicol behandelt. Je die Hälfte der Tiere beider Versuche erhielt eine zusätzliche Injektion des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Meloxicam. Diese Tiere wurden anhand einer Randomisierungstabelle ermittelt.

3.2 Material und Methode

3.2.1 Prüfungsbetriebe

Versuch A

Die Prüfung wurde in drei Betrieben durchgeführt.

Bei *Betrieb 1* handelte es sich um einen Bullenmastbetrieb (Schorfheider Agrar GmbH), welcher männliche Kälber verschiedener Rassen im Alter von 2 Tagen bis drei Wochen (selten auch älter) zukaft und sie in Gruppenhaltung aufstallt. Nach der Aufstallung verblieben die Kälber 4 Wochen im Quarantänestall. Danach wechselten sie in den Kälberstall. Die Gruppenaufteilung blieb dort erhalten. Etwa drei Monate nach ihrer Ankunft wurden die Tiere in den Fresserstall überführt.

Der Versuch wurde im Kälberstall durchgeführt.

In *Betrieb 2* (Agrargenossenschaft Trebbin) wurden ca. 400 Milchkühe gehalten. Die Abkalbungen erfolgten asaisonal. Während die weibliche Nachzucht zur Remontierung genutzt wurde, waren die Bullenkälber zur Mast vorgesehen. Nach der Geburt wurden die Kälber bis zum Alter von 2 Wochen in Einzelboxen untergebracht. Danach hielt der Betrieb männliche und weibliche Tiere getrennt in Gruppen zu je zehn Tieren im Laufstall.

Bei *Betrieb 3* handelte es sich um einen Zuchtbetrieb (ALSAI Agrarprodukte GmbH) mit 450 Milchkühen. In den ersten Lebenstagen wurden die Kälber in der Nähe der Mütter

angebunden. Danach standen sie für zwei Wochen in Einzel- oder Doppelboxen. Im Anschluß daran gelangten sie in einen Stall mit Gruppenhaltung und Auslauf.

Versuch B

Die Prüfung wurde in einem Bullenmastbetrieb durchgeführt. Hierbei handelte es sich ebenfalls um *Betrieb 1* (s.o.). Der Versuch fand im Quarantänestall statt.

3.2.2 Versuchstiere

Die klinische Prüfung wurde in zwei Zeitblöcken durchgeführt.

Versuch A (Start : 14.10.1998 / Ende : 19.01.1999)

Betrieb 1

In diesem Betrieb bildeten 36 männliche Kälber den Versuchspool.

Bei der Einstallung wurden die Tiere gegen die BHV 1-Infektion intranasal und gegen die BVDV-Infektion intramuskulär geimpft. Die Boosterung gegen die BVDV-Infektion erfolgte 4 Wochen später.

Die 18 Tiere der Versuchsgruppe befanden sich im Alter von 6 bis 19 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 53 und 103 kg auf. Es handelte sich um 10 Tiere der Rasse DSB, 3 Tiere der Rasse DRB, 1 Fleckvieh, 1 Charolais und 3 Mischlingstiere.

Kein Kalb verstarb während des Versuches.

Die 18 Tiere der Kontrollgruppe befanden sich im Alter von 7 bis 16 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 46 und 120 kg auf. Es handelte sich um 14 Tiere der Rasse DSB, 1 Tier der Rasse DRB, 1 Braunvieh und 2 Mischlingstiere.

Kein Kalb verstarb während des Versuches.

Betrieb 2

Hier stellten 39 Kälber den Versuchspool dar.

Die Kälber wurden in der 1. und 4. Lebenswoche gegen die BHV 1-Infektion geimpft. Die Vakzination gegen die BVD erfolgte mit einem Lebendimpfstoff (Stamm Oregon) im Alter von 3 und 5 Monaten.

Die 17 Kälber der Versuchsgruppe befanden sich im Alter von 2 bis 8 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 34 und 73 kg auf. Alle Tiere gehörten der Rasse DSB an.

Kein Tier verstarb während des Versuches.

Die 22 Kälber der Kontrollgruppe befanden sich im Alter von 1 bis 8 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 37 und 73 kg auf. Alle Tiere gehörten der Rasse DSB an.

Während des Versuches verstarb ein Tier. Es wurde an das Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin überwiesen.

Betrieb 3

In diesem Betrieb stellten 25 Kälber den Versuchspool dar.

Die Vakzination der Kälber gegen BVD erfolgte im Alter von 4 und 8 Wochen.

