

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Rolf Mansfeld

Untersuchungen zur Behandlung der akuten katarrhalischen
Mastitis bei Milchkühen mit und ohne Anwendung eines nicht-
steroidalen Antiphlogistikums unter Berücksichtigung eines
geeigneten diagnostischen Entscheidungsbaums

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Irmgard Gindhart

aus Raisting

München 2014

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Rolf Mansfeld

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 12. Juli 2014

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Die Mastitis des Rindes	2
1.1.	Definition	2
1.2.	Pathogenese	2
1.3.	Mastitisformen	3
1.4.	Mastitiserreger	5
1.4.1.	Kuhassoziierte Mastitiserreger	5
1.4.2.	Umweltassoziierte Mastitiserreger	8
1.4.3.	Opportunistische Mastitiserreger	10
2.	Mastitis catarrhalis	12
2.1.	Symptomatik und klinische Diagnostik der Mastitis catarrhalis acuta	12
2.2.	Mikrobiologische Diagnostik	13
2.3.	<i>in-vitro</i> -Empfindlichkeitsbestimmung	13
2.4.	Therapie	14
2.5.	Faktoren der Beeinflussung des Therapieerfolgs	15
2.5.1.	Zusammenhänge zwischen klinischer Symptomatik und mikrobiologischer Heilung	16
2.5.2.	Mikrobiologische / bakteriologische Heilung	17
3.	Pharmakologische Wirkstoffe in der Mastitistherapie	18
3.1.	Antimikrobielle Wirkstoffe	18
3.1.1.	Cefalexin	18
3.1.1.1.	Struktur	18
3.1.1.2.	Pharmakokinetik	18
3.1.1.3.	Pharmakodynamik	19
3.1.1.4.	Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation	19
3.1.1.5.	Nebenwirkungen	20
3.1.2.	Kanamycin	20
3.1.2.1.	Struktur	20
3.1.2.2.	Pharmakokinetik	21
3.1.2.3.	Pharmakodynamik	21
3.1.2.4.	Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation	22

3.1.2.5.	Nebenwirkungen	23
3.1.3.	Kombination von Cefalexin und Kanamycin.....	23
3.1.3.1.	Pharmakokinetik.....	23
3.1.3.2.	Pharmakodynamik.....	24
3.1.3.3.	Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation.....	25
3.1.3.4.	Nebenwirkungen	25
3.1.4.	Amoxicillin.....	26
3.1.4.1.	Struktur.....	26
3.1.4.2.	Pharmakokinetik.....	26
3.1.4.3.	Pharmakodynamik.....	27
3.1.4.4.	Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation.....	27
3.1.4.5.	Nebenwirkungen	27
3.2.	Antiphlogistische Therapie	28
3.2.1.	Meloxicam.....	28
3.2.1.1.	Struktur.....	28
3.2.1.2.	Pharmakokinetik.....	28
3.2.1.3.	Pharmakodynamik.....	29
3.2.1.4.	Klinische Wirksamkeit.....	29
3.2.1.5.	Nebenwirkungen	30
4.	Veränderung des somatischen Zellgehalts im Sekret der Milchdrüse unter physiologischen und pathologischen Bedingungen	31
5.	Akute-Phase-Reaktion.....	32
5.1.	Reaktion	32
5.2.	Akute-Phase-Proteine.....	33
5.3.	Haptoglobin.....	34
III.	MATERIAL UND METHODEN	36
1.	Material	36
1.1.	Versuchsbetriebe	36
1.2.	Tiergut	36
2.	Methoden.....	36
2.1.	Tierversuchsanzeige	36
2.2.	Einschlusskriterien	37
2.3.	Behandlungsgruppen.....	38

2.4.	Klinische Untersuchung	39
2.4.1.	Erhebung und Beurteilung allgemeiner klinischer Parameter.....	39
2.4.2.	Erhebung und Beurteilung von klinischen Parametern am Euter	40
2.4.2.1.	Adspektion	40
2.4.2.2.	Palpation.....	40
2.4.2.3.	Beurteilung des Eutersekrets	40
2.4.2.3.1.	Sensorische Beurteilung.....	40
2.4.2.3.2.	California-Mastitis-Test	41
2.5.	Behandlungsregime	41
2.6.	Versuchszeiträume und Untersuchungsintervalle	42
2.7.	Dokumentation des Krankheitsverlaufs	42
2.8.	Probenentnahme	42
2.9.	Probentransport und Lagerung	42
2.10.	Untersuchung des Eutersekrets	43
2.10.1.	Mikrobiologische Untersuchung	43
2.10.2.	Durchführung der Empfindlichkeitstestung	44
2.10.3.	Bestimmung des somatischen Zellgehalts und der Milchinhaltsstoffe	46
2.10.4.	Haptoglobin-Bestimmung	46
2.11.	Herdenbeurteilung	47
2.11.1.	Body-Condition-Scoring	47
2.11.2.	Hygiene-Scoring.....	48
2.11.3.	Zitzen (Teat) - Scoring	48
2.12.	Erhebung der Betriebs- und Herdendaten	48
IV.	ERGEBNISSE.....	51
1.	Tierzahlen.....	51
2.	Tagesmilchleistung und Milchinhaltsstoffe vor der Erkrankung.....	51
3.	Zeiträume zwischen der letzten Kalbung und der Erkrankung	54
4.	Krankheitsverläufe bei physiologischer Körpertemperatur in Meloxicam- und Kontrollgruppe	54
4.1.	Allgemeine klinische Symptomatik	54
4.2.	Anzahl und Lokalisation erkrankter Euterviertel	55
4.3.	Lokale Symptomatik	55
4.4.	Mastitiserreger und Antibiotika-Empfindlichkeit	58

4.5.	Veränderungen von Inhaltsstoffen und pH-Werten der Milch.....	60
4.6.	Zellzahlentwicklung im Untersuchungszeitraum.....	64
4.7.	Veränderungen der Haptoglobin-Konzentrationen	66
5.	Vergleich der Therapieerfolge in Meloxicam- und Kontrollgruppe	69
6.	Krankheitsverläufe bei erhöhter Körpertemperatur	72
6.1.	Allgemeine und lokale klinische Symptomatik	72
6.2.	Ergebnisse der Untersuchungen der Sekrete.....	73
6.3.	Therapieerfolg	73
7.	Ergebnisse des Scorings	74
7.1.	Beurteilung auf Herdenebene.....	74
7.2.	Beurteilung der erkrankten Tiere	75
7.2.1.	Body-Condition-Score	75
7.2.2.	Zusammenhänge zwischen Körperkondition und Heilungsverlauf	76
7.2.2.1.	Heilung bei einem SCC < 100.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4	76
7.2.2.2.	Heilung bei einem SCC < 200.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4	77
7.2.3.	Zusammenhänge zwischen Hygiene-Score und Heilungsverlauf.....	78
7.2.3.1.	Heilung bei einem SCC < 100.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4	78
7.2.3.2.	Heilung bei einem SCC < 200.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4	79
7.2.4.	Zitzen-Score	79
8.	Ergebnisse der Erhebung von Betriebs- und Herdendaten.....	80
V.	DISKUSSION	82
1.	Diskussion der Methoden.....	82
1.1.	Entscheidungsbaum.....	82
1.2.	Tiere und Gruppenzuordnung	83
1.3.	Standardbehandlungsprotokolle	84
1.4.	Klinische Untersuchung und Milchprobenentnahme	85
1.5.	Probenauswertung	85
1.6.	Datenerhebung mittels Fragebogen und Zwischenberichten der Milchleistungsprüfung.....	86
2.	Diskussion der Ergebnisse	86
2.1.	Teilnehmende Betriebe	86
2.2.	Verläufe von Tagesmilchleistungen und Milchinhaltsstoffen vor der	

	Erkrankung	87
2.3.	Symptomatik und Verlauf	88
2.4.	Nachgewiesene Erreger	89
2.5.	Veränderungen der Milchhaltsstoffe.....	91
2.6.	Verläufe der Haptoglobin-Spiegel unter antimikrobieller versus antimikrobieller und antiphlogistischer Mastitistherapie	94
2.7.	Therapieerfolge in den fieberfreien Gruppen.....	94
2.8.	Therapieerfolge bei fieberhafter Mastitis	96
2.9.	Anwendbarkeit von Entscheidungsbaum und Standardbehandlungsprotokollen unter Praxisbedingungen	96
2.10.	Vereinbarkeit der Standardbehandlungsprotokolle mit Anforderungen der Antibiotika-Leitlinien und des Arzneimittelrechts.....	98
2.11.	Zusammenhänge zwischen Eutergesundheit und Herdenbeurteilung.....	101
2.12.	Zusammenhänge zwischen Eutergesundheit und Body-Condition-, Hygiene- und Zitzen-Score	102
2.13.	Schlussfolgerungen	103
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	105
VII.	SUMMARY	109
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	112
IX.	ANHANG.....	144
X.	DANKSAGUNG.....	151

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung	FV	Deutsches Fleckvieh
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon	g	Gramm
AGTAM	Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz	Hp	Haptoglobin
APP	Akute-Phase-Protein(e)	IDF	International Dairy Federation
APR	Akute-Phase-Reaktion	i.d.R.	in der Regel
<i>B.</i>	<i>Bacillus</i>	I.E.	Internationale Einheiten
BCS	Body-Condition-Score	Ig	Immunglobulin
BTK	Bundestierärztekammer	IL	Interleukin
BV	Braunvieh	i.mamm.	intramammär
bzw.	beziehungsweise	i.v.	intravenös
C	Konzentration	KbE	Kolonie-bildende Einheit
<i>C.</i>	<i>Corynebakterium</i>	kDa	Kilodalton
ca.	circa	kg	Kilogramm
CAMP- Phänomen	Phänomen nach Christie, Atkins, Munch-Petersen	KGW	Körpergewicht
CMT	California-Mastitis-Test	KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
COX	Cyclooxygenase	KT	Körpertemperatur (in °C)
CRP	C-reaktives Protein	l	Liter
d.h.	das heißt	log	Logarithmus
DNA	Desoxyribonukleinsäure	logP	<i>n</i> -Oktanoll-Wasser- Verteilungskoeffizient <i>K_{ow}</i>
DVG	Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft	LPS	Lipopolysaccharid
<i>E.</i>	<i>Escherichia</i>	<i>M.</i>	<i>Mycoplasma</i>
EGD	Eutergesundheitsdienst	MC	Milchcharakter
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	mg	Milligramm
et al.	und andere (et alii)	µg	Mikrogramm

MHK	Minimale Hemmkonzentration	RB	Deutsche Holsteins Farbrichtung Rotbunt
ml	Milliliter	RNA	Ribonukleinsäure
µl	Mikroliter	<i>S.</i>	<i>Staphylococcus</i>
MLP	Milchleistungsprüfung	SAA	Serumamyloid A
MPR	Milchprüfring	SB	Deutsche Holsteins Farbrichtung Schwarzbunt
MW	Murnau-Werdenfelser	<i>Sc.</i>	<i>Streptococcus</i>
N	Gesamtzahl	s.c.	subkutan
NaCl	Natriumchlorid	SCC	Somatischer Zellgehalt (somatic cell count)
ng	Nanogramm	spp.	Spezies
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen	SOP	Standard Operating Procedure
nm	Nanometer	<i>T.</i>	<i>Trueperella</i>
NSAID	nicht-steroidales Antiphlogistikum	t ^{1/2}	Halbwertszeit
P	Irrtumswahrscheinlichkeit	Tab.	Tabelle
<i>P.</i>	<i>Pseudomonas</i>	TGD	Tiergesundheitsdienst
PAE	Post-antibiotischer Effekt	TMR	Total Mixed Ration
PAMP	pathogen associated molecular pattern	TNF	Tumor-Nekrosefaktor
PBP	Penicillin-bindendes Protein	u.a.	unter anderem
PG	Prostaglandin	UT	Umgebungstemperatur
pH	-log [H ⁺]	z.B.	zum Beispiel
pKa	-log [Ka]	ZP	Zeitpunkt
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten	ZP	Zeitpunkt

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Chemische Struktur von Cefalexin (WICK, 1967).....	18
Abbildung 2: Chemische Struktur von Kanamycin (KOYAMA et al., 1968).....	21
Abbildung 3: Chemische Struktur von Amoxicillin (BODEY & NANCE, 1972)	26
Abbildung 4: Chemische Struktur von Meloxicam (DAVIES & SKJODT, 1999)	28
Abbildung 5: Entscheidungsbaum für Aufnahme in bzw. Ausschluss aus der Studie und Einteilung in Behandlungsgruppen	37
Abbildung 6: Standardbehandlungsprotokolle der verschiedenen Behandlungsgruppen.....	38
Abbildung 7: Exemplarischer Aufbau eines Boxplots	50
Abbildung 8: Tagesmilchleistungen [in l] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe.....	52
Abbildung 9: SCC [in 1000/ml] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe	52
Abbildung 10: Fett-Gehalte in den Sekreten [in %] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe	53
Abbildung 11: Eiweiß-Gehalte in den Sekreten [in %] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe	53
Abbildung 12: Zeiträume zwischen Kalbe- und Erkrankungsdatum der Tiere in Meloxicam- und Kontrollgruppe.....	54
Abbildung 13: Adspektorische Befunde der erkrankten Euterviertel in Meloxicam- und Kontrollgruppe	56
Abbildung 14: Palpatorische Befunde der erkrankten Euterviertel in Meloxicam- und Kontrollgruppe	56
Abbildung 15: Ergebnisse der Sekretbeurteilungen in Meloxicam- und Kontrollgruppe	57
Abbildung 16: Ergebnisse der CMTs in Meloxicam- und Kontrollgruppe	57
Abbildung 17: Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen (BU) der Sekrete in Meloxicam- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 1	58
Abbildung 18: Prozentuale Anteile der jeweiligen Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen (BU) und der <i>in-vitro</i> -Empfindlichkeitstestungen in der Meloxicam- und der Kontrollgruppe	59
Abbildung 19: Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen und der <i>in-vitro</i> - Empfindlichkeitstestungen auf Viertelebene	59

Abbildung 20: Fett-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4	61
Abbildung 21: Eiweiß-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4.....	61
Abbildung 22: Laktose-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4.....	62
Abbildung 23: Harnstoff-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4.....	62
Abbildung 24: Gehalte an ungesättigten Fettsäuren (uFS) in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 .	63
Abbildung 25: pH-Werte der Sekrete aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4	63
Abbildung 26: SCC der Sekrete aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4	64
Abbildung 27: Verlauf des SCC [in 1000/ml] in Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen Zeitpunkt (ZP) 2 und 4	65
Abbildung 28: Verlauf des SCC in Meloxicam- und Kontrollgruppe unter Verwendung logarithmierter Werte zwischen Zeitpunkt (ZP) 2 und 4.	65
Abbildung 29: Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4	66
Abbildung 30: Differenzen der Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten 1 und 2	67
Abbildung 31: Differenzen der Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten 1 und 3	68
Abbildung 32: Differenzen der Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten 1 und 4	68
Abbildung 33: Anteile der in den gesamten Versuchsbetrieben vorhandenen Rassen.	74
Abbildung 34: Prozentuale Anteile an Tieren aller an der Studie beteiligten Herden mit Hygiene-Score 1/2 oder 3/4	75
Abbildung 35: Anzahlen der mit dem jeweiligen BCS beurteilten Tiere aus Meloxicam- und Kontrollgruppe.....	76
Abbildung 36: Aufgrund der vorliegenden eigenen Untersuchungsergebnisse modifizierte Vorgehensweise zur Diagnostik und Therapie der Mastitis catarrhalis acuta beim Milchrind.....	98

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Einteilung und Erscheinungsbild klinischer Mastitiden (WINTER & ZEHLE, 2009a)	4
Tabelle 2:	Referenzwerte des Body-Condition-Scores (BCS) für Kühe der Rassen Deutsches Fleckvieh und Deutsche Holsteins (HEUWIESER & MANSFELD, 1992)	47
Tabelle 3:	Ausgewählte Parameter der deskriptiven Statistik für die Haptoglobin-Konzentrationen [in ng/ml] in den Sekreten von Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 1, 2, 3 und 4	67
Tabelle 4:	Ausgewählte Parameter der deskriptiven Statistik für die Differenzen der Haptoglobin-Konzentrationen [in ng/ml] in den Sekreten von Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten (ZP) 1 und 2, 1 und 3 sowie 1 und 4	69
Tabelle 5:	Anteile geheilter und nicht geheilter (nicht geh.) Tiere aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten (ZP)	71
Tabelle 6:	Systemische Symptomatik der Probanden mit erhöhter Körpertemperatur zum Zeitpunkt 1	72
Tabelle 7:	Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Meloxicamgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret)	76
Tabelle 8:	Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Kontrollgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret)	77
Tabelle 9:	Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Meloxicamgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret)	77
Tabelle 10:	Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Kontrollgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret)	77
Tabelle 11:	Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Meloxicamgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret)	78
Tabelle 12:	Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis	

hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Kontrollgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret).....	78
Tabelle 13: Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Meloxicamgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret).....	79
Tabelle 14: Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Kontrollgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret).....	79

I. EINLEITUNG

Mastitiden gehören zu den am häufigsten auftretenden Krankheiten bei Milchkühen, die je nach Ausmaß mit hochgradigen wirtschaftlichen Verlusten verbunden sein können (SORDILLO et al., 1997). Die intramammäre Entzündungsreaktion führt dabei zu einem Anstieg des somatischen Zellgehalts (SCC) und zu einer Schädigung des sekretorischen Drüsengewebes (SEEGERS et al., 2003). Außer dem SCC erfüllen deshalb Akute-Phase-Proteine wie Haptoglobin, die sich im Sekret der Milchdrüse ausschließlich bei Entzündungen anreichern sowie mit dem Grad der Gewebeschädigung korrelieren (KENT, 1992), die Anforderungen eines Mastitis-Markers. Durch die intramammäre Applikation antibiotischer Präparate im Rahmen der Mastitistherapie können lokal hohe Antibiotikakonzentrationen unter Umgehung der systemischen Absorption erreicht (EHINGER & KIETZMANN, 2000b, 2000a; KIETZMANN et al., 2010) und dadurch dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen und Geweberückständen vorgebeugt werden (GRUET et al., 2001). Die meisten mikrobiellen Mastitiserreger dringen nicht nur in die Drüsenzisterne, sondern tief in das Milchdrüsenparenchym ein, sodass besondere Anforderungen an das verwendete Präparat gestellt werden (GOUTALIER et al., 2013). In dieser Studie soll eine differenzierte Diagnostik der Mastitis catarrhalis acuta beim Milchrind mit Hilfe eines Entscheidungsbaums durchgeführt werden, der als Grundlage für die Zuteilung der im Rahmen dieses Projekts erstellten Standardbehandlungsprotokolle (Standard Operating Procedures, SOPs) zu den jeweiligen Behandlungsgruppen dient. Durch den Vergleich von zwei SOPs, die abhängig vom Erkrankungszeitpunkt abwechselnd den Tieren derselben Gruppe zugewiesen werden, sollen mögliche Auswirkungen der Verwendung des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Meloxicam bei der Mastitistherapie (MCDOUGALL et al., 2009) nachgewiesen werden. Der Verlauf der Heilung in den Behandlungsgruppen wird anhand der klinischen Symptomatik, der Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen, der Milchhaltsstoffe, des SCC und der Haptoglobin-Gehalte dokumentiert. Es sollen außerdem mögliche Zusammenhänge zwischen der Heilung und dem Body-Condition-, dem Hygiene- und Zitzen-Score festgestellt werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die Mastitis des Rindes

1.1. Definition

Eine Mastitis bezeichnet die Entzündung der Milchdrüse in der Gesamtheit ihrer milchbildenden, speichernden und ableitenden Abschnitte (SCHULZ, 1994a). Bezüglich der Ätiologie kommen in vielen Fällen Mikroorganismen, aber auch Traumata, chemische, thermische und andere nichtinfektiöse Noxen in Betracht (WATTS, 1988). Klinische Mastitiden können anhand eindeutiger Symptome identifiziert werden. Bei einer lokal begrenzten Erkrankung betreffen diese vor allem klinische Veränderungen des Euters sowie die Qualität und die Quantität des Sekrets (HILLERTON & BERRY, 2005). Entzündungssymptome des erkrankten Euterviertels sind eine erhöhte Temperatur, Schmerzhaftigkeit und Schwellung. Außerdem verändert sich das Sekret makroskopisch (WINTER, 2009). Infolge einer intramammären Infektion findet als Teil der Immunantwort eine transendotheliale Migration von Leukozyten statt (BUITENHUIS et al., 2011), sodass der SCC des Sekrets ansteigt (KEHRLI & SHUSTER, 1994; SAAD & OSTENSSON, 1990) und sich die Zusammensetzung der Milchinhaltsstoffe ändert (DWORECKA-KASZAK et al., 2012).

1.2. Pathogenese

Bei einer intramammären Infektion dominieren Prozesse, die von Zytokinen, Chemokinen und Toll-like-Rezeptoren gesteuert werden (BUITENHUIS et al., 2011). Toll-like-Rezeptoren stellen Sensoren der Wirtszelle dar, die die mit pathogenen Keimen assoziierten molekularen Strukturen, sogenannte pathogen associated molecular patterns (PAMPs) erkennen. Dazu gehören mikrobielle Moleküle wie Lipopolysaccharide bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien und Lipoteichonsäure, das als PAMP einiger grampositiver Bakterien identifiziert wurde (RAINARD et al., 2008). Bakterielleres Wachstum und Ausmaß der hervorgerufenen Immunreaktion unterscheiden sich dabei signifikant zwischen gramnegativen und grampositiven Bakterien (PETZL et al., 2008; SCHUKKEN et al., 2011). Die durch gramnegative Bakterien freigesetzten Lipopolysaccharide (BANNERMAN et al., 2004) induzieren die Produktion des Enzyms

Cyclooxygenase (COX) (SCHMITZ et al., 2004). COX wandelt Arachidonsäure in Prostaglandine, Prostazykline und Thromboxane um, die als Entzündungsmediatoren fungieren (MOSES & BERTONE, 2002). Von den zwei Isoformen der COX, COX-1 und COX-2 (XIE et al., 1991), wird Ersterer konstitutiv freigesetzt und dient der Aufrechterhaltung der Integrität der Mucosa im Gastrointestinaltrakt (WHITTLE et al., 1980), unterstützt die Plättchenaggregation (MONCADA et al., 1976) und erhöht den renalen Blutfluss. Die Freisetzung von COX-2 wird dagegen durch inflammatorische Stimuli induziert (XIE et al., 1992).

1.3. Mastitisformen

Wie Tabelle (Tab.) 1 in Anlehnung an WINTER & ZEHLE (2009a) zeigt, können anhand der klinischen Symptome und des Krankheitsverlaufs verschiedene Formen klinischer Mastitiden unterschieden werden.

Katarrhalische Mastitis	Betroffenes Gewebe		milchbildendes Gewebe und Milchgangsystem, meist auch Drüsen- und Zitzenzisterne
	Erscheinungsbild	- Akute Form	Viertel vergrößert, derb, schmerzhaft, höher temperiert; Ödem beschränkt sich auf erkranktes Viertel, Euterhaut in oberen Abschnitten gerade noch verschiebbar; Sekret mengenmäßig vermindert, zeigt Milchcharakter mit flockigen Beimengungen;
		- Chronische Form	milchbildende Zellen werden zunehmend durch Bindegewebe ersetzt; Viertel verkleinert, verhärtet; v.a. an der Euterbasis knotige und strangartige Verhärtungen palpierbar, Euterhaut bleibt abhebbar und leicht verschieblich; Sekret mengenmäßig vermindert, Milchcharakter erhalten, wässrig, evtl. mit feinen weißlichen oder großen eitrigen Flocken; Flockenbildung nicht kontinuierlich;

Parenchymatöse Mastitis	Betroffenes Gewebe		Gesamtes Euterparenchym
	Erscheinungsbild	- Akute Form	Viertel vergrößert, derb, schmerzhaft, heiß; Haut ist gespannt und aufgrund eines Ödems nicht mehr verschieblich; Allgemeinbefinden schwer beeinträchtigt mit hohem Fieber, Fressunlust, Schüttelfrost, evtl. Durchfall; Milchcharakter des Sekrets geht schnell verloren, nur wenig serumartiges Sekret zu ermelken;
		- Chronische Form	Viertel bleibt vergrößert und derb, Euterhaut ist verschieblich; Sekret serumartig und nur in geringsten Mengen zu ermelken;
Abszedierende Mastitis	Verlauf		anfangs meist als akute Entzündung, erkranktes Gewebe schmilzt ein, Abszesse entstehen;
	Erscheinungsbild		Viertel vergrößert, bretthart, schmerzhaft; in Interstitium, Milch- und Alveolarbereich Bildung multipler Abszesse, die nach außen aufbrechen oder aus denen Erreger hämatogen in verschiedene Organe oder Gelenke streuen können; Sekret zunächst wässrig-flockig, später eitrig und dann gelbgrün und stinkend;

Tabelle 1: Einteilung und Erscheinungsbild klinischer Mastitiden (in Anlehnung an WINTER & ZEHLE, 2009a)

Granulomatöse und interstitielle Mastitiden werden von WINTER & ZEHLE (2009b) auch zu den klinischen Mastitiden gezählt. Aufgrund der unspezifischen bzw. geringgradig ausgeprägten klinischen Symptomatik lassen sich genannte Mastitisformen klinisch aber nicht ermitteln. Für eine sichere Diagnostik sind weitere Untersuchungen erforderlich, sodass eine strikte Zuordnung zu klinischen Mastitiden nicht gegeben ist (SCHULZ, 1994c; GRUNERT et al., 1996).

1.4. Mastitiserreger

WATTS (1988) konnte insgesamt 132 verschiedene Mikroorganismen als Mastitiserreger identifizieren. Anfälligkeit, Ausmaß, Form und Dauer der Erkrankung variieren dabei zwischen den Tieren einer Herde und den Herden verschiedener Betriebe. Außer umweltassoziierten bilden in erster Linie euterassoziierte bakterielle Erreger die Ursache intramammärer Infektionen (JAIN, 1979). Die Einteilung der Erreger erfolgt in Anlehnung an KRÖMKER (2007b) und WINTER (2009) in kuh- und umweltassoziierte sowie opportunistische Mastitiserreger.

1.4.1. Kuhassoziierte Mastitiserreger

Die Übertragung kuhassoziiertter Mastitiserreger erfolgt vor allem während der Melkarbeit über die Hände des Melkpersonals, die Zitzengummis und die Milch (KRÖMKER, 2007b). Weitere prädisponierende Faktoren sind das Melken des Vorgemelks auf den Boden, die Verwendung kontaminierter Eutertücher, Fliegen und saugende Jungtiere. Die Erreger können langfristig nur im Euter überleben, sodass Infektionen weiterer Euterviertel in erster Linie von infizierten Milchdrüsen ausgehen (WINTER, 2009).

Verschiedene *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) - Isolate können klinische, subklinische oder chronische Mastitiden bei Rindern verursachen (AARESTRUP et al., 1995; ZADOKS et al., 2002b; SMITH et al., 2005). *In vivo* unterscheiden sich diese Isolate in ihrer Eigenschaft, sich innerhalb einer Herde auszubreiten (SMITH et al., 1998) und in ihrer Fähigkeit, einen Anstieg des SCC, klinische Mastitiden, persistierende Infektionen oder einen Rückgang der Milchproduktion auszulösen (ZADOKS et al., 2000; HAVERI et al., 2005). *In vitro* können Unterschiede in der Resistenz gegenüber polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) (MULLARKY et al., 2001), in der Ausbildung von Biofilmen (FOX et al., 2005) oder ihrer Fähigkeit, intramammäre Epithelzellen zu penetrieren (HENSEN et al., 2000), nachgewiesen werden. Die genannten Eigenschaften schützen diese Pathogene vor einer Elimination infolge Immunreaktion oder Antibiotikatherapie (LAMMERS et al., 1999; VASUDEVAN et al., 2003; CUCARELLA et al., 2004). Die Heilungsraten subklinischer *S. aureus* - Mastitiden bewegen sich nach Antibiotikatherapie

zwischen 4 und 92% (SCHALLIBAUM et al., 1981; ZIV & STORPER, 1985; OWENS et al., 1988), bei chronischen Infektionen betragen sie 35% (OWENS et al., 1997).

Infektionen mit *Streptococcus agalactiae* (*Sc. agalactiae*) können chronische, subklinische Mastitiden hervorrufen, die eine geringe Tendenz zur Selbstheilung aufweisen (MCDONALD, 1977). Da das Wachstum von *Sc. agalactiae* nur im speziellen Milieu der Milchdrüse möglich ist, verfügt das Pathogen über die Fähigkeit, dem Drüsengewebe anzuhafte (WANGER & DUNNY, 1984). Der Grad seiner Virulenz ist von der unterschiedlichen Ausprägung dieser Eigenschaft abhängig (JAIN, 1979). In Bezug auf Elimination des Erregers und Prävention sind Euterhygiene, insbesondere vor dem Melken, und Haltungsbedingungen der Herde zu optimieren (PANKEY, 1989).

Streptococcus canis (*Sc. canis*) kann vor allem bei Hunden (OLSON, 1975) und Katzen (IGLAUER et al., 1991), in seltenen Fällen auch in den Sekreten laktierender Kühe nachgewiesen werden (HASSAN et al., 2005). Infizierte Haustiere können *Sc. canis* auf Rinder übertragen (TIKOFSKY & ZADOKS, 2005). Mastitiden treten nur in subklinischer Form auf und reagieren in der Regel positiv auf eine Antibiotika-Therapie. Durch die Verbesserung der Euterhygiene und weiterer präventiver Maßnahmen können intramammäre Infektionen mit *Sc. canis* weitgehend verhindert werden (TIKOFSKY & ZADOKS, 2005).

Streptococcus dysgalactiae (*Sc. dysgalactiae*) weist Merkmale euter- und umweltassoziiertes Mastitiserregers auf. So kann die Übertragung zwischen Kühen einer Herde direkt, während des Melkens, durch die Umgebung oder infolge von Zitzenverletzungen erfolgen (BRAMLEY & DODD, 1984). Es existieren aber auch außerhalb der bovinen Milchdrüse mehrere potentielle Reservoirs (CRUZ COLQUE et al., 1993). Die Pathogenität variiert zwischen verschiedenen Isolaten von *Sc. dysgalactiae* (HIGGS et al., 1980). Auch im Zeitraum ante partum können bei Kühen und Färsen intramammäre Infektionen auftreten (SCHWAN & HOLMERC, 1979). *Sc. dysgalactiae* scheint außerdem in der Zitze ein optimales Milieu für die weitere Besiedlung mit *Trueperella pyogenes* und anaeroben Bakterien zu schaffen (MADSEN et al., 1990).

Streptococcus uberis (*Sc. uberis*) - Mastitiden treten bei laktierenden und trockenstehenden Rindern in subklinischer oder milder bis akuter Form auf und können zu einer Erhöhung der Körpertemperatur führen (BRAMLEY, 1984). Das Vorkommen von *Sc. uberis* beschränkt sich nicht nur auf die bovine Milchdrüse. Der Erreger kann auch von Lippen, Abdomen, Haaren, Tonsillen und Rektum isoliert werden (CULLEN, 1969). Nachweise sind zudem bei Vaginitiden, Metritiden, Aborten, Endokarditiden und Abszessen bei Rindern, Pferden, Schweinen, Ziegen, Schafen, Hunden sowie Menschen möglich (BRAMLEY, 1984). Die bakteriellen Heilungsraten klinischer Mastitiden liegen nach Antibiotikatherapie knapp unter 80 %, während sie in subklinischen Fällen und unter antibiotischer Trockenstelltherapie etwas höher sind (BRAMLEY, 1984).

Der Nachweis von *Corynebacterium bovis* (*C. bovis*) ist in aseptisch gewonnenen Milchproben oft möglich, da Strichkanal und Euter häufig besiedelt werden. Eine klinische Erkrankung tritt aufgrund der geringen Pathogenität selten auf (BLACK et al., 1972). Besiedelt wird primär der Strichkanal, bei Überwinden der Fürstenberg'schen Rosette auch die Zitzenzisterne (PANKEY et al., 1985). Infizierte werden im Gegensatz zu nicht infizierten Eutervierteln seltener von *S. aureus*, aber vermehrt von *Sc. agalactiae* bzw. umweltassoziierten Streptokokken besiedelt (PANKEY et al., 1985; HOGAN et al., 1988).

Infektionen mit *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) können bei Rindern jeden Alters Mastitiden, subkutane Ödeme, Septikämien, Arthritiden, Pneumonien, Metritiden und Agalaktien verursachen und zum Verenden führen (PFUTZNER & SACHSE, 1996; BYRNE et al., 2001; WILSON et al., 2007). Oft erkranken mehrere Euterviertel, ausgehend von der Infektion eines Drüsenkomplexes, an einer klinischen Mastitis (PFUTZNER & SACHSE, 1996; WILSON et al., 2007). *M. bovis* bewirkt eine lokale Immunsuppression durch die Beeinträchtigung unspezifischer Abwehrmechanismen des Euters (THOMAS et al., 1991), sodass Sekundärinfektionen mit anderen Mastitiserregern auftreten können (BENNETT & JASPER, 1977). Für die Therapie dieser Mastitiden stehen keine Medikamente zur Verfügung (RUHNKE et al., 1976; WILSON et al., 2007).

1.4.2. Umweltassoziierte Mastitiserreger

Das primäre Reservoir umweltassoziiierter Mastitiserreger stellt die Haltungsumwelt einer Milchviehherde dar, sodass sich die Exposition in erster Linie auf den Zeitraum zwischen den Melkzeiten erstreckt (SMITH et al., 1985). Die Häufigkeit intramammärer Infektionen ist proportional der Exposition der Zitze gegenüber potentiellen Pathogenen (NATZKE, 1981; DODD, 1983). Von Bedeutung sind aber auch andere Faktoren wie das Alter des Tieres, die Jahreszeit sowie der physiologische Status der Milchdrüse (SMITH et al., 1985; TODHUNTER et al., 1995).

Zu den coliformen Keimen gehören Laktose-fermentierende, gramnegative Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*. *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* und *cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Citrobacter* zählen zu den wichtigsten coliformen Mastitiserregern (EBERHART et al., 1979). Eine Infektion der Milchdrüse tritt am häufigsten nach einer generalisierten oder lokalen Infektion außerhalb des Euters oder nach Zitzenverletzungen in den unmittelbar betroffenen oder benachbarten Eutervierteln auf. Mastitiden können perakut, akut, chronisch (RADOSTITS, 1961) oder subklinisch verlaufen, treten jedoch am häufigsten in akuter Form mit lokalen und systemischen Symptomen (EBERHART et al., 1979) in der Zeit unmittelbar nach der Kalbung auf (OLIVER & SORDILLO, 1988).

Die Pathophysiologie einer *Escherichia coli* (*E. coli*) - Infektion ist durch Endotoxine als Bestandteile des Lipopolysaccharid-Komplexes der bakteriellen Zellwand geprägt. Die Freisetzung erfolgt während der Replikation oder beim Zerfall der Zellwände (BURVENICH et al., 2003), wodurch die Arachidonsäure-Kaskade in Gang gesetzt wird (MOSES & BERTONE, 2002; SCHMITZ et al., 2004). Veränderungen in der Milchqualität sind bei experimenteller Infektion bereits nach zwei Stunden nachzuweisen (ANDERSON & HUNT, 1989). Die Milch enthält anfangs Flocken, wird dann zunehmend wässrig und nimmt einen hellgelben bis braunen Farbton an (RADOSTITS, 1961). Fast alle erkrankten Kühe weisen eine erhöhte Körpertemperatur, ein reduziertes Allgemeinbefinden, eine erhöhte Herz- und Atemfrequenz (ANDERSON & HUNT, 1989) sowie häufig eine Hemmung der Pansen- und Netzmagenmotilität auf (VERHEIJDEN et al., 1983).

In Zusammenhang mit der Mastitis des Rindes stehen über zehn verschiedene Spezies der Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS). Außer *Staphylococcus chromogenes* (*S. chromogenes*) und *S. simulans* (TRINIDAD et al., 1990; MATTHEWS et al., 1992) treten *S. hyicus* und *S. epidermidis* (MYLLYS & RAUTALA, 1995; THORBERG et al., 2006) am häufigsten auf. Bei Kalbinnen und primiparen Kühen treten Mastitiden vor allem präpartal (GREEN et al., 2005; TENHAGEN et al., 2006) bzw. eher zu Beginn der Laktation auf (TRINIDAD et al., 1990; TAPONEN et al., 2006). Multipare Kühe erkranken dagegen häufig erst in einem späteren Laktationsstadium (TAPONEN et al., 2006). KNS rufen in der Regel subklinische oder milde klinische Mastitiden, zum Teil aber auch hochgradige lokale und systemische Symptome hervor (JARP, 1991; TAPONEN et al., 2006).

Eine strikte Zugehörigkeit von *Sc. dysgalactiae* und *Sc. uberis* zu kuh- oder umweltassoziierten Mastitiserregern ist nicht gegeben. Da sie Merkmale beider Kategorien aufweisen (BRAMLEY, 1984), werden diese Mikroorganismen auch an dieser Stelle genannt. Für eine genaue Beschreibung der Pathogene siehe Kapitel II.1.4.1.

Enterokokken gelten in 8-13% aller intramammären Infektionen als ursächliche Erreger (GIANNEECHINI et al., 2002). Als dominierende Spezies wurde dabei *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) identifiziert, die neben den anderen Enterokokken zu den Äskulin-positiven Streptokokken gehören (PETERSSON-WOLFE et al., 2009). Nach experimenteller intramammärer Infektion treten in 88% der Fälle klinische Mastitiden auf, die sich vor allem in pathologischen Veränderungen der Sekrete, aber auch in Hypertrophien der Milchdrüsen und systemischen Krankheitsanzeichen zeigen (PETERSSON-WOLFE et al., 2009).

Intramammäre Infektionen mit *Trueperella pyogenes* (*T. pyogenes*) treten im Gegensatz zum Zeitraum ante partum während der Laktation nur sporadisch und dann oft infolge von Zitzenverletzungen auf. Beim Auftreten der Sommermastitis der Jungrinder und Färsen ist *T. pyogenes* sehr häufig als Erreger nachzuweisen (GRUNERT et al., 1996). Die Mastitiden treten in den meisten Fällen in einem fortgeschrittenen Trächtigkeitsstadium auf, Kalbinnen können aber auch zu einem früheren Zeitpunkt erkranken (HILLERTON et al., 1987). Betroffen ist in der

Regel einer der beiden vorderen Drüsenkomplexe. Diese sind im Gegensatz zu den hinteren Eutervierteln infolge ihrer Lokalisation vor Insekten, die als Vektoren agieren, weniger geschützt (HILLERTON et al., 1987).

Serratia marcescens (*S. marcescens*) wird unter den durch *Serratia* spp. verursachten Mastitiden am häufigsten nachgewiesen (TODHUNTER et al., 1991). Eine Infektion tritt vor allem während der Trockenstehzeit bei Tieren jeden Alters auf, in erster Linie erkranken jedoch ältere Kühe (SMITH et al., 1985; TODHUNTER et al., 1991). Mastitiden können sich in milder klinischer Form durch Schwellung des betroffenen Viertels und grobsinnlich erkennbaren Veränderungen des Sekrets wie Flockenbildung ohne systemische Krankheitsanzeichen äußern (BARNUM et al., 1958). Sie können aber auch subklinisch (TODHUNTER et al., 1991) oder chronisch verlaufen. Die häufig milde klinische Symptomatik, ausgelöst durch eine geringe Anzahl an Pathogenen, erschwert die Identifikation von *Serratia* spp. als Mastitiserreger (BARNUM et al., 1958).

Bacillus cereus (*B. cereus*) besiedelt primär gesunde Milchdrüsen zum Zeitpunkt der Kalbung oder der frühen Laktation. Die Symptomatik äußert sich innerhalb 18 Stunden post infectionem als akute, toxische und hämorrhagische Mastitis mit moderater Erhöhung der Körpertemperatur, fortschreitender gangränomatöser Veränderung des betroffenen Euterviertels (GLOOR, 1968; JASPER et al., 1972) und fibrotischer Induration (BROWN & SCHERER, 1957; JASPER et al., 1972; MERCK & BUROW, 1973).

1.4.3. Opportunistische Mastitiserreger

Pseudomonas spp. sind keine typischen Mastitiserreger. Eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) kann zum Beispiel durch Verwendung von kontaminiertem Wasser zur Euterreinigung (CURTIS, 1969) oder durch die intramammäre Applikation kontaminierter Langzeit-Antibiotika erfolgen (OSBORNE et al., 1981). Die Mehrzahl der Tiere erkrankt in den zuletzt genannten Fällen nach Ablauf der Trockenstehzeit unmittelbar post partum und häufig perakut (NICHOLLS et al., 1981; OSBORNE et al., 1981). Mastitiden, die durch kontaminiertes Wasser verursacht werden, treten während der Laktation auf

und können perakut, akut oder in wenigen Fällen subklinisch verlaufen (KIRK & BARTLETT, 1984; OLLIS & SCHOONDERWOERD, 1989). *Pseudomonas* spp. sind als Mastitiserreger äußerst therapieresistent (OSBORNE et al., 1981).

Hefen können als Mastitiserreger infolge der intramammären Applikation kontaminierter Antibiotika, der Verwendung unsteriler Spritzen und Kanülen oder infolge von Zitzenverletzungen auftreten (DWORECKA-KASZAK et al., 2012). Eine Infektion kann aber auch von der Euterhaut, von den Händen des Melkpersonals, der Melkmaschine, von Boden, Stroh oder Futter ausgehen (SEKER, 2010). Zu den Mastitiserregern gehören vor allem *Candida* spp., aber auch *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp., *Saccharomyces* spp., *Geotrichum* spp. und *Rhodotorula* spp. (LAGNEAU et al., 1996; KRUKOWSKI et al., 2001; DWORECKA-KASZAK et al., 2012). Die Symptome einer klinischen Mastitis sind anhaltendes Fieber, Schmerzen und Druckempfindlichkeit der Milchdrüse und der zugehörigen Lymphknoten (SINGH et al., 1997). Gleichzeitig mit den Hefen werden im Sekret der Milchdrüse häufig Bakterien nachgewiesen (DWORECKA-KASZAK et al., 2012).

