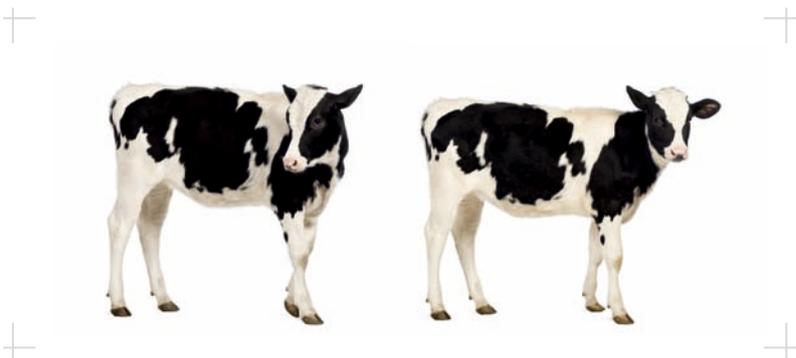


# Klinische und labordiagnostische Untersuchungen an Kälbern mit Boviner Neonataler Panzytopenie

---

**LISA WENZEL**



**INAUGURAL-DISSERTATION** zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin  
Klinik für Wiederkäuer und Schweine  
(Innere Medizin und Chirurgie)  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. habil. K. Doll

**Klinische und labordiagnostische Untersuchungen an  
Kälbern mit Boviner Neonataler Panzytopenie**

**INAUGURAL-DISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Lisa Wenzel**

Tierärztin aus Kassel

Gießen 2014

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. habil. K. Doll

Gutachterin: Prof. Dr. C. Wrenzycki

Tag der Disputation: 25. Juni 2014

**Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	4
<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	7
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Literatur</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 Hämatologische Befunde bei Kälbern</b> .....	<b>12</b>
2.1.1 Rotes Blutbild.....	12
2.1.2 Weißes Blutbild.....	13
2.1.3 Thrombozyten .....	13
<b>2.2 Physiologie der Blutstillung und Blutgerinnung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Hämostasestörungen</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Plasmatische Hämostasestörungen (Koagulopathien) .....	15
2.3.2 Thrombozytär bedingte Hämostasestörungen.....	16
2.3.3 Vasogen bedingte Hämostasestörungen (Vasopathien).....	16
<b>2.4 Hämorrhagische Diathesen bei Rind und Kalb</b> .....	<b>16</b>
2.4.1 Toxische Ursachen .....	17
2.4.2 Genetische Ursachen .....	18
2.4.3 Infektiöse Ursachen.....	18
2.4.4 Immunologische Ursachen.....	19
2.4.5 Physikalische Ursachen.....	20
2.4.6 Neoplasien.....	21
2.4.7 Bovine Neonatale Panzytopenie.....	21
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1 Anzahl und Auswahl der Probanden</b> .....	<b>29</b>
3.1.1 Impfschema der durchgeführten Impfungen gegen BVDV .....	31
<b>3.2 Studiendesign</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3 Abbruchkriterien</b> .....	<b>36</b>
<b>3.4 Klinische Untersuchung der Kälber</b> .....	<b>37</b>
3.4.1 Herzfrequenz, Atemfrequenz und Lungenbefund.....	37
3.4.2 Körpertemperatur .....	37
3.4.3 Beurteilung des Allgemeinbefindens und des Appetits .....	38
3.4.4 Beurteilung der sichtbaren Schleimhäute, der kapillären Rückfüllzeit und der Episkleralgefäße .....	38
3.4.5 Überprüfung der Kotbeschaffenheit.....	39
3.4.6 Beurteilung der Bauchdeckenspannung.....	40
3.4.7 Perkussions- und Schwingauskultation.....	40
3.4.8 Harnuntersuchung .....	40
3.4.9 Bestimmung der Blutungszeit.....	41
3.4.10 Nabeluntersuchung.....	41
<b>3.5 Probenentnahme und –untersuchung</b> .....	<b>42</b>
3.5.1 Blutuntersuchungen.....	42
3.5.2 Untersuchung des Knochenmarks.....	45
3.5.3 Virologische Untersuchungen .....	47
3.5.4 Bakteriologische Untersuchungen.....	47

3.5.5	Immunologische Untersuchungen.....	47
3.5.6	Sektion.....	47
3.5.7	Klassifizierung des Schweregrades der Bovinen Neonatalen Panzytopenie ...	48
3.5.8	Therapeutische Maßnahmen .....	49
<b>4</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>52</b>
<b>5.1</b>	<b>Angaben zu den in die Studie aufgenommenen Kälbern.....</b>	<b>52</b>
<b>5.2</b>	<b>Erfüllung der Abbruchkriterien .....</b>	<b>55</b>
<b>5.3</b>	<b>Reaktion der Kälber auf die Kolostrumaufnahme .....</b>	<b>55</b>
<b>5.4</b>	<b>Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....</b>	<b>56</b>
5.4.1	Entwicklung des Appetits.....	56
5.4.2	Entwicklung des Allgemeinbefindens.....	56
5.4.3	Entwicklung der Herzfrequenz.....	57
5.4.4	Befunde der Herzauskultation .....	58
5.4.5	Entwicklung der Atemfrequenz .....	58
5.4.6	Befunde der Lungenauskultation .....	59
5.4.7	Entwicklung der Schleimhautfarbe .....	60
5.4.8	Entwicklung der Schleimhautblutungen .....	62
5.4.9	Entwicklung der kapillären Rückfüllzeit.....	63
5.4.10	Beurteilung der Episkleralgefäße (ESG).....	64
5.4.11	Entwicklung der Bauchdeckenspannung .....	66
5.4.12	Befunde der Perkussions- und Schwingauskultation .....	66
5.4.13	Befunde der Pansenauskultation .....	66
5.4.14	Entwicklung der Kotkonsistenz .....	67
5.4.15	Entwicklung der Kotfarbe .....	67
5.4.16	Auftreten von Blutbeimengungen im Kot.....	68
5.4.17	Körperinnentemperatur .....	70
5.4.18	Entwicklung der Harnfarbe .....	71
5.4.19	Entwicklung der Harntransparenz .....	71
5.4.20	Verlauf des Harn-pH .....	71
5.4.21	Entwicklung der relativen Harndichte.....	72
5.4.22	Auftreten von Blutbeimengungen im Harn.....	73
5.4.23	Befunde der Nabeluntersuchung .....	74
5.4.24	Auftreten von spontanen Hautblutungen.....	74
5.4.25	Entwicklung der Blutungszeit.....	75
<b>5.5</b>	<b>Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungen .....</b>	<b>79</b>
<b>5.6</b>	<b>Hämatologie .....</b>	<b>79</b>
5.6.1	Verlauf der Thrombozytenzahlen im Blut .....	79
5.6.2	Verlauf der Leukozytenzahlen im Blut .....	84
5.6.3	Verlauf der Lymphozytenzahlen im Blut.....	89
5.6.4	Entwicklung der Zahl an neutrophilen Granulozyten im Blut .....	95
5.6.5	Entwicklung der Zahl an basophilen Granulozyten im Blut.....	101
5.6.6	Verlauf der Zahl an eosinophilen Granulozyten im Blut .....	106
5.6.7	Monozytenzahlen im Blut .....	110
5.6.8	Entwicklung der Erythrozytenzahlen im Blut.....	116
5.6.9	Entwicklung des Hämatokrits .....	119
5.6.10	Entwicklung des Hämoglobingehalts im Blut.....	124
5.6.11	Entwicklung der Retikulozytenzahlen im Blut .....	126

<b>5.7</b>	<b>Klinisch-chemische Befunde.....</b>	<b>131</b>
5.7.1	Kreatiningehalt im Serum .....	131
5.7.2	Harnstoffgehalt im Serum .....	132
5.7.3	Aktivität der Aspartat-Amino-Transferase (AST) im Serum.....	133
5.7.4	Aktivität der Kreatininkinase (CK) im Serum .....	134
5.7.5	Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) im Serum .....	135
5.7.6	Aktivität der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) im Serum.....	136
5.7.7	Gesamteiweißgehalt im Serum.....	137
5.7.8	Albumingehalt im Serum .....	138
5.7.9	Globulingehalt im Serum .....	139
<b>5.8</b>	<b>Gerinnungsparameter .....</b>	<b>140</b>
5.8.1	Verlauf der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) im Plasma.....	140
5.8.2	Verlauf der Prothrombinzeit (PT) im Plasma .....	141
5.8.3	Fibrinogengehalt im Plasma.....	142
<b>5.9</b>	<b>Elektrolyte und Base Excess (BE).....</b>	<b>143</b>
5.9.1	Kalziumkonzentration im Blut .....	143
5.9.2	Natriumkonzentration im Blut .....	144
5.9.3	Kaliumkonzentration im Blut.....	145
5.9.4	Base Excess (BE) im venösen Blut .....	146
<b>5.10</b>	<b>Einmalig bestimmte Mengen- und Spurenelemente und Elektrolyte .....</b>	<b>147</b>
5.10.1	Chloridkonzentration im Serum .....	147
<b>5.11</b>	<b>Ergebnisse der Knochenmarkuntersuchungen .....</b>	<b>154</b>
<b>5.12</b>	<b>Klassifizierung des Schweregrades der Bovinen Neonatalen Panzytopenie... 158</b>	
<b>5.13</b>	<b>Ergebnisse der virologischen Untersuchungen.....</b>	<b>159</b>
<b>5.14</b>	<b>Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen .....</b>	<b>160</b>
<b>5.15</b>	<b>Ergebnisse der IgG-Bstimmung.....</b>	<b>162</b>
<b>5.16</b>	<b>Sektionsergebnisse.....</b>	<b>163</b>
<b>6</b>	<b><i>Diskussion</i>.....</b>	<b>165</b>
6.1	Bewertung der klinischen Ergebnisse .....	165
6.2	Bewertung der labordiagnostischen Ergebnisse.....	170
6.3	Bewertung der Knochenmarkuntersuchung .....	174
6.4	Bewertung der virologischen Ergebnisse .....	175
6.5	Bewertung der bakteriologischen Ergebnisse.....	175
6.6	Bewertung der Gammaglobulin-Konzentrationen .....	175
6.7	Bewertung der Sektionsbefunde .....	175
<b>7</b>	<b><i>Zusammenfassung</i>.....</b>	<b>176</b>
<b>8</b>	<b><i>Summary</i>.....</b>	<b>178</b>
<b>9</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i>.....</b>	<b>180</b>
<b>10</b>	<b><i>Anhang</i>.....</b>	<b>197</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aPTT	aktivierte Thromboplastinzeit
AST	Aspartat-Amino-Transferase
BE	Base Excess
BNP	Bovine Neonatale Panzytopenie
BTV	Bluetongue Virus
BVDV	Bovines Virusdiarrhoe Virus
CK	Creatininkinase
cm	Zentimeter
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EHD	Epizootic Hemorrhagic Disease
ESG	Episkleralgefäße
evtl.	eventuell
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
ggr.	geringgradig
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GSH-Px	Glutationperoxidase
hgr.	hochgradig
KM	Knochenmark
IgG	Immunglobulin-G
l	Liter
LOCF-Methode	Last-Observation-Carried-Forward-Methode
LS	Lebensstunde
LT	Lebenstag
MDKB	Madin-Darby Bovine Kidney
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
ml	Milliliter
Na	Natrium
PCV	Porcines Circovirus
PT	Prothrombinzeit
s	Standardabweichung

SF

Streufaktor

Tab.

Tabelle

$\bar{x}$

arithmetischer Mittelwert

$\bar{x}_g$

geometrischer Mittelwert

$\mu\text{l}$

Mikroliter

Auszüge dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Bauer N., Wenzel L., Moritz A., Doll K. (2009): Entwicklung der Blutbild- und Knochenmarksbefunde bei Kälbern mit hämorrhagischer Diathese. Proceedings 2. Tagung der Deutschen Buiatrischen Gesellschaft-DVG 13.11.2009, Berlin, 23-29

Doll K., Wenzel L., König M. (2009): Krankheitsverlauf bei Kälbern mit hämorrhagischer Diathese. Proceedings 2. Tagung der Deutschen Buiatrischen Gesellschaft-DVG 13.11.2009, Berlin, 20-23

Bridger P. S., Bauerfeind R., Wenzel L., Bauer N., Menge C., Thiel H.-J., Reinacher M., Doll K. (2011): Detection of colostrum-derived alloantibodies in calves with bovine neonatal pancytopenia. *Vet Immunol Immunopathol* 141, 1-10

Doll K., Bridger P. S., Schillinger S., Beyer M., Wenzel L., Francke J., Thiel H.-J., Reinacher M., Bauer N., Bauerfeind R. (2011): Investigations on the etiopathogenesis of Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP). *Vet Stanica* 42 Suppl 1, 8-9

Doll K., Wenzel L., Francke J., Reiner G., Willems H., Bauer N., Rümenapf T., Deutskens F., Thiel H.-J., Reinacher M., Beyer M., Schillinger S., Bridger P. S., Bauerfeind R. (2013): Bovine Neonatale Panzytopenie – Geschichte einer außergewöhnlichen Krankheit – Teil 1: Klinik, Labordiagnostik und Sektionsbefunde. *Prakt Tierarzt* 94, 236-245

Doll K., Wenzel L., Francke J., Reiner G., Willems H., Bauer N., Rümenapf T., Deutskens F., Thiel H.-J., Reinacher M., Beyer M., Schillinger S., Bridger P. S., Bauerfeind R. (2013): Bovine Neonatale Panzytopenie – Geschichte einer außergewöhnlichen Krankheit – Teil 2: Epidemiologie, Ätiopathogenese, Therapie und Prophylaxe. *Prakt Tierarzt* 94, 436-443

# 1 Einleitung

Seit 2007 werden in vielen europäischen Ländern vermehrt Fälle von hämorrhagischer Diathese bei jungen Kälbern beobachtet (Doll et al., 2009; Friedrich et al., 2009; Pardon et al., 2009a).

Die Bezeichnungen für dieses Krankheitsbild sind vielfältig und umfassen unter anderem Bovine Neonatale Panzytopenie (BNP), Hämorrhagisches Diathese Syndrom (Kappe et al., 2010), Neonatale Hämorrhagische Diathese (Pardon et al., 2009b), „Bleeding Calf Syndrome“ (Bell et al., 2009) sowie „Blutschwitzerkrankheit“ (Klee, 2009). In der folgenden Arbeit wird der Begriff Bovine Neonatale Panzytopenie (BNP) verwendet.

Das Krankheitsbild geht mit einer stark erhöhten Blutungsneigung und verminderter Infektionsabwehr einher (Bauer et al., 2009; Friedrich et al., 2009a; Klee, 2009; Doll et al., 2010; Pardon et al., 2010a). Die klinische Symptomatik wird bestimmt durch das Auftreten von petechialen Blutungen an den Schleimhäuten, spontan auftretenden Hautblutungen, Meläna sowie vermehrtes Nachbluten aus Injektionsstellen oder nach Verletzungen. Häufig wird hohes Fieber beobachtet (Klee, 2009; Pardon et al., 2009b).

Labordiagnostische Untersuchungen zeigen eine hochgradige Thrombozytopenie sowie eine hochgradige Lymphozytopenie (Bauer et al., 2009; Friedrich et al., 2009a), ursächlich hierfür ist eine hochgradige Hypo- bis Atrophie des Knochenmarks (Panmyelophthise) (Doll et al., 2009; Friedrich et al., 2009c; Kappe et al., 2010).

Ziel der vorliegenden explorativen Arbeit waren klinische und labordiagnostische Verlaufsuntersuchungen an Kälbern, die von „BNP-Müttern“ abstammten (nachfolgend als Versuchskälber bezeichnet) im Vergleich mit Kälbern aus Muttertieren, welche zuvor weder ein BNP-Kalb geboren hatten noch gegen BVD-Virus geimpft worden waren (nachfolgend als Kontrollkälber bezeichnet). Die Entwicklung der hämatologischen, klinisch-chemischen und Knochenmarkbefunde wurde dabei ab der Geburt bis zu einem Alter von drei Wochen verfolgt.

In der vorliegenden Arbeit sollte vor allem geklärt werden, wie sich die hämatologischen, klinisch-chemischen und Knochenmarkbefunde vor der Kolostrumaufnahme darstellen, wie sie sich weiterentwickeln, unter welchen Bedingungen sich klinische Befunde manifestieren und welchen Verlauf und Ausgang dieses Geschehen bei den einzelnen Kälbern nimmt.

Weiterhin sollten bakteriologische, virologische und immunologische Untersuchungen bei den Kälbern der beiden Gruppen durchgeführt werden, um den ursprünglich geäußerten

Verdacht (unter anderem von Kappe et al., 2010) auf ein infektionsbedingtes Geschehen bestätigen oder ausräumen zu können.

## 2 Literatur

### 2.1 Hämatologische Befunde bei Kälbern

#### 2.1.1 Rotes Blutbild

Erythrozyten werden ab der zweiten Hälfte der Embryonalentwicklung aus pluripotenten Stammzellen im Knochenmark gebildet. Aus einer Stammzelle entsteht ein basophiler Proerythrozyt. Dieser entwickelt sich über Erythroblast und Normoblast zum Retikulozyt, der letzten Entwicklungsstufe vor dem reifen Erythrozyt. Die Stimulation der Erythropoese erfolgt durch das Hormon Erythropoetin, welches in der Niere gebildet wird (Haschke u. Diener, 2007). Die mittlere Überlebenszeit eines Erythrozyten beträgt beim Rind 160 Tage (Kraft et al., 2005). Das Alter der Tiere wird dabei nicht angegeben.

Die Referenzwerte der Erythrozytenzahl werden von Stöber u. Gründer (1990) für Kälber mit 5,0 - 10,0 T/l und für adulte Rinder mit 5,0–8,0 T/l angegeben. Moritz (2001) ermittelte mit dem Hämatologiesystems ADVIA 120 einen altersunabhängigen Referenzbereich von 5,37–10,63 T/l. Holsteg (2002) ermittelte ebenfalls mit dem Hämatologiesystems ADVIA 120 einen Referenzbereich von 7,79–11,59 T/l bei Kälbern bis zu einem Alter von sechs Monaten. Nachfolgend stellte dieser Autor eine monatliche Verringerung der Erythrozytenzahl um 0,13 T/l fest. So lag der Referenzbereich bei Tieren über 24 Monaten bei 5,9–8,44 T/l. Die Abnahme der Erythrozytenzahl mit zunehmendem Alter erklärt der Autor mit einer gegenläufigen Entwicklung zum Erythrozytenvolumen. Die sinkende Erythrozytenzahl wird damit kompensiert. Auch sinkt die Retikulozytenzahl nach der Geburt mit der Erythrozytenzahl ab. Der Referenzbereich der Retikulozytenzahl wird von Moritz (2001) mit 1,89–95,95 G/l angegeben. Holsteg (2002) ermittelte eine Altersabhängigkeit. Der Autor gibt einen Referenzbereich von 5,76–36 G/l ab der Geburt und 2,84–17,26 G/l bei Rindern über 24 Monaten an. Beim Hämoglobingehalt wird von Moritz (2001) ein Referenzbereich von 4,73–8,95 mmol/l angegeben. Auch Holsteg (2002) konnte keine Abhängigkeit des Hämoglobingehalts vom Alter ermitteln. Der Referenzbereich des Hämatokritwertes wird von Moritz (2001) ebenfalls altersunabhängig mit 0,21–0,37 l/l angegeben. Holsteg (2002) stellte eine leichte Verringerung des Hämatokritwertes ab der Geburt (0,26–0,38 l/l) bis zu einem Alter von 24 Monaten fest (0,24–0,35 l/l).

### **2.1.2 Weißes Blutbild**

Die Gesamtzahl der Leukozyten besteht aus Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Diese Blutzellen sind vor allem für die Immunabwehr zuständig und nutzen das Blut als Transportmedium, in dem sie sich auf dem Weg von ihrer Bildungsstätte zum Ort der Wirkung und des Untergangs aufhalten (Kraft et al., 2005). Die Entwicklung erfolgt aus pluripotenten Stammzellen im Knochenmark. Über Myeloblasten und Promyelozyten entstehen eosinophile, neutrophile und basophile Granulozyten bzw. Monoblasten und schließlich reife Monozyten. Die Bildung der Lymphozyten erfolgt aus pluripotenten Stammzellen, die während der Ontogenese in Knochenmark und Thymus einwandern (Haschke u. Diener, 2007). Die Lebensspanne der Leukozyten im Blut ist sehr unterschiedlich, beträgt aber nur 30 Minuten (Lymphozyten), sechs bis zwölf Stunden (neutrophile und basophile Granulozyten, Monozyten) und Minuten bis zu vier Stunden (eosinophile Granulozyten) (Kraft et al., 2005).

Die Referenzwerte der Gesamtleukozytenzahl werden von Gründer und Stöber (1990) für Kälber und adulte Rinder mit 5,0-12,0 G/l angegeben. Moritz (2001) ermittelte in einer altersunabhängigen Untersuchung Referenzbereiche der Leukozyten (5,6–14,31 G/l), der Monozyten (0,18–0,88 G/l), der Lymphozyten (2,72–8,75 G/l) sowie der neutrophilen (2,72–8,75 G/l), eosinophilen (0,04–1,52 G/l) und basophilen (0,03–0,23 G/l) Granulozyten. Holsteg (2002) konnte mit altersabhängigen Untersuchungen weitgehend gute Übereinstimmungen zu diesen Ergebnissen feststellen.

### **2.1.3 Thrombozyten**

Thrombozyten entstehen durch Zellplasmaabschnürungen von Megakaryozyten im Knochenmark (Haschke u. Diener, 2007). Megakaryoblasten stellen die ersten lichtmikroskopisch zu identifizierenden Zellen der thrombozytären Reihe dar. Sie entwickeln sich über Promegakaryozyten zu Megakaryozyten (Moritz, 2005). Für die Megakaryopoese existiert kein Speicherkompartiment. Die Zahl der peripheren Thrombozyten ist damit direkt von der Megakaryozytenzahl im Knochenmark abhängig (Moritz, 2005). Die Regulation der Bildung unterliegt vor allem dem Hormon Thrombopoetin, welches in Leber und Niere gebildet wird. Der Abbau erfolgt in Lunge, Leber und Milz (Haschke u. Diener, 2007). Die

durchschnittliche Überlebenszeit eines Thrombozyten im Blut wird von Kraft et al. (2005) speziesunabhängig mit 5 – 9 Tagen angegeben. Die Referenzwerte der Thrombozyten werden von Stöber und Gründer (1990) für Kälber und adulte Rinder mit 200-800 G/l angegeben. Moritz (2001) ermittelte einen altersunabhängigen Referenzbereich von 154-1022 G/l. Holsteg (2002) kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Thrombozytenzahl in den ersten Lebensmonaten sehr variabel darstellt. Im Alter von zwei Monaten umfasst der Referenzbereich der Thrombozyten eine Spannweite von 237-1025 G/l. Mit zunehmendem Alter verkleinert sich die Spannweite. Mit 16 Monaten liegt der Referenzbereich bei 197–648 G/l (Holsteg, 2002). Ursache der von Moritz (2001) und Holsteg (2002) ermittelten größeren Spannweite der Thrombozyten-Referenzwerte gegenüber älteren Untersuchungen (Stöber u Gründer, 1990) wird von den Autoren in der gegenüber älteren Methoden empfindlicheren Messmethodik des ADVIA 120 vermutet. Auch andere Autoren ermittelten bei Kälbern über den Referenzwerten adulter Tiere liegende Thrombozytenzahlen sowie eine größere Variabilität der Werte (Knowles et al., 2000; Brun-Hansen et al., 2006). Brun-Hansen et al. (2006) ermittelten über den Referenzwerten adulter Rinder liegende durchschnittliche Thrombozytenzahlen bei Kälbern bis zu einem Alter von 19-21 Wochen. Die Autoren geben dabei für adulte Rinder einen Referenzbereich von 200-600 G/l an. Knowles et al. (2000) führten Blutuntersuchungen an Kälbern bis zum 83. Lebenstag durch. Ausgehend von einem Referenzbereich von 200-800 G/l lag die durchschnittliche Thrombozytenzahl der Kälber ab dem sechsten Lebenstag deutlich über diesen Werten.

## **2.2 Physiologie der Blutstillung und Blutgerinnung**

Das Blutgerinnungssystem setzt sich aus Gefäßwand, Thrombozyten und dem plasmatischen Blutgerinnungssystem zusammen. Bei Schädigung einer Gefäßwand sorgt es für eine lokalisierte Abdichtung, während es im intakten Gefäßsystem durch Hemmung der Blutgerinnung einen kontinuierlichen Blutfluss gewährleistet (Mischke, 2005). Blutstillung und Blutgerinnung gliedern sich in die primäre und sekundäre Hämostase. Als primäre Hämostase wird die Blutstillung durch Vasokonstriktion mit nachfolgender Bildung eines Thrombozytenpfropfes bezeichnet. Sie umfasst somit die vaskuläre wie auch die thrombozytäre Reaktion. Die sekundäre Hämostase umfasst die plasmatischen Vorgänge der Blutgerinnung. Diese führen mit Hilfe der Gerinnungskaskade zur Umwandlung von löslichem Fibrinogen zu vernetztem Fibrin. Bei dieser Umwandlung kommt es zu einer

Festigung und auch zu einem Zusammenziehen des Thrombus, wodurch die Wundränder einander angenähert werden (Haschke u. Diener, 2007).

## **2.3 Hämostasestörungen**

Unter dem Begriff Hämostasestörung werden alle Störungen innerhalb der hämostatischen Funktionen von Gefäßwand und plasmatischer sowie thrombozytärer Gerinnung zusammengefasst. Die hämorrhagischen Diathesen werden entsprechend der Einzelkomponenten des Blutgerinnungssystems in plasmatische Hämostasestörungen (Koagulopathien), thrombozytäre Hämostasestörungen und Vasopathien unterteilt (Nolte, 1999).

### **2.3.1 Plasmatische Hämostasestörungen (Koagulopathien)**

Als Koagulopathie werden Störungen innerhalb der plasmatischen Gerinnung und der Fibrinolyse bezeichnet. Es werden Defekt- und Verbrauchskoagulopathie unterschieden. Defektkoagulopathien können angeboren oder erworben sein. Erworbenene Formen können durch Leberschäden und damit beeinträchtigte Synthese von Prothrombin und anderen Gerinnungsfaktoren sowie durch Vitamin-K-Mangel entstehen. Verbrauchskoagulopathien entstehen durch eine ungesteuerte Aktivierung des Hämostasematerials, wodurch es zur Ausbildung einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommt. Ursächlich können beispielsweise septikämisch verlaufende Prozesse und Endotoxine sein (Thompson et al., 1974; Rossow, 1995). Irmak et al. (2006) fanden bei labordiagnostischen Untersuchungen von Kälbern mit septischem Schock Thrombozytopenie und Störungen im plasmatischen Gerinnungsprofil. Buntain et al. (1980) beschrieben einen Fall von disseminierter intravasaler Gerinnung bei einer Kuh mit linksseitiger Labmagenverlagerung, Metritis und Mastitis.

### **2.3.2 Thrombozytär bedingte Hämostasesstörungen**

Unter thrombozytären Gerinnungsstörungen werden Blutungszustände verstanden, die durch einen Mangel, einen Überschuss oder eine Funktionsstörung der Thrombozyten bedingt sind (Nolte, 1999).

Thrombozytopenien können durch eine verminderte Bildung von Thrombozyten im Knochenmark, durch einen erhöhten Verbrauch oder durch eine Destruktion in der Peripherie entstehen (Russell u. Grindem, 2000; Radostits et al., 2007). Außerdem kann es zu einer Sequestration von Thrombozyten kommen, beispielsweise in der Milz, wodurch sie dem zirkulierenden Blut entzogen werden (Troy, 1984). Eine verminderte Thrombozytenbildung ist meist mit einer generalisierten Suppression der Hämatopoese verbunden. Eine reine Megakaryozytenhypoplasie, und damit eine reine Minderproduktion von Thrombozyten, ist dagegen selten (Weiss, 2000). Ursachen für einen erhöhten Thrombozytenverbrauch können beispielsweise massive Traumata mit Blutverlust oder eine disseminierte intravasale Gerinnung sein (Russell u. Grindem, 2000). Ein erhöhter Thrombozytenuntergang ist meist immunogenen Ursprungs, wobei Thrombozyten durch gegen sie gerichtete Antikörper zerstört werden (Rossow, 1995). Für eine immunbedingte Thrombozytopenie sprechen normale Gerinnungsparameter ohne Hinweis auf eine disseminierte intravasale Gerinnung (Radostits et al., 2007). Thrombozytopathien sind meist erworbener Natur und können zum Beispiel bei Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder systemischen Erkrankungen wie Leber- und Niereninsuffizienz auftreten (Rossow, 1995).

### **2.3.3 Vasogen bedingte Hämostasesstörungen (Vasopathien)**

Vasopathien bezeichnen Störungen der vaskulären Komponente der Hämostase (Rossow, 1995).

## **2.4 Hämorrhagische Diathesen bei Rind und Kalb**

Wie nachfolgend beschrieben, sind beim Rind verschiedene Formen von hämorrhagischer Diathese bekannt, die sowohl toxische (Götze, 1942; Cross, 1953; Hofmann, 1972; Hoffmann-Fezer et al., 1976), genetische (Gentry, 1975; Steficek et al., 1993a; Ogawa et al.,

1997; Moritomo et al., 2007; Shimada et al., 2007), infektiöse (Frelier et al., 1983; Corapi et al., 1989; Doll u. Moenning, 2006), immunologische (Nielsen et al., 1973; Stormont, 1975; Yasuda et al., 2002), physikalische (Schultze et al., 1959b; Johannsen et al., 1978) und auch neoplastische (Stöber, 2006) Ursachen haben können. Vielfach werden in der Literatur auch idiopathische Fälle beschrieben (Lunn et al., 1991; Amman et al., 1996; Braun et al., 2008).

### **2.4.1 Toxische Ursachen**

Eine früher häufig auftretende Form der hämorrhagischen Diathese beim Kalb stellt die Furazolidonvergiftung (hämorrhagisches Syndrom) dar. Das hämorrhagische Syndrom wird durch Thrombozytopenie als Folge einer Knochenmarksschädigung verursacht (Hoffmann-Fezer et al., 1974; Hofmann, 1976). Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind dabei nicht beeinflusst (Hofmann, 1976). Hämatologisch ist die Krankheit durch eine Panzytopenie charakterisiert. Während die Abnahme der Erythrozytenzahl relativ gering bleibt, stehen Leukozytopenie und Thrombozytopenie im Vordergrund (Hofmann, 1972; Hofmann et al., 1974; Hofmann et al., 1977). Die Leukozytopenie hat eine gestörte örtliche und allgemeine Infektabwehr zur Folge, was eine erhöhte Anfälligkeit der Kälber gegenüber Allgemeininfektionen bedingt (Hofmann, 1976). 1995 wurde Furazolidon für die Behandlung von Nutztieren in der EU verboten (Art. 9, Abs. 2 Lebensmittelverordnung, 1.3.1995).

Eine ebenfalls früher häufig aufgetretene Form der hämorrhagischen Diathese ist die Dürener Krankheit. Diese trat nach dem Verfüttern von trichloräthylenextrahiertem Sojaschrot auf (Cross, 1953; Stratfuss, 1976). Bei der Ölgewinnung aus Sojabohnen mittels Trichloräthylen entwickelt sich ein im Schrot verbleibender lagerungs- und hitzebeständiger toxischer Faktor (S-Dichlorvinyl-L-Cystein), der schon in Mengen von 4 mg/kg Körpermasse zu tödlich verlaufenden Knochenmarksschädigungen beim Rind führt. In einem Versuch applizierten Schultze et al. (1959a) S-Dichlorvinyl-L-Cystein in die Jugularvenen von Kälbern. Eine Tagesdosis von 0,22 mg/kg über zehn Tage führte zu einer Hypoplasie des Knochenmarks. Die einmalige intravenöse Injektion einer Tagesdosis von 4 mg/kg führte zu einer irreversiblen Schädigung des Knochenmarks und zum Tod der Tiere im Verlauf eines hämorrhagischen Syndroms. Durch modernere Extrahiermethoden trat schon in der Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts die Krankheit kaum noch auf (Wiesner, 1965).

Hämorrhagische Diathesen wurden bei Rindern ebenfalls nach Intoxikationen mit Adlerfarn (Götze, 1942), Zuckerrübenkraut (Carlens, 1927), gelbem und weißem Steinklee (Schoefield,

1924; Kovács, 1942; Puschner et al., 1998) sowie Mykotoxinen (Jeffers u. Lenghaus, 1986) beobachtet.

Braun et al. (2008) beschrieben einen Fall von hämorrhagischer Diathese verursacht durch eine Thrombozytopenie bei einem Kalb nach Behandlung mit Tetracyklinen und Sulfonamiden.

#### **2.4.2 Genetische Ursachen**

Der angeborene Thrombozyten-Aggregations-Defekt ist ein bei Kälbern der Rassen Simmentaler und Japanisches Schwarzes Rind festgestellter einfach autosomal-rezessiver Erbfehler, der eine krankhafte Blutungsneigung bewirkt. Ihm liegt eine Störung der Thrombozytenaggregation zugrunde, die Thrombozytenzahl ist nicht vermindert (Steficek et al., 1993a; Steficek et al., 1993b; Ogawa et al., 1997; Shiraishi et al., 2002).

Bei der angeborenen Blutgerinnungsfaktor-XI-Defizienz handelt es sich um ein einfach autosomal-rezessiv hereditäres Fehlen von Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA). Der Erbfehler wurde beim Holstein-Rind und beim Japanischen Schwarzen Rind beobachtet (Gentry, 1975; Kunieda et al., 2005).

Erbliche Defekte der Koagulationsfaktoren können außerdem den Gerinnungsfaktor VIII betreffen (Hämophilie A). Dieser X-gekoppelte rezessive Faktor VIII-Mangel wurde von Moritomo et al. (2007) bei Japanischen Braunen Rindern beschrieben.

Shimada et al. (2007) beschrieben einen Fall von erhöhter Blutungsneigung bei einem elf Tage alten Holstein-Kalb. Ursache war eine Aplasie des Knochenmarks, die Autoren vermuteten eine angeborene Missbildung.

#### **2.4.3 Infektiöse Ursachen**

Das BVD-Virus ist ein Pestivirus aus der Familie der Flaviviridae. Bisher bei Rindern nachgewiesene Vertreter der Pestiviren lassen sich den beiden Spezies BVDV-1 und BVDV-2 zuordnen. Des Weiteren unterscheidet man zwei Biotypen des BVD-Virus: nicht zytopathogene (nzp) Viren und zytopathogene (zp) Viren (Wengler, 1991).

Als Folge einer akuten Infektion mit BVDV, insbesondere mit BVDV-2, kann es zu einem hämorrhagischen Syndrom kommen (Rebhuhn et al., 1989; Doll u. Moening, 2006). Bei

hämatologischen Untersuchungen fielen bei mit BVDV infizierten Tieren Thrombozytopenie, Neutropenie sowie Lymphopenie auf. Die Plasmathrombinzeit, die partielle Plasmathromboplastinzeit und die Werte für Fibrinogen lagen im Normalbereich (Rebhun et al., 1989). Betroffen sind vor allem Kälber und Jungrinder, selten auch erwachsene Rinder (Doll u. Moenning, 2006). Die Krankheit auslösenden BVD-Virusstämme haben eine direkte Thrombozyten-zerstörende Wirkung. Es kommt zu Hämostasestörungen beruhend auf einer hochgradigen Thrombozytopenie (Doll u. Moenning, 2006). Thrombozytopenien wurden beim Rind mit akuter BVDV-2-Infektion sowie nach experimenteller Infektion mit dem nzp-BVD-Virus beschrieben (Corapi et al., 1989; Corapi et al., 1990; Walz et al., 1999). Rebhun et al. (1989) stellten in 15 von 146 Fällen einer akuten Infektion mit BVDV Thrombozytopenie mit erhöhter Blutungsneigung fest. Es kann bereits lange vor dem Auftreten von Blutungen zur Ausbildung einer Thrombozytopenie kommen (Corapi et al., 1989). Marshall et al. (1996) infizierten Kälber mit dem nzp-BVDV-2. Es konnte BVDV-Antigen im Zytosol von Megakaryozyten und Myelozyten nachgewiesen werden. Pathologische Veränderungen des Knochenmarkes fanden sich hingegen nicht. Keller et al. (2006) stellten im Knochenmark experimentell mit dem nichtzytopathogenen BVDV-2 infizierter Kälber eine Abnahme der Proliferationsleistung der Vorläuferzellen fest. Die Autoren vermuten einen direkten zytotoxischen Effekt auf die Vorläuferzellen.

Infektiös bedingte hämorrhagische Diathesen wurden außerdem nach Infektionen mit Orbiviren (Epizootic Hemorrhagic Disease) und Lentiviren (Jembrana Disease) (Soesanto et al., 1990; Wilcox, 1997; Savini et al., 2011) sowie nach Infektionen mit *Cytoecetes ondiri* (Bovines Petechialfieber), *Pasteurella multocida* (Hämorrhagische Septikämie) und akuter Sarkozystisinfektion beobachtet (Frelier et al., 1983; Davies, 1992; Shivachandra et al., 2011).

Bowersock et al. (1990) und Deldar et al. (1984) konnten Thrombozytopenie und Leukozytopenie bei Kälbern nach Exposition mit Lipopolysacchariden und *Pasteurella haemolytica*-Leukotoxin sowie nach Exposition mit *E. coli*-Endotoxin beobachten.

#### **2.4.4 Immunologische Ursachen**

Fälle von Immunthrombozytopenien bei Rindern werden in der Literatur von verschiedenen Autoren beschrieben. Yasuda et al. (2002) beschrieben einen Fall idiopathischer Thrombozytopenie bei einem Japanischen Schwarzen Rind. Die Anwesenheit

antithrombozytärer Antikörper im Blut wurde vermutet. Müller und Stöber (1987) beschrieben einen Fall von neonataler thrombozytopenischer Purpura bei einem schwarzbunten Bullenkalb. Als Ursache wurde eine autoimmun-bedingte idiopathische Thrombozytopenie vermutet. Die Annahme beruhte auf einer Ausschlussdiagnose. Yeruham et al. (2003) beschrieben einen Fall von immunbedingter Thrombozytopenie und hämolytischer Anämie nach Vakzination einer Kuh gegen Botulismus. Im Serum des Tieres konnten antithrombozytäre Antikörper nachgewiesen werden.

Die Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) wurde bisher bei Ferkeln, Fohlen und Kindern beschrieben (Stormont, 1975; Amrhein u. Bostedt, 2003; Boyle, 2005; Kaplan, 2006; Forster et al, 2007). Zur Ausbildung einer NAIT kommt es durch eine Immunisierung der Mutter gegen fetale Thrombozytenantigene, wodurch es zu einer Zerstörung der fetalen Thrombozyten durch maternale Antikörper kommt (Kaplan, 2006). Während beim Mensch eine diaplazentare Übertragung von Antikörpern stattfindet (Kaplan, 2006), besitzen Schweine und Pferde eine Placenta epitheliochorealis, durch die es zu keiner Übertragung von maternalen Antikörpern auf den Fetus kommt. Die Tiere werden gesund geboren und nehmen die antithrombozytären Antikörper über das Kolostrum auf; entscheidend ist dabei die Aufnahme von Antikörpern der Klasse IgG (Nielsen et al., 1973; Amrhein u. Bostedt, 2003). Ein der NAIT ähnliches Krankheitsbild, allerdings auf Erythrozytenebene, gibt es auch beim Rind. Bei der neonatalen Isoerythrolyse kommt es zu einer immunbedingten Zerstörung von Erythrozyten. Die Krankheit betrifft Kälber von Kühen, die zuvor mit rinderbluthaltigen Vakzinen oder einer Bluttransfusion behandelt wurden. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass es bei vorangegangenen Kalbungen zu einem fetomaternalen Blutaustausch kam. Betroffene Kühe bilden dabei gegen empfangene, immunogen-fremde Blutgruppen-Faktoren isohämolisierende Antikörper, die mit dem Kolostrum auf das Kalb übertragen werden und dessen Erythrozyten zerstören (Stormont, 1975; Scott u. Jeffcott, 1978; Stöber, 2006c). Winter u. Clarkson (1992) beschrieben Fälle von Anämie bei Schaf- und Ziegenlämmern nach der Verfütterung von Kuhkolostrum. Die Anämie beruhte auf einer immunbedingten Zerstörung der Erythrozyten und deren Vorläuferzellen im Knochenmark durch bovines IgG.

#### **2.4.5 Physikalische Ursachen**

Im Vordergrund des klinischen Bildes steht die hämorrhagische Diathese bei dem akuten Strahlensyndrom des Kalbes und Jungrindes (Johannsen et al., 1978). Unter dem Begriff

Strahlensyndrom werden die auf extremer Röntgen-Bestrahlung und die auf Einwirkung radioaktiver Strahlen zurückzuführenden Gesundheitsschädigungen zusammengefasst. Ursache der erhöhten Blutungsneigung ist eine strahleninduzierte Hypoplasie bzw. Aplasie des Knochenmarks. Betroffen sind in erster Linie die Granulopoese und die Thrombopoese. Die Erythropoese ist weniger auffällig verändert. Die hämorrhagische Diathese tritt oft erst kurz vor dem Tod massiv in Erscheinung (Johannsen et al. 1978; Koch et al., 1980). Eine schwere hämorrhagische Diathese beschrieben auch Schultze et al. (1959b) sowie Otoupal et al. (1975a, 1975b) bei Kälbern bzw. Rindern nach Röntgen- und Kobalt-60-Ganzkörperbestrahlung.

## **2.4.6 Neoplasien**

Primär oder sekundär im Knochenmark angesiedelte Neoplasien führen zu schwerwiegender Beeinträchtigung von Myelo-, Erythro-, und Thrombopoese. Daraus resultiert eine verminderte Infektionsabwehr und eine erhöhte Blutungsneigung. Zu einer Beteiligung des Knochenmarks kommt es unter anderem bei der lymphatischen Kälber- und Jungtierleukose. Neben erhöhter Blutungsneigung zeigen erkrankte Tiere allerdings eine Reihe weiterer Symptome, wie beispielsweise eine symmetrische Vergrößerung sämtlicher Körperlymphknoten, die ein erhebliches Ausmaß erreichen kann (Stöber, 2006).

## **2.4.7 Bovine Neonatale Panzytopenie**

### **2.4.7.1 Epidemiologie**

Seit 2007 häuften sich Fälle von hämorrhagischer Diathese unklarer Genese bei jungen Kälbern in vielen Regionen Deutschlands (Kappe et al., 2009; Klee, 2009; Friedrich et al., 2009c). Auch aus anderen europäischen Ländern wurden solche Fälle bekannt, unter anderem aus Großbritannien, Frankreich, Irland, Italien, Belgien, den Niederlanden, Ungarn und Luxemburg (Corbiere et al., 2009; Gentile et al., 2009; Pardon et al. 2009; Smolenaars et al., 2009; Veterinary Laboratories Agency: VLA disease surveillance report, 2009; Bell et al., 2010; Holliman et al., 2010; Pardon et al., 2010; Sánchez-Miguel et al., 2010).

Die Bezeichnung „Bovine Neonatale Panzytopenie (BNP)“ wurde 2009 auf dem European Buiatrics Forum in Marseille geprägt. Des Krankheitsbild wurde zudem genauer definiert. Demnach ist die Diagnose „BNP“ zu stellen, wenn: Eine erhöhte Blutungsneigung vorliegt, kein BVD-Virus nachweisbar ist, eine Thrombozytopenie ( $< 200$  G/l) sowie eine Leukozytopenie ( $< 4$  G/l) vorliegen, das Alter des Kalbes unter vier Wochen liegt, das Tier keine Anzeichen einer Septikämie zeigt und post mortem eine Panmyelophthase des Knochenmarks nachweisbar ist (Friedrich et al., 2009a).

Die Erkrankung betrifft unterschiedliche Rassen und Kreuzungstiere. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen, ebenso scheint das Alter des Muttertieres keine Rolle zu spielen (Pardon et al., 2009; Doll et al., 2010; Pardon et al., 2010a). Das Krankheitsbild geht mit erhöhter Blutungsneigung und verminderter Infektionsabwehr einher (Bauer et al., 2009; Friedrich et al., 2009a; Klee, 2009; Doll et al., 2010; Pardon et al., 2010a). Bereits seit 2009 wurde ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Kolostrum und der Entstehung dieser Erkrankung vermutet (Friedrich et al., 2009b). Deswegen wurde auch bereits zu diesem Zeitpunkt als Präventionsstrategie dazu geraten, nachfolgende Kälber von „BNP-Müttern“ mit dem Kolostrum unverdächtigter Kühe zu versorgen (Bell et al., 2010a).

Auffällig ist die Häufung der Erkrankungsfälle in bestimmten Regionen und Betrieben (Friedrich et al., 2009c). In manchen Betrieben, die von der Klinik für Wiederkäuer und Schweine (Innere Medizin und Chirurgie) betreut werden, betrug die jährliche Inzidenz bis zu 10 % (Doll, persönl. Mitteilung). Auch Bastian et al. (2011) berichteten von einzelnen Erkrankungsfällen bis hin zu Häufungen von 5-10 % Erkrankungsfällen in manchen Herden. Ein Beispiel für die Häufung von BNP in manchen Regionen zeigen auch die Untersuchungen von Lambton et al. (2012). Die Autoren ermittelten eine Erhöhung des relativen Risikos (Odds Ratio) für ein Kalb (aus Großbritannien) an BNP zu erkranken, falls es in Schottland geboren wurde (OR 9,71,  $p = 0,006$ ). Piontkowski (2010) berichtete von einer unterschiedlichen Häufung von BNP-Fällen in verschiedenen Bundesländern, die sich zudem auch in ihrem Impfregime gegen BVDV unterscheiden. So kam es zu einem gehäuften Auftreten von BNP in Bayern und Nordrhein-Westfalen, seltener in Baden Württemberg und Schleswig-Holstein, während aus Thüringen und Sachsen-Anhalt kaum oder gar keine BNP-Fälle gemeldet wurden.

In Österreich und Dänemark, in denen keine Impfung gegen BVDV erfolgt, wurden keine BNP-Fälle festgestellt (Friedrich et al., 2011).

In Deutschland wurden bis zum 28. Februar 2011 über 3.000 Fälle registriert, in Europa wurde bis zu diesem Zeitpunkt von insgesamt über 4.500 Fällen berichtet. Seit dem

Vermarktungsstopp von PregSure® BVD in Deutschland am 07.04.2010 sind über 1.600 weitere Fälle registriert worden ([http://www.pei.de/cln\\_236/nn\\_2251636/DE/infos/presse/pressemitteilungen/archiv-pressemitteilungen/2011/06-blutschwitzen-bei-kaelbern\\_E2\\_80\\_93wissenschaftler-pei-erfolgreich-bei-ursachenforschung.html](http://www.pei.de/cln_236/nn_2251636/DE/infos/presse/pressemitteilungen/archiv-pressemitteilungen/2011/06-blutschwitzen-bei-kaelbern_E2_80_93wissenschaftler-pei-erfolgreich-bei-ursachenforschung.html)). Da für diese Erkrankung keine Meldepflicht besteht und zudem von subklinischen Fällen berichtet wird, kann jedoch eine erheblich größere Fallzahl vermutet werden (Sauter-Louis et al., 2012). Im Jahre 2011 wurde ein Fall von BNP in Kanada beschrieben (Gosselin, 2011). Erstmals 2011 wurden zudem Fälle von BNP in Neuseeland registriert. PregSure® BVD wurde daraufhin in Neuseeland vom Markt genommen (Ministry of Primary Industries, [foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/bvd-vaccine-nz.htm](http://foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/bvd-vaccine-nz.htm)).

Von BNP-ähnlichen Erkrankungen wurde auch bei anderen Tierarten berichtet. So wurden in England Fälle von BNP-ähnlichen Symptomen und Anämie bei Lämmern nach der Verabreichung von Kuhkolostrum gemeldet (Winter, 2011). Über solche Fälle wurde allerdings bereits schon vor 20 Jahren berichtet (Winter u. Clarkson, 1992). In den Vereinigten Arabischen Emiraten traten BNP-ähnliche Erkrankungen bei Dromedaren auf, die ersten Fälle auch hier bereits vor 15 Jahren (Wernery, 2011).

#### **2.4.7.2 Klinische Symptomatik**

Die ersten Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung treten meist bei zwei bis drei Wochen alten Kälbern auf (Friedrich et al., 2009c; Pardon et al., 2010a; Witt et al., 2011). Die klinische Symptomatik umfasst petechiale und großflächige Blutungen an den sichtbaren Schleimhäuten, Blutbeimengungen im Kot und im Harn, langes Nachbluten nach Injektionen und nach dem Einziehen von Ohrmarken und spontane Blutungen aus der Haut. Friedrich et al. (2009d) stellten spontane Hautblutungen in 60 % der BNP-Fälle fest. Häufig kommt es zu Begleiterkrankungen, wie Durchfall und Lungenentzündung, in Verbindung mit hohem Fieber (Friedrich et al., 2009a; Klee, 2009; Doll et al., 2010; Pardon et al., 2010a). Blutbildveränderungen wurden auch ohne das Auftreten von Blutungen beobachtet und lassen einen teilweise subklinischen Verlauf der BNP vermuten (Witt et al., 2011).

### **2.4.7.3 Labordiagnostische Parameter**

Das Blutbild erkrankter Kälber weist eine massive Thrombozytopenie und Leukozytopenie auf. Die auch nachweisbare Anämie entsteht im Verlauf der Erkrankung als Folge der erhöhten Blutverluste (Pardon et al., 2010b). Die Anämie ist anfangs hämorrhagischer Natur und geht fließend in eine aplastische Anämie über (Friedrich et al., 2009a; Klee, 2009). Als Ursache der Panzytopenie konnte von verschiedenen Autoren eine Depletion des Knochenmarks nachgewiesen werden (Kappe et al., 2009; Bauer et al., 2010; Bell et al., 2010b; Kappe et al., 2010; Pardon et al. 2010b). Buck et al. (2011) stellten bei untersuchten Kälbern mit BNP eine hochgradige aplastische Panzytopenie infolge einer Panmyelophthise fest. Friedrich et al. (2009d) konnten im Femur- und Sternalmark erkrankter Kälber eine Panmyelophthise nachweisen.

### **2.4.7.4 Sektionsbefunde**

Bei an BNP verendeten seziierten Kälbern zeigten sich starke Blutungen an verschiedenen Lokalisationen und hochgradige Anämie. Histologisch wurde häufig die bereits genannte Depletion des Knochenmarks nachgewiesen (Friedrich et al. 2009d; Klemm, 2010; Buck et al. 2011).

Häufig wurden die folgenden Veränderungen festgestellt (Friedrich et al. 2009c; Bell et al., 2010b; Kappe et al., 2010; Pardon et al., 2010a):

- Blutungen auf der äußeren Haut, subkutane Blutungen
- Blutungen in der Skelettmuskulatur
- Petechien und Ekchymosen auf den äußeren Schleimhäuten
- Seröse und subseröse Blutungen an den inneren Organen (Vormägen, Labmagen, Darm, Milz)
- Subepi- und subendokardiale Blutungen
- Submuköse Blutungen an Labmagen- und Blasenschleimhaut, im Ösophagus und der Trachea
- Einblutungen in das Darmlumen
- Einblutungen in die Körperhöhlen
- Hämarthros

### 2.4.7.5 Ursachenfindung

Zur Ursachenfindung wurden zahlreiche toxikologische Untersuchungen durchgeführt. Untersuchungen auf Arzneimittelrückstände (insbesondere Furazolidon) in Urin und Lebergewebe und die Untersuchung von Urin- und Blutproben auf Dichlorovinylcystein und seine Metaboliten verliefen negativ (Friedrich et al., 2009c). In Futterproben konnte kein erhöhter Gehalt an Mykotoxinen festgestellt werden (Friedrich et al., 2009c; Kappe et al., 2010). Toxikologische Untersuchungen der Leber eines betroffenen Kalbes brachten negative Ergebnisse für Cumatetralyl, Bromadiolon, Warfarin, Difenacoum, Flocoumafen, Brodifacoum, Difethialon, Chlorphacinon und Diphacinon (Buck et al., 2011). In Urin- und Blutproben betroffener Kälber konnten keine Kumarinderivate nachgewiesen werden (Kappe et al., 2010).

Zudem wurden zahlreiche virologische Untersuchungen durchgeführt. Untersuchungen auf das Blauzungenvirus (Klee, 2009; Friedrich et al., 2009c; Kappe et al., 2010, Schumann, 2012) und das EHD-Virus (Schumann, 2012) erbrachten ein negatives Ergebnis.

Kappe et al. (2010) wiesen in fünf an BNP erkrankten Kälbern Circoviren nach, die in ihrer DNA-Sequenz Ähnlichkeit mit dem Porcinen Circovirus Typ 2b zeigten. Das Virus wurde allerdings auch bei einem von acht Kontrollkälbern nachgewiesen. Schröter et al. (2011) konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von PVC-2-DNA und dem Auftreten von BNP feststellen. Auch andere Autoren sehen eine Beteiligung von PCV an der Pathogenese der BNP als unwahrscheinlich an (Willoughby et al., 2010; Schumann, 2012).

BVDV-Antigen konnte in Untersuchungen von Klee (2009) bei an BNP erkrankten Kälbern nicht nachgewiesen werden. Antikörper gegen BVDV wurden stets nachgewiesen, da es sich in den von BNP betroffenen Betrieben um BVDV-Impfbetriebe handelte. Auch Penny et al. (2009) konnten mit Hilfe der Real Time-PCR kein BVDV-Antigen nachweisen. Buck et al. (2011) stellten bei 15 untersuchten Kälbern hohe Antikörpertiter gegen BVDV fest. Die Untersuchung von Organproben von sieben seziierten Tieren auf BVDV mittels Zellkultur erbrachte ein negatives Ergebnis. In betroffenen Herden erfolgte eine Impfung mit der inaktivierten BVDV-Vakzine PregSure<sup>®</sup> BVD der Firma Pfizer (Pardon et al., 2009; Bell et al., 2010b; Bastian et al., 2011). Der Impfstoff wurde im April 2010 in Deutschland vom Markt genommen (Pfizer, 2010). Einer epidemiologischen Untersuchung der Ludwig-Maximilians-Universität München zufolge ist das relative Risiko (Odds Ratio) für das Auftreten von BNP-Fällen in Betrieben, in denen PregSure<sup>®</sup> BVD eingesetzt wurde, mehr als 1200fach höher als in Betrieben, in denen der Impfstoff nicht angewendet wurde (Sauter-

Louis et al., 2012). Auch Lambton et al. (2012) gehen von einer signifikanten Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer BNP-Erkrankung aus, wenn die Mutter mit PregSure® BVD geimpft wurde (Odds Ratio 40,78,  $p < 0,001$ ). Ebenso erhöht sich mit der Anzahl an PregSure® BVD-Impfdosen, die eine Kuh erhält, signifikant die Wahrscheinlichkeit für eine BNP-Erkrankung des Kalbes ( $p < 0,001$ ). Insgesamt ist die Häufigkeit der BNP-Erkrankungen im Verhältnis zu der großen Menge an eingesetzten Impfdosen nach Meinung der Autoren allerdings als gering anzusehen. Das Impfgeme gegen BVDV scheint eine Rolle für die regional unterschiedliche Häufung von BNP-Fällen in Deutschland zu spielen. In Bayern (mindestens zwei PregSure® BVD-Impfdosen pro Kuh) traten 100 BNP-Fälle pro 100.000 PregSure® BVD-Impfdosen auf. In Sachsen hingegen (zweistufiges Impfverfahren, Basisimmunisierung mit inaktiviertem Virus und Boosterung mit Lebendimpfstoff, maximal eine PregSure® BVD-Impfdosis pro Kuh) lagen die BNP-Erkrankungen bei sechs Fällen pro 100.000 PregSure® BVD-Impfdosen. Bei experimenteller Immunisierung lag der Alloantikörpertiter bei Tieren, die mit dem zweistufigen Verfahren und nur einer Dosis PregSure® BVD geimpft wurden, signifikant niedriger als bei Tieren die zwei Dosen PregSure® BVD erhielten (Kasonta et al., 2012).

Auch eine genetische Beteiligung an der Entstehung der BNP wurde und wird weiterhin diskutiert. In einigen Kuhfamilien wurde eine signifikante Häufung von BNP-Fällen festgestellt (Krappmann et al., 2011). Einen Zusammenhang von genetischer Prädisposition für BNP und Mutationen des Blutgerinnungsfaktors-XI-codierenden Gens konnte nicht nachgewiesen werden (Krappmann et al., 2011).

Friedrich et al. (2011) und Schröter et al. (2011) konnten durch die Verabreichung von Kolostrum von „Blutermüttern“ an neugeborene Kälber BNP reproduzieren und damit einen Zusammenhang der Erkrankung mit im Kolostrum vermuteten Alloantikörpern herstellen.

Bridger et al. (2011) wiesen mittels Durchflusszytometrie kolostrumassoziierte Alloantikörper nach, die sich gegen Oberflächenantigene neonataler Leukozyten richteten. In der Initialphase der Erkrankung konnte die Bindung dieser Antikörper an die neonatalen Leukozyten und Thrombozyten nachgewiesen werden. Innerhalb der Leukozyten erfolgte eine effektivere Bindung an die Lymphozyten- und Monozytenpopulation als an die Granulozytenpopulation. Zudem wurde vermutet, dass diese Antikörper sich ebenso gegen die Stammzellen im Knochenmark richten und zu deren Zerstörung führen. Die Autoren konnten zudem einen Zusammenhang zwischen der Schwere der BNP-Erkrankung beim Kalb und der Menge der im jeweiligen Kolostrum enthaltenen Alloantikörper herstellen. Im Gegensatz dazu wurde kein Zusammenhang zwischen dem BVDV-Antikörpertiter der Mutter und der Schwere der BNP-Erkrankung beim Kalb festgestellt. Auch Pardon et al. (2011) konnten mittels

Durchflusszytometrie im Serum von „BNP-Müttern“ gegen Kälberleukozyten gerichtete Alloantikörper nachweisen. Ebenso wies Schumann (2011) eine Bindung von IgG aus BNP-Kolostrum an Kälberleukozyten sowie an bovine BK-KL3A- und MDKB-Zelllinien nach, ein zellzerstörender Effekt konnte bei diesen Versuchen nicht nachgewiesen werden. Bei IgG aus Kontrollkolostrum erfolgte keine Bindung an diese Zellen. Auffällig war auch hier das unterschiedliche Ausmaß der Bindung von IgG aus BNP-Kolostrum bei verschiedenen Spenderkälbern.

Deuskens et al. (2011) untersuchten Serum von Kühen auf die MHC-I-„Reaktivität“ mittels Immunoprecipitation. Die Autoren konnten den Nachweis erbringen, dass Alloantikörper von Blutmüttern an bovine MHC-I-Rezeptoren auf Leukozyten von ungeimpften Kühen binden. Damit konnte ein zelluläres Antigen identifiziert werden, welches möglicherweise mit der BNP-Pathogenese in Verbindung zu bringen ist. Es kann bei Muttertieren zur Bildung von Alloantikörpern gegen einen bestimmten MHC-I-Rezeptortyp kommen, wenn das Tier mit einer Vakzine immunisiert wird, die einen ihr fremden MHC-I-Rezeptortyp enthält. Besitzt das Kalb von väterlicher Seite den gleichen MHC-I-Rezeptortyp wie der in der Vakzine vorhandene, binden die kolostralen Alloantikörper an die entsprechenden rezeptortragenden Zellen des Kalbes und sollen gemäß dieser Theorie BNP auslösen. Ebenso konnte die Bindung dieser Alloantikörper an MDKB-Zelllinien nachgewiesen werden, welche bei der Herstellung von BVDV-Vakzinen Verwendung finden. Auch Foucras et al. (2011) identifizierten Alloantikörper gegen MHC-I-Rezeptoren als möglichen Auslöser der BNP.

Auch Bastian et al. (2011) wiesen direkte Reaktionen zwischen BNP-assoziierten Alloantikörpern und einer für die Impfstoffherstellung benutzten, bovinen Nierenzelllinie nach. Meerschweinchen bildeten nach Vakzination mit PregSure<sup>®</sup> BVD Alloantikörper, welche an bovine Leukozyten banden. Bei mit anderen BVD-Impfstoffen geimpften Tieren trat dieser Effekt nicht auf. In mehrmals mit PregSure<sup>®</sup> BVD geimpften Kälbern (vier mal, jeweils im Abstand von drei Wochen) konnten spezifische Alloantikörper gegen die bovine Nierenzelllinie nachgewiesen werden, welche für die Herstellung von PregSure<sup>®</sup> BVD eingesetzt wird.

Ballingall et al. (2011a) verglichen die Allelfrequenzen von MHC-II-Rezeptoren von BNP-kranken Kälbern mit denjenigen gesunder Kontrolltiere. Die Autoren fanden keinen Beweis für signifikante Unterschiede, die vermuten ließen, dass MHC-II zu den prädisponierenden Risikofaktoren bei der Entwicklung der BNP gehören würde.

Assad et al. (2012) konnten die im BNP-Kolostrum enthaltenen Alloantikörper mit hoher Wahrscheinlichkeit der IgG1 Subklasse zuordnen. Im BNP-Kolostrum enthaltene IgG1

zeigten eine hohe Reaktivität und banden an 70 % der Leukozyten und 100 % der Thrombozyten neonataler Kälber. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass IgG1 Alloantikörper mit der gleichen Intensität an juvenile und adulte Blutzellen binden. Die Bindung von Antikörpern aus BNP-Kolostrum an Blutzellen war signifikant höher als von Antikörpern aus dem untersuchten Kontrollkolostrum. Während BNP-IgG1 Alloantikörper zu 100 % an Thrombozyten, Granulozyten und Monozyten banden, fand bei dem größten Teil der T-Helferzellen keine Bindung statt.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Anzahl und Auswahl der Probanden

Die Untersuchungen wurden als explorative Studie an zehn Versuchskälbern und an fünf Kontrollkälbern durchgeführt. Um eine Beprobung ab Geburt zu ermöglichen, wurden gravide Kühe (acht Versuchskühe und fünf Kontrollkühe) angekauft und in der Klinik für Wiederkäuer und Schweine (Innere Medizin und Chirurgie) aufgestellt. Die Kühe der Versuchsgruppe (Versuchskühe) hatten in der Vergangenheit mindestens ein Kalb mit Symptomen der Bovinen Neonatalen Panzytopenie (BNP) geboren. Insbesondere zeigten sich bei diesen Blutungen aus der Haut und aus dem Darm, langes Nachbluten nach dem Einziehen der Ohrmarken und Blutungen an den sichtbaren Schleimhäuten. Teilweise lagen Sektionsberichte verendeter Kälber vor (Tab. 2). Die Versuchskühe waren vor Verbringen in die Klinik für Wiederkäuer und Schweine (Innere Medizin und Chirurgie) in mindestens drei aufeinanderfolgenden Jahren gegen BVDV geimpft worden (PregSure<sup>®</sup> BVD, Fa. Pfizer). Die Kühe der Kontrollgruppe wurden aus zwei BVDV-freien Betrieben zugekauft, in denen nicht gegen diesen Erreger geimpft wurde. In beiden Betrieben waren in der Vergangenheit bei Kälbern keine BNP-ähnlichen Symptome beobachtet worden.

Alter und Rassenzugehörigkeit spielten bei der Auswahl der Kühe keine Rolle. Bis auf eine Kuh (Deutsches Fleckvieh) gehörten alle Kühe zur Rasse „Deutsche Holsteins“ (davon neun Schwarzbunte und vier Rotbunte). Das Alter der Tiere lag zwischen 3,5 und 8,8 Jahren (Tab. 1).

Am Tag der Kalbung von den Kühen entnommene Blutproben wurden im Institut für Virologie des Fachbereichs Veterinärmedizin mittels Serumneutralisationstest auf Antikörper gegen BVDV-1 sowie mittels Virusvermehrung in Zellkultur und Immunfluoreszenz auf das Vorhandensein von Pestivirus untersucht. Der BVDV-1-Antikörpertiter der BNP-Kühe lag zwischen 3,3 und 5 logND50 ( $\bar{x}$  = 4,2 logND50). In der Kontrollgruppe lag der BVDV-1-Antikörpertiter bei allen Tieren bei  $\leq 0,2$  logND50.

**Tab. 1: Angaben zu den Muttertieren**

Tier #	Alter in Jahren	Rasse	Impfungen <sup>b</sup>	BVDV-1-Antikörpertiter	Nachweis von Pestivirus <sup>c</sup>
Versuchskuh #1	4,3	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BVDV, BTV	5 log ND50	negativ
Versuchskuh #2	4,5	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BVDV, BTV	3,3 log ND50	negativ
Versuchskuh #3	5,1/6,0 <sup>a</sup>	Deutsche Holsteins, rotbunt	BVDV, BTV	3,6 log ND50	negativ
Versuchskuh #4	4,2	Deutsche Holsteins, rotbunt	BVDV, BTV	4,3 log ND50	negativ
Versuchskuh #5	4,5	Deutsche Holsteins, rotbunt	BVDV, BTV	3,8 log ND50	negativ
Versuchskuh #6	5,4	Deutsche Holsteins, rotbunt	BVDV, BTV	4,5 log ND50	negativ
Versuchskuh #7	6,1	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BVDV, BTV	3,8 log ND50	negativ
Versuchskuh #8	6,1	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BVDV, BTV	4,8 log ND50	negativ
Kontrollkuh #1	8,8	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BTV	< = 0,2 log ND50 <sup>d</sup>	negativ

Tier #	Alter in Jahren	Rasse	Impfungen <sup>b</sup>	BVDV-1-Antikörpertiter	Nachweis von Pestivirus <sup>c</sup>
Kontrollkuh #2	3,5	Deutsches Fleckvieh	BTV	< = 0,2 log ND50 <sup>d</sup>	negativ
Kontrollkuh #3	7,1	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BTV	< = 0,2 log ND50 <sup>d</sup>	negativ
Kontrollkuh #4	4,1	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BTV	< = 0,2 log ND50 <sup>d</sup>	negativ
Kontrollkuh #5	8,5	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	BTV	< = 0,2 log ND50 <sup>d</sup>	negativ

<sup>a</sup> Versuchskuh #3 brachte in zwei aufeinanderfolgenden Jahren Kälber, die in die Studie aufgenommen wurden

<sup>b</sup> BVDV - Bovines Virus Diarrhoe Virus (PregSure<sup>®</sup> BVD, Fa. Pfizer); BTV – Bluetongue Virus (Bluevac<sup>®</sup>-8 für Schafe und Rinder, Fa. Veterinaria und Bovilis<sup>®</sup> BTV8, Fa. Intervet)

<sup>c</sup> Nachweis von Pestivirus mittels Anzucht in Zellkultur und Immunfluoreszenz

<sup>d</sup> BVDV-Antikörpertiter < = 0,2 log ND 50 werden als negativ beurteilt

### 3.1.1 Impfschema der durchgeführten Impfungen gegen BVDV

Alle Versuchskühe waren im Herkunftsbestand wie folgt geimpft worden: Grundimmunisierung mit PregSure<sup>®</sup> BVD (Fa. Pfizer) (zweimalig im Abstand von drei Wochen), anschließend erfolgte eine jährliche Auffrischungsimpfung mit PregSure<sup>®</sup> BVD (Fa. Pfizer). Diese erfolgte bei Versuchskuh #1 in zwei weiteren Jahren und bei den Versuchskühen #2 bis #8 in drei weiteren Jahren vor Aufnahme in die Studie. Versuchskuh #3 hatte eine weitere Auffrischungsimpfung zwischen beiden Abkalbungen erhalten.