Die 15 Kälber der Versuchsgruppe befanden sich im Alter von 2 bis 8 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 39 und 70 kg auf. Es handelte sich um 14 Tiere der Rasse DSB und 1 Tier der Rasse DRB.

Kein Tier verstarb während des Versuches.

Die 10 Kälber der Kontrollgruppe befanden sich im Alter von 3 bis 18 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 45 und 70 kg auf. Alle Tiere gehörten der Rasse DSB an.

Während des Versuches wurde ein Tier der Schlachtung zugeführt. Es handelte sich um einen Kümmerer, der für den Betrieb nicht mehr wirtschaftlich erschien.

Tabelle 5.1 : Übersicht zu den Versuchsbetrieben, Versuch A

	Betrieb 1		Betrieb 2		Betrieb 3	
Impfungen	BHV 1, BVDV		BHV 1, BVDV		BVDV	
Tiere Gesamt	36		39		25	
Gruppen	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle
Anzahl	18	18	17	22	15	10
Alter Ø (Wochen)	15,5	11,5	5	4,5	5	10,5
Gewicht Ø (kg)	78	83	53,5	55	54,5	57,5

Versuch B (Start : 11.12.1998 / Ende : 16.02.1999)

In dieser Gruppe bildeten 100 Kälber den Versuchspool.

Die 50 Kälber der Versuchsgruppe befanden sich im Alter von 2 bis 15 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 35 und 90 kg auf. Es handelte sich um 31 Tiere der Rasse DBS, 9 Tiere der Rasse DRB, 2 Tiere der Rasse Fleckvieh, 2 Tiere der Rasse Angler, 1 Charolais und 5 Mischlingstiere.

Während des Versuches verstarb ein Kalb an einem akuten Durchfallgeschehen. Aufgrund der Feiertage zum Jahreswechsel konnte keine pathologische Untersuchung zur Feststellung der Todesursache erfolgen.

Die 50 Kälber der Kontrollgruppe befanden sich im Alter von 2 bis 16 Wochen und wiesen ein Körpergewicht zwischen 36 und 98 kg auf. Es handelte sich um 31 Tiere der Rasse DSB, 5 Tiere der Rasse DRB, 2 Tiere der Rasse Fleckvieh, 2 Tiere der Rasse Charolais, 1 Gelbvieh und 9 Mischlingstiere.

Kein Tier verstarb während des Versuches.

Tabelle 5.2 : Übersicht zum Versuchsbetrieb, Versuch B

	Betrieb	
Impfungen	BHV 1, BVDV	
Tiere Gesamt	100	
Gruppen	Versuch	Kontrolle
Anzahl	50	50
Alter Ø (Wochen)	8,5	9
Gewicht Ø (kg)	62,5	67

3.2.3 *Versuchsplan*

Die klinische Prüfung wurde laut Versuchsplan vom September 1998 durchgeführt. Die Dauer der Prüfung betrug 14 Tage. Im folgenden wird dieser Versuchsplan vorgestellt.

3.2.3.1 *Versuchsanordnung*

Nach Versuchsbeginn wurden die Kälber beobachtet und bei Anzeichen einer Bronchopneumonie untersucht. Ein Tier wurde als an Bronchopneumonie erkrankt bezeichnet und in den Versuch aufgenommen, wenn

- das Allgemeinbefinden eine Wertung 2 (leicht beeinträchtigt) oder mehr ergab,
- die Atemfrequenz bei mehr als 35 Atemzügen je Minute lag,
- die Körpertemperatur 40,0°C oder mehr erreichte und
- mindestens zwei der respiratorischen Parameter Nasenausfluß, Husten, pathologische Lungengeräusche und Dyspnoe mit 2 bewertet wurden.

Kälber, die die Aufnahmekriterien erfüllten, wurden gewogen und anhand der Randomisierungstabelle der Versuchs- oder Kontrollgruppe zugeordnet.

3.2.3.2 Haltung

Versuch A

Betrieb 1

Im Kälberstall wurden die Tiere in Gruppen zwischen 13 und 20 Tieren in einem mit Stroh eingestreuten Laufstall gehalten. Die 2 mal 4 Buchten waren durch eine massive Mauer halbiert. Je 4 Buchten wurden durch einen Mittelgang getrennt. Die Buchtenbegrenzung stellten Gitter dar. Die Lüftung erfolgte durch Ventilatoren sowie durch Türen und Fenster.