Prototheca spp. sind chlorophylllose Algen (ARNOLD & AHEARN, 1972), ihr Vorkommen ist ubiquitär. Bei den Mastitiden, die durch Prototheken verursacht werden, handelt es sich um sporadisch auftretende akut bis subakut (AALBAEK et al., 1994) oder subklinisch (HODGES et al., 1985) verlaufende Erkrankungen. Da sie oft unerkannt bleiben, kann sich der Erreger in einer Herde rasch ausbreiten (COSTA et al., 1996) und in Großbeständen schwere Enzootien verursachen (FRANK et al., 1969; DION, 1982; SPALTON, 1985). Eine klinische Mastitis ist durch einen hochgradigen Rückgang der Milchproduktion (HODGES et al., 1985) und dem Auftreten weißer Flocken im Anfangsgemelk gekennzeichnet. Infolge eines granulomatösen Prozesses kann es zum vollständigen Verlust der Milchdrüse kommen (MCDONALD et al., 1984).

Nocardia spp. sind Saprophyten (STANFORD, 1983) und treten als Mastitiserreger häufig infolge der unsterilen Applikation antibiotischer Präparate, von Zitzenverletzungen oder der mangelhaften Reinigung der Zitzen vor dem Melken auf (DITCHFIELD et al., 1959). Bei einer Infektion während der Trockenstehzeit treten Mastitiden zu Beginn der Laktation in akuter Form durch

Vergrößerung und Fibrosierung der Milchdrüse, häufig in Zusammenhang mit einer Erhöhung der Körpertemperatur auf. Durch die Infektion der supramammären Lymphknoten kann eine systemische Nocardiose entstehen. Bei intramammären Infektionen während der Laktation entstehen chronische Mastitiden. In den erkrankten Eutervierteln kommt es dann zu einer Fibrosierung des Drüsengewebes und der Bildung abgekapselter Abszesse (BEAMAN & SUGAR, 1983).

2. Mastitis catarrhalis

Die katarrhalische Mastitis ist eine Entzündung des Milchdrüsenparenchyms und des Milchgangsystems, meist unter Beteiligung der Drüsen- und Zitzenzisternenschleimhaut, die mit seröser oder eitriger Exsudation einhergeht (GRUNERT et al., 1996). Sie kann akut, chronisch oder subklinisch verlaufen. Als Erreger gelten überwiegend grampositive Bakterien wie *Sc. agalactiae*, *Sc. dysgalactiae*, *Sc. uberis*, Enterokokken und *S. aureus* (WINTER & ZEHLE, 2009a), seltener Mikrokokken, Corynebakterien (*C. bovis*), gramnegative Keime und Hefen. In Anbetracht einer Inzidenz von über 90% unter den gesamten intramammären Infektionen und der damit verbundenen finanziellen Verluste stellen katarrhalische Mastitiden ein großes wirtschaftliches Problem dar (GRUNERT et al., 1996).

2.1. Symptomatik und klinische Diagnostik der Mastitis catarrhalis acuta

Akute katarrhalische Mastitiden treten in der Regel ohne oder mit geringgradigen Störungen des Allgemeinbefindens auf (SCHULZ, 1994b). Der erkrankte Drüsenkomplex ist höher temperiert, geringgradig gerötet und schmerzhaft. Meist wird nur der distale Bereich von einem mäßig ausgeprägten, entzündlichen Unterhautödem erfasst. Durch die eben noch verschiebbare Haut lassen sich die derben und geschwollenen Drüsenabschnitte palpatorisch erfassen (GRUNERT et al., 1996). Die Milchsekretion verringert sich bis auf ein Zehntel der ursprünglichen Menge. Das Sekret ist wässrig, bläulich und enthält Casein- oder Eiterflocken; der Milchcharakter bleibt erhalten (SCHULZ, 1994b).

Die klinische Diagnostik umfasst die adspektorische und palpatorische Untersuchung der Milchdrüse, die Sekretbeurteilung sowie die Beurteilung des

Allgemeinbefindens (HILLERTON & KLIEM, 2002). Dazu werden allgemeine klinische Parameter wie die Höhe der rektalen Körpertemperatur und Veränderungen in Verhalten und Futteraufnahme erhoben (WINTER & ZEHLE, 2009a).

2.2. Mikrobiologische Diagnostik

Durch die Entnahme von Viertelanfangsgemelks-Proben kann, zumindest mit geringer zeitlicher Verzögerung die eingeleitete Therapie überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden (KRÖMKER, 2007a). Die standardisierte mikrobiologische Untersuchung ist dabei unabdingbar für eine ausreichend sichere und vergleichbare Mastitisdiagnostik. Antiseptisch entnommene Milchproben werden durchmischt und mit Hilfe von Ösen auf Nährmedien ausgestrichen. Die Mehrzahl aller Mastitiserreger wächst auf Blutagar mit Rinder- oder Schafsblut (DVG, 2009). In einigen Fällen ist für die Isolation der Erreger eine Anreicherung nötig. Das Wachstum vorgeschädigter Mastitiserreger wird dann durch die Verwendung geeigneter Nährbouillons gefördert. Die Untersuchung erfolgt nach 24- bis 48-stündiger Inkubation. Hämolyse, morphologische und andere Eigenschaften lassen eine vorläufige Identifizierung zu. Anhand von Selektivmedien, Gram-Färbungen sowie ergänzenden biochemischen und serologischen Differenzierungen werden Bakterien eindeutig nachgewiesen und endgültig bestimmt (DVG, 2009).

2.3. *in-vitro*-Empfindlichkeitsbestimmung

Die *in-vitro*-Empfindlichkeitsbestimmung im Rahmen der bakteriologischen Diagnostik ist Teil einer erfolgreichen, zielgerichteten Mastitistherapie und trägt zur Vermeidung der Resistenzselektion bei (WINTER & ZEHLE, 2009b). Zur Anwendung kommen entweder der Agardiffusionstest oder das Reihenverdünnungsverfahren. Bei Erstgenanntem wird der Hemmhofdurchmesser auf einem festen Kulturmedium ermittelt, beim Reihenverdünnungsverfahren die minimale Hemmkonzentration (MHK) in flüssigen Nährmedien. Der so genannte E-Test® stellt die Kombination aus beiden Techniken dar. Mit ihm kann die MHK vor allem bei schwer anzüchtbaren Bakterien bestimmt werden. Als Methode der Wahl gilt die Ermittlung der MHK mittels Bouillon-Mikrodilution

nach den Vorgaben des Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI Standard M31-A2 [2002]) (DVG, 2009).

2.4. Therapie

In Abhängigkeit von der Ätiologie variiert der Heilungserfolg unter den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten einer Mastitis (ROBERSON et al., 2004). Eine konventionelle Therapie beruht dabei auf dem Einsatz von Antibiotika (SMITH, 2005). Die Elimination grampositiver Mastitiserreger ist primär von der Höhe der intramammären Antibiotika-Konzentration sowie der Therapiedauer abhängig (HILLERTON & KLIEM, 2002). Nach HILLERTON & KLIEM (2002) können die höchsten klinischen und bakteriologischen Heilungsraten bei der Behandlung von *Sc. uberis* – Mastitiden durch zweimal tägliche intramammäre Applikation eines Antibiotikums oder in Kombination mit einer einmal täglich systemisch zu verabreichenden Antibiose erzielt werden. Für die intramammäre Therapie wurde dabei eine Kombination aus Penethamat, Streptomycin, Framycetin und Prednisolon, für die intramuskuläre Therapie eine Kombination aus Procainpenicillin und Streptomycin verwendet (HILLERTON & KLIEM, 2002). Auch nach ROBERSON et al. (2004) werden Streptokokken am häufigsten durch die zweimal tägliche Applikation einer Antibiose (Amoxicillin) eliminiert. Durch die zusätzliche Injektion von Oxytocin sind bei einmal täglicher intramammärer Applikation einer Kombination aus Penethamat, Streptomycin, Framycetin und Prednisolon keine höheren Heilungsraten zu erzielen. Wird zusätzlich zu dieser intramammär zu verabreichenden Kombination aus Antibiose und Antiphlogese Oxytocin verabreicht, sind die Heilungsraten dagegen signifikant niedriger als bei alleiniger Antibiotika-Applikation (HILLERTON & KLIEM, 2002). Die alleinige Applikation von Oxytocin erbringt keine (HILLERTON & KLIEM, 2002), häufiges Ausmelken der erkrankten Viertel geringe bakteriologische Heilungserfolge (ROBERSON et al., 2004). Nach ROBERSON et al. (2004) ist bei coliformen Mastitiserregern der Anteil der bakteriologisch geheilten Euterviertel nicht behandelter Mastitiden größer als nach intramammärer Amoxicillin-Applikation oder häufigem Ausmelken. Weiteren Einfluss auf den Therapieerfolg haben Haltungsbedingungen, Hygienemaßnahmen und Erkrankungsstadium (HUBER, 1977).

Die Auswirkungen der Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums bei der Mastitistherapie werden unter Punkt II.3.2.1.4 beschrieben.

2.5. Faktoren der Beeinflussung des Therapieerfolgs

Verschiedene Faktoren beeinflussen die bakteriologische Heilung einer intramammären Infektion. Dazu zählen

- die Höhe der rektalen Körpertemperatur zu Therapiebeginn: Eine erhöhte rektale Körpertemperatur kann infolge gramnegativer Mastitiserreger oder einer verstärkten Immunreaktion sowie in einem frühen Erkrankungsstadium festzustellen sein (BRADLEY & GREEN, 2009).
- die Höhe des SCC: Dauer und Schweregrad einer Infektion beeinflussen den SCC ebenso wie ein erhöhter Bedarf an Immunzellen infolge deren eingeschränkter Funktion (BRADLEY & GREEN, 2009).
- die Anzahl erkrankter Euterviertel: Mit steigender Anzahl verringert sich der Heilungserfolg auf Tier- und Viertelebene (SOL et al., 1994; OSTERAS et al., 1999). Ausgehend von persistent infizierten Eutervierteln können benachbarte Drüsenkomplexe erkranken (ZADOKS et al., 2001).
- die Lokalisation der erkrankten Viertel: Bei den caudalen Eutervierteln ist das Infektionsrisiko größer. Der Therapieerfolg intramammärer Infektionen fällt dabei im Vergleich zu den cranialen Vierteln geringer aus (BARKEMA et al., 1997; BARKEMA et al., 1998).
- die Eigenschaften des Erregers: Mit *S. aureus* infizierte Drüsenkomplexe weisen im Vergleich zu allen anderen Mastitiserregern die geringsten bakteriologischen Heilungsraten auf (BRADLEY & GREEN, 2009). Das Pathogen ist aufgrund seiner Eigenschaften (MULLARKY et al., 2001; FOX et al., 2005; HENSEN et al., 2000) äußerst therapieresistent (SCHALLIBAUM et al., 1981; LAMMERS et al., 1999; VASUDEVAN et al., 2003; CUCARELLA et al., 2004).
- die Dauer der Erkrankung: Mit zunehmender Infektionsdauer sinkt die Wahrscheinlichkeit einer bakteriologischen Heilung (SOL et al., 1994, 1997).
- das Alter des erkrankten Tieres: Der Therapieerfolg intramammärer Infektionen ist bei älteren im Vergleich zu jüngeren Tieren geringer (ZIV & STORPER, 1985; PYORALA & PYORALA, 1998).

- der Umfang der colony-forming units in der Milchprobe: Eine hohe Zahl an Pathogenen vor Therapiebeginn wirkt sich negativ auf die Heilungsrate aus (DINGWELL et al., 2003; DELUYKER et al., 2005)
- die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums: Für die Mastitistherapie geeignete Antibiotika weisen aufgrund ihrer Wirkungsweise unterschiedliche Wirkungsspektren auf (HOU & POOLE, 1971; VAKULENKO & MOBASHERY, 2003; ARAKI et al., 1985).
- das Behandlungsregime: Eine längere Behandlungsdauer wirkt sich positiv auf den Therapieerfolg aus, während die Vorteile einer kombinierten parenteralen und intramammären Behandlung kontrovers diskutiert werden (OWENS et al., 1988; FRITON et al., 1998).
- die Jahreszeit: Die Heilungsraten intramammärer Infektionen sind bei niedriger Umgebungstemperatur bedeutend größer als bei höherer Temperatur (BRADLEY & GREEN, 2009).
- das Land, in dem sich das erkrankte Tier befindet: Erregerstämme und Managementsysteme variieren in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation (BRADLEY & GREEN, 2009).

Trächtigkeit, Milchleistung, Veränderungen der Sekretbeschaffenheit und Grad der Entzündungssymptomatik haben keinen Einfluss auf den Therapieerfolg (BRADLEY & GREEN, 2009).

2.5.1. Zusammenhänge zwischen klinischer Symptomatik und mikrobiologischer Heilung

Obwohl die bakteriologische Heilung nicht vom Ausmaß der klinischen Symptomatik einer akuten Mastitis beeinflusst wird (WAAGE, 1997; SOL et al., 2000), ist bei hochgradig vergrößerten und harten Eutervierteln ein längerer Heilungsprozess zu beobachten (PYORALA & SYVAJARVI, 1987). Mit dem Ausmaß palpierbarer chronischer Veränderungen des Drüsenparenchyms steigt jedoch das Risiko einer ausbleibenden mikrobiologischen Heilung. Es handelt sich bei diesen Veränderungen häufig um Folgeschäden eines wiederholten Mastitisgeschehens, die die Heilungsraten nach einer Therapie erheblich mindern (GUNDELACH et al., 2011). Bei einer palpierbaren Knotenbildung im Euter, wie beispielsweise nach *S. aureus* - Infektionen häufig zu beobachten, ist die bakteriologische Heilungsrate dementsprechend niedriger als bei weniger

ausgeprägten Veränderungen (BARKEMA et al., 2006). Selbst während der Trockenstehphase, während der die Selbstheilungsraten im Vergleich zur Laktation wesentlich höher sind (HALASA et al., 2009), ist das Selbstheilungspotential infolge pathologischer Veränderungen des Drüsenparenchyms begrenzt. Eine niedrigere mikrobiologische Heilungsrate und die ausbleibende Rückbildung der Entzündungssymptomatik in chronischen Fällen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer rezidivierenden Mastitis zu Beginn der Laktation (GUNDELACH et al., 2011).

2.5.2. Mikrobiologische / bakteriologische Heilung

Als mikrobiologisch bzw. bakteriologisch geheilt gelten Euterviertel, in deren Sekret nach Abschluss der Therapie keine Pathogene mehr nachzuweisen sind (BRADLEY & GREEN, 2009). Für die Feststellung der mikrobiologischen Heilung sind wiederholte Untersuchungen gemäß dem Goldstandard der International Dairy Federation (IDF) und der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG) erforderlich (IDF, 1981; DVG, 2009). Die Genauigkeit einer Einzeluntersuchung kann durch Wiederholungsuntersuchungen verbessert werden (DVG, 2009). Der Nachweis von potentiellen Mastitiserregern muss jedoch nicht zwingend auf einem fehlenden Behandlungserfolg basieren (BRADLEY & GREEN, 2009). So können in aseptisch gewonnenen Milchproben Strichkanalbesiedler wie *C. bovis* (PANKEY et al., 1985) nachgewiesen werden. Ein negativer Befund der mikrobiologischen Untersuchung muss zudem nicht unbedingt auf eine bakteriologische Heilung zurückzuführen sein (BRADLEY & GREEN, 2009). Abhängig von den Erregern erfolgt deren Ausscheidung mit dem Sekret der Milchdrüse nicht permanent (SEARS et al., 1990). Da Kontrolluntersuchungen außerdem in einem gewissen Abstand zur Behandlung durchgeführt werden, kann sich das betroffene Euterviertel reinfiziert haben. Weiterhin ist bei einigen Mastitiserregern ein Nachweis im Labor auf konventionelle Weise nicht (BRADLEY & GREEN, 2009) oder nur schwer und unter hohem Zeitaufwand möglich. So werden Mykoplasmen beispielsweise mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen (THOMAS et al., 2004; BASHIRUDDIN et al., 2005).

3. Pharmakologische Wirkstoffe in der Mastitistherapie

3.1. Antimikrobielle Wirkstoffe

3.1.1. Cefalexin

Cefalexin ist ein Cephalosporin der ersten Generation (GANIERE & DENUAULT, 2009). Sein Wirkungsspektrum erstreckt sich in erster Linie auf grampositive, aber auch auf gramnegative Bakterien (NIGHTINGALE et al., 1975). Bei physiologischem pH ist Cefalexin in Wasser hochgradig instabil. Es erreicht bei einem pH-Wert von 4,5, dem isoelektrischen Punkt, seine höchste Stabilität (GRIFFITH & BLACK, 1970).

3.1.1.1. Struktur

Die chemische Formel des Cefalexins lautet 7-(D- α -amino- α -phenyl-acetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsäure (WICK, 1967). Abbildung (Abb.) 1 zeigt die chemische Struktur.

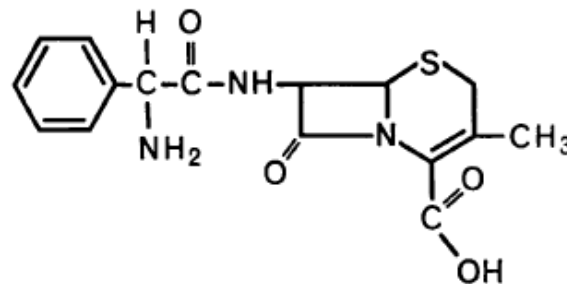


Abbildung 1: Chemische Struktur von Cefalexin (WICK, 1967)

3.1.1.2. Pharmakokinetik

Cefalexin weist einen pKa von 5,3 bzw. 7,8 auf. Der Anteil der nicht-ionisierten Fraktion liegt bei einem pH-Wert von 6,8 wie in Milch bei 36%, die Lipidlöslichkeit ist hoch. Diese letztgenannte Eigenschaft sowie die geringe Proteinbindungskapazität führen zu einer hohen Verteilungsrate in Milchdrüsen- und Blut (ZIV & SULMAN, 1975), wobei die Gewebekonzentration nach intramammärer Applikation mit zunehmendem Abstand von der Zitzenbasis geringfügig abnimmt (GOUTALIER et al., 2013). Cefalexin wird im Organismus nicht metabolisiert (KIRBY et al., 1971). Die Exkretion erfolgt in der ursprünglichen Form innerhalb kurzer Zeit zum größten

Teil über die Nieren durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Geringe Mengen werden über die Galle ausgeschieden (SULLIVAN et al., 1969).

3.1.1.3. Pharmakodynamik

Der bakterizide Wirkungsmechanismus des Cefalexins ist mit dem der β -Laktam-Antibiotika vergleichbar. Den Angriffspunkt innerhalb einer Zelle bildet das Peptidoglykan. Diese dünne Schicht eines biopolymeren Geflechts setzt sich aus langkettigen Polysacchariden und Peptid-Quervernetzungen zusammen. Es dient der Aufrechterhaltung der Zellmorphologie und dem Ausgleich des Turgordrucks (HOLTJE, 1998). Die Peptid-Quervernetzungen werden durch die Transpeptidase-Aktivität der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) gebildet. β -Laktam-Antibiotika binden sich kovalent an die PBPs und greifen in das letzte Stadium der Peptidoglykan-Synthese ein, indem sie die Bildung der Quervernetzungen verhindern (TIPPER & STROMINGER, 1965; WISE & PARK, 1965). Es können dabei verschiedene PBPs betroffen sein, die in Zellteilung, Elongation und Instandhaltung involviert sind (SPRATT, 1975). Die Hemmung der Bildung der Peptidoglykan-Quervernetzungen durch β -Laktam-Antibiotika in Verbindung mit einem fehlerhaft gesteuerten Zerfall der Zellwand resultieren in einer Akkumulation der Defekte an Peptidoglykanen und führen so letztendlich zur Zell-Lyse (CHUNG et al., 2009)

3.1.1.4. Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation

Das Wirkungsspektrum erstreckt sich u.a. auf Streptokokken, die meisten Staphylokokken inklusive Penicillin-resistenter Stämme und, bei moderater Sensibilität, gegen einige gramnegative Bakterien wie *Klebsiella* spp., *E. coli* und *Proteus mirabilis*. Die antimikrobielle Aktivität wird dabei nur geringgradig durch den pH-Wert der Umgebung beeinflusst, solange sich dieser im Bereich von 5,5 – 8,5 befindet (HOU & POOLE, 1971). Die Möglichkeiten der Resistenzentwicklung bei den β -Laktam-Antibiotika gelten auch für Cefalexin. Entweder allein oder in Kombination können folgende Wege zur Entwicklung klinisch relevanter Resistenzen führen (HEISIG, 2006):

- Reduktion der Antibiotika-Konzentration an der Zielstruktur durch eine Diffusionsbarriere in Form einer zweiten, äußeren Membran bei gramnegativen Bakterien,
- Produktion inaktivierender Enzyme (β -Laktamasen),
- Bildung modifizierter Zielstrukturen (Modifikation der PBPs).

3.1.1.5. Nebenwirkungen

Cephalosporine weisen im Allgemeinen ein geringes toxisches Potential auf. Unerwünschte Wirkungen zeigen sich in Form von allergischen Exanthenen der Haut, anaphylaktischen Reaktionen, immunologischen Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen, hämatologischen Effekten wie Eosinophilie und Neutropenie sowie reversiblen Störungen der Leberfunktion mit Anstieg der Transaminasen und der Alkalischen Phosphatase. Die genannten Effekte treten in der Regel in milder und nicht lebensbedrohlicher Form auf und sind mit Absetzen des Antiinfektivums reversibel (SENDZIK & STAHLMANN, 2006).

3.1.2. Kanamycin

Kanamycin ist ein wasserlösliches, basisches Antibiotikum, welches von *Streptomyces kanamyceticus* produziert wird und aus drei Komponenten, Kanamycin A, B und C besteht. Erstgenanntes bildet dabei den Hauptbestandteil (CRON et al., 1958; UMEZAWA, 1958).

3.1.2.1. Struktur

Die chemische Formel des Kanamycins lautet $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$ (CRON et al., 1958) oder 4-O-(6-Amino-6-Desoxy- α -D-Glucopyranosyl)-6-O-(3-Amino-3-Desoxy- α -D-Glucopyranosyl)-2-Desoxystreptamin (UMEZAWA & KOTO, 1966). Kanamycin besteht aus drei zyklischen Aminozuckern. Die Basis bildet ein 1,3-Diamino-4,5,6-Trihydroxycyclohexan (2-Desoxystreptamin), das über glykosidische Bindungen in α -Konfiguration an C4 und C6 mit 6-Amino-6-Desoxy-D-Glucose (6-D-Glucosamin) und 3-Amino-3-Desoxy-D-Glucose (3-D-Glucosamin) verknüpft ist (CRON et al., 1958; UMEZAWA, 1958; KOYAMA et al., 1968) (Abb. 2).

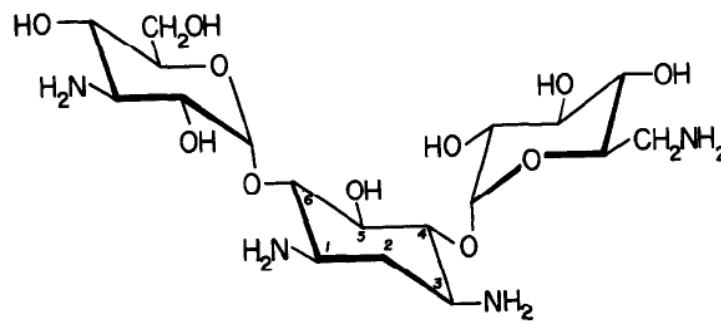


Abbildung 2: Chemische Struktur von Kanamycin (KOYAMA et al., 1968)

3.1.2.2. Pharmakokinetik

Kanamycin zählt zu den schwach lipid-löslichen basischen Antibiotika. Der pKa liegt bei 7,7, der Anteil der nicht-ionisierten Fraktion bei einem pH von 6,8 bei 11,2%. Das Ausmaß der Bindung an Milchdrüsengewebe ist groß. Im Gegensatz zu den basischen Antibiotika mit hoher Lipidlöslichkeit werden Aminoglykoside wie Kanamycin weitaus langsamer absorbiert (ZIV & SULMAN, 1975). Nach intramammärer Applikation erfolgt bei intakter Blut-Euter-Schranke kein Übertritt in die systemische Zirkulation (SWEENEY et al., 1996).

3.1.2.3. Pharmakodynamik

Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Bindung an die ribosomale 30s-Untereinheit, wobei über eine Interaktion mit Translokationsvorgängen die bakterielle Proteinsynthese gestört wird (SUZUKI et al., 1970; MAGNET & BLANCHARD, 2005). Durch die Wechselwirkung zwischen Ribosomen und mRNA entsteht im ersten Schritt der Proteinsynthese ein Initiationskomplex (NOMURA & LOWRY, 1967). Unter dem Einfluss von Kanamycin können sich die Ribosomen auf der Suche nach dem Initiations-Codon in der mRNA nicht in Bewegung setzen, sodass außer der Elongation der Peptidketten die Freisetzung der Ribosomen aus der mRNA nach Fertigstellung der Proteine verhindert wird (SUZUKI et al., 1970). Reaktionen auf Membranebene sind zudem für die bakterizide Wirkung der Aminoglykoside verantwortlich (DAVIS, 1987). Sie erhöhen in der Zellmembran die passive Permeabilität verschiedener Ionen wie K⁺, Rb⁺, Na⁺ oder H⁺. Dies führt zu einer vermehrten Aufnahme und irreversiblen Akkumulation des Antibiotikums im Zellinneren (DAVIS, 1987).

3.1.2.4. Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation

Das Wirkungsspektrum der Aminoglykoside umfasst eine Vielzahl gramnegativer Bakterien wie *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. und *Pseudomonas* spp. sowie *S. aureus* und einige Streptokokken. Eine Wirkung gegenüber *Bacteroides* spp., anderen anaeroben Mikroorganismen, *Streptococcus pneumoniae* und Enterokokken tritt nur bei Kombination mit synergistisch wirkenden Zellwand-aktiven Hemmstoffen wie β -Laktam-Antibiotika ein (VAKULENKO & MOBASHERY, 2003).

Für die Resistenzentwicklung bei den Aminoglykosiden gibt es verschiedene Angriffspunkte (MAGNET & BLANCHARD, 2005):

- unzureichende Antibiotika-Aufnahme und -Akkumulation in der Zelle,
- Modifikation der rRNA,
- Efflux des Antibiotikums sowie
- enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums.

Der Transportmechanismus zur Aufnahme der Aminoglykoside in die Zelle funktioniert nur unter aeroben Bedingungen, wobei auf der zytoplasmatischen Membran ein elektrisches Potential entsteht. Bei anaeroben (BRYAN et al., 1979) bzw. fakultativ anaeroben (MOELLERING, 1991) Bakterien fehlt bzw. fällt dieses zu gering aus, was die Ursache für deren Resistenz darstellt. Resistenzbildung erfolgt auch durch Beeinflussung des elektrischen Potentials infolge chromosomaler Mutation (MILLER et al., 1980). Natürliche Resistenzmechanismen einiger gramnegativer Bakterien zielen hingegen auf den möglichst raschen Efflux des Antibiotikums aus der Zelle ab (MOORE et al., 1999; ROSENBERG et al., 2000). Modifikationen am Wirkungsort der Aminoglykoside betreffen Mutationen an den ribosomalen Proteinen oder der 16S rRNA (SIGMUND et al., 1984) und die enzymatische Methylierung der rRNA (THOMPSON et al., 1985). Die häufigste Ursache einer Resistenzbildung liegt jedoch in den enzymatischen Modifikationen der Amino- oder Hydroxylgruppen der Aminoglykoside, die sich so nur noch unzureichend an Ribosomen binden können (LLANO-SOTELO et al., 2002). In Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren wie der Menge des vorhandenen Enzyms, seiner katalytischen Aktivität und der Art des Aminoglykosids unterscheiden sich die so entstandenen Resistenzen deutlich in ihrer Ausprägung bei verschiedenen Mikroorganismen und Erregerstämmen (VAKULENKO & MOBASHERY, 2003).

3.1.2.5. Nebenwirkungen

Kanamycin kann vor allem an Nieren, Innenohr und Nervensystem unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen (PINDELL, 1966). Die Nephrotoxizität betrifft primär die Tubuli, wobei sich die Veränderungen abhängig von der verabreichten Dosis in Form von diffuser Schwellung und Nekrose bis hin zu tubulärer Degeneration zeigen (TISCH et al., 1958). Die ersten erkennbaren Schäden im Innenohr sind am supranukleären, apikalen Teil der Sinneszellen auszumachen. Sie sind anhand des Verlusts von Sinneshaaren, die physiologischerweise in Form von Zilien und Mikrovilli die Sinneszellen überragen, und der Auflösung der kutikulären Membran zu erkennen. Auch verringert sich durch die Beeinflussung des Zellstoffwechsels die Anzahl an Mitochondrien und endoplasmatischen Retikula. Die degenerativen Veränderungen betreffen vor allem die äußeren Sinneszellen und weniger das innere sensorische System (FARKASHIDY et al., 1963). Kanamycin kann außerdem neuromuskuläre Blockaden auslösen (BRAZIL & CORRADO, 1957; PITTINGER et al., 1958; TIMMERMAN et al., 1959). Applikationsart und Geschwindigkeit von Absorption und Distribution entscheiden über den Grad der Ausprägung (PINDELL, 1966).

3.1.3. Kombination von Cefalexin und Kanamycin

Im Vergleich zu Cefalexin oder Kanamycin sind durch die Kombination dieser beiden Antibiotika infolge synergistischer Beziehungen schnellere Therapieerfolge zu erzielen (GANIERE & DENUAULT, 2009; MANEKE et al., 2011). Ubrolexin® ist eine zur intramammären Behandlung klinischer Mastitiden bei laktierenden Milchkühen zugelassene Suspension von Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH (Binger Str. 173, 55216 Ingelheim / Rhein). Ein Euterinjektor mit 10 g Suspension enthält 200 mg Cefalexin-Monohydrat und 100.000 I.E. Kanamycin-Monosulfat (BOEHRINGER, 2008b).

3.1.3.1. Pharmakokinetik

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation verändern sich die Konzentrationsverhältnisse von Cefalexin und Kanamycin im Euter. Zum Zeitpunkt der intramammären Applikation von 200 mg Cefalexin-Monohydrat in Kombination mit 100.000 I.E. Kanamycin-Monosulfat (Ubrolexin®, Boehringer

Ingelheim Vetmedica GmbH) liegt ein Konzentrationsverhältnis von 1,5:1 vor. Es beträgt drei Stunden post applicationem 1,25:1, nach sechs Stunden 1:2,3 und nach 12 Stunden 1:10 (PILLAR et al., 2009). Cefalexin gelangt dabei nach lokaler Anwendung über die größeren Milchgänge zu den Alveolen, penetriert das Gewebe und geht dann ins Blut über, sodass in der Milchdrüse innerhalb kurzer Zeit Höchstkonzentrationen erreicht werden. Bei gleichmäßiger Verteilung im Euter nimmt die Gewebekonzentration mit zunehmendem Abstand von der Zitzenbasis geringfügig ab (GOUTALIER et al., 2013). Die hohen Verteilungsraten in Milchdrüsengewebe und Blut ergeben sich dadurch, dass Cefalexin schwach sauer ist und über eine hohe Lipidlöslichkeit sowie eine geringe Proteinbindungskapazität verfügt (ZIV & SULMAN, 1975). Die vollständige Elimination erfolgt nach Passage der Blut-Euter-Schranke innerhalb von 24 Stunden auf renalem Weg (BROGARD et al., 1975).

Kanamycin wird langsamer absorbiert, sodass selbst 24 Stunden nach intramammärer Applikation von 100.000 I.E. Kanamycin-Monosulfat in Kombination mit 200 mg Cefalexin-Monohydrat (Ubrolexin®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) noch hohe Konzentrationen an Kanamycin im Gewebe der Milchdrüse nachzuweisen sind. In Verbindung mit der gleichmäßigen Verteilung deutet dies auf eine Akkumulation des Antibiotikums in der Milchdrüse hin. Der pKa-Wert ist mit 7,2 (GOUTALIER et al., 2013) bzw. 7,7 (ZIV & SULMAN, 1975) sehr hoch, weshalb Kanamycin in Milch größtenteils in ionisiertem Zustand vorliegt. Die große Proteinbindungskapazität verhindert eine rasche Elimination, sodass die Wirkstoffkonzentration über lange Zeit erhalten bleibt (GEHRING & SMITH, 2006).

3.1.3.2. Pharmakodynamik

Die Therapiedauer und der Zeitraum zwischen den Applikationen entscheiden über synergistische Effekte der Antibiotika-Kombination. Jeder Wirkstoff weist dabei eine spezifische, sequenzielle Aktivität auf (LORIAN & ERNST, 1988). β -Laktam-Antibiotika verändern die Permeabilität der Zellwand, wodurch die intrazelluläre Aufnahme der Aminoglykoside verbessert und der Zugang zu den Ribosomen als Angriffspunkt des Kanamycins erleichtert wird. Weder der bakterizide noch der synergistische Effekt werden dabei von einer Änderung der Konzentrationsverhältnisse beeinflusst (MANEKE et al., 2011).

Der sogenannte post-antibiotische Effekt (PAE) beruht auf einer lang anhaltenden Unterdrückung bakteriellen Wachstums nach kurzzeitiger antibiotischer Exposition (MOUTON et al., 2002). Bei fehlendem PAE ist eine häufigere Applikation nötig, wohingegen bei lang anhaltendem PAE der Abstand zwischen den Behandlungen ohne Einschränkung der Therapieeffizienz vergrößert werden kann (GUDMUNDSSON et al., 1990). Ein deutlicher Effekt ist bei *Sc. uberis*, *E. coli*, *S. aureus*, *Sc. dysgalactiae* und *Sc. agalactiae* zu verzeichnen. Bei *S. aureus*, *Sc. dysgalactiae* und *Sc. agalactiae* ist der PAE sogar ausgeprägter als bei höher konzentriertem und getrennt getestetem Cefalexin oder Kanamycin (BOEHRINGER, 2008a).

3.1.3.3. Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation

Das Wirkungsspektrum umfasst nicht nur im ursprünglichen Konzentrationsverhältnis von 1,5:1 die wichtigsten Mastitiserreger. Im Vergleich zum separaten Einsatz der Wirkstoffe sind infolge ihrer synergistischen Wirkungsweise niedrigere Konzentrationen für die Therapie von *Sc. uberis*, *S. aureus* und *E. coli* ausreichend (GANIERE & DENUAULT, 2009). Der Nachweis der schnellen und vollständigen Elimination gelingt unter verschiedenen Konzentrationsverhältnissen (MANEKE et al., 2011) ebenso für *Sc. agalactiae*, *Sc. dysgalactiae* und KNS (SILLEY et al., 2012). *E. coli*, *S. aureus* und *Sc. agalactiae* werden bei einem Konzentrationsverhältnis von 1,25:1 innerhalb von zwei bis vier Stunden, *Sc. uberis* und *Sc. dysgalactiae* bei einem Verhältnis von 1:2,3 innerhalb von 12 Stunden vollständig eliminiert. Bei einem Verhältnis von 1,5:1 und 1,25:1 wirken Cefalexin und Kanamycin gegen *E. coli*, *S. aureus* und *Sc. agalactiae* schnell und eher konzentrationsabhängig. Andere *Streptococcus* spp. werden zeitabhängig eliminiert (MANEKE et al., 2011).

3.1.3.4. Nebenwirkungen

Bei intramammärer Applikation von Cefalexin und Kanamycin sind keine teratogenen, foetotoxischen oder maternotoxischen Effekte bekannt (BOEHRINGER, 2008b).

3.1.4. Amoxicillin

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (LONG et al., 1971). Durch das Einführen von Aminoresten in die Benzylseitenkette umfasst das Wirkungsspektrum grampositive und gramnegative Bakterien (ROLINSON & STEVENS, 1961). Amoxisel-Trockensubstanz ist zur Behandlung der akuten Mastitis mit Störung des Allgemeinbefindens bei Rindern zugelassen. In 5 g Pulver sind 5000,0 mg Amoxicillin-Natrium enthalten. Durch das Verbringen in 46,5 ml Wasser für Injektionszwecke entsteht eine gebrauchsfertige Injektionslösung mit 100 mg Amoxicillin-Natrium/ml (SELECTAVET, 2009).

3.1.4.1. Struktur

Die chemische Formel des Amoxicillins lautet 6-(D- α -Amino-*p*-hydroxyphenylacetamido)-penicillansäure. Als *p*-Hydroxyderivat enthält es am α -Carbonatom eine OH-Gruppe (LONG et al., 1971). Die chemische Struktur wird in Abbildung 3 dargestellt.

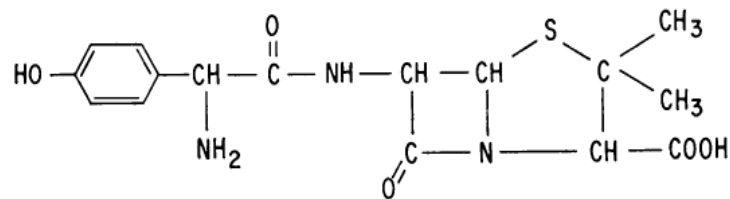


Abbildung 3: Chemische Struktur von Amoxicillin (BODEY & NANCE, 1972)

3.1.4.2. Pharmakokinetik

Nach intravenöser Applikation von Amoxicillin in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KGW) erreicht die Serumkonzentration 18,8 $\mu\text{g/ml}$. In den Sekreten LPS-induzierter Mastitiden beträgt die durchschnittliche Konzentration 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Dieser Wert stellt das 24-fache der Konzentration, die in gesunden Drüsenkomplexen erreicht wird (0,05 $\mu\text{g/ml}$), und 6,4% der Serumkonzentration dar. Bei einer natürlich auftretenden Mastitis sind ähnliche Werte in Serum und Sekret festzustellen. Die maximale Konzentration beträgt im Sekret eines erkrankten Euterviertels 1,3 $\mu\text{g/ml}$. Nach intramuskulärer Injektion von 7 mg/kg KGW liegt die maximale Serumkonzentration bei LPS-induzierten Mastitiden bei

1,1 µg/ml, die Konzentration in den Sekreten gesunder Viertel bei 0,02 µg/ml. In den Sekreten erkrankter Viertel beträgt die durchschnittliche Amoxicillin-Konzentration 0,52 µg/ml und damit ein 26-faches der Konzentration bei intakter Blut-Euter-Schranke (BLANCHFLOWER, 1983).

3.1.4.3. Pharmakodynamik

Da Amoxicillin zur Gruppe der β-Laktam-Antibiotika gehört (HOU & POOLE, 1971), wird die Pharmakodynamik in Kapitel II.3.1.1.3 beschrieben.

3.1.4.4. Klinische Wirksamkeit und Resistenzsituation

Amoxicillin eignet sich zur Bekämpfung verschiedener Mastitiserreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Corynebakterien und *E. coli* (ARAKI et al., 1985). Es wirkt in geringen Konzentrationen gegen grampositive Kokken mit Ausnahme Penicillin-resistenter Staphylokokken und gegen grampositive aerobe und anaerobe Bakterien. Zu den sensiblen gramnegativen Bakterien zählen u.a. *Proteus mirabilis*, *Pasteurella septica* sowie *Salmonella* spp. und *Shigella* spp. (SUTHERLAND et al., 1972). Gegen *E. coli* (BODEY & NANCE, 1972), *Pseudomonas aeruginosa*, Indol-positiven *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* und *Bacteroides fragilis* ist Amoxicillin nur eingeschränkt wirksam (SUTHERLAND et al., 1972; ROLINSON, 1973). Die MHK betragen für grampositive Bakterien 0,25 µg/ml bzw. µg/g, für gramnegative Erreger 8 µg/ml bzw. µg/g (WALLMANN et al., 2006).

3.1.4.5. Nebenwirkungen

Penicilline sind sehr häufig die Ursache von Arzneimittelallergien. Es können makulopapulöse Exantheme, urtikarielle Hautreaktionen, Fieber, Bronchospasmen, Vaskulitiden, die durch IgG und IgM vermittelte Serumkrankheit, lebensbedrohliche Zustände, Eosinophilien und interstitielle Nephritiden auftreten. Selbst nach Absetzen der Antibiose und rascher Elimination klingen die Nebenwirkungen oft erst nach ein bis zwei Wochen ab. Penicilline, deren Metaboliten und Spaltprodukten wirken als Haptene. Sie sind für die allergischen Reaktionen verantwortlich und werden erst durch kovalente

Bindungen an körpereigene Proteine zu Allergenen (SENDZIK & STAHLMANN, 2006)

3.2. Antiphlogistische Therapie

3.2.1. Meloxicam

Meloxicam gehört zur Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) und weist antiinflammatorische, antipyretische und analgetische Eigenschaften auf (ENGELHARDT et al., 1995). Meloxicam ist als Metacam® 20 mg/ml bei Rindern zur Behandlung der akuten Mastitis in Verbindung mit einer Antibiotikatherapie zugelassen (BOEHRINGER, 2011).

3.2.1.1. Struktur

Die empirische Formel von Meloxicam lautet $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, die chemische Struktur wird mit 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid angegeben (Abb. 4). Meloxicam hat einen pKa von 1,1 und 4,2, logP beträgt 2,47 und das molekulare Gewicht 351,4 g/mol (DAVIES & SKJODT, 1999).

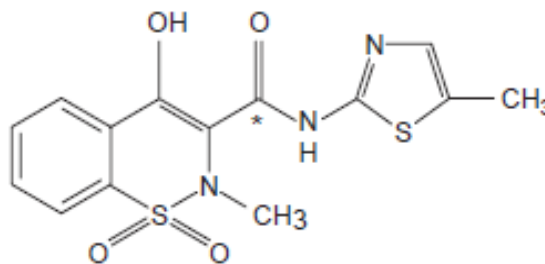


Abbildung 4: Chemische Struktur von Meloxicam (DAVIES & SKJODT, 1999)

3.2.1.2. Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion von 15 mg Meloxicam beträgt die durchschnittliche Plasmakonzentration C nach drei Minuten $2,99 \pm 0,75$ mg/l und ist damit höher als C_{max} bei intramuskulärer Applikation und gleicher Dosierung ($1,62 \pm 0,2$ mg/l) (NARJES et al., 1996). Es ist größtenteils an Plasmaproteine gebunden (99,4%). Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt nach intravenöser Applikation

0,2 l/kg (FLEISCHMANN et al., 2002). Meloxicam wird in der Leber durch das Zytochrom P450 tierartspezifisch zu verschiedenen pharmakologisch inaktiven Substanzen metabolisiert. Die Hauptmetaboliten entstehen durch Hydroxylierung und Oxidation der 5-methyl-Gruppe des Thiazolyl-Ringes und der oxidativen Spaltung des Benzothiazin-Ringes (CHESNE et al., 1998; DAVIES & SKJODT, 1999). Die Exkretion erfolgt großteils über Urogenital- (42,9%) und Verdauungstrakt (47,2%). Die Meloxicam-Konzentration beträgt im Urin nach 24 - 48 Stunden 0 - 0,2% und in Faeces nach 48 - 72 Stunden 1,4 - 1,5%. Innerhalb von 24 Stunden nach intravenöser Applikation werden über 5% der verabreichten Menge als Metaboliten ausgeschieden. Die Halbwertszeit $t^{1/2}$ im Plasma beträgt 13,7 Stunden. Die vollständige Exkretion erfolgt innerhalb von 6 Tagen (SCHMID et al., 1995; GATES et al., 2005).