**Tab. 2: Anzahl der vorangegangenen Kalbungen und Verbleib der Kälber**

Tier #	Anzahl Kalbungen	Davon BNP-Kälber	Geschlecht der BNP-Kälber	Rasse des Vaters der BNP-Kälber	infolge BNP verwendet	Sektionsbericht
Versuchskuh #1	2	1	M	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	nein	nein
Versuchskuh #2	2	1	M	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	ja	nein
Versuchskuh #3	3	1	W	Deutsche Holsteins, rotbunt	ja	nein
Versuchskuh #4	2	1	M	Deutsche Holsteins, rotbunt	ja	ja <sup>b</sup>
Versuchskuh #5	2	1	W	Deutsche Holsteins, rotbunt	ja	ja <sup>c</sup>
Versuchskuh #6	3	1	W	Deutsche Holsteins, rotbunt	ja	ja <sup>d</sup>
Versuchskuh #7	2	1	W	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	nein	nein
Versuchskuh #8	2	1	M	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	ja	nein
Kontrollkuh #1	6	0	/	/	nein	nein
Kontrollkuh #2	1	0	/	/	nein	nein
Kontrollkuh #3	4	0	/	/	nein	nein

Tier #	Anzahl Kalbungen	Davon BNP-Kälber	Geschlecht der BNP-Kälber	Rasse des Vaters der BNP-Kälber	infolge BNP verendet	Sektionsbericht
Kontrollkuh #4	2	0	/	/	nein	nein
Kontrollkuh #5	5	0	/	/	nein	nein

<sup>a</sup>Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Giessen

<sup>b</sup>Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Giessen

<sup>c</sup>Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Befund zum Auftrag F/09/000003/S)

<sup>d</sup>Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Arnsberg (Untersuchungsbericht S 275/08)

### 3.2 Studiendesign

Die neugeborenen Kälber wurden unmittelbar nach der Geburt mittels des APGAR-Schemas (Bostedt, 1990) hinsichtlich ihrer Vitalität beurteilt (Tab. 3). Lebensschwache und lebensgefährdete Kälber sollten nicht in die Studie aufgenommen werden. Alle 15 in der Klinik für Wiederkäuer geborenen Kälber erhielten zwischen 7 und 8 Punkte (14 mal 8 Punkte und einmal 7 Punkte); sie wurden somit als vitale Neonaten eingestuft und in die Studie aufgenommen.

**Tab. 3: Modifiziertes APGAR-Schema (Bostedt, 1990):**

Bewertungskriterien in Punkten	0	1	2
Atemtätigkeit	fehlt	unregelmäßig, flach	regelmäßig, kräftig
Schleimhäute	blass	zyanotisch-rötlich	rosarot
Reflexerregbarkeit*	fehlt	herabgesetzt	voll vorhanden
Muskeltonus und Bewegung**	fehlen	herabgesetzt, verzögert	spontan

\* Reaktion der Augen, Saugreflex

\*\* Reaktion auf punktuell oberflächlich gesetzte Nadelstiche

0-3 Punkte lebensschwach

4-6 Punkte lebensgefährdeter Neonat

6-8 Punkte vitaler Neonat

Die Kälber wurden ab der Geburt bis zum 21. Lebenstag klinisch überwacht sowie in regelmäßigen Abständen beprobt. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über das Untersuchungs- und Beprobungsschema.

Die erste Gabe mütterlichen Kolostrums erfolgte im Anschluss an die Beprobung fünf Stunden post natum (mindestens zwei Liter). Nachfolgend erhielten die Kälber innerhalb der ersten 24 Lebensstunden mindestens vier Liter mütterliches Kolostrum. Weiterhin erhielten die Kälber bis zum 21. Lebenstag ausschließlich Muttermilch. Alle Kälber wurden in Einzelboxen mit Stroheinstreu untergebracht. Ab dem ersten Lebenstag wurde Wasser angeboten und ab dem siebten Lebenstag Heu und Kraftfutter sowie freier Zugang zu einem Salzleckstein.

**Tab. 4: Übersicht über das Untersuchungs- und Beprobungsschema**

Lebensstunde/Lebenstag	Aufgaben
<b>Proben präkolostral</b>	
1. Lebensstunde	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a,b,c</sup>
3 Stunden post natum	Knochenmarkbiopsie
5 Stunden post natum	Blutentnahme <sup>a</sup>
<b>Proben postkolostral</b>	
3 Stunden postkolostral (ca. 9. Lebensstunde)	Blutentnahme <sup>a</sup>
6 Stunden postkolostral (ca. 12. Lebensstunde)	Blutentnahme <sup>a</sup>
12 Stunden postkolostral (ca. 18. Lebensstunde)	Blutentnahme <sup>a</sup>
24. Lebensstunde	Blutentnahme <sup>a</sup> , steril entnommene Blutkultur
2. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
3. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
72. Lebensstunde	Knochenmarkbiopsie, Blutentnahme <sup>c</sup>
4. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>

Lebensstunde/Lebenstag	Aufgaben
5. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
6. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
7. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
8. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung
9. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
10. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung
11. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
12. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung
13. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
14. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung
15. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
16. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung
17. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
18. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung
19. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
20. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung
21. Lebenstag, 8:00 Uhr	klinische Untersuchung, Blutentnahme <sup>a</sup>
21. Lebenstag	Knochenmarkbiopsie

<sup>a</sup>Blutentnahme für die Hämatologie, klinische Chemie, Gerinnung, Blutgasbefunde und Elektrolyte

<sup>b</sup> Blutentnahme zur Untersuchung der Mengen- und Spurenelemente

<sup>c</sup> Blutentnahme zur virologischen Untersuchung

### **3.3 Abbruchkriterien**

Gemäß genehmigten Tierversuchsantrag (Gz: V 54-19c 20-15 (1) GI 18/15-Nr. 34/2010) war vorgesehen, Untersuchungen abubrechen und das betreffende Kalb einzuschläfern, wenn folgende Komplikationen auftraten:

- ein Verlust der Stehfähigkeit (Festliegen) über 24 Stunden und/oder
- die Unfähigkeit, an zwei nachfolgenden Tränketerminen selbstständig Tränke aufzunehmen.

Die Euthanasie sollte durch intravenöse Injektion von 900 mg/kg Körpermasse Pentobarbital (Release<sup>®</sup>, Fa. WDT) erfolgen.

### **3.4 Klinische Untersuchung der Kälber**

Die klinische Untersuchung erfolgte unmittelbar post natum sowie an jedem folgenden Morgen um 08:00 Uhr. Am ersten Lebenstag erfolgte zusätzlich eine genaue Beobachtung der Kälber nach jeder Kolostrumaufnahme. Dabei wurde auf Änderungen von Verhalten und Allgemeinbefinden geachtet (Tab. 5).

**Tab. 5: Reaktion der Kälber auf die Kolostrumaufnahme**

Bewertung	Kriterium
0 = keine Reaktion	Kalb zeigt keine Reaktion
1 = leichte Reaktion	Kalb zeigt Unruhe oder gedämpftes Verhalten
2 = deutliche Reaktion	Kalb zeigt starke Unruhe in Verbindung mit beschleunigter und/oder pumpender Atmung und/oder abgestäubtem Fell

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurden folgende Parameter erfasst: Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, auskultatorischer Lungenbefund, Beurteilung des Allgemeinbefindens und des Appetits, Überprüfung der sichtbaren Schleimhäute mit Beurteilung der kapillären Rückfüllzeit, Beurteilung der Episkleralgefäße, Überprüfung der Kotbeschaffenheit, Beurteilung der Bauchdeckenspannung, Durchführung der Perkussions- und Schwingauskultation, Kontrolle des Nabels, Harnuntersuchung und Feststellen der Blutungszeit.

#### **3.4.1 Herzfrequenz, Atemfrequenz und Lungenbefund**

Alle Befunde wurden auskultatorisch erfasst.

#### **3.4.2 Körpertemperatur**

Die Messung der Körpertemperatur erfolgte rektal mittels eines elektronischen Thermometers.

### 3.4.3 Beurteilung des Allgemeinbefindens und des Appetits

Das Allgemeinbefinden wurde anhand von Aktivität und Verhalten des Tieres während der morgendlichen Untersuchung beurteilt. Der Appetit wurde anhand der morgendlichen Tränkeaufnahme bei der täglichen Untersuchung beurteilt.

### 3.4.4 Beurteilung der sichtbaren Schleimhäute, der kapillären Rückfüllzeit und der Episkleralgefäße

Die sichtbaren Schleimhäute wurden auf das Auftreten von Blutungen untersucht und die Schleimhautfarbe beurteilt (Tab. 6 und 7). Zur Beurteilung der kapillären Rückfüllzeit wurde an der Gingiva des Unterkiefers mit mäßigem Fingerdruck eine örtlich umschriebene Blutleere und damit Blässe provoziert. Nachfolgend wurde die Zeit bis zur Wiederkehr der physiologischen Färbung beurteilt (Tab. 8). Die Episkleralgefäße wurden auf Färbung, Füllung und Abgrenzbarkeit geprüft (Tab.9). Dabei wurden folgende Befundschlüssel zugrunde gelegt:

**Tab. 6: Beurteilung der Schleimhautfarbe**

Bewertung	Kriterium
0 = physiologisch	blassrosa
1 = leicht blass	leichte Rosafärbung erkennbar
2 = blass	fast porzellanfarben
3 = hochgradig blass	porzellanfarben bis weiß

**Tab. 7: Erfassung von Schleimhautblutungen**

Bewertung	Kriterium
0 = physiologisch	keine Blutungen sichtbar
1 = geringgradige Blutungen	vereinzelte Petechien und/oder Ekchymosen sichtbar
2 = mittelgradige Blutungen	deutliches Auftreten von Petechien und Ekchymosen
3 = hochgradige Blutungen	Petechien und Ekchymosen bedecken fast die gesamten Schleimhäute, evtl. konfluierend, evtl. großflächige Hämatome sichtbar

**Tab. 8: Beurteilung der kapillären Rückfüllzeit**

Bewertung	Kriterium
0 = physiologisch	< 2 Sekunden
1 = verlängert	> 3 Sekunden
2 = deutlich verlängert oder nicht zu beurteilen	> 4 Sekunden oder Beurteilung wegen Blässe der Schleimhäute nicht mehr möglich

**Tab. 9: Beurteilung der Episkleralgefäße**

Bewertung	Kriterium
0 = physiologisch	fein gezeichnet, gut sichtbar
1 = leicht blass	heller als normal, aber Umrisse noch gut sichtbar
2 = blass	deutlich heller als normal, Umrisse nur undeutlich zu erkennen
3 = hochgradig blass	Gefäße kaum oder gar nicht mehr sichtbar

### 3.4.5 Überprüfung der Kotbeschaffenheit

Der Kot wurde auf Farbe, Konsistenz und Beimengungen geprüft. Die Untersuchungen erfolgten durch Adspektion. Bezüglich der Kotkonsistenz erfolgte eine Einordnung in dickbreiig, pastös, dünnbreiig, suppig und wässrig. Bei der Beurteilung von Blutbeimengungen im Kot wurden folgende Befundschlüssel zugrunde gelegt:

**Tab. 10: Beurteilung von Blutbeimengungen im Kot**

Bewertung	Kriterium
0 = physiologisch	keine Blutbeimengungen sichtbar
1 = geringgradige Blutbeimengungen	rote Schlieren sichtbar
2 = mittelgradige Blutbeimengungen	Beimengungen von frischem Blut und/oder Blutkoagula
3 = hochgradige Blutbeimengungen	insgesamt rot oder rotschwarz gefärbt, enthält frisches Blut und Blutkoagula

### 3.4.6 Beurteilung der Bauchdeckenspannung

Die Bauchdeckenspannung wurde im Bereich zwischen rechter Kniefalte und Flanke durch Palpation ermittelt. Die Befunde wurden wie folgt klassifiziert: Bauchdecke weich bzw. geringgradig gespannt, mittelgradig gespannt oder hochgradig gespannt.

### 3.4.7 Perkussions- und Schwingauskultation

Perkussions- und Schwingauskultation wurden beidseits durchgeführt, wobei auf etwaige Klingel- und Plätschergeräusche geachtet wurde.

### 3.4.8 Harnuntersuchung

Durch leichtes Reiben von Vulva und Perineum bzw. des Präputiums wurde Harnabsatz provoziert. Die Harnuntersuchung beinhaltete die Beurteilung von Farbe und Transparenz, die Bestimmung der relativen Dichte mittels eines Handrefraktometers (Hand Refractometer, Fa. Atago URC-NE, Japan) sowie die Bestimmung des pH-Wertes und die Untersuchung auf Blutbeimengungen mittels eines Teststreifens (CombiScreen 9 PLUS, Fa. Analyticon, Lichtenfels). Auch hier wurde besonderes Augenmerk auf das Vorhandensein von Blutbeimengungen gelegt. Dazu wurden die Färbung des Harnes sowie die Untersuchung mittels des oben genannten Teststreifens herangezogen. Es wurde folgender Befundschlüssel zugrunde gelegt:

**Tab. 11: Beurteilung von Blutbeimengungen im Harn**

Bewertung	Kriterium
0 = physiologisch	keine Blutbeimengungen
1 = geringgradige Blutbeimengungen	Farbe physiologisch, Beimengung von 5-10 Ery/ $\mu$ l
2 = mittelgradige Blutbeimengungen	Farbe physiologisch, Beimengungen von ca. 50 Ery/ $\mu$ l
3 = hochgradige Blubeimengungen	Farbe physiologisch oder rötlich, Beimengungen von ca. 300 Ery/ $\mu$ l

### **3.4.9 Bestimmung der Blutungszeit**

Die Inzision zur Bestimmung der Blutungszeit erfolgte am Flotzmaul mittels einer Kanüle (BD Microlance™ 3, 18 G, Fa. Becton, Dickinson & Co. Ltd.). Die Inzisionstiefe lag bei 1 mm. Dazu wurde die Kanüle mit einem Gummistopfen versehen, dessen Abstand zur Kanülenspitze 1 mm betrug (Bild 1). Eine Blutungszeit von unter 120 Sekunden wurde als physiologisch angesehen. Alle 20-30 Sekunden nach Setzen der Inzision wurde die Umgebung der Inzisionsstelle vorsichtig mit Watte betupft, wobei die Wunde selbst möglichst geschont wurde. Bei Blutungszeiten über 30 Minuten verlängerte sich das Intervall auf fünf Minuten. Bei Blutungszeiten über einer Stunde wurde der Verlauf alle zehn Minuten kontrolliert.

**Bild 1: Blutstropfen am Flotzmaul eines Kalbes nach Setzen der Inzision**



### **3.4.10 Nabeluntersuchung**

Der Nabel wurde mittels Palpation auf etwaige Umfangsvermehrungen und entzündliche Veränderungen untersucht.

## **3.5 Probenentnahme und –untersuchung**

### **3.5.1 Blutuntersuchungen**

Die Blutentnahme erfolgte mittels einer sterilen Einmalkanüle (BD Microlance™ 3, 18 G, Fa. Becton, Dickinson & Co. Ltd) durch Punktion der mittels Daumen gestauten Vena jugularis. Das Blut wurde nach Aufsetzen der Probengefäße aspiriert. Jede Beprobung beinhaltete ein Probengefäß zur Bestimmung der hämatologischen Parameter (Primavette K3E®, EDTA, 2,6 ml, Fa. Kabe Labortechnik), ein Probengefäß zur Bestimmung der blutchemischen Parameter (Serum Z®, 7,5 ml, Fa. Kabe Labortechnik), ein Probengefäß zur Bestimmung der Blutgase und Elektrolyte (Kabevette Blutgas®, Lithium-Heparinat, 2,3 ml, Fa. Kabe Labortechnik) sowie ein Probengefäß zur Bestimmung eines Gerinnungsprofils (Kabevette Na-Citrat®, Natriumcitrat, 2 ml, Fa. Kabe Labortechnik). Die Probe zur Bestimmung des Gerinnungsprofils wurde stets zuerst entnommen, die weitere Reihenfolge war variabel. Die Aufbereitung der Proben erfolgte innerhalb von 15 Minuten nach Blutentnahme.

Die Probenentnahme erfolgte zweimal vor der Kolostrumaufnahme. Dabei erfolgte die Entnahme innerhalb der ersten Lebensstunde sowie fünf Stunden post natum. Weitere Probennahmen erfolgten drei, sechs und zwölf Stunden postkolostral, in der 24. Lebensstunde und anschließend weiter jeden Morgen um 8:00 Uhr. Ab dem siebten Lebenstag wurde das Entnahmeintervall auf zwei Tage verlängert. Die Beprobung erfolgte bis zum 21. Lebenstag.

Bei den Blutuntersuchungen wurden folgende Parameter bestimmt:

#### **3.5.1.1 Hämatologie**

Die Bestimmung hämatologischer Parameter erfolgte im Labor der Klinik für Kleintiere (Klinische Pathophysiologie und klinische Laboratoriumsdiagnostik) der Justus-Liebig-Universität Gießen mittels des Hämatologiesystems ADVIA 120 (Fa. Siemens, Eschborn) aus EDTA-Blut.

Die Untersuchung beinhaltete folgende Parameter: Erythrozytenzahl (Lasermessung), Hämoglobinkonzentration (photometrische Messung), Hämatokritwert (Lasermessung), Thrombozytenzahl (Lasermessung), Gesamtleukozytenzahl (Lasermessung), neutrophile, eosinophile, basophile Granulozytenzahl (Peroxidasemessung), Lymphozytenzahl

(Peroxidasemessung), Retikulozytenzahl (Lasermessung). An jedem Messtag wurde eine interne Qualitätskontrolle durchgeführt (Para Tech high<sup>®</sup>, Para Tech normal<sup>®</sup>, Para Tech low<sup>®</sup>, Fa. Vaupel GmbH, Hanau).

### **3.5.1.2 Klinische Chemie**

Die Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter erfolgte mittels des automatisierten Analysers ABX Pentra 400<sup>®</sup> (Fa. Horibo, Montpellier, Frankreich) im Labor der Klinik für Kleintiere (Klinische Pathophysiologie und klinische Laboratoriumsdiagnostik) der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die Messungen erfolgten bei 37 °C, als Probenmaterial wurde Serum verwendet.

Es wurden folgende klinisch-chemische Parameter erfasst:

Harnstoff (Urease-GLDH-Methode, Testkit Axon-Lab AG, Baden), Kreatinin (Kreatinin-PAP-Methode, Testkit Axon Lab Ag, Baden), Gesamteiweiß (Biuret-Methode, Testkit Fa. Labor und Technik Lehmann, Berlin), Albumin (Bromkresolgrün-Methode, Testkit Axon-Lab AG, Baden), Globulin (berechneter Parameter: Gesamteiweiß – Albumin = Globulin), GLDH (optimierte Standardmethode der DGKC, Testkit Fa. Labor und Technik Lehmann, Berlin), Gamma GT (Methode nach Szasz/IFCC mod., Testkit Axon-Lab AG, Baden), AST (Methode nach IFCC, Testkit Axon-Lab AG, Baden) und Creatinkinase (NAC-Methode IFCC/DGKC, Testkit Axon-Lab AG, Baden). Die tägliche interne Qualitätskontrolle erfolgte mittels eines kommerziell erhältlichen Kontrollmaterials (Axon CS N, Axon CS P, Axon Lab AG, Baden).

### **3.5.1.3 Gerinnung**

Das Gerinnungsprofil umfasste die Bestimmung von Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit und der Fibrinogenplasmakonzentration. Letztere wurde mittels Clauss-Methode bestimmt. Die Analyse erfolgte mittels koagulometrischer Messung mit dem automatisierten Analyser STA Compact<sup>®</sup>, Fa. Roche Diagnostics GmbH bei 37 °C im Labor der Klinik für Kleintiere (Klinische Pathophysiologie und klinische Laboratoriumsdiagnostik) der Justus-Liebig-Universität Gießen aus Natrium-Citrat-Plasma mit kommerziell erhältlichen Testkits (STA Compact<sup>®</sup>, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, STA Neoplastin<sup>®</sup> Plus, Roche

Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, STA APTT Kaolin<sup>®</sup>, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, STA Fibrinogen<sup>®</sup>, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). An jedem Messtag wurde eine interne Qualitätskontrolle durchgeführt (STA Unicalibrator<sup>®</sup>, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

#### **3.5.1.4 Blutgasbefunde und Elektrolyte**

Weiterhin erfolgte die Bestimmung der Blutgasbefunde und der Elektrolytkonzentrationen (ion. Kalzium, Kalium, Natrium). Die Messung erfolgte innerhalb von 15 Minuten nach Blutentnahme mit dem automatischen Blutgasmessgerätes Rapidlab<sup>™</sup> 348 (Fa. Siemens Medical Solutions, Eschborn) mittels ionensensitiver Elektroden aus Lithium-Heparin-Vollblut bei einer Messtemperatur von 37 °C in der Klinik für Wiederkäuer und Schweine (Innere Medizin und Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen.

#### **3.5.1.5 Einmalig bestimmte Mengen- und Spurenelemente und Elektrolyte**

Bei Erstbeprobung (1. Lebensstunde) erfolgte außerdem eine Bestimmung der folgenden Mengen- und Spurenelemente und Elektrolyte:

##### Magnesium

Serum, Xylidylblau-Methode, Testkit LT-SYS<sup>®</sup> Magnesium Xylidylblau (Fa. Labor und Technik Lehmann, Berlin), photometrischer Test mittels Photometer PCP 6121 (Fa. Eppendorf).

##### Eisen

Serum, Ferrozin-Methode ohne Enteiweißung, Testkit Eisen, FerroZine<sup>®</sup> ohne Enteiweißung (Fa. Labor und Technik Lehmann, Berlin), photometrischer Test mittels Photometer PCP 6121 (Fa. Eppendorf).

### Kupfer

Lithium-Heparin-Plasma, 3,5-diBr-PAESA-Methode, Testkit LT-SYS<sup>®</sup> Kupfer mit Enteiweißung (Fa. Labor und Technik Lehmann, Berlin), photometrischer Test mittels Photometer PCP 6121 (Fa. Eppendorf).

### Phosphat (anorg.)

Serum, Molybdat-Reaktion, Testkit LT-SYS<sup>®</sup> Phosphat, anorg. (Fa. Labor und Technik Lehmann, Berlin), photometrischer UV-Test mittels Photometer PCP 6121 (Fa. Eppendorf).

### Zink

Serum, 5-Br-PAPS-Zinkkomplex-Methode mit Enteiweißung, Testkit LT-SYS<sup>®</sup> Zink (Fa. Labor und Technik Lehmann, Berlin), photometrischer Farbstest mittels Photometer PCP 6121 (Fa. Eppendorf).

### GSH-Px

Lithium-Heparin-Vollblut, UV-Methode nach Paglia und Valentine, Testkit Ransel (Fa. Randox, Krefeld), photometrischer Test mittels Photometer PCP 6121 (Fa. Eppendorf).

### Chlorid

Serum, coulometrische Titration mittels Chloridmeter FKGO CM 20 (Fa. Kreienbaum Neosience).

## **3.5.2 Untersuchung des Knochenmarks**

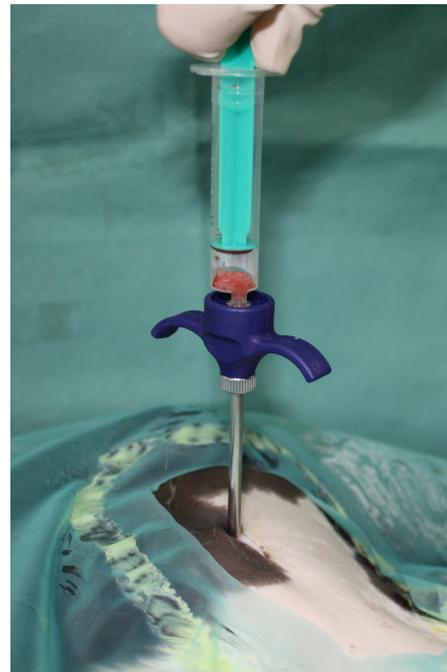
Zur zytologischen Beurteilung des Knochenmarks wurde eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt. Die Proben wurden dabei aus dem Femur entnommen, und zwar drei Stunden post natum, am dritten Lebenstag (ca. 72 Stunden post natum) und am 21. Lebenstag. Bei Tod der Kälber vor dem 21. Lebenstag wurde eine weitere Biopsie post mortem durchgeführt. Diese Eingriffe erfolgten unter Sedation mit 10 mg Diazepam, welches langsam intravenös verabreicht wurde (Diazepam-ratiopharm<sup>®</sup>, 10 mg/2 ml Injektionslösung, Fa. Ratiopharm). Zusätzlich wurde eine Infiltrationsanästhesie bis auf das Periost mit 10 ml Lidocain durchgeführt (Lidocainhydrochlorid 2 %<sup>®</sup>, 20,0 mg/ml Injektionslösung, Fa. bela-pharm, Vechta). Nach Stichinzision wurde ein ca. 0,5 cm langer Hautschnitt angelegt. Die

Biopsienadel wurde mittels eines sterilen Gummihammers bis in den Markraum des Knochens eingetrieben (Bild 2). Nach Entnahme des Mandrins wurde mittels einer Einwegspritze (B/Braun Injekt<sup>®</sup>, 5 ml, Fa. Braun, Melsungen) Knochenmark aspiriert (Bild 3). Aus dem Aspirat wurden Ausstriche für die zytologische Untersuchung angefertigt. Die Färbung (May Grünwald Giemsa) und zytologische Beurteilung der Ausstriche erfolgte im Labor der Klinik für Kleintiere (Klinische Pathophysiologie und klinische Laboratoriumsdiagnostik) der Universität Gießen. Der Hautschnitt wurde mittels eines liegenden U-Heftes verschlossen (Suprylon, metric 4<sup>®</sup>, Fa. Vömel, Kronberg) und anschließend mit einem Wundspray versorgt (Aluspray, Fa. Albrecht, Aulendorf). Nach Beendigung der Biopsie wurde die Biopsiestelle durch Auflage eines Eisbeutels 15 Minuten lang gekühlt. Bei starken Nachblutungen im Bereich der Biopsiestelle erfolgte eine Kühlung für mindestens 30 Minuten.

**Bild 2: Einbringen der Biopsienadel in den Markraum**



**Bild 3: Aspiration von Knochenmark**



### **3.5.3 Virologische Untersuchungen**

Zur Abklärung des BVD-Status der Kälber wurden präkolostrale (1. Lebensstunde) und postkolostrale (72. Lebensstunde) Blutproben an das Institut für Virologie (Veterinärmedizin) der Universität Gießen weitergeleitet. Es erfolgten Untersuchungen auf Antikörper gegen BVDV-1 mittels Serumneutralisationstest sowie auf Pestivirus mit Hilfe der Virusanzucht (Zellkultur) und Nachweis mittels Immunfluoreszenz.

### **3.5.4 Bakteriologische Untersuchungen**

Zur Abklärung des bakteriologischen Status wurden zwei steril entnommene Blutproben in Blutkulturflaschen überführt und diese in das Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Universität Gießen weitergeleitet. Die Blutentnahme erfolgte hierzu in der 24. Lebensstunde der Kälber mit einer sterilen Einmalkanüle (BD Microlance™ 3, 18 G, Fa. Becton, Dickinson & Co. Ltd) und aufgesetzter Einwegspritze (B/Braun Injekt®, 10 ml, Fa. Braun, Melsungen) an der mittels Daumen gestauten Vena jugularis. Der entsprechende Hautbezirk wurde rasiert und gereinigt sowie mehrmals desinfiziert. Die Punktionen erfolgten an zwei verschiedenen Stellen der gleichen Halsseite. Zwischen den beiden Punktionen wurde erneut desinfiziert.

### **3.5.5 Immunologische Untersuchungen**

In der 72. Lebensstunde entnommene Serumproben wurden an den Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung der Ludwig-Maximilians-Universität München weitergeleitet. Es erfolgte die Messung des Immunglobulin-G-Gehaltes mittels Sandwich-ELISA-Verfahren nach Erhard (1995).

### **3.5.6 Sektion**

Im Versuchszeitraum verendete oder getötete Kälber wurden im Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Gießen sezziert.

### 3.5.7 Klassifizierung des Schweregrades der Bovinen Neonatalen Panzytopenie

Traten bei den Kälbern Blutbildveränderungen in Form einer Thrombozytopenie (Thrombozyten > 200 G/l) und einer Leukozytopenie (Leukozyten > 4 G/l) auf, wurde der klinische Schweregrad der Bovinen Neonatalen Panzytopenie klassifiziert. Dabei wurde folgender Befundschlüssel zugrunde gelegt:

**Tab. 12: Klassifizierung des Schweregrades der Bovinen Neonatalen Panzytopenie**

Symptome	Bewertung
<ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Blutbeimengungen im Kot</li> <li>- keine Schleimhaut- und Hautblutungen</li> <li>- kein Zellschwund im Knochenmark</li> <li>- Blutungszeit &lt; 120 Sekunden</li> </ul>	subklinischer Verlauf
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ggr. Blutbeimengungen im Kot (Score 1)</li> <li>- ggr. Schleimhautblutungen (Score 1)</li> <li>- ggr. Zellschwund im Knochenmark</li> <li>- erhöhte Phagozytose von Zellen im Knochenmark</li> <li>- Blutungszeit &gt; 2 bis max. 4 Minuten</li> </ul>	milder klinischer Verlauf
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mgr. Blutbeimengungen im Kot (Score 2)</li> <li>- mgr. Schleimhautblutungen (Score 2)</li> <li>- spontane Hautblutungen</li> <li>- Zellschwund im Knochenmark</li> <li>- erhöhte Phagozytose von Zellen im Knochenmark</li> <li>- Blutungszeit &gt; 4 bis max. 8 Minuten</li> </ul>	mittelschwerer klinischer Verlauf
<ul style="list-style-type: none"> <li>- hgr. Blutbeimengungen im Kot (Score 3)</li> <li>- hgr. Schleimhautblutungen (Score 3)</li> <li>- spontane Hautblutungen</li> <li>- Panmyelophthise</li> <li>- Blutungszeit &gt; 8 Minuten</li> </ul>	schwerer klinischer Verlauf

### 3.5.8 Therapeutische Maßnahmen

Um eine Verfälschung der Blutparameter zu vermeiden, wurde auf Bluttransfusionen verzichtet. Ebenso wurden die Kälber weder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika noch mit Glukokortikoiden behandelt.

Eine Behandlung mit Antibiotika konnte nach Entnahme der Blutkultur (24. Lebensstunde) bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: Körperinnentemperatur > 39,5 °C, Bronchopneumonie, entzündliche Veränderungen an Nabel und Gelenken.

Diese Behandlung erfolgte zunächst mit 3 mg/kg Körpermasse/Tag Enrofloxacin intravenös (Enro-Sleecol<sup>®</sup>, 100 mg/ml, Fa. Albrecht). Bei ausbleibender Besserung oder Verschlechterung des Zustandes wurde die Behandlung mit 2 mg/kg Körpermasse/Tag Cefquinom intravenös (Cobactan<sup>®</sup> 4,5 %, Fa. Intervet) fortgeführt. Bei normaler Blutgerinnung (Thrombozyten > 200 G/l) konnte zur Schonung der Venen auch 1 mg/kg Körpermasse/Tag Ceftiofur subkutan (Excenel<sup>®</sup> RTU 50 mg/ml, Fa. Pfizer) verabreicht werden.

Bei supziger bis wässriger Kotkonsistenz wurden täglich zusätzlich drei mal zwei Liter einer oralen Rehydratationslösung per Nuckeleimer angeboten. Konnte der Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf mittels oraler Rehydratationslösung nicht gedeckt werden, wurden die Tiere per Dauertropfinfusion mit Elektrolyten infundiert.

Bei entzündlichen Veränderungen im Bereich der Knochenmarkbiopsiestellen wurde der Bereich mit verdünnter Jod-PVP-Lösung (Vet-Sept<sup>®</sup> Lösung Konz. 10 %, Fa. Albrecht) gespült. Anschließend wurde eine Jod-PVP-Salbe aufgetragen (Vet-Sept<sup>®</sup> Salbe 10 mg/g, Fa. Albrecht).

Dieses Tierversuchsvorhaben wurde durch das Regierungspräsidium Gießen genehmigt (Gz: V 54-19c 20-15 (1) GI 18/15-Nr. 34/2010).

## 4 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe für Biomathematik und Datenverarbeitung (Dr. K. Failing) des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen unter Verwendung des Statistikprogramms BMDP/Dynamic, Release 8.1 (Dixon, 1993).

In der beschreibenden Statistik wurden arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (s) berechnet. Bei rechtsschiefer Verteilung positiver metrischer Merkmale wurde eine logarithmische Transformation der Daten durchgeführt und die Datenbeschreibung mit Hilfe von geometrischem Mittelwert ( $\bar{x}_g$ ) und Steufaktor (SF) vorgenommen.

Zur statistischen Prüfung des Gruppeneinflusses wurde bei angenähert normalverteilten Merkmalen eine einfaktorische Varianzanalyse mit dem Programm BMDP7D durchgeführt. Die statistische Prüfung von Gruppen- und Zeiteinfluss auf Signifikanz bei den angenähert normalverteilten Merkmalen wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor „Zeit“ mit dem Programm BMDP2V durchgeführt.

Im Verlauf der Studie verendeten drei Versuchstiere an BNP (Drop-outs). Um auch diese Tiere bei den Verlaufsuntersuchungen angemessen berücksichtigen zu können, erfolgte die Datenauswertung mittels Intention-to-treat-Analyse. Wegen fehlender Werte infolge des Verendens von Studientieren während des Untersuchungszeitraums wurde der Wald-Test mittels des Programms BMDP5V durchgeführt. Um eine Verzerrung (bias) infolge des Fehlens von Messwerten zu berücksichtigen, erfolgte zusätzlich ein Auffüllen der fehlenden Messwerte mit dem letzten verfügbaren Wert (Last-Observation-Carried-Forward-Methode) und Durchführung der zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen im Faktor „Zeit“ mit dem Programm BMDP2V. Diese zwei Verfahren sollten beide zur Beurteilung der Ergebnisse herangezogen werden. Zu bedenken ist, dass der Wald-Test bei kleinen Stichprobenumfängen (wie im vorliegenden Fall) vorsichtig zu beurteilen ist. Bei der LOCF-Methode wird in Bezug auf die Drop-outs vom ungünstigsten Fall ausgegangen (Auffüllen der „schlechten“ Werte verstorbener Tiere bis zum Studienende), was zu einer geringen Varianz der Werte bei diesen Tieren führt. Die Anwendung zweier Verfahren sollte also als Ergebnisbestätigung dienen und eine kritische Hinterfragung der Ergebnisse ermöglichen.

Die statistische Prüfung von Gruppen- und Zeiteinfluss auf Signifikanz bei den ordinalen Variablen erfolgte explorativ. Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit

Messwiederholungen im Faktor „Zeit“ (Wald-Test wegen fehlender Werte) mit dem Programm BMDP5V durchgeführt. Auch hier wurde zusätzlich die LOCF-Methode mit dem Programm BMDP2V durchgeführt.

Bei den ordinalskalierten Merkmalen kam beim Gruppenvergleich der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zur Anwendung, unter Verwendung des Programmes BMDP3S. Beim Vergleich zweier Gruppen wurde der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit dem Programm „StatXact“ durchgeführt.

Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  zugrunde gelegt. Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Angaben zu den in die Studie aufgenommenen Kälbern

Die Versuchsgruppe bestand aus fünf weiblichen und fünf männlichen Kälbern. Bis auf ein Vatertier (Norwegisches Rotvieh) gehörten alle Väter der Rasse „Deutsche Holsteins“ an (davon fünf Schwarzbunte und drei Rotbunte). Das Geburtsgewicht lag zwischen 32 kg und 63 kg ( $\bar{x} = 48,9$  kg). Alle Kälber der Versuchsgruppe erhielten acht Punkte nach den Bewertungskriterien des modifizierten APGAR-Schemas (Bostedt, 1990) und wurden somit als „vitale Neonaten“ eingestuft (6-8 Punkte „vitaler Neonat“). Drei der zehn Kälber starben im Verlauf der Studie. Versuchskalb #2 am zehnten Lebenstag, Versuchskalb #4 am zwölften Lebenstag und Versuchskalb #8 am 14. Lebenstag (Tab. 13).

Die Kontrollgruppe bestand aus drei weiblichen und zwei männlichen Kälbern. Die Vatertiere gehörten alle der Rasse „Deutsche Holsteins“ an (davon drei Schwarzbunte und zwei Rotbunte). Das Geburtsgewicht lag zwischen 27 kg und 50 kg ( $\bar{x} = 43,4$  kg). Vier der Kälber erhielten acht Punkte und ein Kalb erhielt sieben Punkte nach den Bewertungskriterien des APGAR-Schemas (Bostedt, 1990) und wurden somit als „vitale Neonaten“ eingestuft (6-8 Punkte „vitaler Neonat“). Kein Kalb der Kontrollgruppe starb im Verlauf der Studie (Tab. 14).

**Tab. 13: Angaben zu den in die Studie aufgenommenen Versuchskälbern**

Tier #	Mutter	Rasse des Vaters	Geschlecht	Geburtsgewicht	Punkte APGAR-Schema <sup>a</sup>	infolge BNP verendet, Lebenstag
Versuchskalb #1	Versuchkuh #1	Norwegisches Rotvieh	W	32 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Versuchskalb #2	Versuchkuh #2	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	M	55 kg	8 <sup>b</sup>	ja, 10. Lebenstag

Tier #	Mutter	Rasse des Vaters	Geschlecht	Geburts- gewicht	Punkte APGAR- Schema <sup>a</sup>	infolge BNP verendet, Lebenstag
Versuchskalb #3	Versuchskuh #3	Deutsche Holsteins, rotbunt	M	57 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Versuchskalb #4	Versuchskuh #4	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	M	63 kg	8 <sup>b</sup>	ja, 12. Lebenstag
Versuchskalb #5a	Versuchskuh #5	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	W	35 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Versuchskalb #5b	Versuchskuh #5	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	M	41 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Versuchskalb #6	Versuchskuh #6	Deutsche Holstein, rotbunt	M	60 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Versuchskalb #7	Versuchskuh #7	Deutsche Holsteins, rotbunt	W	48 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Versuchskalb #8	Versuchskuh #8	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	W	52 kg	8 <sup>b</sup>	ja, 14. Lebenstag
Versuchskalb #9	Versuchskuh #3	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	W	46 kg	8 <sup>b</sup>	nein

<sup>a</sup> modifiziertes APGAR-Schema (Bostedt, 1990)

<sup>b</sup> 6-8 Punkte „vitaler Neonat“

**Tab. 14: Angaben zu den in die Studie aufgenommenen Kontrollkälbern**

Tier #	Mutter	Rasse des Vaters	Geschlecht	Geburtsgewicht	Punkte APGAR-Schema <sup>a</sup>	infolge BNP verendet, Lebenstag
Kontrollkalb #1	Kontrollkuh #1	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	W	27 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Kontrollkalb #2	Kontrollkuh #2	Deutsche Holsteins, rotbunt	M	47 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Kontrollkalb #3	Kontrollkuh #3	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	M	50 kg	8 <sup>b</sup>	nein
Kontrollkalb #4	Kontrollkuh #4	Deutsche Holsteins, rotbunt	W	46 kg	7 <sup>b</sup>	nein
Kontrollkalb #5	Kontrollkuh #5	Deutsche Holsteins, schwarzbunt	W	47 kg	8 <sup>b</sup>	nein

<sup>a</sup> modifiziertes APGAR-Schema (Bostedt, 1990)

<sup>b</sup> 6-8 Punkte „vitaler Neonat“

## **5.2 Erfüllung der Abbruchkriterien**

Versuchskalb #8 verweigerte ab dem 13. Lebenstag an zwei nachfolgenden Tränketerminen die Tränkeaufnahme komplett. Zudem zeigte es am 14. Lebenstag einen Verlust der Stehfähigkeit. Aufgrund dieser Befunde erfolgte die Euthanasie durch intravenöse Injektion von Pentobarbital (Release<sup>®</sup>, Fa. WDT).

## **5.3 Reaktion der Kälber auf die Kolostrumaufnahme**

Ein Kalb der Versuchsgruppe (Versuchskalb #3) zeigte unmittelbar nach der Kolostrumaufnahme eine pumpende Atmung mit unruhigem Verhalten („deutliche Reaktion“, Score-Wert 2; Tab. 5). Dieser Zustand hielt für etwa vier Stunden an.

## **5.4 Ergebnisse der klinischen Untersuchung**

### **5.4.1 Entwicklung des Appetits**

Der Appetit wurde bei der morgendlichen Tränkeaufnahme beurteilt. Mäßiger Appetit wurde bei den Versuchskälbern #4 (am 11. Lebenstag), #5b (am 2. Lebenstag) und #9 (am 2. Lebenstag) sowie bei den Kontrollkälbern #2 (am 2., 8. und 10. Lebenstag), #3 (am 6. und 8. Lebenstag) und #4 (am 10. Lebenstag) festgestellt. Schlechter Appetit mit völliger Verweigerung der Tränkeaufnahme wurde bei Versuchskalb #8 (14. Lebenstag) festgestellt. Kontrollkalb #2 zeigte am 9. und 13. Lebenstag einen schlechten Appetit mit der Aufnahme von einem bis einem halben Liter Milch pro Mahlzeit. Außer in den genannten Fällen war der Appetit der Kälber stets gut.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,1282$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0255$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0071$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode (LOCF-Methode) bestätigt werden.

### **5.4.2 Entwicklung des Allgemeinbefindens**

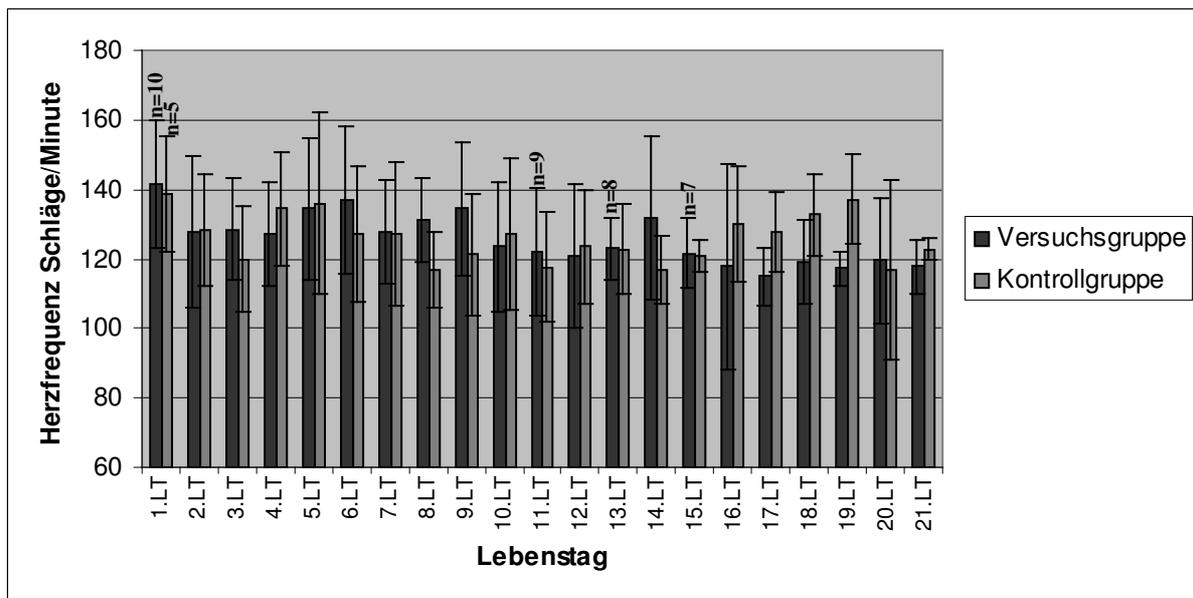
Das Allgemeinbefinden wurde täglich bei der morgendlichen Untersuchung anhand von Aktivität, Verhalten und Appetit beurteilt. Die Versuchskälber #1, #5a, #5b, #6, #7 und #9 zeigten über den gesamten Verlauf der Studie ein gutes Allgemeinbefinden. Bei Versuchskalb #2 war das Allgemeinbefinden bis zum neunten Lebenstag gut. Nachfolgend kam es zu einer rapiden Verschlechterung mit deutlich reduziertem Allgemeinbefinden. Das Tier wurde apathisch und es kam zum Festliegen, bevor es am zehnten Lebenstag verendete. Versuchskalb #3 zeigte vom achten bis zum 14. Lebenstag ein leicht reduziertes Allgemeinbefinden. Versuchskalb #4 zeigte ab dem achten Lebenstag ein leicht und am zwölften Lebenstag ein deutlich reduziertes Allgemeinbefinden, bevor es am zwölften Lebenstag verendete. Versuchskalb #8 zeigte ab dem zwölften Lebenstag ein leicht und am 14. Lebenstag ein deutlich reduziertes Allgemeinbefinden. Es verweigerte die Tränkeaufnahme und kam zum Festliegen, bevor es am 14. Lebenstag euthanasiert wurde.

Die Kontrollkälber zeigten über den gesamten Verlauf der Studie ein gutes Allgemeinbefinden.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,1413$ ). Ebenso ergab ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,1172$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,1743$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

### **5.4.3 Entwicklung der Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz wurde täglich auskultatorisch bestimmt und lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe häufig über dem Referenzbereich (90-110 Schläge/Minute). Die höchsten Werte in der Versuchsgruppe wurden in der ersten Lebensstunde gemessen ( $141 \pm 18$  Schläge/Minute). In der Kontrollgruppe wurden die höchsten Werte ebenfalls in der ersten Lebensstunde gemessen ( $138 \pm 16$  Schläge/Minute). Wie Abb. 1 veranschaulicht, lag die Herzschlagfrequenz beider Studiengruppen im gesamten Untersuchungszeitraum auf einem ähnlichen Niveau. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich daher als nicht signifikant ( $p = 0,888$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,012$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,1213$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Mittels LOCF-Methode konnte der signifikante Unterschied bezüglich der Beprobungszeitpunkte nicht bestätigt werden ( $p = 0,1163$ ).



**Abb. 1: Entwicklung der Herzfrequenz (Schläge/Minute) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ). Die ursprüngliche Tierzahl der jeweiligen Gruppe sowie Veränderungen in der Anzahl der Tiere werden als „n“ angegeben.**

#### 5.4.4 Befunde der Herzauskultation

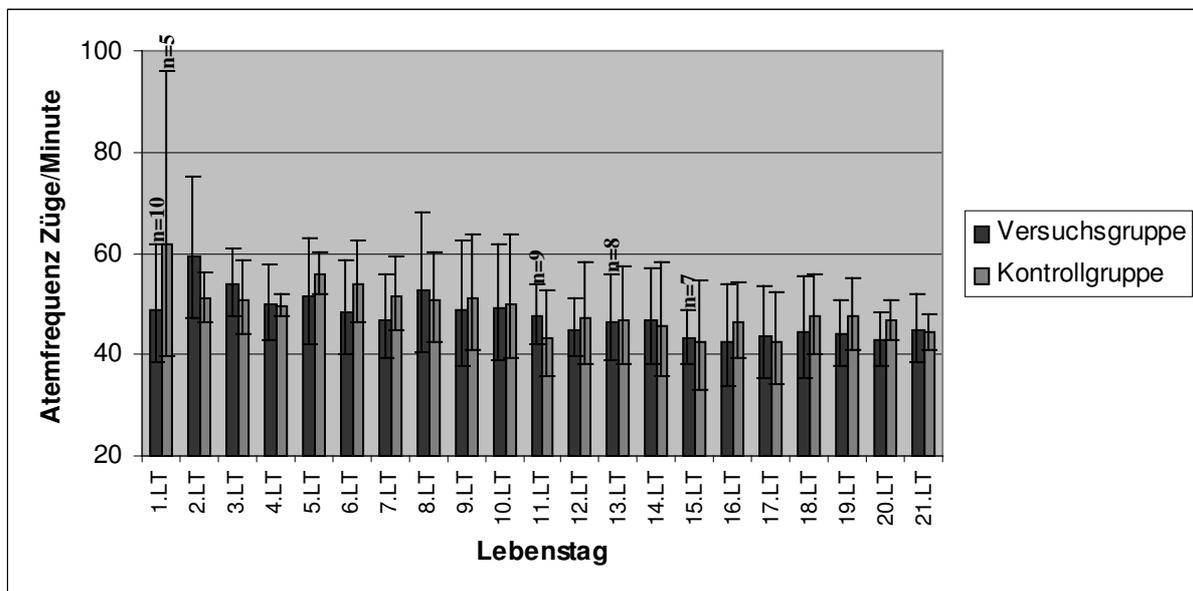
Bei der täglichen Herzauskultation wurden bei den Versuchskälbern #3, #4, und #8 besondere Befunde erhoben. Bei Versuchskalb #3 fiel ab dem zehnten Lebenstag und bei Versuchskalb #4 ab dem achten Lebenstag ein pochender Herzschlag auf, zeitweise war zudem bei beiden Kälbern ein Nebengeräusch hörbar. Versuchskalb #8 zeigte ab dem achten Lebenstag einen pochenden Herzschlag und am 14. Lebenstag war zusätzlich ein Nebengeräusch hörbar.

Bei allen anderen Kälbern wurden keine besonderen Befunde erhoben.

#### 5.4.5 Entwicklung der Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde täglich auskultatorisch bestimmt und lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe häufig über dem Referenzbereich (30-45 Züge/Minute). In der Versuchsgruppe wurden die höchsten Werte mit 59 Zügen/Minute ( $\bar{x}_g$ ; SF 1) am zweiten Lebenstag gemessen. In der Kontrollgruppe wurden die höchsten Werte in der ersten Lebensstunde gemessen und lagen bei 61 Zügen/Minute ( $\bar{x}_g$ ; SF 1). Wie Abb. 2

veranschaulicht, lag auch die Atemfrequenz in beiden Studiengruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum auf einem ähnlichen Niveau. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich daher ebenfalls als nicht signifikant ( $p = 0,898$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = <0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,068$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.



**Abb. 2: Entwicklung der Atemfrequenz (Züge/Minute) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_g$ ; SF) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

#### 5.4.6 Befunde der Lungenauskultation

Die Lungen wurden täglich auskultatorisch beurteilt. Bei den Versuchskälbern #1, #2, #3, 5a, #5b, #6, #8 und #9 wurden über den Verlauf des Untersuchungszeitraums vereinzelt geringgradig verschärfte Atemgeräusche festgestellt. Versuchskalb #6 zeigte zudem am 15. Lebenstag eine mittelgradige Verschärfung der Atemgeräusche. Ebenso wurden bei den Kontrollkälbern #1, #2 und #5 vereinzelt geringgradig verschärfte Atemgeräusche festgestellt. Atemnebengeräusche traten in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt auf.

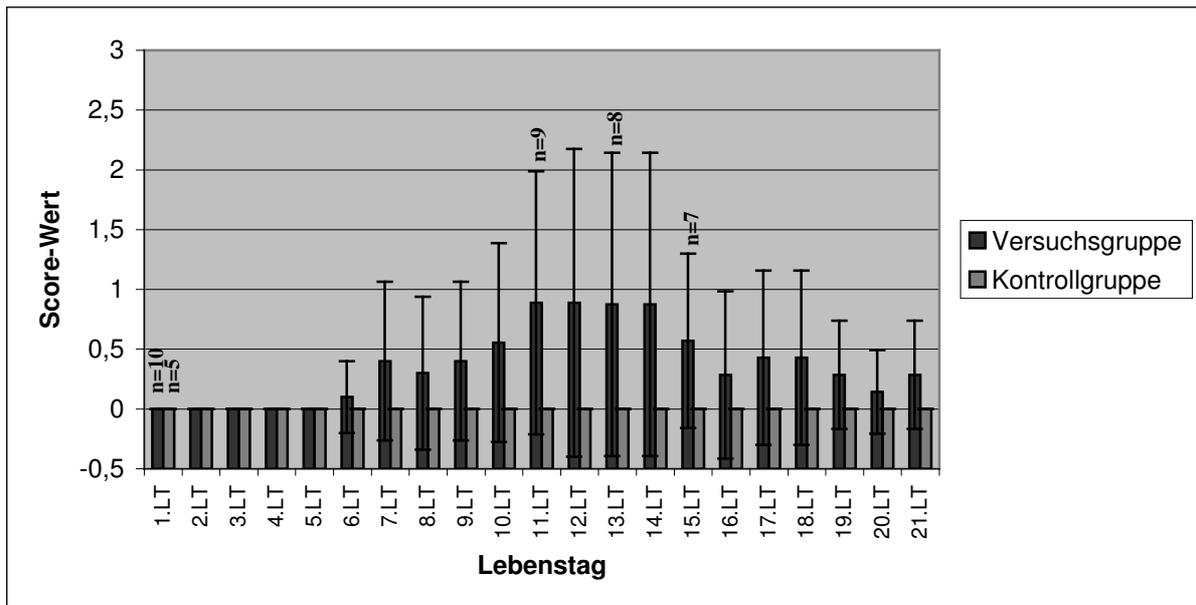
Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,5171$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der

Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0017$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,7702$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

#### **5.4.7 Entwicklung der Schleimhautfarbe**

Die Schleimhautfarbe wurde täglich beurteilt und die erhobenen Befunde wurden gemäß dem Befundschlüssel aus Tab. 6 in Score-Werte übertragen. In der Versuchsgruppe wurde ab dem sechsten Lebenstag bis zum Ende des Untersuchungszeitraums eine blasse Schleimhautfärbung festgestellt, die höchsten Score-Werte wurden dabei vom elften bis zum 14. Lebenstag ermittelt. Porzellanfarbene bis weiße Schleimhäute (Score-Wert 3) wurden dabei bei den Versuchskälbern #3 (7. bis 18. Lebenstag), #4 (10. bis 12. Lebenstag) und #8 (11. bis 14. Lebenstag) beobachtet. In der Kontrollgruppe zeigten alle Tiere über den Verlauf der Studie eine physiologische Schleimhautfarbe („blassrosa“, Score-Wert 0) (Abb. 3).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als signifikant ( $p = 0,0445$ ). Ebenso ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,016$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,016$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Bei der LOCF-Methode erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als nicht signifikant ( $p = 0,0873$ ). Die signifikanten Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0081$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0081$ ) wurden bestätigt.



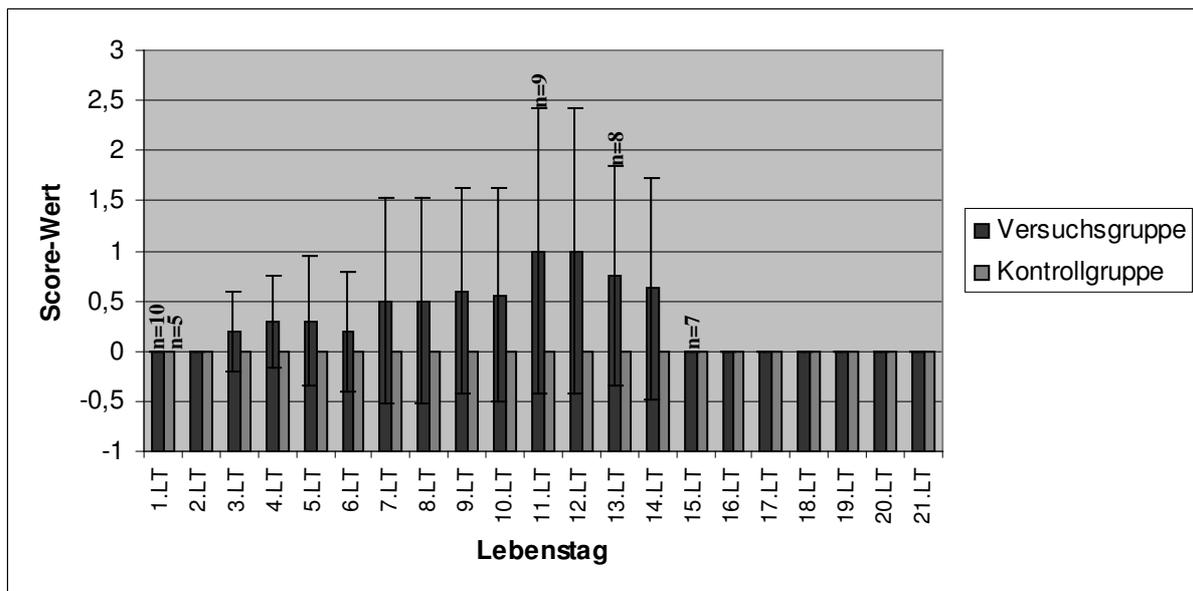
**Abb. 3: Entwicklung der Schleimhautfarbe (in Score-Werten) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

#### 5.4.8 Entwicklung der Schleimhautblutungen

Die Schleimhäute wurden täglich auf das Auftreten von Blutungen untersucht und die erhobenen Befunde gemäß dem Befundschlüssel aus Tab. 7 in Score-Werte übertragen. Schleimhautblutungen wurden in der Versuchsgruppe vom dritten bis zum 14. Lebenstag beobachtet; die höchsten Score-Werte wurden am dabei am 11. und 12. Lebenstag ermittelt. In der Kontrollgruppe wurden keine Schleimhautblutungen beobachtet („physiologisch“, Score-Wert 0) (Abb. 4).

Bei den Versuchskälbern #5a, #5b, #7 und #9 wurden keine Schleimhautblutungen beobachtet. Bei Versuchskalb #1 traten am vierten und fünften Lebenstag geringgradige Schleimhautblutungen auf. Versuchskalb #2 zeigte vom dritten bis zum sechsten Lebenstag geringgradige und vom siebten Lebenstag bis zum Tod des Tieres (10. Lebenstag) mittelgradige Schleimhautblutungen. Bei Versuchskalb #3 wurden ab dem vierten Lebenstag kontinuierlich zunehmende Schleimhautblutungen beobachtet, die vom zwölften bis zum 17. Lebenstag als hochgradig bewertet wurden. Bei Versuchskalb #4 wurden ab dem neunten Lebenstag kontinuierlich zunehmende Schleimhautblutungen beobachtet, die am elften und zwölften Lebenstag (Tod des Tieres am 12. Lebenstag) als hochgradig bewertet wurden. Versuchskalb #6 zeigte am 13. und 14. Lebenstag mittelgradige Schleimhautblutungen. Versuchskalb #8 zeigte bis zum zehnten Lebenstag keine Schleimhautblutungen. Vom elften Lebenstag bis zu Tod des Tieres (14. Lebenstag) wurden hochgradige Schleimhautblutungen beobachtet.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als knapp nicht signifikant ( $p = 0,0509$ ). Ebenso ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,2442$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,2442$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.



**Abb. 4: Entwicklung von Schleimhautblutungen (in Score-Werten) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

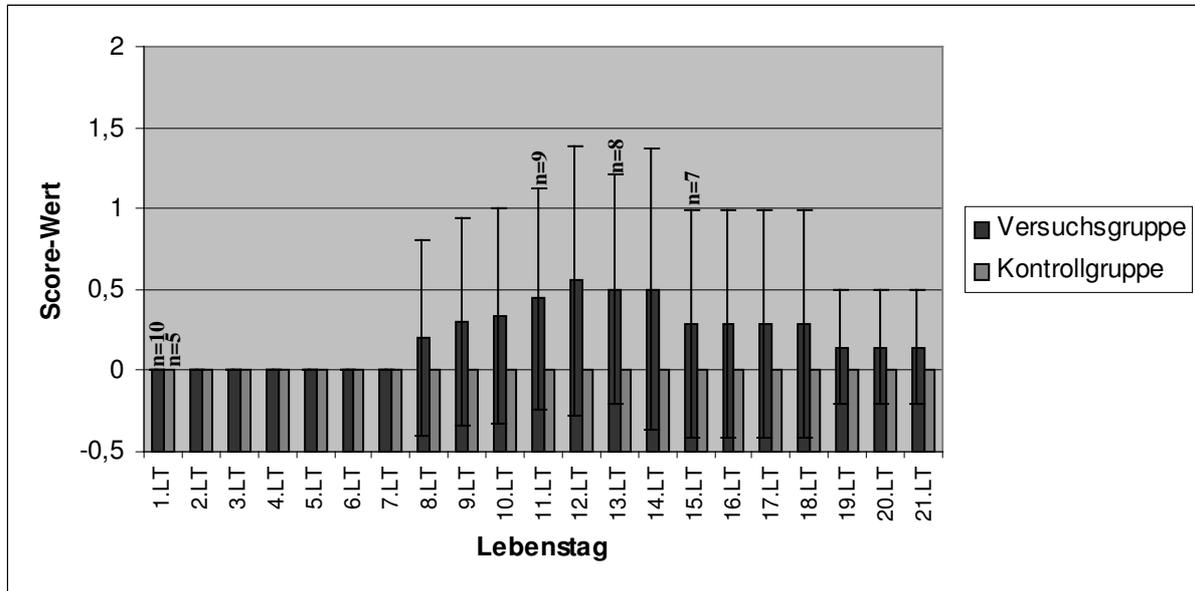
#### 5.4.9 Entwicklung der kapillären Rückfüllzeit

Die kapilläre Rückfüllzeit wurde täglich beurteilt und die erhobenen Befunde wurden gemäß dem Befundschlüssel aus Tab. 8 in Score-Werte übertragen. In der Versuchsgruppe wurde ab dem achten Lebenstag eine verlängerte kapilläre Rückfüllzeit beobachtet. Der höchste Score-Wert wurde am zwölften Lebenstag ermittelt. In der Kontrollgruppe wurden keine besonderen Befunde erhoben („physiologisch“, Score-Wert 0) (Abb. 5).

Bei den Versuchskälbern #1, #2, #5a, #5b, #7 und #9 wurde die kapilläre Rückfüllzeit über den Verlauf der Studie als physiologisch bewertet. Versuchskalb #3 zeigte ab dem achten Lebenstag bis zum Ende der Studie eine verlängerte bis deutlich verlängerte kapilläre Rückfüllzeit. Versuchskalb #4 zeigte ab dem neunten Lebenstag eine verlängerte kapilläre Rückfüllzeit. Am zwölften Lebenstag (Todesstag) war die kapilläre Rückfüllzeit deutlich verlängert. Versuchskalb #6 zeigte am 13. Lebenstag einmalig eine verlängerte kapilläre Rückfüllzeit. Bei Versuchskalb #8 war die kapilläre Rückfüllzeit vom elften Lebenstag bis zum Tod des Tieres (14. Lebenstag) deutlich verlängert.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,1248$ ). Ebenso ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,1636$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe

( $p = 0,1636$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.



**Abb. 5: Entwicklung der kapillären Rückfüllzeit (in Score-Werten) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

#### 5.4.10 Beurteilung der Episkleralgefäße (ESG)

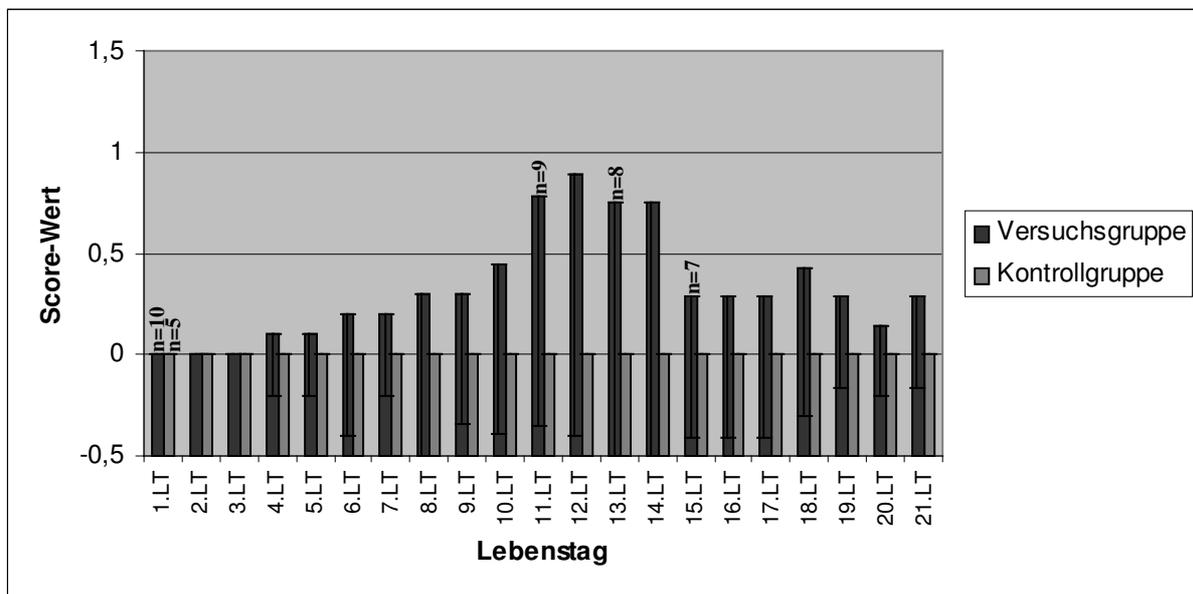
Die ESG wurden täglich auf Färbung, Füllung und Abgrenzbarkeit geprüft und die erhobenen Befunde gemäß dem Befundschlüssel aus Tab. 9 in Score-Werte übertragen.

In der Versuchsgruppe wurde ab dem vierten Lebenstag ein Verlust von Färbung, Füllung und Abgrenzbarkeit der ESG beobachtet, der höchste Score-Wert wurde dabei am zwölften Lebenstag ermittelt. In der Kontrollgruppe wurden keine besonderen Befunde erhoben („physiologisch“, Score-Wert 0) (Abb. 6).

Bei den Versuchskälbern #5b, #6, #7 und #9 wurden keine besonderen Befunde erhoben. Versuchskalb #1 zeigte am vierten Lebenstag einmalig leicht blasse ESG. Versuchskalb #2 zeigte am neunten Lebenstag einmalig leicht blasse ESG. Bei Versuchskalb #3 wurden vom achten Lebenstag bis zum Studienende leicht blasse bis blasse ESG beobachtet. Versuchskalb #4 zeigte ab dem zehnten Lebenstag blasse ESG und zehnten Lebenstag (Todestag) hochgradig blasse ESG. Bei Versuchskalb #5a wurden vom 18. Lebenstag bis zum

Studierende leicht blasse ESG beobachtet. Bei Versuchskalb #8 wurden vom elften Lebenstag bis zum Tod des Tieres (14. Lebenstag) mittelgradig blasse ESG beobachtet.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,0957$ ). Ebenso ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,215$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,215$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.