Betrieb 2

Hier standen die Tiere ebenfalls in Gruppen zu 10 bis 15 Tieren im mit Stroh eingestreuten Laufstall. Die 8 Buchten waren durch einen Mittelgang halbiert. Jede Bucht war bis in Schulterhöhe gekachelt und durch eine massive Mauer von den anderen getrennt. Der Eingang war durch ein Gitter vom Mittelgang abgegrenzt. Die Lüftung erfolgte über die Fenster.

Betrieb 3

Auch hier wurden die Kälber in Gruppen zu etwa 20 Tieren im mit Stroh eingestreuten Laufstall gehalten. Die 2 Buchten bestanden aus ehemals 4 Buchten in U-Form, von denen jetzt je 2 miteinander verbunden waren. Die Buchten waren durch eine Kammer, in der sich der Tränkautomat befand, voneinander getrennt. Die Lüftung erfolgte über den Laufgang. Ein Auslauf war alternierend für die Tiere beider Buchten vorgesehen.

Versuch B

Im Quarantänestall wurden die Kälber in Gruppen zwischen 15 und 25 Tieren in einem mit Stroh eingestreuten Laufstall gehalten. Von den 4 Buchten befanden sich 3 in einem Gebäude und waren durch eine schulterhohe Mauer voneinander getrennt. Die 4. Bucht befand sich in einem Anbau. Eine Lüftung erfolgte über die eine gesamte Buchtenseite umfassenden Doppeltüren, welche nachträglich eingebaut waren. An diesen Stellen schloß auch das Wellblechdach nicht zugfrei ab.

3.2.3.3 Fütterung

Versuch A

Betrieb 1

Die Kälber wurden mit Milchaustauscher über Tränkeautomaten ernährt. Ein Automat war für zwei Buchten mit jeweils einem Nuckel vorgesehen. Weiterhin erhielten sie Heu und pelletiertes Kraftfutter ad libitum.

Betrieb 2

Nach einer zweitägigen Kolostralphase wurden die Tiere zunächst mit angesäuertem Milchaustauscher über Nuckeleimer und später in der Gruppenhaltung über eine ad-libitum-Tränke versorgt. Dort stand auch Heu und Kraftfutter zur freien Verfügung.

Betrieb 3

Die Ernährung erfolgte über einen Tränkeautomaten mit Milchaustauscher. Gleichzeitig wurde den Tieren Heu und pelletiertes Kraftfutter ad libitum angeboten.

Versuch B

Die Kälber wurden mit Milchaustauscher über Tränkautomaten ernährt. Hierbei war der Wirkstoff Chlortetrazyklin der Tränke beigemischt. Ein Automat war für zwei Buchten mit jeweils einem Nuckel vorgesehen. Weiterhin erhielten sie Heu und pelletiertes Kraftfutter ad libitum.

3.2.3.4 Bestätigung der Erkrankung

Zur Absicherung der Diagnose "Bronchopneumonie" wurden von 10% der Tiere nach einem randomisierten Auswahlverfahren Proben für die Blutuntersuchung sowie bakteriologische und virologische Untersuchung und zur Endotoxinbestimmung entnommen.

Alle drei Betriebe konnten eine lange Krankheitsgeschichte bezüglich der Problematik mit Lungenerkrankungen bei Kälbern vorweisen.

3.2.3.5 Ausschlußkriterien

Kälber wurden nicht in den Versuch aufgenommen, wenn eine Vorbehandlung mit steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika innerhalb von 14 Tagen vor Versuchsbeginn erfolgte.

Zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns durften keine Symptome einer anderen schwerwiegenden Erkrankung vorliegen.

Das Tier konnte ebenfalls nicht in den Versuch aufgenommen werden, wenn es moribund war oder die Infektion perakut verlief.

Jedes Tier durfte nur einmal in den Versuch aufgenommen werden.

3.2.3.6 Aufnahmekriterien

Ein Kalb wurde als an Bronchopneumonie erkrankt bezeichnet und in den Versuch aufgenommen, wenn Allgemeinbefinden und mindestens zwei der respiratorischen Parameter (Nasenausfluß, Husten, pathologische Lungengeräusche, Dyspnoe) mit zwei Scoring-Punkten bewertet werden konnten, die Atemfrequenz über 35 Atemzügen je Minute und die Körpertemperatur bei mindestens 40,0°C lag. Da die Tiere innerhalb des Versuchszeitraumes jeden Tag einer klinischen Untersuchung unterzogen wurden, konnten die meisten Erkrankungen in einem frühen Stadium entdeckt werden.