3.2.1.3. Pharmakodynamik

Die antiinflammatorischen, analgetischen und antipyretischen Eigenschaften von Meloxicam beruhen auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) im Rahmen der Entzündungskaskade (ENGELHARDT et al., 1996). COX-2 katalysiert die Synthese von PGG₂ aus Arachidonsäure. Aus PGG₂ entsteht in einem weiteren Schritt PGH₂ und daraus PGE₂, PGF₂, PGI₂ und Thromboxan A₂ (MOSES & BERTONE, 2002). Die Hemmung der COX-2 verhindert die Bildung dieser Entzündungsmediatoren. Durch die schwache Selektivität für COX-2 beeinflusst Meloxicam die konstitutiv freigesetzte COX-1 nur gering (ENGELHARDT et al., 1996). Sie dient der Aufrechterhaltung der physiologischen Funktion von Gastrointestinaltrakt und Nieren sowie der Plättchenaggregation (MONCADA et al., 1976; WHITTLE et al., 1980).

3.2.1.4. Klinische Wirksamkeit

Durch die rechtzeitige Applikation von Meloxicam kann bei induzierten *E. coli* - Mastitiden die Ausprägung von Euterödemen und die Schmerzempfindlichkeit des Euters reduziert werden. Unabhängig von einer Antiphlogese kauen betroffene Kühe im Verlauf einer klinischen Mastitis anfangs seltener und später vermehrt wieder, sodass auch nach Meloxicam-Applikation kein Einfluss auf die Ruminations festgestellt werden kann (FITZPATRICK et al., 2013). Meloxicam

weist außerdem antipyretische Eigenschaften auf. Bei *E. coli* - Mastitiden steigen die Körpertemperaturen erkrankter Tiere ohne Meloxicam im Vergleich zu Tieren, denen das NSAID verabreicht wurde, schneller und höher an (FITZPATRICK et al., 2013). Bei erkrankten Tieren mit physiologischer Körpertemperatur ändert sich diese jedoch nach der Applikation des Antiphlogistikums nicht (ENGELHARDT et al., 1995). Hinsichtlich des Einflusses von Meloxicam auf den Verlauf des SCC im Sekret erbrachten zwei Studien unterschiedliche Ergebnisse. Nach der Studie von MCDOUGALL et al. (2009) ermöglicht Meloxicam in Verbindung mit einer antibiotischen Therapie bei natürlich auftretenden Mastitiden den schnelleren Rückgang zu physiologischen Zellgehalten der Sekrete. Bei induzierten *E. coli* - Mastitiden konnte dagegen dieser Effekt nicht erzielt werden (FITZPATRICK et al., 2013). Meloxicam senkt das Abgangsrisiko erkrankter Tiere, hat aber keinen Einfluss auf den Therapieerfolg (MCDOUGALL et al., 2009) und den Rückgang der Milchproduktion bei Mastitiden (MCDOUGALL et al., 2009; FITZPATRICK et al., 2013). Die antioxidativen Eigenschaften gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies sind stärker ausgeprägt als bei anderen NSAIDs, erreichen jedoch bei weitem nicht den Wirkungsgrad, der beim Einsatz potenter Antioxidantien zu erwarten wäre (VAN ANTWERPEN & NEVE, 2004).

3.2.1.5. Nebenwirkungen

Meloxicam weist das typische Nebenwirkungsspektrum von NSAIDs auf, das abhängig von verabreichter Dosis und Therapiedauer unterschiedlich stark ausgeprägt ist (GATES et al., 2005). In den Nieren können NSAIDs die Reninfreisetzung blockieren, indem sie die Exkretion von PGE₂ durch Hemmung der COX senken. Die Reduktion des renalen Blutflusses kann so zu einem akuten Nierenversagen führen (STICHTENOTH et al., 1998). Bezüglich der Auswirkungen auf das Myometrium bestehen keine Zusammenhänge zwischen der Hemmung der Prostaglandin-Synthese durch NSAIDs und der spontanen Kontraktilität beim Geburtsvorgang (SAWDY et al., 2003). Obwohl gastrointestinale Nebenwirkungen selten sind, können dosisabhängig gastrale Mucosa-Läsionen auftreten. Schäden an Duodenum und dem kranialen Teil des Jejunums kommen im Gegensatz zur Verwendung anderer NSAIDs relativ selten vor (ENGELHARDT et al., 1995). NSAIDs können außerdem durch eine

Hemmung der Proteoglykan-Synthese des Knorpels die Reparatur der beschädigten extrazellulären Matrix von Chondrozyten beeinträchtigen (BLOT et al., 2000). Mögliche Auswirkungen der selektiven COX-2-Hemmer auf das kardiovaskuläre System durch vermehrte Thrombosenbildung ergeben sich durch den selektiven Rückgang der Prostazyklin (PGI_2) - Synthese ohne gleichzeitige Hemmung des für die Plättchenaggregation erforderlichen Thromboxan B_2 (PITT et al., 2002). Generell sind Antiphlogistika wie Meloxicam, die sich durch eine Langzeitwirkung und längere Applikationsintervalle auszeichnen, deutlich besser verträglich als NSAIDs mit kürzerer Wirkungsdauer (GATES et al., 2005).

4. Veränderung des somatischen Zellgehalts im Sekret der Milchdrüse unter physiologischen und pathologischen Bedingungen

Unter physiologischen Bedingungen enthält das Sekret der Milchdrüse zwischen 20.000 und 100.000 Zellen/ml (SCHEPERS et al., 1997). Mit einem Anteil von 60% überwiegen Makrophagen, der Anteil von Lymphozyten, PMN und Epithelzellen beträgt 28%, 10% und 2% (KELLY et al., 2000). Der SCC ändert sich in Abhängigkeit von Laktationsnummer und Laktationsstadium. Er ist in der ersten Laktation am niedrigsten, sinkt im Verlauf einer Laktation in den ersten zwei Monaten kontinuierlich, erreicht zwischen dem 40. und 80. Tag post partum sein Minimum und steigt bis zum neunten Monat wieder an (SCHEPERS et al., 1997; CERON-MUNOZ et al., 2002). Bei älteren Tieren und am Ende einer Laktation nimmt der SCC aufgrund höherer Infektionsraten und bestehender Schädigungen der Milchdrüse durch vorhergehende Mastitiden zu (BARTLETT et al., 1990). Auch Stress und Jahreszeit beeinflussen den SCC. So können bei hoher Umgebungstemperatur erhöhte Zellgehalte im Sekret nachgewiesen werden (WEGNER et al., 1976; GREEN et al., 2006).

Die Effizienz einer Immunreaktion verringert sich bei niedrigem physiologischen SCC (WELLNITZ et al., 2010), sodass die Inzidenz klinischer Mastitiden steigt (PEELER et al., 2003). Pathogene führen bei intramammären Infektionen zur Freisetzung von verschiedenen Entzündungsmediatoren (KEHRLI & SHUSTER, 1994). Zu den wichtigsten zählen Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 und IL-6 (DINARELLO, 2000; HEINRICH et al., 2003), die erregerabhängig unterschiedlich schnell synthetisiert werden (GUNTHER et al., 2011). Sie bewirken die transendotheliale Migration der Leukozyten (COUSSENS &

WERB, 2002), sodass bereits im frühen Stadium einer Infektion PMN in Sekret und Parenchym (PAAPE et al., 1981; SORDILLO et al., 1989) mit einem Anteil von über 90% dominieren (SAAD & OSTENSSON, 1990). Während sich vor allem frisch migrierte PMN aktiv an der Phagozytose beteiligen, bewirkt die fortwährende Exposition gegenüber bestimmten Milchhaltsstoffen wie Fett und Kasein durch eine Modifikation der Morphologie eine reduzierte Phagozytose-Aktivität. Die Lebensdauer der PMN ist infolge Apoptose begrenzt. Makrophagen phagozytieren die apoptotischen PMN und minimieren dadurch die Freisetzung ihrer granulären Bestandteile (PAAPE et al., 2003).

5. Akute-Phase-Reaktion

Die Akute-Phase-Reaktion (APR) stellt die am frühesten auftretende humorale, unspezifische Antwort des Organismus auf eine Störung der Homöostase dar und kann durch Infektionen, immunologische Vorgänge, Traumata, Verbrennungen, Tumorwachstum und andere pathologische Prozesse ausgelöst werden (HEINRICH et al., 1990; BAUMANN & GAULDIE, 1994). Infolge einer lokalen Reaktion am Ort der Gewebeschädigung treten Plättchenaggregation und Koagulation, Dilatation und Erhöhung der Permeabilität von Gefäßen sowie Akkumulation und Aktivierung von Granulozyten und mononukleären Zellen auf. Diese setzen zusätzlich zu aktivierten Fibroblasten und Epithelzellen Zytokine frei. Die Mediatoren setzen systemische Reaktionen in Gang, die sich durch Fieber, Leukozytose, Zunahme der Erythrozytensedimentationsrate und der ACTH- und Glucocorticoidsekretion, die Aktivierung des Komplementsystems und der Gerinnungskaskade, Abnahme der Serumkonzentrationen an Eisen und Zink, eine negative Stickstoffbilanz sowie eine Konzentrationsänderung der Akute-Phase-Proteine auszeichnen (HEINRICH et al., 1990; STEEL & WHITEHEAD, 1994).

5.1. Reaktion

Als Auslöser der APR gelten primär gewebständige Makrophagen oder Monozyten, die u.a. durch Bakterien, Lipopolysaccharide, Viren und IL-1 (HEINRICH et al., 1990; PETERSEN et al., 2004), aber auch indirekt über Mastzelldegranulation oder Plättchenaggregation aktiviert werden (BAUMANN

& GAULDIE, 1994). Aktivierte Makrophagen setzen Mediatoren frei, die abhängig von der induzierten Synthese der jeweiligen Akute-Phase-Proteine in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt werden (MOSHAGE, 1997). Zu den Zytokinen vom Typ IL-1 zählen IL-1 und TNF- α , zu den Zytokinen vom Typ IL-6 u.a. IL-6. Sie agieren durch Rezeptoren auf der Membran von Hepatozyten (PETERSEN et al., 2004). Vor allem die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α setzen dabei die Reaktionskaskade in Gang (STEEL & WHITEHEAD, 1994). IL-1 und TNF- α bewirken die zusätzliche Synthese von IL-6 in Fibroblasten, Endothelzellen und Keratinozyten (HEINRICH et al., 1990). IL-1, IL-6 und TNF- α bewirken die Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse. In den Nebennieren steigt dadurch die Sekretion von Glucocorticoiden, die die Synthese der Akute-Phase-Proteine durch die Zytokine in den Hepatozyten fördern und zugleich die weitere Synthese der Zytokine hemmen (HEINRICH et al., 1990). Durch die Freisetzung chemotaktisch aktiver Mediatoren kommt es lokal zum Einstrom von Leukozyten (STEEL & WHITEHEAD, 1994). Im Endothel bewirken Mediatoren die Dilatation und vermehrte Permeabilität von Gefäßen, v.a. an den postkapillaren Venolen. Dies führt zu Ödemen und der Migration von Erythrozyten ins Gewebe (BAUMANN & GAULDIE, 1994).

5.2. Akute-Phase-Proteine

Die Aufgabe der Akute-Phase-Proteine (APP) ist die Wiederherstellung der Homöostase. Dies erfolgt z.B. durch die Bindung von schädlichen Molekülen und zerstörtem Gewebe, dem Schutz des Organismus vor weiterer Schädigung und der Inaktivierung und Elimination von Pathogenen (BAUMANN & GAULDIE, 1994; MOSHAGE, 1997). Es werden je nach Zu- oder Abnahme der Serumkonzentrationen positive und negative APP unterschieden (ECKERSALL & CONNER, 1988). Zur erstgenannten Gruppe gehören u.a. C-reaktives Protein (CRP), Serumamyloid A (SAA) und Haptoglobin (KENT, 1992). Albumin gehört u.a. zu den negativen APP, deren Konzentration abnimmt (MOSHAGE, 1997; PETERSEN et al., 2004), da die Wiederherstellung der Homöostase von der Leber die Synthese anderer Proteine erfordert (ECKERSALL & CONNER, 1988). Weiterhin können APP vom Typ 1 wie z.B. SAA und CRP, sowie APP vom Typ 2 wie α 1-Antichymotrypsin und α 1-Antitrypsin unterschieden werden (MOSHAGE, 1997). Der Zeitraum von Synthese und Elimination unterscheidet

sich zwischen den APP (KENT, 1992). Die Serumkonzentrationen von SAA und CRP steigen zum Beispiel innerhalb von vier Stunden an und sinken innerhalb kurzer Zeit wieder auf Basiswerte. Die maximale Serumkonzentration von Haptoglobin wird dagegen erst nach 24 - 48 Stunden erreicht und kann bis zu zwei Wochen erhöht sein. Die Haptoglobin-Konzentration nimmt dann infolge der Beseitigung des auslösenden Prozesses ab, wenn die APR nicht durch Feedback-Mechanismen innerhalb von 4 bis 7 Tagen beim Ausbleiben weiterer pathologischer Vorgänge von selbst beendet wird (PETERSEN et al., 2004).

5.3. Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) ist ein α_2 -Globulin, welches aus zwei α - und zwei β -Ketten besteht, die über eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft sind (DOBRYSYCKA, 1997). Bovines Hp besteht aus Monomeren von 16 bis 23 kDa (α -Ketten) und 35 bis 40 kDa (β -Ketten) und kommt in Verbindung mit Albumin als Polymer mit einem Molekulargewicht von über 1000 kDa im Serum vor (PETERSEN et al., 2004). Unter physiologischen Bedingungen ist Hp in Serum und Milch nicht oder nur in geringen Mengen nachzuweisen (NIELSEN et al., 2004). Seine wichtigste Funktion ist die Vermeidung des Verlustes von Eisen durch die Bildung stabiler Komplexe mit freiem Hämoglobin in Blut (ECKERSALL & CONNER, 1988; DOBRYSYCKA, 1997). Da das Wachstum von Bakterien nur auf eisenhaltigen Nährböden möglich ist, wirkt es zudem bakteriostatisch (EATON et al., 1982). Die gebildeten Komplexe gelangen durch das retikuloendotheliale System zur Leber (ECKERSALL & CONNER, 1988), wo sie von Kupffer'schen Sternzellen metabolisiert werden. Solange die vaskuläre Bindungskapazität von Hp nicht gesättigt ist, findet keine renale Exkretion von Hämoglobin statt. Hp wird weiterhin im Lipid-Stoffwechsel und als Immunmodulator benötigt (PETERSEN et al., 2004). Bei Wiederkäuern ist Hp eines der wichtigsten APP (KENT, 1992). Die Konzentration steigt im Serum bei natürlich auftretenden und induzierten Mastitiden innerhalb weniger Stunden an (CONNER et al., 1986; HIRVONEN et al., 1996; SALONEN et al., 1996). Der Nachweis des Anstiegs ist in Milch nach drei Stunden und im Serum nach neun Stunden möglich (HISS et al., 2004). Hp wird folglich nicht nur in der Leber, sondern auch in der Milchdrüse synthetisiert (HISS et al., 2004; THIELEN et al., 2007). Bei einer Mastitis ist die Höhe der Konzentration im Sekret von

verschiedenen Faktoren abhängig. Generell führen ein hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden, gramnegative Mastitiserreger, hohe Außentemperaturen und ein fortgeschrittenes Laktationsstadium zu höheren Hp-Gehalten als milde systemische Symptome, grampositive Bakterien, das Auftreten der Erkrankung in den Wintermonaten oder in der frühen Laktation (WENZ et al., 2010).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1. Versuchsbetriebe

Die Untersuchungen wurden nach telefonischer Mitteilung des Mastitisgeschehens durch den Landwirt auf freiwilliger Basis an 23 Milchviehbetrieben durchgeführt, die entweder im Rahmen des Ambulanzbetriebes von der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München (Sonnenstr. 16, 85764 Oberschleißheim) oder von einer Tierarztpraxis im oberbayerischen Raum betreut wurden. Die Anzahl der Milchkühe auf diesen Betrieben betrug durchschnittlich 50 Tiere, wobei auf dem kleinsten Betrieb 15 und auf dem größten Betrieb 95 Kühe gehalten wurden.

1.2. Tiergut

Der Versuchspool bestand aus 81 Milchkühen, die an akuter katarrhalischer Mastitis erkrankt waren. 58 Tiere gehörten der Rasse Deutsches Fleckvieh (FV) an, 15 der Rasse Braunvieh (BV), zwei der Rasse Deutsche Holsteins Farbrichtung Schwarzbunt (SB) und ein Tier der Rasse Deutsche Holsteins Farbrichtung Rotbunt (RB). Bei fünf Tieren handelte es sich um Kreuzungen von FV x SB (3), BV x Murnau-Werdenfelser (MW) (1) und FV x RB (1). Die Zahlen in Klammern geben die Anzahlen der Tiere an. Die Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Erkrankung in der ersten bis achten Laktation. Die Mastitiden traten in einem Zeitraum von drei bis 417 Tagen post partum auf.

2. Methoden

2.1. Tierversuchsanzeige

Die Feldstudie wurde bei der Regierung von Oberbayern angezeigt und hat das Aktenzeichen 55.2.1.54-2532.4-18-12 erhalten.

2.2. Einschlusskriterien

Als Voraussetzung für die Aufnahme erkrankter Tiere in die Studie musste es sich in den ausgewählten Fällen um Neuerkrankungen und klinische Mastitiden handeln. Andernfalls erfolgte der Ausschluss und eine der lokalen und systemischen Symptomatik des betroffenen Tieres angemessene Therapie. Für die weitere Überprüfung der Aufnahme in die bzw. des Ausschlusses aus der Studie wurde der folgende Entscheidungsbaum (Abb. 5) in Anlehnung an ROBERSON (2003) konstruiert.

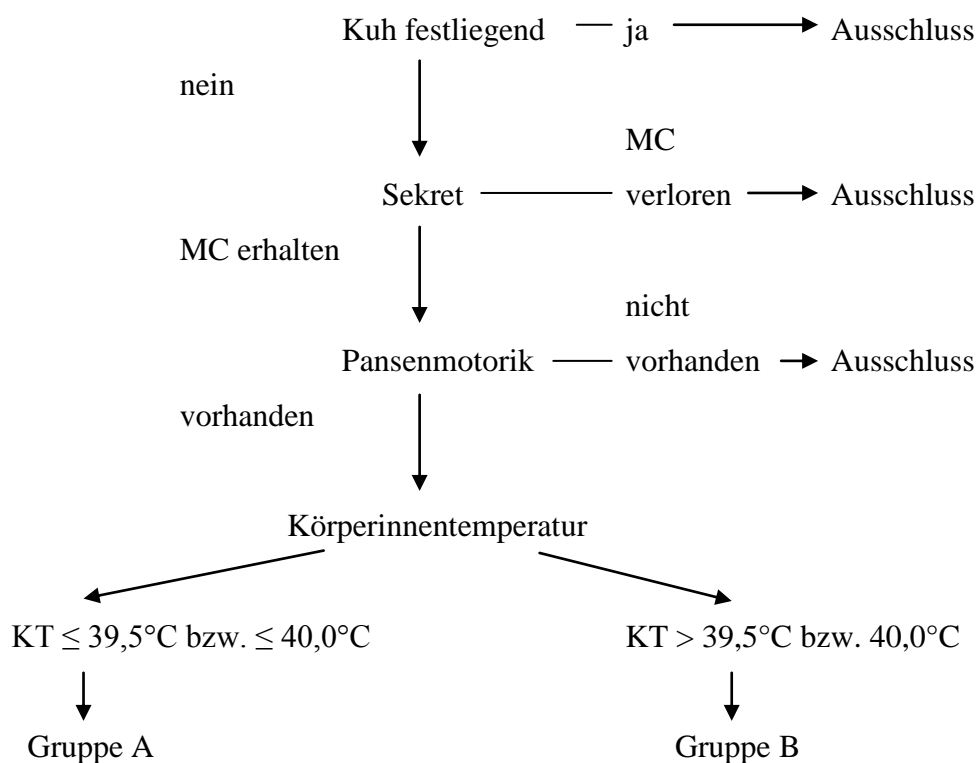


Abbildung 5: Entscheidungsbaum für Aufnahme in bzw. Ausschluss aus der Studie und Einteilung in Behandlungsgruppen (MC = Milchcharakter, KT = Körperinnentemperatur)

Die rektale Körperinnentemperatur (KT) wurde in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur (UT) bewertet. Bei einer $UT \leq 24^{\circ}\text{C}$ galt eine $KT \leq 39,5^{\circ}\text{C}$ als physiologisch. Bei einer $UT > 24^{\circ}\text{C}$ wurde der Bereich der physiologischen KT bis einschließlich $40,0^{\circ}\text{C}$ erweitert. Zur genauen Bestimmung der Umgebungstemperatur wurde ein geeichtes Thermometer verwendet.

2.3. Behandlungsgruppen

Nach der Aufnahme der Tiere in die Studie gemäß den Kriterien des Entscheidungsbaums und der Einteilung in Gruppe A oder B erfolgte eine weitere Unterteilung von Gruppe A in A1 und A2, welche im Weiteren als Meloxicam- (A2) und Kontrollgruppe (A1) bezeichnet werden. Die Zuteilung erfolgte analog der Reihenfolge des Auftretens der Mastitiden. Die Therapie wurde entsprechend den nachstehend aufgeführten Standardbehandlungsprotokollen durchgeführt (Abb. 6).

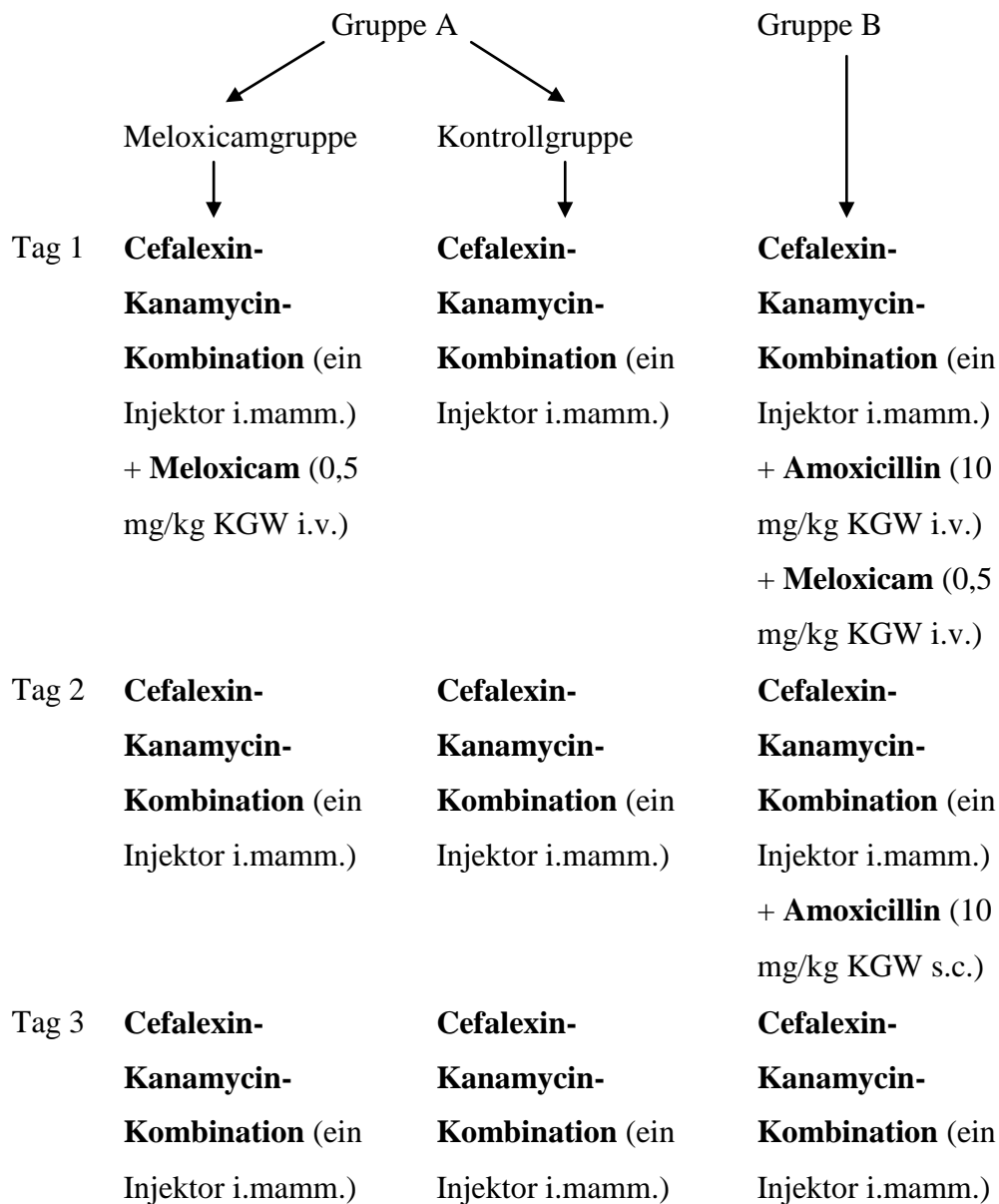


Abbildung 6: Standardbehandlungsprotokolle der verschiedenen Behandlungsgruppen (i.mamm. = intramammar, i.v. = intravenös, s.c. = subkutan, KGW = Körpergewicht)

Allen ausgewählten Probanden wurde an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils ein Injektor der Cefalexin-Kanamycin-Kombination intramammär appliziert. Ein Euterinjektor mit 10 g (12 ml) enthält 200 mg Cefalexin (als Monohydrat) und 100.000 I.E. Kanamycin (als Monosulfat) (BOEHRINGER, 2008b). In Gruppe A erhielten gerade Probandennummern der Meloxicamgruppe zu Beginn der Therapie außerdem einmalig Meloxicam in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KGW, entsprechend 2,5 ml/100 kg KGW (BOEHRINGER, 2011). Die Injektion erfolgte in die Vena jugularis. Tiere mit ungerader Probandennummer, die der Kontrollgruppe zugeteilt worden waren, erhielten dagegen keine Antiphlogese. Probanden der Gruppe B wurde außer der intramammär zu verabreichenden Cefalexin-Kanamycin-Kombination Amoxicillin in einer Dosierung von 10 mg Amoxicillin-Natrium/kg KGW, entsprechend 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung pro 10 kg KGW verabreicht (SELECTAVET, 2009). Die erste Injektion wurde intravenös in die Vena jugularis, die zweite subkutan appliziert. Zudem erhielten Probanden der Gruppe B einmalig Meloxicam in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KGW, entsprechend 2,5 ml/100 kg KGW (BOEHRINGER, 2011). Auch diese Injektion erfolgte in die Vena jugularis. Die Applikation der Medikamente wurde am Tag der Erstuntersuchung vom hinzugerufenen Tierarzt, die Behandlungen an den folgenden Tagen nach entsprechender Einweisung vom Landwirt vorgenommen.

2.4. Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste die Erhebung von ausgewählten Parametern der Allgemeinuntersuchung, die adspektorische und palpatorische Untersuchung des Euters, die sensorische Sekretbeurteilung sowie die Beurteilung des Sekrets mittels California-Mastitis-Test. Die Befunderhebungen wurden von der Doktorandin und den diensthabenden Tierärzten durchgeführt. Die Herdenbeurteilungen fanden nach der letzten Untersuchung der Probanden statt.

2.4.1. Erhebung und Beurteilung allgemeiner klinischer Parameter

Rektale Körpertemperatur, Futteraufnahme, Verhalten, Körperhaltung, Ohrspiel, Atem- und Herzfrequenz, Anzahl der Pansenkontraktionen in zwei

Minuten, Dehydrationsstatus, Zeichnung der Episkleralgefäße und Farbe der Schleimhaut wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt dokumentiert.

2.4.2. Erhebung und Beurteilung von klinischen Parametern am Euter

2.4.2.1. Adspektion

Bei der Adspektion des Euters wurden Größe, Sitz und Form des Gesamteuters, seiner einzelnen Viertel und der Zitzen schräg von vorn, von der Seite und von hinten vergleichend geprüft (GRUNERT, 1990b). Der erkrankte Drüsenkomplex wurde im Vergleich zu den klinisch unauffälligen Vierteln beurteilt. Von Bedeutung waren dabei vor allem Abweichungen in der Größe.

2.4.2.2. Palpation

Bei der manuellen Euterpalpation wurde auf die Körnung des Drüsenparenchyms, Knotenbildung, diffuse Verhärtungen, Schwellungen und Schmerzhaftigkeit geachtet. Die Modifikation des von GRUNERT (1990c) genannten achteiligen Schlüssels zur Dokumentation der Euterpalpationsbefunde erfolgte zur Objektivierung der Befunderhebung in drei Abstufungen:

- feinkörnig, weich;
- grobkörnig, derb;
- grobknotig und / oder verhärtet und / oder vermehrt warm und / oder schmerzhaft.

2.4.2.3. Beurteilung des Eutersekrets

2.4.2.3.1. Sensorische Beurteilung

Für die sensorische Beurteilung des Sekrets wurden einige Milchstrahlen aus jedem Drüsenkomplex in eine schwarze Vierfelderschale gemolken und so die Beschaffenheit nach folgendem modifiziertem Schema (GRUNERT, 1990a) beurteilt und dokumentiert:

- Sekret grobsinnlich unverändert;
- MC erhalten, wässrige Konsistenz, ohne Flocken;
- MC erhalten, wässrige Konsistenz mit feinen Flocken;

- MC erhalten, einige grobe Flocken;
- MC erhalten, viele grobe Flocken, z.T. Flockenkonglomerate;
- MC weitgehend verloren, vorwiegend Flocken;
- MC völlig aufgehoben; statt dessen Eiter, Blut, Serum oder Fibrinflocken.

2.4.2.3.2. California-Mastitis-Test

Im Anschluss an die sensorische Beurteilung des Sekrets wurde der California-Mastitis-Test (CMT) oder Schalm-Mastitis-Test durchgeführt. Folgende Beurteilungen waren beim Ablesen der Testreaktion möglich (BARNUM & NEWBOULD, 1961):

- - negativ: Die Probe bleibt flüssig und zeigt keine Anzeichen einer Konsistenzänderung oder Schlierenbildung (< 200.000 Zellen/ml Sekret).
- + leicht positiv: Beim Kippen der Vierfelderschale tritt eine leichte Schlierenbildung auf, keine Tendenz zur Gelbildung vorhanden (200.000 - 800.000 Zellen/ml Sekret).
- ++ deutlich positiv: Das Probenmaterial verdickt sich augenblicklich, strebt bei kreisenden Bewegungen der Vierfelderschale zur Mitte und verteilt sich im Ruhezustand wieder, geringgradige Gelbildung (800.000 - 1.500.000 Zellen/ml Sekret).
- +++ stark positiv: Gelbildung mit konvexer Oberfläche, keine Verteilung nach Beendigung der Bewegung (> 1.500.000 Zellen/ml Sekret).

2.5. Behandlungsregime

Alle Tiere erhielten nach abgeschlossener Untersuchung eine intramammäre Antibiose in Form einer Cefalexin-Kanamycin-Kombination (Ubrolexin®), deren Applikation zweimal im Abstand von jeweils 24 Stunden fortgesetzt wurde. Geraden Probandennummern der Meloxicamgruppe wurde zum Zeitpunkt 1 Meloxicam intravenös injiziert, ungerade Probandennummern der Kontrollgruppe erhielten keine Antiphlogese. Den Probanden mit erhöhter Körpertemperatur

wurde Meloxicam (Metacam® 20g/ml) und Amoxicillin (Amoxisel-Trockensubstanz 100g/ml) intravenös appliziert. Die Nachbehandlung beinhaltete bei diesen Probanden außer der zweimaligen intramammären Applikation der Antibiotika-Kombination die subkutane Injektion von Amoxicillin 24 Stunden nach Beginn der Therapie (siehe Kapitel III.2.3.).

2.6. Versuchszeiträume und Untersuchungsintervalle

Die Untersuchungen zu dieser Studie wurden in einem Zeitraum von Juni 2012 bis Mai 2013 durchgeführt. Die Untersuchung zum Zeitpunkt 1 erfolgte am Tag der telefonischen Benachrichtigung durch den Landwirt. Es folgten drei Nachuntersuchungen nach 7 (Zeitpunkt 2), 14 (Zeitpunkt 3) und 21 Tagen (Zeitpunkt 4). Mastitiden, die am Samstag bzw. Sonntag aufgetreten waren, wurden am Freitag bzw. Montag nachuntersucht.

2.7. Dokumentation des Krankheitsverlaufs

Für die Dokumentation der zu erhebenden Parameter wurden bei den Untersuchungen zum Zeitpunkt 1 sowie 2, 3 und 4 Befundbögen verwendet (siehe Anhang 1, 2, 3 und 4).

2.8. Probenentnahme

Jede Untersuchung war mit der sterilen Entnahme von Sekretproben aus allen vier Eutervierteln verbunden (DVG, 2009). Die Anzahl der zu entnehmenden Proben war vom Untersuchungszeitpunkt abhängig. Bei der Untersuchung zum Zeitpunkt 1 wurden zwei Proben aus jedem Drüsenkomplex für die mikrobiologische Untersuchung und die *in-vitro*-Empfindlichkeitstestung sowie für die Bestimmung von Haptoglobin entnommen. Bei den folgenden Untersuchungen war außer diesen beiden Proben eine weitere Sekretprobe für die Bestimmung der Milchinhaltsstoffe zu gewinnen.

2.9. Probentransport und Lagerung

Für die Probenahme zur Bestimmung der Milchinhaltsstoffe wurden Milchprobenflaschen (Typ 6845-xx; BARTEC GmbH, Schulstraße 30, 94239

Gotteszell) verwendet, die vom Milchprüfing (MPR) Bayern e.V. (Hochstatt 2, 85283 Wolnzach) bereitgestellt worden waren. Sie enthielten das Konservierungsmittel Acidiol und wurden vor und nach Verwendung kühl gelagert. Milchproben aus der Ambulanz gelangten über das Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim der Tierärztlichen Fakultät der LMU München und die Molkerei Weihenstephan, Freising, zum MPR, während Proben aus Praxisbetrieben von der Molkerei Karwendel Werke Huber, Buchloe, transportiert wurden. In Form versandfertiger Testkits gelangten die Milchproben für mikrobiologische Untersuchungen und *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen zum Tiergesundheitsdienst (TGD) Bayern e.V. (Senator-Gerauer-Str. 23, 85586 Poing). Sie waren mit einem Konservierungsmittel auf Borsäurebasis versehen. Für die Probenentnahme zur Haptoglobin-Bestimmung wurden sterile Röhrchen (13 ml, 95 x 16,8 mm) der Firma Sarstedt AG & Co. (Sarstedtstraße, 51582 Nümbrecht) verwendet, die nach der Milchprobengewinnung bis zum Vorliegen der gesamten Proben bei -20°C gelagert wurden.

2.10. Untersuchung des Eutersekrets

2.10.1. Mikrobiologische Untersuchung

Die mikrobiologischen Untersuchungen der Viertelgemelksproben oblagen dem Labor des Eutergesundheitsdienstes (EGD) in Grub, das dem TGD Bayern e.V., Poing, angegliedert ist. Die Durchführung erfolgte gemäß der verbindlichen Prüfmethode MET-EGD-001 in Anlehnung an die Leitlinien zur Entnahme von Milchproben unter antiseptischen Bedingungen und Isolierung und Identifizierung von Mastitiserregern der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG, 2009). Die Viertelgemelksproben wurden dazu erst einem CMT unterzogen und dann auf jeweils einem Viertel einer Äskulin-Blutagar-Platte (Art. Nr. 1366554, Best. Nr. PB5023A, Oxoid Deutschland GmbH, Am Lippeglacis 4-8, 46483 Wesel), die 5% Schafblut enthielt, und auf Sabaroud-Agar (Art. Nr. 1261375, BestellNr. PO5070A, Oxoid Deutschland GmbH) zum Nachweis von Hefen ausgestrichen. Bei stark erhöhtem Zellgehalt (CMT ++++) und sinnfällig veränderter Probe erfolgte ein so genannter „5-Ösenausstrich“, d.h. der Ausstrich von fünf Öseninhalten auf einer ganzen Platte. Die Agarplatten wurden anschließend bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet. Nach 24 Stunden erfolgte die erste

Beurteilung der aufgewachsenen Kolonien hinsichtlich Koloniemorphologie, Kontamination, Hämolyseausbildung bei Streptokokken bzw. Hämotoxinzonen bei Staphylokokken. Streptokokken wurden zudem hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Äskulinspaltung beurteilt. In nicht eindeutigen Fällen wurde ein mikroskopisches Präparat der fraglichen Kolonien angefertigt und beurteilt. Bei fehlendem Wachstum wurden die Agarplatten weiter bebrütet, wobei Sabaroud-Agar generell mindestens 48 Stunden inkubiert werden muss. Nach ca. 48 Stunden wurde dann die zweite Beurteilung durchgeführt und die weitere Bearbeitung der aufgewachsenen Kolonien vorgenommen. Die Identifizierung von grampositiven und Katalase-positiven Kokken erfolgte gemäß DVG (2009). Eine weitere Differenzierung der Staphylokokken erfolgte anhand des Vorhandenseins einer β -Hämotoxinzone (*S. aureus*) und bei deren Abwesenheit durch Plasmakoagulase. Dadurch war eine Abgrenzung von Koagulase-negativen und Koagulase-positiven Staphylokokken wie *S. aureus*, *S. intermedius* und *S. hyicus* möglich. Von einer weitergehenden Differenzierung Koagulase-positiver Staphylokokken wurde im Routinelabor abgesehen. Grampositive, Katalase-negative Kokken wurden anhand ihrer Fähigkeit zum Äskulinabbau identifiziert. Enterokokken wurden zur Abgrenzung von Äskulin-positiven Streptokokken auf Kanamycin-Äskulin-Azid-Agar (KA-Agar) angezüchtet. Bei fehlender Äskulinspaltung erfolgte die Differenzierung mittels CAMP-Phänomen und Hämolyse. *Sc. dysgalactiae* (Lancefield Gruppe C) bewirkt eine α -Hämolyse, *Sc. agalactiae* (Lancefield-Gruppe B) eine α -, β - oder γ -Hämolyse bei positivem CAMP-Test. Coliforme Keime und Enterobakterien wurden nach Bebrütung auf Gassner-Agar (Art. Nr. 101282, Gassner, 77 g/l; Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt) anhand ihrer Koloniemorphologie unterschieden.

2.10.2. Durchführung der Empfindlichkeitstestung

Das EGD-Labor des TGD Bayern e.V., Poing, führte außer den mikrobiologischen Untersuchungen der Viertelgemelksproben die *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen nach MET-EGD-004 in Anlehnung an DVG (2009) durch. Zu diesem Zweck wurde die Mikronaut-S® MHK-Bestimmung (Merlin, Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostika mbH, Kleinstr. 14, 53332 Bornheim-Hersel), eine Methode der Breakpoint-Bestimmung angewandt. Durch

die Aufnahme von Stellvertretersubstanzen wurde dabei die Anzahl der zu testenden Wirkstoffe reduziert.

Eine Subkultur der zu prüfenden Isolate wurde auf einen Blutagar überimpft und für 24 Stunden bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet. Durch das Verbringen in 5 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung wurde unter visueller Kontrolle ein 0,5 %iger Mc Farland Standard (LOT Nr. 040934, Vergleichsstandard: bioMérieux Deutschland GmbH, Weberstraße 8, 72622 Nürtingen) hergestellt. Es folgte die Inokulation dieser Bakterienmischung in eine Nährbouillon, wobei Menge und verwendete Bouillon von der Art der Erreger abhängig waren:

- gramnegative Erreger (coliforme Keime, nicht coliforme *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*): 50 μl in 11 ml Müller-Hinton-Bouillon,
- *S. aureus*, KNS: 100 μl in 11 ml Müller-Hinton-Bouillon,
- Streptokokken (Galtstreptokokken [*Sc. agalactiae*], β -hämolisierende Streptokokken Serogruppe G, Äskulin-negative Streptokokken, *Sc. uberis*): 200 μl in 11 ml Wilkens-Bouillon.

Je 100 μl wurden in die vorgegebenen Kavitäten der Testplatte gegeben und dann mit Folie abgedeckt oder maximal fünf Platten gestapelt und nur die oberste abgedeckt. Es folgte die Inkubation für 18 - 24 Stunden bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ und anschließend die photometrische Auswertung und visuelle Nachkontrolle unter Berücksichtigung des Wachstums der Kontrolle. Die positive Reaktion zeigte eine vollständige Trübung der beimpften Kavität bei *Enterobacteriaceae* oder einen trüben Punkt in der Kavität.

Aufgrund des langsamen Wachstums von *T. pyogenes* wurde bei diesen Bakterien und bei Äskulin-positiven Streptokokken zur Bestimmung der MHK der Agardiffusionstest angewandt. Dazu wurden nach DVG (2009) die zu untersuchenden Bakterien auf einen hemmstofffreien Nährboden in definierter Menge aufgetragen und die gewünschten wirkstoffhaltigen Plättchen aufgelegt. Durch Diffusion in den Nährboden entstand um die Wirkstoffträger ein Konzentrationsgefälle, das abhängig von der Empfindlichkeit des inokulierten Erregers das Bakterienwachstum während der Inkubation hemmte und einen Hemmhof entstehen ließ. Der Durchmesser dieser Hemmzone wurde zur Resistenzbewertung herangezogen.