**Abb. 6: Entwicklung der Episkleralgefäße (in Score-Werten) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

#### **5.4.11 Entwicklung der Bauchdeckenspannung**

Besondere Befunde wurden bei den Versuchskälbern #4, #6 und #8, sowie bei Kontrollkalb #4 erhoben. Versuchskalb #4 zeigte am zwölften Lebenstag geringgradig gespannte Bauchdecken. Bei Versuchskalb #6 waren die Bauchdecken am 16. und 17. Lebenstag mittelgradig und am 18. Lebenstag geringgradig gespannt. Versuchskalb #8 (13. Lebenstag) und Kontrollkalb #4 (10. Lebenstag) zeigten zu einem Untersuchungszeitpunkt geringgradig gespannte Bauchdecken. Bei den anderen Kälbern stellte sich die Bauchdeckenspannung über den Verlauf der Studie stets physiologisch dar.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,2677$ ). Ebenso ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,6139$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,3909$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

#### **5.4.12 Befunde der Perkussions- und Schwingauskultation**

Bei der Perkussions- und Schwingauskultation wurden keine besonderen Befunde erhoben.

#### **5.4.13 Befunde der PansenauskuItation**

Bei der PansenauskuItation wurden keine besonderen Befunde erhoben.

#### **5.4.14 Entwicklung der Kotkonsistenz**

Eine dünnbreiige oder suppige Kotkonsistenz wurde im Verlauf der Studie bei den Versuchskälbern #2, #3, #4, #5a, #5b, #6 und #8 sowie bei den Kontrollkälbern #2, #3 und #4 festgestellt. Zudem wiesen Versuchskalb #3 am 17. Lebenstag und Kontrollkalb #3 am neunten und zehnten Lebenstag eine wässrige Kotkonsistenz auf. Die Versuchskälber #1, #7 und #9, sowie die Kontrollkälber #1 und #5 wiesen über den gesamten Verlauf der Studie eine physiologische Kotkonsistenz auf (dickbreiige bis pastöse Kotkonsistenz).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,3379$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

#### **5.4.15 Entwicklung der Kotfarbe**

Besondere Befunde wurden bei den Versuchskälbern #2, #3, #4 und #8 erhoben. Bei Versuchskalb #2 wurde am neunten Lebenstag eine rot-schwarze Kotfarbe festgestellt. Versuchskalb #3 setzte am fünften und sechsten Lebenstag rot-schwarzen und am neunten und zehnten Lebenstag roten Kot ab. Bei Versuchskalb #4 wurde am achten und neunten Lebenstag eine rot-schwarze Kotfarbe festgestellt und Versuchskalb #8 setzte vom elften bis zu 13. Lebenstag rot-schwarzen und am 14. Lebenstag roten Kot ab.

#### 5.4.16 Auftreten von Blutbeimengungen im Kot

Der Kot wurde täglich auf Blutbeimengungen untersucht und die erhobenen Befunde gemäß dem Befundschlüssel aus Tab. 10 in Score-Werte übertragen.

In der Versuchsgruppe wurden vom zweiten bis zum 14. Lebenstag Blutbeimengungen im Kot beobachtet. Der höchste Score-Wert wurde am neunten Lebenstag ermittelt. In der Kontrollgruppe wurden am 3., 7., 9., 13. und 14. Lebenstag Blutbeimengungen im Kot beobachtet. Diese wurden bei Kontrollkalb #2 und einmalig bei Kontrollkalb #4 beobachtet und stets als geringgradig bewertet. Der höchste Score-Wert in der Kontrollgruppe wurde am dritten Lebenstag ermittelt (Abb. 7). Der Verlauf bei den einzelnen Tieren ist Tabelle 15 zu entnehmen.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,078$ ). Ebenso ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0531$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,1201$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

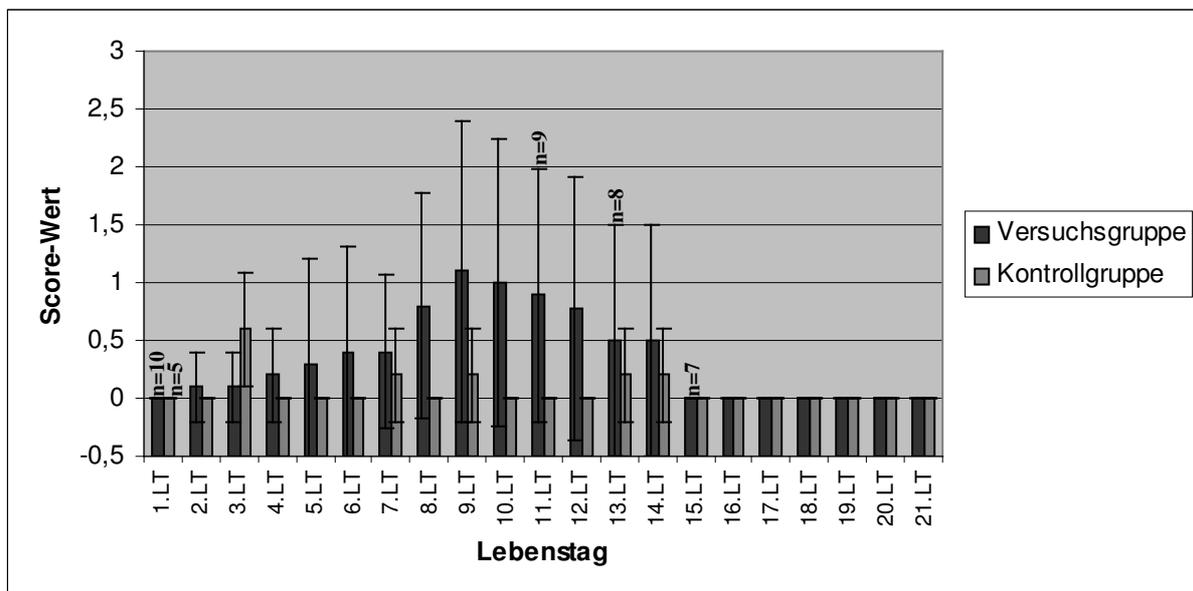


Abb. 7: Blutbeimengungen im Kot (in Score-Werten) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

**Tabelle 15: Übersicht über die Blutbeimengungen im Kot der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) in Score-  
Werten**

Tier#	1. LT	2. LT	3. LT	4. LT	5. LT	6. LT	7. LT	8. LT	9. LT	10. LT	11. LT	12. LT	13. LT	14. LT	15. LT	16. LT	17. LT	18. LT	19. LT	20. LT	21. LT	
#1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#2	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
#3	0	0	0	1	3	3	2	2	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#4	0	1	0	0	0	0	0	3	3	3	2	2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
#5a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#5b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
#7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#8	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3	3	3	3	*	*	*	*	*	*	*	*
#9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
#3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 5.4.17 Körperinnentemperatur

Die Körperinnentemperatur lag über den Verlauf der Studie in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe auf einem ähnlichen Niveau (Abb. 8).

Temperaturen über 39,5 °C wurden bei den Versuchskälbern #2, #3, #4, #5b, #6 und #7 sowie bei den Kontrollkälbern #1, #2, #3, und #4 gemessen. Dabei lagen die Temperaturen von Versuchskalb # 3, #4 und #6, sowie die Temperatur von Kontrollkalb #3 über 40 °C.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,7911$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0003$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich als nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,2798$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

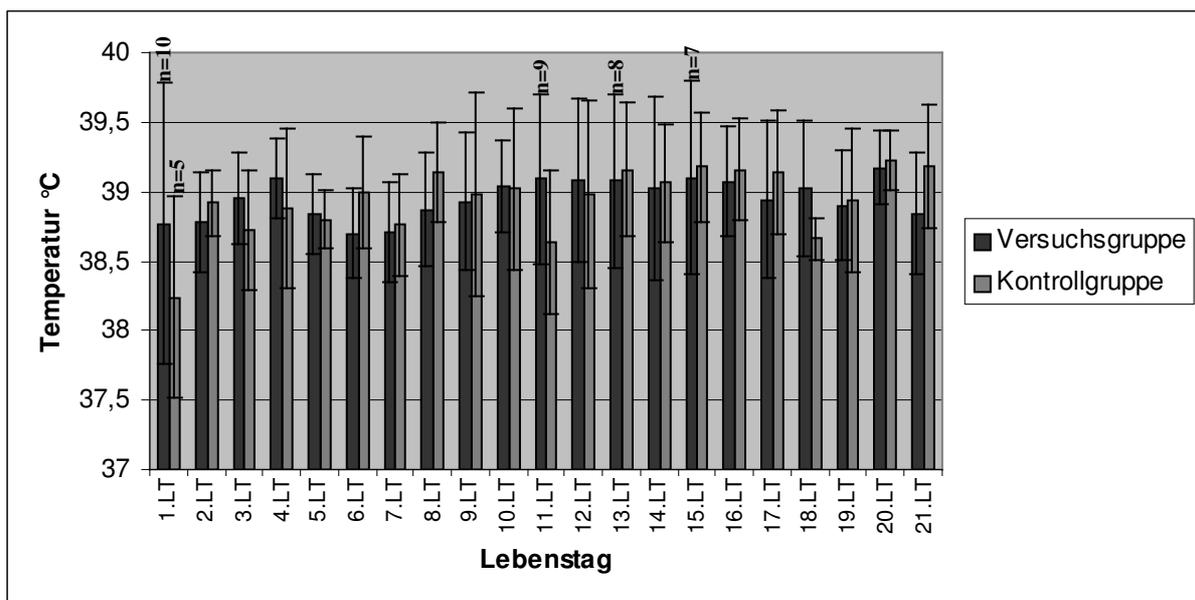


Abb. 8: Entwicklung der Körperinnentemperatur (°C) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

#### **5.4.18 Entwicklung der Harnfarbe**

Bezüglich der Harnfarbe wurden bei den Versuchskälbern #4 und #8 besondere Befunde erhoben. Versuchskalb # 4 zeigte am zwölften Lebenstag eine orange-rote Färbung des Harns. Versuchskalb #8 zeigte am zwölften Lebenstag eine orange-rote, sowie am 13. und 14. Lebenstag eine rote Färbung des Harns.

Bei allen anderen Kälbern stellte sich die Harnfarbe stets physiologisch dar (gelb).

#### **5.4.19 Entwicklung der Harntransparenz**

Besondere Befunde wurden bei den Versuchskälbern #1 und #4, sowie bei den Kontrollkälbern #1 und #2 erhoben. Bei Versuchskalb #1 stellte sich der Harn vom 13. bis 17. Lebenstag und bei Versuchskalb #4 am zwölften Lebenstag geringgradig trüb dar. Bei Kontrollkalb #1 (21. Lebenstag) und bei Kontrollkalb #2 (5. Lebenstag) wurde zu einem Untersuchungszeitpunkt eine geringgradige Trübung des Harns festgestellt. Bei allen anderen Kälbern war die Harntransparenz stets physiologisch (klar).

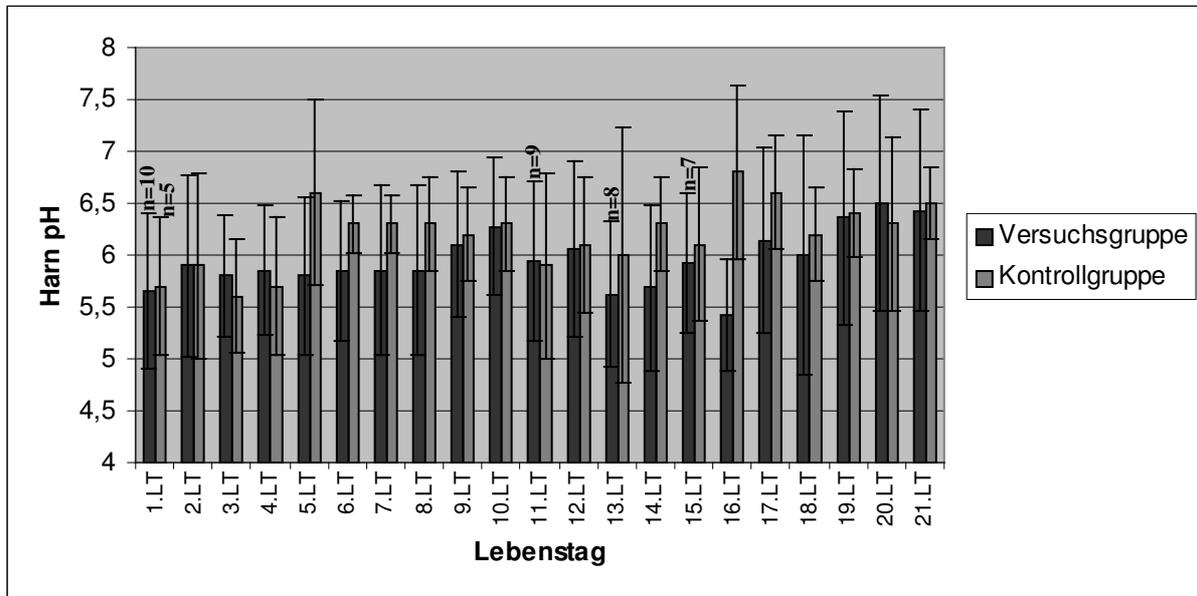
Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,5524$ ). Ebenso ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,5841$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,1444$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant.

#### **5.4.20 Verlauf des Harn-pH**

In der Versuchsgruppe wurde ein Harn-pH von 5,65 bis 6,5 gemessen. In der Kontrollgruppe lagen die Werte zwischen 5,6 und 6,6 (Abb. 9).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,2916$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0071$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,2397$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Bei der LOCF-Methode erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden

Gruppen ( $p = 0,1509$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,4125$ ) ebenfalls als nicht signifikant. Der signifikante Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte wurde nicht bestätigt ( $p = 0,3749$ ).

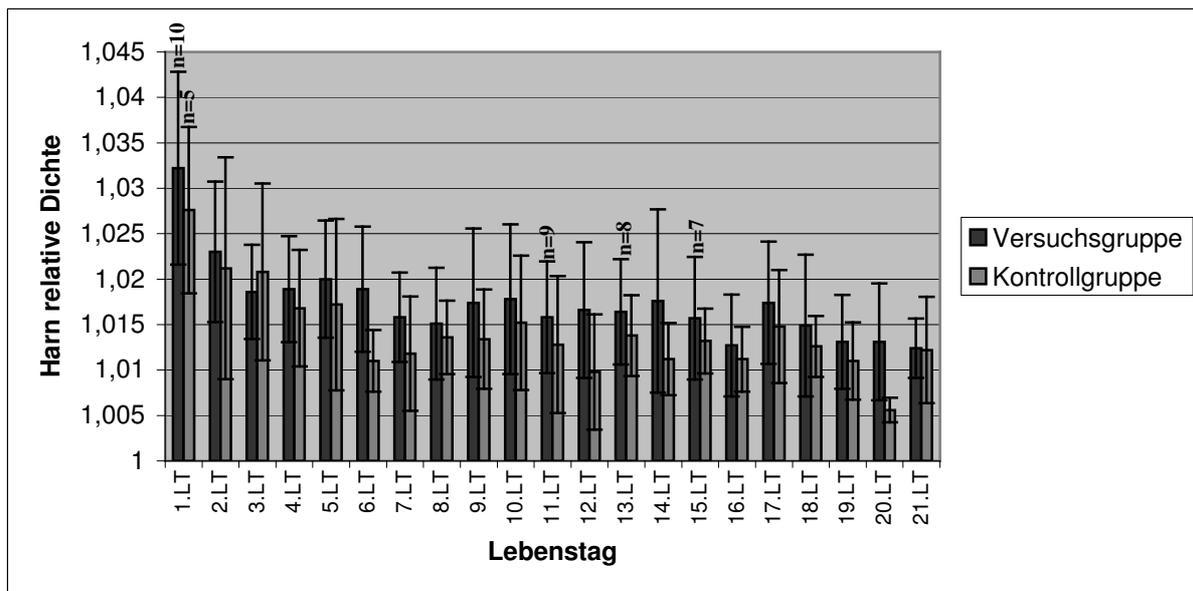


**Abb. 9: Entwicklung des Harn-pH in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

#### 5.4.21 Entwicklung der relativen Harndichte

Die relative Dichte des Harns lag in der Versuchsgruppe während des gesamten Verlaufs der Studie über dem Referenzbereich (1,008-1,012). Die höchsten Werte wurden dabei in der ersten Lebensstunde gemessen ( $1,032 \pm 10$ ). In der Kontrollgruppe lagen ebenfalls häufig Werte über dem Referenzbereich. Die höchsten Werte wurden in der ersten Lebensstunde ermittelt ( $1,027 \pm 9$ ) (Abb. 10).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,0508$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,9401$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.



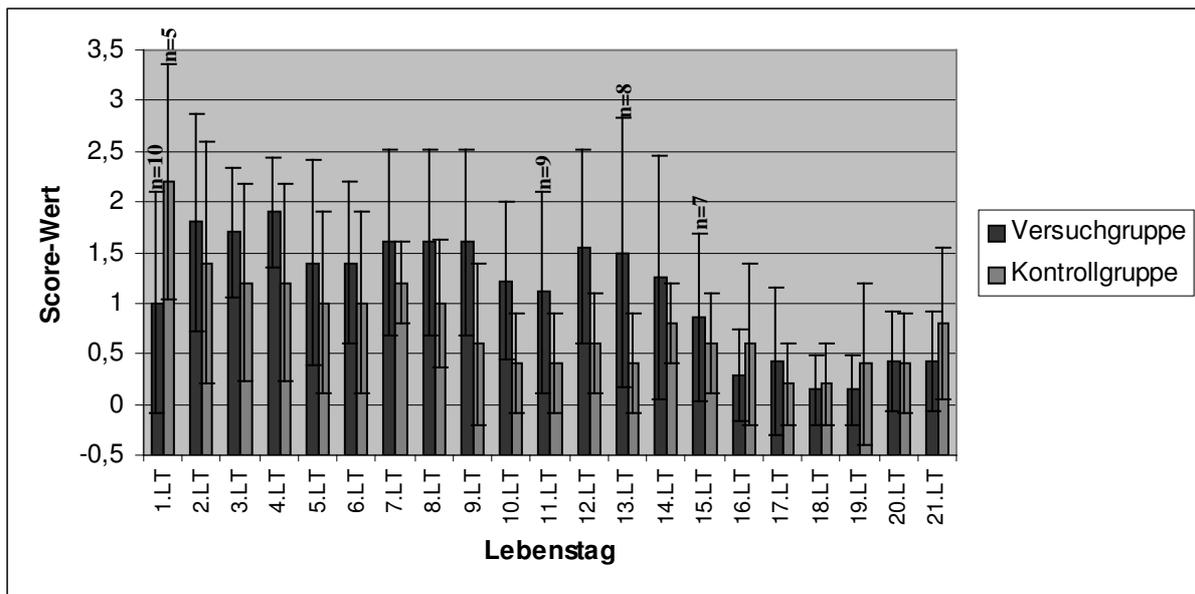
**Abb. 10: Entwicklung der relativen Dichte des Harns in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

#### 5.4.22 Auftreten von Blutbeimengungen im Harn

Der Harn wurde täglich mittels eines Teststreifens (CombiScreen 9 PLUS, Fa. Analyticon, Lichtenfels) auf Blutbeimengungen untersucht und die erhobenen Befunde gemäß dem Befundschlüssel aus Tab. 11 in Score-Werte übertragen.

In der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe wurden über den gesamten Verlauf der Studie Blutbeimengungen im Harn beobachtet. Der höchste Score-Wert wurde in der Versuchsgruppe am vierten Lebenstag und in der Kontrollgruppe in der ersten Lebensstunde ermittelt. Am ersten und am 21. Lebenstag lag der Score-Wert der Kontrollgruppe über dem der Versuchsgruppe. Zu den anderen Untersuchungszeitpunkten lag der Score-Wert der Versuchsgruppe stets über dem der Kontrollgruppe (Abb. 11).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,0836$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0443$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Bei der LOCF-Methode erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ebenfalls als nicht signifikant ( $p = 0,0995$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe wurde der signifikante Unterschied bestätigt ( $p = 0,0428$ ). Der signifikante Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte wurde nicht bestätigt ( $p = 0,2963$ ).



**Abb. 11: Blutbeimengungen im Harn (in Score-Werten) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

#### 5.4.23 Befunde der Nabeluntersuchung

Der Nabel wurde täglich palpatorisch auf etwaige Umfangsvermehrungen und entzündliche Veränderungen untersucht.

Bei Versuchskalb #2 erschien der äußere Nabel vom zweiten bis zum fünften Lebenstag geschwollen und geringgradig schmerzhaft. Bei Versuchskalb #7 erschien der äußere Nabel ab dem zweiten Lebenstag geschwollen und geringgradig schmerzhaft. Ab dem 17. Lebenstag wurde zudem eine geringgradige eitrig-sekretorische Sekretion beobachtet. Die Versuchskälber #5a und #5b wiesen beide einen Nabelbruch auf (Durchmesser der Bruchpforte ca. 2 cm, der Bruchinhalt war stets weich und reponierbar).

Bei den anderen Kälbern wurden keine besonderen Befunde erhoben.

#### 5.4.24 Auftreten von spontanen Hautblutungen

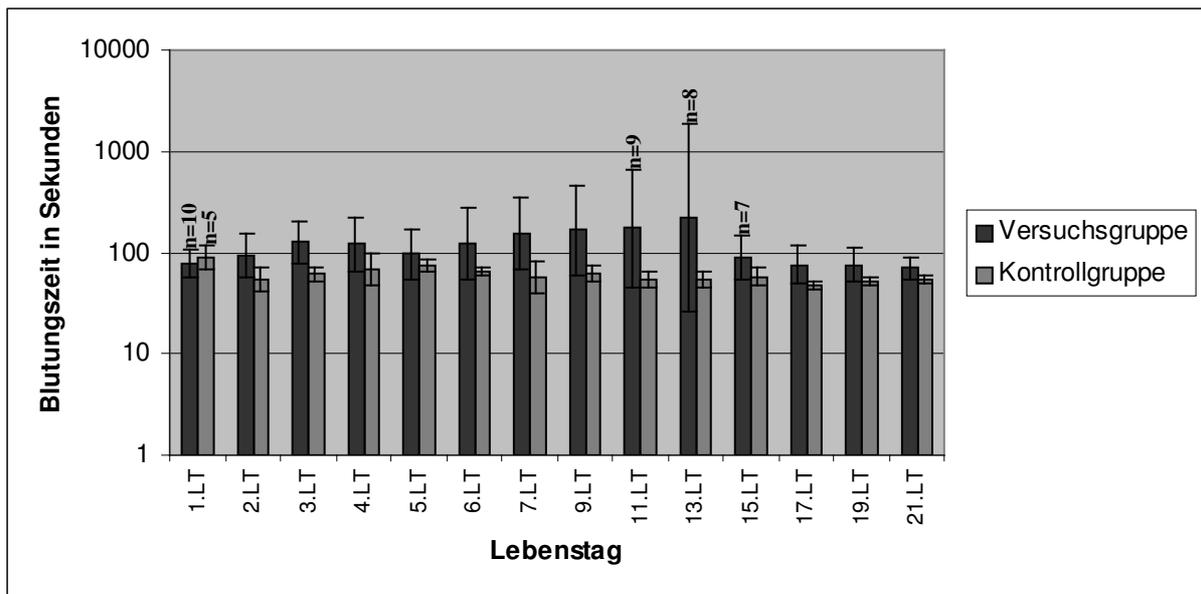
Spontane Hautblutungen wurden bei drei Kälbern der Versuchsgruppe und bei keinem Kontrollkalb beobachtet. Versuchskalb #2 zeigte am zehnten Lebenstag Hautblutungen unter dem rechten Auge. Versuchskalb #4 wies am zwölften Lebenstag Hautblutungen im

Halsbereich auf (am 12. Lebenstag erfolgte keine Punktion der Jugularvene). Bei Versuchskalb #8 traten am 13. Lebenstag Hautblutungen am Rücken auf. Am 14. Lebenstag wurden Hautblutungen am Oberschenkel beobachtet.

#### **5.4.25 Entwicklung der Blutungszeit**

Die Blutungszeit lag in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie kontinuierlich im Referenzbereich (< 120 Sekunden). Die höchsten Werte wurden in der ersten Lebensstunde gemessen und lagen bei durchschnittlich 89 Sekunden ( $\bar{x}_g$ ; SF 1). In der Versuchsgruppe lagen die Werte vor der Kolostrumaufnahme (1. Lebensstunde) im Referenzbereich bei durchschnittlich 77 Sekunden ( $\bar{x}_g$ ; SF 1). Am dritten und vierten Lebenstag, sowie vom siebten bis zum 15. Lebenstag wurden Werte über dem Referenzbereich gemessen. Der höchste Durchschnittswert wurde mit 219 Sekunden ( $\bar{x}_g$ ; SF 8) am 15. Lebenstag gemessen. Nachfolgend verliefen die Werte im Referenzbereich (Abb. 12).

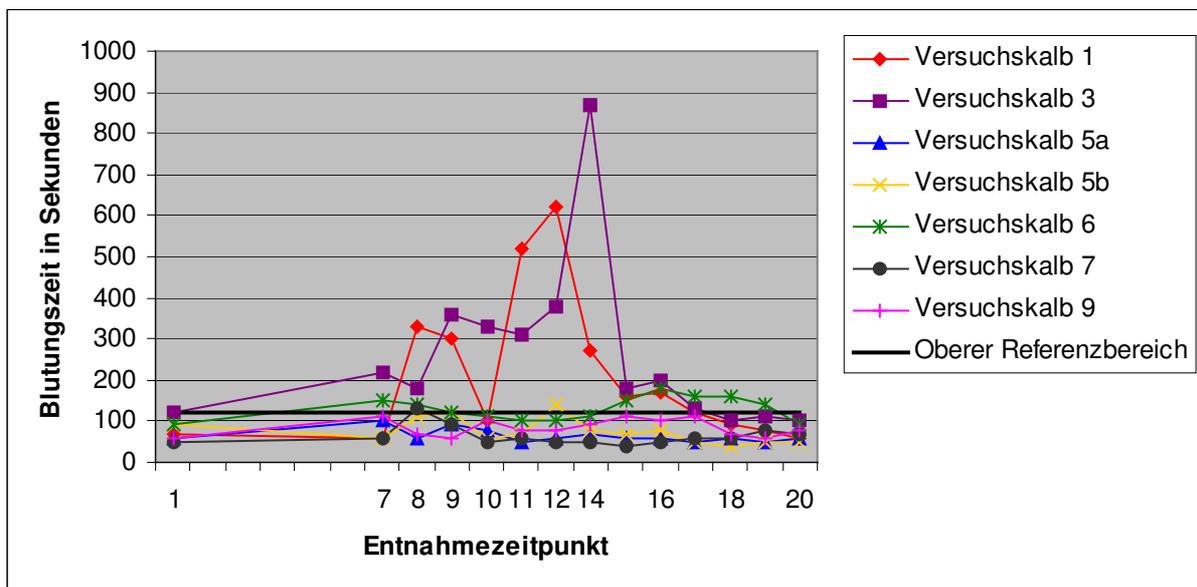
Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als signifikant ( $p = 0,0437$ ). Es ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0121$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,0679$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Bei der LOCF-Methode erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ebenfalls als signifikant ( $p = 0,0390$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe wurde der nicht signifikante Unterschied bestätigt ( $p = 0,9805$ ). Der signifikante Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte wurde nicht bestätigt ( $p = 0,2575$ ).



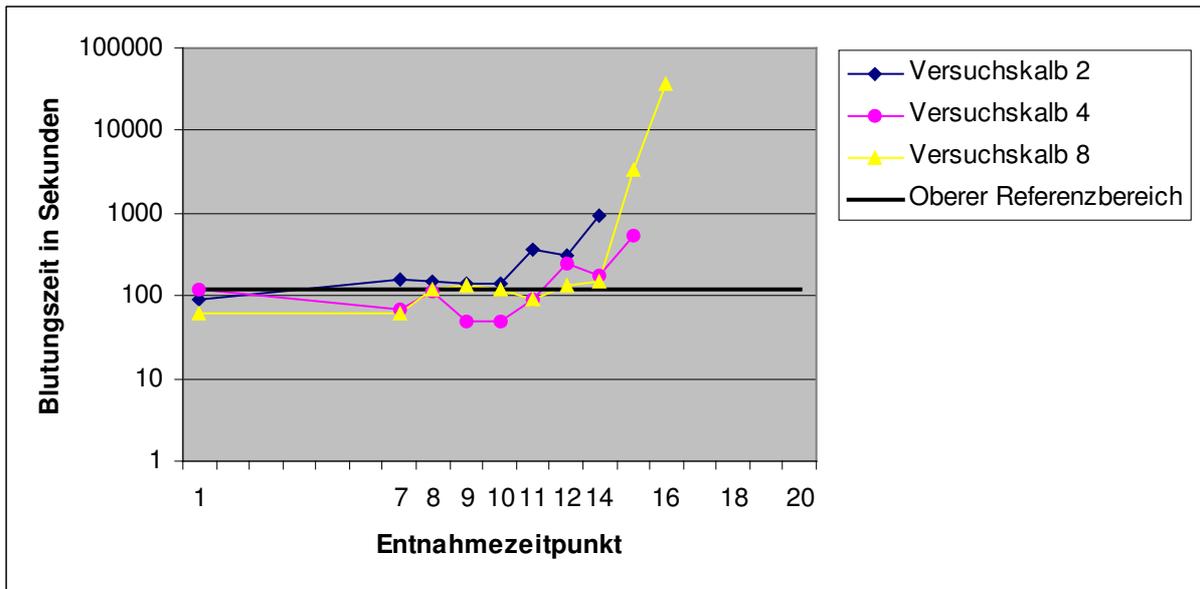
**Abb. 12: Verlauf der Blutungszeit (in Sekunden) in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_g$ ; SF) (logarithmische Darstellung) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

Innerhalb der Versuchsgruppe ergaben sich bezüglich des Verlaufs der Blutungszeit deutliche Unterschiede. Bei Versuchskalb #1 lag der Wert vor der Kolostrumaufnahme in der ersten Lebensstunde mit 70 Sekunden im Referenzbereich. Bereits am dritten Lebenstag wurde ein deutlich erhöhter Wert gemessen (330 Sekunden). Die Werte blieben mit Ausnahme des Wertes am fünften Lebenstag (100 Sekunden) bis zum 13. Lebenstag erhöht. Der höchste Wert wurde am siebten Lebenstag gemessen (10,3 Minuten). Ab dem 15. Lebenstag lagen die Werte im Referenzbereich (Abb. 13). Bei Versuchskalb #2 wurde vor der Kolostrumaufnahme ebenfalls ein physiologischer Wert gemessen (90 Sekunden). Ab dem zweiten Lebenstag bis zum Tod des Tieres am zehnten Lebenstag lagen die Werte über dem Referenzbereich. Der höchste Wert wurde am neunten Lebenstag gemessen (15,5 Minuten) (Abb. 14). Auch bei Versuchskalb #3 wurde vor der Kolostrumaufnahme in der ersten Lebensstunde ein physiologischer Wert gemessen (120 Sekunden). Vom zweiten bis zum 15. Lebenstag lagen die Werte über dem Referenzbereich. Der höchste Wert wurde mit 870 Sekunden am neunten Lebenstag gemessen. Ab dem 17. Lebenstag lagen die Werte im Referenzbereich (Abb. 13). Bei Versuchskalb #4 wurde vor der Kolostrumaufnahme eine Blutungszeit von 120 Sekunden gemessen. Am siebten Lebenstag wurde der erste erhöhte Wert gemessen (240 Sekunden). Bis zu Tod des Tieres (12. Lebenstag) blieben die Werte über dem Referenzbereich. Der höchste Wert wurde mit 8,8 Minuten am elften Lebenstag gemessen (Abb. 14). Bei Versuchskalb #5a lagen die Werte kontinuierlich im Referenzbereich (Abb. 13). Versuchskalb #5b zeigte eine leichte Erhöhung der Blutungszeit

auf 140 Sekunden am siebten Lebenstag. Sonst wurden physiologische Werte gemessen (Abb. 13). Bei Versuchskalb #6 wurde vor der Kolostrumaufnahme ein physiologischer Wert von 90 Sekunden gemessen. Am zweiten und dritten Lebenstag wurden leicht erhöhte Werte gemessen (150 und 140 Sekunden). Bis zu elften Lebenstag lagen die Werte im Referenzbereich. Nachfolgend wurden bis zum 19. Lebenstag erneut erhöhte Werte gemessen. Der höchste Wert wurde mit 180 Sekunden am 13. Lebenstag gemessen (Abb. 13). Bei Versuchskalb #7 wurde am dritten Lebenstag einmalig ein leicht erhöhter Wert von 130 Sekunden gemessen, sonst lagen die Werte in der Referenz (Abb. 13). Bei Versuchskalb #8 wurde vor der Kolostrumaufnahme ein physiologischer Wert von 60 Sekunden gemessen. Nachfolgend wurden am dritten, siebten und neunten Lebenstag leicht erhöhte Werte gemessen. Am elften Lebenstag kam es zu einem hochgradigen Anstieg der Blutungszeit auf 55 Minuten. Am 13. Lebenstag, einen Tag vor dem Tod des Tieres, kam es zu einem weiteren hochgradigen Anstieg der Blutungszeit auf 10 Stunden (Abb. 14). Bei Versuchskalb #9 bewegten sich die Werte kontinuierlich im Referenzbereich (Abb. 13).

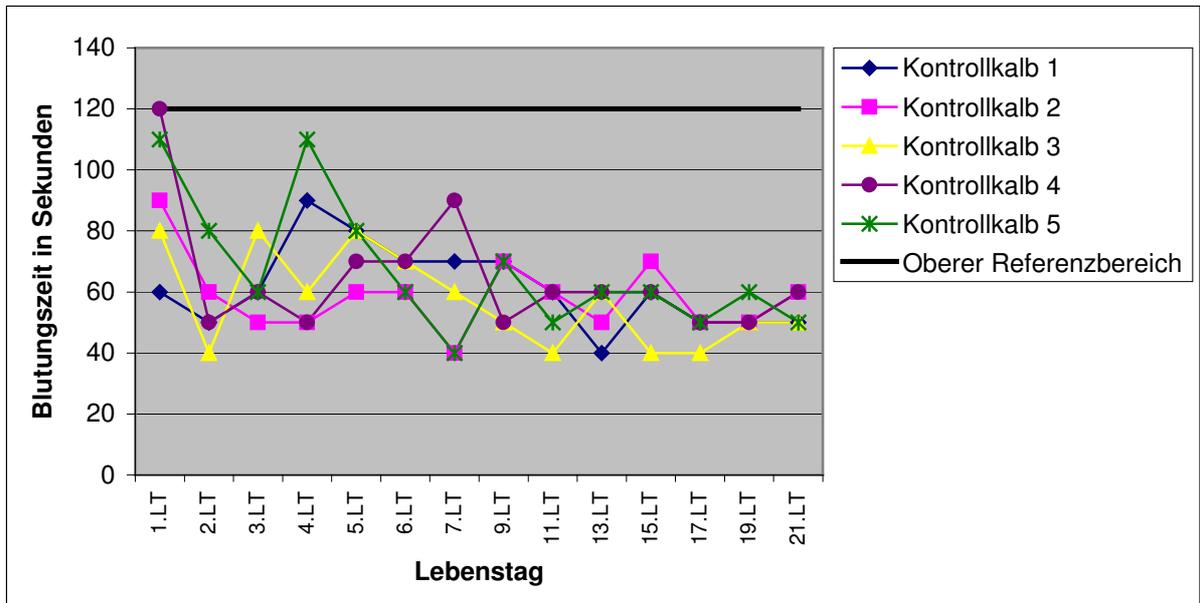


**Abb. 13: Blutungszeit in Sekunden bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe**



**Abb. 14: Blutungszeit in Sekunden bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe (logarithmische Darstellung)**

In der Kontrollgruppe wurden bei allen Kälbern stets Werte im Referenzbereich gemessen (Abb. 15).



**Abb. 15: Blutungszeit in Sekunden bei den Kälbern der Kontrollgruppe**

## **5.5 Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungen**

### **5.6 Hämatologie**

#### **5.6.1 Verlauf der Thrombozytenzahlen im Blut**

Bezüglich des Verlaufs der Thrombozytenzahlen im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als signifikant ( $p = < 0,0001$ ). Ebenso ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = < 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als signifikant.

Wie in Abb. 16 veranschaulicht, lagen die vor der Kolostrumaufnahme gemessenen Thrombozytenzahlen bei den Kälbern der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe im Referenzbereich (Referenzbereich nach Gründer u. Stöber, 1990: 200-800 G/l). Median, wie auch Minimum und Maximum verliefen nach der Kolostrumaufnahme (ab der 9. Lebensstunde) und über den gesamten Studienverlauf in der Versuchsgruppe unter den jeweiligen Werten der Kontrollgruppe. Wurde in der Versuchsgruppe vor der Kolostrumaufnahme (5. Lebensstunde) noch ein Median von 528 G/l und ein minimaler Wert von 413 G/l ermittelt, lagen die Werte drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme nur noch bei 396 G/l, bzw. 34 G/l. Der Median sank in der Versuchsgruppe in der 18. Lebensstunde erstmals knapp unter den Referenzbereich (197 G/l). Weiterhin lag der Median in der 24. Lebensstunde (184 G/l) sowie am 2., 9. und 11. Lebenstag (182 G/l, 115 G/l und 184 G/l) unter dem Referenzbereich. Über den Verlauf der Studie lagen die Werte innerhalb der Kontrollgruppe enger zusammen als in der Versuchsgruppe, in der die Werte (besonders Minimum und Maximum) deutlich weiter auseinander lagen.

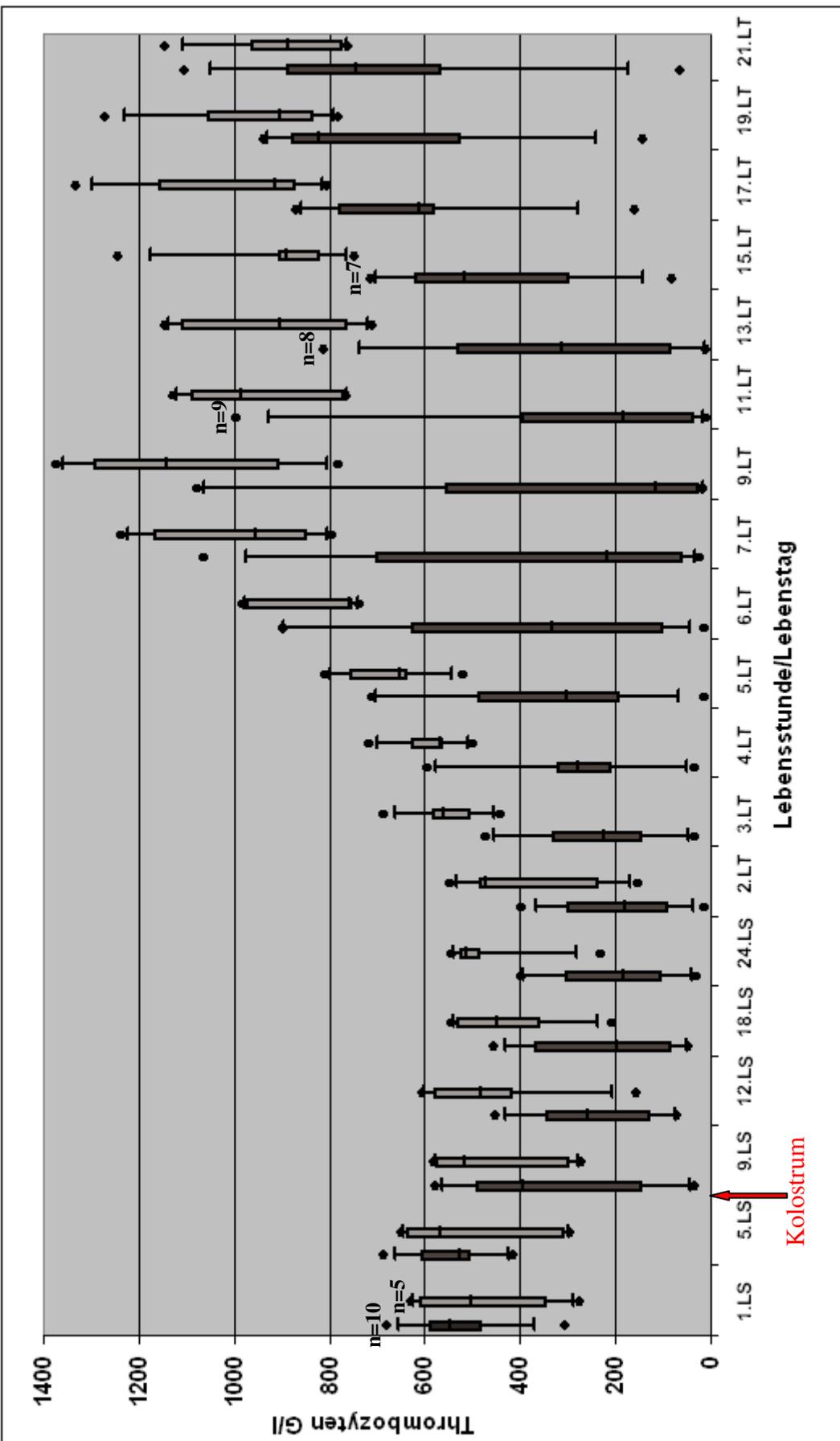


Abb. 16: Thrombozytenzahlen (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots). Die ursprüngliche Tierzahl der jeweiligen Gruppe, sowie Veränderungen in der Anzahl der Tiere werden als „n“ angegeben. Der Kasten (Box) kennzeichnet den Bereich, in dem 50 % der Daten liegen und wird vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median wird als waagerechter Strich innerhalb der Box dargestellt. Die Linien (Whiskers) zeigen den Bereich, in dem 5 – 95 % der Daten liegen (Q5% und Q95%). Die Punkte kennzeichnen Minimum und Maximum der ermittelten Werte.

Innerhalb der Versuchsgruppe ergaben sich bezüglich des Verlaufs der Thrombozytenzahlen deutliche Unterschiede. Bei Versuchskalb #1 stürzte der Wert von 593 G/l in der fünften Lebensstunde auf 34 G/l drei Stunden nach Kolostrumaufnahme (9. Lebensstunde). Die Werte lagen im weiteren Verlauf deutlich unter dem Referenzbereich, bevor es am elften Lebenstag zu einer Stabilisierung kam (184 G/l). Bis zum 21. Lebenstag stieg die Thrombozytenzahl kontinuierlich an und lag schließlich am 21. Lebenstag mit 1104 G/l über dem Referenzbereich (Abb. 17). Bei Versuchskalb #2 sank die Thrombozytenzahl zwölf Stunden postkolostral erstmals unter den Referenzbereich (120 G/l). Die Werte blieben stabil, bevor es am siebten Lebenstag zu einem weiteren Absturz kam (45 G/l). Am neunten Lebenstag wurde ein Wert von 23 G/l gemessen, bevor das Tier an seinem zehnten Lebenstag verendete (Abb. 18). Bei Versuchskalb #3 sank die Thrombozytenzahl ebenfalls zwölf Stunden nach Kolostrumaufnahme erstmals unter den Referenzbereich. Am fünften und sechsten Lebenstag erreichten die Werte ihren Tiefpunkt (13 G/l). Ab dem 13. Lebenstag kam es zu einer Stabilisierung der Werte (104 G/l), am 15. Lebenstag lag die Thrombozytenzahl wieder im Referenzbereich (311 G/l) und blieb in ihrem weiteren Verlauf stabil (Abb. 17). Bei Versuchskalb #4 sanken die Werte am fünften Lebenstag erstmals unter den Referenzbereich (190 G/l). Nachfolgend sanken die Werte weiter und erreichten am neunten Lebenstag mit 17 G/l den niedrigsten Wert. Das Tier verendete an seinem zwölften Lebenstag (Abb. 18). Bei den Versuchskälbern #5a und #5b lagen die Thrombozytenzahlen zu keinem Zeitpunkt unter dem Referenzbereich (Abb. 17). Versuchskalb #6 zeigte bereits drei Stunden nach Kolostrumaufnahme eine deutliche Thrombozytopenie (54 G/l). Nachfolgend kam es zu einer kurzzeitigen Stabilisierung der Werte. Am neunten Lebenstag kam es zu einem erneuten Absinken der Thrombozyten (106 G/l), bevor die Werte am 13. Lebenstag mit 18 G/l den Tiefpunkt erreichten. Die Thrombozytenzahlen blieben bis zum Ende des Untersuchungszeitraums unterhalb des Referenzbereichs (Abb. 17). Bei Versuchskalb #7 blieben die Thrombozytenzahlen kontinuierlich über dem Referenzbereich. Zeitweise wies das Tier eine deutliche Thrombozytose auf (1076 G/l am 11. Lebenstag) (Abb. 17). Bei Versuchskalb #8 kam es zu einem deutlichen Absturz der Thrombozyten von 524 G/l in der fünften Lebensstunde auf 88 G/l drei Stunden nach Kolostrumaufnahme (9. Lebensstunde). Es kam zu einer kurzzeitigen Stabilisierung der Werte, so dass die Werte am vierten und fünften Lebenstag im Referenzbereich lagen (232 G/l und 241 G/l). Nachfolgend kam es zu einem erneuten Absinken der Thrombozytenzahlen. Die niedrigsten Werte wurden mit 11 G/l am elften und 13. Lebenstag gemessen. An seinem 14. Lebenstag wurde das Tier euthanasiert (Abb. 18). Versuchskalb #9 entwickelte keine Thrombozytopenie, die Werte blieben stets im

Referenzbereich. An seinem neunten Lebenstag zeigte es mit 1046 G/l eine deutliche Thrombozytose (Abb. 17).

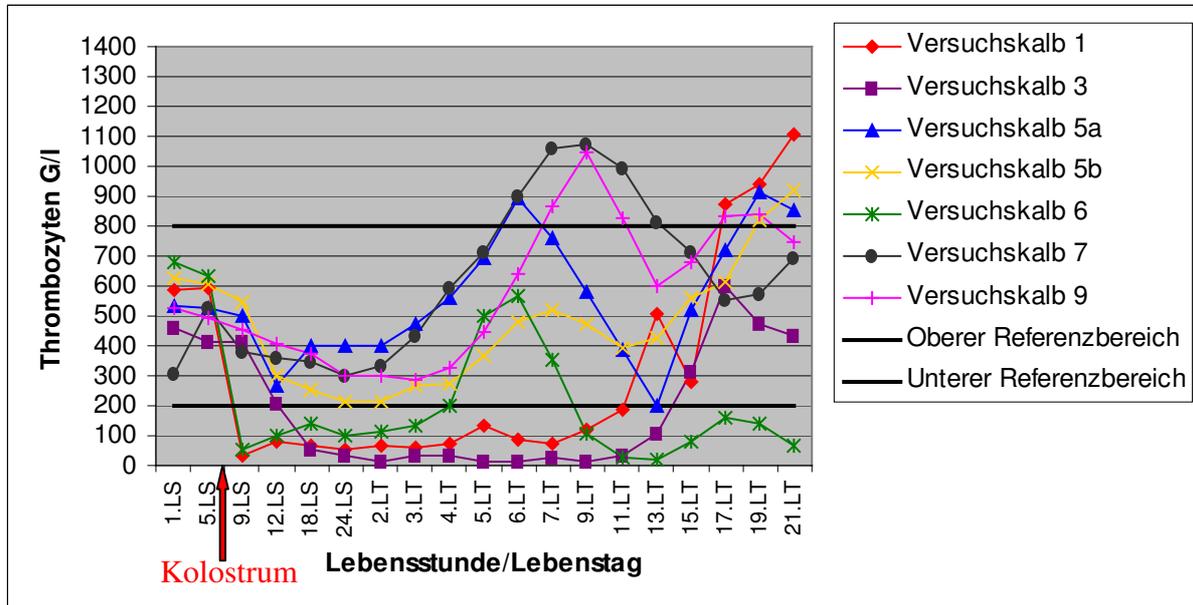


Abb. 17: Verlauf der Thrombozytenzahlen (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe

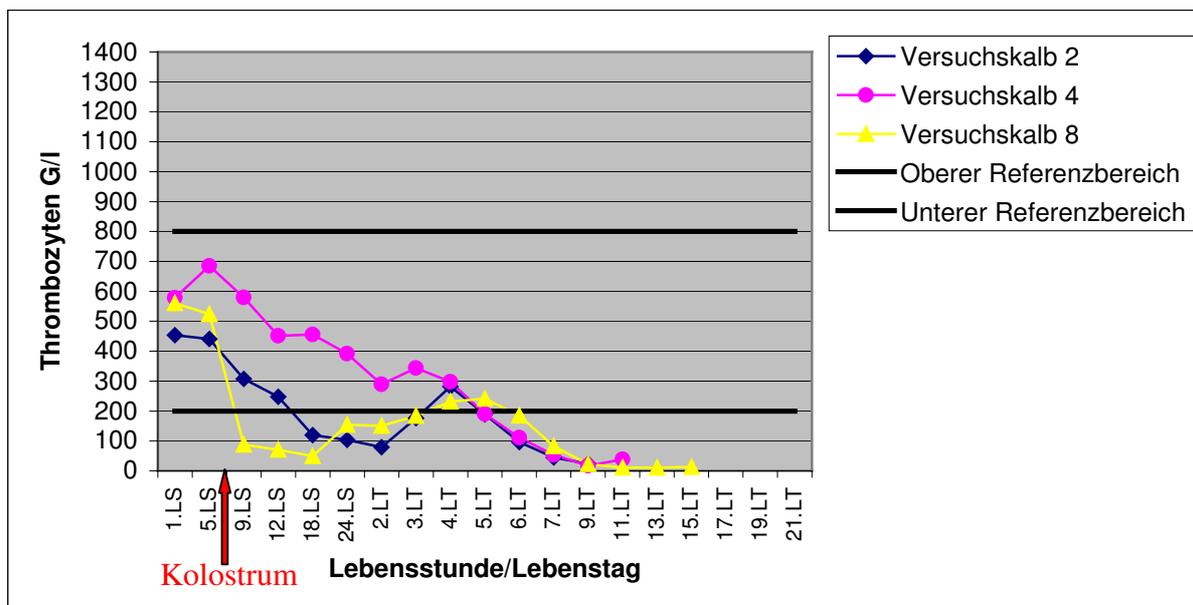


Abb. 18: Verlauf der Thrombozytenzahlen (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe

In der Kontrollgruppe wurden im gesamten Beprobungszeitraum zweimal Werte unterhalb des Referenzbereichs gemessen. Diese betrafen Kontrollkalb #1 (152 G/l am 2. Lebenstag) und Kontrollkalb #5 (157 G/l sechs Stunden nach Kolostrumaufnahme). Ab dem elften Lebenstag entwickelten die Kontrollkälber #1, #2, #3 und #4 eine Thrombozytose mit Werten über 1000 G/l. Bei Kontrollkalb #5 verlief die Thrombozytenzahl im oberen Referenzbereich (Abb. 19).

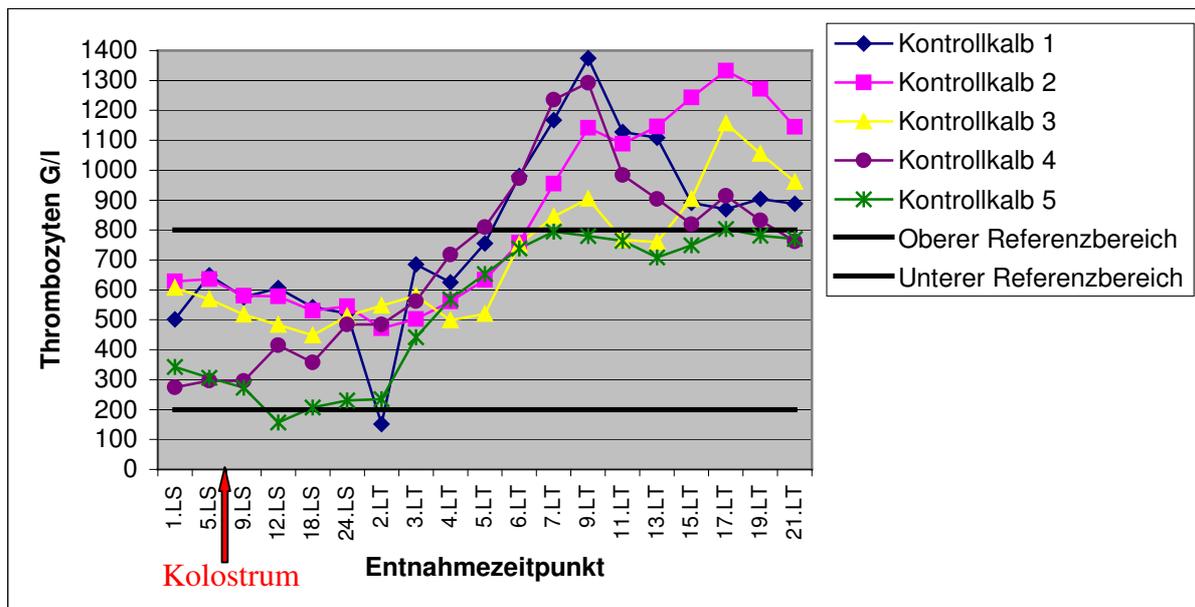


Abb. 19: Verlauf der Thrombozytenzahlen (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe

## 5.6.2 Verlauf der Leukozytenzahlen im Blut

Auch bezüglich des Verlaufs der Leukozytenzahlen im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als signifikant ( $p = 0,0001$ ). Ebenso ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0004$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als signifikant.

Wie in Abb. 20 veranschaulicht, lagen die präkolostralen Werte in beiden Gruppen im bzw. leicht über dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 5,6-14,31 G/l). In der Versuchsgruppe kam es nach der Kolostrumaufnahme zu einem deutlichen Absturz der Leukozyten. Median und Minimum sanken von 12,8 G/l und 8,2 G/l in der fünften Lebensstunde auf 4,4 G/l und 1 G/l drei Stunden nach Kolostrumaufnahme (9. Lebensstunde). In der Versuchsgruppe blieben diese Werte stabil bei 10,4 G/l und 8,4 G/l. Nachfolgend verliefen die Werte in der Versuchsgruppe deutlich unter denen der Kontrollgruppe. Ausnahmen bildeten die Messungen in der 18. Lebensstunde, der 24. Lebensstunde und am zweiten Lebenstag, bei denen sich Maximum und auch der Q95%-Wert über den jeweiligen Werten der Kontrollgruppe befanden. Der Median sank in der Versuchsgruppe in der fünften Lebensstunde sowie am 5., 6., 7., 11. und 13. Lebenstag unter den Referenzbereich (Werte zwischen 4,4 G/l und 5 G/l).

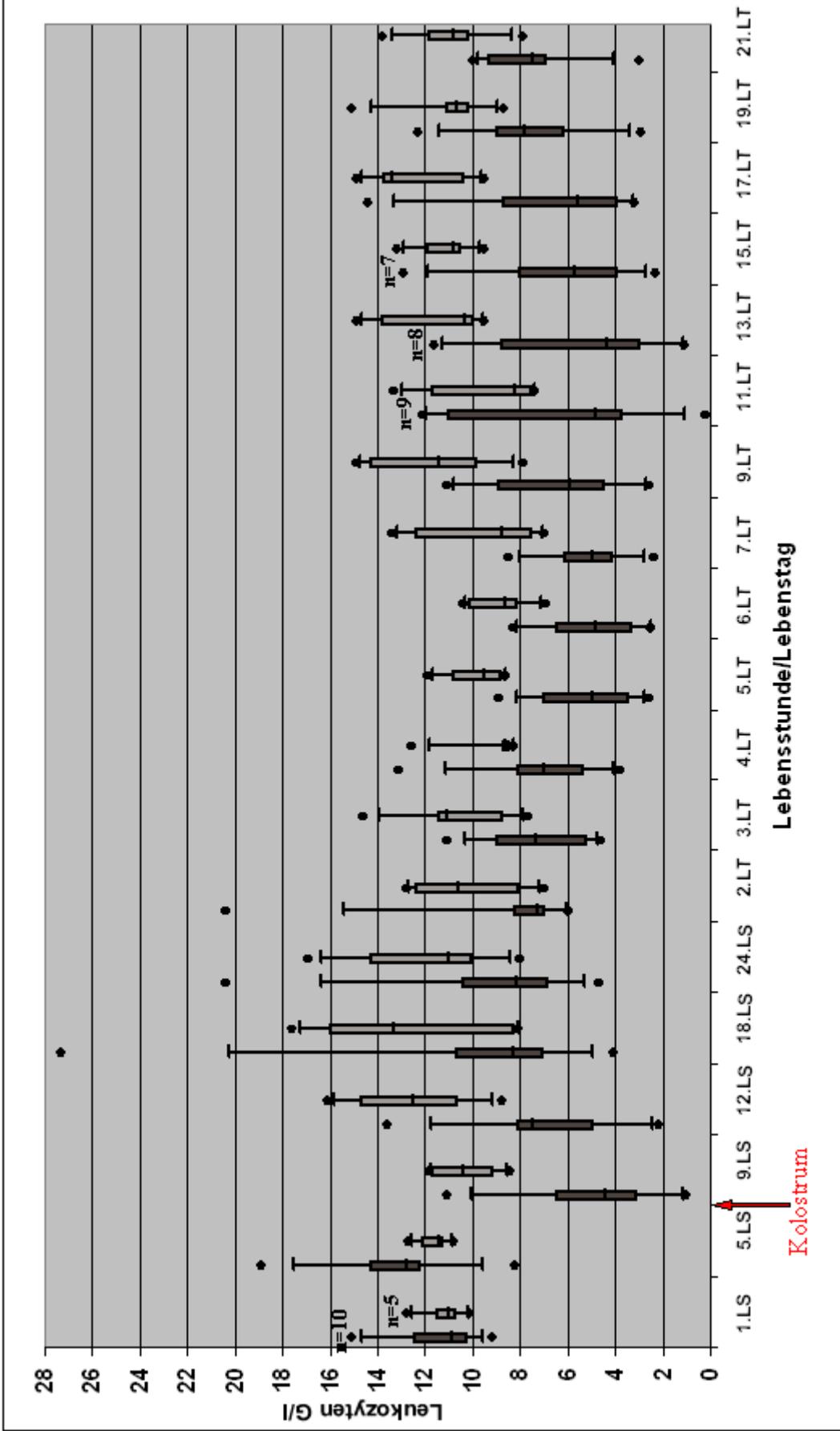
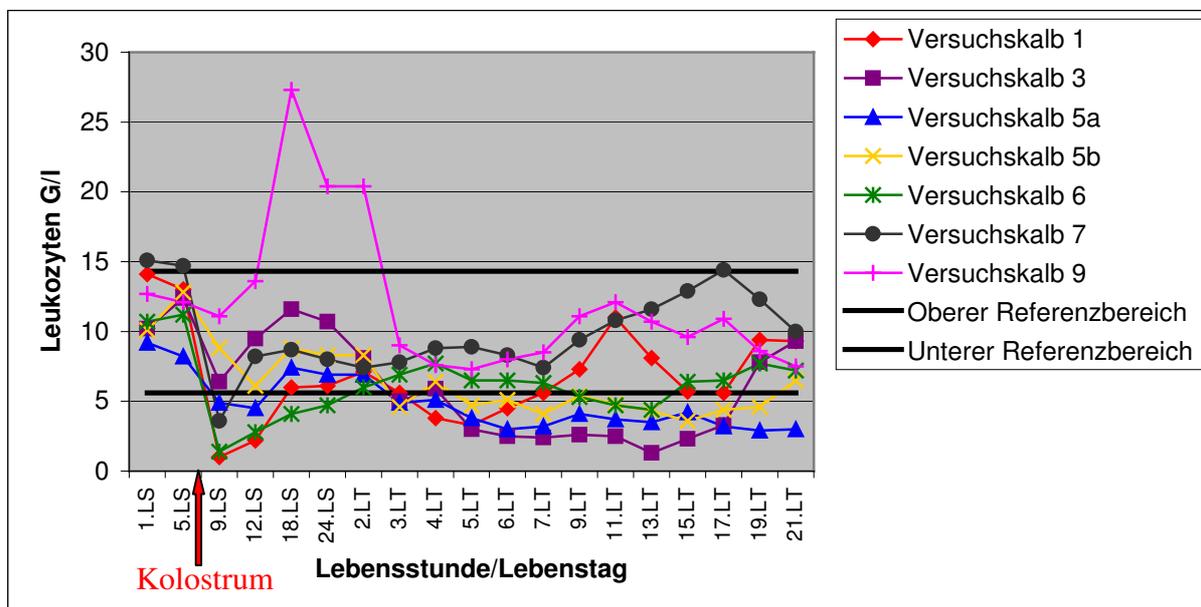


Abb. 20: Leukozytenzahlen (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16)

Innerhalb der Versuchsgruppe ergaben sich bezüglich des Verlaufs der Leukozytenzahlen deutliche Unterschiede. Bei Versuchskalb #1 stürzten die Werte von 13 G/l in der fünften Lebensstunde auf 1 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme lag der Wert bei 2,2 G/l und nach weiteren sechs Stunden wurde ein physiologischer Wert von 6 G/l gemessen. Am fünften und sechsten Lebenstag sanken die Werte erneut unter den Referenzbereich (3,8 G/l und 3,3 G/l). Im weiteren Verlauf stiegen die Werte erneut an und blieben stabil im Referenzbereich (Abb. 21). Auch bei Versuchskalb #2 stürzten die Leukozyten von 12,8 G/l in der fünften Lebensstunde auf 2,9 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme lag die Leukozytenzahl bereits wieder im Referenzbereich (7,9 G/l). Die Werte blieben bis zum vierten Lebenstag stabil. Am fünften Lebenstag kam es zu einem erneuten Absturz der Leukozytenzahl. Am fünften und sechsten Lebenstag wurden mit 2,6 G/l die niedrigsten Werte gemessen (Abb. 22). Bei Versuchskalb #3 sanken die Werte von 12,4 G/l in der fünften Lebensstunde auf 6,4 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Die Werte blieben aber bis zum vierten Lebenstag physiologisch. Am fünften Lebenstag kam es zu einem Absinken der Leukozytenzahl auf 3 G/l. Am 13. Lebenstag wurde mit 1,3 G/l der niedrigste Wert gemessen. Am 19. und 21. Lebenstag wurden erneut physiologische Werte gemessen (7,8 G/l und 9,3 G/l) (Abb. 21). Auch bei Versuchskalb #4 kam es zu einem Absinken der Leukozytenzahl von 15,8 G/l (Wert leicht über dem Referenzbereich) in der fünften Lebensstunde auf 3,9 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme stieg die Leukozytenzahl auf 7,3 G/l und blieb bis zum dritten Lebenstag im Referenzbereich. Nachfolgend fielen die Werte bis zum siebten Lebenstag leicht unter den Referenzbereich. Am neunten Lebenstag wurde erneut ein physiologischer Wert gemessen (10,5 G/l). Am elften Lebenstag kam es zu einem Absturz der Leukozytenzahl auf 0,2 G/l, bevor das Tier am zwölften Lebenstag verendete (Abb. 22). Versuchskalb #5a zeigte ein Absinken der Leukozytenzahl von 8,2 G/l in der fünften Lebensstunde auf 4,9 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme bis zum zweiten Lebenstag wurden physiologische Werte gemessen. Am dritten Lebenstag fielen die Leukozytenzahlen unter den Referenzbereich (4,9 G/l) und blieben dort bis zum Ende des Untersuchungszeitraums. Der niedrigste Wert wurde am 19. Lebenstag gemessen (2,9 G/l) (Abb. 21). Versuchskalb #5b zeigte ein leichtes Absinken der Leukozytenzahl von 12,8 G/l in der fünften Lebensstunde auf 8,8 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Im Studienverlauf wurden vereinzelt Werte leicht unter dem Referenzbereich gemessen. Der niedrigste Wert mit 4,1 G/l am vierten Lebenstag (Abb. 21). Bei Versuchskalb #6 kam es zu

einem deutlichen Absinken der Leukozytenzahl von 11,2 G/l in der fünften Lebensstunde auf 1,4 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Die Werte blieben bis zum zweiten Lebenstag unter dem Referenzbereich. Am zweiten Lebenstag stieg die Leukozytenzahl auf 6 G/l. Vom neunten bis zum 13. Lebenstag kam es zu einem erneuten Absinken unter dem Referenzbereich. Im weiteren Verlauf blieben die Werte physiologisch (Abb. 21). Bei Versuchskalb #7 kam es zu einem deutlichen Absinken der Leukozytenzahl von 14,7 G/l in der fünften Lebensstunde auf 3,6 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme stieg der Wert auf 8,2 G/l und blieb im weiteren Verlauf physiologisch (Abb. 21). Versuchskalb #8 zeigte in der fünften Lebensstunde eine deutlich erhöhte Leukozytenzahl (18,9 G/l). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme fiel der Wert auf 6,5 G/l. Erst am 13. Lebenstag kam es zu einem deutlichen Absinken der Leukozytenzahl auf 1,1 G/l, an seinem 14. Lebenstag wurde das Tier euthanasiert (Abb. 22). Versuchskalb #9 zeigte als einziges Kalb der Versuchsgruppe kein Absinken der Leukozytenzahl nach der Kolostrumaufnahme. Zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme bis zum zweiten Lebenstag kam es zur Ausbildung einer deutlichen Leukozytose. Der höchste Wert wurde mit 27,3 G/l zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme gemessen (Abb. 21).



**Abb. 21: Verlauf der Leukozytenzahlen (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe**

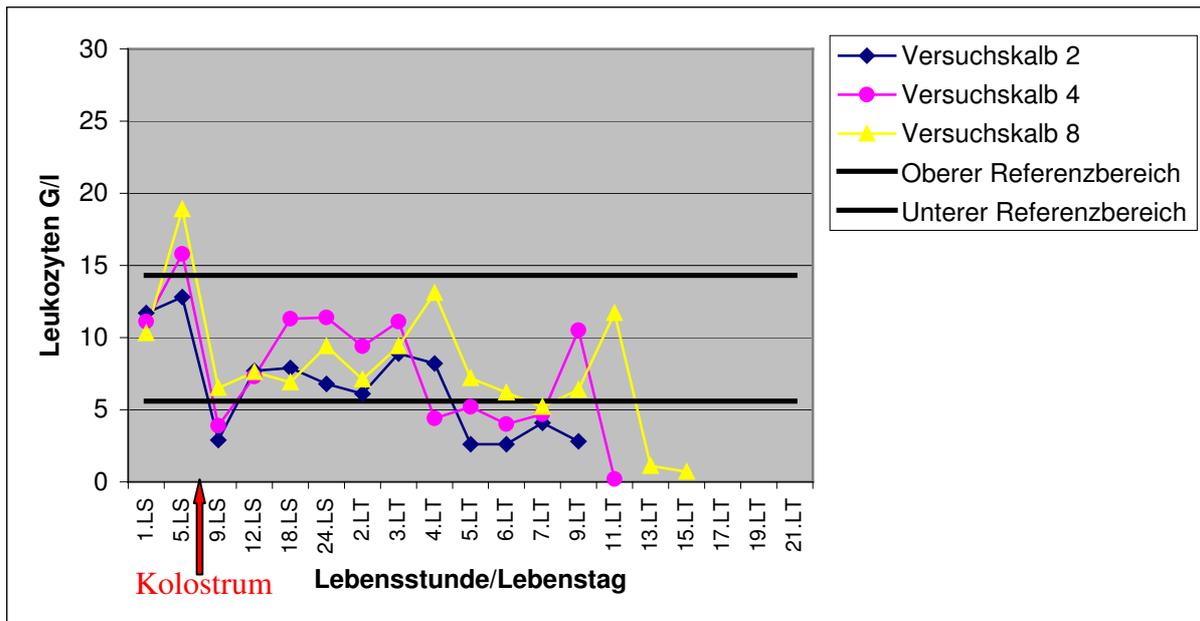


Abb. 22: Verlauf der Leukozytenzahlen (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe

Die Kontrollkälber #1, #4 und #5 zeigten über den gesamten Untersuchungszeitraum physiologische Leukozytenwerte. Bei den Kontrollkälbern #2 und #3 wurden vereinzelt erhöhte Werte gemessen (die höchsten Werte mit 16 G/l, bzw. 17,6 G/l in der 18. Lebensstunde) (Abb. 23).