3.2.3.7 Behandlungen

Alle Behandlungen wurden einzeln für jedes Tier auf Seite 1 des Befundbogens (Abb. 21) dokumentiert.

Versuch A

Wurde ein Kalb in den Versuch aufgenommen, erfolgte entsprechend der Randomisierungstabelle die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe.

Nach der klinischen Untersuchung, dem Wiegen und der eventuellen Probenentnahme wurde allen Tieren der Wirkstoff Enrofloxacin (5 mg/kg KGW) an drei Tagen mittels subkutaner Injektion verabreicht.

Die anhand der Randomisierungstabelle ermittelten Tiere der Versuchsgruppe erhielten zusätzlich den Wirkstoff Meloxicam (0,5 mg/kg KGW) am ersten Tag über eine subkutane Injektion.

Versuch B

Wurde ein Kalb in den Versuch aufgenommen, erfolgte entsprechend der Randomisierungstabelle die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe.

Nach der klinischen Untersuchung, dem Wiegen und der eventuellen Probenentnahme wurde allen Tieren den Wirkstoff Florfenicol (20 mg/kg KGW) zweimal im Abstand von 48 Stunden mittels intramuskulärer Injektion verabreicht.

Die anhand der Randomisierungstabelle ermittelten Tiere der Versuchsgruppe erhielten zusätzlich den Wirkstoff Meloxicam (0,5 mg/kg KGW) am ersten Tag über eine subkutane Injektion.

3.2.3.8 Klinische Untersuchungen und Messungen (Tabelle 6)

Am Tag 1 wurde das Gewicht des jeweiligen Kalbes ermittelt und auf Seite 1 des Befundbogens (Abb. 21) aufgezeichnet, um eine exakte Dosierung vornehmen zu können.

Menge und Art des verabreichten Antibiotikums sowie ein eventuell notwendiger Wechsel wurde während des Behandlungszeitraumes notiert. Dies wurde auf Seite 1 des Befundbogens (Abb. 21) des jeweiligen Tieres festgehalten.

Die Tränkemenge wurde entweder vom Automaten abgelesen oder vom Personal abgefragt.

Untersuchung und Dokumentation der Parameter Körpertemperatur, Verhalten, Atemfrequenz, Nasenausfluß, Husten, Lungengeräusche, Dyspnoe und Allgemeinbefinden erfolgte an den Tagen 1 bis 4, 7 und 14. Die erhaltenen Befunde wurden einzeln für jedes Tier auf Seite 2 des Befundbogens (Abb. 22) dokumentiert.

Eine Einschätzung der klinischen Wirksamkeit erfolgte anhand der Resultate der klinischen Untersuchung an den Tagen 3, 4, 7 und 14 auf Seite 2 des Befundbogens des entsprechenden Tieres (Abb. 22).

Am Tag 14 wurden alle Tiere gewogen.

Bei allen Tieren des Versuchs B erfolgte vor der Umstallung in den Fresserstall im Alter von etwa drei Monaten eine dritte Wiegung.

Alle dokumentierten Daten sind im Anhang aufgelistet (Rohdaten, Versuch A, Teile 1 – 5 und Versuch B, Teile 1 – 5).

Tabelle 6 : Übersicht über die klinischen Untersuchungen

Tag	1	2	3	4	7	14	ca.90
Verhalten	X	X	X	X	X	X	
Körpertemperatur	X	X	X	X	X	X	
Atemfrequenz	X	X	X	X	X	X	
Dyspnoe	X	X	X	X	X	X	
Nasenausfluß	X	X	X	X	X	X	
Husten	X	X	X	X	X	X	
Lungengeräusche	X	X	X	X	X	X	
Futteraufnahme	X	X	X	X	X	X	
Allgemeinbefinden	X	X	X	X	X	X	
Klin. Wirksamkeit			X	X	X	X	
Gewicht	X					X	X (Versuch B)

3.2.3.9 Proben

Anhand der Randomisierungsliste wurden stichprobenartig von 12% der erkrankten Tiere (24 Kälber) vor der ersten Medikation Proben entnommen. Die Probenentnahme wurde auf Seite 2 des Befundbogens (Abb. 22) des jeweiligen Tieres vermerkt. Je 12 Kälber aus beiden Versuchen wurden untersucht, wobei wiederum jeweils 6 Tiere der Versuchs- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. In Versuch A stammten 3 Tiere im Alter zwischen 9 und 14 Wochen aus Betrieb 1, 4 Tiere im Alter zwischen 3 und 8 Wochen aus Betrieb 2 sowie 5 Tiere im Alter zwischen 3 und 7 Wochen aus Betrieb 3. Die 12 Kälber des Versuchs B waren zwischen 3 und 7 Wochen alt.