2.10.3. Bestimmung des somatischen Zellgehalts und der Milchinhaltstoffe

Die Bestimmung des SCC erfolgte durch den Milchprüfing Bayern e.V., Wolnzach, durch fluoreszenzoptische Zählung somatischer Zellen (1.000/ml) in Rohmilch mit der Fossomatic® FC. Die Bestimmung der Gehalte von Fett und Eiweiß (in %) sowie von Laktose (in %) und Harnstoff (in mg/l) wurden mit dem MilcoScan-FT-6000 durchgeführt, die beiden erstgenannten Parameter mit Hilfe einer infrarotspektroskopischen Methode und letzteres nach einer Hausmethode der Firma FOSS Deutschland, Hamburg.

2.10.4. Haptoglobin-Bestimmung

Nach Abschluss der klinischen Untersuchungen wurden im Labor der Klinik für Wiederkäuer, Oberschleißheim, die Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekretproben ermittelt. Zum Einsatz kam dabei ein quantitativer direkter Sandwich-ELISA zur Bestimmung des Haptoglobin-Gehalts in Blutserum und Milch der Firma Bio-X Diagnostics (Site du Complexe des postes, 49, rue J. Wauters, 5580 Jemelle, Belgien). Um messbare Ergebnisse zu erhalten, wurden Verdünnungen im Verhältnis von 1:1 bis 1:10.000 angefertigt. Die vorverdünnten Milchproben wurden auf einer Mikrotiterplatte für eine Stunde bei 21 ± 3 °C inkubiert. Durch das Verdünnen des Standards im Testkitt, eines lyophilisierten bovinen Blutserums, wurde eine Referenzkurve erstellt. Nach der ersten Inkubation wurde die Platte gewaschen und für eine weitere Stunde mit einem Konjugat inkubiert, das spezifische anti-bovine Haptoglobin-Antikörper enthielt, die an Peroxidase gekoppelt waren. Nach dieser zweiten Inkubation wurde die Platte wieder gewaschen und Chromogen (Tetramethylbenzidin) zugefügt. Die Enzymreaktion wurde dann durch Azidifikation gestoppt und die optische Dichte in den Vertiefungen der Mikrotiterplatte mit einem Spektralphotometer bei 450 nm gemessen. Die Werte der zu bestimmenden Proben wurden auf die Kalibrationskurve aufgetragen, um die Haptoglobin-Konzentration der Proben in ng/ml zu ermitteln (BIO-X-DIAGNOSTICS, 2012).

2.11. Herdenbeurteilung

Nach der letzten Untersuchung erfolgte die Erhebung von Body-Condition-, Hygiene- und Zitzen-Score in der gesamten Milchviehherde eines Betriebes. Die zu erhebenden Werte wurden auf einem zu diesem Zweck konstruierten Arbeitsblatt dokumentiert (siehe Anhang 6).

2.11.1. Body-Condition-Scoring

Die Beurteilung der Körperkondition erfolgte anhand einer Konditionsindex-Bestimmungstafel (MARTIN et al., 2007). Noten von 1,0 bis 5,0 konnten bei Verwendung einer Viertelpunktskala vergeben werden. Der niedrigste Wert wurde hochgradig kachektischen, die maximal zu erreichende Zahl hochgradig verfetteten Kühen zugeordnet. Besonderes Augenmerk wurde auf Knochenvorsprünge und Gewebeauflagerungen bzw. -atrophien an folgenden Körperregionen gelegt: Processus spinosi, Verbindungslinien zwischen Processus spinosi und Processus transversi, Processus transversi, Übergang zur Fossa paralumbalis, Tubera coxae und Tubera ischiadica, Bereiche zwischen Tubera coxae und Tubera ischiadica und zwischen den Tubera coxae sowie die Fossa ischiorectalis (siehe Anhang 6). Für die Bewertung der erhobenen Befunde wurden folgende Referenzwerte der jeweiligen Rassen zugrunde gelegt (Tab. 2):

Tabelle 2: Referenzwerte des Body-Condition-Scores (BCS) für Kühe der Rassen Deutsches Fleckvieh und Deutsche Holsteins (HEUWIESER & MANSFELD, 1992)

Laktationsstadium	Normalbereich BCS	
	Deutsches Fleckvieh	Deutsche Holsteins
frisch abgekalbt	3,75 – 4,25	3,25 – 3,75
frühe Laktation	3,25 – 3,75	2,50 – 3,25
mittlere Laktation	3,25 – 3,75	2,75 – 3,25
späte Laktation	3,50 – 4,00	3,00 – 3,50
trockenstehend	3,75 – 4,25	3,25 – 3,75

Da sich unter den Probanden außer Kühen der Rassen FV und SB auch BV, RB und Kreuzungen befanden, wurde FV nach den Referenzwerten für die genannte

Rasse beurteilt, alle anderen Kühe aufgrund des überwiegend milchbetonten Typs auch der eingekreuzten Rassen nach den Normalbereichen für SB.

2.11.2. Hygiene-Scoring

Der Erfassung des Hygiene-Scores lag eine vierstufige Skala zugrunde (COOK, 2002). Bewertet wurde dabei der Sauberkeitsgrad von Euter, Hintergliedmaßen und Flanken. Note 1 erhielten Tiere, die an den genannten Körperregionen nicht verschmutzt waren. Tiere mit hochgradiger Verschmutzung wurden dagegen mit Note 4 beurteilt.

2.11.3. Zitzen (Teat) - Scoring

Zur Beurteilung der äußeren Öffnung des Strichkanals und pathologischer Veränderungen wurde eine Einteilung in verschiedene Grade vorgenommen (BRITT & FARNSWORTH, 1996). Stufe 1 beschrieb den physiologischen Zustand, Stufe 2 gering-, mittel- und hochgradige Hyperkeratosen und Stufe 3 Kuppenverletzungen.

2.12. Erhebung der Betriebs- und Herdendaten

Für die Erfassung der Betriebs- und Herdendaten war ein Erhebungsbogen entwickelt worden, auf dem die Inhaber der teilnehmenden Betriebe Angaben zum behandelten Tier und zum gesamten Betrieb machten. Fragen zur Herde, der durchschnittlichen Milchleistung und der Aufstallung sowie zur Fütterung, dem Milchgewinnungsmanagement und der Eutergesundheit wurden dazu beantwortet (siehe Anhang 5).

Weitere Informationen zur Herdenleistung lieferten die letzten drei Zwischenberichte der Milchleistungsprüfung (MLP), die zum Zeitpunkt der Erkrankung aktuell vorlagen. Bei der Auswertung dieser Daten wurden diejenigen Tiere berücksichtigt, von denen die Angaben innerhalb dieses Zeitraums vollständig vorlagen. Es fehlten folglich die Daten der Tiere, die in den letzten zwei bis drei Monaten vor der Erkrankung abgekalbt hatten bzw. während der letzten drei MLPs nicht oder nicht vollständig beprobt worden waren. Außer der Tagesmilchleistung mussten Angaben zur Höhe des SCC sowie zum Fett- und Eiweiß-Gehalt des Sekrets vorhanden sein. Fehlten diese Informationen bei

angegebener Milchmenge pro Tag, war wahrscheinlich aufgrund pathologischer Veränderungen des Sekrets keine Bestimmung der Milchinhaltsstoffe vorgenommen worden.

2.13. Statistische Methoden

Für die Auswertung der Versuchsdaten wurde PASW Statistics 18 für Windows verwendet. Bezüglich der Irrtumswahrscheinlichkeit für alle statistischen Tests galt $\alpha = 5\%$ ($P < 0,05$) als signifikant.

Für die Probanden der Meloxicam- und Kontrollgruppe wurde zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der im Folgenden dargestellten Merkmale der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet:

- *Tagesmilchmengen, SCC, Fett- und Eiweißgehalte* aus den letzten drei Zwischenberichten der Milchleistungsprüfungen vor der Erkrankung (Monat -2, Monat -1, Monat 0)
- *Körperinnentemperatur, Atem- und Herzfrequenz* sowie *Pansenmotorik* zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4
- *Fett-, Eiweiß- und Laktose-Gehalte, Konzentrationen an Harnstoff und ungesättigten Fettsäuren, pH-Werte* und *SCC* zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 sowie *Haptoglobin-Gehalte* der Sekrete zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4
- *BCS*

Des Weiteren wurde zur Prüfung der statistischen Signifikanz der Assoziation folgender Merkmale der Chi-Quadrat-Test angewandt:

- *Lokalisation* der erkrankten Euterviertel
- *BU positiv / negativ* zum Zeitpunkt 1
- *Positive BU nach negativem Befund* zum Zeitpunkt 3 und 4
- *Subklinische, klinische und bakteriologische Heilungen* sowie *Heilung auf Tierebene*
- *Körperkondition* und *Hygiene-Score* der geheilten / nicht geheilten Tiere

Die Verläufe der somatischen Zellzahlen von Meloxicam- und Kontrollgruppe

wurden mit SAS (Version 9.3; ProcMixed) in einem gemischten linearen Modell verglichen.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse der nicht-parametrischen Tests erfolgte mittels Boxplots. Abbildung 7 stellt deren exemplarischen Aufbau dar. Ausreißer (○) liegen mehr als das 1,5-fache, Extremwerte (*) mehr als das 3-fache der Länge des Rechtecks vom Median entfernt.

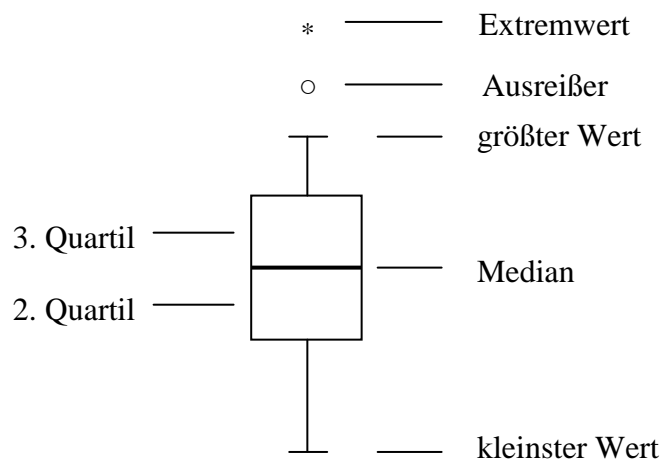


Abbildung 7: Exemplarischer Aufbau eines Boxplots

Die Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten der erkrankten Viertel waren nicht normalverteilt. Es wäre daher der Median zu verwenden gewesen. Da sich die Angaben in der Literatur aber in der Regel auf den arithmetischen Mittelwert beziehen, wurden im Folgenden beide Werte angegeben, um einen Vergleich zu ermöglichen.

IV. ERGEBNISSE

1. Tierzahlen

Von den 68 Probanden, deren Daten für die statistische Auswertung verwendet wurden, waren sowohl in die Meloxicam- als auch in die Kontrollgruppe jeweils 34 Tiere eingeteilt worden. Die Meloxicamgruppe setzte sich aus 22 FV-Tieren, zehn BV-Kühen und zwei nicht reinrassigen Tieren zusammen. Zur Kontrollgruppe zählten 27 Probanden der Rasse FV, vier Tiere der Rasse BV und drei nicht reinrassige Tiere. Die Unterschiede in den Anzahlen der Tiere der jeweiligen Rassen zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant ($P = 0,194$).

Sechs Tiere wurden der Gruppe B zugeordnet. Darunter waren drei Tiere der Rasse FV, zwei Tiere der Rasse SB und einmal BV.

2. Tagesmilchleistung und Milchinhaltsstoffe vor der Erkrankung

Die Unterschiede von Tagesmilchleistung (Monat-2: $P = 0,338$; Monat-1: $P = 0,322$; Monat 0: $P = 0,458$) und SCC (Monat-2: $P = 0,817$; Monat-1: $P = 0,575$; Monat 0: $P = 0,117$) zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung waren statistisch nicht signifikant. Im Hinblick auf die Fett-Gehalte in den Sekreten der Tiere beider Versuchsgruppen waren die Unterschiede drei Monate vor der Erkrankung (Monat-2: $P = 0,821$) sowie im letzten Monat vor Auftreten der Mastitis (Monat 0: $P = 0,064$) statistisch nicht signifikant. Zwei Monate vor der Erkrankung war der Unterschied dagegen statistisch signifikant (Monat-1: $P = 0,012$). Hinsichtlich der Eiweiß-Gehalte in den Sekreten von Tieren der Meloxicam- und Kontrollgruppe bestanden zu keinem Zeitpunkt (Monat-2: $P = 0,327$; Monat-1: $P = 0,376$; Monat 0: $P = 0,482$) statistisch signifikante Unterschiede.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Verläufe von Tagesmilchleistung (Abb. 8), SCC (Abb. 9), Fett- (Abb. 10) und Eiweißgehalten (Abb. 11) in den Sekreten von Meloxicam- und Kontrollgruppe in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung.

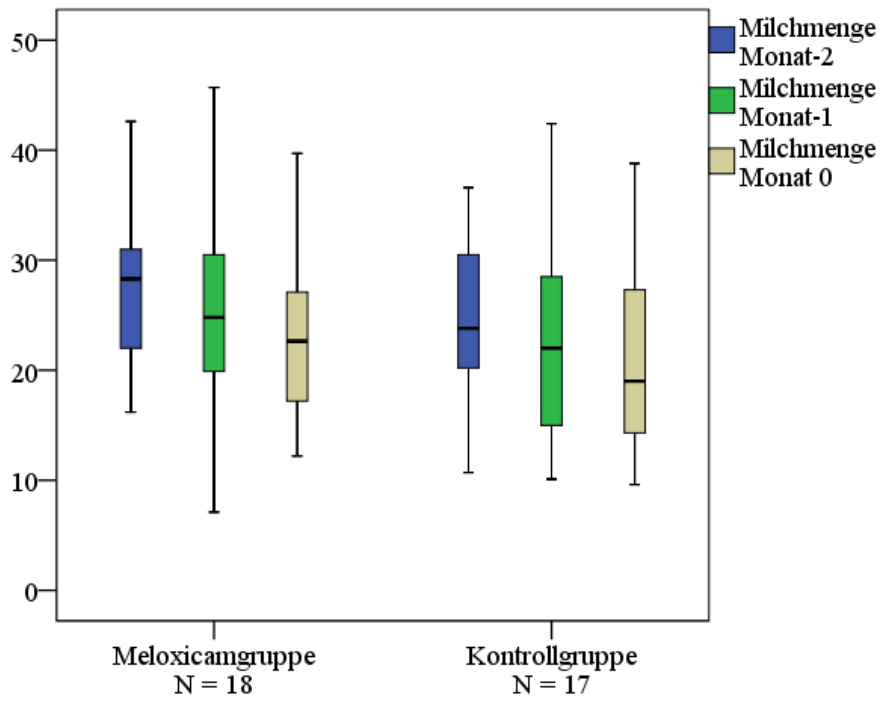


Abbildung 8: Tagesmilchleistungen [in l] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe

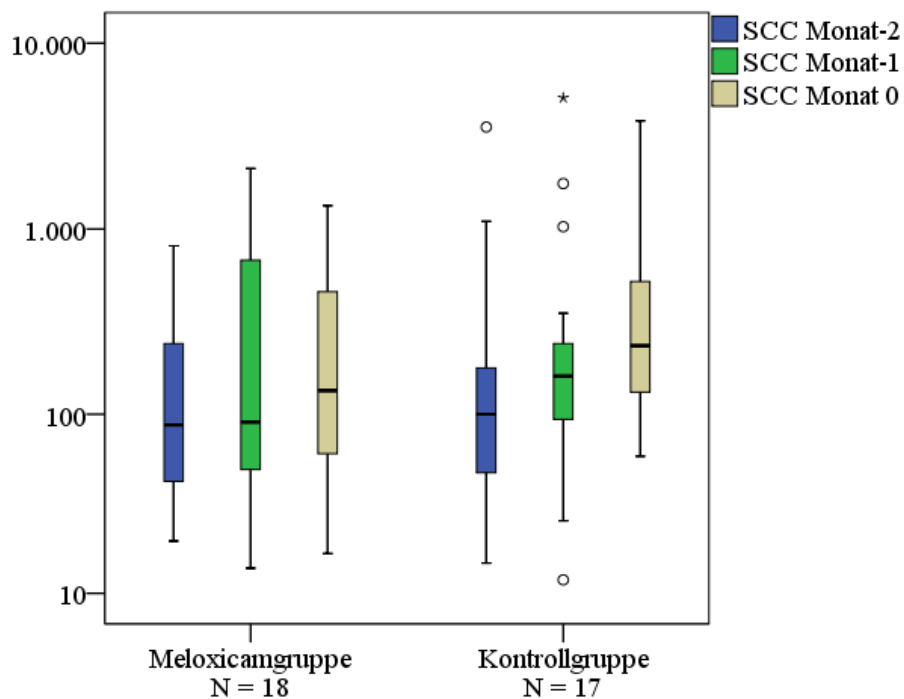


Abbildung 9: SCC [in 1000/ml] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe

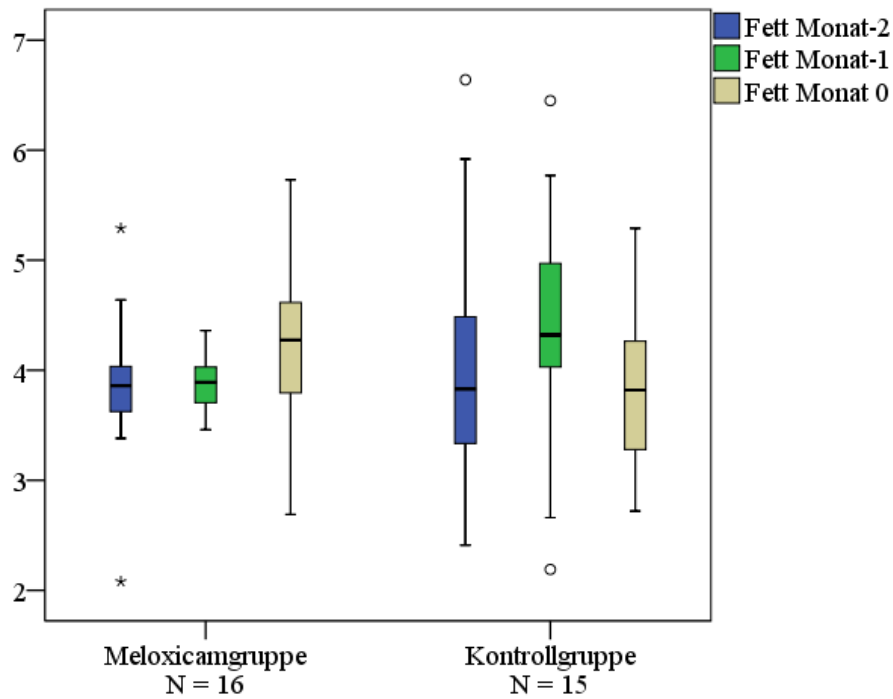


Abbildung 10: Fett-Gehalte in den Sekreten [in %] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe

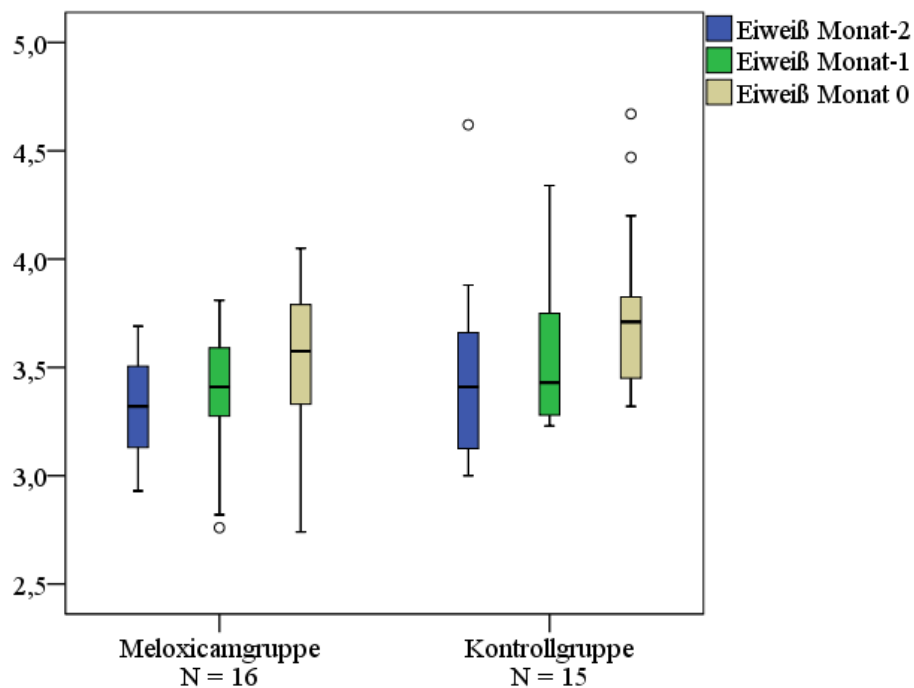


Abbildung 11: Eiweiß-Gehalte in den Sekreten [in %] nach MLP in den letzten drei Monaten vor der Erkrankung für Meloxicam- und Kontrollgruppe

3. Zeiträume zwischen der letzten Kalbung und der Erkrankung

Die Unterschiede in den Zeiträumen zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe, die zwischen der letzten Kalbung und der Erkrankung lagen, waren statistisch nicht signifikant ($P = 0,759$). Wie viele Tage in den einzelnen Fällen zwischen Kalbe- und Erkrankungsdatum liegen, veranschaulicht Abbildung 12.

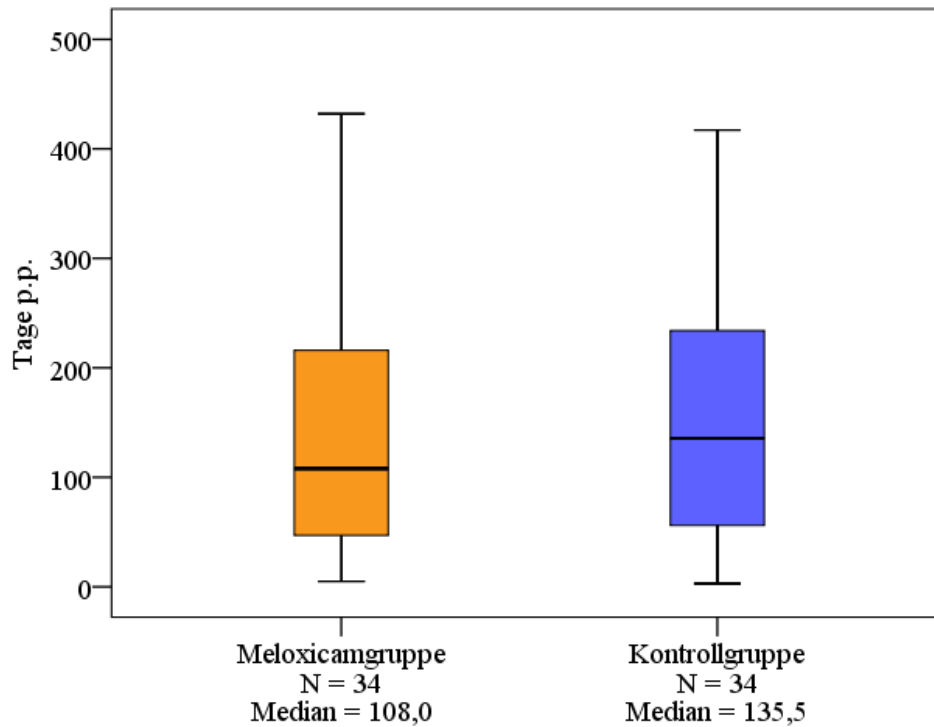


Abbildung 12: Zeiträume zwischen Kalbe- und Erkrankungsdatum der Tiere in Meloxicam- und Kontrollgruppe (p.p. = post partum)

4. Krankheitsverläufe bei physiologischer Körpertemperatur in Meloxicam- und Kontrollgruppe

4.1. Allgemeine klinische Symptomatik

Zu den Untersuchungszeitpunkten (ZP) 1, 2, 3 und 4 konnten keine Störungen des Allgemeinbefindens festgestellt werden. Unterschiede in der Höhe der Körpertemperatur (ZP1: $P = 0,853$, ZP2: $P = 0,159$, ZP3: $P = 0,826$, ZP4: $P = 0,532$), der Atemfrequenz (ZP1: $P = 0,331$, ZP2: $P = 0,585$, ZP3: $P = 0,611$, ZP4: $P = 1,000$), der Herzfrequenz (ZP1: $P = 0,500$, ZP2: $P = 0,642$, ZP3: $P = 0,765$, ZP4: $P = 0,521$) und der Pansenmotorik (ZP1: $P = 0,952$, ZP2: $P = 0,217$, ZP3: $P = 0,955$, ZP4: $P = 0,417$) zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe waren an allen vier Zeitpunkten statistisch nicht signifikant.

4.2. Anzahl und Lokalisation erkrankter Euterviertel

In der Meloxicamgruppe waren 26 Tiere (76,5%) an einem Viertel, fünf Tiere (14,7%) an zwei Vierteln, zwei Tiere (5,9%) an drei Vierteln und ein Tier (2,9%) an allen vier Vierteln erkrankt. Zwölfmal war das vordere rechte (26,1%), 15-mal das hintere rechte (32,6%), achtmal das vordere linke (17,4%) und elfmal das hintere linke Viertel (23,9%) betroffen. Bei 34 Tieren waren damit 46 Euterviertel betroffen. In der Kontrollgruppe waren bei 23 Tieren (67,6%) ein Viertel, bei neun Tieren (26,5%) zwei Viertel, bei einem Tier (2,9%) drei Viertel sowie bei einem Tier (2,9%) vier Viertel erkrankt. Unter den betroffenen Eutervierteln war 13-mal das vordere rechte (27,1%), neunmal das hintere rechte (18,8%), zwölfmal das vordere linke (25,0%) und 14-mal das hintere linke (29,2%). Insgesamt wurden so in dieser Gruppe 48 Euterviertel bei 34 Tieren behandelt. Die Unterschiede in Anzahl ($P = 0,646$) und Lokalisation ($P = 0,447$) der erkrankten Viertel zwischen beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

4.3. Lokale Symptomatik

In der Kontrollgruppe waren zum Zeitpunkt 1 weniger erkrankte Euterviertel adspektorisch und palpatorisch verändert als in der Meloxicamgruppe. Zum Zeitpunkt 2 wiesen so auch die Viertel der Kontrollgruppe weniger pathologische Veränderungen auf. Die Anzahlen adspektorisch und palpatorisch unauffälliger Befunde waren zum Zeitpunkt 3 in Meloxicam- und Kontrollgruppe etwa gleich groß, bevor zum Zeitpunkt 4 die Zahl der physiologischen Befunde von Tieren der Meloxicamgruppe die der Kontrollgruppe übertraf. Die dargestellte Symptomatik spiegelte sich auch bei den Beurteilungen der Sekrete und der CMTs wieder.

Die folgenden Abbildungen zeigen die adspektorischen (Abb. 13) und palpatorischen (Abb. 14) Befunde sowie die Ergebnisse der Sekretbeurteilungen (Abb. 15) und der CMTs (Abb. 16) der erkrankten Euterviertel in Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

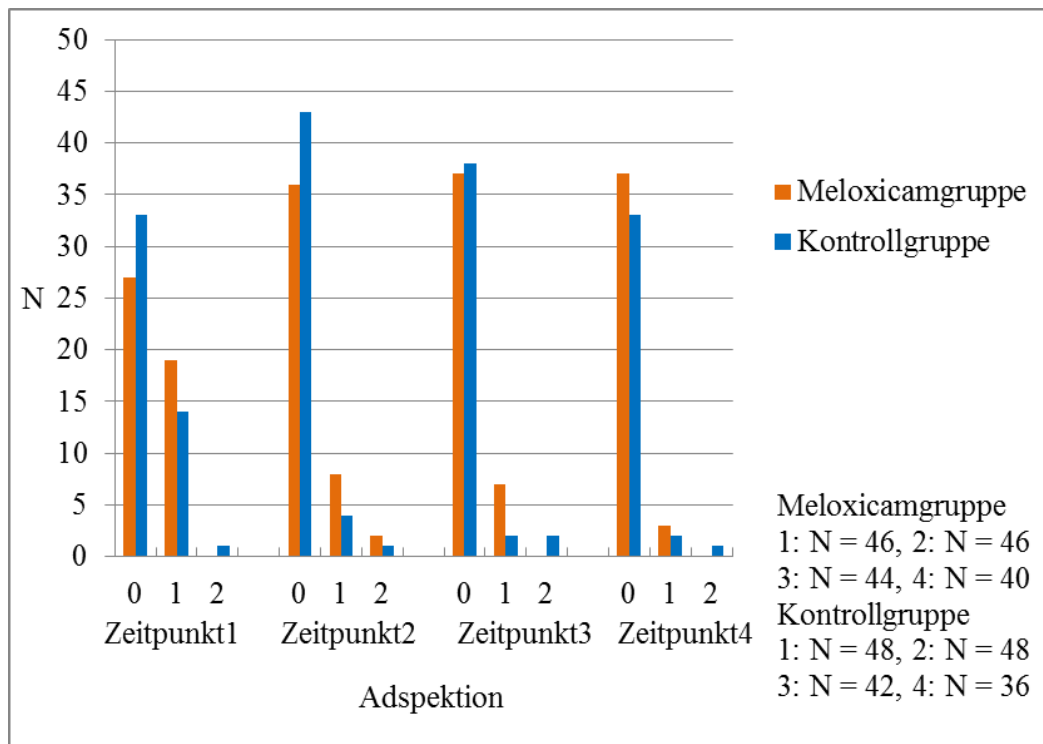


Abbildung 13: Adspektorische Befunde der erkrankten Euterviertel in Meloxicam- und Kontrollgruppe (0 = o.B., 1 = vergrößert, 2 = verkleinert)

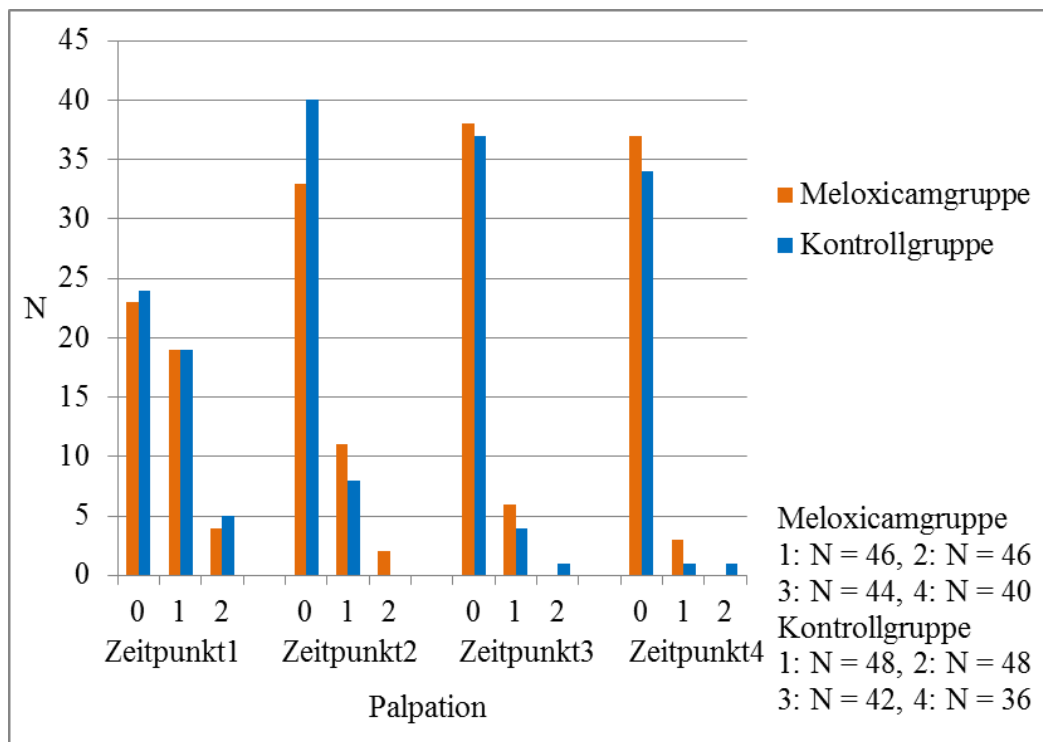


Abbildung 14: Palpatorische Befunde der erkrankten Euterviertel in Meloxicam- und Kontrollgruppe (0 = feinkörnig, weich; 1 = grobkörnig, derb; 2 = grobknotig u/o verhärtet u/o vermehrt warm u/o schmerzhaft)

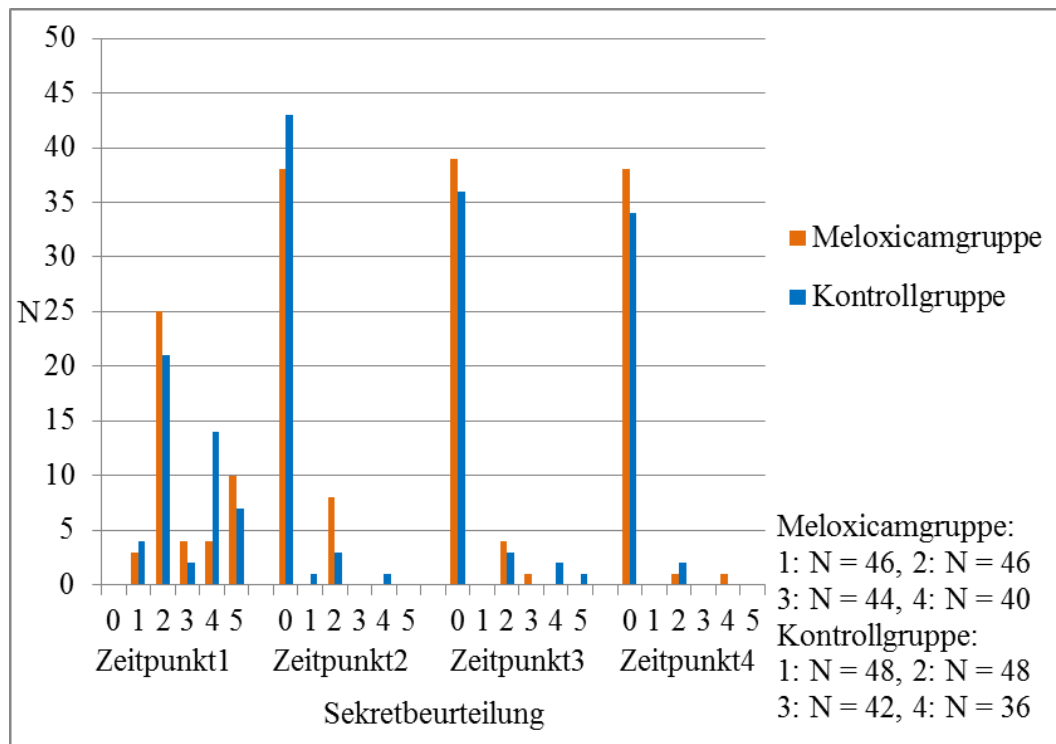


Abbildung 15: Ergebnisse der Sekretbeurteilungen in Meloxicam- und Kontrollgruppe (0 = Sekret grobsinnlich unverändert; MC erhalten; 1 = bläulich, wässrig, ohne Flocken; 2 = bläulich, wässrig mit feinen Flocken; 3 = feine und grobe Flocken; 4 = einige grobe Flocken; 5 = viele grobe Flocken)

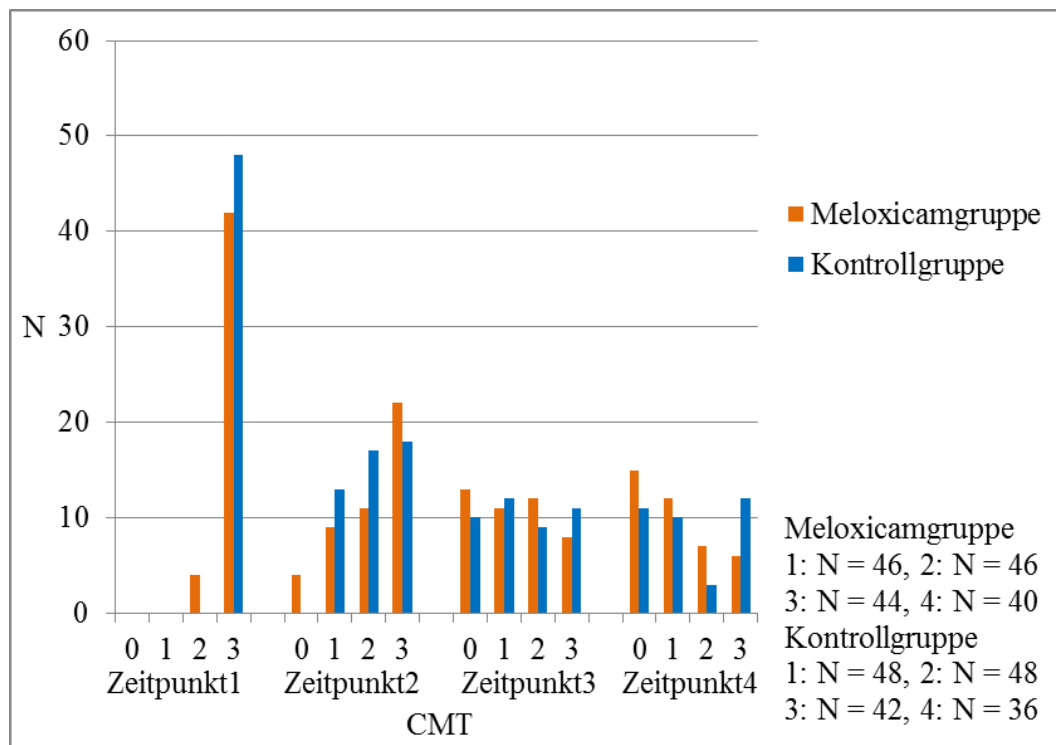


Abbildung 16: Ergebnisse der CMTs in Meloxicam- und Kontrollgruppe (0 = ---, 1 = + ---, 2 = ++ -, 3 = +++)

4.4. Mastitiserreger und Antibiotika-Empfindlichkeit

Zum Zeitpunkt 1 wurden in vier der 94 erkrankten Euterviertel in Meloxicam- und Kontrollgruppe Mastitiserreger nachgewiesen, die gegenüber Cefalexin / Kanamycin resistent waren. Es handelte sich dabei viermal um Äskulin-positive Streptokokken. In sechs Eutervierteln konnten zwei verschiedene Erreger nachgewiesen werden. Dies waren viermal Äskulin-negative Streptokokken und *S. aureus*, einmal Hefen und *S. aureus* und in einem Fall Hefen und Äskulin-positive Streptokokken. Die Gesamtzahl an Befunden der mikrobiologischen Untersuchungen ist deshalb im Folgenden größer als die Anzahl der erkrankten Euterviertel. Fünf Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen wurden wegen Kontamination der Milchproben von der Auswertung ausgeschlossen. Zwei kontaminierte Proben betreffen jeweils ein erkranktes Euterviertel eines Tieres der Meloxicam- bzw. der Kontrollgruppe der Entnahmen zum Zeitpunkt 1. Abbildung 17, 18 und 19 zeigen die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen und der *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen.

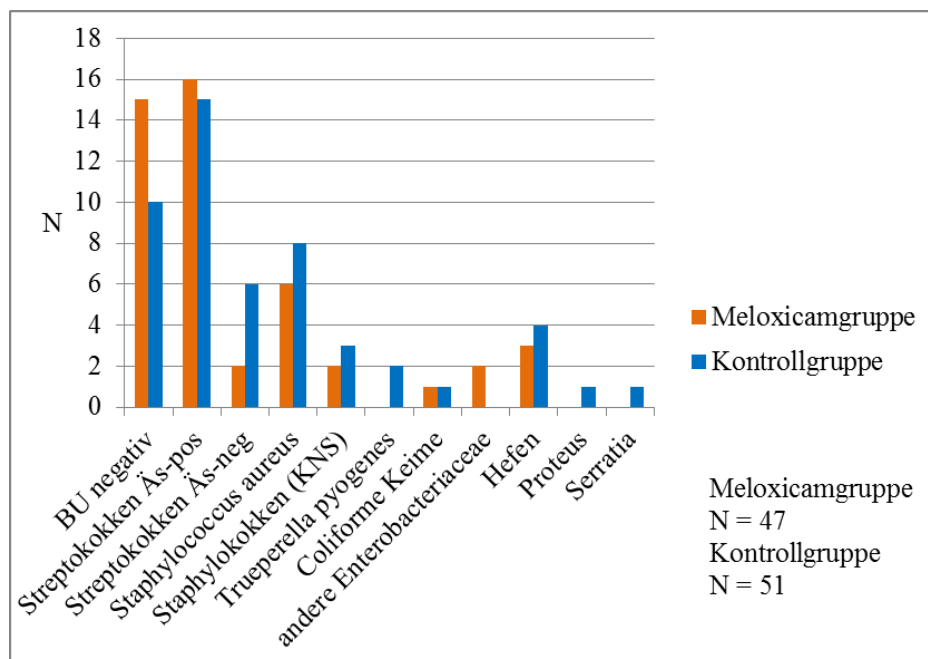


Abbildung 17: Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen (BU) der Sekrete in Meloxicam- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 1 (Äs-pos = Äskulin-positiv, Äs-neg = Äskulin-negativ, KNS = Koagulase-negative Staphylokokken)

Die Unterschiede bezüglich der Häufigkeitsverteilungen von positiven oder negativen Befunden der mikrobiologischen Untersuchungen zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant (ZP1: $P = 0,244$; ZP2: $P = 0,307$, ZP3: $P = 0,155$, ZP4: $P = 1,000$).