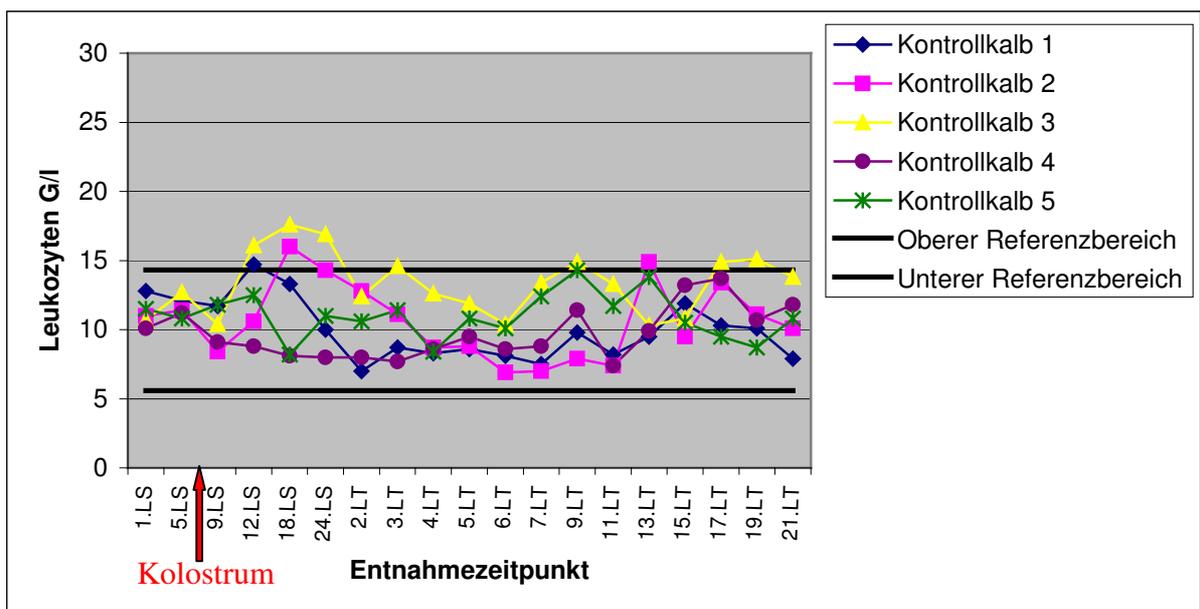


Abb. 23: Verlauf der Leukozytenzahlen (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe (G/l)

### 5.6.3 Verlauf der Lymphozytenzahlen im Blut

Auch bei den Lymphozytenzahlen im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als signifikant ( $p = 0,0138$ ). Es ergaben sich außerdem signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = < 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als signifikant.

Wie in Abb. 24 veranschaulicht, lagen die präkolostralen Werte in beiden Gruppen im bzw. leicht unter dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 2,72–8,75 G/l). In der Versuchsgruppe kam es nach der Kolostrumaufnahme zu einem deutlichen Absturz der Lymphozyten. Median und Minimum sanken von 3,8 G/l und 1,8 G/l in der fünften Lebensstunde auf 1,5 G/l und 0,4 G/l drei Stunden nach Kolostrumaufnahme (9. Lebensstunde). Auch in der Kontrollgruppe sanken diese Werte leicht ab, von 2,5 G/l und 1,8 G/l in der fünften Lebensstunde auf 2 G/l und 1,7 G/l drei Stunden nach Kolostrumaufnahme (9. Lebensstunde). In der Versuchsgruppe wurde bis zum 13. Lebenstag ein Median unter dem Referenzbereich berechnet (Werte zwischen 2,3 G/l und 1,1 G/l). Die Minima lagen in der Versuchsgruppe zwischen dem vierten und elften Lebenstag durchgehend auf einem sehr niedrigen Niveau zwischen 0,17 G/l und 0 G/l. Insgesamt verliefen die Werte in der Versuchsgruppe über den Verlauf der Studie deutlich unter denen der Kontrollgruppe.

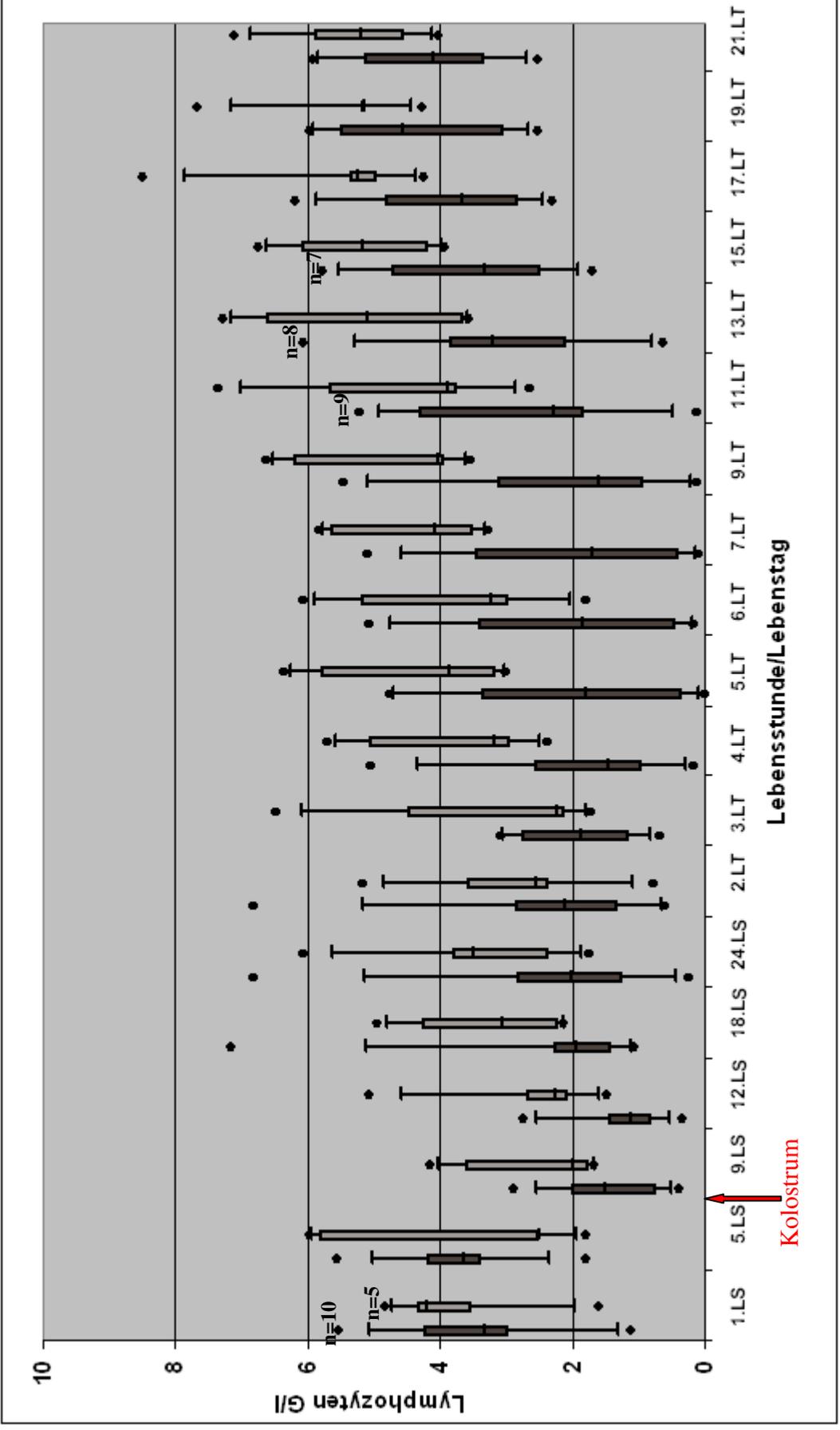


Abb. 24: Lymphozytenzahlen (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

Bei dem Verlauf der Lymphozytenzahlen zeigten sich innerhalb der Versuchsgruppe und auch innerhalb der Kontrollgruppe bei den einzelnen Tieren deutliche Unterschiede. Bei Versuchskalb #1 lagen beide Werte der präkolostralen Messungen im Referenzbereich. Bereits drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam es zu einem deutlichen Absinken der Lymphozytenzahl auf 0,7 G/l. Die Werte blieben bis zum sechsten Lebenstag unter dem Referenzbereich und verliefen nachfolgend vom siebten bis 21. Lebenstag stabil im Referenzbereich (Abb. 25). Bei Versuchskalb #2 lagen die Werte bereits vor der Kolostrumaufnahme unter dem Referenzbereich bei 1,1 G/l (1. Lebensstunde) und 1,8 G/l (5. Lebensstunde). Nach der Kolostrumaufnahme kam es zu einem weiteren Absinken der Lymphozytenzahl. Drei Stunden nach Kolostrumaufnahme wurde ein Wert von 0,85 G/l gemessen. Die Werte blieben kontinuierlich unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde mit 0,12 G/l am neunten Lebenstag gemessen (Abb. 26). Bei Versuchskalb #3 lag die Lymphozytenzahl vor der Kolostrumaufnahme bei beiden Messungen im Referenzbereich. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme sank die Lymphozytenzahl auf 1,47 G/l und blieb bis zum 17. Lebenstag unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde am fünften Lebenstag gemessen (0,75 G/l) (Abb. 25). Versuchskalb #4 zeigte präkolostral ebenfalls physiologische Werte. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme fiel die Lymphozytenzahl auf 1,54 G/l und verlief kontinuierlich unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde mit 0,09 G/l am siebten Lebenstag gemessen (Abb. 26). Bei Versuchskalb #5a fiel die Lymphozytenzahl von 3,04 G/l in der fünften Lebensstunde auf 2,1 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Der niedrigste Wert wurde sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme gemessen (0,81 G/l) (Abb. 25). Versuchskalb #5b zeigte vor der Kolostrumaufnahme physiologische Werte. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam es zum Abfall unter den Referenzbereich und zum niedrigsten gemessenen Wert (1,16 G/l). Am 17. Lebenstag stiegen die Werte in den Referenzbereich und blieben dort bis zum Ende des Untersuchungszeitraums (Abb. 25). Bei Versuchskalb #6 zeigten die präkolostralen Messungen physiologische Werte. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam es zu einem deutlichen Absinken auf 0,65 G/l. In der 24. Lebensstunde lag die Lymphozytenzahl bereits wieder im Referenzbereich und blieb dort bis Studienende (Abb. 25). Die Lymphozytenzahl von Versuchskalb #7 zeigte bis auf einen leichten Abfall unter den Referenzbereich drei und sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme (1,63 G/l und 2,31 G/l) physiologische Werte (Abb. 25). Bei Versuchskalb #8 lag die Lymphozytenzahl in der ersten Lebensstunde unter dem Referenzbereich (1,57 G/l). In der fünften Lebensstunde wurde ein physiologischer Wert gemessen (3,85 G/l). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam

es zu einem deutlichen Absinken der Lymphozytenzahl auf 0,4 G/l. Die Werte blieben kontinuierlich unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde am fünften Lebenstag gemessen (0,01 G/l) (Abb. 26). Versuchskalb #9 zeigte drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme ein einmaliges leichtes Absinken der Lymphozytenzahl unter den Referenzbereich (2,12 G/l), im weiteren Verlauf blieben die Werte physiologisch (Abb. 25).

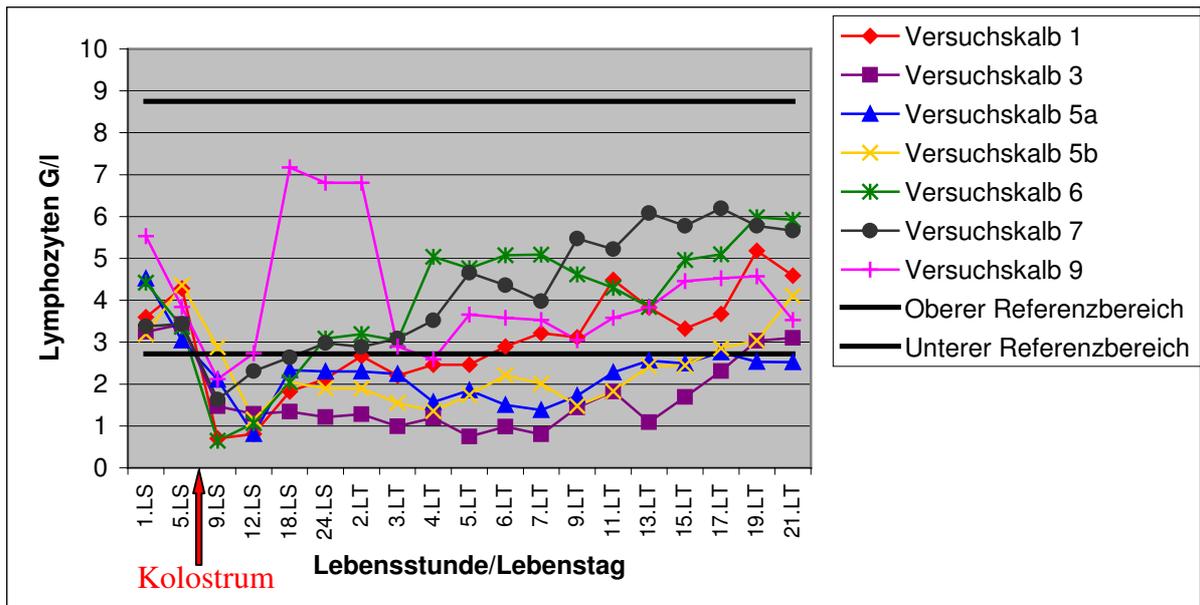


Abb. 25: Verlauf der Lymphozytenzahlen (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe

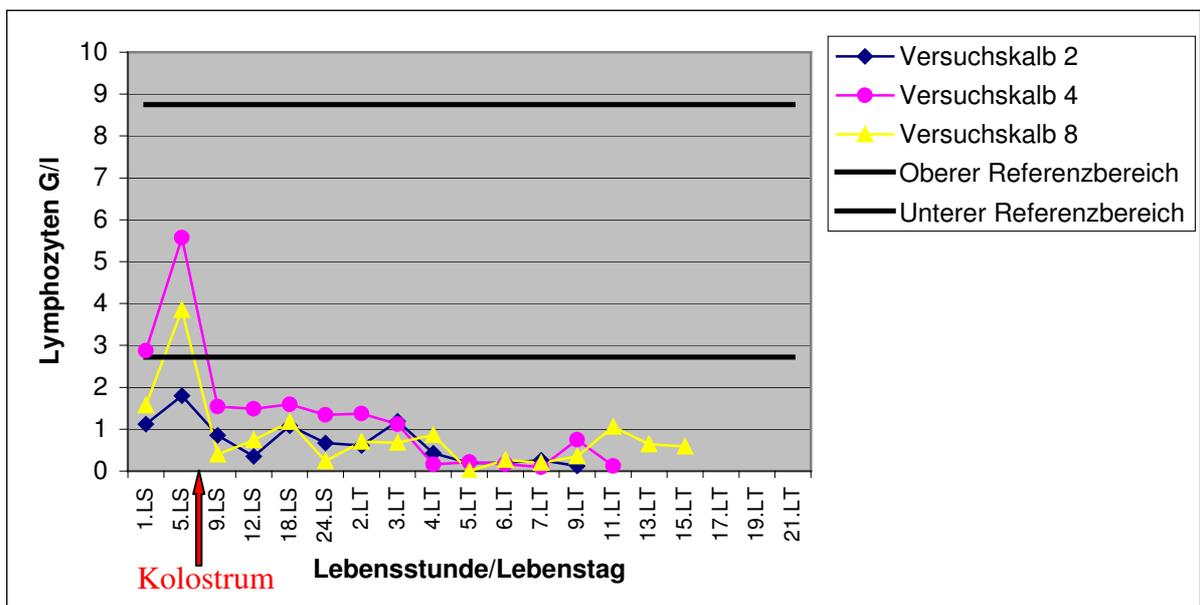


Abb. 26: Verlauf der Lymphozytenzahlen (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe

Bei Kontrollkalb #1 lag die Lymphozytenzahl in der fünften Lebensstunde leicht unter dem Referenzbereich (2,49 G/l). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme wurde ein Wert von 1,67 G/l gemessen. Der niedrigste Wert wurde mit 0,77 G/l am zweiten Lebenstag gemessen. Nachfolgend verliefen die Werte kontinuierlich im Referenzbereich. Kontrollkalb #2 zeigte präkolostral und auch im weiteren Verlauf Werte unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme gemessen (1,47 G/l). Ab dem fünften Lebenstag verliefen die Werte stabil im Referenzbereich. Kontrollkalb #3 zeigte über den Verlauf der Studie physiologische Werte. Kontrollkalb #4 zeigte am elften Lebenstag einen Wert leicht unter dem Referenzbereich (2,6 G/l), sonst verliefen die Werte stabil im Referenzbereich. Kontrollkalb #5 zeigte über den Verlauf der Studie physiologische Werte (Abb. 27).

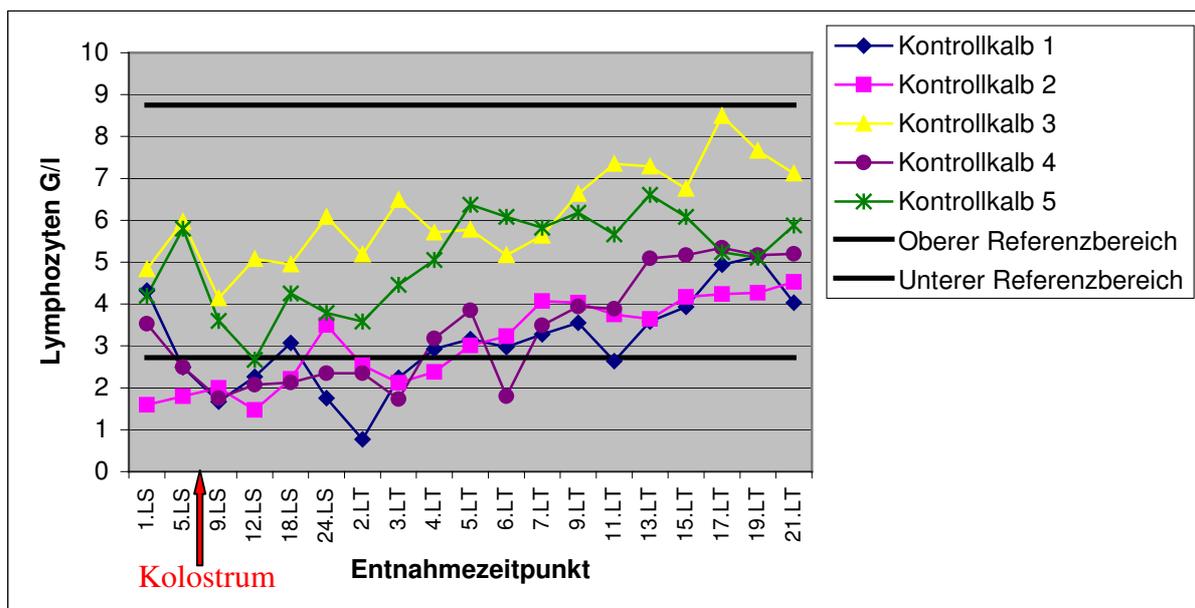


Abb. 27: Verlauf der Lymphozytenzahlen (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe

#### 5.6.4 Entwicklung der Zahl an neutrophilen Granulozyten im Blut

Auch bei den neutrophilen Granulozyten im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als signifikant ( $p = 0,02$ ). Es ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0029$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als signifikant.

Wie Abb. 27 veranschaulicht, lag die vor der Kolostrumaufnahme gemessene Anzahl an neutrophilen Granulozyten in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe bei beiden Messungen über dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 1,19-6,4 G/l). In der Versuchsgruppe lag der Median bei 7,2 G/l (1. Lebensstunde) und 8,3 G/l (5. Lebensstunde), in der Kontrollgruppe bei 6,8 G/l (1. Lebensstunde) und 7,6 G/l (5. Lebensstunde). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam es in der Versuchsgruppe zu einem deutlichen Absinken des Medians auf 2,5 G/l. In der Kontrollgruppe blieb der Wert stabil (6,8 G/l). Der minimale Wert sank drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme in der Versuchsgruppe von 4,9 G/l (5. Lebensstunde) auf 0,2 G/l (9. Lebensstunde). Nachfolgend blieben die Werte der Versuchsgruppe stets deutlich unter denen der Kontrollgruppe. Der niedrigste Wert in der Versuchsgruppe wurde am 17. Lebenstag gemessen (1,1 G/l). Der niedrigste Wert in der Kontrollgruppe wurde mit 4,0 G/l am sechsten Lebenstag gemessen (Abb. 32).

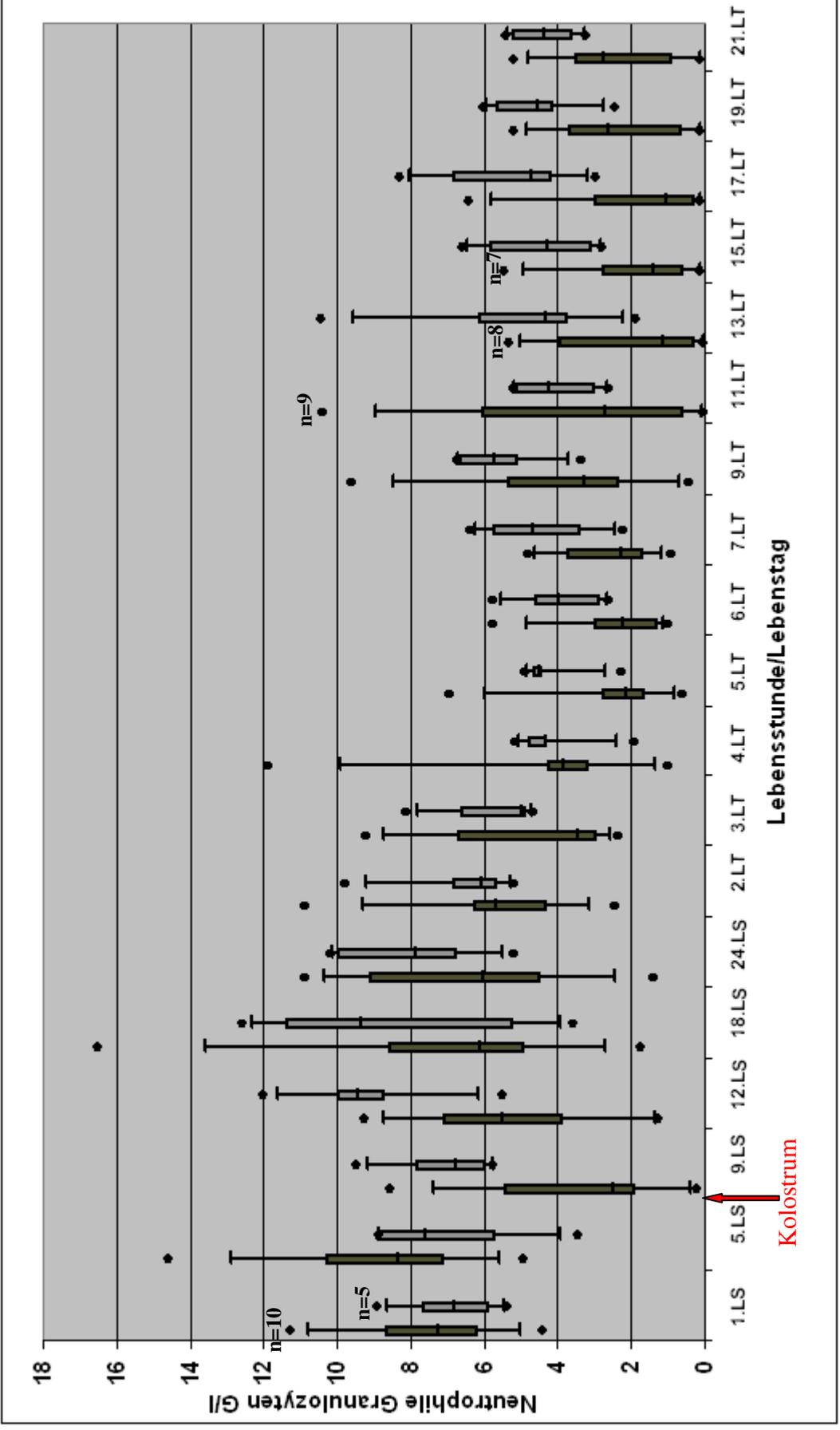


Abb. 27: Neutrophile Granulozyten (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

Hinsichtlich der Entwicklung der Zahl an neutrophilen Granulozyten zeigten sich innerhalb der Versuchsgruppe bei den einzelnen Tieren deutliche Unterschiede. Bei Versuchskalb #1 lagen die präkolostralen Werte leicht über dem Referenzbereich. Es kam zu einem Absturz der neutrophilen Granulozyten von 7,36 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,23 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Nachfolgend stiegen die Werte wieder an. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme lag der Wert bei 1,27 G/l. Am vierten und fünften Lebenstag kam es zu einem erneuten Absinken unter den Referenzbereich (1,01 G/l und 0,59 G/l). Ansonsten waren die Werte physiologisch (Abb. 28). Auch bei Versuchskalb #2 wurden präkolostrale Werte leicht über dem Referenzbereich gemessen. Die neutrophilen Granulozyten stürzten von 10,45 G/l in der fünften Lebensstunde auf 1,91 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme stieg der Wert auf 7,25 G/l an. Ab dem fünften Lebenstag kam es zu einem erneuten Absinken der Werte (2,25 G/l), sie blieben aber stets über dem Referenzbereich (Abb. 29). Bei Versuchskalb #3 lagen die präkolostral gemessenen Werte ebenfalls über dem Referenzbereich. Die neutrophilen Granulozyten sanken von 8,51 G/l in der fünften Lebensstunde auf 4,59 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme stieg der Wert auf 8,04 G/l. Am neunten Lebenstag kam es zu einem Absinken des Wertes unter den Referenzbereich (1,04 G/l). Der Wert sank bis zum 13. Lebenstag auf 0,07 G/l und stieg nachfolgend erneut an. Ab dem 19. Lebenstag wurden physiologische Werte gemessen (Abb. 28). Auch bei Versuchskalb #4 lagen die präkolostral gemessenen Werte über dem Referenzbereich und sanken von 9,74 G/l in der fünften Lebensstunde auf 2,23 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Nachfolgend blieben die Werte stabil im Referenzbereich, bevor es einen Tag vor dem Tod des Tieres, am 13. Lebenstag, zu einem deutlichen Absturz auf 0,03 G/l kam (Abb. 29). Bei Versuchskalb #5a lagen die präkolostralen Werte im Referenzbereich und sanken von 4,93 G/l in der fünften Lebensstunde auf 2,74 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Ab dem elften Lebenstag verliefen die Werte unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde am 19. Lebenstag gemessen (0,13 G/l) (Abb. 28). Versuchskalb #5b zeigte ein leichtes Absinken der neutrophilen Granulozyten von 8,15 G/l in der fünften Lebensstunde auf 5,71 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Vom 15. bis zum 19. Lebenstag wurden Werte unter dem Referenzbereich gemessen, der niedrigste Wert am 15. Lebenstag (0,86 G/l) (Abb. 28). Bei Versuchskalb #6 stürzten die neutrophilen Granulozyten von 6,99 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,56 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. In der zwölften Lebensstunde wurde erneut ein physiologischer Wert gemessen (1,49 G/l). Am sechsten

Lebenstag fielen die Werte unter dem Referenzbereich und verliefen dort bis zum Ende des Untersuchungszeitraums. Der niedrigste Wert wurde am 13. Lebenstag gemessen (0,03 G/l) (Abb. 28). Bei Versuchskalb #7 lagen die präkolostralen Werte über dem Referenzbereich. Es kam zu einem deutlichen Absinken der neutrophilen Granulozyten von 10,77 G/l in der fünften Lebensstunde auf 1,88 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme wurde ein Wert von 5,54 G/l gemessen, im weiteren Verlauf blieben die Werte physiologisch (Abb. 28). Versuchskalb #8 zeigte vor der Kolostrumaufnahme deutlich erhöhte Werte. Die neutrophilen Granulozyten fielen von 14,59 G/l in der fünften Lebensstunde auf 5,98 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Nachfolgend wurden am vierten und elften Lebenstag erhöhte Werte gemessen. Vom elften auf den 13. Lebenstag kam es zu einem rapiden Absturz von 10,38 G/l auf 0,3 G/l, am 14. Lebenstag wurde das Tier euthanasiert (Abb. 29). Versuchskalb #9 zeigte präkolostral physiologische Werte. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme bis zum zweiten Lebenstag wurden erhöhte Werte gemessen. Nachfolgend blieben die Werte im Referenzbereich (Abb. 28).

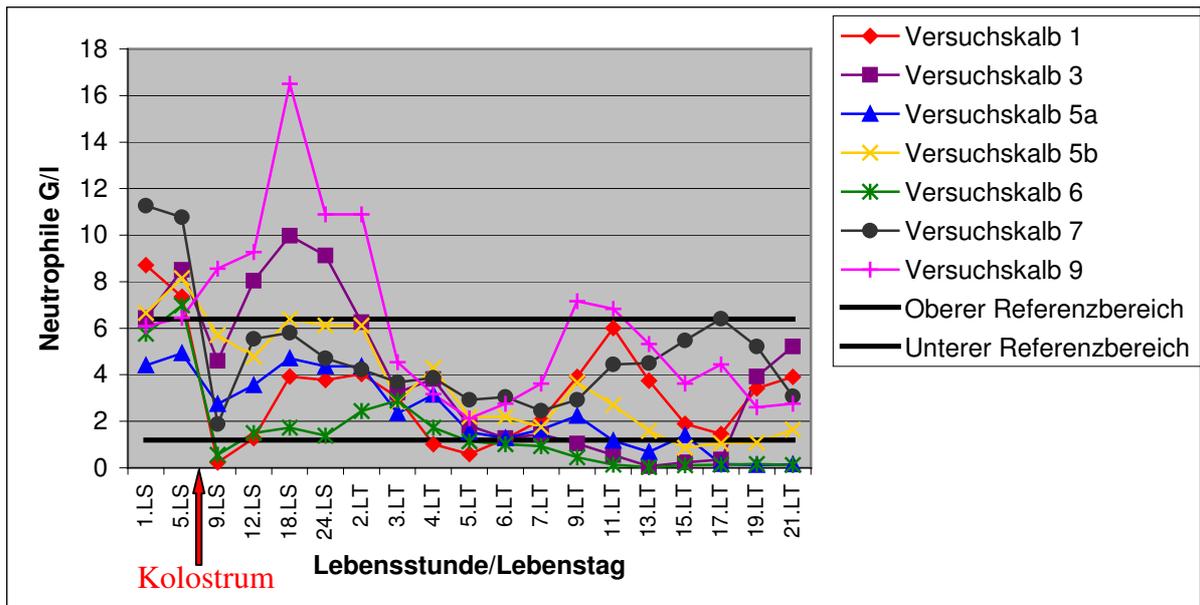


Abb. 28: Verlauf der Zahl an neutrophilen Granulozyten (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe

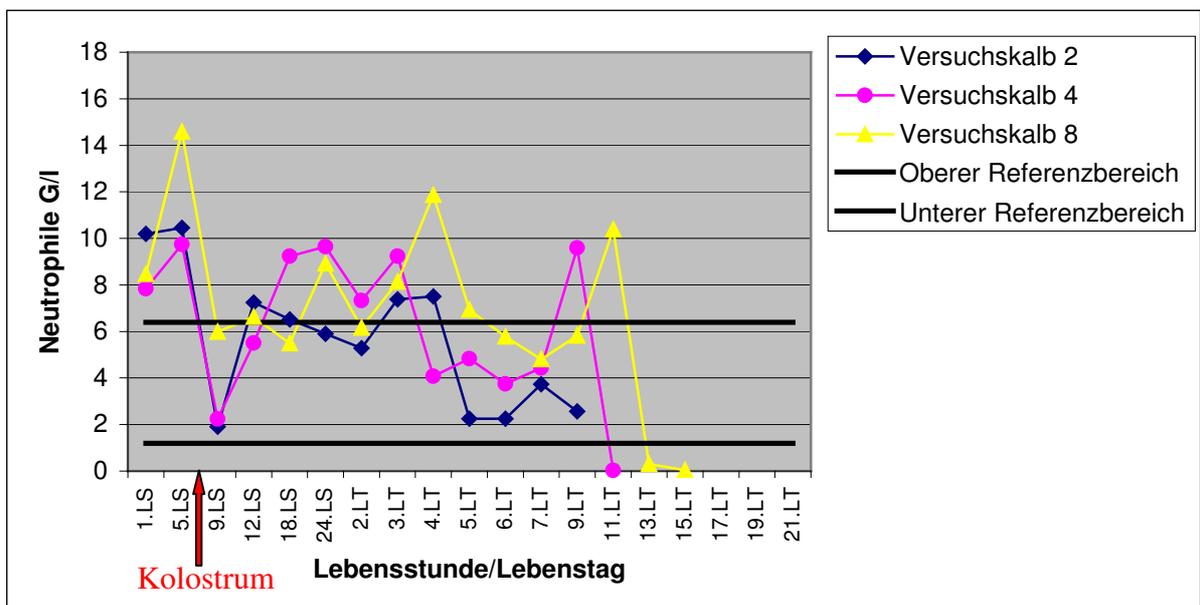
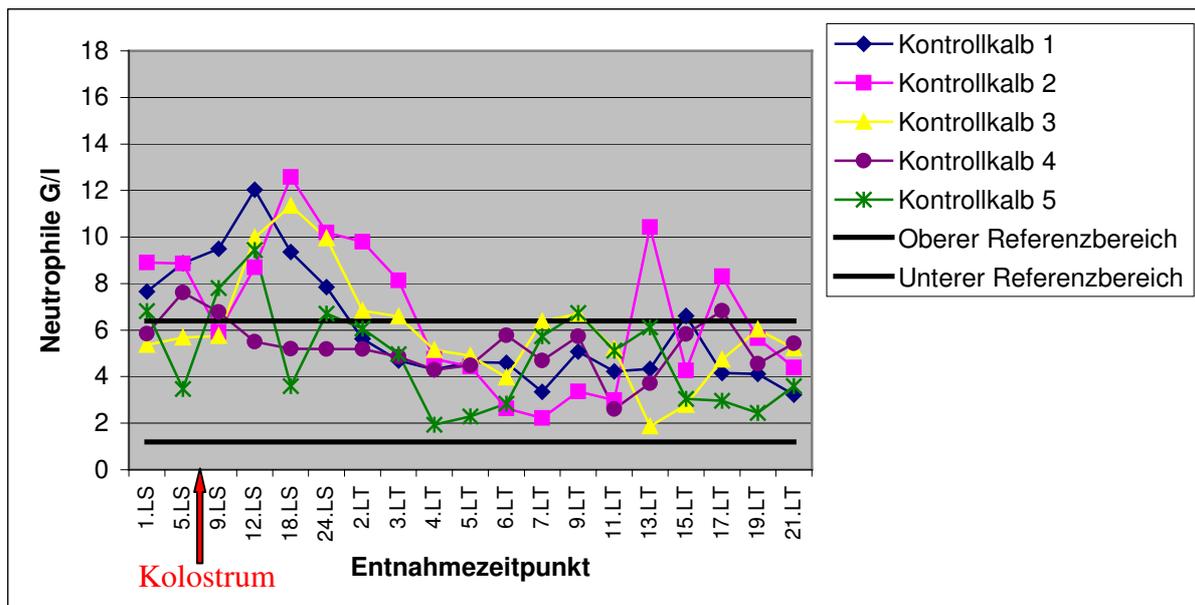


Abb. 29: Verlauf der Zahl an neutrophilen Granulozyten (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe

In der Kontrollgruppe wurden bei keinem Kalb Werte unter dem Referenzbereich gemessen. Bei Kontrollkalb #1 lagen die präkolostralen Werte über dem Referenzbereich. Physiologische Werte wurden ab dem zweiten Lebenstag gemessen (Abb. 30). Kontrollkalb #2 zeigte präkolostral ebenfalls erhöhte Werte. Die neutrophilen Granulozyten fielen von 8,86 G/l in der fünften Lebensstunde auf 5,93 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Nachfolgend wurden im Verlauf der Studie physiologische und vereinzelt erhöhte Werte gemessen (Abb. 30). Bei Kontrollkalb #3 wurden sechs und zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme erhöhte Werte gemessen. Sonst verliefen die Werte im Referenzbereich (Abb. 30). Kontrollkalb #4 zeigte in der fünften Lebensstunde und drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme leicht erhöhte Werte. Im weiteren Verlauf waren die Werte physiologisch (Abb. 30). Bei Kontrollkalb #5 konnten ebenfalls vereinzelt erhöhte Werte gemessen werden (3 und 6 Stunden nach der Kolostrumaufnahme, 24. Lebensstunde und 9. Lebenstag). Sonst verliefen die Werte im Referenzbereich (Abb. 30).



**Abb. 30: Verlauf der Zahl an neutrophilen Granulozyten (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe**

### 5.6.5 Entwicklung der Zahl an basophilen Granulozyten im Blut

Auch bezüglich des Verlaufs der basophilen Granulozyten im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als signifikant ( $p = 0,0005$ ). Es ergaben sich außerdem signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0166$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als signifikant.

Wie Abb. 31 veranschaulicht, lagen die vor der Kolostrumaufnahme gemessenen Zahlen an basophilen Granulozyten in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe zu beiden Entnahmezeitpunkten im, bzw. die Minima bei der zweiten Messung leicht unter dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 0,03-0,23 G/l). In der Versuchsgruppe lagen die Medianwerte bei 0,045 G/l (1. Lebensstunde) und 0,06 G/l (5. Lebensstunde). In der Kontrollgruppe lagen die Werte bei 0,06 G/l (1. Lebensstunde) und 0,05 G/l (5. Lebensstunde). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme fiel der Wert in der Versuchsgruppe unter den Referenzbereich auf 0,015 G/l. In der Kontrollgruppe lag der Wert bei 0,04 G/l. Minimum und Maximum sanken in der Versuchsgruppe von 0,02 G/l und 0,09 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,01 G/l und 0,06 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme (9. Lebensstunde). Nachfolgend verliefen die Werte in der Versuchsgruppe größtenteils unter denen der Kontrollgruppe. Zeitweise lagen die Maxima der Versuchsgruppe über den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe.

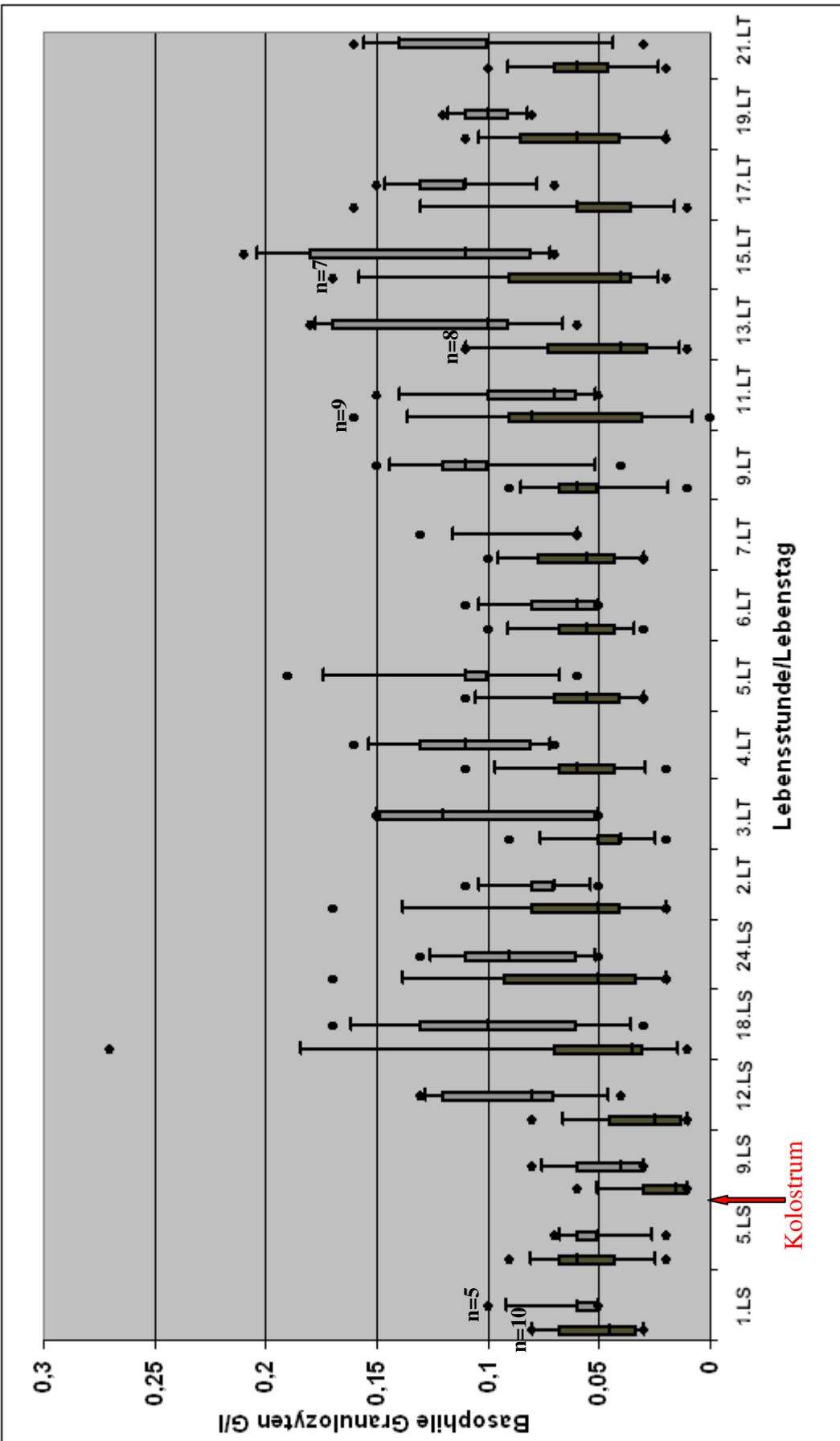


Abb. 31: Basophile Granulozyten (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

Auch hinsichtlich der Entwicklung der Zahl an basophilen Granulozyten zeigten sich innerhalb der Versuchsgruppe bei den einzelnen Tieren Unterschiede. Bei Versuchskalb #1 wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Nach der Kolostrumaufnahme kam es zu einem Absturz der basophilen Granulozyten von 0,07 G/l (5. Lebensstunde) auf 0,01 G/l (3 und 6 Stunden nach der Kolostrumaufnahme). Zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme stieg der Wert in den Referenzbereich (0,03 G/l) und blieb nachfolgend stabil (Abb. 32). Versuchskalb #2 zeigte präkolostral physiologische Werte. Die basophilen Granulozyten sanken von 0,03 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,01 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Nachfolgend verliefen die Werte von der 24. Lebensstunde bis zum dritten Lebenstag unter dem Referenzbereich. Vom vierten bis zum siebten Lebenstag wurden physiologische Werte gemessen. Am neunten Lebenstag sank der Wert erneut auf 0,01 G/l, bevor das Tier am 10. Lebenstag verendete (Abb. 33). Bei Versuchskalb #3 verliefen die Werte bis zum 15. Lebenstag stabil im Referenzbereich. Nachfolgend wurden bis zum 19. Lebenstag Werte unter dem Referenzbereich gemessen. Der niedrigste Wert wurde mit 0,01 G/l am 13. und 17. Lebenstag (Abb. 32). Bei Versuchskalb #4 wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Die basophilen Granulozyten sanken von 0,06 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,02 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Nachfolgend stiegen die Werte in den Referenzbereich. Einen Tag vor dem Tod des Tieres (11. Lebenstag) kam es zu einem Absturz der basophilen Granulozyten auf 0 G/l (Abb. 33). Bei Versuchskalb #5a wurden präkolostral Werte unter dem Referenzbereich gemessen. Die Zahl an basophilen Granulozyten sank von 0,02 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,01 G/l drei und sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Nachfolgend verliefen die Werte zwischen 0,02 G/l und 0,05 G/l (Abb. 32). Versuchskalb #5b zeigte mit Ausnahme des elften Lebenstages (0,02 G/l) physiologische Werte (Abb. 32). Versuchskalb #6 zeigte präkolostral physiologische Werte. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam es zu einem Absturz der basophilen Granulozyten von 0,05 G/l (5. Lebensstunde) auf 0,01 G/l. Ab dem zweiten Lebenstag stabilisierten sich die Werte und verliefen bis zum Ende der Studie stabil im Referenzbereich (Abb. 32). Versuchskalb #7 zeigte über den Verlauf der Studie physiologische Werte. Es kam zu einem leichten Absinken der basophilen Granulozyten von 0,06 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,03 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme (niedrigster gemessener Wert) (Abb. 32). Bei Versuchskalb #8 kam es zu einem deutlichen Absinken der basophilen Granulozyten von 0,09 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,01 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme (niedrigster gemessener Wert). Im weiteren Verlauf wurden vereinzelt Werte leicht unter dem Referenzbereich gemessen (0,02 G/l am 7. und am 13.

Lebenstag), sonst waren die Werte physiologisch (Abb. 33). Bei Versuchskalb #9 wurde einmalig ein leicht erhöhter Wert gemessen (0,27 G/l zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme), sonst blieben die Werte physiologisch. Der niedrigste Wert wurde mit 0,04 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme gemessen (Abb. 32).

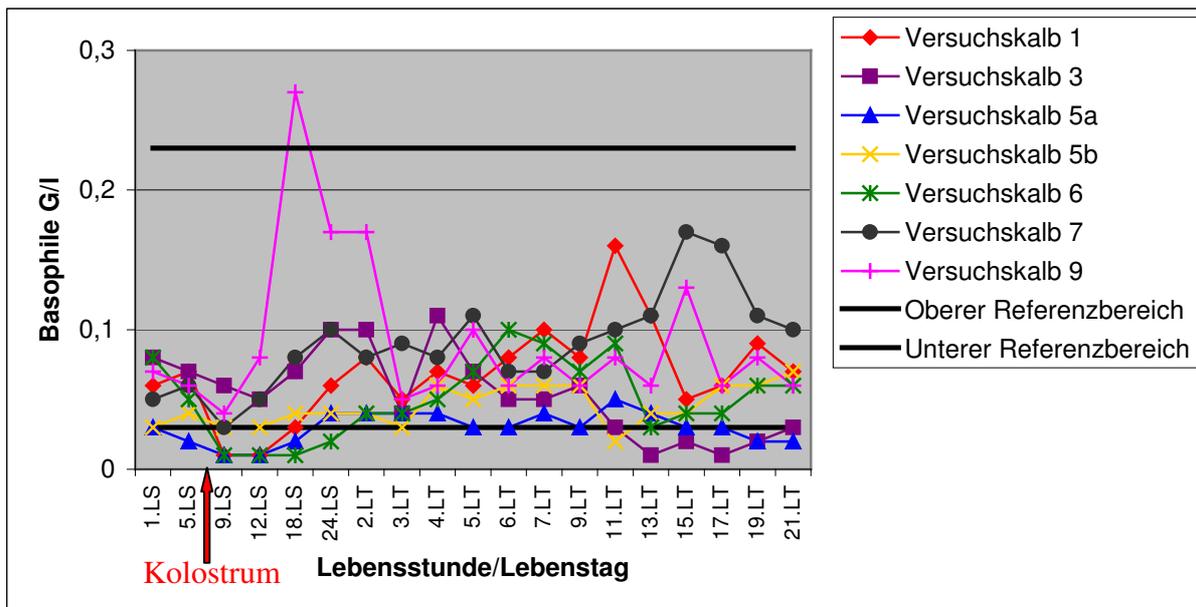
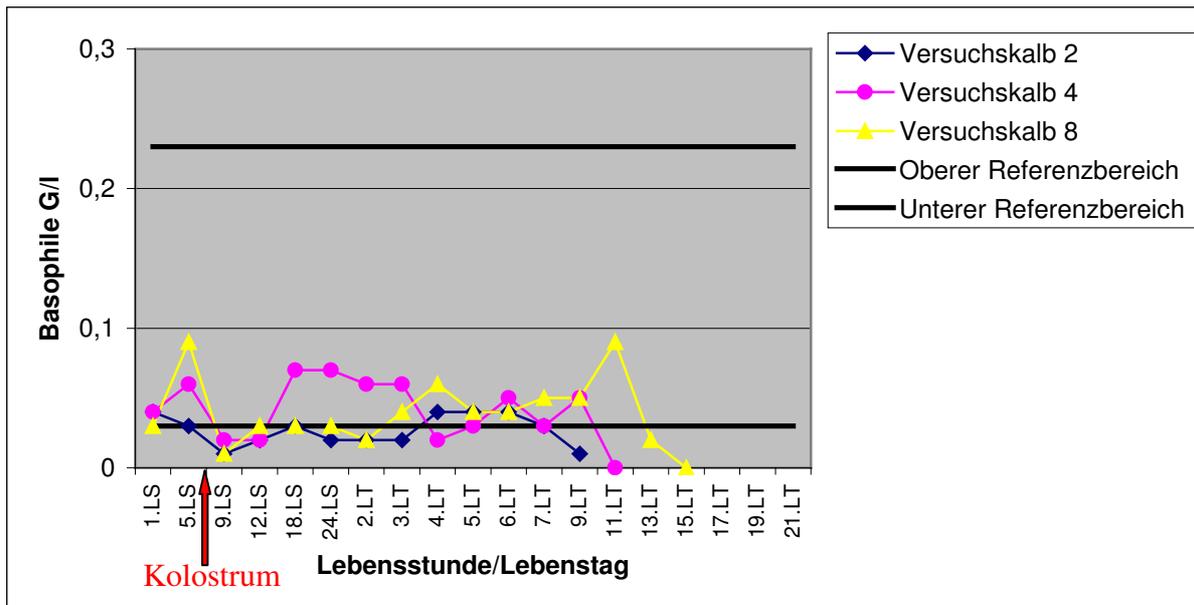
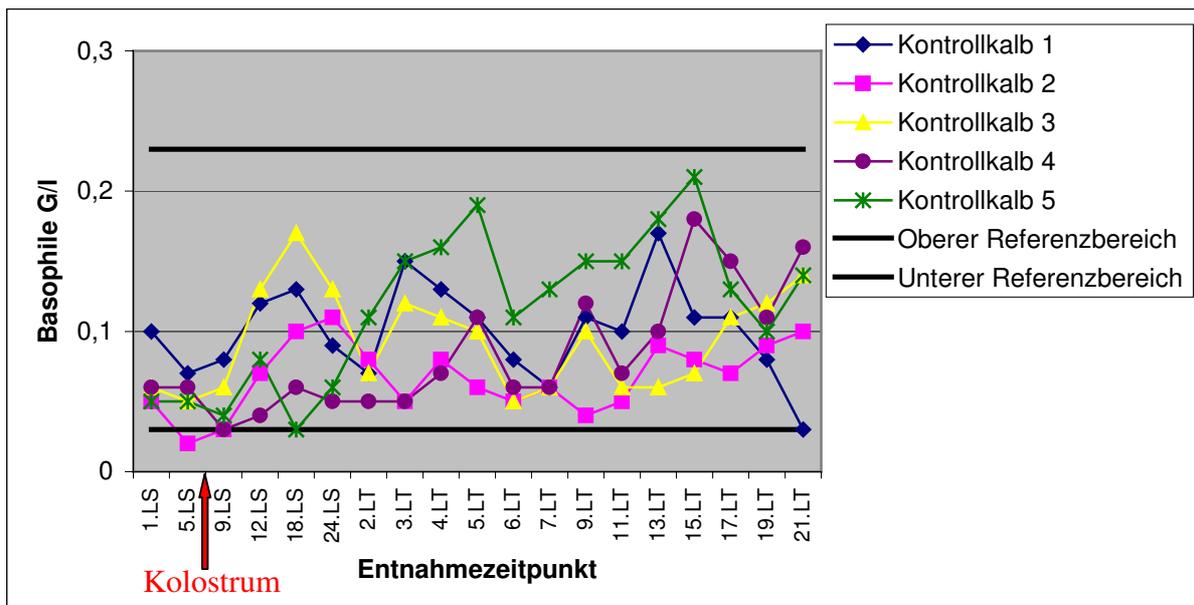


Abb. 32: Verlauf der Zahl an basophilen Granulozyten (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe



**Abb. 33: Verlauf der Zahl an basophilen Granulozyten (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe**

Bei den Kontrollkälbern #1, #3, #4 und #5 verliefen die basophilen Granulozyten kontinuierlich im Referenzbereich. Bei Kontrollkalb #2 wurde in der fünften Lebensstunde einmalig ein erniedrigter Wert gemessen (0,02 G/l), sonst waren die Werte ebenfalls physiologisch (Abb. 34).



**Abb. 34: Verlauf der Zahl an basophilen Granulozyten (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe**

### 5.6.6 Verlauf der Zahl an eosinophilen Granulozyten im Blut

Bezüglich des Verlaufs der eosinophilen Granulozyten im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ebenfalls als signifikant ( $p = 0,0003$ ). Es ergab sich außerdem ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p \leq 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,3189$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

Wie Abb. 35 veranschaulicht, lagen die gemessenen Zahlen an eosinophilen Granulozyten vor der Kolostrumaufnahme in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe zu beiden Entnahmezeitpunkten im, bzw. die Minima leicht unter Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 0,04-1,52 G/l). In der Versuchsgruppe lag der Median bei 0,08 G/l (1. Lebensstunde) und 0,12 G/l (5. Lebensstunde). In der Kontrollgruppe lagen die Werte bei 0,26 G/l (1. Lebensstunde) und 0,81 G/l (5. Lebensstunde). Ein Absinken der eosinophilen Granulozyten nach der Kolostrumaufnahme konnte nicht beobachtet werden. Der Medianwert sank in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt unter den Referenzbereich. Die Werte der Versuchsgruppe verliefen jedoch mit Ausnahme einiger Ausreißer unter denen der Kontrollgruppe.

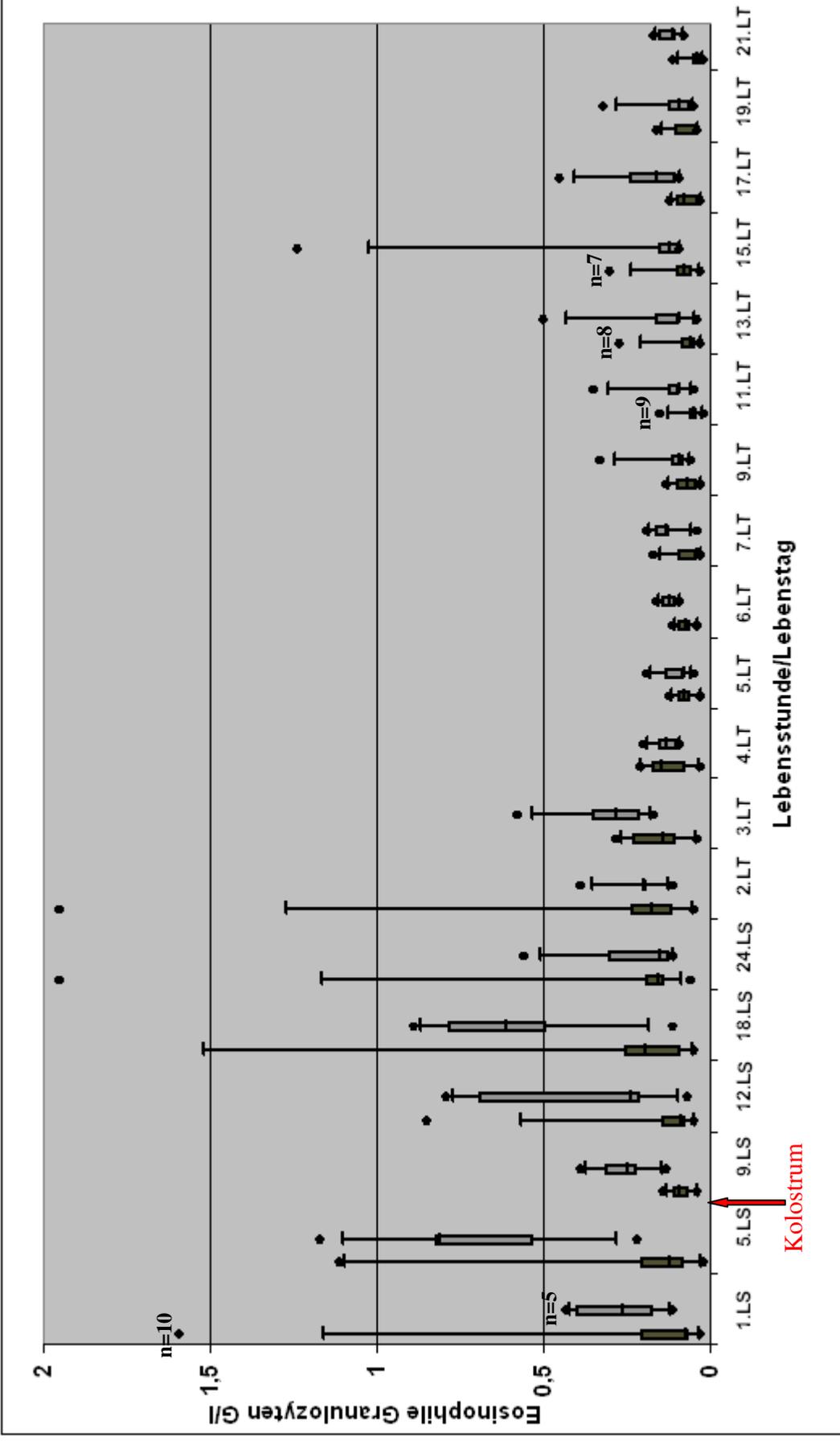
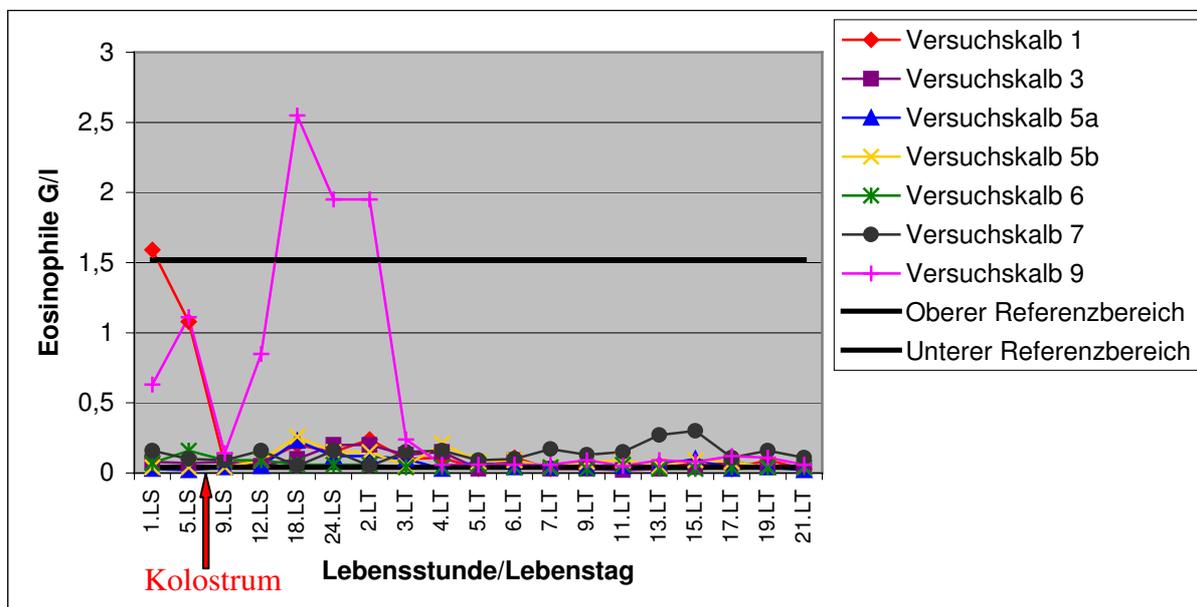
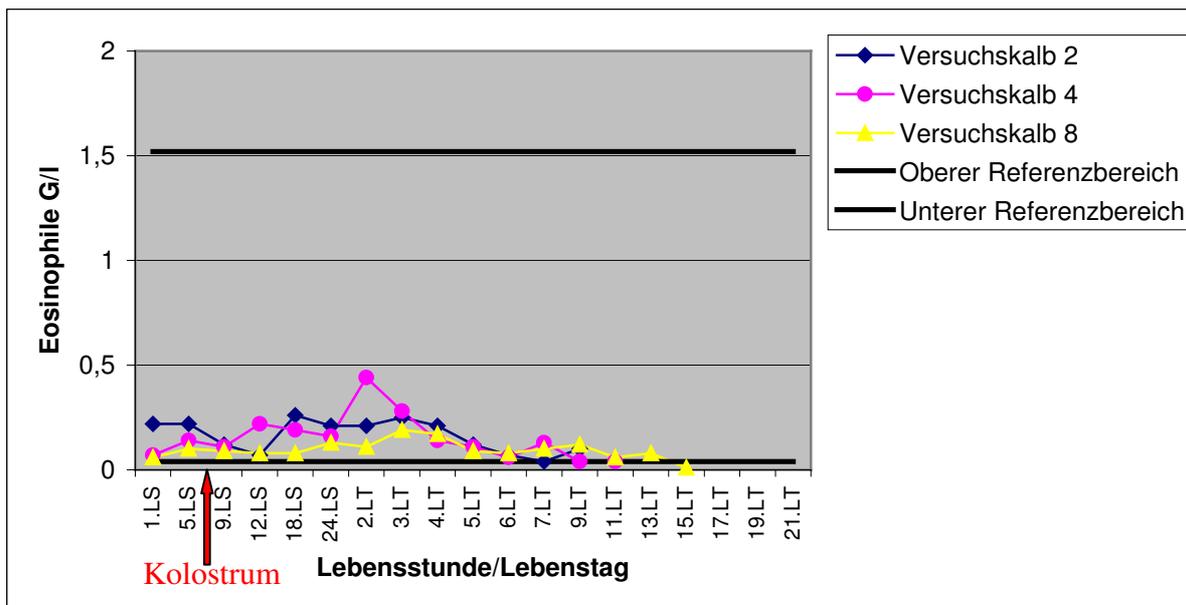


Abb. 35: Eosinophile Granulozyten (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

Bei den Versuchskälbern #2, #4, #5b, #7 und #9 wurden über den Verlauf der Studie physiologische Werte gemessen (Abb. 36 und 37). Bei Versuchskalb #1 wurde in der ersten Lebensstunde ein leicht erhöhter Wert gemessen (1,59 G/l). Im weiteren Verlauf lagen die Werte vereinzelt leicht unter dem Referenzbereich (0,03 G/l am 5., 6., 13., 17., und 21. Lebenstag). Ansonsten waren die Werte physiologisch (Abb. 36). Versuchskalb #3 zeigte am 5., 7., 9., 11., 13. und 21. Lebenstag leicht erniedrigte Werte (0,02 G/l und 0,03 G/l) (Abb. 36). Bei Versuchskalb #5a wurden präkolostral erniedrigte Werte gemessen (0,03 G/l in der 1. Lebensstunde und 0,02 G/l in der 5. Lebensstunde). Nachfolgend stiegen die Werte in den Referenzbereich. Vereinzelt wurden Werte unter dem Referenzbereich gemessen (0,03 G/l am 4. und 17. Lebenstag und 0,02 G/l am 21. Lebenstag) (Abb. 36). Versuchskalb #6 zeigte am 9., 13. und 15. Lebenstag mit 0,03 G/l leicht erniedrigte Werte, sonst blieben die Werte physiologisch (Abb. 36). Bei Versuchskalb #8 wurde in der ersten Lebensstunde mit 0,03 G/l ein leicht erniedrigter Wert gemessen. In der fünften Lebensstunde stieg die Zahl an eosinophilen Granulozyten auf 0,09 G/l. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme fiel der Wert auf 0,01 G/l. Am dritten Lebenstag stiegen die Werte in den Referenzbereich. Am 13. Lebenstag wurde mit 0,02 G/l erneut ein erniedrigter Wert gemessen (Abb. 37).

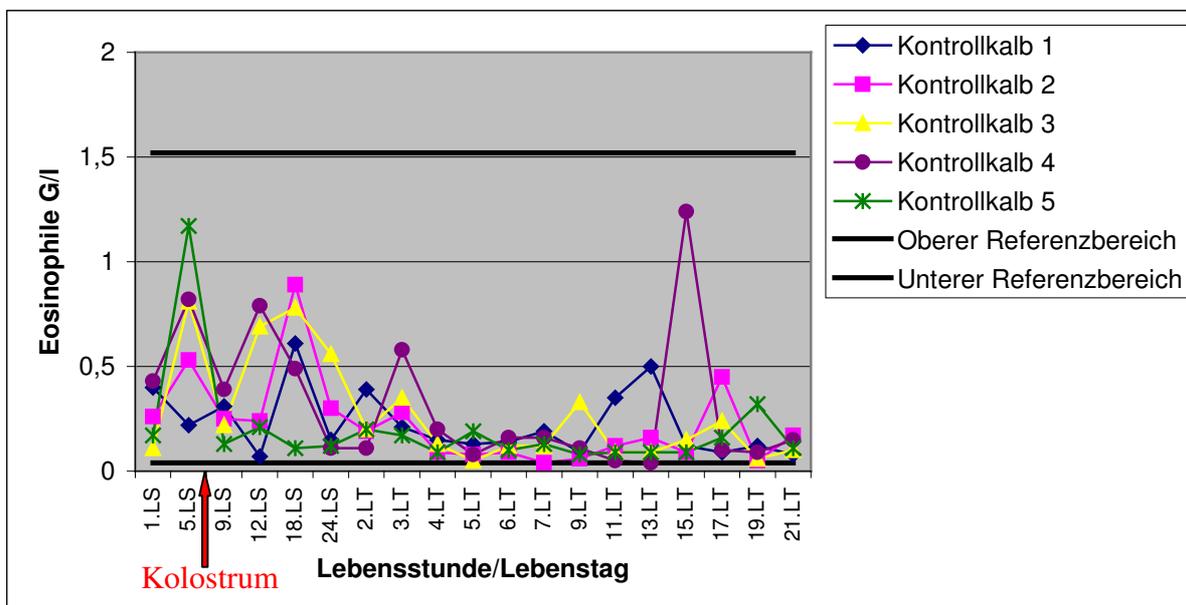


**Abb. 36: Verlauf der Zahl an eosinophilen Granulozyten (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe**



**Abb. 37: Verlauf der Zahl an eosinophilen Granulozyten (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe**

Bei den Kontrollkälbern wurden über den Verlauf der Studie stets physiologische Werte gemessen (Abb. 38).