Für die mikrobiologische Keimbestimmung einschließlich der Erstellung eines Antibiotogramms wurden Trachealtupferproben entnommen. Mittels des Accu-CulShure - Entnahmesystems (Accu-med Corporation, Vertrieb Fa. Albrecht, 88326 Aulendorf) konnte unter Zuhilfenahme eines Röhrenspekulums für Schafe und einer Lichtquelle im Bereich der oberen Trachea ein Abstrich von der Schleimhaut gewonnen werden. Dieses Material wurde in das im Tupfersystem enthaltene Transportmedium "Cary-Blair" (Na-Thioglycolat, Dinatriumphosphat, Na-Chlorid und Agar) für anaerobe/aerobe Keime verbracht und innerhalb von 24 Stunden dem untersuchenden Labor zugesandt.

Zur virologischen Diagnostik wurden Nasentupferproben entnommen. Hierbei kam das Tupfersystem "lang" zum Einsatz. Nach tiefem Einführen des Tupfers in den unteren Nasengang wurde durch leichte Dreh- und Wischbewegungen ein Zellabrieb gewonnen. Die Übersendung des in ein Röhrchen verbrachten und verschlossenen Tupfers an das untersuchende Labor erfolgte ohne Nährmedium ebenfalls innerhalb von 24 Stunden.

Zur Bestimmung der klinischen Parameter AST, Gesamt-Bilirubin, Harnstoff, Kalium, Natrium, Kalzium, anorganisches Phosphat, Magnesium, Eisen und Kupfer sowie zur Untersuchung des Hämatokrits, des Hämoglobingehaltes und des Differentialblutbildes erfolgte von denselben Tieren die Entnahme je einer EDTA- und Vollblutprobe aus der Vena jugularis einer Halsseite.

Weiterhin wurde von allen Probestieren an den Untersuchungstagen 1, 2 und 4 jeweils eine Vollblutprobe aus der Vena jugularis einer Halsseite entnommen, um deren Gehalt an freiem Endotoxin zu überprüfen.

Die Untersuchung der Tracheal- und Nasentupferproben erfolgte im Lebensmittel- und Veterinäruntersuchungsamt des Landes Schleswig-Holstein in Neumünster.

Blutuntersuchungen wurden im klinikeigenen Labor der Klinik für Klautiere der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Die Serumuntersuchungen zur Bestimmung des Endotoxingehaltes wurden vom Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig durchgeführt.

3.2.3.10 Statistik

Eine Auswertung des vorliegenden Datenmaterials (Rohdaten, Versuch A, Teile 1 – 5 und Versuch B, Teile 1 – 5 im Anhang) erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Science), Version 6.1.3. Alle im folgenden genannten statistischen Begriffe und Verfahren sind bei SACHS (1992) definiert.

Zusammenhänge zwischen kategorialen Merkmalen (z.B. Gesundheitsstatus der Tiere zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, Therapiewechsel [ja/nein]) wurden mit Hilfe von *Vierfelder- bzw. Mehrfelder- χ^2 -Tests* untersucht.

Der Gruppenvergleich bei quantitativen Merkmalen, wie der prozentualen Gewichtszunahme innerhalb von 14 Tagen, erfolgte mit dem nichtparametrischen *Mann-Whitney-Test* für unabhängige Stichproben.

Zusätzlich wurden zur visuellen Verdeutlichung für jeden Untersuchungsparameter aufgeteilt nach Versuchsgruppen (A und B) die prozentualen Verteilungen an den verschiedenen Untersuchungstagen aufgezeigt.

Für das Hauptuntersuchungskriterium "Klinische Wirksamkeit" wurden Aussagen über die Tests im Sinne einer schließenden Statistik formuliert. War die Überschreitungswahrscheinlichkeit p kleiner als die bei 0,05 festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit α , so wurde im Text der Begriff *auffällig* benutzt.

Die Darstellung der restlichen Merkmale hatte den Charakter einer deskriptiven Statistik. Dementsprechend sind Ergebnisse dieser Tests im Sinne einer explorativen Datenanalyse zu verstehen. War in diesen Fällen $p < 0,05$, wurde der Begriff *auffällig* benutzt.