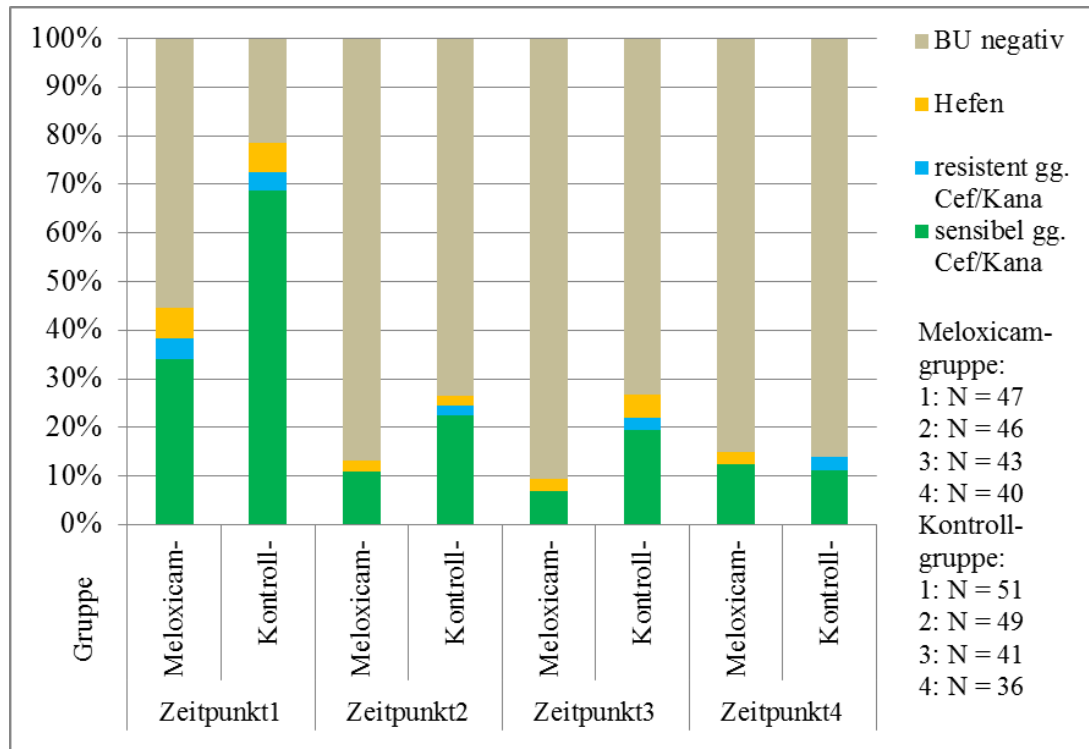


Abbildung 18: Prozentuale Anteile der jeweiligen Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen (BU) und der *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen in der Meloxicam- und der Kontrollgruppe (gg. Cef/Kana = gegenüber Cefalexin / Kanamycin)

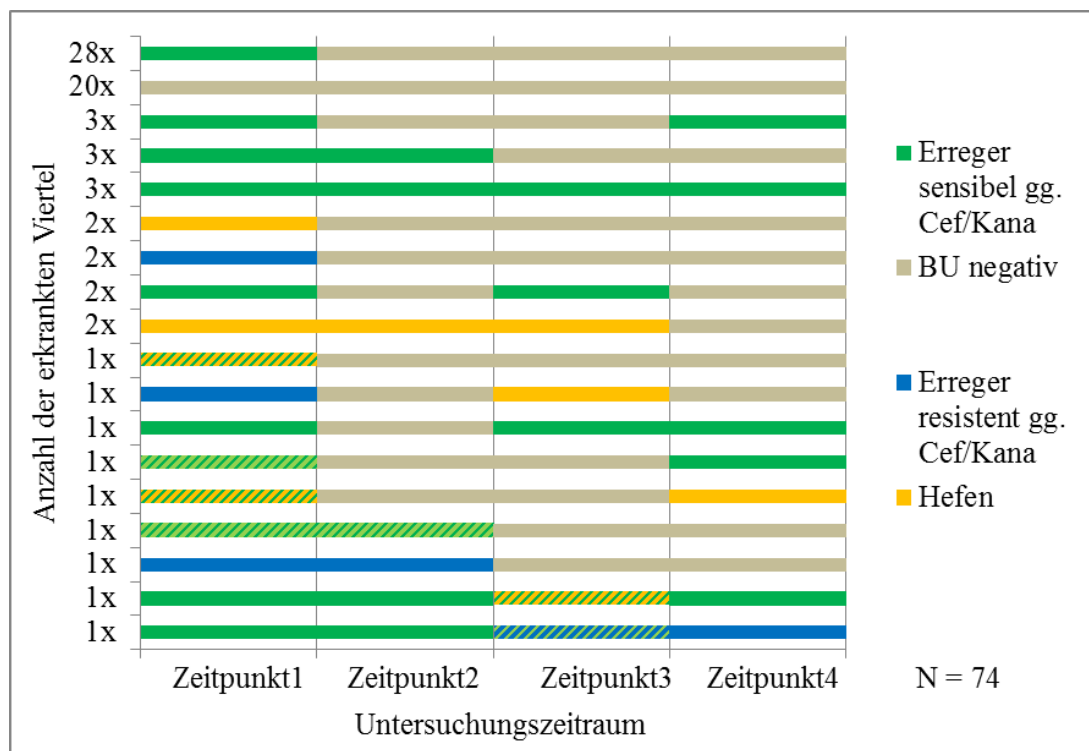


Abbildung 19: Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen und der *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen auf Viertelzebene (schraffiert = zwei Befunde pro Probe, gg. Cef/Kana = gegenüber Cefalexin / Kanamycin)

Von den 94 erkrankten Eutervierteln wurden in Abbildung 19 jene ausgenommen, die nicht viermal untersucht oder deren Viertelgemelksproben kontaminiert worden waren (N = 74). Beim Nachweis des gleichen sensiblen Erregers zum Zeitpunkt 1 und 2 waren dies 7x *S. aureus*, 5x Äskulin-positive Streptokokken, 2x Äskulin-negative Streptokokken, 1x *T. pyogenes* und 1x Coliforme Keime.

Der Unterschied zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe bezüglich der Häufigkeitsverteilung von Befunden der mikrobiologischen Untersuchungen, die zum Zeitpunkt 1 positiv, zum Zeitpunkt 2 negativ und zum Zeitpunkt 3 und / oder 4 wieder positiv waren, war statistisch nicht signifikant (P = 0,311).

4.5. Veränderungen von Inhaltsstoffen und pH-Werten der Milch

Die Unterschiede in den Fett-Gehalten der Sekrete zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe waren zum Zeitpunkt 2 (P = 0,042) und 3 (P = 0,005) statistisch signifikant. Es ließ sich aber auch zum Zeitpunkt 4 eine entsprechende Tendenz feststellen (P = 0,052). Zum Untersuchungszeitpunkt 2 war der Unterschied in den Eiweiß-Gehalten der Sekrete von Meloxicam- und Kontrollgruppe statistisch signifikant (P = 0,011), nicht jedoch an den folgenden Zeitpunkten (ZP3: P = 0,113, ZP4: P = 0,331). Bei den Laktose-Gehalten (ZP2: P = 0,663, ZP3: P = 0,878, ZP4: P = 0,420) sowie den Harnstoff-Gehalten der Sekrete (ZP2: P = 0,534, ZP3: P = 0,582, ZP4: P = 0,930) von Meloxicam- und Kontrollgruppe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Unterschiede hinsichtlich der Konzentrationen an ungesättigten Fettsäuren in den Sekreten zwischen beiden Versuchsgruppen waren nicht zum Zeitpunkt 2 (P = 0,085), jedoch an den folgenden Untersuchungszeitpunkten statistisch signifikant (ZP3: P = 0,005, ZP4: P = 0,030). Die Unterschiede bezüglich der pH-Werte der Milch zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant (ZP2: P = 0,181, ZP3: P = 0,110, ZP4: P = 0,423).

Die folgenden Abbildungen zeigen die Gehalte von Fett (Abb. 20), Eiweiß (Abb. 21), Laktose (Abb. 22), Harnstoff (Abb. 23) und ungesättigten Fettsäuren (Abb. 24) sowie die pH-Werte der Milch (Abb. 25) in Meloxicam- und Kontrollgruppe. Da zum Zeitpunkt 1 keine Bestimmungen der Milch Inhaltsstoffe erfolgten, beziehen sich die Grafiken auf die Zeitpunkte 2, 3 und 4.

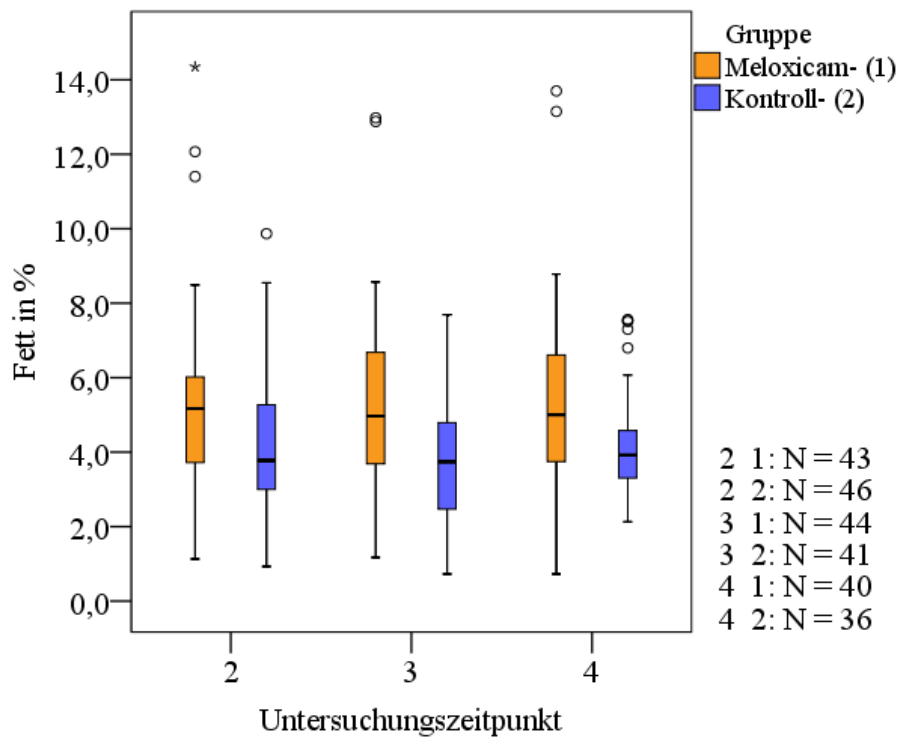


Abbildung 20: Fett-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

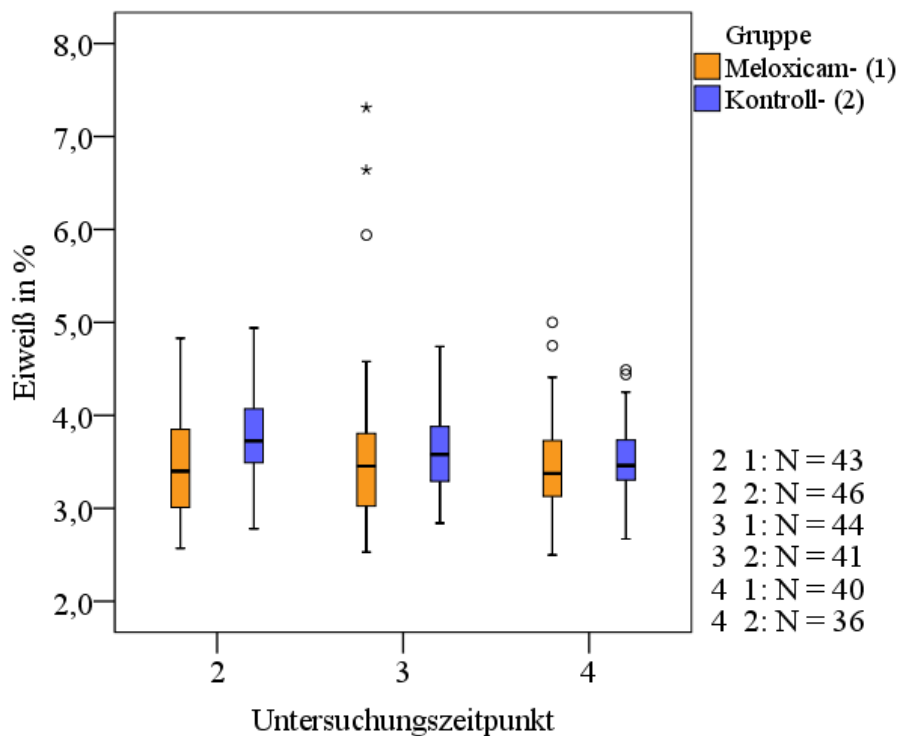


Abbildung 21: Eiweiß-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

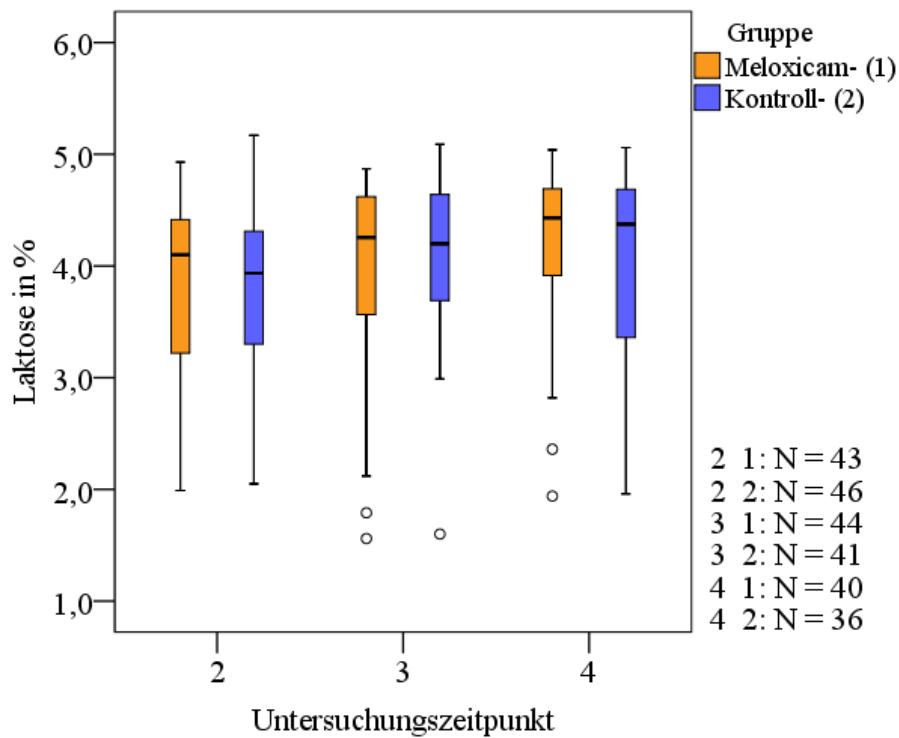


Abbildung 22: Laktose-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

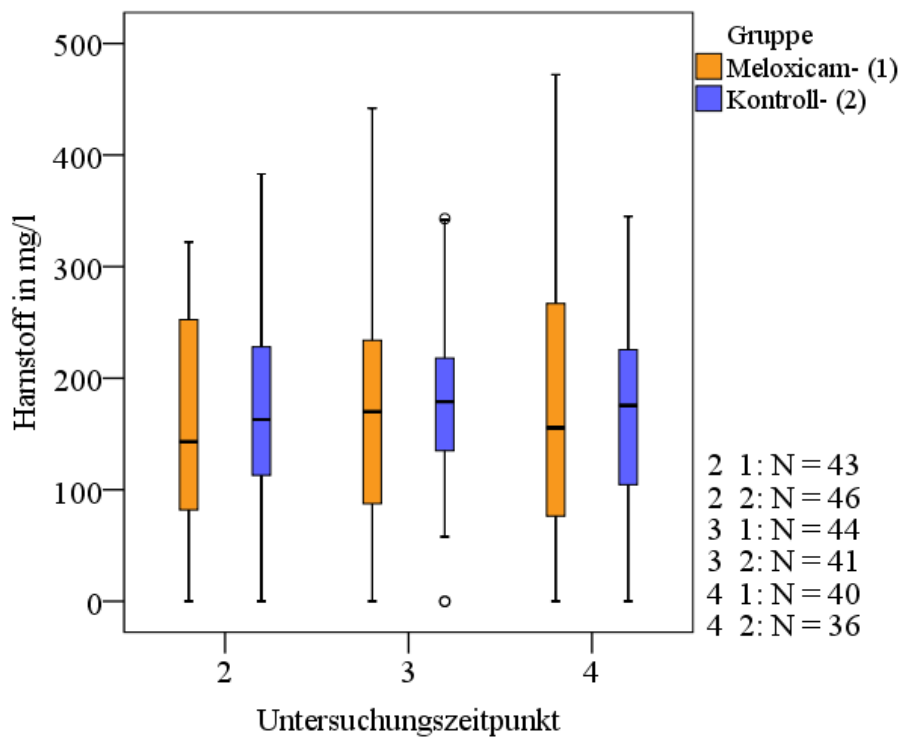


Abbildung 23: Harnstoff-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

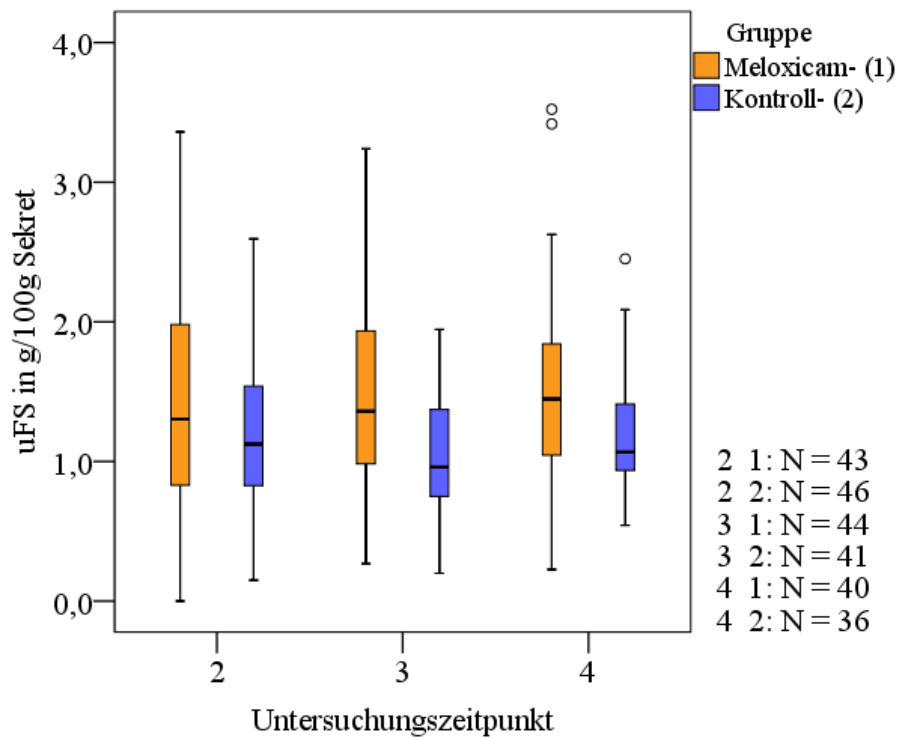


Abbildung 24: Gehalte an ungesättigten Fettsäuren (uFS) in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

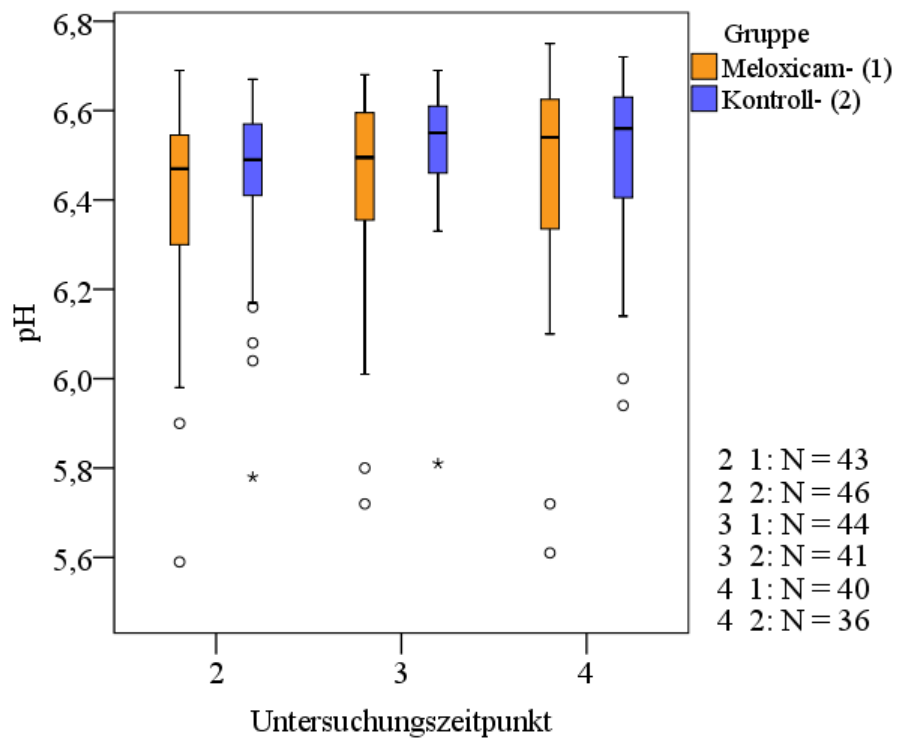


Abbildung 25: pH-Werte der Sekrete aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

4.6. Zellzahlentwicklung im Untersuchungszeitraum

In Sekretproben, die zum Zeitpunkt 4 > 1.000.000 Zellen/ml aufwiesen, wurden bei den zum gleichen Zeitpunkt stattfindenden mikrobiologischen Untersuchungen 13x keine Erreger, 4x *S. aureus*, 4x Äskulin-positive Streptokokken und 1x Hefen nachgewiesen. Dies betraf zehn Euterviertel der Meloxicamgruppe und zwölf Viertel der Kontrollgruppe.

Bezüglich des SCC der Sekrete aus Meloxicam- und Kontrollgruppe bestanden zu keinem Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede (ZP2: P = 0,850, ZP3: P = 0,544, ZP4: P = 0,570).

Abbildung 26 zeigt die somatischen Zellgehalte der Sekrete aus Meloxicam- und Kontrollgruppe. Da zum Zeitpunkt 1 keine Bestimmungen des SCC erfolgten, werden im Folgenden die Veränderungen zwischen Zeitpunkt 2 und 4 dargestellt.

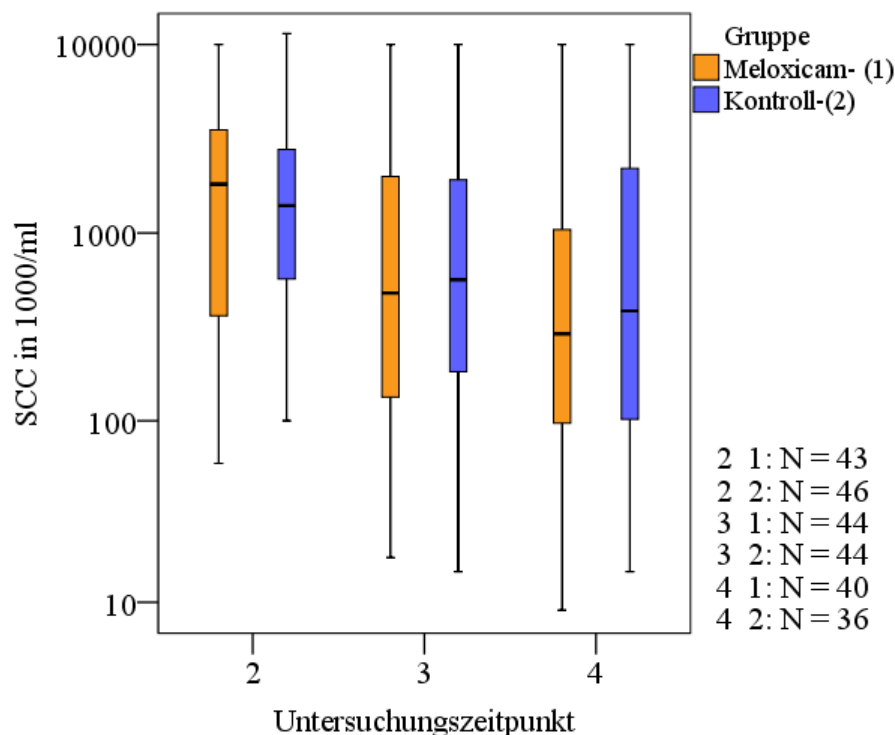


Abbildung 26: SCC der Sekrete aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 2, 3 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

Beim Vergleich der SCC-Verläufe in einem gemischten linearen Modell (SAS, ProcMixed) bestand kein Zusammenhang zur Gruppenzugehörigkeit (P = 0,7790). Unter Verwendung der absoluten (Abb. 27) und der logarithmierten Werte (Abb. 28) verändert sich der SCC in beiden Gruppen wie folgt:

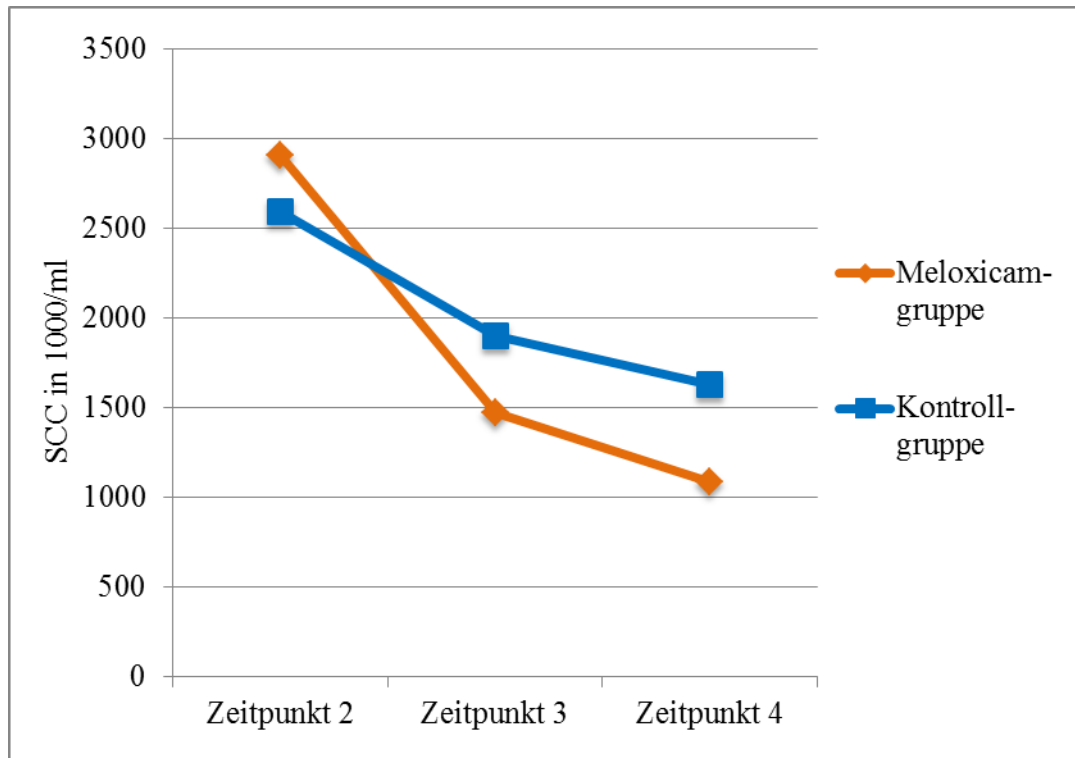


Abbildung 27: Verlauf des SCC [in 1000/ml] in Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen Zeitpunkt (ZP) 2 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

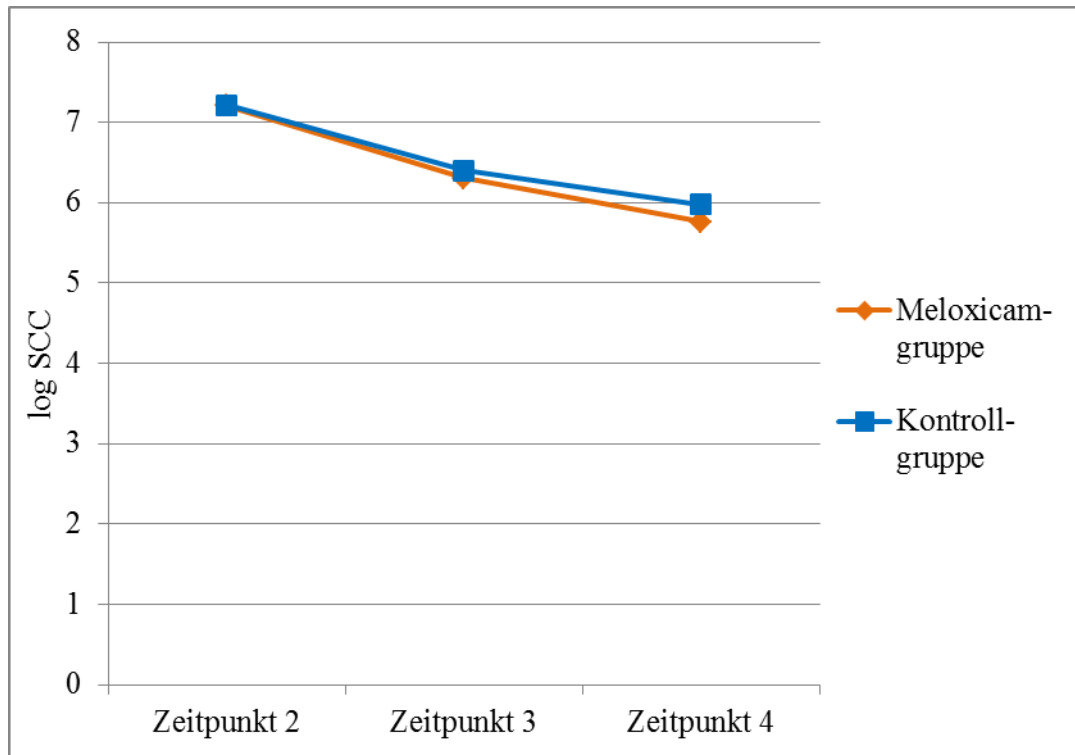


Abbildung 28: Verlauf des SCC in Meloxicam- und Kontrollgruppe unter Verwendung logarithmierter Werte zwischen Zeitpunkt (ZP) 2 und 4 (ZP 1: keine Probenahme)

4.7. Veränderungen der Haptoglobin-Konzentrationen

Die Veränderungen der Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten werden in Abbildung 29 dargestellt.

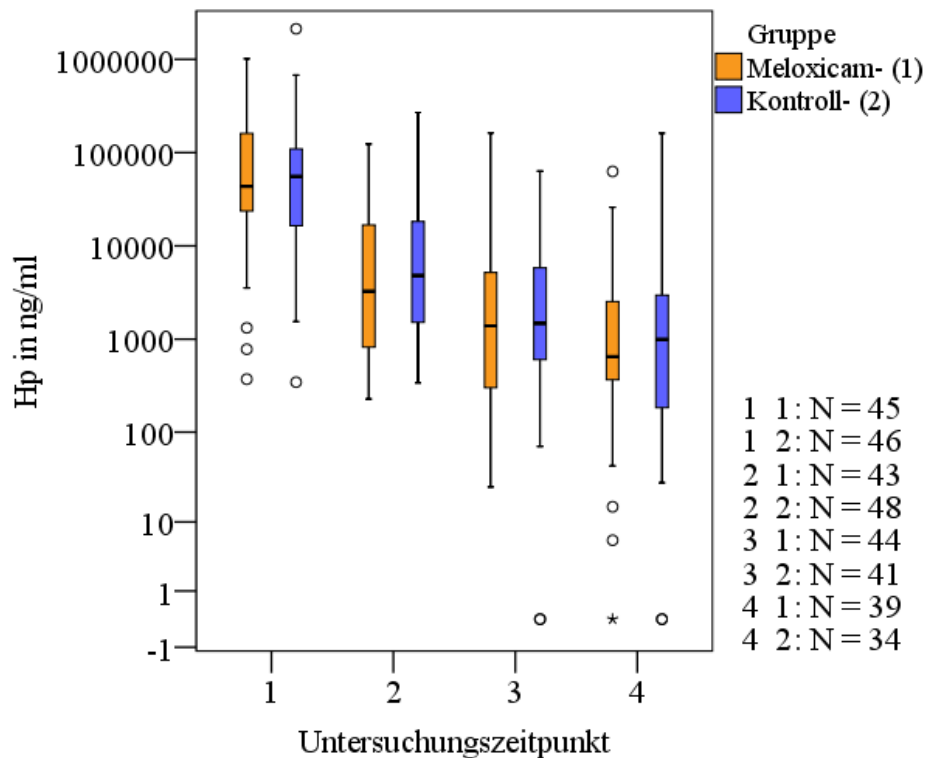


Abbildung 29: Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4

Die Unterschiede in den Haptoglobin-Gehalten zwischen beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten P werden neben weiteren Parametern der deskriptiven Statistik in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3: Ausgewählte Parameter der deskriptiven Statistik für die Haptoglobin-Konzentrationen [in ng/ml] in den Sekreten von Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten (ZP) 1, 2, 3 und 4

	Gruppe	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Interquartilsbereich	N	P
ZP 1	Meloxicam-	136.414,73	43.520,00	194.896,93	167.760	45	0,587
	Kontroll-	129.591,57	55.520,00	320.593,66	95.451	46	
ZP 2	Meloxicam-	19.034,23	3.266,00	31.883,23	17.014	43	0,274
	Kontroll-	22.288,42	4.813,00	44.965,17	17.304	48	
ZP 3	Meloxicam-	13.883,00	1.395,50	32.669,52	5.074	44	0,792
	Kontroll-	9.802,24	1.480,00	19.004,02	5.621	41	
ZP 4	Meloxicam-	4.734,59	650,00	11.435,75	2.216	39	0,991
	Kontroll-	10.030,47	994,00	29.420,63	2.782	34	

Weiterhin wurden die Differenzen der Haptoglobin-Gehalte zwischen Zeitpunkt 1 und den folgenden Untersuchungen berechnet (Abb. 30, 31, 32).

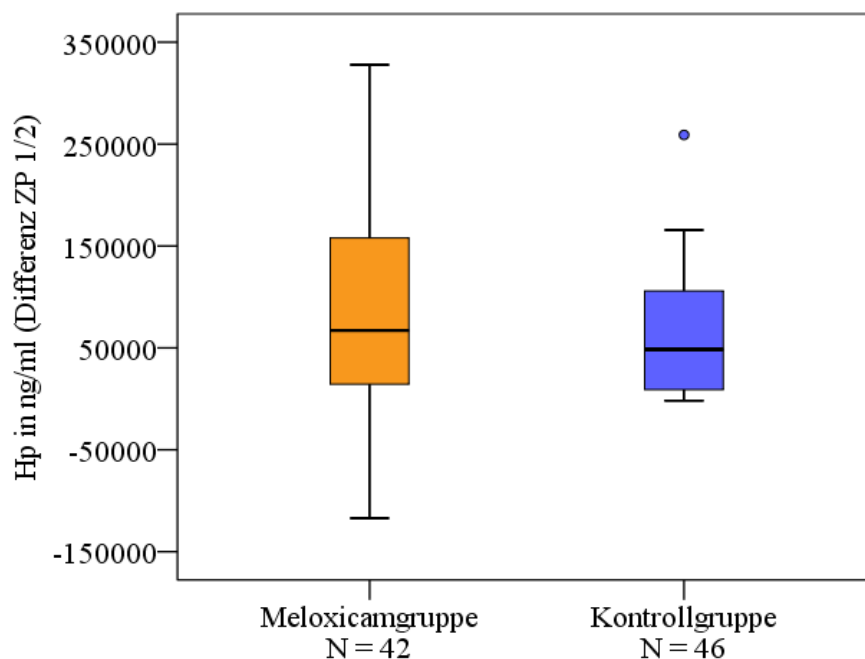


Abbildung 30: Differenzen der Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten 1 und 2

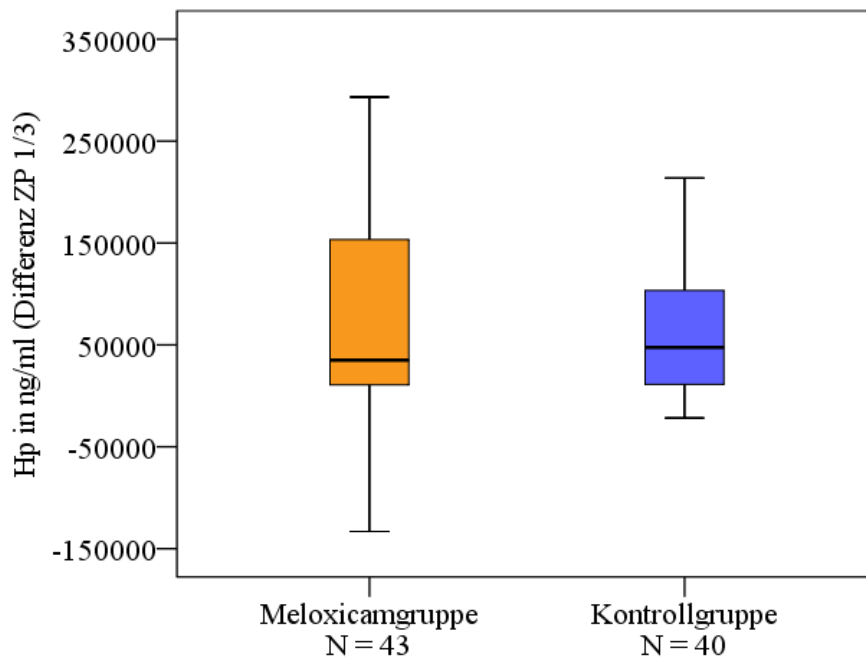


Abbildung 31: Differenzen der Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten 1 und 3

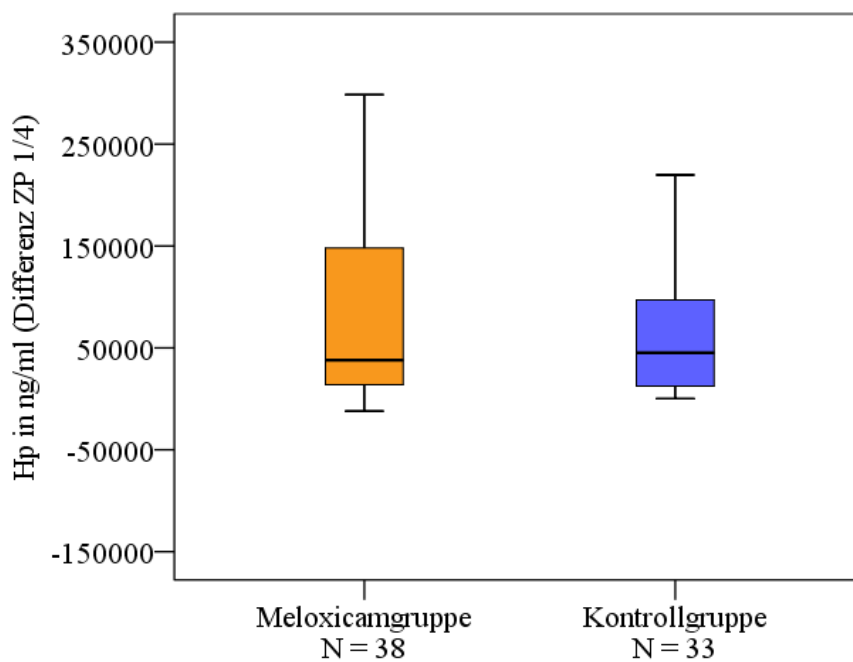


Abbildung 32: Differenzen der Haptoglobin-Gehalte in den Sekreten aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten 1 und 4

Daten zu Parametern der deskriptiven Statistik für die Differenzen der Haptoglobin-Gehalte zwischen den genannten Zeitpunkten enthält Tabelle 4.

Tabelle 4: Ausgewählte Parameter der deskriptiven Statistik für die Differenzen der Haptoglobin-Konzentrationen [in ng/ml] in den Sekreten von Meloxicam- und Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten (ZP) 1 und 2, 1 und 3 sowie 1 und 4

	Gruppe	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Interquartil-bereich	N
ZP 1 / 2	Meloxicam-	124.468,40	67.109,00	191.760,84	151.635	42
	Kontroll-	108.162,63	48.467,00	281.668,66	97.000	46
ZP 1 / 3	Meloxicam-	119.888,63	35.015,00	197.741,90	153.363	43
	Kontroll-	122.864,48	47.567,00	334.461,17	97.498	40
ZP 1 / 4	Meloxicam-	131.133,03	37.991,00	203.298,86	138.542	38
	Kontroll-	121.373,30	45.256,00	361.189,76	90.397	33

5. Vergleich der Therapieerfolge in Meloxicam- und Kontrollgruppe

Zur Beurteilung der Therapieerfolge wurden die klinischen, die subklinischen und die bakteriologischen Heilungen auf Viertelebene sowie die Heilungen auf Tier Ebene unter Einbeziehung aller erkrankten Viertel pro Tier betrachtet. Als klinisch geheilt galten jene Viertel, deren adspektorische und palpatorische Befunde unauffällig waren. Die subklinische Heilung wurde sowohl mit einem SCC < 100.000 Zellen/ml Sekret als auch mit einem SCC < 200.000 Zellen/ml Sekret beurteilt. Für die Einstufung in die Kategorie *bakteriologisch geheilt* war ein negativer Befund der mikrobiologischen Untersuchung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ausschlaggebend. Für eine Heilung auf Tier Ebene mussten alle erkrankten Viertel eines Tieres bei der jeweiligen Untersuchung klinisch, subklinisch und bakteriologisch geheilt sein. Da einige Probanden nicht viermal untersucht wurden (Tiere wurden zwischenzeitlich trocken gestellt), verringerte sich die Gesamtzahl der untersuchten Tiere mit fortschreitender Untersuchungsdauer.

Zum Zeitpunkt 2 waren in der Meloxicam- im Gegensatz zur Kontrollgruppe weniger Euterviertel klinisch und subklinisch (SCC < 200.000/ml Sekret) geheilt. Auch bei den weiteren Untersuchungen waren in der Meloxicamgruppe weniger

Euterviertel klinisch geheilt. Im Hinblick auf die bakteriologische Heilung konnten in der Meloxicamgruppe zum Zeitpunkt 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe in einer geringeren Anzahl an Sekretproben Pathogene nachgewiesen werden. So waren dann auch zu den Zeitpunkten 2 und 3 in der Meloxicamgruppe mehr Viertel bakteriologisch geheilt. In beiden Gruppen erfüllten relativ wenige Euterviertel die Kriterien der subklinischen Heilung und der Heilung auf Tierebene bei einem SCC < 100.000/ml Sekret. In der Meloxicamgruppe war jedoch der Anteil der subklinisch geheilten Euterviertel sowie der Heilungen auf Tierebene bei einem SCC < 100.000 und < 200.000/ml Sekret größer als in der Kontrollgruppe.