**Abb. 38: Verlauf der Zahl an eosinophilen Granulozyten (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe**

### 5.6.7 Monozytenzahlen im Blut

Ebenfalls als signifikant erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Verlaufs der Monozytenzahlen im Blut ( $p = 0,0017$ ). Es ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = < 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden, die Unterschiede erwiesen sich als signifikant.

Wie Abb. 39 veranschaulicht, lagen die vor der Kolostrumaufnahme gemessenen Monozytenzahlen in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe zu beiden Entnahmezeitpunkten im bzw. leicht unter dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 0,18-0,88 G/l). In der Versuchsgruppe lagen die Medianwerte bei 0,2 G/l (1. Lebensstunde) und 0,25 G/l (5. Lebensstunde). In der Kontrollgruppe lagen die Medianwerte bei 0,26 G/l (1. Lebensstunde) und 0,22 G/l (5. Lebensstunde). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme fiel der Medianwert in der Versuchsgruppe auf 0,03 G/l, in der Kontrollgruppe blieb er stabil bei 0,18 G/l. In der Kontrollgruppe stiegen die Werte ab dem dritten Lebenstag deutlich an, in der Versuchsgruppe blieben die Werte niedrig, bevor es am 15. Lebenstag zu einer Stabilisierung kam.

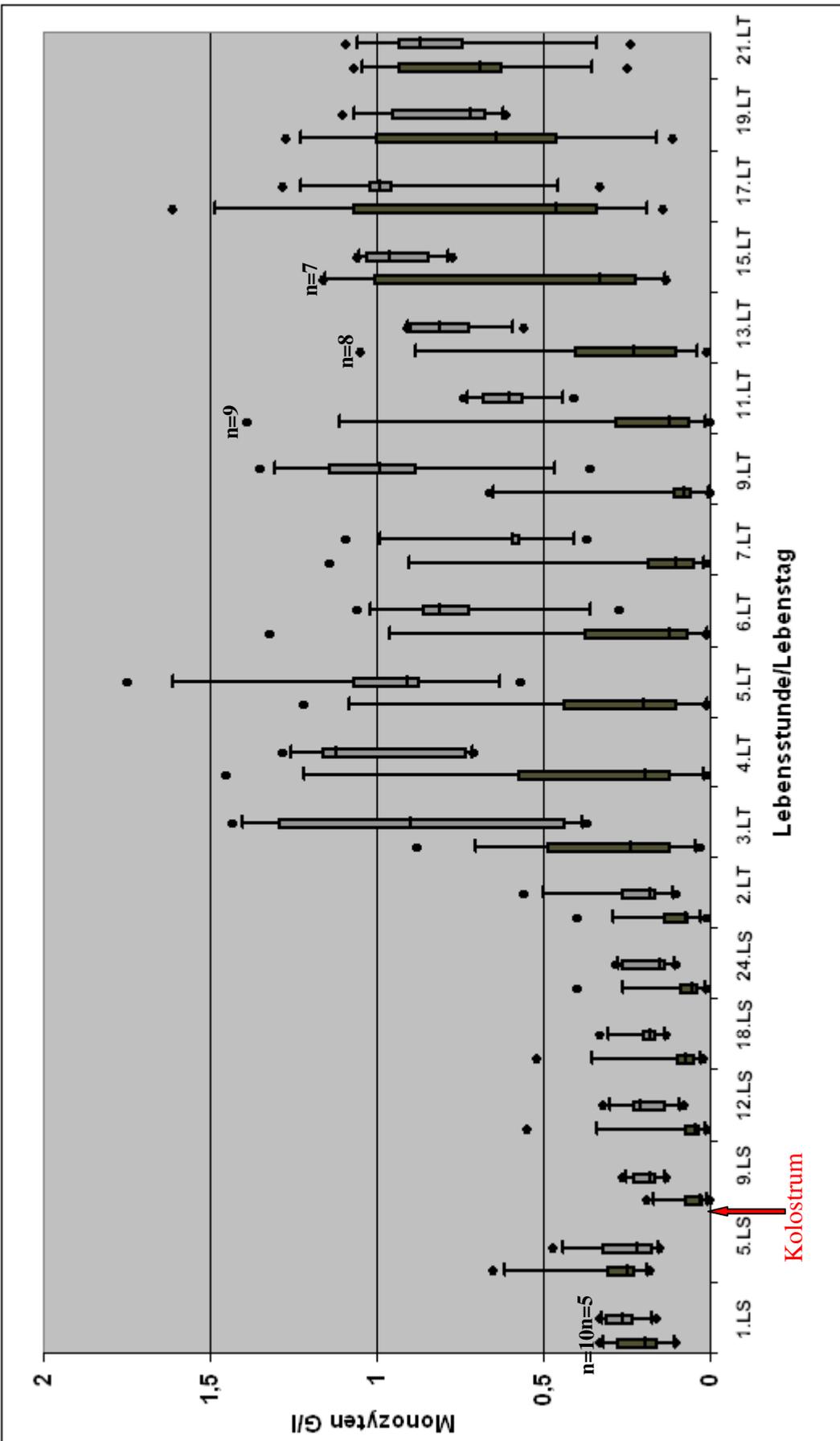


Abb. 39: Monozytenzahlen (G/I) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

Bei Versuchskalb #1 wurde in der ersten Lebensstunde ein leicht erniedrigter Wert gemessen (0,1 G/l). In der fünften Lebensstunde lag die Monozytenzahl im Referenzbereich (0,18 G/l). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam es zu einem Absturz auf 0,01 G/l, bis zum zweiten Lebenstag verlief die Monozytenzahl unter dem Referenzbereich. Am dritten und vierten Lebenstag stieg der Wert zurück in den Referenzbereich (0,23 G/l und 0,18 G/l). Nachfolgend sanken die Werte erneut ab, bevor ab dem 13. Lebenstag bis zum Ende des Untersuchungszeitraums physiologische Werte gemessen wurden (Abb. 40). Bei Versuchskalb #2 wurde in der ersten Lebensstunde ebenfalls ein leicht erniedrigter Wert von 0,15 G/l gemessen. In der fünften Lebensstunde lag die Monozytenzahl im Referenzbereich, bevor es drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme zu einem Absturz auf 0,02 G/l kam. Die Monozytenzahl blieb kontinuierlich deutlich unter dem Referenzbereich (Abb. 41). Bei Versuchskalb #3 wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Die Monozytenzahl sank von 0,29 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,14 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme und 0,05 G/l sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Im weiteren Verlauf wurden vom dritten bis zum fünften Lebenstag physiologische Werte gemessen, bevor es am sechsten Lebenstag zu einem erneuten Absinken unter den Referenzbereich kam. Der niedrigste Wert wurde mit 0,04 G/l am elften Lebenstag gemessen. Ab dem 15. Lebenstag bleiben die Werte physiologisch (Abb. 40). Bei Versuchskalb #4 wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Die Monozytenzahl sank von 0,24 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,03 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Mit Ausnahme des dritten Lebenstages (0,25 G/l) blieb die Monozytenzahl deutlich unter dem Referenzbereich. Die niedrigsten Werte wurden mit 0,01 G/l am fünften, sechsten, neunten und elften Lebenstag gemessen (Abb. 41). Bei Versuchskalb #5a wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Die Monozytenzahl sank von 0,22 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,03 G/l drei und sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme (niedrigster gemessener Wert). Es kam zu einem leichten Anstieg der Monozytenzahl am vierten und fünften Lebenstag (0,21 G/l und 0,18 G/l). Bevor die Werte am sechsten Lebenstag wieder unter den Referenzbereich sanken (Abb. 40). Bei Versuchskalb #5b wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Es kam zu einem Absinken der Monozytenzahl von 0,2 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,03 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme (niedrigster gemessener Wert). Die Werte blieben bis zum vierten Lebenstag unter dem Referenzbereich. Vom vierten bis zum siebten Lebenstag wurden physiologische Werte gemessen, bevor es vom neunten bis zum 17. Lebenstag zu einem erneuten Absinken unter den Referenzbereich kam. Ab dem 17. Lebenstag wurden physiologische Werte gemessen

(Abb. 40). Bei Versuchskalb #6 wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Es kam zu einem Absinken der Monozytenzahl von 0,58 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,03 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme (niedrigster gemessener Wert). Nachfolgend stieg die Monozytenzahl an. Vom dritten bis zum sechsten Lebenstag wurden physiologische Werte gemessen. Werte unter dem Referenzbereich wurde erneut vom siebten bis zum elften Lebenstag und am 15. Lebenstag gemessen. Ab dem 17. Lebenstag stieg die Monozytenzahl in den Referenzbereich (Abb. 40). Bei Versuchskalb #7 wurde in der ersten Lebensstunde ein leicht erniedrigter Wert von 0,17 G/l gemessen. In der fünften Lebensstunde war der Wert physiologisch (0,26 G/l). Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme sank die Monozytenzahl auf 0,02 G/l (niedrigster gemessener Wert) und verlief bis zum dritten Lebenstag unter dem Referenzbereich. Nachfolgend wurden vereinzelt Werte über dem Referenzbereich gemessen. Der höchste Wert am 17. Lebenstag (1,2 G/l) (Abb. 40). Bei Versuchskalb #8 wurde in der ersten Lebensstunde ein leicht erniedrigter Wert gemessen (0,11 G/l). In der fünften Lebensstunde wurde mit 0,23 G/l ein physiologischer Wert gemessen. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme kam es zu einem Absinken der Monozytenzahl auf 0,02 G/l. Nachfolgend verliefen die Werte unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde mit 0,01 G/l am 13. Lebenstag gemessen, am 14. Lebenstag wurde das Tier euthanasiert (Abb. 41). Bei Versuchskalb #9 wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Die Monozytenzahl sank von 0,65 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,19 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme (niedrigster gemessener Wert). Nachfolgend wurden ab dem vierten Lebenstag mit Ausnahme des neunten Lebenstages erhöhte Werte gemessen. Der höchste mit 1,61 G/l am 17. Lebenstag (Abb. 40).

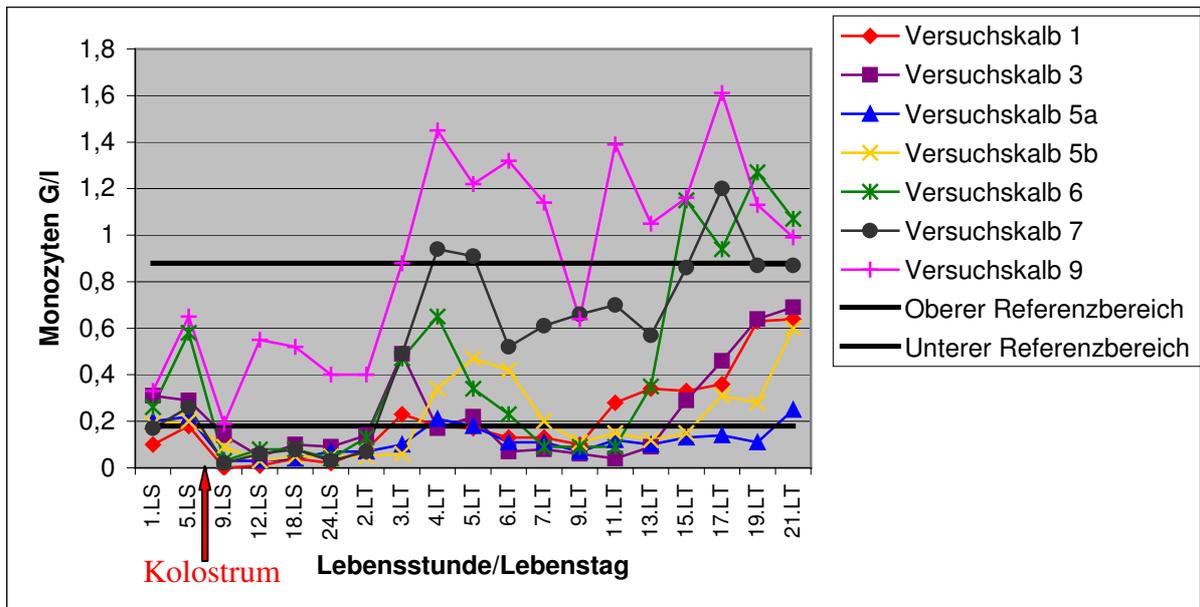


Abb. 40: Verlauf der Monozytenzahlen (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe

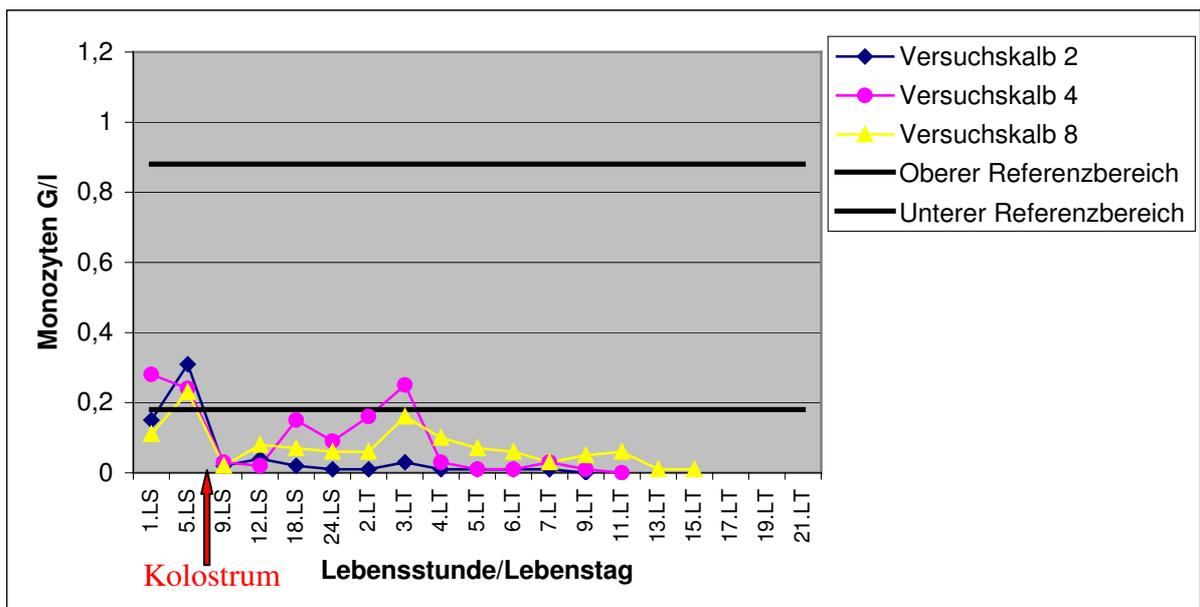


Abb. 41: Verlauf der Monozytenzahlen (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe

Bei Kontrollkalb #1 wurden vor der Kolostrumaufnahme physiologische Werte gemessen. Es kam zu einem Absinken der Monozytenzahl von 0,47 G/l auf 0,13 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme. Die niedrigsten Werte wurden mit 0,1 G/l in der 24. Lebensstunde und am zweiten Lebenstag gemessen. Nachfolgend stieg die Monozytenzahl in den Referenzbereich. Vereinzelt wurden erhöhte Werte gemessen. Der höchste Wert mit 1,29 G/l am dritten Lebenstag. Kontrollkalb #2 zeigte präkolostral leicht erniedrigte Werte (0,16 G/l in der 1. Lebensstunde und 0,17 G/l in der 5. Lebensstunde). Nachfolgend wurden sowohl leicht erniedrigte als auch leicht erhöhte Werte gemessen. Der niedrigste Wert mit 0,08 G/l sechs Stunden nach der Kolostrumaufnahme und der höchste mit 1,28 G/l am vierten Lebenstag. Kontrollkalb #3 zeigte in der fünften Lebensstunde eine leicht erniedrigte Monozytenzahl von 0,15 G/l. Drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme stieg der Wert auf 0,23 G/l. Nachfolgend wurde sowohl leicht erniedrigte als auch leicht erhöhte Werte gemessen. Der niedrigste Wert mit 0,13 G/l in der 24. Lebensstunde und der höchste Wert mit 1,28 G/l am 17. Lebenstag. Bei Kontrollkalb #4 wurden präkolostral physiologische Werte gemessen. Die Monozytenzahl sank von 0,22 G/l in der fünften Lebensstunde auf 0,16 G/l drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme (niedrigster gemessener Wert). Nachfolgend verliefen die Werte im Referenzbereich, vereinzelt wurden erhöhte Werte gemessen. Der höchste Wert mit 1,35 G/l am neunten Lebenstag. Bei Kontrollkalb #5 wurden erniedrigte Werte sechs und zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme gemessen (0,13 G/l und 0,16 G/l). Sonst verlief die Monozytenzahl im Referenzbereich, vereinzelt wurden erhöhte Werte gemessen. Der höchste Wert mit 1,75 G/l am fünften Lebenstag (Abb. 42).

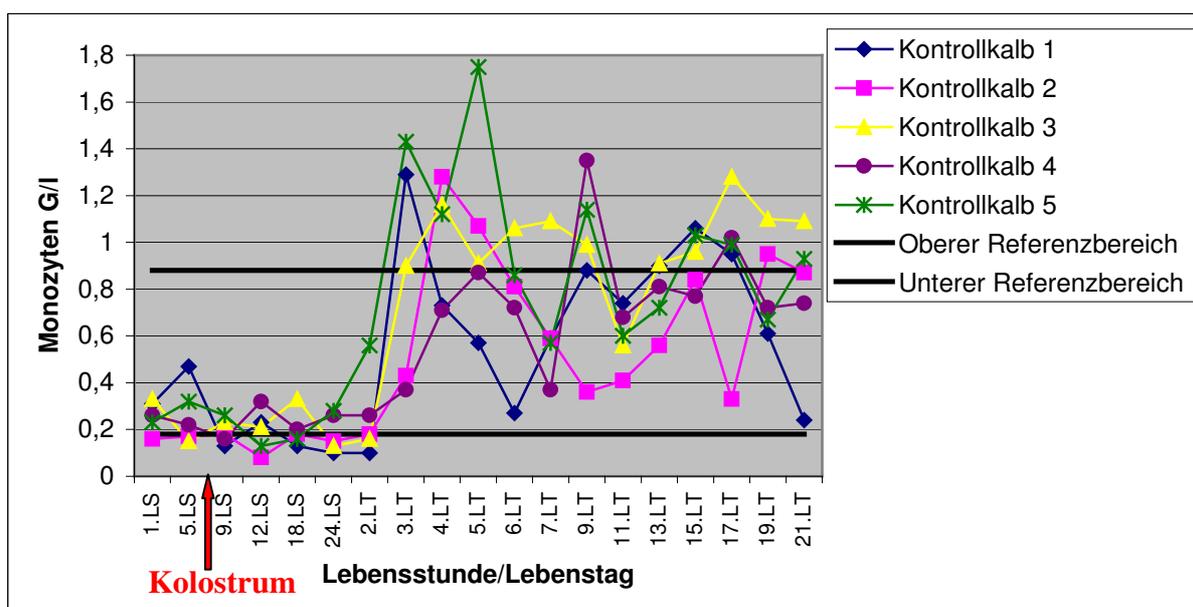


Abb. 42: Verlauf der Monozytenzahlen (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe

### 5.6.8 Entwicklung der Erythrozytenzahlen im Blut

Bezüglich des Verlaufs der Erythrozytenzahlen im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als nicht signifikant ( $p = 0,5919$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = < 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

Wie Abb. 43 veranschaulicht, kam es in beiden Studiengruppen tendenziell zu einem leichten Absinken der Erythrozytenzahlen. Ein Absinken der Erythrozytenzahlen nach der Kolostrumaufnahme konnte nicht beobachtet werden. Ab dem neunten Lebenstag kam es allerdings in der Versuchsgruppe zu einem deutlichen Absinken der Minima und Q5%-Werte. Der niedrigste Median wurde in der Versuchsgruppe registriert und lag bei 5,6 T/l (11. Lebenstag). Die Werte der Kontrollgruppe lagen, besonders ab dem neunten Lebenstag, enger zusammen als die der Versuchsgruppe (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 5,37–10,63 T/l).

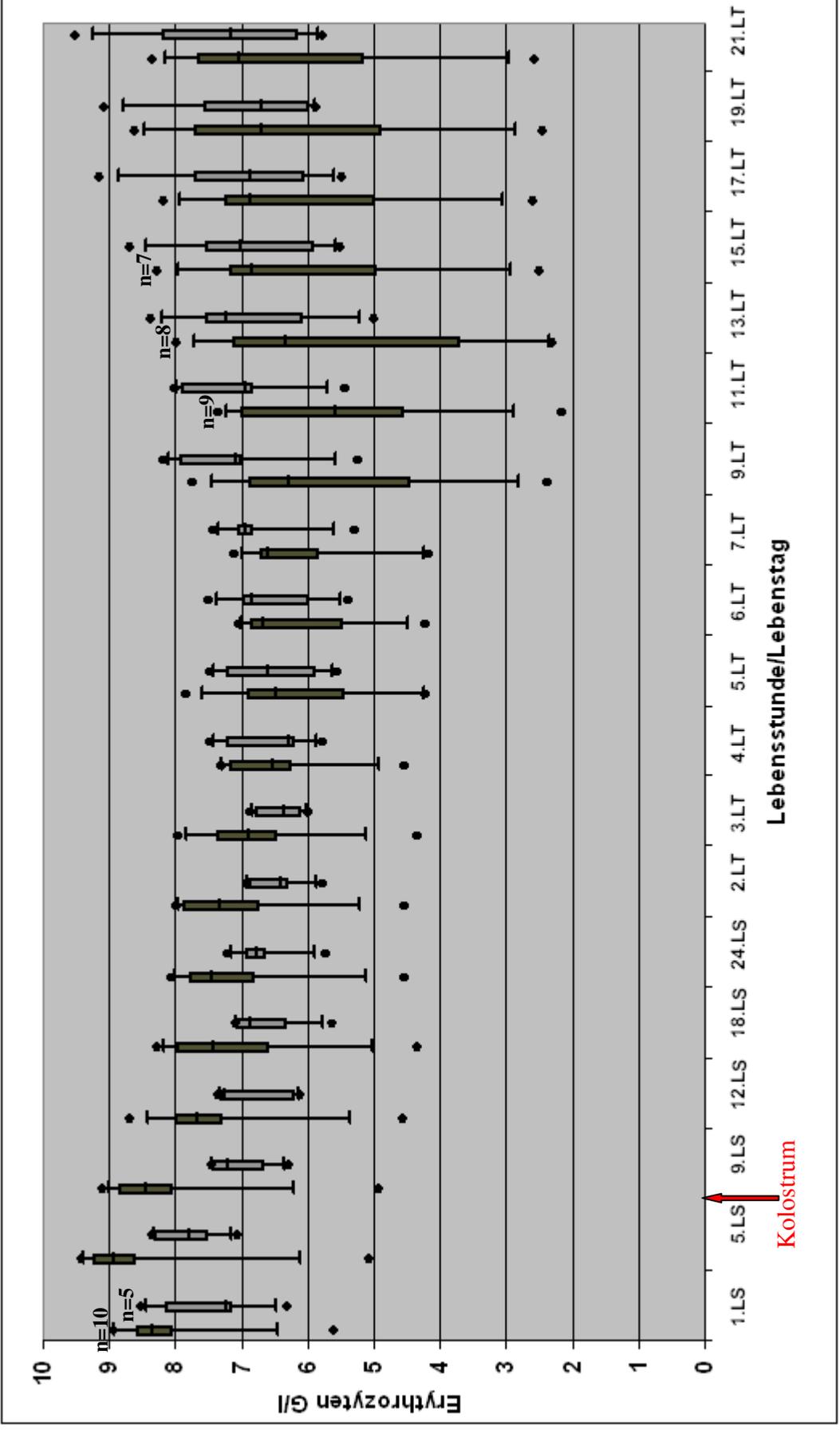
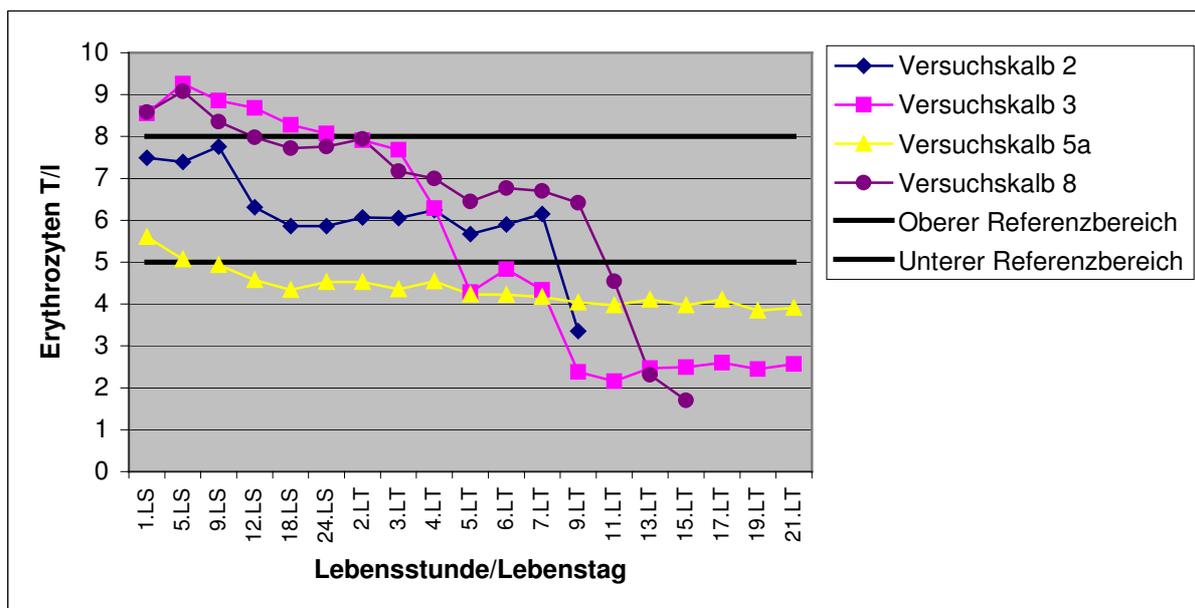


Abb. 43: Erythrozytenzahlen (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

Werte unter dem Referenzbereich wurden bei den Versuchskälbern #2, #3, #5a und #8 gemessen. Bei Versuchskalb #2 wurde am neunten Lebenstag mit 3,35 T/l der niedrigste Wert gemessen. Bei Versuchskalb #3 sanken die Werte am fünften Lebenstag unter den Referenzbereich (4,28 T/l). Der niedrigste Wert wurde am elften Lebenstag gemessen (2,16 T/l). Die Werte blieben bis zum Ende der Studie deutlich unter dem Referenzbereich. Bei Versuchskalb #5a sanken die Werte bereits drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme leicht unter den Referenzbereich (4,93 T/l) und blieben bis zum Ende des Untersuchungszeitraums kontinuierlich darunter. Der niedrigste Wert wurde mit 3,84 T/l am 19. Lebenstag gemessen. Bei Versuchskalb #8 wurde am elften Lebenstag erstmals ein Wert unterhalb des Referenzbereichs gemessen (4,54 T/l) (Abb. 44). Bei keinem Kontrollkalb wurden Werte unter dem Referenzbereich gemessen.



**Abb. 44: Verlauf der Erythrozytenzahlen (T/l) bei den vier Kälbern mit Werten unter dem Referenzbereich (Versuchskalb #2, #3, #5a und #8)**

### 5.6.9 Entwicklung des Hämatokrits

Bezüglich des Hämatokrits erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als nicht signifikant ( $p = 0,6276$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = < 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

Wie Abb. 45 veranschaulicht, sanken die Minima und Q5%-Werte des Hämatokrits in beiden Studiengruppen unter den Referenzbereich. Der Median lag in der Versuchsgruppe bei 0,34 l/l (1. Lebensstunde) und 0,36 l/l (5. Lebensstunde), in der Kontrollgruppe bei 0,34 l/l (1. Lebensstunde) und 0,35 l/l (5. Lebensstunde). In der Versuchsgruppe sank der Wert am dritten Lebenstag leicht unter den Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 0,21-0,37 l/l). Der niedrigste Wert in der Kontrollgruppe wurde am 19. Lebenstag gemessen (0,22 l/l). Tendenziell lagen die Werte der Versuchsgruppe ab dem vierten Lebenstag unter den jeweiligen Werten der Kontrollgruppe. Ab dem neunten Lebenstag bis zum Ende des Untersuchungszeitraums kam es zu einem deutlichen Absinken der Minima und Q5%-Werte in der Versuchsgruppe.

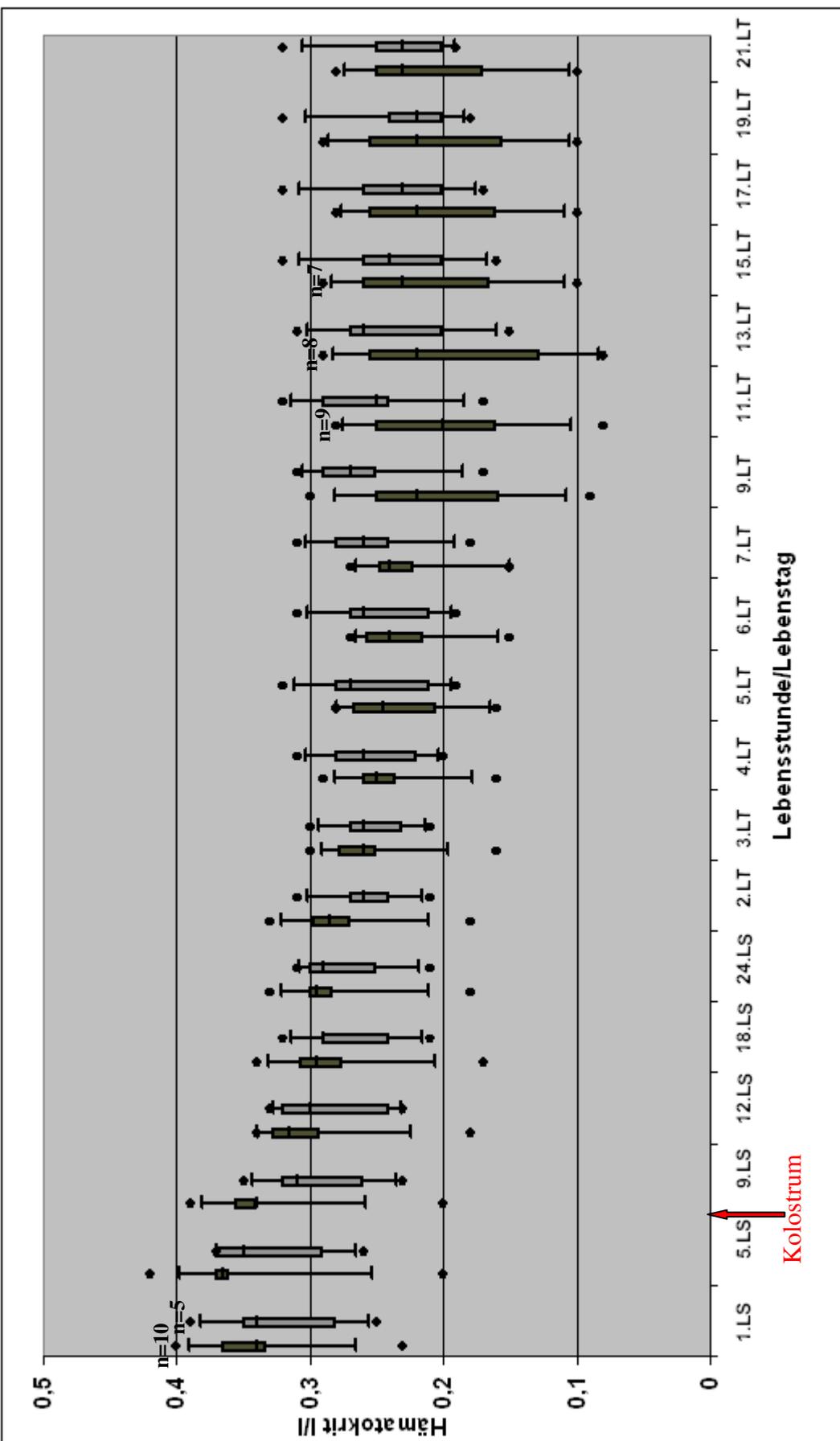


Abb. 45: Hämatokrit (H) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

In der Versuchsgruppe sank der Hämatokrit der Versuchskälber #1, #2, #3, #4, #5a und #8 unter den Referenzbereich. Bei Versuchskalb #1 wurde der niedrigste Wert mit 0,19 l/l am 17. und 19. Lebenstag gemessen (Abb. 46). Die Werte von Versuchskalb #2 blieben bis zum siebten Lebenstag konstant über 0,2 l/l und zeigten dann einen drastischen Abfall am neunten Lebenstag auf 0,13 l/l (am 10. Lebenstag verendete das Tier) (Abb. 47). Bei Versuchskalb #3 wurde bereits am fünften Lebenstag ein erniedrigter Hämatokrit von 0,17 l/l gemessen. Es zeigte den niedrigsten Wert mit 0,08 l/l am elften Lebenstag und blieb bis zum Ende des Untersuchungszeitraums weit unter dem Referenzbereich. Am 21. Lebenstag wurde ein Wert von 0,10 l/l gemessen (Abb. 46). Bei Versuchskalb #4 wurde der niedrigste Wert ebenfalls einen Tag vor seinem Tod am elften Lebenstag gemessen (0,19 l/l) (Abb. 47). Versuchskalb #5a zeigte bereits in der ersten Lebensstunde einen Hämatokrit von 0,23 l/l. Die Werte blieben kontinuierlich unter 0,20 l/l. Die niedrigsten Werte wurden am 19. und 21. Lebenstag gemessen (0,12 l/l) (Abb. 46). Versuchskalb #6 zeigte ebenfalls leicht erniedrigte Werte. Der niedrigste Wert wurde mit 0,22 l/l am 17. Lebenstag gemessen (Abb. 51). Versuchskalb #8 zeigte nach einem leichten Absinken des Hämatokrit unter den Referenzbereich ab dem dritten Lebenstag einen deutlichen Abfall auf 0,16 l/l am elften Lebenstag. Der niedrigste Wert wurde mit 0,08 l/l am 13. Lebenstag gemessen (Euthanasie am 14. Lebenstag) (Abb. 46).

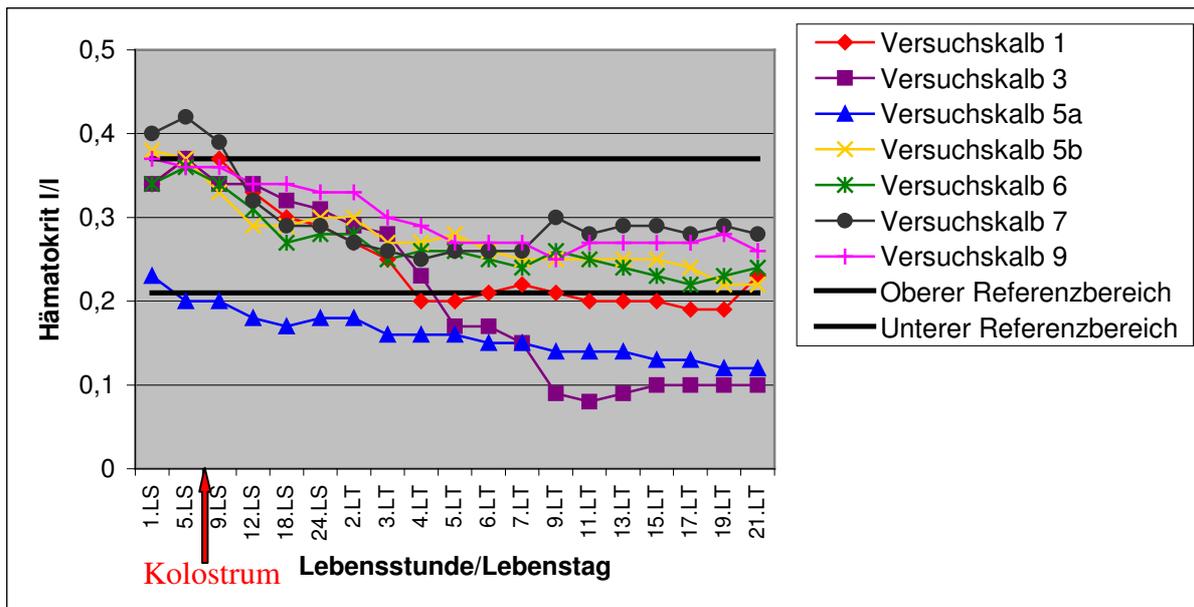


Abb. 46: Entwicklung des Hämatokrits (I/I) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe

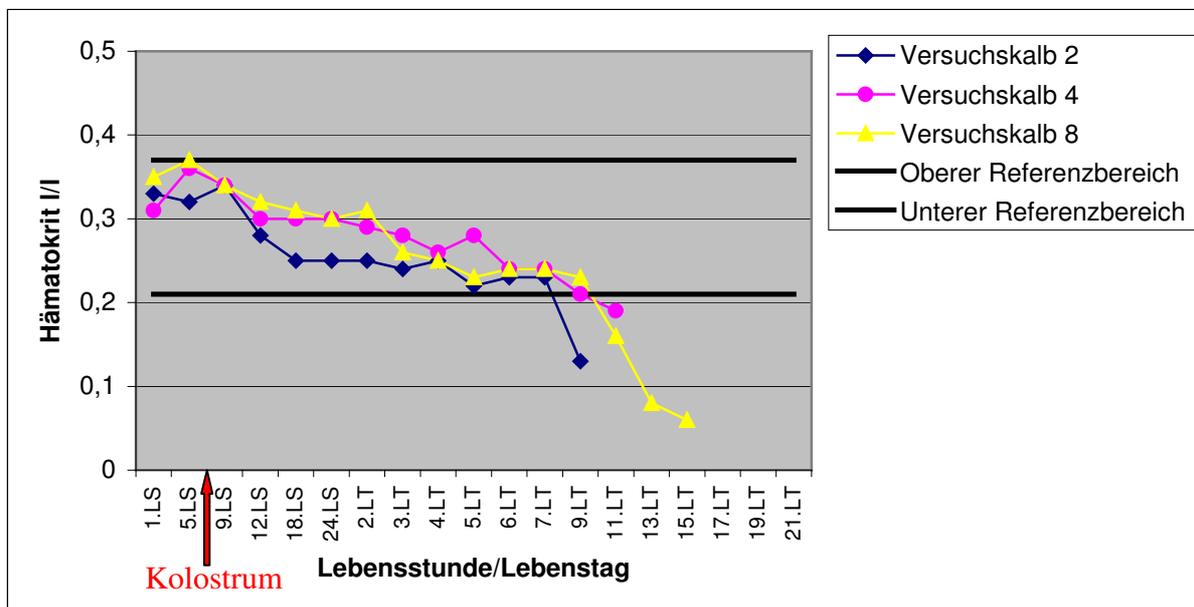


Abb. 47: Entwicklung des Hämatokrits (I/I) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe

In der Kontrollgruppe sanken die Werte der Kontrollkälber #1 und #3 unter den Referenzbereich. Bei Kontrollkalb #1 verlief der Hämatokrit ab dem vierten Lebenstag bis zum Ende des Untersuchungszeitraums unter dem Referenzbereich. Der niedrigste Wert wurde am 13. Lebenstag gemessen (0,15 l/l). Der niedrigste Wert von Kontrollkalb #2 wurde am 19. Lebenstag gemessen (0,22 l/l). Bei Kontrollkalb #3 wurde der niedrigste Wert am 21. Lebenstag gemessen (0,19 l/l). Kontrollkalb #4 zeigte einen stabilen Verlauf im Referenzbereich. Bei Kontrollkalb #5 wurde der niedrigste Wert am 19. Lebenstag gemessen (0,24 l/l) (Abb.48).

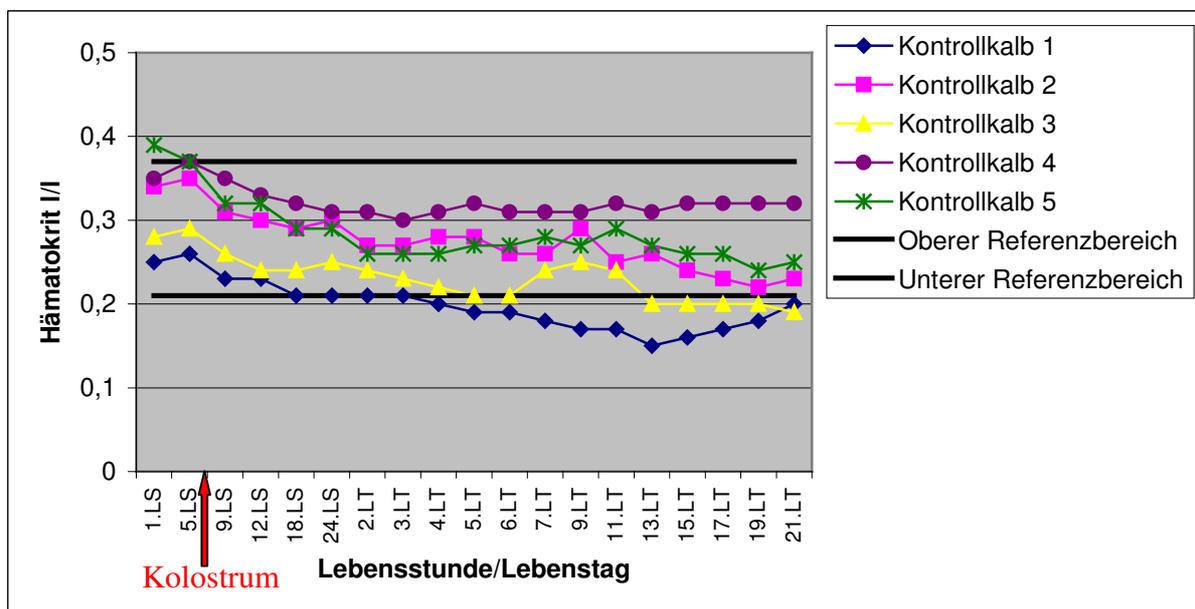


Abb. 48: Entwicklung des Hämatokrits (l/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe

### **5.6.10 Entwicklung des Hämoglobingehalts im Blut**

Bezüglich des Hämoglobingehalts im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als nicht signifikant ( $p = 0,8946$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = < 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

Wie Abb. 49 veranschaulicht, sank der Hämoglobingehalt in beiden Studiengruppen teilweise unter den Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 4,73-8,95 mmol/l). In der Versuchsgruppe wurde der niedrigste Medianwert am elften und 19. Lebenstag (4,0 mmol/l) bestimmt, in der Kontrollgruppe am 19. Lebenstag (4,2 mmol/l). Wie auch beim Hämatokrit kam es beim Hämoglobingehalt ab dem neunten Lebenstag bis zum Ende des Untersuchungszeitraums zu einer deutlichen Abnahme der Minima und Q5%-Werte.

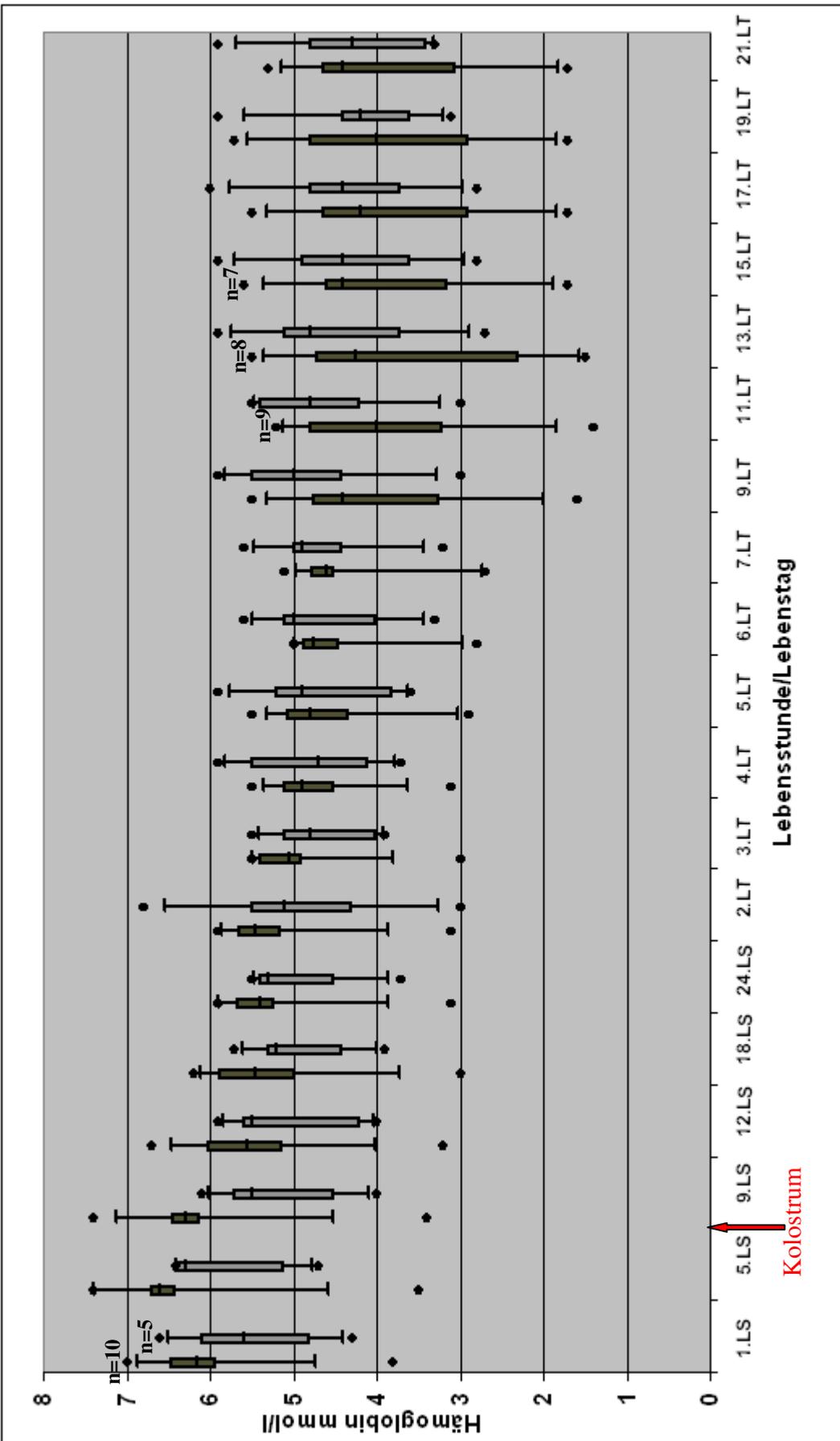


Abb. 49: Hämoglobingehalt (mmol/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

### **5.6.11 Entwicklung der Retikulozytenzahlen im Blut**

Bezüglich des Verlaufs der Retikulozytenzahlen im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als nicht signifikant ( $p = 0,3271$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 1861$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

Wie Abb. 50 veranschaulicht, verliefen die Medianwerte der Retikulozytenzahlen im Blut in der Versuchsgruppe über den Verlauf der Studie kontinuierlich im Referenzbereich (Referenzbereich nach Moritz, 2001: 1,9-95,59 G/l). Der niedrigste Medianwert wurde mit 4,2 G/l am neunten Lebenstag bestimmt, der höchste mit 17,5 G/l in der fünften Lebensstunde. In der Kontrollgruppe wurde am 15. Lebenstag ein Medianwert unter dem Referenzbereich bestimmt (1,6 G/l), sonst verlief die Retikulozytenzahl in der Kontrollgruppe stets im Referenzbereich. Der höchste Medianwert wurde mit 11,7 G/l in der zwölften Lebensstunde bestimmt. Ab dem fünften Lebenstag sanken die Werte der Kontrollgruppe tendenziell unter die Werte der Versuchsgruppe.

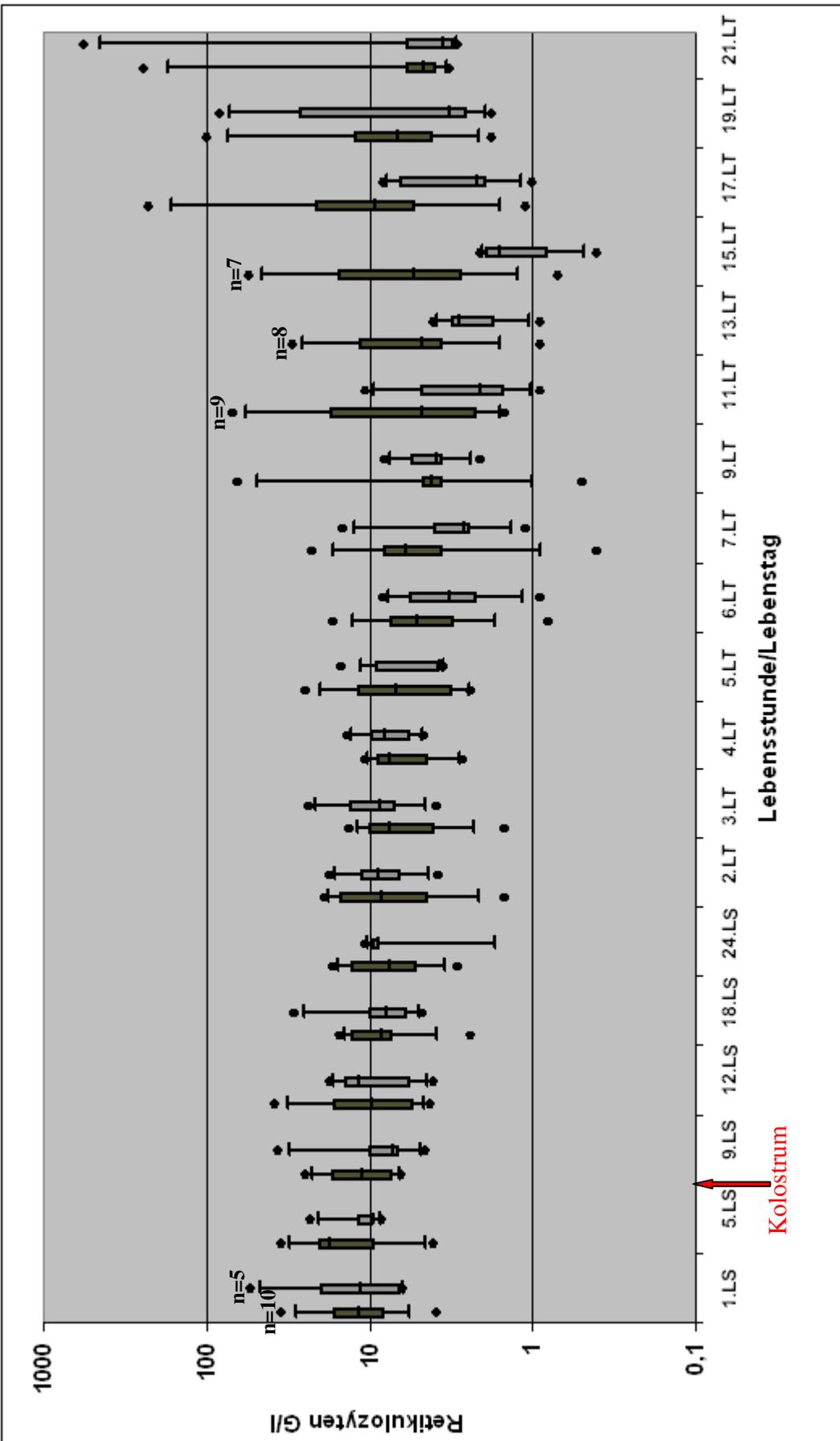
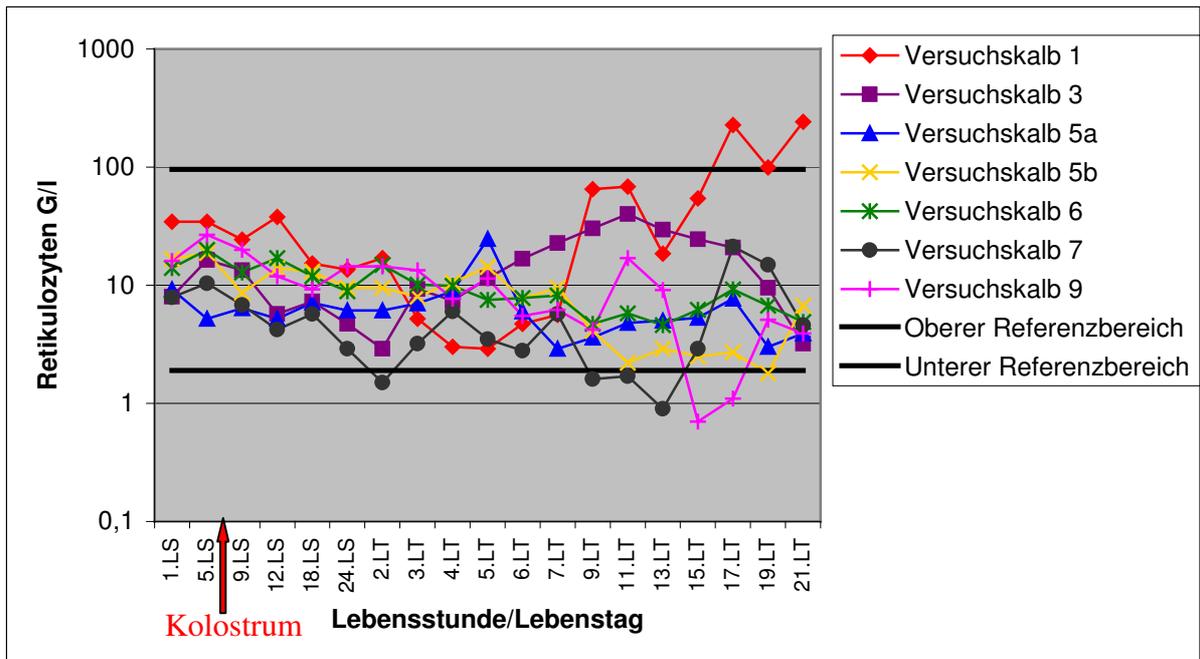
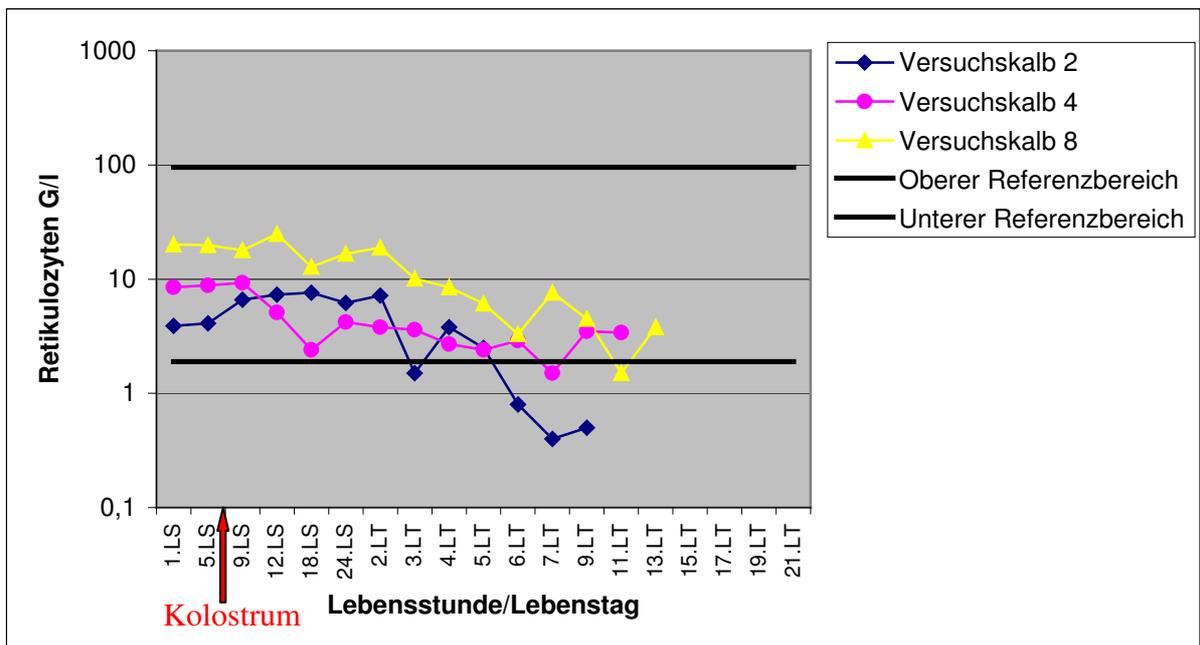


Abb. 50: Retikulozytenzahlen (G/l) im Blut der Versuchsgruppe (dunkelgrau) und der Kontrollgruppe (hellgrau) (Box- and Whisker-Plots, entsprechend Abb. 16).

Betrachtet man den Verlauf der Retikulozytenzahlen bei den einzelnen Tieren, ergeben sich bei den Kälbern der Versuchsgruppe folgende Besonderheiten: Bei Versuchskalb #1 wurden am 17., 19. und 21. Lebenstag deutlich erhöhte Werte gemessen (der höchste mit 242,1 G/l am 21. Lebenstag). Bei Versuchskalb #5b lag eine Messung leicht unter dem Referenzbereich (1,8 G/l am 19. Lebenstag). Bei Versuchskalb #7 lag die Retikulozytenzahl bei vier Messungen unter dem Referenzbereich (niedrigster Wert 0,9 G/l am 13. Lebenstag) und bei Versuchskalb #9 bei zwei Messungen (niedrigster Wert 0,7 G/l am 15. Lebenstag) (Abb. 51). Bei Versuchskalb #4 (1,5 G/l am 7. Lebenstag) und Versuchskalb #8 (1,5 G/l am 11. Lebenstag) lag jeweils eine Messung leicht unter dem Referenzbereich. Bei Versuchskalb #2 lagen vier Messungen unter dem Referenzbereich. In diesem Fall erfolgte ein deutliches Absinken der Retikulozytenzahl in den Tagen vor dem Tod des Tieres (niedrigster Wert 0,4 G/l am 7. Lebenstag) (Abb. 52).



**Abb. 51: Entwicklung der Retikulozytenzahlen (G/l) bei den sieben überlebenden Kälbern der Versuchsgruppe (logarithmische Darstellung)**



**Abb. 52: Entwicklung der Retikulozytenzahlen (G/l) bei den drei verendeten Kälbern der Versuchsgruppe (logarithmische Darstellung)**

Auch in der Kontrollgruppe wurden bei vier Tieren Werte unter dem Referenzbereich gemessen. Der niedrigste Wert wurde bei Kontrollkalb #4 gemessen (0,4 G/l am 15. Lebenstag). Bei Kontrollkalb #1 wurde außerdem einmalig ein deutlich erhöhter Wert gemessen (560,9 G/l am 21. Lebenstag) (Abb. 53).

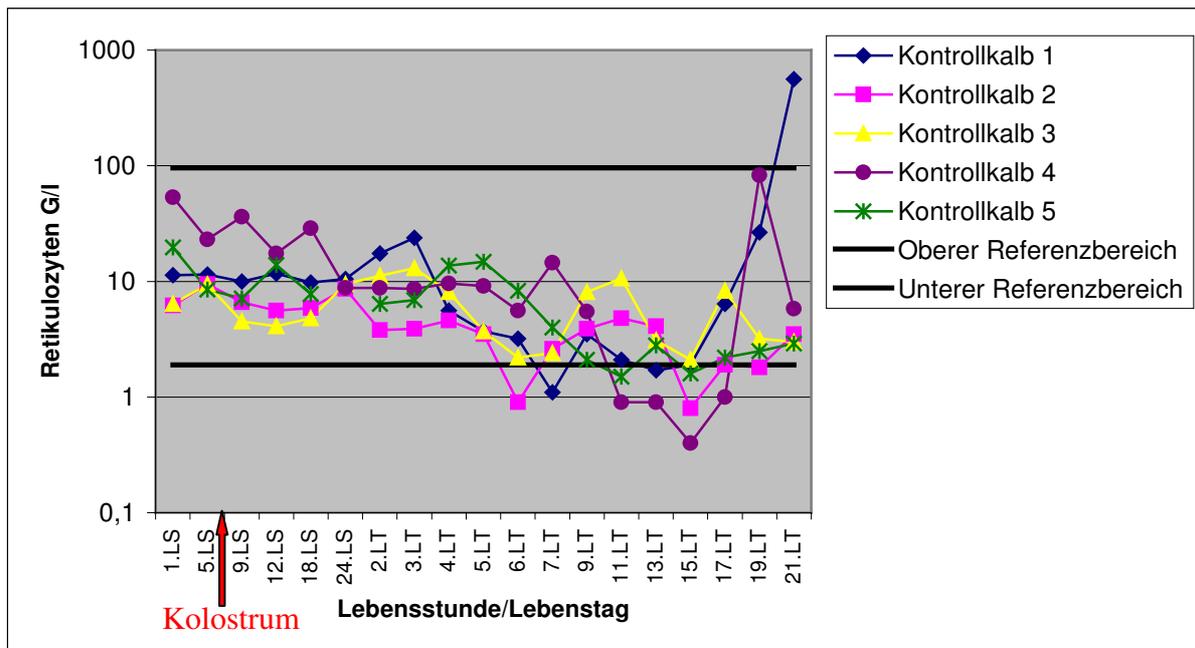


Abb. 53: Entwicklung der Retikulozytenzahlen (G/l) bei den Kälbern der Kontrollgruppe (logarithmische Darstellung)

## 5.7 Klinisch-chemische Befunde

### 5.7.1 Kreatiningehalt im Serum

Der durchschnittliche Kreatiningehalt im Serum lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe in den ersten Lebensstunden über 200  $\mu\text{mol/l}$ . Nachfolgend sank der durchschnittliche Kreatiningehalt in beiden Gruppen, ab dem dritten Lebenstag bis zum Ende des Untersuchungszeitraums wurden Werte unter 100  $\mu\text{mol/l}$  gemessen (Referenzwerte nach Klee, 1985: Kälber nach der Geburt  $256 \pm 106 \mu\text{mol/l}$ , ältere Kälber  $108 \pm 28 \mu\text{mol/l}$ ).

Die höchsten Werte wurden in beiden Gruppen in der ersten Lebensstunde gemessen und lagen bei  $254 \pm 88 \mu\text{mol/l}$  in der Versuchsgruppe und  $266 \pm 92 \mu\text{mol/l}$  in der Kontrollgruppe. (Abb. 54).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,9846$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,9629$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

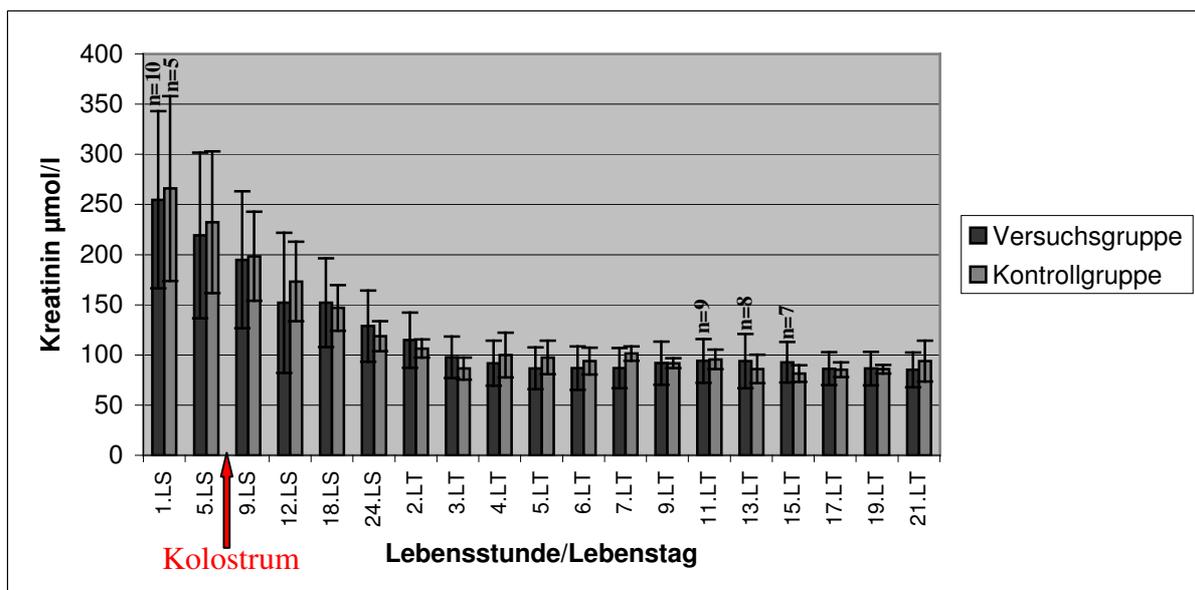


Abb. 54: Kreatiningehalt ( $\mu\text{mol/l}$ ) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.7.2 Harnstoffgehalt im Serum

Der durchschnittliche Harnstoffgehalt im Serum verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe kontinuierlich im Referenzbereich (Referenzbereich für Kälber nach Gründer u. Stöber, 1990: 2,0–5,5 mmol/l). Der niedrigste Durchschnittswert wurde in der Versuchsgruppe am 21. Lebenstag ermittelt und lag bei 2,4 mmol/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 1,6), der höchste mit 4,6 mmol/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 1,4) am dritten Lebenstag. In der Kontrollgruppe wurde der niedrigste Durchschnittswert am vierten Lebenstag ermittelt und lag bei 2,1 mmol/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 1,4), der höchste mit 3,9 mmol/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 1,4) am zweiten Lebenstag (Abb. 55).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,1616$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0018$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0357$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Mit der LOCF-Methode konnten die Ergebnisse im Gruppenvergleich ( $p = 0,1653$ ) und im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,457$ ) bestätigt werden. Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich hingegen ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,1188$ ).