Die Unterschiede in den Heilungserfolgen zwischen den Tieren der Meloxicam- und denen der Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant. Irrtumswahrscheinlichkeiten P und Anteile an geheilten und nicht geheilten Tieren beider Gruppen enthält Tabelle 5. Um auf den Anteil an Sekretproben hinzuweisen, in denen vor der Therapie keine Erregernachweise möglich waren, werden auch die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt 1 angegeben.

Tabelle 5: Anteile geheimer und nicht geheimer (nicht geh.) Tiere aus Meloxicam- und Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten (ZP)

Pro- banden	Meloxicamgruppe						Kontrollgruppe						P
	gesamt		nicht geh.		geheilt		geheilt		nicht geh.		gesamt		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
			klinisch										
ZP 2	46	100,0	16	34,8	30	65,2	38	79,2	10	20,8	48	100,0	0,168
ZP 3	44	100,0	10	22,7	34	77,3	37	88,1	5	11,9	42	100,0	0,258
ZP 4	40	100,0	6	15,0	34	85,0	33	91,7	3	8,3	36	100,0	0,486
			subklinisch (SCC < 100.000)										
ZP 2	46	100,0	45	97,8	1	2,2	0	0,0	48	100,0	48	100,0	0,489
ZP 3	44	100,0	36	81,8	8	18,2	6	14,3	36	85,7	42	100,0	0,772
ZP 4	40	100,0	29	72,5	11	27,5	9	25,0	27	75,0	36	100,0	1,000
			subklinisch (SCC < 200.000)										
ZP 2	46	100,0	44	95,7	2	4,3	5	10,4	43	89,6	48	100,0	0,436
ZP 3	44	100,0	30	68,2	14	31,8	11	26,2	31	73,8	42	100,0	0,639
ZP 4	40	100,0	22	55,0	18	45,0	15	41,7	21	58,3	36	100,0	0,820
			bakteriologisch										
ZP 1	46	100,0	30	65,2	16	34,8	10	20,8	38	79,2	48	100,0	0,168
ZP 2	46	100,0	6	13,0	40	87,0	36	75,0	12	25,0	48	100,0	0,191
ZP 3	44	100,0	5	11,4	39	88,6	32	76,2	10	23,8	42	100,0	0,161
ZP 4	40	100,0	6	15,0	34	85,0	31	86,1	5	13,9	36	100,0	1,000
			auf Tierebene (SCC < 100.000)										
ZP 2	34	100,0	33	97,1	1	2,9	0	0,0	34	100,0	34	100,0	1,000
ZP 3	32	100,0	26	81,3	6	18,8	4	12,9	27	87,1	31	100,0	0,732
ZP 4	30	100,0	20	66,7	10	33,3	6	20,7	23	79,3	29	100,0	0,382
			auf Tierebene (SCC < 200.000)										
ZP 2	34	100,0	33	97,1	1	2,9	2	5,9	32	94,1	34	100,0	1,000
ZP 3	32	100,0	22	68,8	10	31,3	9	29,0	22	71,0	31	100,0	1,000
ZP 4	30	100,0	16	53,3	14	46,7	11	37,9	18	62,1	29	100,0	0,601

6. Krankheitsverläufe bei erhöhter Körpertemperatur

Bei vier der insgesamt sechs Probanden dieser Gruppe waren außer den Daten zum Untersuchungszeitpunkt 1 weitere Informationen vorhanden. Sie erkrankten 7, 16, 24 und 150 Tage post partum und waren zum Zeitpunkt der Erkrankung in der ersten, zweimal in der zweiten und in der fünften Laktation.

6.1. Allgemeine und lokale klinische Symptomatik

Folgende systemische Befunde (Tab. 6) wurden zum Zeitpunkt 1 erhoben:

Proband Nr.	1	2	3	4	5	6
Körpertemperatur	40,2	39,9	39,6	39,9	39,7	39,7
Futteraufnahme	-	red.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Verhalten	ggr. red.	ggr. red.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Körperhaltung	o.B.	Kopf gesenkt und / oder Hals gestreckt	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Ohrspiel	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Atemfrequenz	60	44	52	32	36	24
Herzfrequenz	80	96	80	80	96	96
Pansenmotorik	1	-	3	2	3	3
Dehydratations- status	-	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Episkleralgefäße	-	fein gez.	fein gez.	fein gez.	verwaschen	fein gez.
Schleimhaut	-	gerötet	blassrosa	blassrosa	gerötet	blassrosa

Tabelle 6: Systemische Symptomatik der Probanden mit erhöhter Körpertemperatur zum Zeitpunkt 1 (o.B. = ohne Befund, red. = reduziert, ggr. = geringgradig, gez. = gezeichnet, - = keine Angabe)

Jedes Tier erkrankte an jeweils einem Euterviertel. Dreimal war das hintere, rechte, dreimal das hintere, linke Viertel betroffen. Alle Viertel waren adspektorisch vergrößert. Vier Viertel waren palpatorisch *grobknotig*, *derb* und zwei Viertel *grobknotig*, *verhärtet*, *warm oder schmerzhaft*. In einem Fall war das

Sekret bei der Beurteilung *bläulich, wässrig, mit feinen Flocken*, zweimal waren *einige groben Flocken* und dreimal *viele grobe Flocken*, z.T. *Flockenkonglomerate* enthalten. Der CMT wurde in allen Fällen mit +++ beurteilt.

6.2. Ergebnisse der Untersuchung der Sekrete

Die mikrobiologischen Untersuchungen der Viertelgemelksproben zum Zeitpunkt 1 erbrachten in drei Fällen den Nachweis von coliformen Keimen, aus zwei Proben den Nachweis von Äskulin-negativen Streptokokken und einmal den Nachweis Äskulin-positiver Streptokokken. Alle genannten Erreger reagierten bei den *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen gegenüber Cefalexin / Kanamycin sensibel.

Die Konzentrationen von Haptoglobin erreichten in den Sekreten der erkrankten Viertel zum gleichen Zeitpunkt Werte zwischen 49.600 und 403.805 ng/ml.

6.3. Therapieerfolg

Zwei Probanden waren innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn festliegend. Diese Tiere wurden aufgrund des erforderlichen Therapiewechsels aus der Studie eliminiert. Von den verbliebenen vier Tieren waren zum Zeitpunkt 4 zwei Euterviertel subklinisch, drei klinisch und drei bakteriologisch geheilt. Die Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten der erkrankten Viertel sanken auf Werte von 118, 2.016 und 15.680 ng/ml.

Aufgrund der geringen Anzahl in diese Gruppe eingeteilter und verbliebener Tiere war nur eine rein deskriptive Analyse der Daten möglich. Die Veränderungen der Milchhaltsstoffe, der pH-Werte, der somatischen Zellgehalte und der Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten der erkrankten Milchdrüsen im Verlauf der Untersuchungen wurden deshalb graphisch nicht dargestellt.

7. Ergebnisse des Scorings

7.1. Beurteilung auf Herdenebene

Für die Erhebung von BCS, Hygiene- und Zitzen-Score wurden die Herden aller an der Studie teilnehmenden Betriebe involviert. 1.067 Milchkühe folgender Rassen wurden dazu beurteilt (Abb. 33).

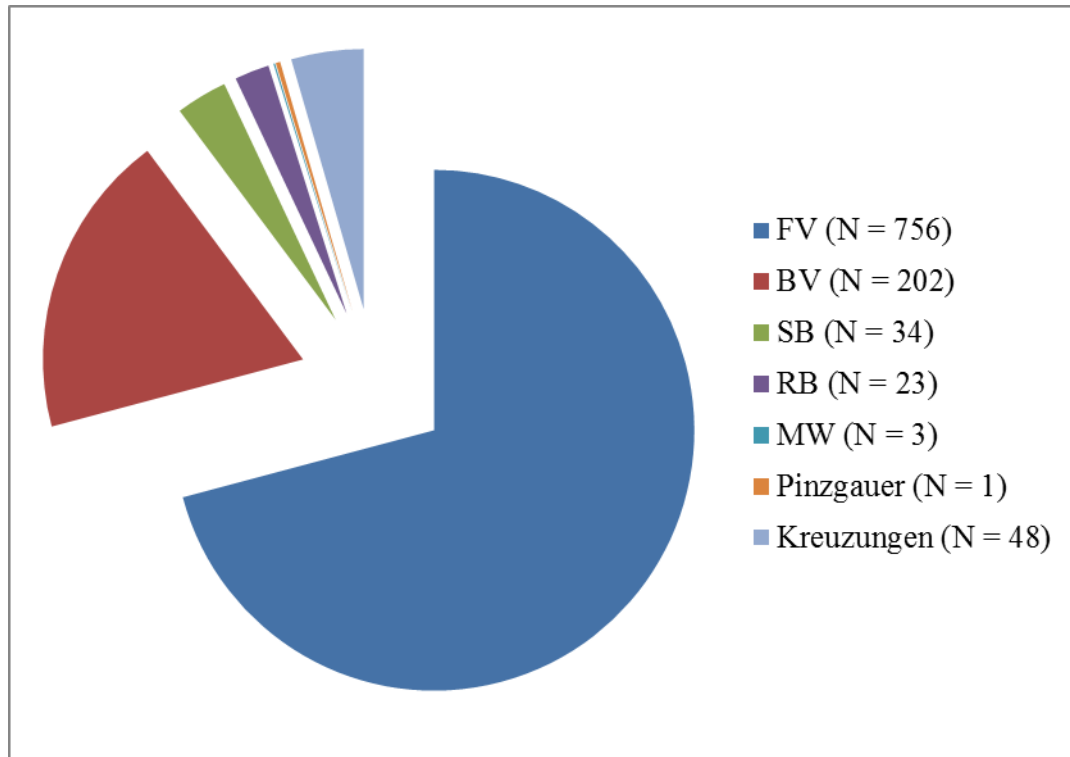


Abbildung 33: Anteile der in den gesamten Versuchsbetrieben vorhandenen Rassen (N = Anzahlen der Kühe)

Um einen Überblick über die Körperkondition der Herden zu erhalten, wurden die Betriebe nach normalkonditionierten sowie unter- bzw. überkonditionierten Tieren eingeteilt. Die Einteilung basierte auf einem Median von 49,12 (M = 49,1950). Waren auf einem Betrieb $\geq 49,12\%$ der Tiere normalkonditioniert, wurde diese Herde als *normalkonditioniert* eingestuft. Ansonsten erfolgte eine Einteilung in *unter-* bzw. *überkonditioniert*. Von den 21 beurteilten Herden wurden elf (52,4%) der Kategorie *normalkonditioniert* und zehn (47,6%) der Kategorie *unter-* bzw. *überkonditioniert* zugeteilt.

Die prozentualen Anteile der Tiere einer Herde mit dem jeweiligen zugeteilten Hygiene-Score zeigt Abbildung 34.

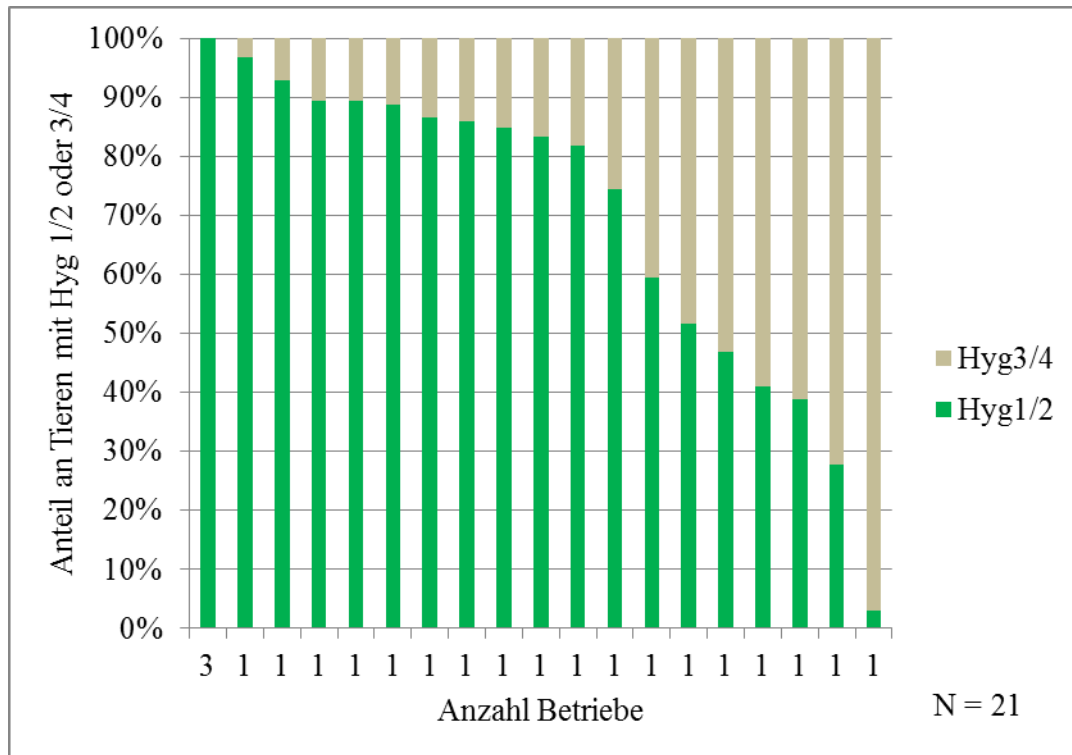


Abbildung 34: Prozentuale Anteile an Tieren aller an der Studie beteiligten Herden mit Hygiene-Score (Hyg) 1/2 oder 3/4

Von allen beurteilten Kühen erhielten 98,94% den Zitzen-Score 1, 1,06% der beurteilten Tiere den Zitzen-Score 2 oder 3. In beiden Fällen beziehen sich diese Angaben auf den Mittelwert, die Standardabweichung beträgt 1,28.

7.2. Beurteilung der erkrankten Tiere

7.2.1. Body-Condition-Score

Zu den unterkonditionierten Tieren gehörten acht FV-Tiere, fünf BV-Tiere und zwei Kreuzungen (FVxSB, FVxRB). Die Unterschiede in der Körperkondition zwischen Tieren der Meloxicam- und Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant ($P = 0,260$).

Die Verteilung der erkrankten Tiere aus Meloxicam- und Kontrollgruppe gemäß dem zugeteilten BCS stellt sich folgendermaßen dar (Abb. 35):

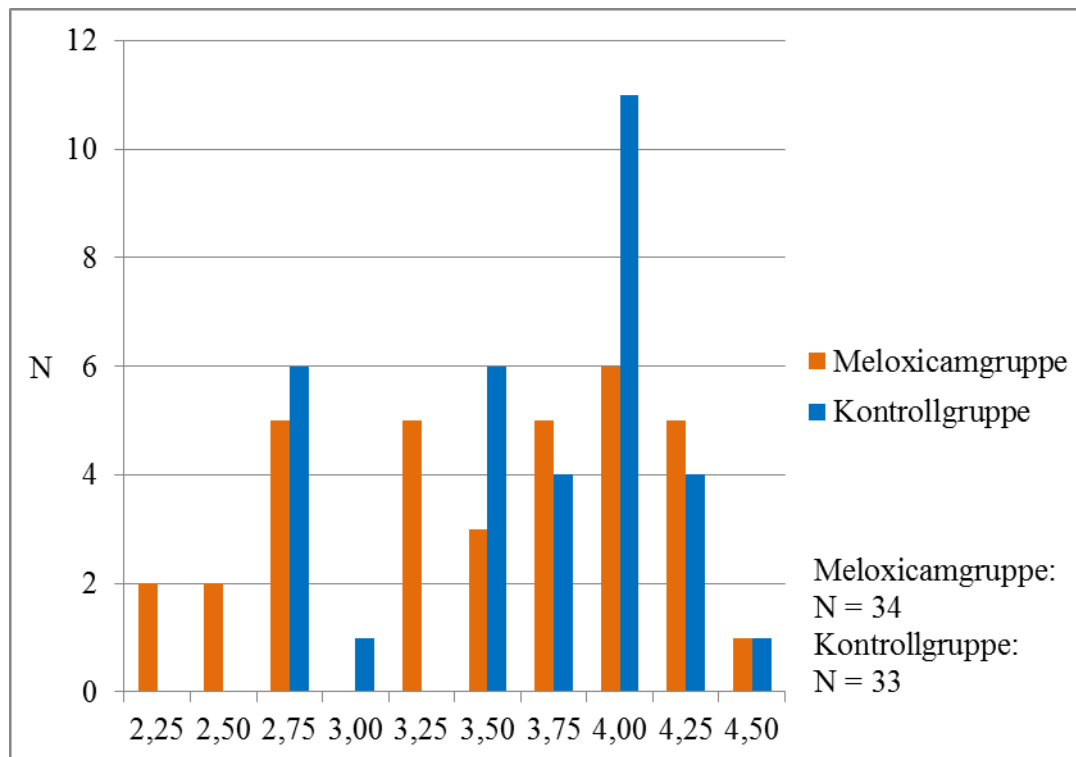


Abbildung 35: Anzahlen der mit dem jeweiligen BCS beurteilten Tiere aus Meloxicam- und Kontrollgruppe

7.2.2. Zusammenhänge zwischen Körperkondition und Heilungsverlauf

7.2.2.1. Heilung bei einem SCC < 100.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4

Die Tabellen 7 und 8 zeigen die Anteile unter-, normal- und überkonditionierter Tiere unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden zum Zeitpunkt 4. Als Kriterium der subklinischen Heilung galt ein SCC < 100.000/ml Sekret.

Tabelle 7: Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Meloxicamgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret)

	unterkonditioniert		normalkonditioniert		überkonditioniert		N
	N	%	N	%	N	%	
alle Tiere	8	23,5	16	47,1	10	29,4	34
- davon geheilt	5	50,0	4	40,0	1	10,0	10
- davon nicht geheilt	3	12,5	12	50,0	9	37,5	24

Tabelle 8: Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Kontrollgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret)

	unterkonditioniert		normalkonditioniert		überkonditioniert		N
	N	%	N	%	N	%	
alle Tiere	7	20,6	13	38,2	13	38,2	33
- davon geheilt	1	16,7	2	33,3	3	50,0	6
- davon nicht geheilt	6	21,4	11	39,3	10	36,7	27

Die Körperkondition beeinflusste den Heilungsverlauf nicht, da bezüglich des BCS die Unterschiede der geheilten ($P = 0,169$) und der nicht geheilten Tiere ($P = 0,630$) zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant waren.

7.2.2.2. Heilung bei einem SCC < 200.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4

Die Tabellen 9 und 10 zeigen die Anteile unter-, normal- und überkonditionierter Tiere unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden zum Zeitpunkt 4. Als Kriterium der subklinischen Heilung galt ein SCC < 200.000/ml Sekret.

Tabelle 9: Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Meloxicamgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret)

	unterkonditioniert		normalkonditioniert		überkonditioniert		N
	N	%	N	%	N	%	
alle Tiere	8	23,5	16	47,1	10	29,4	34
- davon geheilt	5	35,7	6	42,9	3	21,4	14
- davon nicht geheilt	3	15,0	10	50,0	7	35,0	20

Tabelle 10: Anteile an unter-, normal- und überkonditionierten unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Tieren der Kontrollgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret)

	unterkonditioniert		normalkonditioniert		überkonditioniert		N
	N	%	N	%	N	%	
alle Tiere	7	20,6	13	38,2	13	38,2	33
- davon geheilt	1	9,1	4	36,4	5	45,5	10
- davon nicht geheilt	6	26,1	9	39,1	8	34,8	23

Auch bei einem SCC < 200.000 Zellen/ml Sekret beeinflusste die Körperkondition den Heilungsverlauf nicht, da die Unterschiede der geheilten (P = 0,225) und der nicht geheilten Tiere (P = 0,633) zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant waren.

7.2.3. Zusammenhänge zwischen Hygiene-Score und Heilungsverlauf

7.2.3.1. Heilung bei einem SCC < 100.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4

Die Tabellen 11 und 12 zeigen die Anteile der Tiere mit Hygiene-Score 1/2 sowie 3/4 unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden zum Zeitpunkt 4. Als Kriterium der subklinischen Heilung galt ein SCC < 100.000/ml Sekret.

Tabelle 11: Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Meloxicamgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret)

	o.B. – ggr. verschmutzt (Hygiene-Score 1/2)		mgr. – hgr. verschmutzt (Hygiene-Score 3/4)		N
	N	%	N	%	
alle Tiere	24	70,6	10	29,4	34
- davon geheilt	5	50,0	5	50,0	10
- davon nicht geheilt	19	79,2	5	20,8	24

Tabelle 12: Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Kontrollgruppe (SCC < 100.000/ml Sekret)

	o.B. – ggr. verschmutzt (Hygiene-Score 1/2)		mgr. – hgr. verschmutzt (Hygiene-Score 3/4)		N
	N	%	N	%	
alle Tiere	26	76,5	7	20,6	33
- davon geheilt	5	83,3	1	16,7	6
- davon nicht geheilt	21	75,0	6	21,4	27

Der Hygiene-Status beeinflusste den Heilungsverlauf nicht, da die Unterschiede der geheilten (P = 0,307) und der nicht geheilten Tiere (P = 1,000) zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant waren.

7.2.3.2. Heilung bei einem SCC < 200.000/ml Sekret zum Zeitpunkt 4

Die Tabellen 13 und 14 zeigen die Anteile der Tiere mit Hygiene-Score 1/2 sowie 3/4 unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden zum Zeitpunkt 4. Als Kriterium der subklinischen Heilung galt ein SCC < 200.000/ml Sekret.

Tabelle 13: Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Meloxicamgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret)

	o.B. – ggr. verschmutzt (Hygiene-Score 1/2)		mgr. – hgr. verschmutzt (Hygiene-Score 3/4)		N
	N	%	N	%	
alle Tiere	24	70,6	10	29,4	34
- davon geheilt	9	64,3	5	35,7	14
- davon nicht geheilt	15	75,0	5	25,0	20

Tabelle 14: Anteile an nicht bis geringgradig (Hygiene-Score 1/2) und mittel- bis hochgradig (Hygiene-Score 3/4) verschmutzten Tieren unter den gesamten, geheilten und nicht geheilten Probanden der Kontrollgruppe (SCC < 200.000/ml Sekret)

	o.B. – ggr. verschmutzt (Hygiene-Score 1/2)		mgr. – hgr. verschmutzt (Hygiene-Score 3/4)		N
	N	%	N	%	
alle Tiere	26	76,5	7	20,6	33
- davon geheilt	8	72,7	2	18,2	10
- davon nicht geheilt	18	78,3	5	21,7	23

Auch bei einem SCC < 200.000/ml Sekret beeinflusste der Hygiene-Status den Heilungsverlauf nicht, da die Unterschiede der geheilten ($P = 0,653$) und der nicht geheilten Tiere ($P = 1,000$) zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant waren.

7.2.4. Zitzen-Score

Von den 272 Zitzen der 68 erkrankten Tiere in Meloxicam- und Kontrollgruppe erhielten 269 den Zitzen-Score 1 und drei den Zitzen-Score 2. Zwei der dazugehörigen Euterviertel waren klinisch unauffällig und eines an Mastitis

erkrankt. Dieses war zum Zeitpunkt 4 klinisch und bakteriologisch, jedoch nicht subklinisch geheilt.

Unter den insgesamt 102 klinisch erkrankten Vierteln aller behandelten Tiere in den fieberfreien Gruppen wiesen drei Zitzen gering- bis mittelgradige Hyperkeratosen an der äußeren Strichkanalöffnung auf (Zitzen-Score 2). Sie waren zum Zeitpunkt 4 klinisch und bakteriologisch geheilt, subklinisch war keine Heilung erfolgt. Bei zwei von drei Eutervierteln mit Zitzen-Score 2 wurden trotz vorangegangener negativer Befunde der mikrobiologischen Untersuchungen im Verlauf der Untersuchungen wieder Mastitiserreger nachgewiesen.

8. Ergebnisse der Erhebung von Betriebs- und Herdendaten

Da die Datenerhebung mittels Fragebogen erfolgte und nicht alle Versuchsbetriebe an der Milchleistungsprüfung teilnahmen, waren die von den Betrieben vorliegenden Angaben teilweise unvollständig.

Von den 23 an der Studie teilnehmenden Betrieben hielten

- elf Betriebe ausschließlich FV
- ein Betrieb ausschließlich BV
- ein Betrieb ausschließlich SB
- drei Betriebe FV und BV
- vier Betriebe FV und Kreuzungen
- drei Betriebe drei oder mehr Rassen bzw. Kreuzungen (FVxSB, FVxRB, BVxSB), das sind
 - o einmal FV, RB, Pinzgauer und Kreuzungen
 - o einmal FV, BV, SB, RB und Kreuzungen
 - o einmal FV, BV, SB, MW und Kreuzungen

21 Betriebe nahmen an der Milchleistungsprüfung teil. Die durchschnittliche Milchleistung von 20 Betrieben lag bei 7.355 kg, der durchschnittliche SCC in 19 Betrieben bei 157.000/ml Sekret.

Elf Betriebe verfügten über einen Boxenlaufstall, neun mit Tiefboxen und zwei

mit Hochboxen. Als Einstreu wurde in sechs Betrieben Stroh, in drei Betrieben Stroh und Kalk, in einem Betrieb Streu und Pferdemist verwendet. In einem Betrieb waren die Hochboxen mit Gummimatten ausgestattet. Neun Betriebe verfügten über einen Spaltenboden, zwei über einen planbefestigten Boden. Elf Herden waren in Anbindeställen untergebracht, wobei in fünf Betrieben Weidegang ermöglicht wurde. In den Anbindeställen waren die Standplätze auf fünf Betrieben mit Gummimatten ausgestattet und in sechs Betrieben planbefestigt. Bei den planbefestigten Standplätzen wurde Stroh als Einstreu verwendet.

Zehn Betriebe verfügten über einen Melkstand, elf über eine Rohrmelkanlage und ein Betrieb über ein automatisches Melksystem.

In zwölf Betrieben wurden die Zitzen nach der Melkarbeit desinfiziert: achtmal durch Dippen, dreimal durch Sprühen und einmal durch beides.

Auf 13 Betrieben wurden alle Milchkühe mit einem Langzeitantibiotikum trockengestellt, ein Betrieb wendete nur Zitzenversiegler und ein Betrieb die Kombination aus Langzeitantibiotikum und Zitzenversiegler an. Auf fünf Betrieben wurden die Tiere für die Art der Trockenstelltherapie anhand des SCC selektiert.

V. DISKUSSION

Durch den Vergleich von Standardbehandlungsprotokollen zur Therapie der akuten katarrhalischen Mastitis beim Milchrind wurden in dieser Studie die Auswirkungen des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Meloxicam auf den Therapieverlauf untersucht. Die differenzierte Diagnostik und die Einteilung der Mastitiden erfolgten anhand eines Entscheidungsbaums. Je nach Gruppenzugehörigkeit der erkrankten Tiere dienten feste Therapiepläne als Standardbehandlungsprotokolle. Anhand von zwei verschiedenen Behandlungsmethoden, die abhängig vom Erkrankungszeitpunkt abwechselnd den Tieren derselben Gruppe zugewiesen worden waren, wurden die Therapieverläufe bei alleiniger Applikation einer intramammären Antibiose sowie in Kombination mit einer systemischen Antiphlogese verglichen. Als Kriterien dienten dazu die Entwicklungen der klinischen Symptomatik, die Verläufe von Milchinhaltsstoffen, somatischen Zellgehalten sowie Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten und die Bestimmung der Anteile klinisch, subklinisch und bakteriologisch geheilter Tiere sowie der Heilungen auf Tierebene.

1. Diskussion der Methoden

1.1. Entscheidungsbaum

Der Entscheidungsbaum basierte auf den Erkenntnissen von ROBERSON (2003). Anhand objektiver, reproduzierbarer sowie schnell und einfach zu erhebender Parameter sollten die richtige Einschätzung des Schweregrads einer Mastitis und eventueller systemischer Auswirkungen möglich sein. Durch die Anwendung des Entscheidungsbaums sollten andere Mastitisformen außer der der akuten katarrhalischen Mastitis ausgeschlossen werden. Patienten mit mittel- bis hochgradig gestörtem Allgemeinbefinden, d.h. festliegende Tiere, Tiere mit fehlender Pansenmotorik oder erkrankten Eutervierteln, deren Sekrete einen fehlenden Milchcharakter aufwiesen, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Nach ROBERSON et al. (2004) muss die Beurteilung der rektalen Körpertemperatur in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur erfolgen. Die

Autoren nennen als Grenze für die Einteilung physiologischer oder erhöhter Körpertemperatur 103°F bzw. 104°F (entspricht 39,44 °C bzw. 40,0°C) abhängig von einer Umgebungstemperatur \leq bzw. $>$ 75°F (entspricht 23,89°C). Da der Großteil der Mastitiden für diese Studie von Herbst 2012 bis Frühling 2013 behandelt wurde, wurde dementsprechend in den meisten Fällen eine KT $<$ 39,5°C als physiologisch betrachtet.

1.2. Tiere und Gruppenzuordnung

Zu Beginn des Versuchs war die Anzahl der Probanden auf 80 Tiere festgelegt worden. Bei 81 Milchkühen wurde dann eine Mastitistherapie im Rahmen dieser Studie durchgeführt. Sieben Tiere mussten jedoch wegen einer Abweichung vom Standardbehandlungsprotokoll ausgeschlossen werden, sodass bei der Auswertung die Daten von 74 Milchkühen berücksichtigt wurden. 68 Tiere wiesen ein ungestörtes Allgemeinbefinden bei physiologischer Körpertemperatur auf und wurden in Abhängigkeit vom Erkrankungszeitpunkt abwechselnd der Meloxicam- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt. Die Körpertemperatur der erkrankten Tiere war nur in wenigen Fällen erhöht, sodass in Gruppe B (mit Fieber) gegen Ende der Studie sechs Tiere eingeteilt worden waren. Unter den Versuchstieren befanden sich Tiere verschiedener Rassen, wobei in Abhängigkeit von der Lokalisation der Versuchsbetriebe und den regionalen Unterschieden die Rasse Deutsches Fleckvieh den größten Anteil bildete. Infolge des Einflusses genetischer Faktoren existieren außer in den Nachkommensgruppen einer Rasse auch zwischen den Rassen Unterschiede beim Auftreten von Mastitiden (GRUNERT et al., 1996). Informationen zu dieser Erkrankung beruhen in der Regel auf Studien, bei denen überwiegend oder ausschließlich Rinder der Rasse Deutsche Holsteins involviert waren (ROBERSON et al., 2004; MCDUGALL et al., 2009; PILLAR et al., 2009). Unter den Versuchstieren befanden sich jedoch nur zwei Probanden dieser Rasse. Neben vier anderen wurde gerade auch bei diesen Tieren außer der lokalen klinischen Symptomatik eine Erhöhung der Körpertemperatur zum Zeitpunkt 1 diagnostiziert. In Anbetracht rassespezifischer Besonderheiten waren daher jeweils Anpassungen der weiteren Untersuchungen und des Entscheidungsbaums bezüglich der mit dem Auftreten klinischer Mastitiden einhergehenden Symptomatik erforderlich.

1.3. Standardbehandlungsprotokolle

Die Auswahl der verwendeten Medikamente beruhte auf verschiedenen Überlegungen. In Zeiten zunehmender Resistenzbildung sollte der Einsatz von Antibiotika höherer Generationen, die zum Teil eine wichtige therapeutische Reserve gegen multiresistente Keime darstellen, soweit wie möglich reduziert und deshalb bei günstiger Resistenzlage Antibiotika mit schmalen Wirkungsspektrum bevorzugt verwendet werden. Sowohl Cefalexin als auch Kanamycin erfüllten dieses Kriterium (GANIERE & DENUAULT, 2009), auch wenn sich das Wirkungsspektrum durch deren Kombination erweitert hat. Obwohl laut den Angaben des Herstellers bei der Verwendung der Cefalexin / Kanamycin-Kombination eine zweimalige intramammäre Behandlung im Abstand von 24 Stunden ausreicht (BOEHRINGER, 2008b), wurde in allen SOPs die Behandlung über einen Zeitraum von drei Tagen festgelegt. Die verlängerte Therapiedauer basierte auf der Empfehlung in den „Leitlinien für einen sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln“ (Antibiotika-Leitlinien) der Bundestierärztekammer (BTK) und der Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz (AGTAM), eine antibiotische Therapie mindestens bis zum zweiten Tag nach Abklingen der klinischen Symptome fortzuführen (BTK & AGTAM, 2010) (vgl. Kapitel V.2.10). Bei ausschließlich lokaler Symptomatik ohne Erhöhung der Körpertemperatur beschränkte sich die Therapie auf die Applikation einer lokalen Antibiose unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Konzentration antibakterieller Wirkstoffe mit zunehmendem Abstand von der Zitzenbasis abnimmt (GOUTALIER et al., 2013; EHINGER & KIETZMANN, 2000b, 2000a; KIETZMANN et al., 2010). Durch die Injektion von Meloxicam bei jedem zweiten fieberfreien Tier sollten die Auswirkungen einer systemischen Antiphlogese auf den Therapieverlauf untersucht werden. Dass bei Verwendung von Meloxicam zur Mastitistherapie nach MCDOUGALL et al. (2009) der SCC in den Sekreten der erkrankten Milchdrüsen schneller physiologische Werte erreicht, konnten FITZPATRICK et al. (2013) nicht bestätigen. Die Festlegung der Zeitpunkte der Nachuntersuchungen orientierte sich an der Studie von MCDOUGALL et al. (2009), deren Probanden ebenso 7, 14 und 21 Tage nach Beginn der Therapien untersucht worden waren. Bei einer Halbwertszeit $t^{1/2}$ von 13,7 Stunden (SCHMID et al., 1995; GATES et al., 2005) hätte zum exakten Nachweis der

Wirkung von Meloxicam nach einmaliger Injektion jedoch möglicherweise der zeitliche Abstand zwischen erstem und zweitem Untersuchungszeitpunkt verringert werden müssen. Tiere mit erhöhter Körpertemperatur erhielten außer der lokalen auch eine systemische Antibiose, da durch die kombinierte Applikation von lokalem und systemischem Antibiotikum innerhalb kurzer Zeit in allen Regionen des Euters hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden (EHINGER et al., 2006). Das verwendete Präparat musste zum einen für die benötigte Indikation zugelassen sein. Zum anderen musste der enthaltene Wirkstoff eine bakterizide Wirkungsweise analog zu Cefalexin und Kanamycin (TIPPER & STROMINGER, 1965; WISE & PARK, 1965; DAVIS, 1987) aufweisen. Das Antibiotikum Amoxicillin erfüllte beide Voraussetzungen. Um bei Tieren mit erhöhter Körpertemperatur innerhalb kurzer Zeit die Wiederherstellung eines ungestörten Allgemeinbefindens zu erreichen, wurde den Probanden der Gruppe B zudem Meloxicam verabreicht.

1.4. Klinische Untersuchung und Milchprobenentnahme

Die Untersuchungen wurden zu allen Zeitpunkten in Praxis und Ambulanz parallel innerhalb desselben Zeitraums durchgeführt. Da verschiedene Untersucher beteiligt waren, wurden zur Dokumentation einheitliche Befundbögen verwendet, auf denen nur objektiv zu erhebende Parameter notiert werden mussten (siehe Anhang 1, 2, 3 und 4). Die Probenentnahmen erfolgten vormittags, nur in Ausnahmefällen, die auf der Abwesenheit des jeweiligen Betriebsinhabers zu den Zeitpunkten der Untersuchungen beruhten, wurde davon abgewichen.

1.5. Probenauswertung

Die mit Konservierungsmittel versehenen Proben für mikrobiologische Untersuchungen und *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen gelangten per Post zum TGD. Dass die vom Labor durchgeführten CMT-Beurteilungen zum Teil von den Befunden der direkt am Tier durchgeführten CMTs abwichen, wurde zum einen darauf zurückgeführt, dass die beim TGD untersuchten Proben mit einem

Konservierungsmittel versetzt worden waren; zum anderen wirkten sich Versand und Transport des Materials auf den semiquantitativ messbaren Gehalt an somatischen Zellen aus. Bei grobsinnlichen Veränderungen der Sekrete war eine Bestimmung der Milchhaltsstoffe messtechnisch nicht möglich. Bei den Untersuchungen zum Zeitpunkt 1 wurden in solchen Fällen deshalb planmäßig keine Proben gewonnen. Waren bei den Nachuntersuchungen adspektorisch erkennbare pathologische Veränderungen der Sekrete zu erkennen, wurde auch in diesen Fällen auf eine Bestimmung der Milchhaltsstoffe verzichtet. Durch die Verwendung desselben Testprinzips bei der Bestimmung der Haptoglobin-Konzentrationen aller im Rahmen dieser Studie gewonnen Sekretproben war die Vergleichbarkeit der Haptoglobin-Gehalte gegeben (vgl. Kapitel IV.2.10.4). Das Akute-Phase-Protein Haptoglobin wurde für diese Studie als Mastitismarker gewählt, da es die Voraussetzung der Anreicherung im Sekret ausschließlich bei Entzündungen der Milchdrüse erfüllt (NIELSEN et al., 2004). Der Gehalt nimmt signifikant mit steigendem CMT-Score zu, wodurch beim Nachweis dessen Höhe als Indikator für den Schweregrad einer Mastitis genutzt werden kann (HISS et al., 2004; NIELSEN et al., 2004).

1.6. Datenerhebung mittels Fragebogen und Zwischenberichten der Milchleistungsprüfung

Anhand des Fragebogens (siehe Anhang 5) wurden in den Versuchsbetrieben Daten zu Herdenleistung, Aufstallung, Fütterung, Milchgewinnungsmanagement und Eutergesundheit sowie insbesondere Daten der letzten drei Zwischenberichte der Milchleistungsprüfungen vor der Erkrankung erhoben. Die Zwischenberichte wurden beim Abschluss der Untersuchungen vom Landwirt zur Verfügung gestellt.

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1. Teilnehmende Betriebe

Auf insgesamt 23 Betrieben wurden 81 Milchkühe, die an einer akuten katarrhalischen Mastitis erkrankt waren, gemäß den erstellten

Standardbehandlungsprotokollen behandelt. In zehn Ambulanzbetrieben waren dies innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraums 16 Tiere, wobei in sechs Herden eine Mastitis, in drei Herden zwei und in einer Herde drei Mastitiden auftraten. Bei den 59 Probanden der 13 Praxisbetriebe erkrankten pro Betrieb zwischen einem und 15 Tiere. Obwohl sich die Zahl der teilnehmenden Betriebe von Ambulanz und Praxis nicht wesentlich unterschied, war bei der Verteilung der Mastitiden zwischen Praxis und Ambulanz und pro Betrieb ein deutlicher Unterschied zu verzeichnen. Aufklärung und präventive Maßnahmen können zur Verbesserung der Eutergesundheit wesentlich beitragen, wohingegen Mängel bei Aufstallung und Melkarbeit negativen Einfluss haben. In einigen Fällen könnte beim Auftreten einer Mastitis auch ein anderer Therapieweg gewählt worden sein, der dem behandelnden Tierarzt oder Besitzer geeigneter erschien.

2.2. Verläufe von Tagesmilchleistungen und Milchinhaltsstoffen vor der Erkrankung

Die Darstellungen der Verläufe von Tagesmilchleistungen, SCC, Fett- und Eiweißgehalten während der letzten drei Monate vor der Erkrankung basieren auf Daten von Tieren, die sich mindestens zwei bis drei Monate in der Laktation befanden. Da die Tagesmilchmenge physiologischerweise 80 bis 90 Tage post partum ihr Maximum erreicht und mit Fortschreiten des Laktationsstadiums abnimmt (GASPARDY et al., 2004), entspricht der dargestellte dem physiologischen Verlauf. Der Unterschied in der produzierten Milchmenge pro Tag war zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. Der SCC ist in der frühen Laktation zum Teil aufgrund der im gleichen Zeitraum stattfindenden hohen Milchproduktion und des damit einhergehenden Verdünnungseffekts am niedrigsten (HAGNESTAM-NIELSEN et al., 2009). Infolge von degenerativen Prozessen werden im Verlauf der Laktation sowohl die Reparaturmechanismen des Euters nach einer Infektion als auch die kompensatorischen Fähigkeiten nicht infizierter Viertel negativ beeinflusst. Der Einfluss des SCC auf die Höhe der Milchproduktion ändert sich im Verlauf der Laktation nicht. Die besseren kompensatorischen Fähigkeiten nicht infizierter Viertel in der frühen Laktation überdecken jedoch einen Rückgang der Tagesmilchmenge (HAGNESTAM-NIELSEN et al., 2009). Fett- und Eiweiß-

Gehalte in den Sekreten nehmen physiologischerweise zu Beginn der Laktation ab, erreichen etwa an Tag 100 bzw. Tag 70 post partum ihr Minimum und steigen dann wieder an (GASPARDY et al., 2004). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich die Tiere mindestens 60 bzw. 90 Tage in der Laktation befanden, weichen die Fett-Gehalte in den Sekreten der Kontrollgruppe vom physiologischen Verlauf ab. Die Eiweiß-Gehalte entsprechen dagegen den von GASPARDY et al. (2004) beschriebenen Veränderungen im Verlauf der Laktation.

2.3. Symptomatik und Verlauf

Der Anstieg der Tagesmilchleistung zu Beginn der Laktation kann aufgrund metabolischer Belastungen zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen (VAN KNEGSEL et al., 2007). Eine negative Energiebilanz führt infolge einer Lipomobilisation zur Hyperketonämie, die eine der bedeutendsten Ursachen für die Beeinträchtigung der Abwehrmechanismen des Euters darstellt (SURIYASATHAPORN et al., 2000; JANOSI et al., 2003). Vor allem zu Beginn der Laktation treten deshalb vermehrt intramammäre Infektionen auf (HAGNESTAM-NIELSEN et al., 2009). In der vorliegenden Studie erkrankten die Tiere überwiegend in der ersten Hälfte der Laktation. Die Zeiträume zwischen Kalbe- und Erkrankungsdatum unterschieden sich zwischen den Tieren beider Gruppen nicht signifikant. Die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte klinische Symptomatik entspricht der Beschreibung, dass akute katarrhalische Mastitiden vor allem durch sinnfällige Veränderungen des Sekrets, unter Umständen auch in Zusammenhang mit pathologischen Euterbefunden bei der Adspektion und Palpation und systemischen Krankheitsanzeichen gekennzeichnet sind (JAMROZIK & SCHAEFFER, 2012). Bei den Tieren der Meloxicamgruppe waren zu Beginn der Therapie wie auch bei den folgenden Untersuchungen mehr Drüsenkomplexe adspektorisch vergrößert als in der Kontrollgruppe. Palpatorisch war zum Untersuchungszeitpunkt 1 zwischen den erkrankten Eutervierteln der Meloxicam- und der Kontrollgruppe eine gleichmäßige Verteilung des Erscheinungsbildes innerhalb der festgelegten Parameter auszumachen. Nur bei den weiteren Untersuchungen wurden wiederum in der Meloxicamgruppe vermehrt erkrankte Viertel als *grobkörnig*, *derb* beurteilt. Dies könnte darauf

zurückzuführen sein, dass die Drüsenkomplexe in dieser Gruppe schwerwiegender erkrankt waren, obwohl die jeweiligen Tiere in Abhängigkeit vom Erkrankungszeitpunkt abwechselnd der Meloxicam- und der Kontrollgruppe zugeteilt worden waren. Bei den Sekretbeurteilungen waren die makroskopisch feststellbaren Veränderungen in allen Fällen zu Beginn der Untersuchungen mehr oder weniger stark ausgeprägt. In der Meloxicamgruppe war jedoch zum Untersuchungszeitpunkt 2 der Anteil erkrankter Viertel mit grobsinnlich veränderten Sekreten höher als in der Kontrollgruppe. Bei den folgenden Untersuchungen waren im Hinblick auf die Sekretbeurteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Auch bei der Beurteilung des CMT war in der Meloxicamgruppe zum Zeitpunkt 2 der Anteil an Sekreten mit hochgradig erhöhtem SCC (CMT-Befund +++) deutlich größer. Es gab im Vergleich zur Kontrollgruppe aber auch Euterviertel, deren Sekrete nach CMT einen physiologischen somatischen Zellgehalt (---) aufwiesen. Die Verteilung der Befunde unterscheidet sich zum Zeitpunkt 3 zwischen beiden Versuchsgruppen nicht signifikant. Nur zum Untersuchungszeitpunkt 4 war bei den Eutervierteln der Meloxicamgruppe eine steigende Tendenz zu physiologischem (---) bis geringgradig erhöhtem (+ --) SCC feststellbar. In der Kontrollgruppe glichen sich im Gegensatz dazu die Zahlen der Sekrete mit physiologischem (---) und hochgradig erhöhtem (+++) SCC annähernd an. In der Meloxicamgruppe wurden zum Zeitpunkt 1 mehrere Sekrete mit einem CMT von ++ - beurteilt. Auch bei diesen Eutervierteln wurde eine Therapie gemäß Standardbehandlungsprotokoll vorgenommen.

2.4. Nachgewiesene Erreger

In den Sekretproben aller erkrankten Euterviertel wurden zum Zeitpunkt 1 zehn verschiedene Mastitiserreger nachgewiesen. In fast einem Viertel der Fälle war kein Nachweis bakterieller bzw. anzüchtbarer Erreger möglich. Verschiedene Ursachen können dem zugrunde liegen. Sie reichen von der möglichen Beseitigung der Pathogene durch immunrelevante Mechanismen, über die fehlende Ausscheidung zum Zeitpunkt der Probenentnahme bis zu Mastitiserregern, die nicht bakteriellen Ursprungs und deshalb mit den herkömmlichen Methoden nicht nachweisbar sind. Auffallend ist jedoch, dass in

der Meloxicamgruppe trotz akuter Entzündungssymptomatik der Drüsenkomplexe wesentlich seltener ein Erregernachweis möglich war als in der Kontrollgruppe. Dies ist auch als Grund dafür zu sehen, dass bei den weiteren Untersuchungen in der Meloxicamgruppe deutlich mehr negative Befunde bei den mikrobiologischen Untersuchungen ausgestellt wurden. In den sechs Eutervierteln, in deren Sekret zum Zeitpunkt 1 zwei verschiedene Erreger nachgewiesen wurden, waren fünfmal *S. aureus* und zweimal Hefen beteiligt. Intramammäre Infektionen mit Hefen treten sehr häufig bei gleichzeitiger Anwesenheit von Bakterien auf (DWORECKA-KASZAK et al., 2012), während bei einer Infektion mit *S. aureus* selbst nach Heilung die Neuinfektionsrate größer ist als bei nicht infizierten Drüsenkomplexen (ZADOKS et al., 2002a).

In 46 von 74 Sekretproben der erkrankten Euterviertel wurden zum Zeitpunkt 1 Erreger nachgewiesen, die auf Cefalexin / Kanamycin sensibel reagierten. In 20 Sekretproben konnten keine Erreger, in vier Proben Hefen nachgewiesen werden. Vier Erreger waren gegenüber Cefalexin / Kanamycin resistent. Es handelte sich dabei ausschließlich um Äskulin-positive Streptokokken. Obwohl die aktuelle Resistenzlage bei positivem Erregernachweis für die Verwendung der Antibiotika-Kombination spricht, trug in knapp einem Drittel der Fälle (fehlender Erregernachweis und Nachweis von Hefen) die intramammäre Applikation eines Antibiotikums nicht zu einem möglichen Therapieerfolg bei. In den Sekreten von 16 Eutervierteln wurden die zum Zeitpunkt 1 identifizierten Erreger auch zum Zeitpunkt 2 nachgewiesen. Diese Erreger reagierten bei den *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen zum Zeitpunkt 1 sensibel auf die Antibiotika-Kombination. In sieben Fällen wurde dabei *S. aureus* nachgewiesen. Die bakteriologische Heilungsraten von Mastitiden, die durch *S. aureus* verursacht werden, sind abhängig von Erscheinungsbild und Therapie gering (SCHALLIBAUM et al., 1981; ZIV & STORPER, 1985; OWENS et al., 1988). Bei den anderen Fällen handelte es sich möglicherweise um chronische oder subklinische Formen der katarrhalischen Mastitis, die unter ungünstigen Umweltbedingungen oder sonstigen Stresssituationen meist plötzlich in ein akutes Erkrankungsstadium übergehen können (GRUNERT et al., 1996).

2.5. Veränderungen der Milchinhaltsstoffe

Die Fett-Gehalte der Sekrete erreichten zu allen Zeitpunkten in der Meloxicamgruppe höhere Werte als in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede zwischen den erkrankten Vierteln beider Gruppen waren zum Zeitpunkt 2 und 3 statistisch signifikant. Auch drei Wochen nach Beginn der Therapie waren die Fett-Gehalte tendenziell höher. Hier könnte sich der Prozess fortgesetzt haben, der sich aus den Daten der Zwischenberichte der Milchleistungsprüfung im letzten Monat vor der Erkrankung in der Kontrollgruppe abzeichnete. Nach einem markanten Anstieg der Fett-Gehalte zwei Monate vor der Erkrankung, fielen diese Werte stark ab und befanden sich auf einem niedrigeren Niveau als in der Meloxicamgruppe. Der Unterschied könnte aber auch, zumindest teilweise, auf der Verabreichung des Antiphlogistikums beruhen. Infolge einer Meloxicam-Applikation verringert sich die Ausprägung des Euterödems (FITZPATRICK et al., 2013). Das gesteigerte Wohlbefinden der erkrankten Tiere könnte zu einer schnelleren Wiederherstellung der ursprünglichen Grundfutteraufnahme geführt haben, sodass mehr Acetat im Pansen gebildet wurde und ein höherer Fett-Gehalt im Sekret nachgewiesen werden konnte (GASPARDY et al., 2004). Andererseits könnten die durch das NSAID möglicherweise hervorgerufenen gastrointestinalen Nebenwirkungen (ENGELHARDT et al., 1995) zu einer Verringerung der Futteraufnahme geführt haben. Die Zunahme der Fett-Gehalte in den Sekreten könnte in diesem Fall bei den Tieren der Meloxicamgruppe durch verstärkte Lipomobilisation hervorgerufen worden sein. Die höheren Fett-Gehalte und auch die zum Zeitpunkt 3 ($P = 0,005$) und 4 ($P = 0,030$) statistisch signifikant höheren Konzentrationen an ungesättigten Fettsäuren in der Meloxicamgruppe könnten aber ebenso auf der Beeinflussung der Arachidonsäure-Kaskade beruhen. Milchfett besteht zu 98% aus Triglyceriden oder Triacylglyceriden, den Rest bilden Phospholipide, Diacylglyceride, Cholesterol, freie Fettsäuren, Monoacylglyceride und Glykolipide (MATHER & KEENAN, 1998). Damit Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Thromboxane durch die Cyclooxygenase und weitere Enzyme gebildet werden können (LEES et al., 2004), muss zuerst Arachidonsäure vorliegen. Dies geschieht entweder durch die Aufnahme mit dem Futter oder durch den Anabolismus aus essentiellen, ungesättigten Fettsäuren wie Linol- und Linolensäure. Arachidonsäure kann dann auf verschiedenen Wegen metabolisiert werden, u.a. durch die Inkorporation in

Ester von Phospholipiden, Triglyceriden und Cholesterol (RAMWELL et al., 1977). Wenn dieser Prozess nicht durch COX-Hemmer wie Meloxicam unterbrochen wird, wird, wie möglicherweise bei den Tieren der Kontrollgruppe, ein großer Teil der Fett-Bestandteile als Ausgangssubstanzen in der Arachidonsäure-Kaskade zur Synthese der Entzündungsmediatoren benötigt.

Zu den wichtigsten Proteinen der Milch gehören Kasein, α -Lactalbumin, β -Lactoglobulin, Transferrin, Albumin und Immunglobuline. Sie werden entweder von den Epithelzellen der Milchdrüse aus Aminosäuren synthetisiert oder gelangen, wie die drei Letztgenannten, aus dem Blut ins Euter (BURGOYNE & DUNCAN, 1998). Der Protein-Gehalt der Milch erreicht nach GASPARDY et al. (2004) am 70. Tag post partum sein Minimum und steigt dann wieder an. Bei den vorliegenden Daten ergaben sich für die Zeiträume zwischen Kalbung und Erkrankung in der Meloxicam- bzw. der Kontrollgruppe Mediane von 108,0 bzw. 135,5 Tagen, sodass unter physiologischen Bedingungen die Eiweiß-Gehalte ansteigen müssten. Diese nahmen in beiden Gruppen jedoch tendenziell ab, wobei die Sekrete der Tiere in der Meloxicamgruppe im Vergleich geringere Konzentrationen aufwiesen. Bei einer Mastitis erhöht sich unter anderem durch die steigende Immunglobulin-Fraktion der Protein-Anteil der Milch (ASHWORTH et al., 1967; RANDOLPH et al., 1974). Infolge der Abnahme des somatischen Zellgehalts nach der Therapie könnten die niedrigeren Eiweiß-Gehalte in der Meloxicamgruppe somit auf einen schnelleren Rückgang der Entzündungssymptomatik bzw. eine schnellere Wiederherstellung der Blut-Euter-Schranke zurückzuführen sein.

Dass die somatische Zellzahl in den Sekreten durch die Applikation von Meloxicam schneller sinken würde (MCDOUGALL et al., 2009), konnte auch in dieser Studie nicht eindeutig belegt werden und steht in Einklang mit den Ergebnissen von FITZPATRICK et al. (2013). Der SCC nahm sowohl in der Meloxicam- als auch in der Kontrollgruppe bis zum Zeitpunkt 4 kontinuierlich ab. Unter Verwendung der absoluten Werte stellte sich aufgrund der starken Streuung der Werte graphisch ein schneller Rückgang des SCC in der Meloxicamgruppe dar. Möglicherweise wäre bei Auswertung der Daten von größeren Tierzahlen der Unterschied deutlicher hervorgetreten. Beim Vergleich der beiden Gruppen ergaben sich in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der

Meloxicamgruppe waren jedoch zum Zeitpunkt 1 die somatischen Zellgehalte der Sekrete in einigen Fällen höher und zum Zeitpunkt 4 insgesamt niedriger als in der Kontrollgruppe. Waren zum Zeitpunkt 4 mehr als 1.000.000 Zellen/ml Sekret enthalten, wurden bei den zugehörigen mikrobiologischen Untersuchungen in vier Fällen *S. aureus*, viermal Äskulin-positive Streptokokken, einmal Hefen und 13-mal keine Erreger nachgewiesen.

Laktose ist ein Disaccharid bestehend aus Galaktose und Glucose, die über eine β -Glykosidbrücke miteinander verknüpft sind. Die Synthese erfolgt im Golgi-Apparat (KUHN et al., 1980). Die Laktose-Konzentration des Sekrets steigt unter physiologischen Bedingungen innerhalb einer Laktation parallel zur Milchmenge an und erreicht 70 bis 110 Tage post partum seinen maximalen Wert (GASPARDY et al., 2004). Infolge einer Mastitis sinkt der Gehalt deutlich ab (ASHWORTH et al., 1967), sodass ähnlich wie beim Eiweiß der kontinuierliche Anstieg der Laktose-Konzentration bis zum Zeitpunkt 4 auf das Abklingen der Entzündungssymptomatik zurückzuführen ist. Dieser Vorgang ließ sich in der vorliegenden Studie durch die Applikation von Meloxicam nicht beschleunigen. Beim Vergleich der Laktose-Werte von Meloxicam- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Der passive Transport aus dem Blut bildet die primäre Quelle des Harnstoffs in der Milch (CLARK et al., 1978). Der Harnstoff-Gehalt der Milch ist vom Proteinanteil des Futters abhängig und stellt einen Indikator für die Effizienz der Stickstoffverwertung dar. Proteinreichere Rationen führen zu einer gesteigerten Milchproduktion (SPEK et al., 2013). Bei Kühen, die sich in der mittleren bis späten Laktation befinden, sollte der Harnstoff-Gehalt der Milch bei ausgewogenen Rationen Werte um 116 mg/l erreichen (ROSELER et al., 1993). Bei den Probanden dieser Studie war im Verlauf der Untersuchungen keine nennenswerte Änderung der Harnstoff-Gehalte in den Sekreten zu erkennen. Die Zusammensetzung des Futters bzw. die Fähigkeit zur Stickstoffverwertung blieb demnach im Versuchszeitraum annähernd konstant.

Der physiologische pH-Wert der Milch liegt im Bereich von 6,5 bis 6,7. Bei einer Mastitis nimmt die Permeabilität der Kapillaren zu, sodass basische Blutbestandteile wie Natrium- und Bikarbonat-Ionen ins Euter übertreten und pH-Werte über 7,0 erreicht werden können (MARSCHKE & KITCHEN, 1985). In

der Meloxicamgruppe lagen die pH-Werte der Sekrete zu allen Untersuchungszeitpunkten tendenziell unter denen der Kontrollgruppe; die Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant. Dies könnte auf eine schnellere Wiederherstellung der Blut-Euter-Schranke infolge der Applikation des Antiphlogistikums zurückzuführen sein.

2.6. Verläufe der Haptoglobin-Spiegel unter antimikrobieller versus antimikrobieller und antiphlogistischer Mastitistherapie

Obwohl die Unterschiede der Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten der erkrankten Euterviertel zum Zeitpunkt 1 statistisch nicht signifikant waren, deuten die höheren Konzentrationen in der Meloxicamgruppe analog zur klinischen Symptomatik darauf hin, dass die betroffenen Drüsenkomplexe in dieser Gruppe schwerwiegender erkrankt waren. Im Verlauf der Untersuchungen gingen die Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten der erkrankten Euterviertel kontinuierlich zurück, wobei hier ebenso zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe festgestellt werden konnten. Markant war dieser Rückgang zwischen den Zeitpunkten 1 und 2. In den Eutervierteln mit bakterieller Besiedelung könnte dies bei vorhandener Sensibilität gegenüber dem Antibiotikum auf dessen intramammäre Applikation zurückzuführen sein, sodass mit Beseitigung der Mastitis auslösenden Ursache die Akute-Phase-Reaktion gestoppt werden konnte. Andererseits wird diese Reaktion aber physiologischerweise innerhalb von 4 bis 7 Tagen beim Ausbleiben weiterer pathologischer Prozesse durch Feedback-Mechanismen beendet (PETERSEN et al., 2004).

2.7. Therapieerfolge in den fieberfreien Gruppen

Zur vollständigen Darstellung der Therapieverläufe wurden die klinischen, subklinischen und bakteriologischen Heilungen auf Viertelebene sowie die Heilungen auf Tierebene zu jedem Untersuchungszeitpunkt betrachtet. Wie bei den Befunden aus Adspektion und Palpation beschrieben, wurde auch bei der klinischen Heilung deutlich, dass in der Meloxicamgruppe mehr Euterviertel über

den gesamten Untersuchungszeitraum pathologisch verändert waren. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Die subklinische Heilung wurde auf der Basis zweier verschiedener Grenzwerte beurteilt. Die Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft hat zur Unterscheidung von physiologisch bzw. pathologisch veränderten Sekreten bzw. der zugehörigen Euterviertel eine Grenze von 100.000 Zellen/ml Sekret definiert (DVG, 2009). Da sich die internationale Literatur dabei aber im Allgemeinen auf einen Grenzwert von 200.000 Zellen/ml Sekret beruft, wurde, um einen Vergleich ermöglichen zu können, die subklinische Heilung auch auf Basis dieses Wertes beurteilt. Beim Vergleich der Anteile subklinisch geheilter Tiere ergaben sich in beiden Fällen für Meloxicam- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

Eine Woche nach Therapiebeginn (Untersuchungszeitpunkt 2) war eine deutliche Zunahme der Anzahl bakteriologisch geheilter Euterviertel zu verzeichnen. Die Erregerelimination wurde dabei nicht durch Meloxicam beeinflusst. Insbesondere in der Kontrollgruppe stieg der Anteil der Befunde mit negativem Erregernachweis während der Nachuntersuchungen kontinuierlich an. Neben der Möglichkeit, dass zum Zeitpunkt der Probenahme keine Ausscheidung stattfand bzw. die Erreger im Labor nicht nachgewiesen werden konnten, spricht der Rückgang des SCC für eine vorherige Elimination der Erreger durch immunrelevante Mechanismen innerhalb der infizierten Drüsenkomplexe (KEHRLI & SHUSTER, 1994).

Unter Berücksichtigung aller erkrankten Euterviertel ergaben sich auch bei den Heilungen auf Tierebene keine statistisch signifikanten Unterschiede. Infolge fehlender subklinischer Heilung konnte häufig kein Gesamttherapieerfolg (Therapieerfolg auf Tierebene) erzielt werden. Zum Zeitpunkt 4 zeichnete sich jedoch in der Meloxicamgruppe ein geringgradig größerer Therapieerfolg als in der Kontrollgruppe ab, der auf den niedrigeren SCC in dieser Gruppe zurückzuführen war. Da aber dieser Unterschied ebenso statistisch nicht signifikant war, konnte auch hier kein eindeutiger Effekt von Meloxicam bei der Mastitistherapie belegt werden.

2.8. Therapieerfolge bei fieberhafter Mastitis

Um repräsentative Ergebnisse bezüglich der Heilungserfolge der erkrankten Euterviertel zu erhalten, waren in Gruppe B zu wenige Probanden vertreten. Der Therapieerfolg fiel bei Anwendung des Therapieplans mit nur einem vollständig geheilten Tier jedoch sehr gering aus. Zwei gemäß den Kriterien des Entscheidungsbaums ausgewählte Probanden waren zudem nach Therapiebeginn vorübergehend festliegend. Möglicherweise waren diese Tiere an einer Mastitis pharenchymatosa im Anfangsstadium erkrankt, die in dieser Phase nur schwer von einer Mastitis catarrhalis acuta zu unterscheiden ist. Als Hinweise auf diese Form der Mastitis können das geringgradig reduzierte Verhalten bei beiden Tieren sowie die bei einem Tier reduzierte Futteraufnahme interpretiert werden (GRUNERT et al., 1996). Bei den restlichen Probanden dieser Gruppe lagen trotz erhöhter Körpertemperaturen keine Störungen des Allgemeinbefindens vor. Therapieerfolge auf Tierebene waren ansonsten ebenso wie bei den Tieren der Meloxicam- und der Kontrollgruppe vor allem aufgrund der Kriterien der subklinischen Heilung nicht zu erzielen. Drei Wochen nach Therapiebeginn waren in den relevanten Fällen zwar die Kriterien der klinischen und bakteriologischen Heilungen erfüllt, die in DVG (2009) festgelegten bzw. in der internationalen Literatur beschriebenen Werte zur Abgrenzung physiologischer Zellzahlbereiche konnten hingegen nicht erreicht werden.

2.9. Anwendbarkeit von Entscheidungsbaum und Standardbehandlungsprotokollen unter Praxisbedingungen

Die Kriterien im Entscheidungsbaum müssen anhand möglichst schnell, unkompliziert und objektiv zu erhebender Parameter eine Selektion von akuten katarrhalischen Mastitiden und eine Einteilung der erkrankten Tiere nach ihrem Krankheitsgrad ermöglichen. Bei ausschließlich lokaler Symptomatik konnten durch die beiden Behandlungsprotokolle von Meloxicam- und Kontrollgruppe in vielen Fällen Therapieerfolge erzielt werden. Die Auswahl der Tiere anhand des ursprünglichen Entscheidungsbaums und die anschließende Therapie gemäß Standardbehandlungsprotokoll erwiesen sich jedoch bei den Probanden mit erhöhter Körpertemperatur in zwei von sechs Fällen als nicht zweckmäßig. Bei

beiden Tieren, deren Allgemeinbefinden zum Zeitpunkt 1 geringgradig reduziert war, konnten in der vorliegenden Studie mit intravenös verabreichtem Amoxicillin und Meloxicam keine Heilungserfolg erzielt werden, sodass eine Modifikation des Entscheidungsbaums erforderlich war (Abb. 36). Als weiteres Kriterium muss eine eventuelle Störung des Allgemeinbefindens, die über die bloße Erhöhung der Körpertemperatur hinausgeht, beachtet werden. Beurteilt werden können dazu objektiv zu erhebende Parameter wie Futteraufnahme, Verhalten, Körperhaltung und Ohrspiel. Bei erkrankten Tieren mit erhöhter Körpertemperatur bei ansonsten ungestörtem Allgemeinbefinden eignet sich nach den Erkenntnissen dieser Studie eine Mastitistherapie mit systemischer Verabreichung von Amoxicillin und Meloxicam, sodass nach Modifikation des Entscheidungsbaums keine Änderung des Standardbehandlungsprotokolls erforderlich war. Bei einer Störung des Allgemeinbefindens, die über die bloße Erhöhung der Körperinnentemperatur hinausgeht, sollte dagegen unabhängig von deren Ausmaß und der Höhe der rektalen Körpertemperatur eine andere systemische Therapie gewählt werden. Für die lokale Therapie eignet sich dagegen auch hier die Applikation der Cefalexin / Kanamycin-Kombination, da gemäß den *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen zum Zeitpunkt 1 die nachgewiesenen Mastitiserreger in beiden Fällen sensibel reagierten. Allgemein rechtfertigt die Resistenzlage der nachgewiesenen Erreger die Verwendung von Cefalexin / Kanamycin zur Mastitistherapie. Unter den 52 nachweisbaren Bakterien waren zum Zeitpunkt 1 gemäß den durchgeführten *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen nur vier Erreger gegenüber der Antibiotika-Kombination resistent. Da sich die Versuchsbetriebe in ihrer Größe und Lokalisation, im Herdenmanagement und in ihrer tierärztlichen Betreuung unterschieden, ist die hier dargestellte Resistenzsituation sehr wahrscheinlich auch auf andere Herden übertragbar.

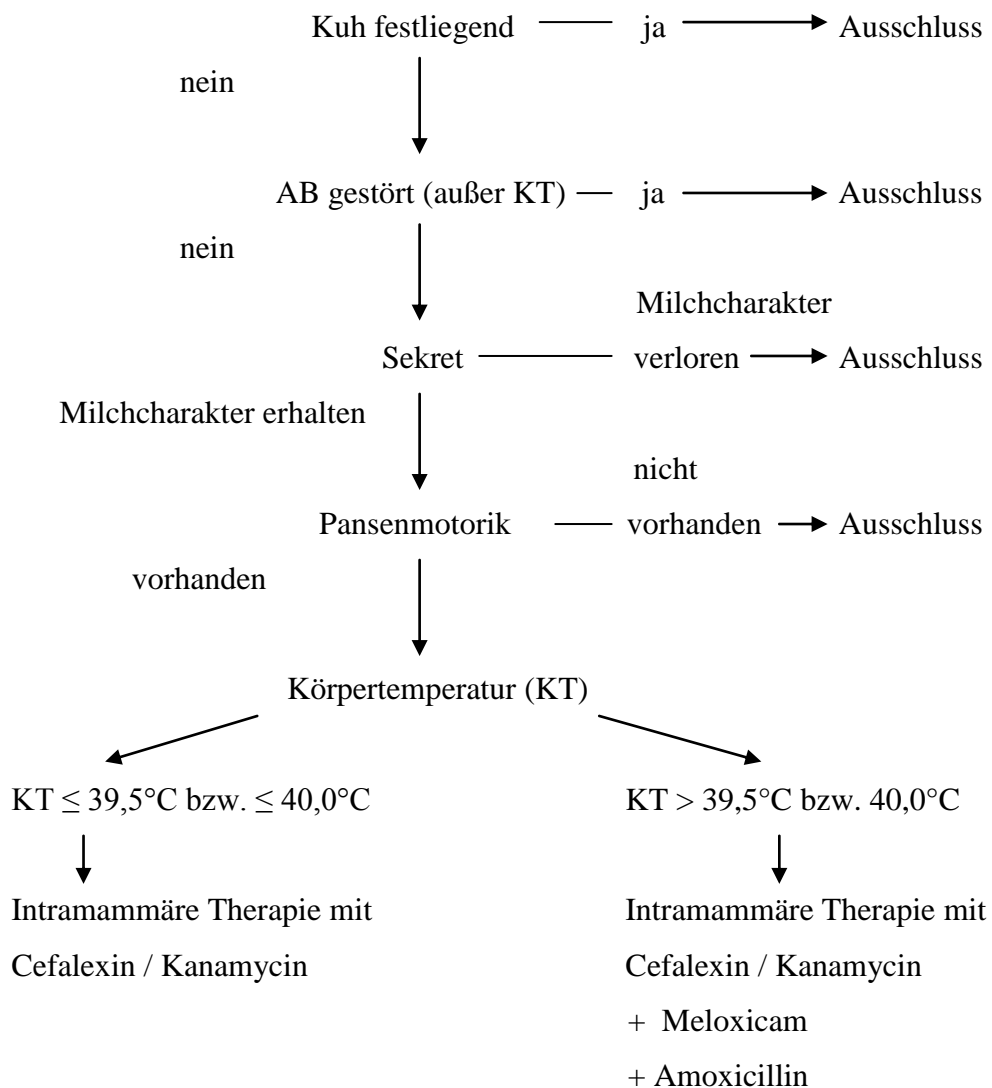


Abbildung 36: Aufgrund der vorliegenden eigenen Untersuchungsergebnisse modifizierte Vorgehensweise zur Diagnostik und Therapie der Mastitis catarrhalis acuta beim Milchrind (AB = Allgemeinbefinden)

2.10. Vereinbarkeit der Standardbehandlungsprotokolle mit Anforderungen der Antibiotika-Leitlinien und des Arzneimittelrechts

Beachtung fanden bei der Erstellung der Standardbehandlungsprotokolle die Empfehlungen in den „Leitlinien für einen sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln“ (Antibiotika-Leitlinien) der Bundestierärztekammer (BTK) und der Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz (AGTAM) (BTK & AGTAM, 2010). Danach kommen bei der

Mastitistherapie milchliefernder Tiere Antibiotika lokal oder systemisch zur Anwendung. Jedem behandlungsbedürftigen Tier soll dafür eine therapeutisch wirksame Dosis verabreicht werden. Bei der Auswahl des Antibiotikums ist auf größtmögliche Übereinstimmung mit folgenden Kriterien zu achten. Zur Klärung der Resistenzlage wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei positivem Erregernachweis eine *in-vitro*-Empfindlichkeitstestung durchgeführt. Bis diese Ergebnisse vorlagen, vergingen jedoch immer mehrere Tage, sodass die Behandlung bis zum Erhalt des Befundes der Erstuntersuchung bereits abgeschlossen war. Wegen der geringeren Beeinflussung der physiologischen Keimflora und dem geringerem Selektionsdruck auf kommensale Keime sind Wirkstoffe mit schmalem Wirkungsspektrum zwar zu bevorzugen. Bei Infektionskrankheiten, deren Therapie keinen Aufschub dulden, steht dem Tierarzt aber frei, das geeignete Antibiotikum aufgrund klinischer Befunde und auf Basis seiner Erfahrungen hinsichtlich der betriebsspezifischen Gegebenheiten des Einzelfalles oder anderer Erkenntnisse zur Anfangsbehandlung zu wählen. Aufgrund der Vielzahl an potentiellen Mastitiserregern werden Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum wie Amoxicillin und die Kombination aus Cefalexin und Kanamycin (siehe Kapitel II.3.1.1., II.3.1.2., II.3.1.3. und II.3.1.4.) zur Therapie akuter, intramammärer Infektionen bevorzugt verwendet. Die therapeutische Breite gibt weiterhin Hinweise auf die Sicherheit des eingesetzten Präparats. Bei Cefalexin und Amoxicillin wird das Auftreten unerwünschter Wirkungen als gering eingestuft, wobei Kreuzallergien zwischen β -Laktam-Antibiotika auftreten können. Bei Anwendung von Kanamycin kann jedoch das eventuelle Auftreten von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden (siehe Kapitel II.3.1.1., II.3.1.2., II.3.1.3. und II.3.1.4.), auch wenn dieses Risiko bei lokaler Applikation sehr gering ist. Bei der Kombination antibakterieller Wirkstoffe muss sich die Auswahl unter anderem auf einen einheitlichen Wirkungstyp konzentrieren. Alle eingesetzten Antibiotika zeichnen sich daher durch ihren bakteriziden Wirkungsmechanismus aus. Außerdem sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe und Präparate von Bedeutung, um ausreichend hohe und ausreichend lange Wirkspiegel am Infektionsort zu erzielen. Eine Abweichung von den Zulassungsbedingungen erfolgte bei der Anwendungsdauer der antibiotischen Präparate. Obwohl laut den Angaben des Herstellers bei der Verwendung von Ubrolexin® eine zweimalige Behandlung der

erkrankten Euterviertel im Abstand von 24 Stunden ausreichend ist (BOEHRINGER, 2008b), wurde bei der Erstellung der Standardbehandlungsprotokolle die Therapiedauer durch die Applikation von jeweils einem Injektor an drei aufeinander folgenden Tagen verlängert. Diese verlängerte Behandlungsdauer basierte auf der Empfehlung von BTK & AGTAM (2010), eine antibiotische Therapie mindestens bis zum zweiten Tag nach Abklingen der klinischen Symptome fortzuführen. Die Verabreichung von Amoxicillin erfolgte dagegen nur an zwei aufeinander folgenden Tagen. Missachtet wurde auch der Hinweis nach Herstellerangaben, nach initialer Amoxisel®-Injektion auf ein längerfristig wirksames Amoxicillin-Präparat zu wechseln (SELECTAVET, 2009). Bei der Therapie fieberhafter, akuter katarrhalischer Mastitiden erschien dies bei gleichzeitiger Applikation eines intramammären Antibiotikums und eines systemischen Antiphlogistikums als ausreichend.

Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005, das durch den Artikel 1 des Gesetzes vom 10. Oktober 2013 geändert worden ist, schreibt vor, dass apothekenpflichtige Arzneistoffe an den Tierhalter nur abgegeben werden dürfen, wenn diese laut den Zulassungsbedingungen für das Anwendungsgebiet bei der jeweiligen Tierart bestimmt sind (§ 56a (1) 3) (BUNDESREGIERUNG, 2005). Außerdem darf bei Abgabe von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln an den Tierhalter deren Anwendung nur für die nächsten sieben Tage bestimmt sein (§56a (1) 5b) (BUNDESREGIERUNG, 2005). Beiden Vorschriften werden durch die Auswahl der Medikamente nach zugelassener Tierart und Indikation sowie die auf zwei Tage begrenzte Nachbehandlungsdauer eingehalten. Durch den Besuch des Tierarztes zur Entscheidung über die Aufnahme des erkrankten Tieres in die Studie war so auch die Forderung nach einer tierärztlichen Behandlungsanweisung zur Anwendung der Medikamente durch den Tierhalter erfüllt (§58 (1)) (BUNDESREGIERUNG, 2005).

2.11. Zusammenhänge zwischen Eutergesundheit und Herdenbeurteilung

Der größte Teil der in die vorliegenden Untersuchungen einbezogenen Tiere gehörte der Rasse Deutsches Fleckvieh an. Die Zahl der Betriebe mit normalkonditionierten Herden fiel dabei sehr gering aus. Deutsches Fleckvieh ist aufgrund von Genetik und Zucht als Zweinutzungsrasse geeignet und erreicht deshalb in der kompletten Laktation höhere BCS-Werte als milchbetonte Rassen. Auf einigen Betrieben wurden Rassen wie Braunvieh und Deutsche Holsteins gehalten, die sich zwar durch hohe Milchleistung, aber nicht durch ihre Fähigkeit zur Mast auszeichnen. Diese Tiere weisen physiologischerweise eine geringere Körperkondition auf. Bei hoher Milchleistung und suboptimaler Fütterung macht sich hier der Verlust an Körpermasse sehr schnell bemerkbar. Da nur neun von 22 Betrieben TMR oder „Teil-TMR“ fütterten, kann davon ausgegangen werden, dass die Erstellung einer bedarfsgerechten, auf das jeweilige Laktationsstadium abgestimmten Ration oft nur eingeschränkt möglich war. Hochleistende Tiere verlieren so schnell an Körpermasse und gewinnen erst bei abnehmender Milchproduktion wieder an Körpergewicht, sodass sich Mängel in Bezug auf eine bedarfsgerechte Fütterung durch eine Vielzahl an unterkonditionierten Tieren auf den jeweiligen Betrieben zeigten.

Bei der Erhebung des Hygiene-Scores waren Tiere in Anbindehaltung etwas stärker verschmutzt. Der Unterschied bezüglich des Verschmutzungsgrades zu Tieren, die in Laufställen gehalten wurden oder Weidegang erhielten, war aber nicht signifikant.

Bei der Vergabe des Zitzen-Scores wiesen die beurteilten Tiere keine Zitzenverletzungen und nur wenige Zitzen Hyperkeratosen auf. Da diese durch Mängel in der Melktechnik verursacht werden (NEIJENHUIS et al., 2000), kann davon ausgegangen werden, dass auf keinem der Betriebe diesbezüglich etwas zu beanstanden war.

2.12. Zusammenhänge zwischen Eutergesundheit und Body-Condition-, Hygiene- und Zitzen-Score

Die Unterschiede bezüglich der Körperkondition zwischen Tieren der Meloxicam- und der Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant. Die tendenziell höhere Milchleistung von Tieren der Meloxicamgruppe könnte jedoch zu einer verstärkten Lipomobilisation geführt haben und so eine weitere Erklärung für die höheren Fett-Gehalte der Sekrete beim letzten Probemelken vor der Erkrankung und in den Wochen nach Therapie liefern. Bei Tieren mit hoher Milchleistung muss der Fettstoffwechsel eine erhebliche Leistung bei der Bildung des Milchfetts erbringen. Dazu werden nicht nur Gluko- und Liponeogenese intensiviert, sondern auch körpereigenes Fett mobilisiert. Durch den Einfluss von Triacylglycerid-Lipasen entstehen Fettsäuren und Glycerin, die außer der energiegewinnenden Verbrennung der Milchfettbildung zugeführt werden (STÖBER & GRÜNDER, 2006). Die Beurteilung des BCS wurde auf allen Betrieben beim Abschluss der Untersuchungen durchgeführt, sodass die Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel in der Regel über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten beobachtet werden konnten. Die genannte Zeitspanne ergab sich aus den Daten der letzten drei Zwischenberichte der Milchleistungsprüfung vor der Erkrankung und den vier Untersuchungen nach Aufnahme der erkrankten Tiere in die Studie.

Nach GUNDELACH et al. (2011) unterliegen Kühe mit einem BCS zwischen 3,0 und 3,5 während der frühen Laktation einem höheren Mastitisrisiko als überkonditionierte Tiere mit einem BCS > 3,5. Ein signifikanter Einfluss der Körperkondition auf die Heilung konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht festgestellt werden. Es war lediglich eine Tendenz dahingehend zu erkennen, dass in der Kontrollgruppe der Anteil an normal- und überkonditionierten unter den geheilten Tieren größer war als der Anteil der unterkonditionierten Tiere. In der Meloxicamgruppe war der Anteil an unterkonditionierten unter allen geheilten Tieren größer bzw. gleich groß wie der Anteil der normal- und überkonditionierten Tiere. Außerdem war die Zahl an unterkonditionierten unter den nicht geheilten Tieren in der Kontrollgruppe tendenziell größer als in der Meloxicamgruppe. Das könnte darauf hinweisen, dass ohne den Einfluss von Meloxicam eine physiologische bzw. etwas erhöhte Körperkondition das Immunsystem positiv beeinflusst.

Der mittels Hygiene-Score beurteilte Sauberkeitsgrad von Flanken, Hintergliedmaßen und Euter beeinflusste in der vorliegenden Untersuchung den Heilungserfolg nicht. Mit einer solchen Beeinflussung wäre nach NATZKE (1981) und DODD (1983) dann zu rechnen, wenn mit der Kontamination des Umfelds die Exposition gegenüber umweltassoziierten Mastitiserregern zunimmt. Da die Übertragung kuhassoziierter Keime vornehmlich während des Melkvorgangs erfolgt (KRÖMKER, 2007b), dürfte bei optimierter Melkarbeit inklusive gründlicher Reinigung der Zitzen die Gefahr einer Infektion zumindest für dieses Erregerspektrum minimiert werden.

Infolge der Störung der Schließfunktion des Strichkanals wird das Eindringen von Mastitiserregern gefördert (GRUNERT et al., 1996). So ist bei hyperkeratotischen Veränderungen an den Zitzenkuppen kein vollständiger Verschluss des Strichkanals mehr gewährleistet, sodass in erster Linie umweltassoziierte Erreger in die betroffene Milchdrüse eindringen und Mastitiden hervorrufen können (PADUCH et al., 2012). In der vorliegenden Studie gab es zwar nur drei Fälle von Hyperkeratosen. Davon wurden jedoch zwei Drüsenkomplexe im Untersuchungszeitraum neuinfiziert.

2.13. Schlussfolgerungen

Aufgrund der in dieser Studie nachgewiesenen Resistenzlage unter den bakteriellen Erregern akuter katarrhalischer Mastitiden eignet sich die intramammäre Anwendung der Kombination aus Cefalexin und Kanamycin zur Mastitistherapie. Nur vier der beteiligten Mastitiserreger waren gegen die eingesetzten Wirkstoffe resistent. Trotzdem hätte in einem Drittel der Fälle mangels Erregernachweis oder dem Nachweis von Hefen auf die Applikation eines Antibiotikums verzichtet werden können. Durch die zusätzliche Anwendung von Meloxicam ergaben sich keine Auswirkungen auf den Heilungsverlauf. Infolge fehlender subklinischer Heilung (anhaltend erhöhter SCC) wurde häufig keine Gesamtheilung auf Tierebene (klinisch, subklinisch und bakteriologisch) erzielt. Eine Erhöhung der Körpertemperatur war nur bei wenigen erkrankten Tieren festzustellen. Der größte Anteil an Probanden gehörte zur Rasse Deutsches Fleckvieh, wodurch rassebedingte Einflüsse bezüglich der Mastitiden nicht

ausgeschlossen werden können. Der in der Studie verwendete Entscheidungsbaum erwies sich in Teilen als nicht zweckdienlich. Tiere mit gestörtem Allgemeinbefinden sind außer bei alleiniger Erhöhung der Körpertemperatur von einer Behandlung gemäß Standardbehandlungsprotokoll auszuschließen und einer der klinischen Symptomatik entsprechenden Therapie zu unterziehen. Zwischen dem Heilungsverlauf einerseits und Body-Condition-, Hygiene- und Zitzen-Score andererseits bestanden keine signifikanten Zusammenhänge. Die hier zum Teil erkennbaren Tendenzen sollten in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen sowie auf der vorliegenden Untersuchung basierend weiter entwickelten Entscheidungsbäumen und Behandlungsprotokollen untersucht werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Durch den Vergleich von Standardbehandlungsprotokollen zur Therapie der akuten katarrhalischen Mastitis beim Milchrind wurden in dieser Studie die Auswirkungen des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Meloxicam auf den Therapieverlauf untersucht. Als Patientengut dienten Kühe aus oberbayerischen Milcherzeugerbetrieben, die wegen einer Euterentzündung angemeldet worden waren. Mithilfe eines Entscheidungsbaums wurden festliegende Tiere, Tiere mit fehlender Pansenmotorik oder Tiere mit nicht vorhandenem Milchcharakter des Sekrets von der Studie ausgeschlossen. Die ausgewählten Probanden wurden anhand der Höhe der rektalen Körpertemperatur in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur in Behandlungsgruppen eingeteilt. Tiere mit physiologischer Körpertemperatur wurden der Gruppe A, Tiere mit erhöhter Körpertemperatur der Gruppe B zugeteilt. Probanden in Gruppe A wurden weiterhin in Abhängigkeit vom Erkrankungszeitpunkt abwechselnd einer „Meloxicam-“, und einer „Kontrollgruppe“ zugeordnet. Bei Tieren der Meloxicam- und der Kontrollgruppe erfolgte eine intramammäre Applikation einer Cefalexin-Kanamycin-Kombination. Tiere der Meloxicamgruppe erhielten zudem einmalig Meloxicam intravenös. Tiere der Gruppe B erhielten außer der intramammär zu verabreichenden Cefalexin-Kanamycin-Kombination Meloxicam und Amoxicillin intravenös. Die Nachbehandlungen erfolgten bei den Tieren der Meloxicam- und der Kontrollgruppe sowie bei den Tieren in Gruppe B durch zweimalige intramammäre Applikation der Antibiotika-Kombination aus Cefalexin und Kanamycin im Abstand von 24 Stunden. Die Tiere der Gruppe B erhielten zudem 24 Stunden nach Therapiebeginn eine zweite subkutane Injektion von Amoxicillin. Der Heilungsverlauf wurde dreimal in wöchentlichen Abständen überprüft. Außer den Daten der letzten drei Zwischenberichte der Milchleistungsprüfung wurden in den an der Studie beteiligten Herden der Body-Condition-, der Hygiene- und der Zitzen-Score erhoben.