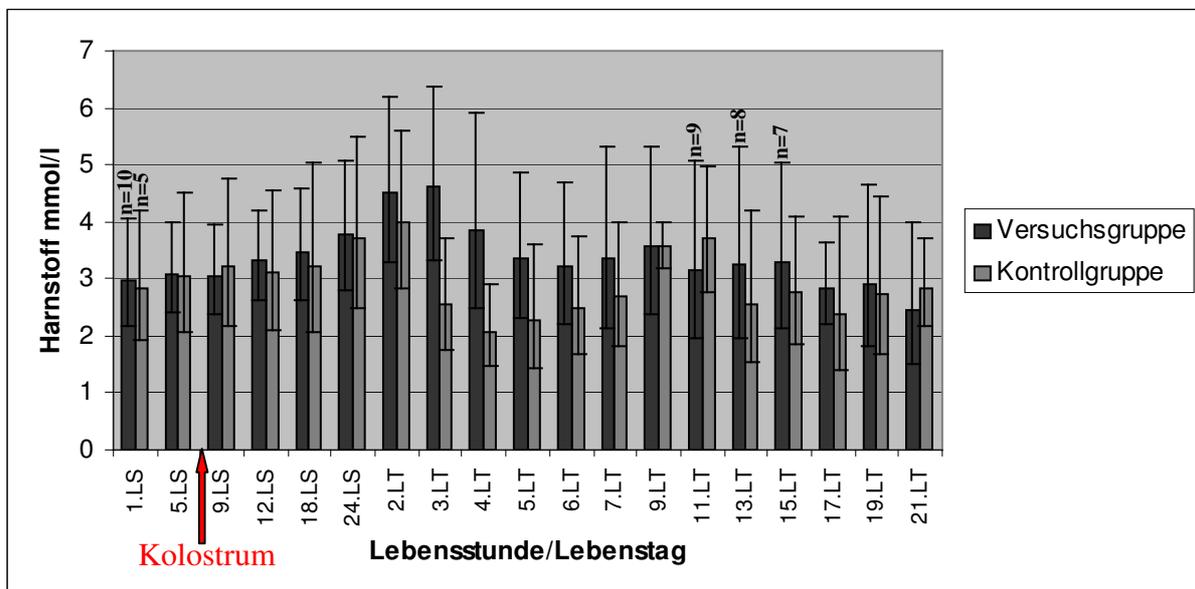


Abb. 55: Harnstoffgehalt (mmol/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_g$ ; SF) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

### 5.7.3 Aktivität der Aspartat-Amino-Transferase (AST) im Serum

Die durchschnittliche AST-Aktivität im Serum lag in der Versuchsgruppe von der zwölften Lebensstunde bis zum zweiten Lebenstag und in der Kontrollgruppe von der neunten Lebensstunde bis zum vierten Lebenstag über dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Gründer u. Stöber, 1990: 10–50 U/l) (Abb. 58). Die höchsten Durchschnittswerte wurden in beiden Gruppen in der 18. Lebensstunde gemessen und lagen bei 100 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 1,3) in der Versuchsgruppe und 104 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 1,8) in der Kontrollgruppe. Insgesamt stiegen die Werte ab der ersten Lebensstunde an, erreichten in der 18. und 24. Lebensstunde die höchsten Werte und sanken dann bis zum sechsten Lebenstag wieder ab. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums wurden Durchschnittswerte unter 50 U/l gemessen ( $\bar{x}_g$ ; SF) (Abb. 56).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,1064$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,8977$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

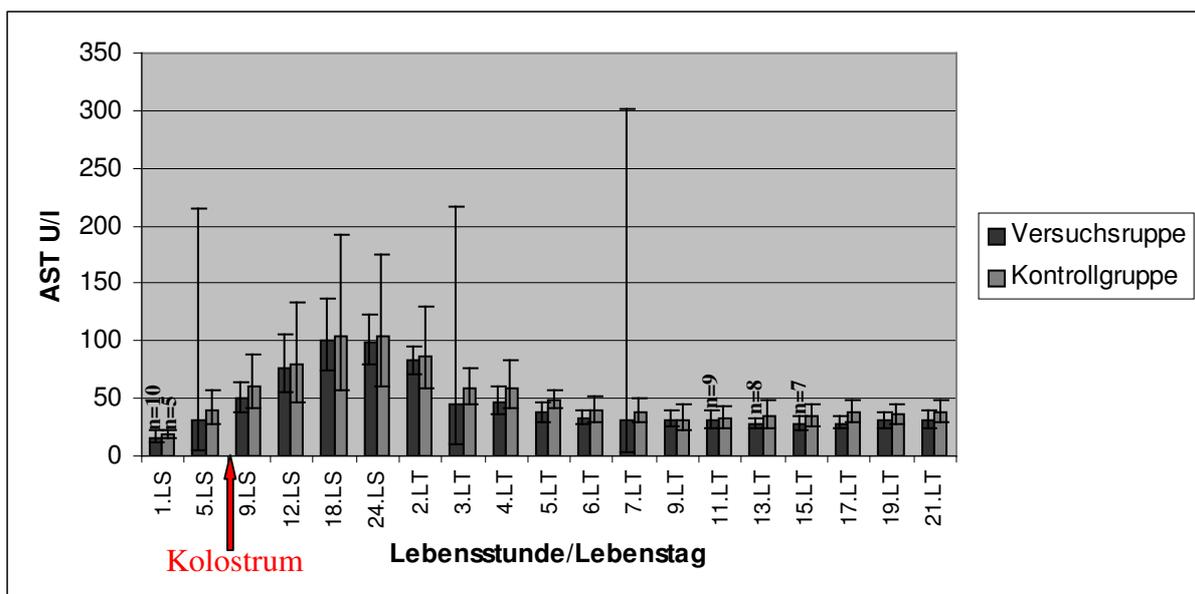


Abb. 56: AST-Aktivität (U/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_g$ ; SF) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.7.4 Aktivität der Kreatinkinase (CK) im Serum

Die durchschnittliche CK-Aktivität im Serum lag in der Versuchsgruppe von der fünften Lebensstunde bis zum zweiten Lebenstag und am vierten und fünften Lebenstag über dem Referenzbereich. In der Kontrollgruppe lagen die Werte von der ersten Lebensstunde bis zum zweiten Lebenstag, am vierten und fünften Lebenstag sowie vom 13. bis zum 21. Lebenstag über dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Gründer u. Stöber, 1990: 20–100 U/l). Die höchsten Durchschnittswerte wurden in beiden Gruppen zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme gemessen und lagen bei 1138 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 2) in der Versuchsgruppe sowie 1341 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 3) in der Kontrollgruppe (Abb. 57).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,4924$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,7497$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

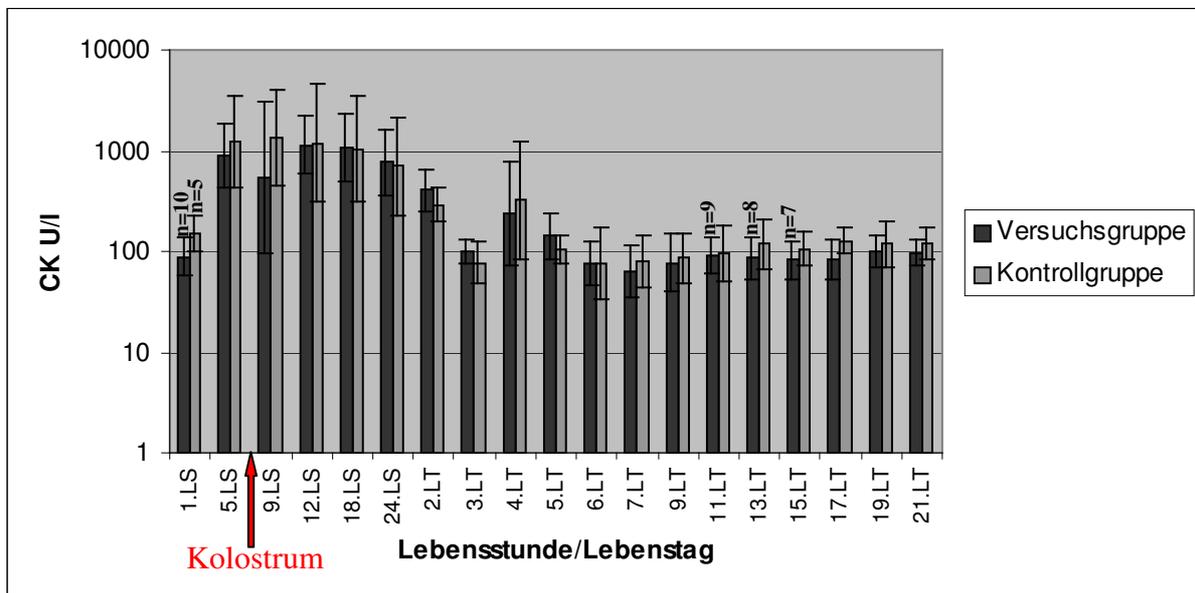


Abb. 57: CK-Aktivität (U/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_g$ ; SF) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

### 5.7.5 Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) im Serum

Die durchschnittliche GLDH-Aktivität im Serum lag in der Versuchsgruppe zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme bis zum fünften Lebenstag und am 21. Lebenstag über dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Gründer u. Stöber, 1990: 1,0–8,0 U/l). Der höchste Durchschnittswert wurde mit 12,4 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 1,5) am vierten Lebenstag ermittelt. In der Kontrollgruppe wurden von der 18. Lebensstunde bis zum vierten Lebenstag, vom dritten bis zum sechsten Lebenstag und vom elften bis zum 21. Lebenstag Werte über dem Referenzbereich gemessen. Der höchste Durchschnittswert wurde am vierten Lebenstag ermittelt und lag bei 27,9 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 2,8) und damit über dem höchsten Wert der Versuchsgruppe (Abb. 58)

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,5031$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

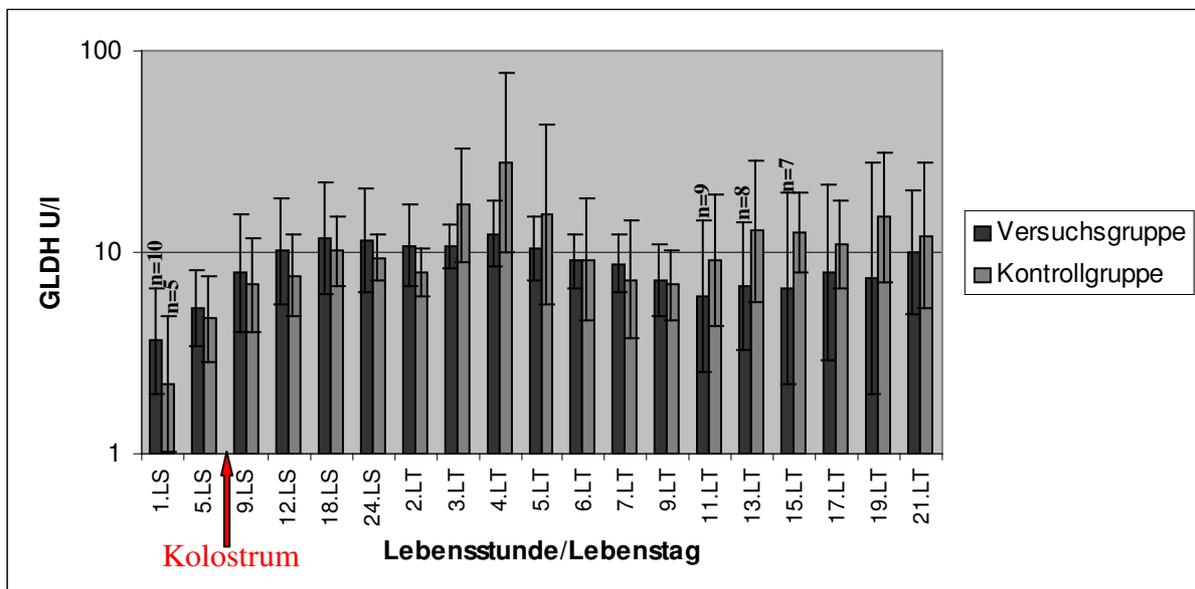


Abb. 58: GLDH-Aktivität (U/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_g$ ; SF) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

### 5.7.6 Aktivität der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) im Serum

Die durchschnittliche GGT-Aktivität im Serum stieg in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe in der neunten Lebensstunde (drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme) deutlich über den Referenzbereich (Referenzbereich nach Gründer u. Stöber, 1990: 7–14 U/l). In der 18. und 24. Lebensstunde wurden in beiden Gruppen Durchschnittswerte > 1000 U/l gemessen. Der höchste Durchschnittswert der Versuchsgruppe betrug dabei 1225 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 2), derjenige der Kontrollgruppe 1331 U/l ( $\bar{x}_g$ ; SF 2). Nachfolgend kam es zu einem kontinuierlichen Absinken der Werte (Abb. 59).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,841$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,951$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

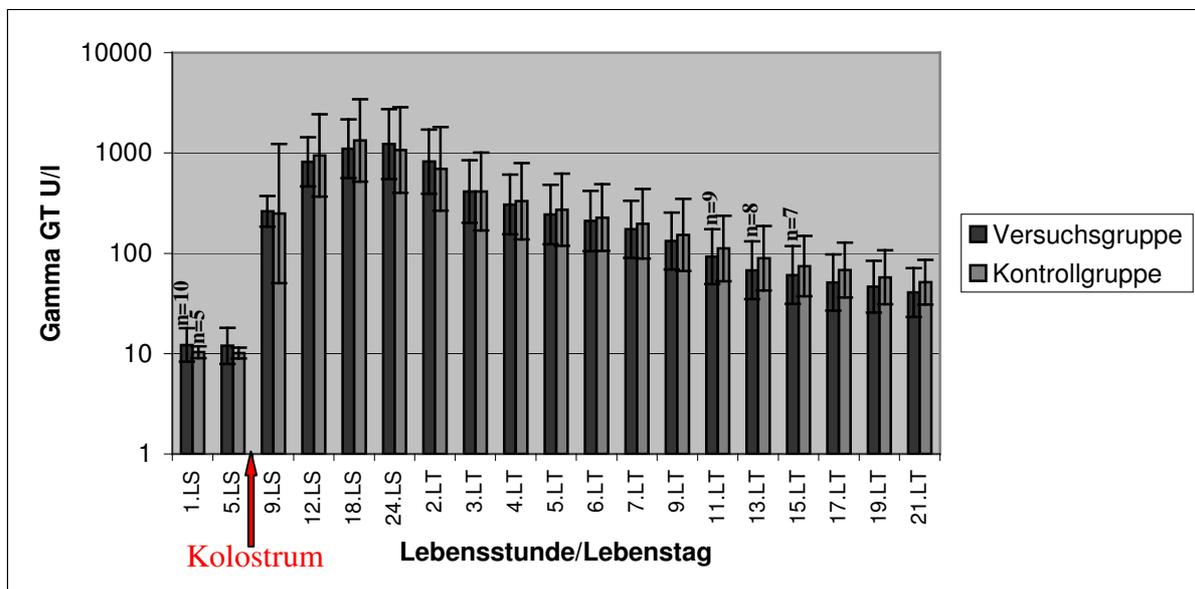
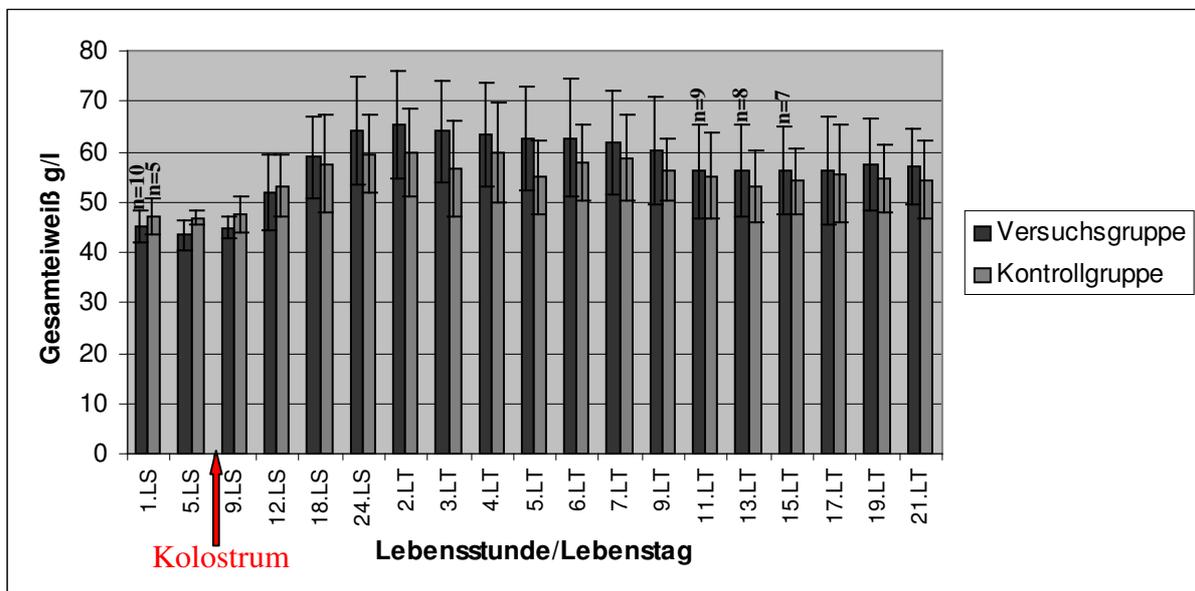


Abb. 59: GGT-Aktivität (U/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_g$ ; SF) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

### 5.7.7 Gesamteiweißgehalt im Serum

Der durchschnittliche Gesamteiweißgehalt im Serum verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe von der ersten bis zur neunten Lebensstunde unter dem Referenzbereich (Referenzbereich für Kälber nach Gründer u. Stöber, 1990: 50-70 g/l). Die höchsten Durchschnittswerte wurden in der Versuchsgruppe mit  $64,3 \pm 10,7$  g/l in der 24. Lebensstunde und in der Kontrollgruppe mit  $59,8 \pm 9,9$  g/l am vierten Lebenstag ermittelt (Abb. 60).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,4908$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0205$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Mit der LOCF-Methode konnte das nicht signifikante Ergebnis im Gruppenvergleich bestätigt werden ( $p = 0,5619$ ). Ebenso ergab sich auch ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich hingegen ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,0891$ ).



**Abb. 60: Gesamteiweißgehalt (g/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)**

## 5.7.8 Albumingehalt im Serum

Der Albumingehalt im Serum verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie leicht unter dem Referenzbereich (Referenzbereich für Kälber nach Gründer u. Stöber, 1990: 30-40 g/l). Der höchste Durchschnittswerte in der Versuchsgruppe lag bei  $27,5 \pm 2,7$  g/l (19. Lebenstag), derjenige der Kontrollgruppe bei  $28,2 \pm 1,7$  g/l (21. Lebenstag) (Abb. 61).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,2687$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,6811$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

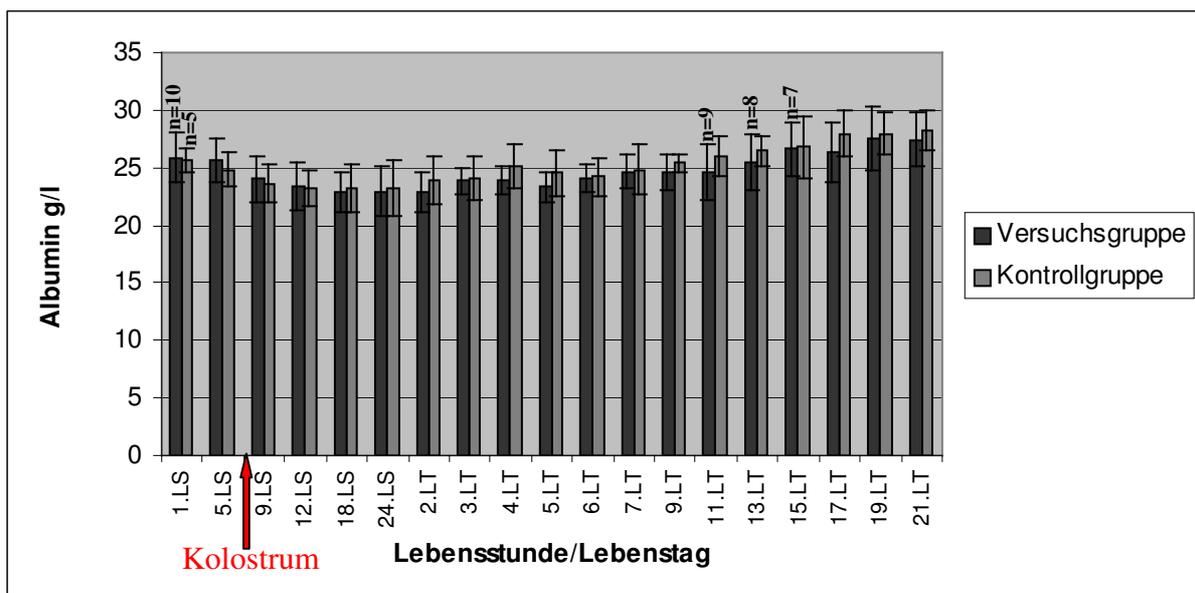


Abb. 61: Albumingehalt (g/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.7.9 Globulingehalt im Serum

Der durchschnittliche Globulingehalt im Serum lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über die ersten drei Beprobungszeitpunkte leicht unter dem Referenzbereich (Referenzbereich für Kälber nach Gründer u. Stöber, 1990: 30-40 g/l). Nachfolgend verliefen die Werte der Kontrollgruppe stets leicht unter denen der Versuchsgruppe. Die höchsten Durchschnittswerte beider Gruppen wurden am zweiten Lebenstag gemessen, derjenige der Versuchsgruppe lag mit  $42,9 \pm 11,4$  g/l über dem der Kontrollgruppe ( $36 \pm 9,4$  g/l) (Abb. 62). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,3944$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0003$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

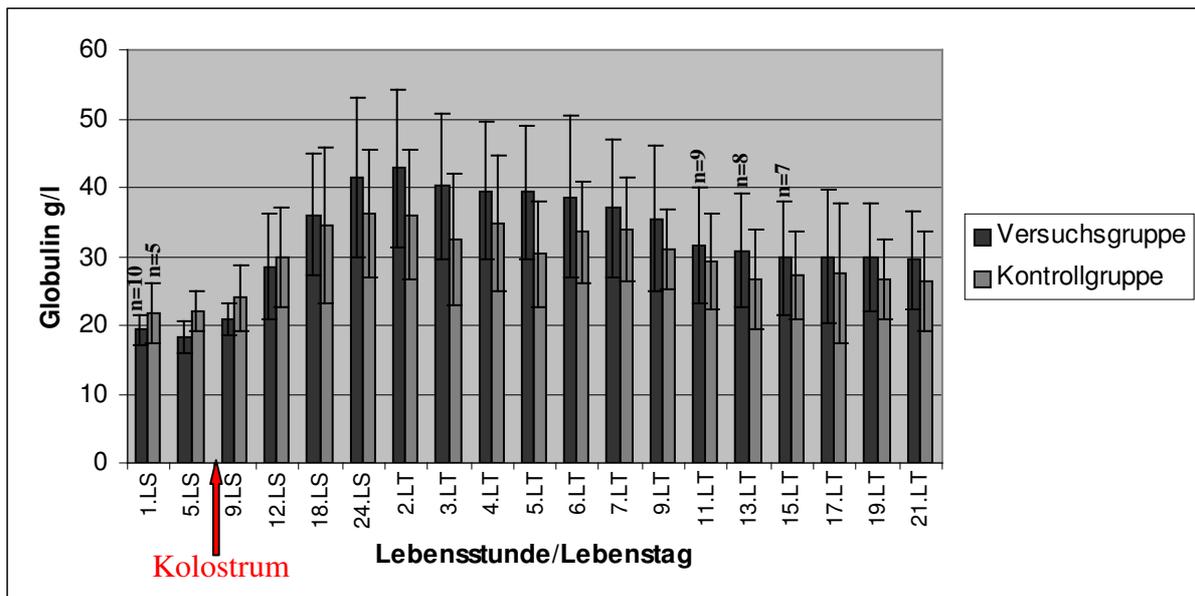


Abb. 62: Globulingehalt (g/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.8 Gerinnungsparameter

### 5.8.1 Verlauf der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) im Plasma

Nach Untersuchungen an jungen Kälbern von Gentry et al. (1994) ergaben sich für den Zeitraum ab Geburt bis zu einem Alter von 14 Tagen Zeiten der aPTT von 25,1–30,5 Sekunden. In der vorliegenden Studie lagen die Werte beider Gruppen leicht über diesen Werten. Der höchste Durchschnittswert in der Versuchsgruppe wurde mit  $49,2 \pm 9,4$  Sekunden in der 18. Lebensstunde gemessen, derjenige der Kontrollgruppe mit  $42,1 \pm 7,3$  Sekunden in der fünften Lebensstunde (Abb. 63).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,2089$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,0086$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Mit der LOCF-Methode konnte das nicht signifikante Ergebnis im Gruppenvergleich bestätigt werden ( $p = 0,1993$ ). Ebenso ergab sich auch ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich hingegen ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,0922$ ).

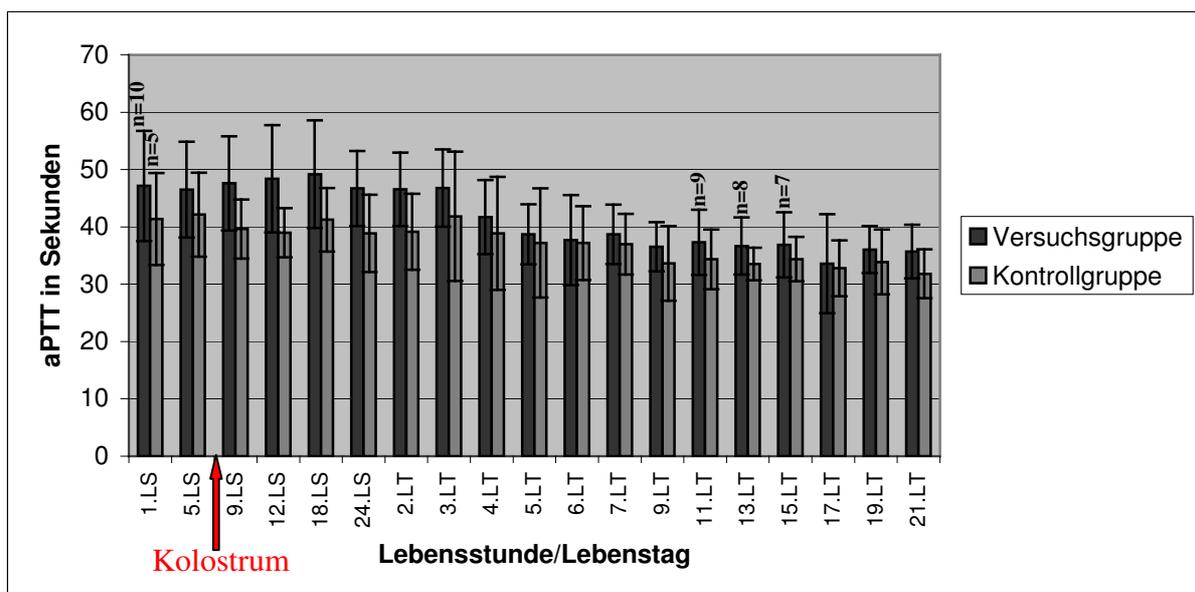


Abb. 63: aPTT (in Sekunden) im Plasma der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.8.2 Verlauf der Prothrombinzeit (PT) im Plasma

Nach Untersuchungen an jungen Kälbern von Gentry et al. (1994) ergaben sich für den Zeitraum ab Geburt bis zu einem Alter von 14 Tagen Zeiten der PT von 15,5–16,8 Sekunden. Der durchschnittliche Wert der PT im Plasma verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe leicht über diesen Werten. Bei den ersten sieben Messungen lagen die Werte der Versuchsgruppe über denen der Kontrollgruppe, nachfolgend glichen sich die Werte an. Der höchste Durchschnittswert der Versuchsgruppe wurde in der zwölften Lebensstunde ermittelt ( $28,8 \pm 7,9$  Sekunden), derjenige der Versuchsgruppe am 13. Lebenstag ( $25,1 \pm 1,8$  Sekunden) (Abb. 64).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,2583$ ). Ebenso ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,2131$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0061$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

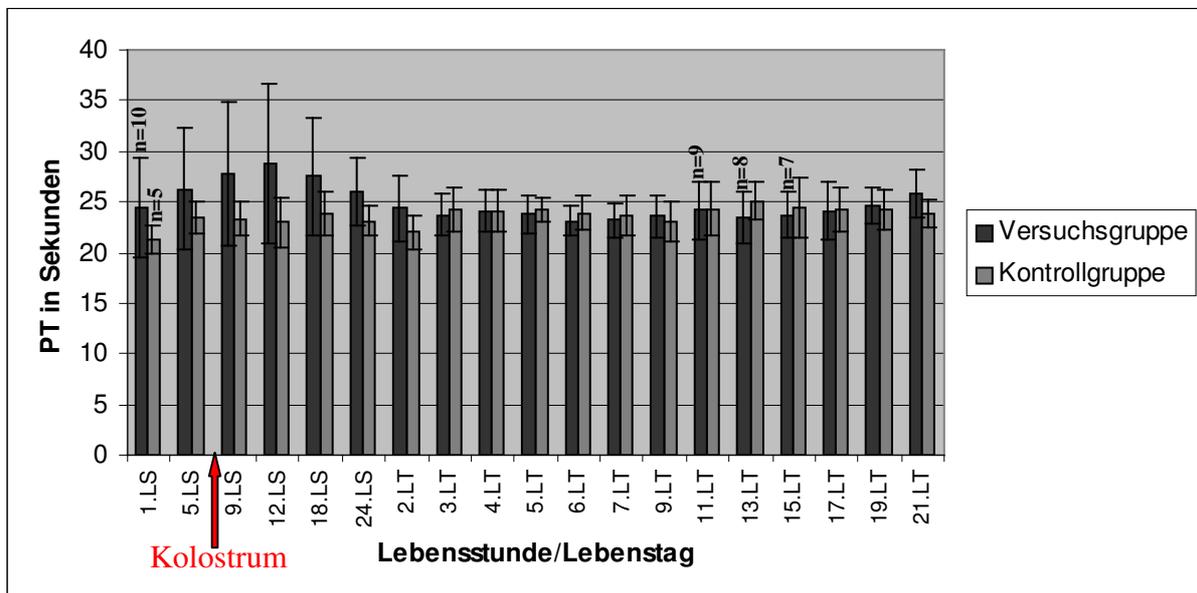


Abb. 64: PT (in Sekunden) im Plasma der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

### 5.8.3 Fibrinogengehalt im Plasma

Der durchschnittliche Fibrinogengehalt im Plasma verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie kontinuierlich im Referenzbereich (Referenzbereich nach Mischke, 2005: 1,6-5,6 g/l). Der höchste Durchschnittswert der Versuchsgruppe wurde mit 3,6 g/l ( $\bar{x}_{g,}$ ; SF 1,1) am vierten Lebenstag ermittelt, derjenige der Kontrollgruppe mit 3,7 g/l ( $\bar{x}_{g,}$ ; SF 1,4) am neunten Lebenstag (Abb. 65).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,518$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,3601$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

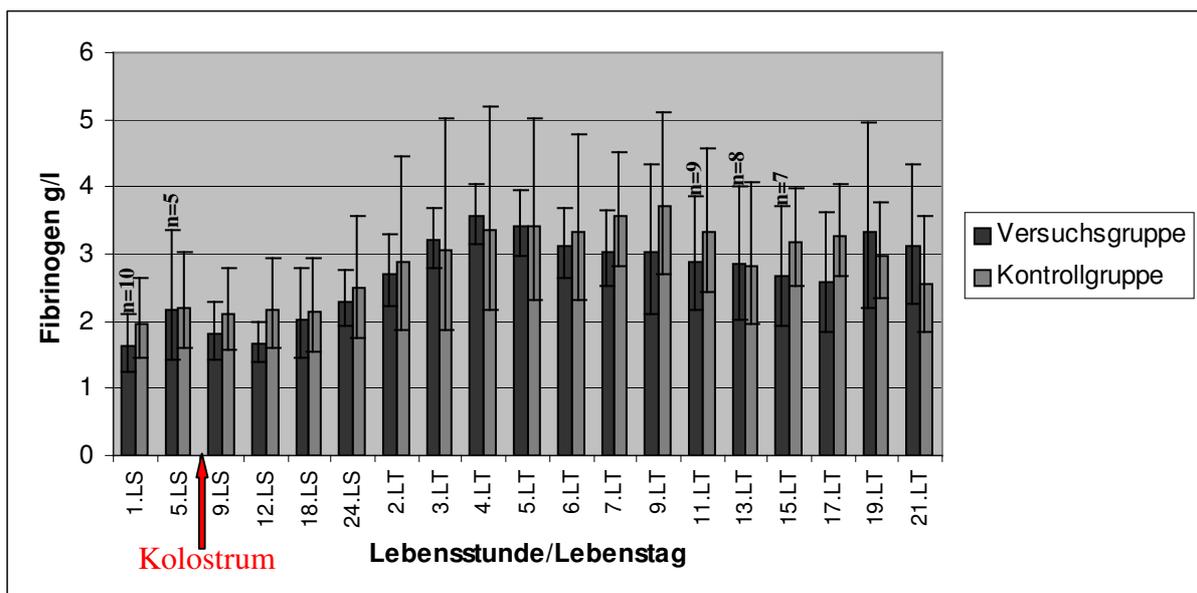


Abb. 65: Fibrinogen (g/l) im Plasma der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x}_{g,}$ ; SF) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.9 Elektrolyte und Base Excess (BE)

### 5.9.1 Kalziumkonzentration im Blut

Die durchschnittliche Konzentration an ionisiertem Kalzium im Blut verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie im Referenzbereich (Referenzbereich nach der Klinik für Wiederkäuer, Justus-Liebig-Universität Gießen: 1,1-1,3 mmol/l). Die Durchschnittswerte lagen zwischen  $1,22 \pm 0,05$  mmol/l (24. Lebensstunde) und  $1,35 \pm 0,06$  (7. Lebenstag) in der Versuchsgruppe sowie zwischen  $1,18 \pm 0,06$  (18. Lebensstunde) und  $1,31 \pm 0,07$  (3. Lebenstag) in der Kontrollgruppe (Abb. 66).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,604$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,673$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Mit der LOCF-Methode erwiesen sich die Unterschiede zwischen den Gruppen hingegen als signifikant ( $p = 0,0244$ ). Bestätigt wurden der signifikante Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und der nicht signifikante Unterschied für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,1189$ ).

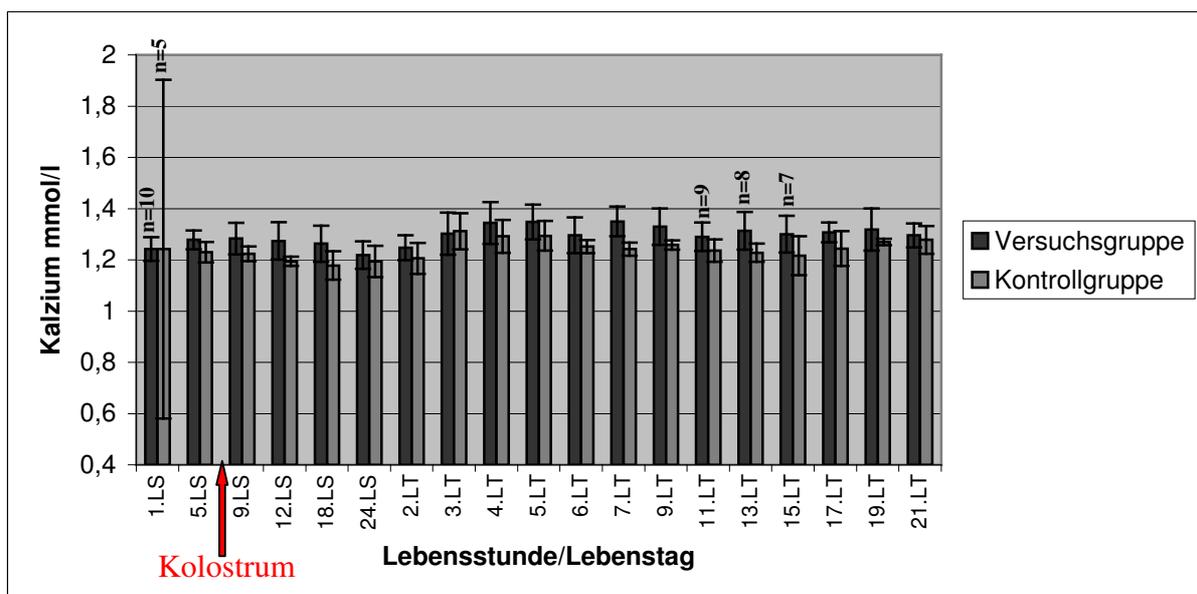


Abb. 66: Kalziumkonzentration (mmol/l) im Blut der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.9.2 Natriumkonzentration im Blut

Die durchschnittliche Konzentration an Natrium im Blut verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie im Referenzbereich (Referenzbereich bei Kälbern nach Stöber u. Gründer, 1990: 115–145 mmol/l). Die Durchschnittswerte lagen zwischen  $134 \pm 3$  mmol/l (11. Lebenstag) und  $138 \pm 2$  (1. Lebensstunde) in der Versuchsgruppe sowie zwischen  $132 \pm 5$  (6. Lebenstag) und  $135 \pm 4$  (1. und 5. Lebensstunde) in der Kontrollgruppe (Abb. 67).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als signifikant ( $p = 0,0005$ ). Ebenso ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0033$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,0751$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

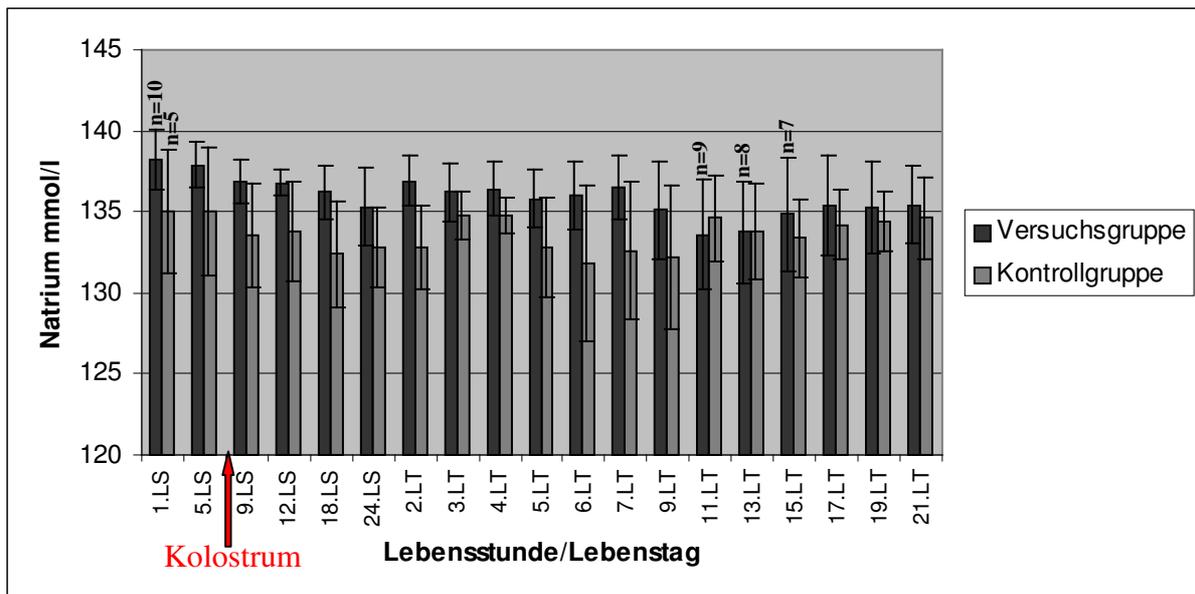


Abb. 67: Natriumkonzentration (mmol/l) im Blut der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

### 5.9.3 Kaliumkonzentration im Blut

Die durchschnittliche Kaliumkonzentration im Blut verlief in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie im Referenzbereich (Referenzbereich bei Kälbern nach Stöber u. Gründer, 1990: 3,5-5 mmol/l). Die Durchschnittswerte lagen zwischen  $3,9 \pm 0,3$  mmol/l (5. Lebensstunde) und  $4,8 \pm 0,4$  (18. Lebensstunde) in der Versuchsgruppe sowie zwischen  $4,2 \pm 0,4$  (5. Lebensstunde) und  $4,7 \pm 0,7$  (18. Lebensstunde) in der Kontrollgruppe (Abb. 68).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,604$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,6288$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

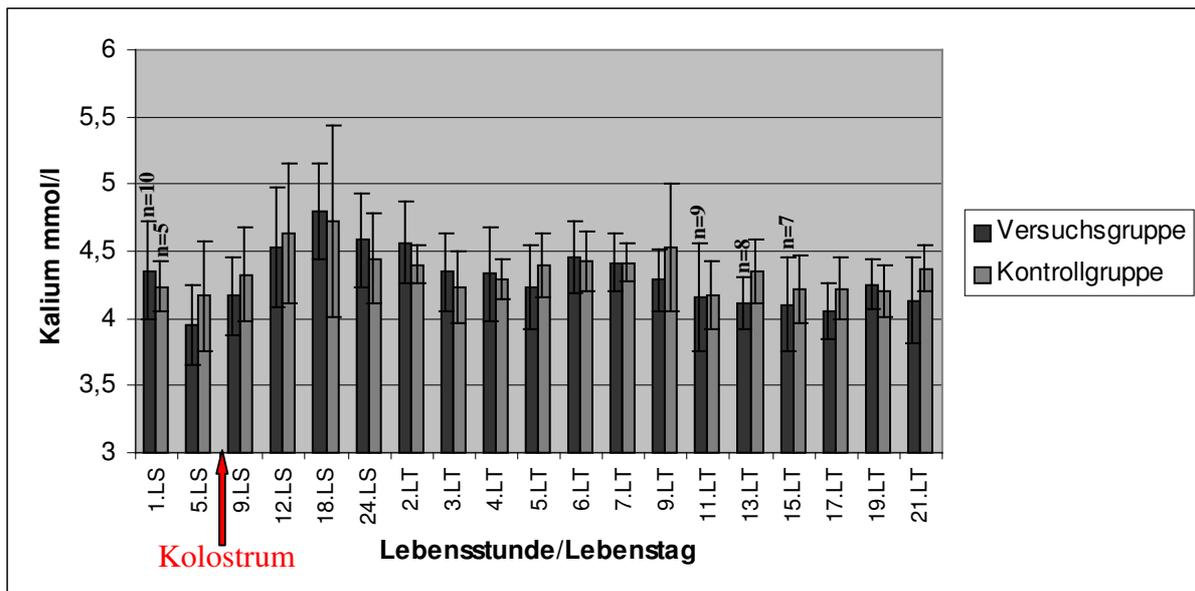


Abb. 68: Kaliumkonzentration (mmol/l) im Blut der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

### 5.9.4 Base Excess (BE) im venösen Blut

In der Versuchsgruppe lag der Base Excess im venösen Blut leicht über dem Referenzbereich (Referenzbereich nach Fürll, 2006: -2 bis +4 mmol/l). Der höchste Durchschnittswert wurde mit  $6,4 \pm 1,2$  mmol/l am zweiten Lebenstag gemessen. In der Kontrollgruppe wurden mit Ausnahme der ersten Lebensstunde ( $0,56 \pm 3,8$  mmol/l) erhöhte Durchschnittswerte gemessen, der höchste mit  $6,74 \pm 1,72$  mmol/l in der 24. Lebensstunde (Abb. 69).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,5284$ ). Es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0021$ ). Für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,0522$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse, Wald-Test). Diese Ergebnisse konnten mit der LOCF-Methode bestätigt werden.

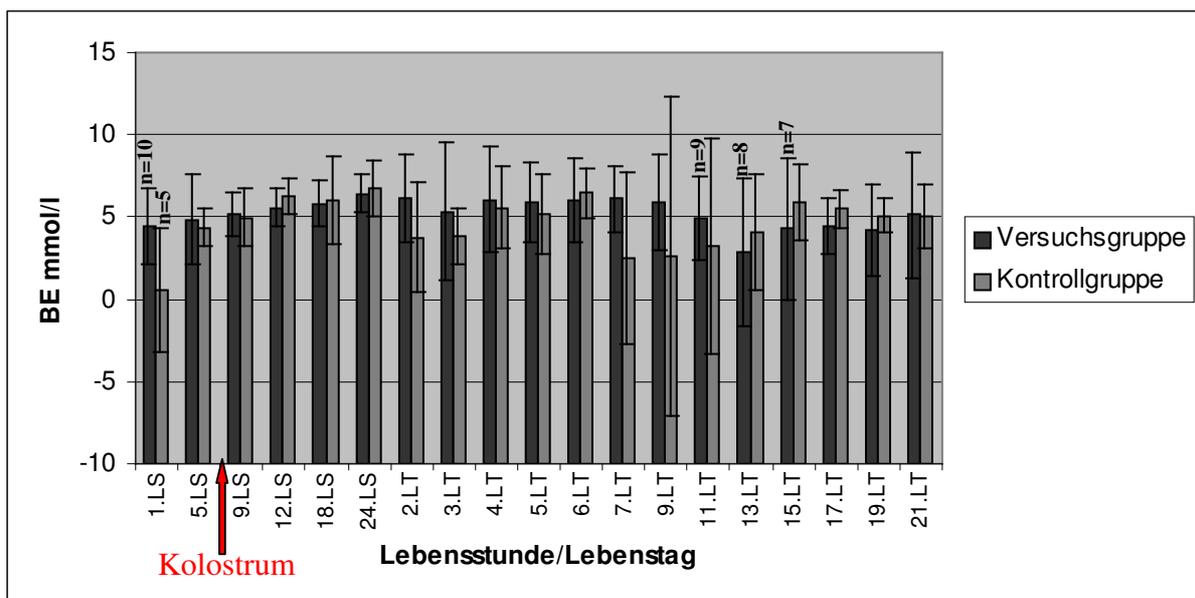


Abb. 69: Base Excess (mmol/l) im venösen Blut der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ ) (Beschriftung entsprechend Abb. 1)

## 5.10 Einmalig bestimmte Mengen- und Spurenelemente und Elektrolyte

Die nachfolgend dargestellten Mengen- und Spurenelemente wurden nur einmal in einer in der ersten Lebensstunde entnommenen Blutprobe bestimmt.

### 5.10.1 Chloridkonzentration im Serum

Die durchschnittliche Chloridkonzentration im Serum lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe im Referenzbereich (Referenzbereich für Kälber nach Stöber u. Gründer, 1990: 75-115 mmol/l). In der Versuchsgruppe wurde ein Durchschnittswert von  $96,7 \pm 2,4$  mmol/l gemessen. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert etwas niedriger bei  $93 \pm 7,1$  mmol/l (Abb. 70). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,1505$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).

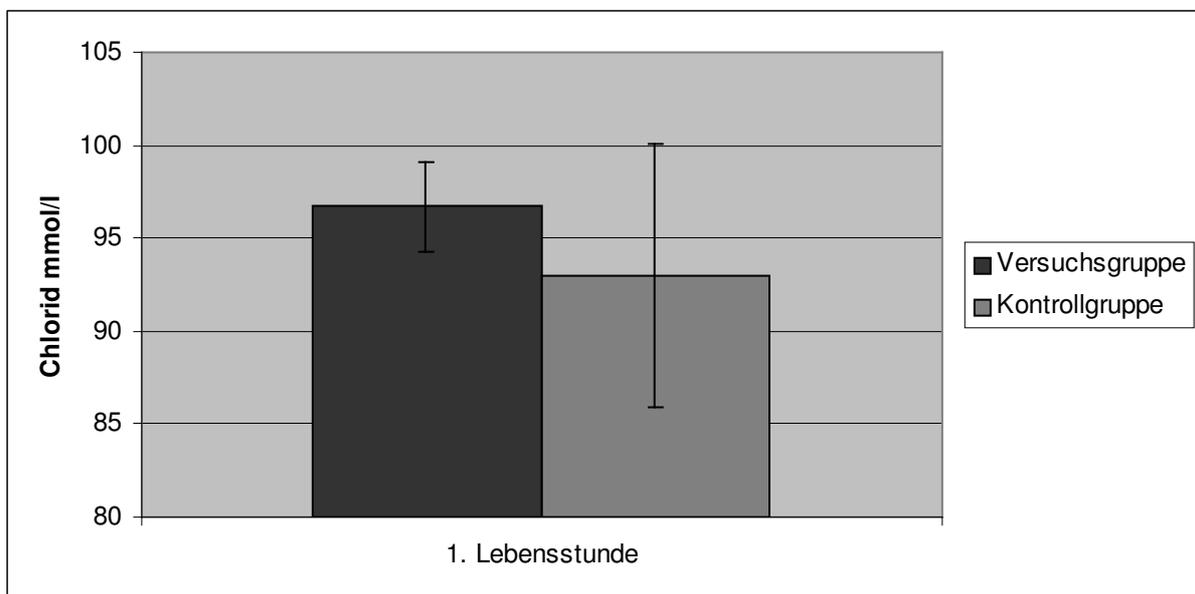
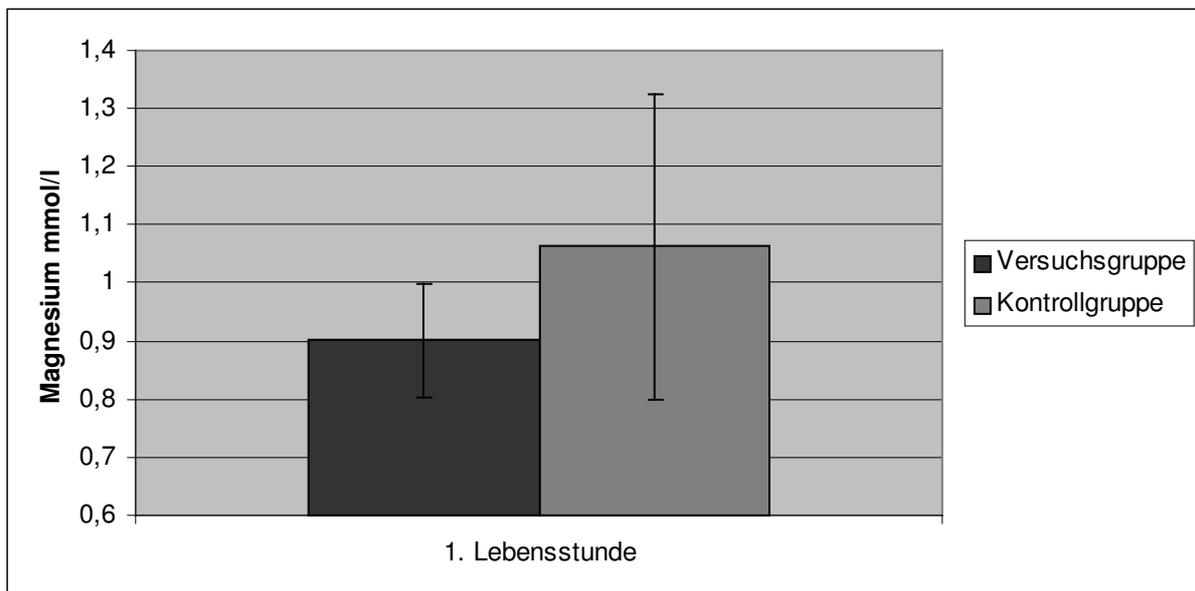


Abb. 70: Chloridkonzentration (mmol/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )

### 5.10.1.1 Magnesiumkonzentration im Serum

Die durchschnittliche Magnesiumkonzentration lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe im Referenzbereich (Referenzbereich für Kälber nach Stöber u. Gründer, 1990: 0,5-1,2 mmol/l). In der Versuchsgruppe wurde ein Durchschnittswert von  $0,9 \pm 0,1$  mmol/l gemessen. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert etwas höher bei  $1,1 \pm 0,26$  mmol/l (Abb. 71). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,1024$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).



**Abb. 71: Magnesiumkonzentration (mmol/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )**

### 5.10.1.2 Gehalt an anorganischem Phosphat im Serum

Der durchschnittliche Gehalt an anorganischem Phosphat lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe im Referenzbereich (Referenzbereich für Kälber nach Stöber u. Gründer, 1990: 2–3,5 mmol/l). In der Versuchsgruppe wurde ein Durchschnittswert von  $2,28 \pm 0,29$  mmol/l gemessen. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert etwas höher bei  $2,44 \pm 0,61$  mmol/l (Abb. 72). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,4948$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).

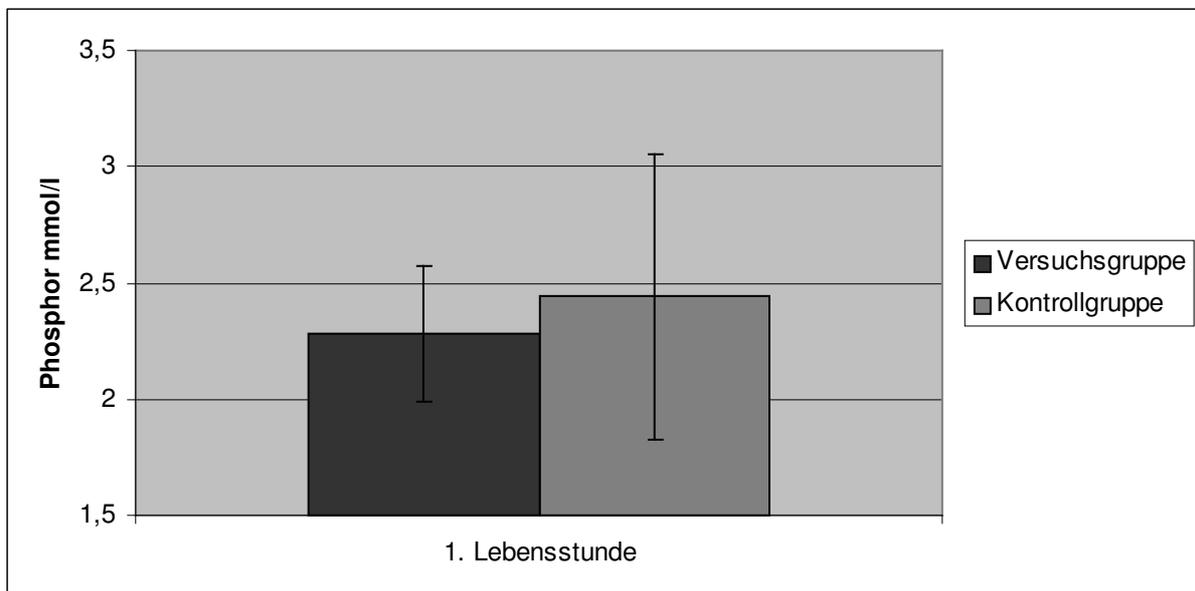
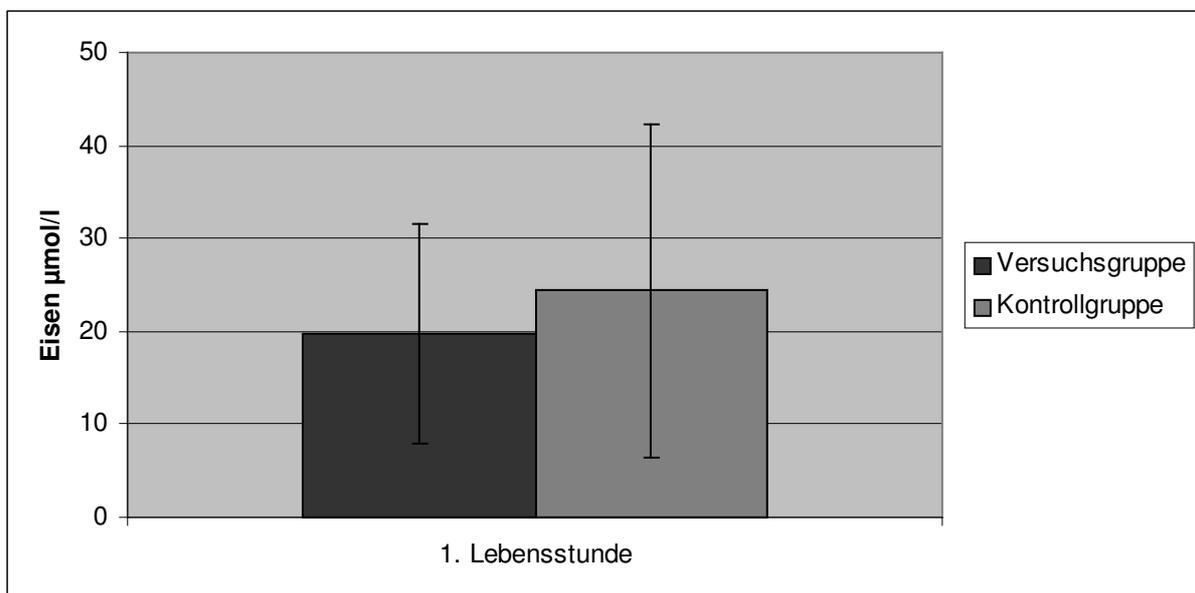


Abb. 72: Gehalt an anorganischem Phosphat (mmol/l) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )

### 5.10.1.3 Eisenkonzentration im Serum

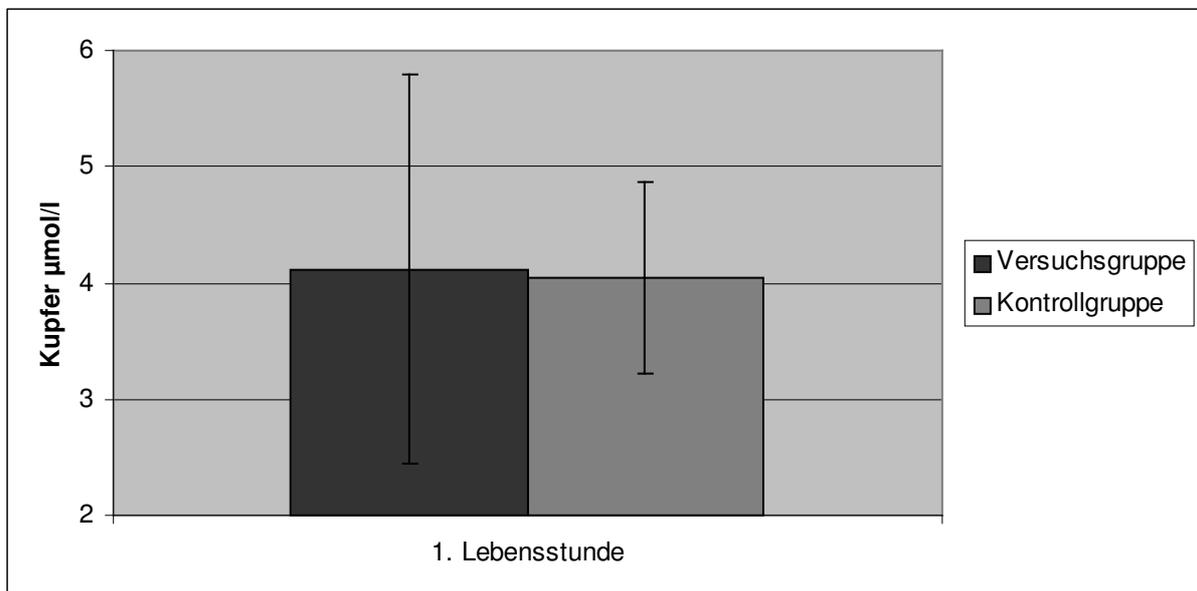
Die durchschnittliche Eisenkonzentration im Serum lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe im Referenzbereich (Referenzbereich nach Stöber u. Gründer, 1990: 12-44  $\mu\text{mol/l}$ ). In der Versuchsgruppe wurde ein Durchschnittswert von  $19,8 \pm 11,9 \mu\text{mol/l}$  gemessen. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert etwas höher bei  $24,4 \pm 17,9 \mu\text{mol/l}$  (Abb. 73). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,5538$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).



**Abb. 73: Eisenkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )**

#### 5.10.1.4 Kupferkonzentration im Plasma

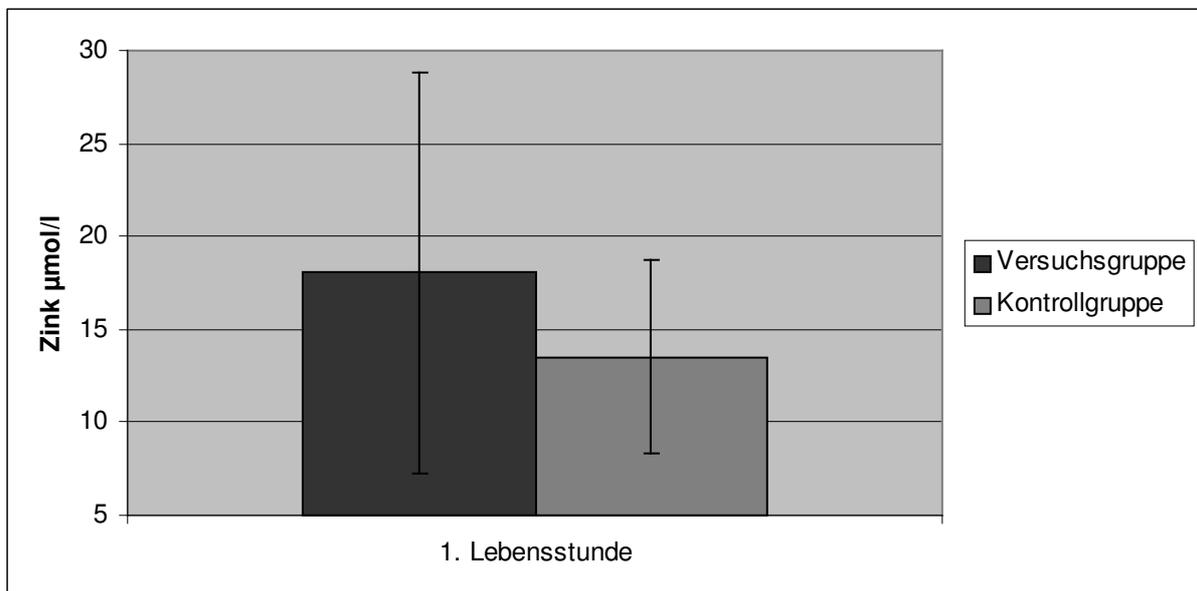
Die durchschnittliche Kupferkonzentration im Plasma lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe unterhalb des Referenzbereichs (Referenzbereich nach Stöber u. Gründer, 1990: 8-39  $\mu\text{mol/l}$ ). In der Versuchsgruppe wurde ein Durchschnittswert von  $4,1 \pm 1,7 \mu\text{mol/l}$  gemessen. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert bei  $4,0 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$  (Abb. 74). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,9219$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).



**Abb. 74: Kupferkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) im Plasma der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )**

### 5.10.1.5 Zinkkonzentration im Serum

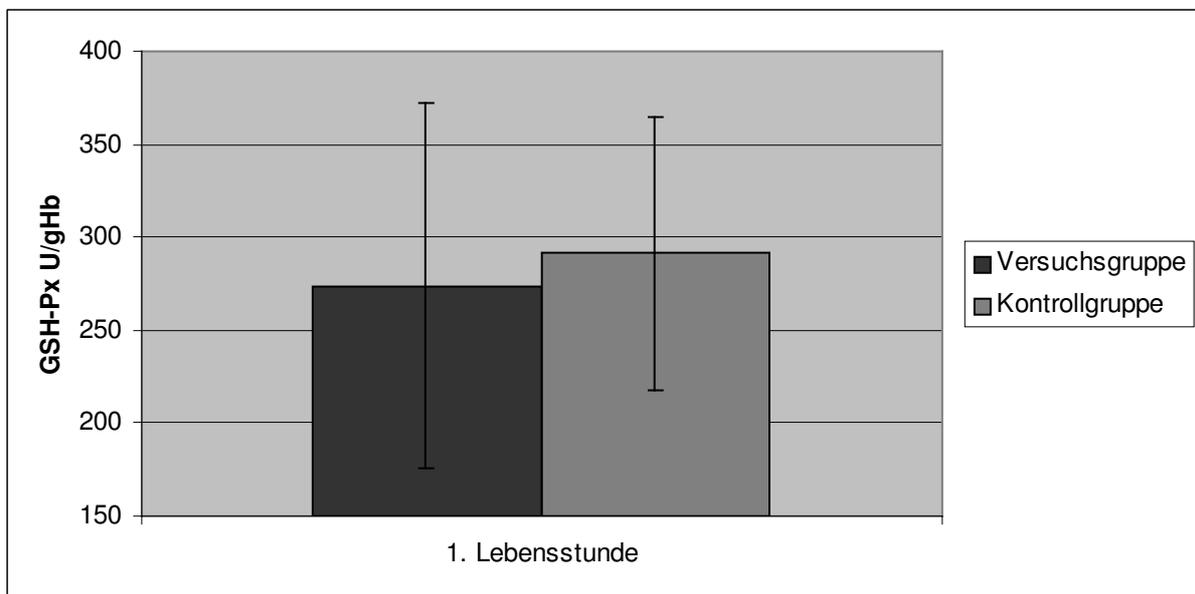
Die durchschnittliche Zinkkonzentration im Serum lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe im Referenzbereich (Referenzbereich nach Stöber u. Gründer, 1990: 10-20  $\mu\text{mol/l}$ ). In der Versuchsgruppe wurde ein Durchschnittswert von  $18,0 \pm 10,8 \mu\text{mol/l}$  gemessen. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert etwas niedriger bei  $13,5 \pm 5,2 \mu\text{mol/l}$  (Abb. 75). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,3974$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).



**Abb. 75: Zinkkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )**

### 5.10.1.6 Aktivität der Glutationperoxidase (GSH-Px) im Lithium-Heparinblut

Die durchschnittliche Aktivität der GSH-Px im Blut lag in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe im Referenzbereich (Referenzbereich nach Scholz u. Stöber, 2006: > 140 U/gHb). In der Versuchsgruppe wurde ein Durchschnittswert von  $273 \pm 98$  U/gHb gemessen. In der Kontrollgruppe lag der Durchschnittswert bei  $291 \pm 73$  U/gHb (Abb. 76). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,7353$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).



**Abb. 76: GSH-Px-Aktivität (U/gHb) im Blut der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )**

## 5.11 Ergebnisse der Knochenmarkuntersuchungen

Die Knochenmarkbiopsie erfolgte vor der Kolostrumaufnahme (3. Lebensstunde) sowie nach der Kolostrumaufnahme am dritten Lebenstag (ca. 72. Lebensstunde) und am 21. Lebenstag, bzw. bei Verenden im Studienzeitraum unmittelbar post mortem (Tab. 16 und 17).

**Tab. 16: Knochenmarkbefunde in der Versuchsgruppe**

Tier #	Zytologische Diagnose 3. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 72. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 21. Lebenstag oder Todestag ( <i>extra angegeben</i> )
Versuchskalb #1	aktives KM	hgr. erythroide Hyperplasie; mgr. myelopoetische Hyperplasie; vereinzelte Makrophagen mit Erythrophagie <sup>1</sup>	hgr. megakaryozytäre Hyperplasie; mgr. erythroide und granulozytäre Hyperplasie; mgr. Eosinophilie; das KM ist sehr aktiv und spiegelt eine deutliche Regeneration aller Zellreihen wider
Versuchskalb #2	mgr. megakaryozytäre, myelopoetische und erythroide Hyperplasie; vereinzelt Lymphozyten und Makrophagen mit phagozytierten Nuklei <sup>2</sup>	mgr. megakaryozytäre Hyperplasie; ggr. erythroide und granulozytäre Hyperplasie; ggr. erythroide Dysplasie; vereinzelt Makrophagen mit phagozytierten Normoblasten; aktives KM mit Hinweisen auf eine immunbedingte Phagozytose erythroider Vorläuferzellen	<i>10. Lebenstag:</i> hgr. erythroide und megakaryozytäre Hypoplasie; aktive neutrophile Granulopoese; mgr. Eosinophilie; ggr. erythroide Dysplasie
Versuchskalb #3	aktives KM mit mgr. Eosinophilie	hgr. Hypoplasie aller Zellreihen; einige Makrophagen mit Erythrophagie und Kernresten <sup>2</sup>	aktives KM

Tier #	Zytologische Diagnose 3. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 72. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 21. Lebenstag oder Todestag ( <i>extra angegeben</i> )
Versuchskalb #4	aktives KM; einige Makrophagen mit Erythrophagie und Kernresten <sup>2</sup>	hgr. Hypoplasie aller Zellreihen	<i>12. Lebenstag:</i> hgr. erythroide, granulozytäre und megakaryozytäre Hypoplasie; zahlreiche Makrophagen, überwiegend ohne Phagozytoseaktivität <sup>3</sup>
Versuchskalb #5a	aktives KM mit mgr. Eosinophilie	mgr. erythroide Hyperplasie; ggr. bis mgr. granulozytäre Hypoplasie; mgr. lymphopoetische Hypoplasie; einige Makrophagen mit Zytophagie <sup>2</sup>	sehr aktives, zellreiches KM
Versuchskalb #5b	aktives KM; ggr. bis mgr. Eosinophilie; vereinzelt Makrophagen mit Erythrophagie <sup>1</sup>	aktives KM; ggr. erythroide Dysplasie; ganz vereinzelt Makrophagen mit Zytophagie <sup>1</sup>	hgr. megakaryozytäre und mgr. granulozytäre Hyperplasie; vereinzelt Makrophagen mit ausgeprägter Zytophagie <sup>2</sup>
Versuchskalb #6	aktives KM	aktives KM; einige Makrophagen mit ausgeprägter Zytophagie <sup>2</sup>	hgr. megakaryozytäre und granulozytäre Hypoplasie; wenige Makrophagen mit Erythrophagie <sup>1</sup>
Versuchskalb #7	aktives KM mit hgr. Eosinophilie	aktives KM mit mgr. Eosinophilie; ggr. erythroide Dysplasie; einige Makrophagen mit Zytophagie <sup>2</sup>	ggr. myelopoetische Hyperplasie; mgr. Eosinophilie
Versuchskalb #8	aktives KM mit hgr. Eosinophilie	aktives KM; zahlreiche Makrophagen mit Zytophagie <sup>2</sup>	<i>14. Lebenstag:</i> erythroide, megakaryozytäre und granulozytäre Aplasie; hgr. lymphopoetische Hypoplasie; ggr. Eosinophilie; zahlreiche Makrophagen mit Zytophagie <sup>2</sup> ; Hinweise auf Fibrose

Tier #	Zytologische Diagnose 3. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 72. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 21. Lebenstag oder Todestag ( <i>extra angegeben</i> )
Versuchskalb #9	ggr. megakaryozytäre und mgr. erythroide Hypoplasie; mgr. granulozytäre Hyperplasie	ggr. megakaryozytäre und mgr. erythroide Hypoplasie; ggr. granulozytäre Hyperplasie	mgr. megakaryozytäre und mgr. bis hgr. erythroide Hypoplasie; ggr. lymphozytäre Hypoplasie

<sup>1</sup> diese sind ein Hinweis auf eine immunvermittelte Zerstörung von Erythrozyten

<sup>2</sup> diese können Hinweis auf eine immunbedingte Zerstörung von Zellen sein

<sup>3</sup> diese können auf einen immunvermittelten Prozess hinweisen

**Tab. 17: Knochenmarkbefunde in der Kontrollgruppe**

Tier #	Zytologische Diagnose 3. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 72. Lebensstunde	Zytologische Diagnose 21. Lebenstag
Kontrollkalb #1	aktives KM	ggr. megakaryozytäre und mgr. erythroide und granulozytäre Hyperplasie	deutliche Regeneration aller Zellreihen; vereinzelt Makrophagen mit Kernresten <sup>2</sup>
Kontrollkalb #2	ggr. granulozytäre und megakaryozytäre Hyperplasie, ggr. bis mgr. erythroide Hypoplasie	aktives KM	ggr. megakaryozytäre und ggr. bis mgr. erythroide und granulozytäre Hyperplasie mit ganz ggr. Dysplasie
Kontrollkalb #3	aktives KM	aktives KM	aktives KM
Kontrollkalb #4	aktives KM	hgr. erythroide Hyperplasie; wenige Makrophagen mit phagozytierten Normoblasten	aktives KM
Kontrollkalb #5	aktives KM	aktives KM; ganz vereinzelt Makrophagen mit Erythrophagie <sup>1</sup>	aktives KM mit ggr. bis mgr. megakaryozytärer Hyperplasie

<sup>1</sup> diese sind ein Hinweis auf eine immunvermittelte Zerstörung von Erythrozyten

<sup>2</sup> diese können Hinweis auf eine immunbedingte Zerstörung von Zellen sein

Bezüglich der Zytophagie von Zellen erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als signifikant ( $p = 0,0153$ ). Es ergab sich aber ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = 0,0939$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = 0,1955$ ). Der Gruppenvergleich für diesen Parameter erfolgte explorativ

durch Anwendung der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich der Zeit (Wald-Test). Bezüglich der Zytophagie von Zellen ergab sich außerdem innerhalb der Versuchsgruppe ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0224$ ). Für die Kontrollgruppe war keine Berechnung möglich (exakter Friedman-Test).

Für die einzelnen Zellreihen erfolgte ein Gruppenvergleich für jeden Entnahmezeitpunkt durch Anwendung des exakten Fisher-Tests. Beurteilt wurden die Befunde für jede Zellreihe hinsichtlich „Zellschwund ja“ oder „Zellschwund nein“. Dabei ergaben sich bezüglich der Lymphopoese, Erythropoese und Myelopoese nicht signifikante Unterschiede. Für die Megakaryopoese ergab sich am dritten Entnahmezeitpunkt (21. Lebenstag, bzw. Todestag) ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0439$ ).

## **5.12 Klassifizierung des Schweregrades der Bovinen Neonatalen Panzytopenie**

Sechs der zehn Versuchskälber entwickelten Blutbildveränderungen mit Thrombozytenwerten < 200 G/l und Leukozytenwerten < 4 G/l.

Dabei zeigten drei dieser Kälber einen schweren klinischen Verlauf mit Todesfolge (Versuchskälber #2, #4 und #8). Ein weiteres zeigte einen schweren klinischen Verlauf und überlebte die Erkrankung (Versuchskalb #3). Zwei der Tiere zeigten einen milden klinischen Verlauf (Versuchskälber #1 und #6). Die Übergänge sind jedoch oft fließend. So lag bei Versuchskalb #1 die Blutungszeit zwischenzeitlich bei 10,3 Minuten, was als hochgradig verlängert zu bewerten ist. Auftretende Blutungen blieben jedoch stets geringgradig. Ein subklinischer Verlauf der BNP wurde bei den zehn Versuchtieren nicht beobachtet. Bei allen Tieren mit Blutbildveränderungen traten auch mehr oder weniger starke Blutungen auf.

### 5.13 Ergebnisse der virologischen Untersuchungen

Der Nachweis von Pestivirus mit Hilfe der Virusanzucht (Zellkultur) und nachfolgender Immunfluoreszenz verlief stets negativ.

Der durchschnittliche BVDV-Antikörpertiter lag vor der Kolostrumaufnahme (1. Lebensstunde) in der Versuchsgruppe bei  $0,41 \pm 0,3 \log \text{ND } 50$ . In der Kontrollgruppe wurde zu diesem Zeitpunkt ein Wert von  $0,2 \pm 0 \log \text{ND } 50$  gemessen. Nach der Kolostrumaufnahme (3. Lebenstag) kam es in der Versuchsgruppe zu einem deutlichen Anstieg des durchschnittlichen BVDV-Antikörpertiters auf  $4,23 \pm 0,53 \log \text{ND}50$  und in der Kontrollgruppe zu einem leichten Anstieg auf  $0,32 \pm 0,16 \log \text{ND}50$  (Abb. 77).

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als signifikant ( $p = < 0,0001$ ). Ebenso ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte ( $p = < 0,0001$ ) und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe ( $p = < 0,0001$ ) (zweifaktorielle Varianzanalyse).

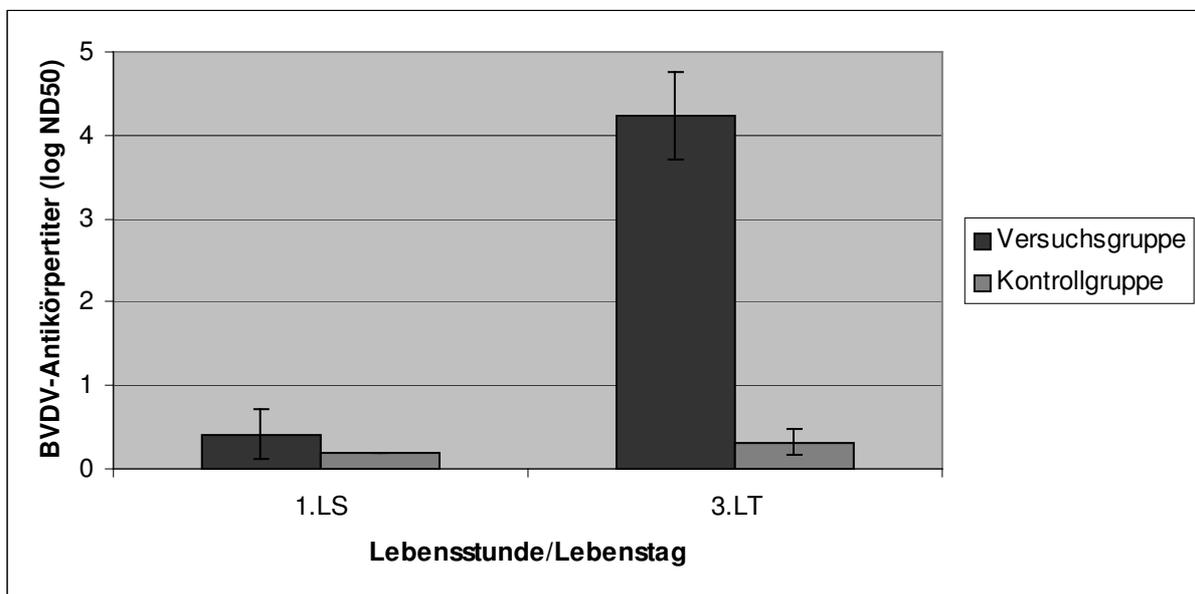


Abb. 77: BVDV-Antikörpertiter (log ND50) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )

## 5.14 Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen

Die Proben für diese Untersuchungen wurden nach der Kolostrumaufnahme in der 24. Lebensstunde entnommen.

Bei den Versuchskälbern #1 und #3 wurde in jeweils einer Blutkultur *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Bei Versuchskalb #2 und Kontrollkalb #3 wurde in jeweils einer Blutkultur *Aerococcus viridans* nachgewiesen. Bei den anderen Kälbern der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe wurde in beiden Blutkulturen kein Bakterienwachstum nachgewiesen (Tab. 18).

**Tab. 18: Ergebnisse der Blutkulturuntersuchungen**

Tier #	Ergebnis Blutkultur 1	Ergebnis Blutkultur 2
Versuchskalb #1	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Versuchskalb #2	<i>Aerococcus viridans</i>	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #4	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #5a	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #5b	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #6	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #7	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #8	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Versuchskalb #9	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen

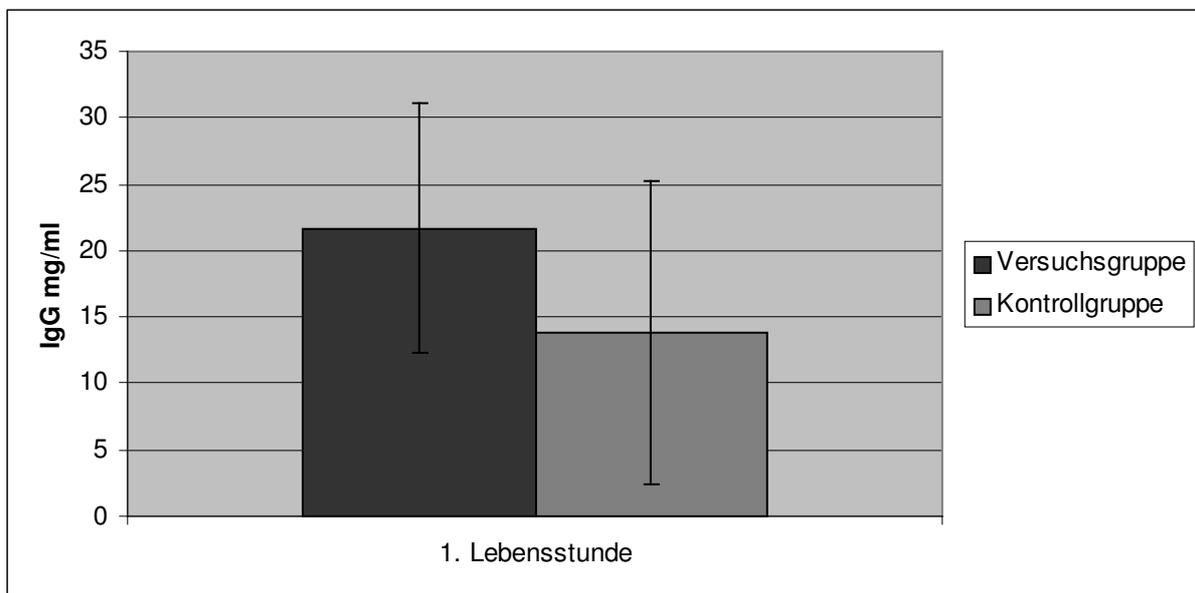
<b>Tier #</b>	<b>Ergebnis Blutkultur 1</b>	<b>Ergebnis Blutkultur 2</b>
Kontrollkalb #1	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Kontrollkalb #2	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Kontrollkalb #3	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	<i>Aerococcus viridans</i>
Kontrollkalb #4	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen
Kontrollkalb #5	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen	Kein Bakterienwachstum nachgewiesen

## 5.15 Ergebnisse der IgG-Bstimmung

Diese Untersuchungen wurden mit Serumproben durchgeführt, welche am dritten Lebenstag entnommen worden waren.

Der durchschnittliche IgG-Gehalt im Serum lag in der Versuchsgruppe bei  $21,65 \pm 9,4$  mg/ml und in der Kontrollgruppe bei  $13,87 \pm 11,44$  mg/ml (Abb. 78). Werte  $> 8$  mg/ml werden als ausreichende Versorgung gewertet.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich als nicht signifikant ( $p = 0,1817$ ) (einfaktorielle Varianzanalyse).



**Abb. 78: IgG-Gehalt (mg/ml) im Serum der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe ( $\bar{x} \pm s$ )**

## 5.16 Sektionsergebnisse

Die verendeten Versuchskälber #2, #4, und #8 wurden der Sektion zugeführt. Alle Tiere befanden sich in einem anämischen Zustand und wiesen multifokale Blutungsherde in diversen Organen auf. Zudem wurde bei allen Tieren eine Panmyelophthise festgestellt. Die pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen (Tab. 19).

**Tab. 19: Pathologisch-anatomische und histologische Befunde**

Organ	Befund	Versuchskalb #2	Versuchskalb #4	Versuchskalb #8
Knochenmark Femur	Panmyelophthise	x	x	x
Knochenmark Sternum	Panmyelophthise	x	x	x
Darm	Segmentaler Blutaustritt	x		
Darm	Subserosale und submuköse Petechien und Ekchymosen		x	x
Labmagen	Subserosale und submuköse Petechien und Ekchymosen	x	x	
Vormägen	Subserosale und submuköse Petechien und Ekchymosen	x		x
Unterhaut	Petechien, Ekchymosen	x		
Unterhaut	Flächige Blutungen	x	x	x
Muskulatur	Hämatome	x	x	x
Maulschleimhaut	Petechien und Ekchymosen			x
Herz	Subendokardiale und subepikardiale Blutungen		x	x
Gelenke	Hämarthros		x	x
Körper	Anämie	x	x	x
Zwerchfell	Subpleurale Petechien	x		
Hodenparenchym	Petechien	x		

Organ	Befund	Versuchskalb #2	Versuchskalb #4	Versuchskalb #8
Blase	Submuköse Petechien	x		
Bauchhöhle	Subserosale Blutungen		x	

## 6 Diskussion

### 6.1 Bewertung der klinischen Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden Kälber von „BNP-Müttern“ ab der Geburt umfassend klinisch untersucht und mit denen „unauffälliger“ Muttertiere verglichen werden.

In der Versuchsgruppe starben drei der zehn Kälber im Verlauf der Studie an BNP (30 %) (Versuchskalb #2, #4 und #8). Drei weitere Kälber erkrankten an BNP, womit sechs von zehn Kälbern (60 %) klinische Symptome der BNP aufwiesen. Dabei zeigten zwei der Kälber einen milden (Versuchskalb #1 und #6) und das dritte einen schweren Verlauf der BNP-Erkrankung (Versuchskalb #3). Subklinische Fälle wie in der Literatur beschrieben (Witt et al., 2011) wurden bei den zehn Versuchstieren nicht beobachtet. Dies kann an der mit  $n = 10$  niedrigen Anzahl an Versuchstieren liegen, denn auch in der Klinik für Wiederkäuer (Innere Medizin und Chirurgie) wurden Tiere mit Thrombozytopenie und Leukozytopenie ohne klinische BNP-Symptomatik beobachtet (Doll, persönl. Mitteilung).

Schröter et al. (2011) stellten in ihren Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der BNP an 22 Kälbern eine Mortalitätsrate von 59,1% fest. Nur zwei der 22 Kälber zeigten keine klinischen Symptome der BNP. Die Mortalitäts- und Erkrankungsrate liegt also höher als in der vorliegenden Arbeit. In der Studie von Schröter et al. (2011) kam allerdings teilweise Mischkolostrum mehrerer Kühe zum Einsatz, während in der vorliegenden Arbeit für jedes Kalb ausschließlich mütterliches Kolostrum verwendet wurde. Nach der von Deutskens et al. (2011) aufgestellten Hypothese kann es bei Muttertieren zur Bildung von Alloantikörpern gegen einen bestimmten MHC-I-Rezeptortyp kommen, wenn das Tier mit einer Vakzine immunisiert wird, die einen ihr fremden MHC-I-Rezeptortyp enthält. Besitzt das Kalb von väterlicher Seite den gleichen MHC-I-Rezeptortyp wie in der Vakzine, können die kolostralen Alloantikörper an die entsprechenden rezeptortragenden Zellen des Kalbes binden und BNP auslösen (Deutskens et al. 2011, Deutskens 2012). Es wäre eine mögliche Erklärung, dass in Mischkolostrum mehrere Alloantikörpervarianten vorhanden sind, was die höhere Mortalitäts- und Erkrankungsrate in den von Schröter et al. (2011) beschriebenen Untersuchungen bedingen könnte.

Die Versuchskälber #3 und #9 stammten vom gleichen Muttertier (Versuchskuh #3) und hatten unterschiedliche Väter. Während Versuchskalb #3 schwer an BNP erkrankte, wurden bei Versuchskalb #9 keine klinischen Symptome beobachtet. Auch für diesen Fall wären

unterschiedliche MHC-I-Rezeptortypen der Kälber eine mögliche Erklärung. Ein weiterer Lösungsansatz wäre die von Bridger et al. (2011) beschriebene unterschiedliche Menge von im Kolostrum enthaltenen Alloantikörpern. Die Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen der Schwere der BNP-Erkrankung beim Kalb und der Menge der im jeweiligen Kolostrum enthaltenen Alloantikörpern herstellen.

Die Vorgeschichten der Muttertiere weisen bezüglich des BNP-Verlaufs der Kälber in mehreren Fällen Übereinstimmungen auf. Bei den Versuchskühen #1 und #7 starben weder die Studientiere noch die vorherigen Kälber an BNP. Bei den Versuchskühen #2, #4 und #6 starben sowohl die Studientiere als auch die vorherigen Kälber an BNP. Bei den Versuchskühen #5 und #6 kommt es zu keiner Übereinstimmung. Versuchskalb #6 erkrankte leicht an BNP, die Versuchskälber #5a und #5b zeigten keine Symptome der BNP (auch keine Thrombo- und Leukozytopenie), während die vorherigen Kälber infolge einer BNP-Erkrankung verendeten. Auch bei Versuchskuh #3 zeigte sich keine Übereinstimmung. Versuchskalb #3 erkrankte schwer, Versuchskalb #9 zeigte keine Symptome (auch keine Thrombo- und Leukozytopenie), das vorherige Kalb starb infolge einer BNP-Erkrankung. Bei den Kälbern handelte es sich in keinem Fall um Vollgeschwister, die Kälber derselben Mutter hatten stets andere Väter. Neben den Untersuchungen von Deutskens et al. (2011) und Bridger et al. (2011) ist auch die von einigen Autoren (Krappmann et al., 2011) vermutete genetische Beteiligung an der Ausbildung der BNP zu bedenken. So wurde in der Literatur eine signifikante Häufung von BNP-Fällen in einigen Kuhfamilien beschrieben (Krappmann et al., 2011).

Bezüglich Appetit und Allgemeinbefinden ergaben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Eine deutliche Verschlechterung von Allgemeinbefinden und Appetit wurde lediglich bei den an BNP-verendeten Kälbern festgestellt und trat jeweils erst ein bis zwei Tage vor dem Tod der Tiere auf. Während sich das Allgemeinbefinden auch im zeitlichen Ablauf in beiden Gruppen nicht deutlich unterschied, zeigten sich beim Appetit signifikante Unterschiede im Faktor „Zeit“ und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit. Dies ergibt sich aus einem uneinheitlichen Verlauf des Appetits über den gesamten Zeitraum, der sich im Mittel allerdings wieder anglich.

Bezüglich Herzfrequenz und Atemfrequenz ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe. Der signifikante Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte war in beiden Gruppen gleichermaßen nachweisbar und ergibt sich wahrscheinlich aus der altersbedingten Entwicklung der Tiere.

Bei der Herzauskultation wurden nur bei den an BNP-verendeten Kälbern besondere Befunde erhoben. Alle wiesen einen pochenden Herzschlag und ein Nebengeräusch auf. Dabei handelte es sich wahrscheinlich um ein als „anämisch“ bezeichnetes Nebengeräusch. Anämische Nebengeräusche können nach Blutverlusten auftreten (Stöber u. Gründer, 1990).

Bezüglich der Schleimhautfarbe kam es zu keinem einheitlichen Ergebnis im Gruppenvergleich (signifikanter Unterschied im Wald-Test und nicht signifikanter Unterschied bei der LOCF-Methode). Wohl aber war in beiden Verfahren ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit nachweisbar. Damit stellte sich die Entwicklung der Schleimhautfarbe in beiden Gruppen sehr unterschiedlich dar. Porzellanfarbene und damit hochgradig blasse Schleimhäute wurden dabei bei allen drei an BNP-verendeten Kälbern registriert. Innerhalb der Versuchsgruppe wurde die Schleimhautfarbe vom elften bis zum 14. Lebenstag als am blässesten bewertet.

Bezüglich der Schleimhautblutungen, der kapillären Rückfüllzeit und der Beurteilung der Episkleralgefäße ergaben sich nicht signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich, wie auch im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit.

In der Versuchsgruppe wurden bei den Versuchskälbern #3, #4 und #8 zeitweise hochgradige Schleimhautblutungen beobachtet. Bei den Versuchskälbern #2 und #6 wurden zudem mittelgradige und bei Versuchskalb #1 geringgradige Schleimhautblutungen registriert. Somit wiesen sechs von zehn Kälbern der Versuchsgruppe Schleimhautblutungen auf (60 %). Der Höhepunkt wurde im Mittel ebenfalls vom elften bis zum 14. Lebenstag verzeichnet. Eine verlängerte kapilläre Rückfüllzeit wurde bei vier von zehn Versuchskälbern (40 %) registriert. Dabei wurde eine deutliche Verlängerung der kapillären Rückfüllzeit bei den drei an BNP-verendeten Kälbern registriert. Versuchskalb #6 wies zudem eine leicht verlängerte kapilläre Rückfüllzeit auf. Der höchste Score-Wert für die Verlängerung der kapillären Rückfüllzeit in der Versuchsgruppe wurde dabei am zwölften Lebenstag verzeichnet. Sechs von zehn BNP-Kälbern (60 %) wiesen im Verlauf der Studie blasse Episkleralgefäße auf. Wobei hochgradig blasse Episkleralgefäße lediglich bei Versuchskalb #4 beobachtet wurden. Auch hier wurde der höchste Score-Wert im Mittel am zwölften Lebenstag registriert.

Bezüglich der Bauchdeckenspannung wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt. Bei der Pansenauskultation und der Perkussions- und Schwingauskultation wurden bei keinem Tier besondere Befunde erhoben.

Bei der Kotkonsistenz ergab sich kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich, wohl aber im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und in der Wechselwirkung von Gruppe und

Zeit. Die zeitliche Entwicklung der Kotkonsistenz stellte sich in beiden Gruppen sehr unterschiedlich dar.

Bei vier von zehn BNP-Kälbern (40 %) wurde im Verlauf der Studie eine rote bzw. rotschwarze Kotfarbe beobachtet.

Bezüglich der Blutbeimengungen im Kot ergaben sich nicht signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich, wie auch im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit. Blutbeimengungen im Kot wurden bei sechs von zehn (60 %) Versuchskälbern beobachtet. Dabei wiesen vier der Kälber (Versuchskalb #2, #3, #4 und #8) hochgradige Blutbeimengungen und zwei der Kälber geringgradige Blutbeimengungen im Kot auf. Der höchste Score-Wert der Blutbeimengungen im Kot wurde am neunten Lebenstag ermittelt. Auch bei zwei der fünf Kontrollkälber (40 %) wurden Blutbeimengungen im Kot beobachtet. Allerdings wurden diese stets als geringgradig beurteilt. Bei Kontrollkalb #4 traten diese Blutbeimengungen über längere Zeit, aber stets in Verbindung mit dünnbreiiger bis wässriger Kotkonsistenz auf. Kontrollkalb #4 zeigte einmalig ggr. Blutbeimengungen. Ursächlich könnte eine minimale Schleimhautverletzung bei der rektalen Temperaturkontrolle gewesen sein.

Das in der Literatur vielfach beschriebene hohe Fieber über 40 °C (Klee, 2009; Friedrich et al., 2009c) wurde bei drei von zehn Versuchskälbern beobachtet (30 %). Allerdings wurde auch bei einem der Kontrollkälber (20 %) hohes Fieber über 40 °C beobachtet. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte, der jedoch in beiden Gruppen auftrat. Das Klinikumfeld und die starken Manipulationen an den Kälbern dürften dabei die Entstehung von Infektionskrankheiten trotz starker Vorbeugemaßnahmen (gründliche Reinigung und Desinfektion vor Betreten der Boxen) begünstigt haben.

Bei zwei von zehn Versuchskälbern (20 %) wurde eine rote Färbung des Harns beobachtet.

Bezüglich pH und Transparenz des Harns ergaben sich nicht signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich, wie auch im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit. Beim Harn-pH wies der Wald-Test beim Vergleich der Beprobungszeitpunkte, anders als die LOCF-Methode, allerdings einen signifikanten Unterschied nach. Die relative Dichte des Harns zeigte einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte, dieser betraf aber nicht die Wechselwirkung von Gruppe und Zeit. Bezüglich der Blutbeimengungen im Harn ergab sich in beiden Verfahren ein nicht signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich. Während sich im Wald-Test signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und der Wechselwirkung

von Gruppe und Zeit ergaben, wies die LOCF-Methode einen signifikanten Unterschied nur im Vergleich der Beprobungszeitpunkte nach.

Spontane Hautblutungen wurden bei drei der zehn Versuchskälber beobachtet (30 %). Betroffen waren die Versuchskälber #2, #4 und #8. Es handelte sich in allen Fällen um leichte Blutungen, die jeweils in den letzten ein bis zwei Tagen vor dem Tod der Tiere auftraten. Wahrscheinlich liegt die Ursache in minimalen Hautläsionen, die sich die Tiere zugezogen hatten. Die in der Literatur beschriebenen starken Hautblutungen (Klee, 2009; Pardon et al., 2010a) konnten nicht beobachtet werden. In der Klinik für Wiederkäuer waren die Kälber geschützt vor stechend-saugenden Insekten aufgestellt, was das Ausbleiben starker Hautblutungen erklären könnte.

Ein deutlicher Anstieg der Blutungszeit wurde bei fünf von zehn Versuchskälbern beobachtet (50 %) (Versuchskalb #1, #2, #3, #4, #8). Versuchskalb #6 wies einen leichten Anstieg auf (höchster Wert 180 Sekunden), der allerdings über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde. Bei vier Versuchskälbern (40 %) wurde keine verlängerte Blutungszeit beobachtet. Die Unterschiede im Gruppenvergleich waren signifikant. Die Blutungszeit kann bei fehlenden labordiagnostischen Möglichkeiten als nützliche Untersuchungsmethode zur Diagnose einer hämorrhagischen Diathese betrachtet werden. Bei deutlichen klinischen Symptomen (petechiale Schleimhautblutungen, Blutbeimengungen im Kot) sollte allerdings auf die Untersuchung der Blutungszeit verzichtet werden, da sie bei klinisch manifester hämorrhagischer Diathese zu dramatischen Blutungen führen kann. So wurde bei Versuchskalb #8 am 13. Lebenstag eine Blutungszeit von 10 Stunden gemessen.

Der Höhepunkt aller aufgetretenen Blutungen wurde zwischen dem neunten und 14. Lebenstag beobachtet. Dies deckt sich mit Literaturangaben, wonach die ersten Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung meist bei zwei bis drei Wochen alten Kälbern auftreten (Friedrich et al., 2009c; Pardon et al., 2010a; Witt et al., 2011).

Diese teilweise nicht signifikanten Ergebnisse bei den „klassischen“ BNP-Symptomen, wie Schleimhautblutungen und Beimengungen von Blut im Kot und Harn, waren unerwartet. Die LOCF-Methode wurde zusätzlich als Ergebnisbestätigung durchgeführt. Auch wenn man vom ungünstigsten Fall ausgeht (Auffüllen der letzten gemessenen Werte vor dem Verenden der Tiere bis zum Ende der Studie), ergaben sich bei einigen BNP-Symptomen nicht signifikante Unterschiede. Um eine signifikante Aussage über wichtige klinische BNP-Symptome treffen zu können, bedarf es wahrscheinlich einer deutlich größeren Anzahl an Versuchstieren.

## **6.2 Bewertung der labordiagnostischen Ergebnisse**

In der Versuchsgruppe kam es bei sechs von zehn Kälbern (60 %) zur Ausbildung einer deutlichen Thrombozytopenie mit mehreren Messungen unter 100 G/l (Versuchskalb #1, #2, #3, #4, #6 und #8). Bei fünf der sechs Kälber kam es zu einem hochgradigen Absturz der Thrombozytenzahl innerhalb von drei bis zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme auf unter 100 G/l. Bei vier dieser Kälber kam es zu einer kurzfristigen Erholung der Werte, bevor es zu einem erneuten Absinken der Thrombozytenzahl kam. Bei Versuchskalb #3 blieb die Thrombozytenzahl bis zum elften Lebenstag unter 100 G/l. Bei Versuchskalb #4 sank die Thrombozytenzahl erstmalig am siebten Lebenstag unter 100 G/l. Da die ersten Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung meist bei zwei bis drei Wochen alten Kälbern auftreten (Friedrich et al., 2009c; Pardon et al., 2010a; Witt et al., 2011) ist zu vermuten, dass viele Kälber, wie bei den beschriebenen Versuchtieren, bereits vor dem Auftreten erster Blutungen eine deutlich Thrombozytopenie aufwiesen, ohne dass es zu Blutungen kommt.

Die Versuchskälber #1 und #6 zeigten trotz hochgradiger Thrombozytopenie nur einen milden Verlauf der BNP. Bei Versuchskalb #6 wurde zudem trotz einer Thrombozytenzahl deutlich unter 100 G/l nur eine leicht verlängerte Blutungszeit beobachtet.

Vier der fünf Kontrollkälber und drei der zehn Versuchskälber entwickelten Thrombozytenwerte deutlich über 1000 G/l. Dies deckt sich mit Literaturangaben, wonach Kälber höhere Thrombozytenwerte haben als erwachsene Rinder (Knowles et al., 2000; Holsteg, 2002; Brun-Hansen et al. 2006). Bezüglich der Thrombozytenzahlen ergaben sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich wie auch im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit. Das Auftreten einer Thrombozytopenie meist deutlich vor dem Auftreten von Blutungen könnte eine Erklärung für die Diskrepanz bezüglich der signifikanten Unterschiede der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den nicht signifikanten Unterschieden bei den klinischen BNP-Symptomen darstellen.

In der Versuchsgruppe wurde bei neun von zehn Kälbern (90 %) ein deutliches Absinken der Leukozytenzahl drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme beobachtet. Die betrifft neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten.

Das Absinken der Leukozytenzahl entspricht den Beobachtungen von Bridger et al. (2011), dass sich kolostrumassoziierte Alloantikörper gegen Oberflächenantigene neonataler Leukozyten richteten.

Im Mittel sank die Leukozytenzahl drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme in der Versuchsgruppe um 8,24 G/l. In der Kontrollgruppe sank die Leukozytenzahl drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme im Mittel um 1,36 G/l.

Im weiteren Verlauf kam es bei allen Tieren zu einem Anstieg der Leukozytenzahl. Zu einem erneuten Absinken deutlich unter den Referenzbereich kam es bei vier Kälbern (40 %) (Versuchskalb #2, #3, #4 und #8), die alle schwer an BNP erkrankten. Signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich, wie auch im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit, waren bei den neutrophilen und basophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten nachweisbar. Bei den eosinophilen Granulozyten ergaben sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich wie auch im Vergleich der Beprobungszeitpunkte. Da die eosinophilen Granulozyten über den gesamten Verlauf der Untersuchungen in der Kontrollgruppe tendenziell über den Werten der Versuchsgruppe verliefen, ergab sich für die Wechselwirkung von Gruppe und Zeit ein nicht signifikanter Unterschied.

Der Hämatokrit sank bei sechs Versuchskälbern und zwei Kontrollkälbern unter den Referenzbereich. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich festgestellt. Die häufigen Blutentnahmen, wie auch die Blutungen bedingt durch die mehrfache Knochenmarkbiopsie, führten vermutlich auch bei zwei gesunden Tieren zu einem anämischen Zustand. Bei den stark an BNP erkrankten Tieren (Versuchskalb #2, #3, #4 und #8) konnte allerdings zusätzlich ein deutliches Absinken des Hämatokrits zum Höhepunkt der Erkrankung hin beobachtet werden.

Betrachtet man das rote Blutbild (Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit), so ergaben sich allerdings sowohl im Vergleich der Beprobungszeitpunkte als auch für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe signifikante Unterschiede. Der globale Gruppenvergleich mag hier eine untergeordnete Rolle spielen. Der Zeiteffekt hängt von der Gruppe ab, der Verlauf dieser Blutparameter stellte sich also in beiden Gruppen unterschiedlich dar.

Die Medianwerte der Retikulozytenzahlen verliefen in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie im Referenzbereich. Der Gruppenvergleich erwies sich als nicht signifikant. Es ergab sich ein signifikanter, gruppenunabhängiger, Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte. Auch bei den schwer an BNP erkrankten Kälbern konnten stets Retikulozyten im Blut nachgewiesen werden. Nur bei einem Tier (Versuchskalb #2) sank die Retikulozytenzahl vor dem Tod des Tieres deutlich ab. Auch in der Kontrollgruppe sank die Retikulozytenzahl bei vier Tieren unter den Referenzbereich.

Bei Kontrollkalb #4 wurden dabei ebenso niedrige Werte erreicht wie bei Versuchskalb #2 (0,4 G/l). Die Retikulozytenzählung konnte bei den untersuchten Tieren keine Tendenz für den Krankheitsverlauf der BNP aufzeigen.

Bei den klinisch-chemischen Untersuchungen konnten keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich nachgewiesen werden. Bei einigen Parametern ergab sich allerdings nicht nur ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte, welcher durch altersabhängige physiologische Veränderungen zu erklären wäre, sondern auch in der Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe.

Besondere Befunde ergaben sich bei der GGT-Aktivität im Serum. Diese stieg drei Stunden nach der Kolostrumaufnahme in beiden Studiengruppen deutlich an (signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte), wobei sich der Verlauf in beiden Gruppen ähnlich darstellte (nicht signifikanter Unterschied bezüglich der Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe). Die GGT-Aktivität kann als indirekter Hinweis für eine ausreichende Kolostrumaufnahme gewertet werden. Kaske et al. (2003) geben für eine ungenügende Kolostrumversorgung eine GGT-Aktivität von unter 400 U/l am zweiten Lebenstag an. Dieser Wert war in beiden Studiengruppen deutlich höher, was als Hinweis für eine ausreichende Kolostrumversorgung gewertet werden kann.

Neben der GGT-Aktivität kann auch der Gesamteiweißgehalt im Serum als indirekte Überprüfung der Kolostrumversorgung herangezogen werden. Ein Gesamteiweißgehalt über 55 g/l nach der Kolostrumaufnahme lässt auf eine gute Versorgung schließen (Donovan et al., 1998; Kunz, 2009). In beiden Studiengruppen wurden zwölf Stunden nach der Kolostrumaufnahme Werte über 55 g/l gemessen. Auch beim Gesamteiweiß ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte. Während sich bezüglich der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit bei der LOCF-Methode ein nicht signifikanter Unterschied ergab, war im Wald-Test ein signifikanter Unterschied nachweisbar. Beim Albumingehalt im Serum war ein signifikanter Unterschied nur im Vergleich der Beprobungszeitpunkte nachweisbar, beim Globulingehalt ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und auch für die Wechselwirkung von Gruppe und Zeit.

Der gemessene hohe Kreatiningehalt der Kälber am ersten Lebenstag deckt sich mit Literaturangaben, wonach Kälber bei der Geburt einen auffallend hohen Kreatiningehalt im Blut haben, der innerhalb von vier Tagen in den Referenzbereich adulter Rinder absinkt (Klee, 1985). Durch das deutliche Absinken des Kreatiningehaltes im Verlauf des ersten

Lebenstages ergab sich hier ein signifikanter, gruppenunabhängiger, Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte.

Bezüglich der Harnstoffkonzentration ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte. Zusätzlich war ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit mit dem Wald-Test nachweisbar, der allerdings mit der LOCF-Methode nicht bestätigt wurde.

Die GLDH-Aktivität im Serum wies signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und für die Wechselwirkung von Gruppe und Zeit auf.

Bei der CK-Aktivität wurden besondere Befunde erhoben. Es kam zu einem deutlichen Anstieg der CK-Aktivität in der fünften Lebensstunde, nachfolgend zu einem langsamen Absinken der Werte und zu einem erneuten Anstieg am vierten Lebenstag. Der zweite Anstieg am vierten Lebenstag war allerdings schwächer ausgeprägt und bestand nur für einen Tag. Der jeweilige Anstieg entspricht der nächsten Entnahme nach Durchführung der Knochenmarkbiopsie. Der Anstieg der CK-Aktivität erklärt sich also vermutlich durch ein chirurgisches Muskeltrauma, bedingt durch die Knochenmarkbiopsie. Bei der AST kam es ab der fünften Lebensstunde zu einem Anstieg der Aktivität, welcher in der 18. und 24. Lebensstunde seinen Höhepunkt erreichte und bis zum dritten Lebenstag wieder absank. Dieser Aktivitätsanstieg könnte sich ebenfalls als Folge eines chirurgischen Muskeltraumas, bedingt durch die erste Knochenmarkbiopsie, erklären. Nach der zweiten Knochenmarkbiopsie war allerdings kein weiterer Aktivitätsanstieg der AST zu verzeichnen. Neben einem chirurgischen Muskeltrauma kann der Anstieg von CK und AST auch in einem geburtsbedingten Muskeltrauma vermutet werden, besonders, da der erste Anstieg der CK viel deutlicher ausgeprägt war und die AST nach der zweiten Biopsie keinen weiteren Aktivitätsanstieg zeigte. Dies wird auch in der Literatur beschrieben (Knowles et al., 2000). Bei beiden Parametern war ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte nachweisbar, der beide Gruppen gleichermaßen betraf.

Bezüglich des Gerinnungsprofils, das die Bestimmung von aPTT, PT und der Fibrinogenplasmakonzentration umfasste, konnten keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit verschiedenen Literaturangaben, die eine Störung der plasmatischen Gerinnung als Ursache der BNP ausschließen (Bauer et al., 2010). Bezüglich der Fibrinogenplasmakonzentration war ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte nachweisbar, der beide Gruppen gleichermaßen betraf. Bei der PT war ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit nachweisbar. Bei der aPTT ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der

Beprobungszeitpunkte, zusätzlich war ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit mit dem Wald-Test nachweisbar.

Beim Base-Excess und der Natrium- und Kaliumkonzentration waren signifikante, gruppenunabhängige, Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte nachweisbar. Auch bei der Kalziumkonzentration war ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Beprobungszeitpunkte nachweisbar. Zusätzlich ergab sich ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (LOCF-Methode), der allerdings im Wald-Test nicht nachweisbar war.

Bezüglich der Untersuchung der Mineralstoff- und Spurenelementversorgung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

### **6.3 Bewertung der Knochenmarkuntersuchung**

Alle Kälber der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe wiesen bei der präkolostralen Untersuchung des Knochenmarks (3. Lebensstunde) ein aktives Knochenmark auf. Eine Knochenmarkdepletion am dritten Lebenstag konnte bei zwei der zehn Versuchskälber (20 %) nachgewiesen werden (Versuchskalb #3 und #4). Versuchskalb #3 überlebte die Erkrankung und wies am 21. Lebenstag eine deutliche Regeneration aller Zellreihen auf. Versuchskalb #4 verstarb am zwölften Lebenstag; in einer unmittelbar post mortem entnommenen Probe konnte die Depletion des Knochenmarks bestätigt werden. Zwei weitere Kälber zeigten am dritten Lebenstag ein aktives Knochenmark (Versuchskalb #2 und #8). Beide verstarben an BNP; in den unmittelbar post mortem entnommenen Proben wurde eine Knochenmarkdepletion nachgewiesen. Bei Versuchskalb #6 wurde am 21. Lebenstag eine Depletion des Knochenmark festgestellt.

Die Kontrollkälber wiesen stets ein aktives Knochenmark auf.

Bezüglich der Zytophagie ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe. Zytophagie von Zellen kann Hinweis auf eine immunbedingte Zerstörung von Zellen sein (Bauer et al., 2010).

Bezüglich der Lymphopoese, Erythropoese, Myelopoese und Granulopoese ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe. Auch für die Megakaryopoese ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied nur am dritten Entnahmezeitpunkt.

#### **6.4 Bewertung der virologischen Ergebnisse**

Der Nachweis von Pestivirus verlief bei Kälbern und Muttertieren stets negativ. Dies wird von anderen Autoren bestätigt (Klee, 2009; Penny et al., 2011).

Die Untersuchung des BVDV-Antikörpertiters erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe. Der Antikörpertiter in der Versuchsgruppe stieg von  $0,41 \pm 0,3$  log ND 50 in der ersten Lebensstunde auf  $4,23 \pm 0,53$  log ND50 am dritten Lebenstag und erreichte damit einen mit dem der Muttertiere vergleichbaren Titer ( $\bar{x} = 4,2$  logND50).

#### **6.5 Bewertung der bakteriologischen Ergebnisse**

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Hinweis auf eine bakterielle Beteiligung in der Pathogenese der BNP gefunden werden.

#### **6.6 Bewertung der Gammaglobulin-Konzentrationen**

Es wurden keine besonderen Befunde erhoben, beide Studiengruppen waren ausreichend mit Immunglobulinen versorgt. Die ausreichende Kolostrumaufnahme der Kälber wurde durch die überwachte Tränkeaufnahme gewährleistet.

#### **6.7 Bewertung der Sektionsbefunde**

Bei den drei seziierten Kälbern zeigte sich das typische Bild einer hämorrhagischen Diathese. Alle Tiere befanden sich in einem anämischen Zustand und wiesen multifokale Blutungsherde in diversen Organen auf. Zudem wurde bei allen Tieren eine Panmyelophthase festgestellt.

## 7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten Kälber von „BNP-Müttern“ ab der Geburt bis zu einem Alter von drei Wochen umfassend klinisch und labordiagnostisch untersucht und mit Kälbern unauffälliger Mütter verglichen werden. Es sollte geklärt werden, wie sich klinische, hämatologische, klinisch-chemische und Knochenmarkbefunde vor der Kolostrumaufnahme darstellen und wie sie sich weiterentwickeln. Zudem wurden virologische, bakteriologische und immunologische Untersuchungen an den Kälbern beider Gruppen durchgeführt.

Aufgenommen wurden zehn Versuchskälber, die von „BNP-Müttern“ abstammten und fünf Kontrollkälber aus Muttertieren, welche zuvor weder ein BNP-Kalb geboren hatten noch gegen BVD-Virus geimpft worden waren.

Sechs der zehn Versuchstiere erkrankten an BNP, drei der Tiere verendeten. Von den drei überlebenden Kälbern zeigten zwei einen milden und eines einen schweren klinischen Verlauf. Bei den restlichen vier Tieren entwickelten sich weder Symptome der BNP, noch kam es zu BNP-spezifischen Blutbildveränderungen.

Hochgradig blasse Schleimhäute zeigten sich bei den drei verendeten Tieren, eine deutlich verlängerte kapilläre Rückfüllzeit trat bei vier der erkrankten Tiere auf. Alle sechs erkrankten Tiere wiesen Schleimhautblutungen, sowie Blutbeimengungen in Kot und Harn auf. Spontane Hautblutungen wurden bei den drei an BNP-verendeten Kälbern beobachtet.

Ein deutlicher Anstieg der Blutungszeit wurde bei fünf von zehn Versuchskälbern beobachtet. Die Unterschiede im Gruppenvergleich erwiesen sich dabei als signifikant.

Bezüglich des Verlaufs der Thrombozytenzahlen, Leukozytenzahlen, Lymphozytenzahlen, sowie neutrophilen und basophilen Granulozyten im Blut erwiesen sich die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als signifikant. Ebenso ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich der Beprobungszeitpunkte und für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe. Bei den eosinophilen Granulozyten ergaben sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich wie auch im Vergleich der Beprobungszeitpunkte.

Beim roten Blutbild (Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit) ergaben sich sowohl im Vergleich der Beprobungszeitpunkte als auch für die Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe signifikante Unterschiede. Der Verlauf dieser Blutparameter stellte sich also in beiden Gruppen unterschiedlich dar. Die Medianwerte der Retikulozytenzahlen verliefen in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe über den Verlauf der Studie im Referenzbereich.

Der Gruppenvergleich erwies sich als nicht signifikant. Die Retikulozytenzählung konnte bei den untersuchten Tieren keine Tendenz für den Krankheitsverlauf der BNP aufzeigen.

Bei den klinisch-chemischen Untersuchungen konnten keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich nachgewiesen werden.

Alle Kälber der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe wiesen bei der präkolostralen Untersuchung des Knochenmarks (3. Lebensstunde) ein aktives Knochenmark auf. Eine Knochenmarkdepletion am dritten Lebenstag wurde bei zwei der zehn Versuchskälber nachgewiesen. Bei einem Versuchskalb wurde am 21. Lebenstag eine Depletion des Knochenmarks festgestellt. Alle drei an BNP verendeten Kälber wiesen in einer unmittelbar post mortem entnommenen Probe eine Depletion des Knochenmarks auf.

Die Kontrollkälber wiesen stets ein aktives Knochenmark auf.

Der Nachweis von Pestivirus mittels Virusvermehrung in Zellkultur und Immunfluoreszenz verlief bei Kälbern und Muttertieren beider Gruppen stets negativ. Die Untersuchung des BVDV-Antikörpertiters erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Hinweis auf eine bakterielle Beteiligung in der Pathogenese der BNP gefunden werden. Bezüglich der Gammaglobulin-Konzentrationen im Serum wurden keine besonderen Befunde erhoben, beide Studiengruppen waren ausreichend mit Immunglobulinen versorgt. Indirekt konnte die ausreichende Kolostrumversorgung in beiden Gruppen zudem durch einen ausreichenden Anstieg der GGT-Aktivität wie auch des Gesamteiweißgehalts nachgewiesen werden.

## 8 Summary

The present study aimed to conduct comprehensive clinical and laboratory examinations of calves from “BNP mothers” from birth up to the age of three weeks, and to compare them with calves from normal mothers. The aim was to clarify how clinical, haematological, clinicochemical and bone-marrow findings present themselves before colostrum intake and how they continue to develop. Virological, bacteriological and immunological studies of the calves in both groups were also carried out.

The test subjects comprised ten experimental calves from “BNP mothers” and five control calves from mothers that had not previously given birth to a BNP calf or been vaccinated against the BVD virus.

Six of the ten experimental animals contracted BNP; three of which died. Of the three surviving calves, two displayed a mild clinical progression and one a severe clinical progression. The remaining four animals did not develop symptoms of BNP, nor were there any BNP-specific changes in blood count.

Highly pale mucous membranes were found in the three dead animals; four of the diseased animals displayed a significantly prolonged capillary refill time. All six of the diseased animals displayed mucosal bleeding as well as a mixture of blood in the faeces and urine. Spontaneous bleeding of the skin was observed in the three calves that had died of BNP.

A significant increase in bleeding time was observed in five of the ten experimental calves. The differences between groups were significant.

With regard to the development of platelet counts, white blood cell counts, lymphocyte counts and neutrophilic and basophilic granulocytes in the blood, the differences between the two groups were significant. Significant differences were also found when comparing time of sampling and for the interaction between time and group. For the eosinophilic granulocytes, significant differences were found between groups, as well as when comparing time of sampling.

For the red blood count (RBC, haemoglobin, haematocrit), significant differences were found both when comparing time of sampling and for the interaction between time and group. The progress of these blood parameters was thus shown to be different in the two groups. The median values of the reticulocyte counts remained within the reference range in both the experimental group and the control group throughout the course of the study. The difference

between groups was not significant. The reticulocyte count did not display a tendency for the disease progression of BNP in the animals studied.

In the clinicochemical studies, no significant differences between groups were identified.

In the precolostral bone marrow examination (3rd hour of life), all the calves in the experimental group and the control group were found to have active bone marrow. A depletion of the bone marrow on the third day of life was detected in two of the ten experimental calves. In one of the experimental calves, a depletion of the bone marrow was observed on the 21st day of life. In a sample taken directly post mortem, all three of the calves that had died of BNP showed a depletion of the bone marrow.

The control calves continued to present active bone marrow.

The detection of pestivirus through virus replication in cell culture and immunofluorescence produced consistently negative results in calves and mothers from both groups. An examination of the BVDV antibody titre revealed a significant difference between the experimental group and the control group. No evidence of bacterial involvement in the pathogenesis of BNP was found in the present study. With regard to the gamma globulin concentrations in the serum, no specific findings were made; both test groups had an adequate supply of immunoglobulins. An adequate supply of colostrum was also detected indirectly in both groups through an adequate increase in GGT activity and total protein content.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Ammann V. J., Fecteau G., Hélie P., Desnoyer M., Hébert P., Babkine M. (1996): Pancytopenia associated with bone marrow aplasia in a holstein heifer. *Can Vet J* 37, 493-495
2. Amrhein J., Bostedt H. (2003): Immunthrombozytopenie bei neugeborenen Ferkeln. *Tierärztl Prax* 31 (G), 260-263
3. Assad A., Amann B., Friedrich A., Deeg C. A. (2012): Immunophenotyping and characterization of BNP colostrum revealed pathogenic alloantibodies of IgG1 subclass with specificity to platelets, granulocytes and monocytes of all maturation stages. *Vet Immunol Immunopathol* 147, 25-34
4. Ballingal K. T., Nath M., Holliman A., Laming E., Steele P., Willoughby K. (2011a): Lack of evidence for an association between MHC diversity and the development of bovine neonatal pancytopenia in Holstein dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol* 141, 128-132
5. Ballingal K. T. (2011b): Guest editorial: Genes and development of bovine neonatal pancytopenia. *Vet J* 190, 187-188
6. Bastian M., Holsteg M., Hanke-Robinson H., Duchow K., Cussler K. (2011): Bovine neonatal pancytopenia: Is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies. *Vaccine* 29, 5267-5275
7. Bauer N., Wenzel L., Moritz A., Doll K. (2009): Entwicklung der Blutbild- und Knochenmarksbefunde bei Kälbern mit hämorrhagischer Diathese. *Proceedings 2. Tagung der Deutschen Buiatrischen Gesellschaft-DVG 13.11.2009, Berlin*, 23-29
8. Bell C. R., Scott P. R., Kerr M. G., Willoughby K. (2010a): Possible preventive strategy for bovine neonatal pancytopenia. *Vet Rec* 167, 758

9. Bell C., Scott P., Sargison N. D., Wilson D. J., Penny C. D., Morrison L., Howie F., Willoughby K. (2010b): Idiopathic bovine neonatal pancytopenia in a Scottish beef herd. *Vet Rec* 167, 938-940
10. Bostedt H. (1990): Erkrankungen bei Schaf- und Ziegenlämmern. In: Walser K., Bostedt H. (Hrsg.). *Neugeborenen- und Säuglingskunde der Tiere*. Enke Verlag Stuttgart, 338-342
11. Bowersock T. L., Walker R. D., Maddux J. M., Fenner D., Moore R. N. (1990): Hematological changes in calves exposed to a mixture of lipopolysaccharide and crude leukotoxin of *Pasteurella haemolytica*. *Can J Vet Res* 54, 415-421
12. Boyle A. G., Magdesian K. G., Ruby R. E. (2005): Neonatal isoerythrolysis in horse foals and a mule foal: 18 cases (1988-2003). *JAVMA* 227, 1276-1283
13. Braun U., Schmid T., Muggli E., Forster E., Nuss K. (2008): Hämorrhagien bei drei Kälbern infolge Thrombozytopenie. *Schweiz Arch Tierheilk* 150, 553-557
14. Bridger P. S., Bauerfeind R., Wenzel L., Bauer N., Menge C., Thiel H.-J., Reinacher M., Doll K. (2011): Detection of colostrum-derived alloantibodies in calves with bovine neonatal pancytopenia. *Vet Immunol Immunopathol.* 141, 1-10
15. Brun-Hansen H. C., Kampen A. H., Lund A. (2006): Hematologic values in calves during the first 6 months of life. *Vet Clin Pathol* 35, 182–187
16. Buck B. C., Ulrich R., Kuiper H., Reinacher M., Peters M., Heimberg P., Holsteg M., Puff C., Haas L., Ganter M., Distl O. (2011): Bovine neonatale Panzytopenie (BNP) bei Deutschen Holstein Kälbern. *Berl Münch Tierarztl Wochenschr* 124, 329-336
17. Buechner-Maxwell V., Scott M. A., Godber L., Kristensen A. (1997): Neonatal alloimmune thrombocytopenia in a quarter horse foal. *J Vet Int Med* 11(5), 304-308

18. Buntain B. (1980): Disseminated intravascular coagulopathy (DIC) in a cow with left displaced abomasum, metritis and mastitis. *Vet Med* 75, 1023-1026
19. Carlens O. (1927): Untersuchungen über die Fütterung von Rindern mit Zuckerrübenkraut. *Berl Tierärztl Wschr* 43, 713-717
20. Chigerwe M., Tyler J. W. (2010): Serum IgG concentrations after intravenous serum transfusion in a randomized clinical trial in dairy calves with inadequate transfer of colostral immunoglobulins. *J Vet Intern Med* 24, 231-234
21. Corapi W. V., French T. W., Dubovi E. J. (1989): Severe thrombocytopenia in young calves experimentally infected with noncytopathic bovine viral diarrhea virus. *J Virol* 63 (9), 3934-3943
22. Corapi W. V., French T. W., Arthur D. G., Bezek D. M., Dubovi E. J. (1990): Thrombocytopenia and hemorrhages in veal calves infected with bovine viral diarrhea virus. *J Amer Vet Med Assoc* 196 (4), 590-596
23. Corbière F., Foucras G., Lacroux C., Meyer G., Schelcher F. (2009): Haemorrhagic diathesis syndrome: clinical and epidemiological findings of 48 suspected cases in France, 2007-2009. *Congr Proc Sat Symp „Haemorrhagic Diathesis in Calves“, European Buiatrics Forum Marseille 2009*, p. 11-13
24. Cross R. F. (1953): Observations on the bovine hemorrhagic disease caused by trichloethylene-processed soybean oil meal. *J Amer Vet Assoc* 122 (911), 103-105
25. Davies G. (1993): Bovine petechial fever (Ondiri disease). *Vet Microbiol* 34, 103-121
26. Deldar A., Maylor J. M., Bloom J. C. (1984): Effects of *E. coli* endotoxin on leukocyte and platelet counts, fibrinogen concentrations, and blood clotting in colostrum-fed and colostrum-deficient neonatal calves. *Am J Vet Res* 45, 670-677

27. Deutskens F., Lamp B., Riedel C. M., Wentz E., Lochnit G., Doll K., Thiel H.-J., Rümenapf T. (2011): Vaccine-induced antibodies linked to bovine neonatal pancytopenia (BNP) recognize cattle major histocompatibility complex class I (MHC I). *Vet Res* 42: 97
  
28. Deutskens F. (2012): Untersuchungen zur Ätiologie der Bovinen Neonatalen Panzytopenie (BNP). *Diss. vet. med., Gießen*
  
29. Doll K., Moening V. (2006): Bovine Virusdiarrhoe/ Mucosal-Disease-Komplex. In: Dirksen G., Gründer H.-D., Stöber M. (Hrsg.). *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Auflage, Parey, MVS Medizinverlage, Stuttgart, 572-581
  
30. Doll K., Wenzel L., König M. (2009): Krankheitsverlauf bei Kälbern mit hämorrhagischer Diathese. *Proceedings 2. Tagung der Deutschen Buiatrischen Gesellschaft-DVG 13.11.2009, Berlin, 20-23*
  
31. Doll K., Bridger P. S., Schillinger S., Beyer M., Wenzel L., Francke J., Thiel H.-J., Reinacher M., Bauer N., Bauerfeind R. (2011): Investigations on the etiopathogenesis of Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP). *Vet Stanica* 42 Suppl 1, 8-9
  
32. Doll K., Wenzel L., Francke J., Reiner G., Willems H., Bauer N., Rümenapf T., Deutskens F., Thiel H.-J., Reinacher M., Beyer M., Schillinger S., Bridger P. S., Bauerfeind R. (2013a): Bovine Neonatale Panzytopenie – Geschichte einer außergewöhnlichen Krankheit – Teil 1: Klinik, Labordiagnostik und Sektionsbefunde. *Prakt Tierarzt* 94, 236-245
  
33. Doll K., Wenzel L., Francke J., Reiner G., Willems H., Bauer N., Rümenapf T., Deutskens F., Thiel H.-J., Reinacher M., Beyer M., Schillinger S., Bridger P. S., Bauerfeind R. (2013b): Bovine Neonatale Panzytopenie – Geschichte einer außergewöhnlichen Krankheit – Teil 2: Epidemiologie, Ätiopathogenese, Therapie und Prophylaxe. *Prakt Tierarzt* 94, 436-443

34. Donovan G. A., Dohoo I. R., Montgomery D. M., Bennett F. L. (1998): Associations between passive immunity and morbidity and mortality in dairy heifers in Florida, USA. *Prev Vet Med* 34, 31-46
35. Erhard M. H., Lösch U., Stangassinger M. (1995): Untersuchungen zur intestinalen Absorption von homologem und heterologem Immunglobulin G bei neugeborenen Kälbern. *Z Ernährungswiss* 34, 160-163
36. Forster L. M. (2007): Neonatal alloimmune thrombocytopenia, purpura and anemia in 6 neonatal piglets. *Can Vet J* 48, 855-857
37. Foucras G., Corbiere F., Tasca C., Pichereaux C., Caubet C., Trumel C., Lacroux C., Franchi C., Burlet-Schiltz O., Schelcher F. (2011): Alloantibodies against MHC class I: A novel mechanism of neonatal pancytopenia linked to vaccination. *J Immunol* doi:10.4049/jimmunol.1102533
38. Frelier P. F., Lewis R. M. (1983): Hematologic and coagulation abnormalities in acute bovine sarcocystosis. *Amer J Vet Res* 45, 40-48
39. Friedrich A., Assad A., Carlin A., Sauter-Louis C., Rademacher G., Klee W. (2009a): Disorders of differential diagnostic interest. Congr Proc Sat Symp „Haemorrhagic Diathesis in Calves“, European Buiatrics Forum Marseille 2009, p. 20
40. Friedrich A., Carlin A., Assad A., Buttner M., Rademacher G., Sauter-Louis C., Klee W. (2009b): Experimental production of the syndrome. Congr Proc Sat Symp „Haemorrhagic diathesis in calves“, European Buiatrics Forum Marseille 2009, p. 27
41. Friedrich A., Rademacher G., Böttcher J., Kappe E., Hafner-Marx A., Weber B., Klee W. (2009c): Gehäuftes Auftreten von hämorrhagischer Diathese bei jungen Kälbern. 6. Buiatrik-Tagung Oberschleißheim, 2009
42. Friedrich A., Rademacher G., Weber B. K., Kappe E., Carlin A., Assad A., Sauter-Louis C., Hafner-Marx A., Büttner M., Böttcher J., Klee W. (2009d): Gehäuftes

Auftreten von hämorrhagischer Diathese infolge Knochenmarkschädigung bei jungen Kälbern. Tierärztl Umschau 64, 423-431

43. Friedrich A., Büttner M., Rademacher G., Klee W., Weber B. K., Müller M., Carlin A., Assad A., Hafner-Marx A., Sauter-Louis C. M. (2011): Ingestion of colostrum from specific cows induces bovine neonatal pancytopenia (BNP) in some calves. *Vet Res* 7, 10
44. Fürll M. (2006): Störungen des Säure-Basen-Haushaltes. In: Dirksen G., Gründer H. D., Stöber M. (Hrsg.). *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Aufl., Parey Verlag Berlin, 259-264
45. Gentile A., Rosignoli C., Pravettoni D., Testoni S., Bettini G., Belloni A. (2009): Pancytopenia and haemorrhagic diathesis in calves: Italian experience. *Congr Proc Sat Symp „Haemorrhagic Diathesis in Calves“*, European Buiatrics Forum Marseille 2009, p. 14
46. Gentry P. A., Crane S., Lotz F. (1975): Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in cattle. *Can Vet J* 16, 160-163
47. Gentry P. A., Ross M. L., Hayatgheybi H. (1994): Competency of blood coagulation in the newborn calf. *Res Vet Sci* 57, 336-342
48. Gosselin V. B., Festeau G., Nichols S. (2011): Presumptive bovine neonatal pancytopenia in a Holstein calf in Quebec. *Can Vet J* 52, 788-790
49. Götze R. (1942): Über das chronische Blutharnen des Rindes. *Dtsch Tierärztl Wschr* 50, 57-61
50. Gramatges M. M., Fani P., Nadeau K., Pereira S., Jeng M. R. (2009): Neonatal alloimmune thrombocytopenia and neutropenia associated with maternal human leukocyte antigen antibodies. *Pediatr Blood Cancer* 53, 97-99

51. Gränzer W. (1986): Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline beim Rind: Definitionen, Methoden, Ergebnisse und Ergebnisevaluationen. Tierärztl Umschau 41, 824-834
  
52. Haschke G., Diener M. (2007): Blut. In: Multimedia Physiologie. Ein interaktives Lernprogramm für Veterinärmediziner. Version 3.2, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
  
53. Hoffmann-Fezer G., Hoffmann R., Hofmann W. (1974): Untersuchungen über die chronische Furazolidon-Vergiftung beim Kalb. 2. Mitteilung: Verlaufsuntersuchungen am Knochenmark. Dtsch tierärztl Wschr 81, 59-63
  
54. Hofmann W. (1972): Hämorrhagische Diathese beim Kalb infolge chronischer Furazolidon-Vergiftung. Dtsch tierärztl Wschr 79, 289-312
  
55. Hofmann W., Hoffmann R., Hoffmann-Fezer G. (1974): Untersuchungen über die chronische Furazolidon-Vergiftung beim Kalb. 1. Mitteilung: Klinische, hämatologische und morphologische Untersuchungen. Dtsch tierärztl Wschr 81, 53-58
  
56. Hofmann W. (1976): Chronische Furazolidon-Vergiftung beim Kalb. Tierärztl Prax 4, 453-464
  
57. Hofmann W., Thiel W., Reinacher M., Dirksen G. (1977): Neuere Untersuchungen über die Verträglichkeit von Furazolidon bei Kälbern. Dtsch tierärztl Wschr 84, 1-7
  
58. Holliman A., Caldow G. (2010): Case-control study on bleeding calf syndrome. Vet Rec 166 (13), 406
  
59. Holsteg M. (2002): Softwareadaption und begleitende Evaluation des Hämatologiesystems ADVIA 120 für die Tierart Rind; Erstellung von hämatologischen Referenzbereichen für die Rinderassen schwarzbunte Holstein und deutsches Fleckvieh. Diss. vet. med., Gießen

60. Irmak K., Sen I., Cöl R., Birdane F. M., Güzelbektes H., Civelek T., Yilmaz A., Turgut K. (2006): The evaluation of coagulation profiles in calves with suspected septic shock. *Vet Res Comm* 30 (5), 497-503
61. Jeffers M., Lenghaus C. (1986): Granulocytopaenia and thrombocytopaenia in dairy cattle - a suspected mycotoxicosis. *Aust Vet J* 63, 262-264
62. Johannsen U., Koch F., Mehlhorn G., Panndorf H., Neumeister K. (1978): Untersuchungen zur Pathomorphologie und Pathogenese der Strahlenkrankheit des Kalbes und Jungrindes nach Röntgenganzkörperbestrahlung. *Arch exper Vet med Leipzig* 32, 623-643
63. Kaplan C. (2006): Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Orphanet. J Rare Dis* 1, 39-45
64. Kappe E. C., Schade B., Alex m., Hoffmann D., Böttcher J. (2009): Idiopathische Panmyelophthise mit hämorrhagischer Diathese bei Kälbern. *Dtsch tierärztl Wschr* 116, 277
65. Kappe E. C., Halami M. Y., Schade B., Alex M., Hoffmann D., Gangl A., Meyer K., Dekant W., Schwarz B.-A., Johne R., Buitkamp J., Böttcher J., Müller H. (2010): Bone marrow depletion with haemorrhagic diathesis in calves in Germany: Characterization of the disease and preliminary investigations on its aetiology. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 123, 31-41
66. Kaske M., Kehler M., Schuberth H.-J. (2003): Kolostrumversorgung von Kälbern - Bedeutung und Möglichkeiten der Beurteilung. *Nutztierpraxis Aktuell* 4, 10-15
67. Kasonta R., Sauter-Louis C., Holsteg M., Duchow K., Cussler K., Bastian M. (2012): Effect of the vaccination scheme on PregSure<sup>®</sup> BVD induced alloreactivity and the incidence of Bovine Neonatal Pancytopenia. *Vaccine* 30, 6649-6655

68. Keller S. L., Jefferson B. J., Jacobs R. M., Wood R. D. (2006): Effects of noncytopathic type 2 Bovine viral diarrhoea virus on the proliferation of bone marrow progenitor cells. *Can J Vet Res* 70, 20-27
69. Klee W. (1985): Untersuchungen über die Nierenfunktion bei gesunden und bei an Durchfall erkrankten Kälbern. *Habil.-Schrift, München*
70. Klee W. (2009): „Als würden sie Blut schwitzen.“ Hämorrhagische Diathese bei jungen Kälbern. *Dtsch Tierärztebl* 57, 467
71. Klemm A. (2010): Praxisbericht. Auftreten von Boviner Neonataler Pancytopenie und begleitende hämatologische Untersuchungen bei Kälbern in einer 1.500er Milchviehanlage. *Tierärztl Umschau* 65, 257-270
72. Knowles T. G., Edwards J. E., Bazeley K. J., Brown S. N., Butterworth A., Warriss P. D. (2000): Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Vet Rec* 147, 593–598.
73. Koch F., Mehlhorn G., Neumeister K., Panndorf H., Johannsen U. (1980): Die Strahlensensibilität und klinische Symptomatik des akuten Strahlensyndroms beim Kalb und Jungrind. *Mh Vet-Med* 35,138-144
74. Kovács E. (1942): Toxikologische Untersuchungen mit weißem Steinklee. *Dtsch Tierärztl Wschr* 50, 261-264
75. Kraft W., Dürr U. M., Fürll M., Bostedt H., Heinritzi K. (2005): Hämatologie. In: Kraft W., Dürr U. M. (Hrsg.). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 6. Aufl., Schattauer Verlag Stuttgart, 49-92
76. Krappmann K., Weikard R., Gerst S., Wolf C., Kühn C. (2011): A genetic predisposition for bovine neonatal pancytopenia is set due to mutations in coagulation factor XI. *Vet J* 190, 225-229

77. Kunieda M., Tsuji T., Abbasi A. R., Khalaj M., Ikeda M., Miyadera K., M., Ogawa H., Kunieda T. (2005): An insertion mutation of the bovine F11 gene is responsible for factor XI deficiency in Japanese black cattle. *Mammalian Genome* 16, 383-389
78. Kunz H.-J. (2009): Biestmilchmanagement neu überdacht. *Nutztierpraxis aktuell* 30, 66-69
79. Lambton S. L., Colloff A. D., Smith R. P., Caldow G.L., Scholes S. F. E., Willoughby K., Howie F., Ellis-Iversen J., David G., Cook A. J. C., Holliman A. (2012): Factors associated with bovine neonatal pancytopenia (BNP) in calves: A case-control study. *PLoS one* 7(5), e34183
80. Lunn D. P., Butler D. G. (1991): Idiopathic thrombocytopenic purpura in a Holstein bull. *Can Vet J* 32, 559-561
81. Marshall D. J., Moxley R. A., Kelling C. L. (1996): Distribution of virus and viral antigen in specific pathogen-free calves following inoculation with noncytopathic bovine viral diarrhea virus. *Vet Pathol* 33 (3), 311–318.
82. Mischke R. (2005): Hämostase. In: Kraft W., Dürr U. M. (Hrsg.). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 6. Aufl., Schattauer Verlag Stuttgart, 115-144
83. Moritomt Y., Shimojo K., Miyadera K., Khalaj M., Asano Y., Kunieda T., Ogawa H. (2008): Clinical and pathological aspects of hemophilia A in Japanese Brown Cattle. *J Vet Med Sci* 70 (3), 293-296
84. Moritz A. (2001): Der Einsatz lasergestützter Multiparameter Hämatologiesysteme in der Veterinärmedizin (The use of automated laser-based multiparameter hematology systems in veterinary medicine). 1 ed. Büchse der Pandora, Wetzlar, Germany.
85. Moritz A. (2005): Knochenmarkuntersuchung. In: Kraft W., Dürr U. M. (Hrsg.). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 6. Aufl., Schattauer Verlag Stuttgart, 93-114

86. Müller M., Stöber M. (1987): Neonatale thrombozytopenische Purpura bei einem schwarzbunten Bullenkalb. *Tierärztl Praxis* 15, 361-364
87. Nielsen K., Nielsen R., Andersen S., Nansen P. (1973): Isoimmune purpura thrombocytopenia in piglets. *Folia. Vet Lat* 3, 32-51
88. Nolte I. (1999): Blutkrankheiten. In: Wiesner E. (Hrsg.). *Handlexikon der Tierärztlichen Praxis*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 110-114
89. Ogawa H., Tu C.-H., Kagamizono H., Soki K., Inoue Y., Akatsuka H., Nagata S.-I., Wada T., Ikeya M., Makimura S., Uchida K., Yamaguchi R., Otsuka H. (1997): Clinical, morphologic, and biochemical characteristics of Chediak-Higashi syndrome in fifty-six Japanese Black cattle. *AJVR* 11, 1221-1226
90. Otoupal P., Gajdosik A., Zicha B. (1975a): Clinical changes in whole-body irradiated cattle. *Vet Med (Praha)* 20, 741-748
91. Otoupal P., Gajdosik A., Zicha B. (1975b): Pathomorphological findings in irradiated cattle. *Vet Med (Praha)* 20, 749-754
92. Pardon B., De Bleecke K., Steukers L., Dierick J., Saey V., Maes S., Vercauteren G., De Clercq K., Ducatelle R., Deprez P. (2009): Neonatal hemorrhagic diathesis in Belgium. *Epidemiology. Congr Proc Sat Symp „Haemorrhagic Diathesis in Calves“*, European Buiatrics Forum Marseille 2009, p. 8
93. Pardon B., Steukers L., Dierick J., Ducatelle R., Saey V., Maes S., Vercauteren G., De Clercq K., Callens J., De Bleecker K., Deprez P. (2010a): Haemorrhagic diathesis in neonatal calves: An emerging syndrome in Europe. *Transbound Emerg Dis* 57, 135-146
94. Pardon B., Stuyven E., Stuyvaert S., Hostens M., Dewulf J., Goddeeris B. M., Cox E., Deprez P. (2010b): Sera from dams of calves with bovine neonatal pancytopenia contain alloimmune antibodies directed against calf leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol* 141, 293-300

95. Pardon B., Stuyven E., Stuyvaert S., Hostens M., Dewulf J., Goddeeris B. (2011): Flow cytometric and immunofluorescence staining studies on bovine neonatal pancytopenia in calves. *Vet Immunol Immunopathol* 141 (3-4), 293-300
96. Penny C. D., Bell C., Morrison L., Howie F., Willoughby K. (2009): Pancytopenia and hemorrhage in young beef calves. *Vet Rec* 164, 762
97. Piontkowski A. (2010): Bovine Neonatale Pancytopenie (BNP) – „Blutschwitzen der Kälber“: Versuch einer ätiologischen Annäherung. <http://www.amtstieraerzte.de/fachthemen/tierseuchenbekaempfung/432-blutschwitzen-der-kaelber.html>, Bundesverband der beamteten Tierärzte 2010, Düsseldorf
98. Puschner B., Galey F. D., Holstege D. M., Palazoglu M. (1998): Sweet clover poisoning in dairy cattle in California. *J Am Vet Med Assoc* 212 (6), 857-859
99. Rebhun W. C., French T. W., Perdrietz J. A., Dubovi E. J., Dill S. G., Karcher L. F. (1989): Thrombocytopenia associated with acute bovine virus diarrhea infection in cattle. *J Vet Int Med* 3 (1), 42-46
100. Pfizer (2010): Pfizer animal health Stopps sale of cattle BVD vaccine in the EU. [[http://www.pfizerah.co.uk/sites/sante-animale/UK-English/News/Pages/Pregsure\\_BVD\\_press\\_release.aspx](http://www.pfizerah.co.uk/sites/sante-animale/UK-English/News/Pages/Pregsure_BVD_press_release.aspx)]
101. Radostits O. M., Gay C. C., Hinchcliff K. W., Constable P. D. (2007): Platelet disorders. In: *Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10th edn, Saunders Elsevier, Philadelphia, 445-447
102. Russell K. E., Grindem C. B. (2000): Secondary thrombocytopenia. In: Feldman B. F., Zinkl J. G., Jain N. C. (Hrsg.). *Schalm`s Veterinary Hematology*. 5th edn, Lippincott and Wilkins, Philadelphia, 487-495

103. Rossow N. (1995): Hämostasestörungen. In: Innere Medizin für Tierärzte. Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 91-103
104. Sánchez-Miguel C., McElroy M., Walsh E. (2010): Bovine neonatal pancytopenia in calves in Ireland. *Vet Rec* 166, 664
105. Sauter-Louis C., Carlin A., Friedrich A., Assad A., Reichmann F., Rademacher G., Heuer C., Klee W. (2012): Case control study to investigate risk factors for bovine neonatal pancytopenia (BNP) in young calves in southern Germany. *Prev Vet Med* 105, 49-58
106. Savini G., Afonso A., Mellor P., Aradaib I., Yadin H., Sanaa M., Wilson W., Monaco F., Domingo M. (2011): Epizootic haemorrhagic disease. *Vet Science* 91, 1-17
107. Schäfer S., Wesenauer G., Arbeiter K. (1998): Der Immunglobulintransfer beim vitalen, neugeborenen Kalb. *Dtsch tierärztl Wschr* 105, 137-172
108. Schoefield F. W. (1924): The cause of a new disease in cattle stimulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *J Amer Vet Med Ass* 64, 553-575
109. Scholz H., Stöber M. (2006): Enzootische Myodystrophie des präruminanten Kalbes. In: Dirksen G., Gründer H. D., Stöber M. (Hrsg.). *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Aufl., Parey Verlag Berlin, 1000-1004
110. Schröter P., Kuiper H., Holsteg M., Puff C., Haas L., Baumgärtner W., Ganter M., Distl O. (2011): Reproduzierbarkeit der bovinen neonatalen Pancytopenie (BNP) über die Verabreichung von Kolostrum. *Berl. Münch. Tierärztl Wochenschr* 124, 390-400
111. Schultze M. O., Klubes P., Perman V., Mizuno N. S., Bates F. W., Sautter J. H. (1959a): Blood dyscrasia in calves induced by S-(Dichlorovinyl)-L-Cysteine. *Blood* 14, 1015-1025

112. Schultze M. O. Saunders J. H. (1959b): The cause and nature of an aplastic anemia of the bovine and its relation to radiation pancytopenia. *Orins Reports* 6152, 1-56
113. Schumann D. (2011): Bovine neonatale Panzytopenie: Laborexperimentelle Untersuchungen im Rahmen der Ursachenforschung. Diss. vet. med., München
114. Scott A. M., Jeffcott L. B. (1978): Haemolytic disease of the newborn foal. *Vet Rec* 103, 71-74
115. Shimada A., Onozato T., Hoshi E., Togashi Y., Matsui M., Miyake Y.-I., Kobayashi Y., Furuoka H., Matsui T., Sasaki N., Ishii M., Inokima H. (2007): Pancytopenia with bleeding tendency associated with bone marrow aplasia in a holstein calf. *J Vet Med Sci* 69, 1317-1319
116. Shiraishi M., Ogawa H., Ikeda M., Kawashima S., Ito K. (2002): Platelet dysfunction in Chediak-Higashi Syndrome-affected cattle. *J Vet Med Sci* 64 (9), 751-760
117. Shivachandra S. B., Viswas K. N., Kumar A. A. (2011): A review of hemorrhagic septicemia in cattle and buffalo. *Anim Health Res Rev* 12, 67-82
118. Smolanaars A. J. G., Mars M. H. (2009): Epidemiology and diagnostic results of haemorrhagic disease syndrome in The Netherlands. *Congr Proc Sat Symp „Haemorrhagic Diathesis in Calves“*, European Buiatrics Forum Marseille 2009, p. 7
119. Soesanto M., Soerharsono S., Budiantono A., Sulistyana K., Tenaya M., Wilcox G. E. (1990): Studies on experimental Jembrana disease in Bali cattle. II. Clinical signs and haematological changes. *J Comp Path* 103, 61-71
120. Steficek B. A., Thomas J. S., Baker J. C., Bell T. G. (1993a): Hemorrhagic diathesis associated with hereditary platelet disorder in Simmental cattle. *J Vet Diagn Invest* 5, 202-207

121. Steficek B. A., Thomas J. S., McConell M. F., Bell T. G. (1993b): A primary platelet disorder of consanguineous Simmental cattle. *Thromb Res* 72, 145-153
122. Stöber M., Gründer H. D. (1990): Kreislauf. In: Dirksen G., Gründer H.-D., Stöber M. (Hrsg.). *Rosenberger G.: Die klinische Untersuchung des Rindes*. 3. Aufl., Parey Verlag Berlin, 171-241
123. Stöber M. (2006): Krankheiten des Blutes. In: Dirksen G., Gründer H. D., Stöber M. (Hrsg.). *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Aufl., Parey Verlag Berlin, 202-265
124. Stormont C. (1975): Neonatal isoerythrolysis in domestic animals: A comparative review. *Adv. Vet Sci Comp Med* 19, 23-45
125. Stratfuss A. C., Sautter J. H. (1967): Clinical and general pathologic findings of aplastic anemia associated with S-(dichlorovinyl)-L-cysteine in calves. *Amer J Vet Res* 28, 25-37
126. Thompson G. W., McSherry B. J., Valli V. (1974): Endotoxin induced disseminated intravascular coagulation in cattle. *Can J Comp Med* 38, 457-466
127. Troy G. C. (1984): Clinical approach to hemostatic disorders. *Vet Med* 79, 917-930
128. Veterinary Laboratories Agency (2009): VLA disease surveillance report for September 2009: Idiopathic haemorrhagic diathesis diagnosed in calves across England. *Vet Rec* 165, 304-307
129. Walz P. H., Bell T. G., Steficek B. A., Kaiser L., Maes R. K., Baker J. C. (1999a): Experimental model of type II bovine viral diarrhoea virus-induced thrombocytopenia in neonatal calves. *J Vet Diagn Invest* 11, 505-514
130. Walz P. H., Steficek B. A., Baker J. C., Kaiser L., Bell T. G. (1999b): Effect of experimentally induced type II bovine viral diarrhoea virus infection on platelet function in calves. *Am J Vet Res* 60, 1396-1401.

131. Weiss D. J. (2000): Platelet production defects. In: Feldman B. F., Zinkl J. G., Jain N. C. (Hrsg.). Schalm's veterinary hematology. 5th edn, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 469-471
132. Wengler G. (1991): "Family Flaviviridae. "Classification and nomenclature of viruses: Fifth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses; Ed. Franki R. I. B., Fauquet C. M. Knudson D. L., Brown F., Springer Verlag, Berlin, 223-233.
133. Wernery U. (2011): Bovine neonatal pancytopenia-like syndrome in dromedaries. Vet Rec 169 (8), 214
134. Wiesner E. (1965): Futter- und Fütterungsschäden. In: Wiesner E. (Hrsg.). Rinderkrankheiten. VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin, 175-183
135. Wilcox G. E., Chadwick B. J., Kertayadnya G. (1995): Recent advances in the understanding of Jembrana disease. Vet Microbiol 46, 249-255
136. Willoughby K., Gilray J., Maley M., Dastjerdi A., Steinbach F., Banks M., Scholes S., Howie F., Holliman A., Baird P., McKillen J.(2010): Lack of evidence for circovirus involvement in bovine neonatal pancytopenia. Vet Rec 166, 436-437
137. Winter A., Clarkson M. (1992): Anaemia in lambs and kids caused by feeding cow colostrum. In Practice 14, 283-286
138. Winter A. (2011): Bovine neonatal pancytopenia and anaemia in lambs caused by feeding cow colostrum. Vet Rec 168, 84
139. Witt K., Weber C. N., Meyer J., Buchheit-Renko S., Müller K. E. (2011): Haematological analysis of calves with bovine neonatal pancytopenia. Vet Rec 169, 228

140. Yasuda J., Okada K., Sato J., Sato R., Tachibana Y., Takashima K., Naito Y. (2002): Idiopathic thrombocytopenia in Japanese black cattle. *J Vet Med Sci* 64, 87-89
  
141. Yeruham I., Avidar Y., Harrus S., Fishman Z., Aroch I. (2003): Immune-mediated thrombocytopenia and putative haemolytic anaemia associated with a polyvalent botulism vaccination in a cow. *Vet Rec* 153, 502-504

## 10 Anhang

### Anlage 1: Durchgeführte Therapiemaßnahmen

Tier #	Diagnose	Maßnahme	Zeitraum
Versuchskalb #1	Wundheilungsstörung Knochenmarkbiopsie- Stelle (ggr.)	Spülung <sup>a</sup> , Jod-PVP- Salbe lokal <sup>b</sup>	10. Lebenstag
Versuchskalb #2	Temp. > 39,5 °C, ggr. Omphalitis	1,5 ml Enro-Sleecol <sup>®c</sup> intravenös	4.-7. Lebenstag
Versuchskalb #3	Temp. > 40,0 °C	1,7 ml EnroSleecol <sup>®c</sup> intravenös	12.-18. Lebenstag
Versuchskalb #3	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	12.-19. Lebenstag
Versuchskalb #4	Temp. > 40,0 °C	1,7 ml EnroSleecol <sup>®c</sup> intravenös	7.-12. Lebenstag
Versuchskalb #4	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	8.-10. Lebenstag
Versuchskalb #5a	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	21. Lebenstag
Versuchskalb #5b	Temp. > 39,5 °C	1,2 ml EnroSleecol <sup>®c</sup> intravenös	9.-11. Lebenstag
Versuchskalb #5b	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	15.-17. Lebenstag
Versuchskalb #6	Temp. > 39,5 °C	1,7 ml EnroSleecol <sup>®c</sup> intravenös	13.-14. Lebenstag
Versuchskalb #6	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	13.-18. Lebenstag
Versuchskalb #6	Temp. > 39,5 °C	2,6 ml Cobactan <sup>®d</sup> 4,5 % intravenös	15.-18. Lebenstag
Versuchskalb #7	Temp. > 39,5 °C Omphalitis	1,5 ml EnroSleecol <sup>®c</sup> intravenös	2.-4. Lebenstag
Kontrollkalb #2	Temp. > 39,5 °C	1,4 ml EnroSleecol <sup>®c</sup> intravenös	2.-5. Lebenstag

Tier #	Diagnose	Maßnahme	Zeitraum
Kontrollkalb #2	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	3.-10. Lebenstag
Kontrollkalb #2	Temp. > 39,5 C	1,2 ml Excenel® RTU <sup>c</sup> subkutan	13.-15. Lebenstag
Kontrollkalb #3	Temp. > 39,5 C	1,5 ml EnroSleecol® <sup>c</sup> intravenös	7.-9. Lebenstag
Kontrollkalb #3	Temp. > 39,5 C	1,2 ml Excenel® RTU <sup>c</sup> subkutan	10.-14. Lebenstag
Kontrollkalb #3	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	10.-14. Lebenstag
Kontrollkalb #4	Temp. > 39,5 C	1,5 ml EnroSleecol® <sup>c</sup> intravenös	4.-6. Lebenstag
Kontrollkalb #4	Durchfall	3 x 2 l orale Rehydratationslösung	10. Lebenstag

<sup>a</sup> Spülung mit verdünnter Povidon-Jod-Lösung (Vet-Sept® Lösung Konz. 10 %, Fa. Albrecht)

<sup>b</sup> (Vet-Sept® Salbe 10 mg/g, Fa. Albrecht; Wirkstoff: Povidon-Jod)

<sup>c</sup> (Enro-Sleecol®, 100 mg/ml, Fa. Albrecht; Wirkstoff: Enrofloxacin)

<sup>d</sup> (Cobactan® 4,5 %, Fa. Intervet; Wirkstoff: Cefquinom)

<sup>e</sup> (Excenel® RTU 50 mg/ml, Fa. Pfizer; Wirkstoff: Ceftiofur)

## Anlage 2: Tabellarische Übersicht über die Ergebnisse der Studie

### Anlage 2.1: Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kontrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*
Herzfrequenz (Schläge/ Minute)	1. LT	141,4	18,28	138,4	16,64
	2. LT	128	21,83	128,4	15,9
	3. LT	128,4	14,66	120	14,97
	4. LT	127,2	15,06	134,4	16,15
	5. LT	134,4	20,24	136	26,08
	6. LT	136,8	21,17	127,2	19,27
	7. LT	127,6	14,90	127,2	20,87
	8. LT	131	12,12	116,8	11,1
	9. LT	134,4	19,43	121,2	17,30
	10. LT	123,56	18,81	127,2	21,62
	11. LT	122	18,28	117,6	15,9
	12. LT	120,89	20,57	123,6	16,27
	13. LT	123	9,01	122,8	13,08
	14. LT	131,75	23,29	116,8	9,55
	15. LT	121,71	10,03	120,8	4,38
	16. LT	117,71	29,38	130	16,85
	17. LT	114,86	8,55	127,6	11,52
	18. LT	119,14	11,99	132,8	11,71
	19. LT	117,14	5,01	137,2	13,08
	20. LT	119,43	17,95	116,8	25,71
	21. LT	117,71	7,95*	122,8*	3,35*
Atemfrequenz (Züge/ Minute)	1. LT	48,85*	1,27*	61,83*	1,55*
	2. LT	59,59*	1,26*	51,00*	1,10*
	3. LT	54,03*	1,13*	50,79*	1,15*
	4. LT	49,90*	1,16*	49,56*	1,04*
	5. LT	51,38*	1,22*	55,89*	1,07*
	6. LT	48,39*	1,21*	53,93*	1,16*
	7. LT	46,91*	1,19*	51,57*	1,15*
	8. LT	52,57*	1,29*	50,58*	1,19*
	9. LT	48,69*	1,29*	51,02*	1,25*
	10. LT	48,98*	1,26*	50,03*	1,27*
	11. LT	47,68*	1,13*	43,29*	1,22*
	12. LT	45,00*	1,14*	47,10*	1,23*
	13. LT	46,59*	1,20*	46,74*	1,23*
	14. LT	46,63*	1,22*	45,62*	1,28*
	15. LT	43,14*	1,13*	42,39*	1,29*
	16. LT	42,64*	1,26*	46,30*	1,17*
	17. LT	43,47*	1,23*	42,39*	1,24*
	18. LT	44,41*	1,25*	47,47*	1,18*
	19. LT	43,87*	1,16*	47,56*	1,16*
	20. LT	42,86*	1,13*	46,67*	1,09*

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	21. LT	44,72*	1,16*	44,28*	1,08*
Schleimhaut- farbe (Score-Wert)	1. LT	0	0	0	0
	2. LT	0	0	0	0
	3. LT	0	0	0	0
	4. LT	0	0	0	0
	5. LT	0	0	0	0
	6. LT	0,1	0,3	0	0
	7. LT	0,4	0,66	0	0
	8. LT	0,3	0,64	0	0
	9. LT	0,4	0,66	0	0
	10. LT	0,56	0,83	0	0
	11. LT	0,89	1,10	0	0
	12. LT	0,89	1,29	0	0
	13. LT	0,88	1,269	0	0
	14. LT	0,88	1,27	0	0
	15. LT	0,57	0,73	0	0
	16. LT	0,29	0,70	0	0
	17. LT	0,43	0,73	0	0
	18. LT	0,43	0,73	0	0
	19. LT	0,29	0,45	0	0
	20. LT	0,14	0,35	0	0
	21. LT	0,29	0,45	0	0
Schleimhaut- blutungen (Score-Wert)	1. LT	0	0	0	0
	2. LT	0	0	0	0
	3. LT	0,2	0,4	0	0
	4. LT	0,3	0,46	0	0
	5. LT	0,3	0,64	0	0
	6. LT	0,2	0,6	0	0
	7. LT	0,5	1,02	0	0
	8. LT	0,5	1,02	0	0
	9. LT	0,6	1,02	0	0
	10. LT	0,56	1,07	0	0
	11. LT	1	1,41	0	0
	12. LT	1	1,41	0	0
	13. LT	0,75	1,09	0	0
	14. LT	0,63	1,11	0	0
	15. LT	0	0	0	0
	16. LT	0	0	0	0
	17. LT	0	0	0	0
	18. LT	0	0	0	0
	19. LT	0	0	0	0
	20. LT	0	0	0	0
	21. LT	0	0	0	0
Kapilläre Rückfüllzeit (Score-Wert)	1. LT	0	0	0	0
	2. LT	0	0	0	0
	3. LT	0	0	0	0
	4. LT	0	0	0	0

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	5. LT	0	0	0	0
	6. LT	0	0	0	0
	7. LT	0	0	0	0
	8. LT	0,2	0,6	0	0
	9. LT	0,3	0,64	0	0
	10. LT	0,33	0,67	0	0
	11. LT	0,44	0,68	0	0
	12. LT	0,56	0,83	0	0
	13. LT	0,5	0,71	0	0
	14. LT	0,5	0,87	0	0
	15. LT	0,29	0,70	0	0
	16. LT	0,29	0,70	0	0
	17. LT	0,29	0,70	0	0
	18. LT	0,29	0,70	0	0
	19. LT	0,14	0,35	0	0
	20. LT	0,14	0,35	0	0
	21. LT	0,14	0,35	0	0
Episkleral- gefäße (Score-Wert)	1. LT	0	0	0	0
	2. LT	0	0	0	0
	3. LT	0	0	0	0
	4. LT	0,1	0,3	0	0
	5. LT	0,1	0,3	0	0
	6. LT	0,2	0,6	0	0
	7. LT	0,2	0,4	0	0
	8. LT	0,3	0,9	0	0
	9. LT	0,3	0,64	0	0
	10. LT	0,44	0,83	0	0
	11. LT	0,78	1,13	0	0
	12. LT	0,89	1,29	0	0
	13. LT	0,75	1,30	0	0
	14. LT	0,75	1,30	0	0
	15. LT	0,29	0,70	0	0
	16. LT	0,29	0,70	0	0
	17. LT	0,29	0,70	0	0
	18. LT	0,43	0,73	0	0
	19. LT	0,29	0,45	0	0
	20. LT	0,14	0,35	0	0
	21. LT	0,29	0,45	0	0
Blut- beimengungen im Kot (Score-Wert)	1. LT	0	0	0	0
	2. LT	0,1	0,3	0	0
	3. LT	0,1	0,3	0,6	0,49
	4. LT	0,2	0,4	0	0
	5. LT	0,3	0,9	0	0
	6. LT	0,4	0,92	0	0
	7. LT	0,4	0,67	0,2	0,4
	8. LT	0,8	0,98	0	0
	9. LT	1,1	1,3	0,2	0,4

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	10. LT	1	1,25	0	0
	11. LT	0,89	1,1	0	0
	12. LT	0,78	1,13	0	0
	13. LT	0,5	1	0,2	0,4
	14. LT	0,5	1	0,2	0,4
	15. LT	0	0	0	0
	16. LT	0	0	0	0
	17. LT	0	0	0	0
	18. LT	0	0	0	0
	19. LT	0	0	0	0
	20. LT	0	0	0	0
	21. LT	0	0	0	0
Körperinnen- temperatur (°C)	1. LT	38,77	1,01	38,24	0,73
	2. LT	38,78	0,36	38,92	0,24
	3. LT	38,95	0,33	38,72	0,43
	4. LT	39,09	0,29	38,88	0,58
	5. LT	38,84	0,28	38,8	0,21
	6. LT	38,7	0,32	39	0,4
	7. LT	38,71	0,36	38,76	0,36
	8. LT	38,87	0,41	39,14	0,36
	9. LT	38,93	0,49	38,98	0,73
	10. LT	39,03	0,33	39,02	0,58
	11. LT	39,09	0,61	38,64	0,52
	12. LT	39,08	0,59	38,98	0,68
	13. LT	39,08	0,63	39,16	0,48
	14. LT	39,03	0,66	39,06	0,42
	15. LT	39,1	0,7	39,18	0,40
	16. LT	39,07	0,39	39,16	0,37
	17. LT	38,94	0,56	39,14	0,45
	18. LT	39,03	0,49	38,66	0,15
	19. LT	38,9	0,40	38,94	0,52
	20. LT	39,17	0,26	39,22	0,22
	21. LT	38,84	0,44	39,18	0,44
Harn-pH	1. LT	5,65	0,75	5,7	0,67
	2. LT	5,9	0,88	5,9	0,89
	3. LT	5,8	0,59	5,6	0,55
	4. LT	5,85	0,63	5,7	0,67
	5. LT	5,8	0,75	6,6	0,89
	6. LT	5,85	0,67	6,3	0,27
	7. LT	5,85	0,82	6,3	0,27
	8. LT	5,85	0,82	6,3	0,45
	9. LT	6,1	0,70	6,2	0,45
	10. LT	6,28	0,67	6,3	0,45
	11. LT	5,94	0,77	5,9	0,89
	12. LT	6,06	0,85	6,1	0,65
	13. LT	5,63	0,69	6	1,22
	14. LT	5,69	0,80	6,3	0,45

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	15. LT	5,93	0,67	6,1	0,74
	16. LT	5,43	0,53	6,8	0,84
	17. LT	6,14	0,90	6,6	0,55
	18. LT	6	1,15	6,2	0,45
	19. LT	6,36	1,03	6,4	0,42
	20. LT	6,5	1,04	6,3	0,84
	21. LT	6,43	0,98	6,5	0,35
relative Dichte des Harns	1. LT	1,032	0,011	1,027	0,009
	2. LT	1,023	0,008	1,021	0,012
	3. LT	1,018	0,005	1,020	0,01
	4. LT	1,018	0,006	1,016	0,006
	5. LT	1,020	0,006	1,017	0,009
	6. LT	1,018	0,007	1,011	0,003
	7. LT	1,015	0,005	1,011	0,006
	8. LT	1,015	0,006	1,013	0,004
	9. LT	1,017	0,008	1,013	0,005
	10. LT	1,017	0,008	1,015	0,007
	11. LT	1,015	0,006	1,012	0,008
	12. LT	1,016	0,007	1,009	0,006
	13. LT	1,016	0,006	1,013	0,004
	14. LT	1,017	0,01	1,011	0,004
	15. LT	1,015	0,007	1,013	0,004
	16. LT	1,012	0,006	1,011	0,004
	17. LT	1,017	0,007	1,014	0,006
	18. LT	1,014	0,008	1,012	0,003
	19. LT	1,013	0,005	1,011	0,004
	20. LT	1,013	0,006	1,005	0,001
	21. LT	1,012	0,003	1,012	0,006
Blut- beimengungen im Harn (Score-Wert)	1. LT	1	1,1	2,2	1,17
	2. LT	1,8	1,08	1,4	1,2
	3. LT	1,7	0,64	1,2	0,98
	4. LT	1,9	0,54	1,2	0,98
	5. LT	1,4	1,02	1	0,89
	6. LT	1,4	0,8	1	0,89
	7. LT	1,6	0,92	1,2	0,4
	8. LT	1,6	0,92	1	0,63
	9. LT	1,6	0,92	0,6	0,8
	10. LT	1,22	0,79	0,4	0,49
	11. LT	1,11	0,99	0,4	0,49
	12. LT	1,56	0,96	0,6	0,49
	13. LT	1,5	1,32	0,4	0,49
	14. LT	1,25	1,2	0,8	0,4
	15. LT	0,86	0,83	0,6	0,49
	16. LT	0,29	0,45	0,6	0,8
	17. LT	0,43	0,73	0,2	0,4
	18. LT	0,14	0,35	0,2	0,4
	19. LT	0,14	0,35	0,4	0,8

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*
	20. LT	0,43	0,49	0,4	0,49
	21. LT	0,43	0,49	0,8	0,75
Blutungszeit (Sekunden)	1. LT	77,62*	1,36*	89,37*	1,32*
	2. LT	93,8*	1,63*	54,48*	1,29*
	3. LT	125,75*	1,61*	61,28*	1,18*
	4. LT	121,26*	1,86*	68,28*	1,43*
	5. LT	96,92*	1,75*	73,54*	1,13*
	6. LT	122,94*	2,29*	65,81*	1,09*
	7. LT	153,82*	2,29*	57,06*	1,43*
	9. LT	166,49*	2,75*	61,18*	1,2*
	11. LT	173,10*	3,8*	53,35*	1,2*
	13. LT	218,98*	8,38*	53,35*	1,2*
	15. LT	88,10*	1,63*	57,06*	1,2*
	17. LT	75,91*	1,56*	47,82*	1,1*
	19. LT	76,10*	1,48*	51,86*	1,08*
	21. LT	70,97*	1,28*	53,78*	1,11*

## Anlage 2.2: Hämatologischen Befunde

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*
Thrombozyten (G/l)	1. LS	532,4	105,67	471	157,81
	5. LS	545	85,22	491,4	176,02
	9. LS	335,7	207,26	448,2	151,69
	12. LS	248,4	135,52	447,8	179,48
	18. LS	225,9	157,63	417	138,69
	24. LS	204,6	136,02	458,8	129,21
	2. LT	195,8	130	378	173,32
	3. LT	239,1	148,29	554,4	90,89
	4. LT	287,3	179,9	594,2	82,56
	5. LT	347,9	236,41	674,4	112,71
	6. LT	397,4	342,93	840,4	124,94
	7. LT	384,7	393,8	999,6	194,72
	9. LT	348,5	425,35	1098,6	252,05
	11. LT	322,33	368,75	946,2	173,13
	13. LT	334,38	295,63	925,6	198,13
	15. LT	448,86	231,48	921,2	190,3
	17. LT	622,57	236,65	1015,8	221,83
	19. LT	671,71	291,65	968,8	198,46
	21. LT	687,57	344,5	905,2	157,88
	Leukozyten (G/l)	1. LS	11,45	0,07	11,2
5. LS		13,05	0,15	11,63	0,01
9. LS		4,56	0,55	10,23	0,06
12. LS		6,56	0,43	12,4	0,18
18. LS		9,33	0,75	12,32	0,4

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	24. LS	8,89	0,43	11,83	0,26
	2. LT	8,35	0,36	10,02	0,17
	3. LT	7,16	0,18	10,57	0,17
	4. LT	6,89	0,24	9,25	0,08
	5. LT	5,05	0,22	9,88	0,05
	6. LT	4,86	0,23	8,77	0,06
	7. LT	4,99	0,17	9,65	0,21
	9. LT	6,15	0,37	11,5	0,19
	11. LT	5,87	1,08	9,45	0,19
	13. LT	4,93	0,8	11,58	0,13
	15. LT	5,95	0,51	11,14	0,04
	17. LT	6,4	0,58	12,27	0,11
	19. LT	7,3	0,36	11,04	0,12
	21. LT	7,34	0,24	10,79	0,11
Lymphozyten (G/l)	1. LS	3,21	0,15	3,58	0,14
	5. LS	3,64	0,07	3,50	0,27
	9. LS	1,33	0,12	2,54	0,12
	12. LS	1,19	0,10	2,59	0,15
	18. LS	2,12	0,22	3,23	0,12
	24. LS	1,96	0,34	3,34	0,19
	2. LT	2,12	0,29	2,67	0,27
	3. LT	1,80	0,12	3,19	0,28
	4. LT	1,64	0,31	3,74	0,13
	5. LT	1,50	0,58	4,33	0,13
	6. LT	1,69	0,48	3,69	0,20
	7. LT	1,60	0,50	4,39	0,08
	9. LT	1,83	0,42	4,79	0,10
	11. LT	2,40	0,38	4,51	0,18
	13. LT	2,78	0,29	5,13	0,14
	15. LT	3,45	0,16	5,16	0,07
	17. LT	3,81	0,13	5,57	0,11
	19. LT	4,20	0,12	5,42	0,07
	21. LT	4,12	0,10	5,30	0,07
	Neutrophile Granulozyten (G/l)	1. LS	7,45	0,15	1,47
5. LS		8,61	0,20	2,68	0,23
9. LS		2,90	0,60	1,58	0,08
12. LS		4,96	0,42	2,65	0,17
18. LS		6,53	0,55	4,54	0,51
24. LS		6,10	0,43	2,31	0,15
2. LT		5,51	0,22	1,84	0,11
3. LT		4,46	0,30	1,52	0,09
4. LT		4,03	0,47	1,51	0,12
5. LT		2,37	0,29	1,24	0,08
6. LT		2,28	0,19	1,38	0,11
7. LT		2,53	0,17	1,94	0,18
9. LT		3,45	0,54	1,56	0,10
11. LT		2,56	1,15	1,31	0,09

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe	
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	
	13. LT	1,39	0,73	3,55	0,48	
	15. LT	1,49	0,53	1,83	0,156	
	17. LT	1,39	0,72	2,33	0,21	
	19. LT	1,86	0,59	1,61	0,12	
	21. LT	1,91	0,58	1,03	0,06	
Basophile Granulozyten (G/l)	1. LS	0,05*	1,49*	0,06*	1,33*	
	5. LS	0,05*	1,57*	0,05*	1,63*	
	9. LS	0,02*	2,00*	0,04*	1,54*	
	12. LS	0,02*	2,11*	0,08*	1,61*	
	18. LS	0,04*	2,47*	0,08*	1,99*	
	24. LS	0,05*	2,05*	0,08*	1,50*	
	2. LT	0,05*	1,99*	0,07*	1,32*	
	3. LT	0,04*	1,49*	0,09*	1,77*	
	4. LT	0,05*	1,59*	0,11*	1,41*	
	5. LT	0,05*	1,58*	0,11*	1,51*	
	6. LT	0,05*	1,43*	0,07*	1,40*	
	7. LT	0,06*	1,54*	0,07*	1,41*	
	9. LT	0,05*	1,89*	0,10*	1,66*	
	11. LT	0,05*	2,45*	0,08*	1,55*	
	13. LT	0,04*	2,27*	0,11*	1,59*	
	15. LT	0,05*	2,17*	0,12*	1,62*	
	17. LT	0,05*	2,33*	0,11*	1,33*	
	19. LT	0,05*	2,01*	0,10*	1,17*	
	21. LT	0,05*	1,75*	0,10*	1,99*	
	Eosinophile Granulozyten (G/l)	1. LS	0,13*	3,51*	0,24*	1,78*
		5. LS	0,14*	3,40*	0,62*	1,90*
9. LS		0,08*	1,54*	0,24*	1,51*	
12. LS		0,11*	2,34*	0,29*	2,69*	
18. LS		0,18*	3,05*	0,47*	2,32*	
24. LS		0,18*	2,46*	0,20*	2,00*	
2. LT		0,19*	2,85*	0,20*	1,57*	
3. LT		0,13*	1,95*	0,29*	1,61*	
4. LT		0,11*	2,01*	0,13*	1,41*	
5. LT		0,07*	1,63*	0,10*	1,67*	
6. LT		0,07*	1,43*	0,12*	1,27*	
7. LT		0,06*	1,87*	0,11*	1,84*	
9. LT		0,06*	1,76*	0,11*	1,93*	
11. LT		0,05*	1,80*	0,11*	2,05*	
13. LT		0,06*	2,02*	0,12*	2,55*	
15. LT		0,08*	2,09*	0,18*	3,02*	
17. LT		0,06*	1,82*	0,17*	1,94*	
19. LT		0,06*	1,81*	0,10*	2,08*	
21. LT		0,04*	1,74*	0,12*	1,36*	
Monozyten (G/l)		1. LS	0,20	0,01	0,25	0
		5. LS	0,30	0,02	0,25	0,02
	9. LS	0,04	0,02	0,19	0,00	
	12. LS	0,07	0,03	0,18	0,01	

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	18. LS	0,09	0,03	0,19	0,01
	24. LS	0,07	0,02	0,18	0,01
	2. LT	0,10	0,02	0,23	0,03
	3. LT	0,26	0,06	0,83	0,07
	4. LT	0,30	0,12	0,99	0,02
	5. LT	0,26	0,11	1,00	0,04
	6. LT	0,19	0,10	0,71	0,04
	7. LT	0,16	0,09	0,62	0,02
	9. LT	0,12	0,07	0,91	0,05
	11. LT	0,20	0,13	0,59	0,01
	13. LT	0,25	0,09	0,77	0,01
	15. LT	0,50	0,10	0,93	0
	17. LT	0,63	0,11	0,88	0,04
	19. LT	0,63	0,08	0,80	0,01
	21. LT	0,70	0,03	0,74	0,05
Erythrozyten (T/l)	1. LS	8,09	0,98	7,47	0,88
	5. LS	8,47	1,33	7,8	0,54
	9. LS	8,14	1,21	7,01	0,52
	12. LS	7,36	1,17	6,84	0,62
	18. LS	7,04	1,22	6,59	0,62
	24. LS	7,05	1,11	6,65	0,56
	2. LT	7,04	1,09	6,46	0,48
	3. LT	6,74	1,03	6,42	0,39
	4. LT	6,44	0,90	6,59	0,72
	5. LT	6,13	1,22	6,54	0,82
	6. LT	6,13	1,01	6,53	0,84
	7. LT	6,10	1,04	6,70	0,82
	9. LT	5,64	1,78	7,08	1,15
	11. LT	5,55	1,74	7,02	1,03
	13. LT	5,48	2,22	6,84	1,32
	15. LT	5,98	2,04	6,93	1,27
	17. LT	6,01	1,99	7,05	1,44
	19. LT	6,13	2,26	7,04	1,33
	21. LT	6,22	2,16	7,36	1,53
	Hämatokrit (l/l)	1. LS	0,34	0,046	0,32
5. LS		0,35	0,058	0,33	0,05
9. LS		0,34	0,05	0,29	0,048
12. LS		0,3	0,05	0,28	0,05
18. LS		0,28	0,05	0,27	0,04
24. LS		0,28	0,04	0,27	0,04
2. LT		0,28	0,04	0,26	0,04
3. LT		0,26	0,04	0,25	0,04
4. LT		0,24	0,04	0,25	0,04
5. LT		0,23	0,04	0,25	0,05
6. LT		0,23	0,04	0,25	0,05
7. LT		0,23	0,04	0,25	0,05
9. LT		0,21	0,07	0,26	0,05

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*
	11. LT	0,2	0,07	0,25	0,06
	13. LT	0,2	0,08	0,2	0,08
	15. LT	0,21	0,07	0,24	0,06
	17. LT	0,2	0,07	0,24	0,06
	19. LT	0,2	0,07	0,23	0,05
	21. LT	0,21	0,07	0,24	0,05
Hämoglobin (mmol/l)	1. LS	6,05	0,87	5,48	0,94
	5. LS	6,36	1,1	5,78	0,82
	9. LS	6,12	1,04	5,16	0,88
	12. LS	5,44	0,95	5,04	0,87
	18. LS	5,25	0,94	4,9	0,73
	24. LS	5,23	0,82	4,88	0,77
	2. LT	5,21	0,81	4,94	1,41
	3. LT	4,95	0,74	4,66	0,69
	4. LT	4,73	0,68	4,78	0,92
	5. LT	4,51	0,85	4,68	0,97
	6. LT	4,42	0,78	4,6	0,93
	7. LT	4,31	0,84	4,62	0,9
	9. LT	4,01	1,25	4,76	1,13
	11. LT	3,81	1,27	4,58	1,03
	13. LT	3,68	1,56	4,44	1,25
	15. LT	3,89	1,39	4,32	1,19
	17. LT	3,79	1,39	4,34	1,2
	19. LT	3,83	1,47	4,24	1,06
	21. LT	3,83	1,38	4,34	1,07
	Retikulozyten (G/l)	1. LS	11,75*	1,85*	13,63*
5. LS		13,6*	2,01**	11,49*	1,5*
9. LS		11,31*	1,63*	9,47*	2,23*
12. LS		10,2*	2,12*	9,17*	1,86*
18. LS		8,28*	1,72*	9,1*	2,01*
24. LS		7,55*	1,79*	2,37*	21,3*
2. LT		7,37*	2,34*	8,4*	1,78*
3. LT		6,03**	1,96*	9,35*	1,97*
4. LT		6,2*	1,65*	7,72*	1,54*
5. LT		6,47*	2,26*	5,78*	1,93*
6. LT		4,49*	2,25*	3,12*	2,37*
7. LT		4,64*	3,06*	3,31*	2,58*
9. LT		4,85*	3,91*	4,18*	1,66*
11. LT		6,63*	4,01*	2,7*	2,66*
13. LT		5,71*	3*	2,22*	1,82*
15. LT		5,81*	4,3*	1,15*	2,02*
17. LT		11,13*	5,5*	2,95*	2,42*
19. LT		8,25*	3,71*	7,94*	5,37*
21. LT		7,81*	4,63*	9,98*	9,67*

## Anlage 2.1: Klinisch-chemische Befunde

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe	
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF <sup>*</sup>	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF <sup>*</sup>	
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	1. LS	254,7	88,32	266	92,11	
	5. LS	219,1	82,43	232,2	70,59	
	9. LS	194,9	68,27	198,4	44,39	
	12. LS	152	69,82	173,2	39,67	
	18. LS	152	44,26	147	22,75	
	24. LS	128,8	35,46	118,8	14,96	
	2. LT	114,8	27,46	106,4	8,99	
	3. LT	97,8	20,67	86,4	10,97	
	4. LT	91,8	22,47	100	22,33	
	5. LT	86,7	20,73	97,4	16,68	
	6. LT	86,9	21,73	94	13,34	
	7. LT	87	20,07	101,4	7,16	
	9. LT	91,9	21,43	91,8	5,07	
	11. LT	94,11	21,87	95,6	9,66	
	13. LT	93,88	26,90	86	14,18	
	15. LT	92,71	20,11	81,4	8,32	
	17. LT	86,29	16,37	85,2	7,33	
	19. LT	86,43	16,60	85,8	4,38	
	21. LT	85,14	17,28	93,8	20,34	
	Harnstoff (mmol/l)	1. LS	2,96 <sup>*</sup>	1,37 <sup>*</sup>	2,84	1,48 <sup>*</sup>
		5. LS	3,09 <sup>*</sup>	1,289 <sup>*</sup>	3,05 <sup>*</sup>	1,48 <sup>*</sup>
9. LS		3,06 <sup>*</sup>	1,29 <sup>*</sup>	3,22 <sup>*</sup>	1,48 <sup>*</sup>	
12. LS		3,32 <sup>*</sup>	1,26 <sup>*</sup>	3,11 <sup>*</sup>	1,47 <sup>*</sup>	
18. LS		3,48 <sup>*</sup>	1,32 <sup>*</sup>	3,21 <sup>*</sup>	1,56 <sup>*</sup>	
24. LS		3,78 <sup>*</sup>	1,34 <sup>*</sup>	3,70 <sup>*</sup>	1,49 <sup>*</sup>	
2. LT		4,51 <sup>*</sup>	1,38 <sup>*</sup>	3,98 <sup>*</sup>	1,41 <sup>*</sup>	
3. LT		4,60 <sup>*</sup>	1,38 <sup>*</sup>	2,54 <sup>*</sup>	1,45 <sup>*</sup>	
4. LT		3,83 <sup>*</sup>	1,54 <sup>*</sup>	2,06 <sup>*</sup>	1,41 <sup>*</sup>	
5. LT		3,36 <sup>*</sup>	1,45 <sup>*</sup>	2,27 <sup>*</sup>	1,58 <sup>*</sup>	
6. LT		3,22 <sup>*</sup>	1,45 <sup>*</sup>	2,50 <sup>*</sup>	1,50 <sup>*</sup>	
7. LT		3,36 <sup>*</sup>	1,58 <sup>*</sup>	2,69 <sup>*</sup>	1,48 <sup>*</sup>	
9. LT		3,55 <sup>*</sup>	1,49 <sup>*</sup>	3,56 <sup>*</sup>	1,12 <sup>*</sup>	
11. LT		3,16 <sup>*</sup>	1,60 <sup>*</sup>	3,71 <sup>*</sup>	1,34 <sup>*</sup>	
13. LT		3,24 <sup>*</sup>	1,64 <sup>*</sup>	2,54 <sup>*</sup>	1,65 <sup>*</sup>	
15. LT		3,29 <sup>*</sup>	1,53 <sup>*</sup>	2,75 <sup>*</sup>	1,49 <sup>*</sup>	
17. LT		2,83 <sup>*</sup>	1,29 <sup>*</sup>	2,38 <sup>*</sup>	1,72 <sup>*</sup>	
19. LT		2,91 <sup>*</sup>	1,60 <sup>*</sup>	2,72 <sup>*</sup>	1,63 <sup>*</sup>	
21. LT		2,47 <sup>*</sup>	1,62 <sup>*</sup>	2,85 <sup>*</sup>	1,30 <sup>*</sup>	
AST (U/l)		1. LS	15,84 <sup>*</sup>	1,38 <sup>*</sup>	18,36 <sup>*</sup>	1,20 <sup>*</sup>
		5. LS	30,86 <sup>*</sup>	6,98 <sup>*</sup>	40,42 <sup>*</sup>	1,42 <sup>*</sup>
	9. LS	49,80 <sup>*</sup>	1,283 <sup>*</sup>	60,51 <sup>*</sup>	1,47 <sup>*</sup>	
	12. LS	76,23 <sup>*</sup>	1,39 <sup>*</sup>	79,10 <sup>*</sup>	1,68 <sup>*</sup>	
	18. LS	100,69 <sup>*</sup>	1,36 <sup>*</sup>	104,45 <sup>*</sup>	1,85 <sup>*</sup>	
	24. LS	98,63 <sup>*</sup>	1,25 <sup>*</sup>	103,47 <sup>*</sup>	1,70 <sup>*</sup>	
	2. LT	82,72 <sup>*</sup>	1,16 <sup>*</sup>	87,10 <sup>*</sup>	1,50 <sup>*</sup>	
	3. LT	45,52 <sup>*</sup>	4,74 <sup>*</sup>	58,69 <sup>*</sup>	1,29 <sup>*</sup>	

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*
	4. LT	46,84*	1,30*	58,05*	1,42*
	5. LT	37,37*	1,25*	48,57*	1,16*
	6. LT	32,89*	1,20*	38,99*	1,34*
	7. LT	31,67*	9,51*	38,74*	1,31*
	9. LT	31,51*	1,24*	31,30*	1,41*
	11. LT	31,07*	1,27*	32,38*	1,32*
	13. LT	28,30*	1,17*	34,58*	1,39*
	15. LT	28,29*	1,21*	34,15*	1,30*
	17. LT	28,42*	1,20*	37,64*	1,29*
	19. LT	30,76*	1,25*	35,74*	1,28*
	21. LT	30,85*	1,26*	37,44*	1,29*
CK (U/I)	1. LS	88,10*	1,54*	149,21*	1,50*
	5. LS	891,05*	2,07*	1213,39*	2,85*
	9. LS	531,99*	5,68*	1341,22*	3,00*
	12. LS	1138,41*	1,94*	1192,34*	3,80*
	18. LS	1071,27*	2,17*	1043,76*	3,31*
	24. LS	771,26*	2,14*	702,59*	3,06*
	2. LT	402,25*	1,58*	287,87*	1,48*
	3. LT	98,08*	1,31*	77,70*	1,63*
	4. LT	237,79*	3,30*	325,61*	3,82*
	5. LT	143,05*	1,69*	104,14*	1,36*
	6. LT	75,88*	1,65*	75,75*	2,27*
	7. LT	62,94*	1,80*	79,60*	1,81*
	9. LT	77,61*	1,97*	85,31*	1,77*
	11. LT	92,09*	1,52*	95,90*	1,93*
	13. LT	86,72*	1,62*	118,41*	1,75*
	15. LT	82,02*	1,53*	106,81*	1,49*
	17. LT	84,02*	1,57*	128,06*	1,35*
	19. LT	101,37*	1,44*	118,36*	1,68*
	21. LT	96,61*	1,34*	120,28*	1,46*
GLDH (U/I)	1. LS	3,64*	1,82*	2,22*	2,18*
	5. LS	5,25*	1,54*	4,68*	1,64*
	9. LS	7,91*	1,96*	6,88*	1,71*
	12. LS	10,15*	1,83*	7,63*	1,59*
	18. LS	11,71*	1,90*	10,13*	1,48*
	24. LS	11,56*	1,81*	9,36*	1,30*
	2. LT	10,78*	1,59*	7,95*	1,32*
	3. LT	10,70*	1,28*	17,19*	1,92*
	4. LT	12,36*	1,46*	27,92*	2,79*
	5. LT	10,40*	1,43*	15,38*	2,77*
	6. LT	9,09*	1,36*	9,21*	2,01*
	7. LT	8,80*	1,38*	7,33*	1,94*
	9. LT	7,26*	1,52*	6,90*	1,50*
	11. LT	6,06*	2,38*	9,10*	2,12*
	13. LT	6,78*	2,08*	12,80*	2,25*
	15. LT	6,63*	2,97*	12,51*	1,58*
	17. LT	7,89*	2,73*	10,96*	1,65*

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kontrollgruppe	
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	
	19. LT	7,42*	3,75*	14,97*	2,10*	
	21. LT	10,03*	2,03*	12,09*	2,30*	
GGT (U/l)	1. LS	12,18*	1,47*	10,32*	1,15*	
	5. LS	11,97*	1,51*	10,13*	1,13*	
	9. LS	261,58*	1,42*	248,60*	4,95*	
	12. LS	817,33*	1,76*	944,50*	2,57*	
	18. LS	1100,78*	1,96*	1331,07*	2,58*	
	24. LS	1225,74*	2,23*	1069,55*	2,68*	
	2. LT	820,54*	2,09*	694,38*	2,61*	
	3. LT	412,48*	2,05*	411,72*	2,44*	
	4. LT	306,76*	1,98*	330,22*	2,40*	
	5. LT	243,22*	1,98*	271,89*	2,28*	
	6. LT	209,94*	2,00*	227,09*	2,15*	
	7. LT	173,30*	1,92*	196,97*	2,22*	
	9. LT	132,37*	1,92*	151,88*	2,29*	
	11. LT	92,66*	1,88*	111,66*	2,13*	
	13. LT	67,58*	1,94*	89,06*	2,10*	
	15. LT	60,67*	1,94*	74,52*	2,00*	
	17. LT	51,10*	1,91*	68,14*	1,88*	
	19. LT	46,57*	1,81*	57,57*	1,86*	
	21. LT	40,61*	1,75*	51,40*	1,67*	
	Gesamteiweiß (g/l)	1. LS	45,2	3,04	47,26	3,55
		5. LS	43,49	2,91	46,82	1,38
9. LS		44,82	2,11	47,58	3,51	
12. LS		51,93	7,62	53,12	6,17	
18. LS		58,84	7,99	57,6	9,62	
24. LS		64,26	10,65	59,56	7,61	
2. LT		65,4	10,63	59,84	8,72	
3. LT		64,01	10,09	56,68	9,40	
4. LT		63,43	10,17	59,84	9,93	
5. LT		62,61	10,45	54,86	7,37	
6. LT		62,73	11,55	57,78	7,42	
7. LT		61,66	10,27	58,7	8,53	
9. LT		60,09	10,76	56,4	6,27	
11. LT		56,21	9,30	55,2	8,40	
13. LT		56,24	9,26	53,12	7,24	
15. LT		56,31	8,70	54,12	6,67	
17. LT		56,19	10,75	55,56	9,68	
19. LT		57,4	8,99	54,58	6,85	
21. LT		56,96	7,58	54,44	7,69	
Albumin (g/l)		1. LS	25,87	2,19	25,62	1,07
		5. LS	25,58	1,92	24,86	1,54
	9. LS	24,01	2,03	23,64	1,69	
	12. LS	23,38	2,04	23,2	1,6	
	18. LS	22,89	1,68	23,18	2,10	
	24. LS	22,9	2,17	23,26	2,42	
	2. LT	22,82	1,73	23,86	2,06	

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	3. LT	23,83	1,16	24,12	1,88
	4. LT	23,91	1,28	25,06	1,92
	5. LT	23,31	1,36	24,54	1,98
	6. LT	24,08	1,16	24,18	1,68
	7. LT	24,67	1,51	24,86	2,17
	9. LT	24,6	1,55	25,44	0,76
	11. LT	24,61	2,35	25,98	1,76
	13. LT	25,45	2,48	26,46	1,26
	15. LT	26,6	2,42	26,78	2,66
	17. LT	26,31	2,66	27,94	2,03
	19. LT	27,53	2,73	27,92	1,80
	21. LT	27,43	2,35	28,16	1,74
Globulin (g/l)	1. LS	19,33	2,22	21,64	4,32
	5. LS	18,21	2,29	21,96	2,86
	9. LS	20,81	2,32	23,94	4,79
	12. LS	28,55	7,66	29,92	7,30
	18. LS	35,98	8,87	34,42	11,30
	24. LS	41,36	11,60	36,3	9,31
	2. LT	42,85	11,43	35,98	9,43
	3. LT	40,18	10,54	32,56	9,52
	4. LT	39,52	10,08	34,78	9,80
	5. LT	39,3	9,73	30,32	7,69
	6. LT	38,65	11,71	33,6	7,39
	7. LT	36,99	9,97	33,84	7,56
	9. LT	35,49	10,55	30,96	5,75
	11. LT	31,6	8,30	29,22	6,90
	13. LT	30,79	8,31	26,66	7,32
	15. LT	29,71	8,26	27,34	6,40
	17. LT	29,87	9,72	27,62	10,18
	19. LT	29,87	7,74	26,66	5,92
	21. LT	29,53	7,07	26,28	7,27

## Anlage 2.2: Gerinnungsparameter

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
aPTT (Sekunden)	1. LS	47,15	9,60	41,38	8,01
	5. LS	46,48	8,36	42,14	7,34
	9. LS	47,59	8,21	39,64	5,16
	12. LS	48,41	9,36	38,98	4,28
	18. LS	49,2	9,38	41,24	5,55
	24. LS	46,7	6,54	38,86	6,73
	2. LT	46,58	6,40	39,16	6,63
	3. LT	46,8	6,74	41,84	11,29
	4. LT	41,7	6,47	38,88	9,85

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe	
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g$ *	s oder SF*	
	5. LT	38,69	5,23	37,2	9,53	
	6. LT	37,69	7,85	37,18	6,45	
	7. LT	38,71	5,17	37	5,29	
	9. LT	36,51	4,29	33,64	6,53	
	11. LT	37,32	5,68	34,34	5,19	
	13. LT	36,66	5,00	33,52	2,86	
	15. LT	36,86	5,67	34,38	3,88	
	17. LT	33,57	8,65	32,78	4,86	
	19. LT	36,06	4,10	33,88	5,66	
	21. LT	35,69	4,69	31,82	4,24	
	PT (Sekunden)	1. LS	24,34	4,93	21,32	1,38
5. LS		26,29	6,02	23,46	1,63	
9. LS		27,77	7,12	23,3	1,68	
12. LS		28,82	7,87	22,96	2,53	
18. LS		27,55	5,84	23,86	2,19	
24. LS		26,01	3,37	23,1	1,44	
2. LT		24,34	3,32	22,02	1,69	
3. LT		23,71	2,09	24,22	2,09	
4. LT		24,08	2,10	24,1	2,01	
5. LT		23,76	1,85	24,2	1,12	
6. LT		23,13	1,42	23,9	1,62	
7. LT		23,16	1,64	23,72	1,97	
9. LT		23,56	2,13	23,06	2,02	
11. LT		24,14	2,88	24,32	2,72	
13. LT		23,43	2,56	25,1	1,81	
15. LT		23,73	2,29	24,44	2,92	
17. LT		24,13	2,85	24,28	2,13	
19. LT		24,57	1,74	24,2	2,03	
21. LT		25,89	2,37	23,86	1,31	
Fibrinogen (g/l)		1. LS	1,62*	1,30*	1,96*	1,35*
		5. LS	2,18*	1,54*	2,20*	1,38*
	9. LS	1,80*	1,27*	2,11*	1,33*	
	12. LS	1,66*	1,20*	2,17*	1,35*	
	18. LS	2,02*	1,38*	2,13*	1,38*	
	24. LS	2,30*	1,20*	2,50*	1,42*	
	2. LT	2,716*	1,21*	2,90*	1,54*	
	3. LT	3,19*	1,15*	3,07*	1,63*	
	4. LT	3,56*	1,13*	3,37*	1,55*	
	5. LT	3,42*	1,15*	3,40*	1,48*	
	6. LT	3,12*	1,18*	3,33*	1,43*	
	7. LT	3,02*	1,20*	3,57*	1,27*	
	9. LT	3,02*	1,43*	3,72*	1,37*	
	11. LT	2,90*	1,34*	3,34*	1,37*	
	13. LT	2,85*	1,41*	2,82*	1,44*	
	15. LT	2,68*	1,38*	3,17*	1,25*	
	17. LT	2,58*	1,41*	3,28*	1,23*	
	19. LT	3,31*	1,50*	2,97*	1,27*	

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*	$\bar{X}$ oder $\bar{X}_g^*$	s oder SF*
	21. LT	3,12*	1,39*	2,56*	1,39*

### Anlage 2.3: Elektrolyte und Base Excess

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe	
		$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s	
Kalzium (mmol/l)	1. LS	1,24	0,05	1,24	0,66	
	5. LS	1,28	0,04	1,23	0,04	
	9. LS	1,28	0,06	1,22	0,03	
	12. LS	1,27	0,07	1,19	0,02	
	18. LS	1,26	0,07	1,18	0,06	
	24. LS	1,22	0,05	1,19	0,06	
	2. LT	1,25	0,05	1,21	0,06	
	3. LT	1,30	0,08	1,31	0,07	
	4. LT	1,34	0,08	1,29	0,06	
	5. LT	1,35	0,07	1,29	0,06	
	6. LT	1,30	0,07	1,25	0,03	
	7. LT	1,35	0,06	1,24	0,03	
	9. LT	1,33	0,07	1,26	0,02	
	11. LT	1,29	0,06	1,24	0,04	
	13. LT	1,31	0,07	1,23	0,03	
	15. LT	1,3	0,07	1,22	0,08	
	17. LT	1,31	0,04	1,24	0,07	
	19. LT	1,32	0,08	1,27	0,01	
	21. LT	1,30	0,05	1,28	0,05	
	Natrium (mmol/l)	1. LS	138,2	1,81	135	3,81
		5. LS	137,9	1,45	135	3,94
9. LS		136,9	1,37	133,6	3,21	
12. LS		136,8	0,79	133,8	3,11	
18. LS		136,2	1,62	132,4	3,29	
24. LS		135,3	2,41	132,8	2,49	
2. LT		136,89	1,54	132,8	2,59	
3. LT		136,2	1,81	134,8	1,48	
4. LT		136,4	1,65	134,8	1,10	
5. LT		135,8	1,81	132,8	3,11	
6. LT		136	2,05	131,8	4,76	
7. LT		136,5	2,01	132,6	4,28	
9. LT		135,1	3,04	132,2	4,44	
11. LT		133,56	3,40	134,6	2,70	
13. LT		133,75	3,15	133,8	2,95	
15. LT		134,86	3,48	133,4	2,41	
17. LT		135,43	3,10	134,2	2,17	
19. LT	135,29	2,87	134,4	1,82		
21. LT	135,43	2,37	134,6	2,51		
Kalium	1. LS	4,35	0,37	4,24	0,19	

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
	5. LS	3,95	0,30	4,166	0,41
	9. LS	4,17	0,29	4,33	0,35
	12. LS	4,53	0,44	4,63	0,52
	18. LS	4,80	0,36	4,72	0,71
	24. LS	4,59	0,35	4,45	0,33
	2. LT	4,57	0,30	4,4	0,14
	3. LT	4,35	0,29	4,23	0,26
	4. LT	4,33	0,35	4,29	0,15
	5. LT	4,24	0,31	4,40	0,24
	6. LT	4,46	0,27	4,43	0,23
	7. LT	4,42	0,21	4,42	0,14
	9. LT	4,29	0,23	4,53	0,47
	11. LT	4,16	0,40	4,17	0,25
	13. LT	4,11	0,19	4,36	0,24
	15. LT	4,11	0,36	4,22	0,26
	17. LT	4,06	0,21	4,22	0,23
	19. LT	4,25	0,19	4,2	0,19
	21. LT	4,13	0,32	4,37	0,17
Base Excess (mmol/l)	1. LS	4,45	2,31	0,56	3,80
	5. LS	4,84	2,76	4,34	1,16
	9. LS	5,12	1,34	4,98	1,77
	12. LS	5,57	1,17	6,3	1,09
	18. LS	5,82	1,42	6,02	2,64
	24. LS	6,43	1,20	6,74	1,73
	2. LT	6,13	2,72	3,74	3,32
	3. LT	5,33	4,15	3,84	1,69
	4. LT	6,06	3,23	5,58	2,51
	5. LT	5,93	2,42	5,12	2,42
	6. LT	6,03	2,59	6,48	1,53
	7. LT	6,1	1,99	2,5	5,19
	9. LT	5,89	2,90	2,64	9,68
	11. LT	4,93	2,58	3,24	6,58
	13. LT	2,86	4,46	4,08	3,55
	15. LT	4,27	4,31	5,94	2,31
	17. LT	4,47	1,72	5,48	1,14
	19. LT	4,16	2,79	5,1	1,03
	21. LT	5,11	3,79	5,08	1,96

### Anlage 2.4: Einmalig bestimmte Mengen- und Spurenelemente und Elektrolyte

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Chlorid (mmol/l)	1. LS	96,7	2,41	93	7,11
Magnesium (mmol/l)	1. LS	0,90	0,10	1,06	0,26
anorg. Phosphat (mmol/l)	1. LS	2,28	0,29	2,44	0,61
Eisen ( $\mu\text{mol/l}$ )	1. LS	19,75	11,89	24,42	17,93
Kupfer ( $\mu\text{mol/l}$ )	1. LS	4,12	1,67	4,04	0,82
Zink ( $\mu\text{mol/l}$ )	1. LS	18,04	10,80	13,52	5,17
GSH-Px (U/gHb)	1. LS	273,9	98,29	291,2	73,73

### Anlage 2.5: BVDV-Antikörpertiter

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
BVDV-Anti- körpertiter (log ND50)	1. LS	0,41	0,30	0,2	0
	3. LT	4,23	0,53	0,32	0,16

### Anlage 2.6: IgG-Gehalt im Serum

Parameter	Zeit	Versuchsgruppe	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Kotrollgruppe
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
IgG-Gehalt (mg/ml)	3. LT	21,65	9,40	13,87	11,44

## **Danksagungen**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei:

... Herrn Prof. Dr. Doll,

für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Hilfe bei der praktischen Durchführung.

... Herrn Dr. K. Failing und der AG Biomathematik,

für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

... Lene und allen Mitarbeitern der Klinik,

für die Hilfe bei der praktischen Durchführung und bei der Betreuung der Studentiere.

... Paula, Nele und Sabrina,

für viele durchwachte Nächte.

... Brigitte,

für die gute Einarbeitung und Hilfe im Labor.

... Evi,

für ihren Optimismus und ihre Hilfsbereitschaft.

... Julia,

für die harmonische Zusammenarbeit.

... Eva,

für ihre Freundschaft.

... meinen Eltern und meinem Opa,

für die grenzenlose Unterstützung.

...Dirk,

für seine Hilfe und Unterstützung in der gesamten Zeit und dafür, dass er mich angetrieben oder gebremst hat, je nachdem, was gerade nötig war.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6188-3



9 783835 1961883