In den drei Monaten vor der Erkrankung wurden sowohl in der Meloxicam- als auch in der Kontrollgruppe Rückgänge der Tagesmilchmengen sowie Anstiege von somatischen Zellgehalten und Eiweiß-Gehalten der Sekrete festgestellt. Die Fett-Gehalte stiegen in der Meloxicamgruppe in diesem Zeitraum kontinuierlich

an, während in der Kontrollgruppe die Fettgehalte nach einem deutlichen Anstieg im letzten Monat vor der Erkrankung stark abnahmen. Der Unterschied zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe zwei Monate vor der Erkrankung war statistisch signifikant ($P = 0,012$). Die Zeiträume zwischen letzter Kalbung und Erkrankung betragen in der Meloxicamgruppe 108,0 Tage (Median), in der Kontrollgruppe 135,5 Tage (Median). Es lagen in Meloxicam- und Kontrollgruppe keine pathologischen Veränderungen von Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz und Pansenmotorik vor. Die Unterschiede in Anzahl ($P = 0,646$) und Lokalisation ($P = 0,447$) der erkrankten Euterviertel waren zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. Befunde von Adspektion, Palpation und Sekretbeurteilung ließen darauf schließen, dass die Euterviertel der Meloxicamgruppe zum Zeitpunkt 1 zufallsbedingt schwerwiegender erkrankt waren, obwohl in dieser Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe vor der Therapie seltener Mastitiserreger nachgewiesen wurden. Zum Zeitpunkt 1 wurden in 46 von 74 Sekretproben der erkrankten Euterviertel Erreger nachgewiesen, die auf Cefalexin / Kanamycin sensibel reagierten. Vier Erreger waren resistent. In 20 Sekretproben konnten keine Erreger, in vier Proben Hefen nachgewiesen werden.

Beim Vergleich der Milchinhaltsstoffe waren in der Meloxicamgruppe die Gehalte an Fett und ungesättigten Fettsäuren höher, während Eiweiß-Gehalte und pH-Werte niedriger waren als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen stiegen die pH-Werte im Untersuchungszeitraum an. Die Laktose-Gehalte nahmen in beiden Gruppen zu. Die Harnstoff-Gehalte waren in beiden Gruppen gleich und blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum annähernd konstant. Zu den Zeitpunkten 2, 3, und 4 betragen die somatischen Zellgehalte (SCC in 1.000/ml Sekret) in der Meloxicamgruppe 2.906, 1.471 und 1.089 (Mittelwerte), in der Kontrollgruppe 2.592, 1.898 und 1.628 (Mittelwerte). Der SCC sank in der Meloxicamgruppe etwas schneller, wobei der Unterschied zur Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant war. Die Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten (in ng/ml) betragen zum Zeitpunkt 1 in der Meloxicamgruppe 136.415 (Mittelwert) bzw. 43.520 (Median) und sanken bis zum Zeitpunkt 4 auf 4.735 (Mittelwert) bzw. 650 (Median). In der Kontrollgruppe wurden zum Zeitpunkt 1 Haptoglobin-Konzentrationen von 129.592 (Mittelwert) bzw. 55.520 (Median) festgestellt, die bis zum Zeitpunkt 4 auf 10.030 (Mittelwert) bzw. 994 (Median)

sanken. Auch die Unterschiede bei der Abnahme der Haptoglobin-Konzentrationen in den Sekreten waren statistisch nicht signifikant ($P = 0,7790$). Beim Vergleich der klinischen, der subklinischen und der bakteriologischen Heilungen sowie der Heilung auf Tierebene ergaben sich zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Vier der sechs Tiere in Gruppe B waren 24 Stunden nach Therapiebeginn festliegend. Aufgrund der geringen Anzahl war hier nur eine rein deskriptive Auswertung der Daten möglich. Bei einem Versuchspool von 80 Tieren ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung keine Zusammenhänge zwischen der Heilung der Euterezündungen einerseits und Body-Condition-, Hygiene- und Zitzen-Score andererseits. Von den insgesamt 102 klinisch erkrankten Eutervierteln wiesen drei Zitzen Strichkanal-Hyperkeratosen auf. Während des Untersuchungszeitraums kam es bei zwei der zugehörigen Drüsenkomplexe zu Neuinfektionen.

Obwohl die Unterschiede hinsichtlich der Konzentrationen an Fett, Eiweiß und ungesättigten Fettsäuren zwischen Meloxicam- und Kontrollgruppe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten statistisch signifikant waren, konnten diese Effekte nicht zweifelsfrei auf die Applikation von Meloxicam zurückgeführt werden. Die zusätzliche Verabreichung des nicht-steroidalen Antiphlogistikums hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Rückgang von somatischen Zellgehalten und Haptoglobin-Konzentrationen der Sekrete. Obwohl die Euterviertel der Tiere in der Meloxicamgruppe zu Therapiebeginn zufallsbedingt schwerwiegender erkrankt waren, zeigten sich allerdings bezüglich der adspektorisch und palpatorisch erhobenen Befunde zum Zeitpunkt 4 zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Die Erfolge der klinischen und der bakteriologischen Heilungen sprechen für die Verwendung der Cefalexin-Kanamycin-Kombination in der Mastitistherapie, auch wenn der Antibiotika-Einsatz in knapp einem Drittel der Fälle aufgrund eines fehlenden Erregernachweises oder dem Nachweis von Hefen nicht zu einem möglichen Therapieerfolg beitrug. Zum Zeitpunkt 4 waren in der Meloxicam- bzw. in der Kontrollgruppe 85,0% bzw. 91,7% klinisch und 85,0% bzw. 86,1% bakteriologisch geheilt. Subklinische Heilungen (Wiedererreichen eines physiologischen SCC) wurden während des Versuchszeitraums häufig nicht erzielt. Die Anteile subklinisch geheimer Tiere betragen bei einem als physiologisch betrachteten $SCC < 100.000/ml$ Sekret in der Meloxicam- bzw. in

der Kontrollgruppe 27,5% bzw. 25,0%, bei einem SCC < 200.000/ml Sekret 45,0% bzw. 41,7%. Aufgrund rassespezifischer Besonderheiten beim Auftreten der Mastitiden und den Misserfolgen bei der Therapie der erkrankten Tiere in Gruppe B war eine Modifikation des ursprünglichen Entscheidungsbaums notwendig. Als weiteres Kriterium der Selektion sind Tiere bei einer Störung des Allgemeinbefindens, die über die bloße Erhöhung der Körpertemperatur hinausgeht, von einer Therapie gemäß Standardbehandlungsprotokoll auszuschließen. In diesen Fällen ist eine andere, der klinischen Symptomatik entsprechende Therapie einzuleiten. Der Entscheidungsbaum für eine differenzierte Diagnostik der Mastitis catarrhalis acuta wurde dementsprechend modifiziert.

VII. SUMMARY

The aims of this study were to evaluate the effects of the nonsteroidal antiinflammatory meloxicam on bovine acute catarrhally mastitis by comparing different standard operating procedures for their treatment. The patient population included cows from Upper Bavarian dairy farms which have been registered due to mastitis. By means of a decision tree down cows, cows without rumen motility or cows whose secretion did not have a milky character were excluded from this study. Based on rectal temperature, depending on environmental temperature, the animals were allocated to a respective treatment group. Cows with physiological body temperature were assigned to group A and cows with elevated body temperature to group B. Due to time of affection animals in group A were alternately allocated to the meloxicam and the control group. Animals of the meloxicam and the control group were treated with an intramammary combination of cephalexin and kanamycin. Cows of the meloxicam group were also administered meloxicam intravenously once. Cows of group B received in addition to intramammary administered cephalexin and kanamycin a single intravenous injection of meloxicam and of amoxicillin. The post-treatments of cows of the meloxicam and the control group and of the animals in group B consisted of two intramammary applications of cephalexin and kanamycin at intervals of 24 hours. The animals in group B also received a second subcutaneous injection of amoxicillin 24 hours after initiation of therapy. The course of therapy was reviewed at three examinations at intervals of one week after the start of treatment. In addition to the data of three milk record examinations, an assessment of body condition, hygiene and teat score of the participating herds was made.

A decline in the amount of milk, as well as increases of somatic cell counts (SCC) and protein contents of the secretions were detected three months prior the appearance of disease; this was ascertained in the meloxicam as well as in the control group. The fat contents increased continuously in the meloxicam group. In the control group, the fat content increased significantly two months prior to disease and decreased sharply one month prior to mastitis. The difference between the meloxicam and the control group was statistically significant ($P = 0.012$) two months before mastitis. The period between last calving and disease was in the

meloxicam group 108.0 days (median), and in the control group 135.5 days (median). There were no pathological changes of body temperature, respiratory rate, heart rate and ruminal motility in both groups. The differences in numbers ($P = 0.646$) and localisations ($P = 0.447$) of the diseased udder quarters were not statistically significant between the meloxicam and the control group. Findings of adsppection, palpation and secretion assessment suggest that udder quarters of the meloxicam group were more seriously ill by chance at time 1, although a pathogen culture before treatment was rarely done in this group in contrast to the control group. At time 1, pathogens were detected in 46 out of 74 milking samples of the diseased udder quarters that responded sensitively to cephalexin / kanamycin. Four pathogens were resistant. In 20 milking samples no pathogens and in four samples yeasts could be detected.

Comparing the milk components, the contents of fat and unsaturated fatty acids are higher in the meloxicam group while protein concentrations and pH levels are lower than in the control group. In both groups, the pH values increased during the investigation period. The lactose levels increased in both groups. The urea levels were not the same in both groups and remained constant during the evaluation period. At times 2, 3 and 4 the mean somatic cell counts (in 1.000 cells/mL milk) were in the meloxicam group 2.906, 1.471, 1.089 and in the control group 2.592, 1.898 und 1.628. SCC decreased a little bit faster in the meloxicam group, whereas the difference to the control group was not statistically significant. In the meloxicam and control group at time 1 haptoglobin concentrations (ng/mL) of 136.415 (mean value) respectively 129.592 (mean value) decreased until time 4 to 4.735 (mean value) respectively 10.030 (mean value). Also the differences in the decrease in haptoglobin concentrations in the secretions were not statistically significant ($P = 0.7790$). When comparing the clinical, subclinical and bacteriological cures, as well as cure at animal level, no significant differences between the meloxicam and the control group arose. Four out of six animals in group B became recumbent 24 hours after starting the therapy. Due to the small number only a descriptive analysis of the data was possible. With a study population of 80 animals no correlation could be detected in this trial between the cure of mastitis on the one side and body condition, hygiene and teat score on the other side. Of the total of 102 clinically affected udder quarters, three teats showed streak canal hyperkeratosis. During the study

period, two of these were newly infected.

The influence of meloxicam on the differences in milk composition in the investigation period could not be proved beyond doubt. An additional treatment with meloxicam had no influence on declines of somatic cell counts and haptoglobin concentrations of the secretions. Although the udder quarters of the cows in the meloxicam group were more seriously ill by chance at the beginning of therapy, no differences in findings at time 4 between the two groups in term of adsppection and palpation could be found.

The results of clinical and bacteriological cures suggest the use of a cephalixin / kanamycin combination for mastitis therapy, even though in almost one out of three cases an intramammary application of antibiotics was not indicated if no pathogens or yeasts could be detected. At time 4, in the meloxicam group and in the control group 85.0% respectively 91.7% were clinically cured and 85.0% respectively 86.1% bacteriologically cured. Subclinical cures (regaining a physiological SCC) could often not be achieved during the testing period. The proportions of subclinical cured animals accounted for 27.5% respectively 25.0% in the meloxicam and in the control group at a SCC < 100.000/mL secretion considered physiological, with a SCC < 200.000/mL secretion 45.0% respectively 41.7%. Due to breed-specific characteristics on the occurrence of mastitis and the failures in treatment of diseased animals in group B, a modification of the original decision tree was necessary. As a further criterion, cows with abnormal general condition additionally to increased body temperature should be excluded from treatment according to standard operating procedure. In these cases another therapy should be initiated according to the clinical symptoms. The decision tree for a differential diagnostic of acute catarrhally mastitis was modified accordingly.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Aalbaek B, Stenderup J, Jensen HE, Valbak J, Nylin B, Huda A. Mycotic and algal bovine mastitis in Denmark. *APMIS* 1994; 102: 451-6.

Aarestrup FM, Dangler CA, Sordillo LM. Prevalence of coagulase gene polymorphism in *Staphylococcus aureus* isolates causing bovine mastitis. *Can J Vet Res* 1995; 59: 124-8.

Anderson KL, Hunt E. Anti-inflammatory therapy in acute endotoxin-induced bovine mastitis. *Vet Res Commun* 1989; 13: 17-26.

Araki S, Kashiwazaki M, Kume T. Antimicrobial activity of amoxicillin and other penicillins against clinical isolates from bovine udders. *Nihon Juigaku Zasshi* 1985; 47: 321-3.

Arnold P, Ahearn DG. The systemics of the genus *Prototheca* with a description of a new species *P. filamenta*. *Mycologia* 1972; 64: 264-75.

Ashworth US, Forster TL, Luedecke LO. Relationship between California mastitis test reaction and composition of milk from opposite quarters. *J Dairy Sci* 1967; 50: 1078-82.

Bannerman DD, Paape MJ, Goff JP, Kimura K, Lippolis JD, Hope JC. Innate immune response to intramammary infection with *Serratia marcescens* and *Streptococcus uberis*. *Vet Res* 2004; 35: 681-700.

Barkema HW, Schukken YH, Lam TJ, Galligan DT, Beiboer ML, Brand A. Estimation of interdependence among quarters of the bovine udder with subclinical mastitis and implications for analysis. *J Dairy Sci* 1997; 80: 1592-9.

Barkema HW, Schukken YH, Lam TJ, Beiboer ML, Wilmink H, Benedictus G, Brand A. Incidence of clinical mastitis in dairy herds grouped in three categories

by bulk milk somatic cell counts. *J Dairy Sci* 1998; 81: 411-9.

Barkema HW, Schukken YH, Zadoks RN. Invited Review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *J Dairy Sci* 2006; 89: 1877-95.

Barnum DA, Thackeray EL, Fish NA. An Outbreak Of Mastitis Caused By *Serratia Marcescens*. *Can J Comp Med Vet Sci* 1958; 22: 392-5.

Barnum DA, Newbould FH. The Use of the California Mastitis Test for the Detection Of Bovine Mastitis. *Can Vet J* 1961; 2: 83-90.

Bartlett PC, Miller GY, Anderson CR, Kirk JH. Milk production and somatic cell count in Michigan dairy herds. *J Dairy Sci* 1990; 73: 2794-800.

Bashiruddin JB, Frey J, Konigsson MH, Johansson KE, Hotzel H, Diller R, de Santis P, Botelho A, Ayling RD, Nicholas RA, Thiaucourt F, Sachse K. Evaluation of PCR systems for the identification and differentiation of *Mycoplasma agalactiae* and *Mycoplasma bovis*: a collaborative trial. *Vet J* 2005; 169: 268-75.

Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.

Beaman BL, Sugar AM. *Nocardia* in naturally acquired and experimental infections in animals. *J Hyg (Lond)* 1983; 91: 393-419.

Bennett RH, Jasper DE. Immunosuppression of humoral and cell-mediated responses in calves associated with inoculation of *Mycoplasma bovis*. *Am J Vet Res* 1977; 38: 1731-8.

Bio-X-Diagnostics (2012) ELISA kit for bovine haptoglobin assays. Bio-X Diagnostics, Site du Complexe des postes, 49, rue J. Wauters, 5580 Jemelle,

Belgien.

Black RT, Marshall RT, Bourland CT. Locus of mammary gland infections of *Corynebacterium bovis*. *J Dairy Sci* 1972; 55: 413-6.

Blanchflower SE. Antibiotic concentrations in milk from normal endotoxin challenged and mastitic quarters of cows after parenteral dosing with amoxicillin. *Vet Res Commun* 1983; 7: 259-60.

Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1413-21.

Bodey GP, Nance J. Amoxicillin: in vitro and pharmacological studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 1: 358-62.

Boehringer. Post antibiotic effect. In: Ubrolexin® Technical brochure: Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 216, 55216 Ingelheim / Rhein 2008a: 34-5.

Boehringer (2008b) Gebrauchsinformatin Ubrolexin® Suspension zur intramammären Anwendung bei laktierenden Milchkühen. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim / Rhein.

Boehringer (2011) Gebrauchsinformation Metacam® 20 mg/ml, Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim / Rhein.

Bradley AJ, Green MJ. Factors affecting cure when treating bovine clinical mastitis with cephalosporin-based intramammary preparations. *J Dairy Sci* 2009; 92: 1941-53.

Bramley AJ. *Streptococcus uberis* udder infection--a major barrier to reducing

mastitis incidence. *Br Vet J* 1984; 140: 328-35.

Bramley AJ, Dodd FH. Reviews of the progress of dairy science: mastitis control-progress and prospects. *J Dairy Res* 1984; 51: 481-512.

Brazil OV, Corrado AP. The curariform action of streptomycin. *J Pharmacol Exp Ther* 1957; 120: 452-9.

Britt JS, Farnsworth R. Here's a system for evaluating teat condition. *Hoard's Dairyman* 1996; 25: 570.

Brogard JM, Pinget M, Dorner M, Lavillaureix J. Determination of cefalexin pharmacokinetics and dosage adjustments in relation to renal function. *J Clin Pharmacol* 1975; 15: 666-73.

Brown RW, Scherer RK. A report on two cases of acute mastitis caused by *Bacillus cereus*. *Cornell Vet* 1957; 47: 226-40.

Bryan LE, Kowand SK, Van Den Elzen HM. Mechanism of aminoglycoside antibiotic resistance in anaerobic bacteria: *Clostridium perfringens* and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 7-13.

BTK, AGTAM. Antibiotika-Leitlinien.
http://www.bundestieraerztekammer.de/index_btk_abll.php?Year=2013, 2010.

Buitenhuis B, Rontved CM, Edwards SM, Ingvarsen KL, Sorensen P. In depth analysis of genes and pathways of the mammary gland involved in the pathogenesis of bovine *Escherichia coli*-mastitis. *BMC Genomics* 2011; 12: 130-40.

Bundesregierung. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz). www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf, 2005.

Burgoyne RD, Duncan JS. Secretion of milk proteins. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 275-86.

Burvenich C, Van Merris V, Mehrzad J, Diez-Fraile A, Duchateau L. Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. *Vet Res* 2003; 34: 521-64.

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

Ceron-Munoz M, Tonhati H, Duarte J, Oliveira J, Munoz-Berrocal M, Jurado-Gamez H. Factors affecting somatic cell counts and their relations with milk and milk constituent yield in buffaloes. *J Dairy Sci* 2002; 85: 2885-9.

Chesne C, Guyomard C, Guillouzo A, Schmid J, Ludwig E, Sauter T. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P450C9 and 3A4. *Xenobiotica* 1998; 28: 1-13.

Chung HS, Yao Z, Goehring NW, Kishony R, Beckwith J, Kahne D. Rapid beta-lactam-induced lysis requires successful assembly of the cell division machinery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 21872-7.

Clark JH, Spires HR, Davis CL. Uptake and metabolism of nitrogenous components by the lactating mammary gland. *Fed Proc* 1978; 37: 1233-8.

Conner JG, Eckersall PD, Doherty M, Douglas TA. Acute phase response and mastitis in the cow. *Res Vet Sci* 1986; 41: 126-8.

Cook NB. The Influence of Barn Design on Dairy Cow Hygiene, Lameness and Udder Health. *Proceedings, American Association of Bovine Practitioners, 35th Annual Convention, Madison WI 26.-28.09. 2002: 97-103.*

Costa EO, Ribeiro AR, Melville PA, Prada MS, Carciofi AC, Watanabe ET.

Bovine mastitis due to algae of the genus *Prototheca*. *Mycopathologia* 1996; 133: 85-8.

Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.

Cron MJ, Fardig OB, Johnson DL, Palermiti FM, Schmitz H, Hooper IR. The chemistry of kanamycin. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 76: 27-30.

Cruz Colque JI, Devriese LA, Haesebrouck F. Streptococci and enterococci associated with tonsils of cattle. *Lett Appl Microbiol* 1993; 16: 72-4.

Cucarella C, Tormo MA, Ubeda C, Trotonda MP, Monzon M, Peris C, Amorena B, Lasa I, Penades JR. Role of biofilm-associated protein *bap* in the pathogenesis of bovine *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2004; 72: 2177-85.

Cullen GA. Isolation of *Str. uberis* from lactating and non-lactating cows. *Br Vet J* 1969; 125: 145-9.

Curtis PE. *Pseudomonas aeruginosa* contamination of a warm water system used for pre-milking udder washing. *Vet Rec* 1969; 84: 476-7.

Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclooxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 115-26.

Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol Rev* 1987; 51: 341-50.

Deluyker HA, Van Oye SN, Boucher JF. Factors affecting cure and somatic cell count after pirlimycin treatment of subclinical mastitis in lactating cows. *J Dairy Sci* 2005; 88: 604-14.

Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118: 503-8.

Dingwell RT, Leslie KE, Duffield TF, Schukken YH, DesCoteaux L, Keefe GP, Kelton DF, Lissemore KD, Shewfelt W, Dick P, Bagg R. Efficacy of intramammary tilmicosin and risk factors for cure of *Staphylococcus aureus* infection in the dry period. *J Dairy Sci* 2003; 86: 159-68.

Dion WM. Bovine Mastitis due to *Prototheca zopfi* II. *Can Vet J* 1982; 23: 272-5.

Ditchfield J, Butas CA, Julian RJ. Mastitis Due To *Nocardia Braziliensis*. *Can J Comp Med Vet Sci* 1959; 23: 93-6.

Dobryszczyka W. Biological Functions of Haptoglobin - New Pieces to an Old Puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 647-54.

Dodd FH. Mastitis--progress on control. *J Dairy Sci* 1983; 66: 1773-80.

DVG. Leitlinien zur Entnahme von Milchproben unter antiseptischen Bedingungen und Isolierung und Identifizierung von Mastitiserregern. Fachgruppe "Milchhygiene", Sachverständigenausschuss "Subklinische Mastitis". DVG, ed. Gießen: 2009: 2. Auflage.

Dworecka-Kaszak B, Krutkiewicz A, Szopa D, Kleczkowski M, Bieganska M. High prevalence of *Candida* yeast in milk samples from cows suffering from mastitis in poland. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 196347.

Eaton JW, Brandt P, Mahoney JR, Lee JT, Jr. Haptoglobin: a natural bacteriostat. *Science* 1982; 215: 691-3.

Eberhart RJ, Natzke RP, Newbould FH, Nonnecke B, Thompson P. Coliform mastitis--a review. *J Dairy Sci* 1979; 62: 1-22.

Eckersall PD, Conner JG. Bovine and canine acute phase proteins. *Vet Res Commun* 1988; 12: 169-78.

Ehinger AM, Kietzmann M. Tissue distribution of benzylpenicillin after intramammary administration in the isolated perfused bovine udder. *J Vet Pharmacol Ther* 2000a; 23: 303-10.

Ehinger AM, Kietzmann M. Tissue distribution of oxacillin and ampicillin in the isolated perfused bovine udder. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2000b; 47: 157-68.

Ehinger AM, Schmidt H, Kietzmann M. Tissue distribution of cefquinome after intramammary and "systemic" administration in the isolated perfused bovine udder. *Vet J* 2006; 172: 147-53.

Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R, Schnitzler C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995; 44: 423-33.

Engelhardt G, Bogel R, Schnitzer C, Utzmann R. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part 1. In vitro findings. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 21-8.

Farkashidy J, Black RG, Briant TD. The effect of kanamycin on the internal ear: an electrophysiological and electron microscopic study. *Laryngoscope* 1963; 73: 713-27.

Fitzpatrick CE, Chapinal N, Petersson-Wolfe CS, Devries TJ, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE. The effect of meloxicam on pain sensitivity, rumination time, and clinical signs in dairy cows with endotoxin-induced clinical mastitis. *J Dairy Sci* 2013; 96: 2847-56.

Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G. Meloxicam. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1501-12.

Fox LK, Zadoks RN, Gaskins CT. Biofilm production by *Staphylococcus aureus* associated with intramammary infection. *Vet Microbiol* 2005; 107: 295-9.

Frank N, Ferguson LC, Cross RF, Redman DR. *Prototheca*, a cause of bovine mastitis. *Am J Vet Res* 1969; 30: 1785-94.

Friton GM, Sobiraj A, Richter A. [Effects of various antibiotic treatments of lactating cows with subclinical mastitis]. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* 1998; 26: 254-60.

Ganiere JP, Denuault L. Synergistic interactions between cefalexin and kanamycin in Mueller-Hinton broth medium and in milk. *J Appl Microbiol* 2009; 107: 117-25.

Gaspardy A, Schwartz Z, Zoldag L, Veresegyhazy T, Fekete S. Changes in daily energy amounts of main milk components (lactose, protein and fat) during the lactation of high-yielding dairy cows. *Acta Vet Hung* 2004; 52: 457-67.

Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2117-40.

Gehring R, Smith GW. An overview of factors affecting the disposition of intramammary preparations used to treat bovine mastitis. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2006; 29: 237-41.

Giannechini R, Concha C, Rivero R, Delucci I, Moreno Lopez J. Occurrence of clinical and sub-clinical mastitis in dairy herds in the West Littoral Region in Uruguay. *Acta Vet Scand* 2002; 43: 221-30.

Gloor H. [The cereus mastitis in cattle]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1968; 110: 63-80.

Gourevitch A, Rossomano VZ, Puglisi TA, Tynda JM, Lein J. [Microbiological studies with kanamycin]. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 76: 31-40; discussion -1.

Goutalier J, Combeau S, Quillon JP, Goby L. Distribution of cefalexin and kanamycin in the mammary tissue following intramammary administration in lactating cow. *J Vet Pharmacol Ther* 2013; 36: 95-8.

Green MJ, Green LE, Bradley AJ, Burton PR, Schukken YH, Medley GF. Prevalence and associations between bacterial isolates from dry mammary glands of dairy cows. *Vet Rec* 2005; 156: 71-7.

Green MJ, Bradley AJ, Newton H, Browne WJ. Seasonal variation of bulk milk somatic cell counts in UK dairy herds: investigations of the summer rise. *Prev Vet Med* 2006; 74: 293-308.

Griffith RS, Black HR. Cephalexin. *Med Clin North Am* 1970; 54: 1229-44.

Gruet P, Maincent P, Berthelot X, Kaltsatos V. Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 50: 245-59.

Grunert E. Weiblicher Geschlechtsapparat. In: *Die klinische Untersuchung des Rindes*. Rosenberger G, ed. Berlin, Hamburg: Paul Parey 1990a: 534.

Grunert E. Weiblicher Geschlechtsapparat. In: *Die klinische Untersuchung des Rindes*. Rosenberger G, ed. Berlin, Hamburg: Paul Parey 1990b: 526-29.

Grunert E, Hoedemaker M, Weigt U. Euterkrankheiten. In: *Buiatrik Band I: Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie, Andrologie und Besamung*. Grunert E, ed. Hannover: Schaper 1996: 45-62.

Gudmundsson S, Erlendsdottir H, Gottfredsson M, Gudmundsson A. The postantibiotic effect induced by antimicrobial combinations. *Scand J Infect Dis*

Suppl 1990; 74: 80-93.

Gundelach Y, Kalscheuer E, Hamann H, Hoedemaker M. Risk factors associated with bacteriological cure, new infection, and incidence of clinical mastitis after dry cow therapy with three different antibiotics. *J Vet Sci* 2011; 12: 227-33.

Gunther J, Esch K, Poschadel N, Petzl W, Zerbe H, Mitterhuemer S, Blum H, Seyfert HM. Comparative kinetics of *Escherichia coli*- and *Staphylococcus aureus*-specific activation of key immune pathways in mammary epithelial cells demonstrates that *S. aureus* elicits a delayed response dominated by interleukin-6 (IL-6) but not by IL-1A or tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun* 2011; 79: 695-707.

Hagnestam-Nielsen C, Emanuelson U, Berglund B, Strandberg E. Relationship between somatic cell count and milk yield in different stages of lactation. *J Dairy Sci* 2009; 92: 3124-33.

Halasa T, Nielen M, Whist AC, Osteras O. Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 2. Cure of existing intramammary infections. *J Dairy Sci* 2009; 92: 3150-7.

Hanft G, Turck D, Scheuerer S, Sigmund R. Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulations. *Inflamm Res* 2001; 50 Suppl 1: S35-7.

Hassan AA, Akineden O, Usleber E. Identification of *Streptococcus canis* isolated from milk of dairy cows with subclinical mastitis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1234-8.

Haveri M, Taponen S, Vuopio-Varkila J, Salmenlinna S, Pyorala S. Bacterial genotype affects the manifestation and persistence of bovine *Staphylococcus aureus* intramammary infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 959-61.

Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-36.

Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374: 1-20.

Heisig P. [Actions and resistance mechanisms of beta-lactam antibiotics. Penicillin-binding proteins, beta-3-lactamases and signal proteins]. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 400-8.

Hensen SM, Pavicic MJ, Lohuis JA, Poutrel B. Use of bovine primary mammary epithelial cells for the comparison of adherence and invasion ability of *Staphylococcus aureus* strains. *J Dairy Sci* 2000; 83: 418-29.

Higgs TM, Neave FK, Bramley AJ. Differences in intramammary pathogenicity of four strains of *Streptococcus dysgalactiae*. *J Med Microbiol* 1980; 13: 393-9.

Hillerton JE, Bramley AJ, Watson CA. The epidemiology of summer mastitis: a survey of clinical cases. *Br Vet J* 1987; 143: 520-30.

Hillerton JE, Kliem KE. Effective treatment of *Streptococcus uberis* clinical mastitis to minimize the use of antibiotics. *J Dairy Sci* 2002; 85: 1009-14.

Hillerton JE, Berry EA. Treating mastitis in the cow--a tradition or an archaism. *J Appl Microbiol* 2005; 98: 1250-5.

Hirvonen J, Pyorala S, Jousimies-Somer H. Acute phase response in heifers with experimentally induced mastitis. *J Dairy Res* 1996; 63: 351-60.

Hiss S, Mielenz M, Bruckmaier RM, Sauerwein H. Haptoglobin concentrations in blood and milk after endotoxin challenge and quantification of mammary Hp mRNA expression. *J Dairy Sci* 2004; 87: 3778-84.

Hodges RT, Holland JT, Neilson FJ, Wallace NM. Prototheca zopfii mastitis in a herd of dairy cows. N Z Vet J 1985; 33: 108-11.

Hogan JS, Smith KL, Todhunter DA, Schoenberger PS. Rate of environmental mastitis in quarters infected with Corynebacterium bovis and Staphylococcus species. J Dairy Sci 1988; 71: 2520-5.

Holtje JV. Growth of the stress-bearing and shape-maintaining murein sacculus of Escherichia coli. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62: 181-203.

Hou JP, Poole JW. -lactam antibiotics: their physicochemical properties and biological activities in relation to structure. J Pharm Sci 1971; 60: 503-32.

Huber WG. Antibacterial drug effectiveness against mastitis pathogens. J Am Vet Med Assoc 1977; 170: 1182-4.

IDF. Laboratory Methods for Use in Mastitis Work. IDF, ed. Brüssel, Belgien: 1981: 132.

Iglauer F, Kunstyr I, Morstedt R, Farouq H, Wullenweber M, Damsch S. Streptococcus canis arthritis in a cat breeding colony. J Exp Anim Sci 1991; 34: 59-65.

Jain NC. Common mammary pathogens and factors in infection and mastitis. J Dairy Sci 1979; 62: 128-34.

Jamrozik J, Schaeffer LR. Test-day somatic cell score, fat-to-protein ratio and milk yield as indicator traits for sub-clinical mastitis in dairy cattle. J Anim Breed Genet 2012; 129: 11-9.

Janosi S, Kulcsar M, Korodi P, Katai L, Reiczigel J, Dieleman SJ, Nikolic JA, Salyi G, Ribiczey-Szabo P, Huszenicza G. Energy imbalance related predisposition to mastitis in group-fed high-producing postpartum dairy cows.

Acta Vet Hung 2003; 51: 409-24.

Jarp J. Classification of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine clinical and subclinical mastitis. *Vet Microbiol* 1991; 27: 151-8.

Jasper DE, Bushnell RB, Dellinger JD, Stang AM. Bovine mastitis due to *Bacillus cereus*. *J Am Vet Med Assoc* 1972; 160: 750-6.

Jonsson P, Olsson SO, Olofson AS, Falth C, Holmberg O, Funke H. Bacteriological investigations of clinical mastitis in heifers in Sweden. *J Dairy Res* 1991; 58: 179-85.

Kehrli ME, Jr., Shuster DE. Factors affecting milk somatic cells and their role in health of the bovine mammary gland. *J Dairy Sci* 1994; 77: 619-27.

Kelly AL, Tiernan D, O'Sullivan C, Joyce P. Correlation between bovine milk somatic cell count and polymorphonuclear leukocyte level for samples of bulk milk and milk from individual cows. *J Dairy Sci* 2000; 83: 300-4.

Kent J. Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis. *Br Vet J* 1992; 148: 279-82.

Kietzmann M, Niedorf F, Gossellin J. Tissue distribution of cloxacillin after intramammary administration in the isolated perfused bovine udder. *BMC Vet Res* 2010; 6: 46.

Kirby WM, De Maine JB, Serrill WS. Pharmacokinetics of the cephalosporins in healthy volunteers and uremic patients. *Postgrad Med J* 1971; 47: Suppl:41-6.

Kirk JH, Bartlett PC. Nonclinical *Pseudomonas aeruginosa* mastitis in a dairy herd. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 671-3.

Koyama G, Iitaka Y, Maeda K, Umezawa H. The crystal structure of kanamycin.

Tetrahedron Lett 1968; 15: 1875-9.

Krömker V. Euterkrankheiten. In: Kurzes Lehrbuch Milchkunde und Milchhygiene. Krömker V, ed. Stuttgart: Paul Parey 2007a: 70.

Krömker V. Euterkrankheiten. In: Kurzes Lehrbuch Milchkunde und Milchhygiene. Krömker V, ed. Stuttgart: Paul Parey 2007b: 57-61.

Krukowski H, Tietze M, Majewski T, Rozanski P. Survey of yeast mastitis in dairy herds of small-type farms in the Lublin region, Poland. Mycopathologia 2001; 150: 5-7.

Kuhn NJ, Carrick DT, Wilde CJ. Lactose synthesis: the possibilities of regulation. J Dairy Sci 1980; 63: 328-36.

Lagneau PE, Lebtahi K, Swinne D. Isolation of yeasts from bovine milk in Belgium. Mycopathologia 1996; 135: 99-102.

Lammers A, Nuijten PJ, Smith HE. The fibronectin binding proteins of *Staphylococcus aureus* are required for adhesion to and invasion of bovine mammary gland cells. FEMS Microbiol Lett 1999; 180: 103-9.

Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. J. vet. Pharmacol. Therap. 2004; 27: 479-90.

Leslie KE, Petersson-Wolfe CS. Assessment and management of pain in dairy cows with clinical mastitis. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2012; 28: 289-305.

Llano-Sotelo B, Azucena EF, Jr., Kotra LP, Mobashery S, Chow CS. Aminoglycosides modified by resistance enzymes display diminished binding to the bacterial ribosomal aminoacyl-tRNA site. Chem Biol 2002; 9: 455-63.

Long AA, Nayler JH, Smith H, Taylor T, Ward N. Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. XI. Alpha-amino-p-hydroxybenzylpenicillin. *J Chem Soc Perkin 1* 1971; 10: 1920-2.

Lorian V, Ernst J. Activity of amikacin and ampicillin in succession and in combination. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988; 11: 163-9.

Madsen M, Hoi Sorensen G, Aalbaek B. Summer mastitis in heifers: a bacteriological examination of secretions from clinical cases of summer mastitis in Denmark. *Vet Microbiol* 1990; 22: 319-28.

Magnet S, Blanchard JS. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chem Rev* 2005; 105: 477-98.

Maneke E, Pridmore A, Goby L, Lang I. Kill rate of mastitis pathogens by a combination of cefalexin and kanamycin. *J Appl Microbiol* 2011; 110: 184-90.

Marschke RJ, Kitchen BJ. Detection of bovine mastitis by bromothymol blue pH indicator test. *J Dairy Sci* 1985; 68: 1263-9.

Martin R, Mansfeld R, Hoedemaker M, de Kruif A. Milchleistung und Fütterung. In: *Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milchrind*. de Kruif A, Mansfeld R, Hoedemaker M, eds. Stuttgart: Enke 2007: 132-3.

Mather IH, Keenan TW. Origin and secretion of milk lipids. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 259-73.

Matthews KR, Harmon RJ, Langlois BE. Prevalence of *Staphylococcus* species during the periparturient period in primiparous and multiparous cows. *J Dairy Sci* 1992; 75: 1835-9.

McDonald JS. Streptococcal and staphylococcal mastitis. *J Am Vet Med Assoc* 1977; 170: 1157-9.

McDonald JS, Richard JL, Cheville NF. Natural and experimental bovine intramammary infection with *Prototheca zopfii*. *Am J Vet Res* 1984; 45: 592-5.

McDougall S, Bryan MA, Tiddy RM. Effect of treatment with the nonsteroidal antiinflammatory meloxicam on milk production, somatic cell count, probability of re-treatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis. *J Dairy Sci* 2009; 92: 4421-31.

Merck CC, Burow H. [Bacillus cereus as the cause of bovine mastitis. I. Report on the occurrence of B-cereus mastitis and on studies concerning infection of sheep and cows with the isolated strain]. *Zentralbl Veterinarmed B* 1973; 20: 810-7.

Miller MH, Edberg SC, Mandel LJ, Behar CF, Steigbigel NH. Gentamicin uptake in wild-type and aminoglycoside-resistant small-colony mutants of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 722-9.

Moellering RC, Jr. The Garrod Lecture. The enterococcus: a classic example of the impact of antimicrobial resistance on therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 1-12.

Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-5.

Moore RA, DeShazer D, Reckseidler S, Weissman A, Woods DE. Efflux-mediated aminoglycoside and macrolide resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 465-70.

Moses VS, Bertone AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002; 18: 21-37, v.

Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181: 257-66.

Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 355-8.

Mullarky IK, Su C, Frieze N, Park YH, Sordillo LM. Staphylococcus aureus agr genotypes with enterotoxin production capabilities can resist neutrophil bactericidal activity. *Infect Immun* 2001; 69: 45-51.

Myllys V, Rautala H. Characterization of clinical mastitis in primiparous heifers. *J Dairy Sci* 1995; 78: 538-45.

Narjes H, Turck D, Busch U, Heinzl G, Nehmiz G. Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 135-9.

Natzke RP. Elements of mastitis control. *J Dairy Sci* 1981; 64: 1431-42.

Neijenhuis F, Barkema HW, Hogeveen H, Noordhuizen JP. Classification and longitudinal examination of callused teat ends in dairy cows. *J Dairy Sci* 2000; 83: 2795-804.

Nicholls TJ, Barton MG, Anderson BP. An outbreak of mastitis in a dairy herd due to *Pseudomonas aeruginosa* contamination of dry-cow therapy at manufacture. *Vet Rec* 1981; 108: 93-6.

Nielsen BH, Jacobsen S, Andersen PH, Niewold TA, Heegaard PM. Acute phase protein concentrations in serum and milk from healthy cows, cows with clinical mastitis and cows with extramammary inflammatory conditions. *Vet Rec* 2004; 154: 361-5.

Nightingale CH, Greene DS, Quintiliani R. Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J Pharm Sci* 1975; 64: 1899-926.

Nomura M, Lowry CV. PHAGE f2 RNA-DIRECTED BINDING OF FORMYLMETHIONYL-TRNA TO RIBOSOMES AND THE ROLE OF 30S RIBOSOMAL SUBUNITS IN INITIATION OF PROTEIN SYNTHESIS. Proc Natl Acad Sci U S A 1967; 58: 946-53.

Oliver SP, Sordillo LM. Udder health in the periparturient period. J Dairy Sci 1988; 71: 2584-606.

Ollis G, Schoonderwoerd M. Alberta. Subclinical mastitis associated with *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*. Can Vet J 1989; 30: 525.

Olson PS. *Streptococcus canis*: an isolate from a canine uterus. Vet Med Small Anim Clin 1975; 70: 933-4.

Osborne AD, Armstrong K, Catrysse NH, Butler G, Versavel L. An outbreak of *Pseudomonas mastitis* in dairy cows. Can Vet J 1981; 22: 215-6.

Osteras O, Edge VL, Martin SW. Determinants of success or failure in the elimination of major mastitis pathogens in selective dry cow therapy. J Dairy Sci 1999; 82: 1221-31.

Owens WE, Watts JL, Boddie RL, Nickerson SC. Antibiotic treatment of mastitis: comparison of intramammary and intramammary plus intramuscular therapies. J Dairy Sci 1988; 71: 3143-7.

Owens WE, Ray CH, Watts JL, Yancey RJ. Comparison of success of antibiotic therapy during lactation and results of antimicrobial susceptibility tests for bovine mastitis. J Dairy Sci 1997; 80: 313-7.

Paape MJ, Wergin WP, Guidry AJ, Schultze WD. Phagocytic defense of the ruminant mammary gland. Adv Exp Med Biol 1981; 137: 555-78.

Paape MJ, Bannerman DD, Zhao X, Lee JW. The bovine neutrophil: Structure

and function in blood and milk. *Vet Res* 2003; 34: 597-627.

Paduch JH, Mohr E, Kromker V. The association between teat end hyperkeratosis and teat canal microbial load in lactating dairy cattle. *Vet Microbiol* 2012; 158: 353-9.

Pankey JW, Nickerson SC, Boddie RL, Hogan JS. Effects of *Corynebacterium bovis* infection on susceptibility to major mastitis pathogens. *J Dairy Sci* 1985; 68: 2684-93.

Pankey JW. Hygiene at milking time in the prevention of bovine mastitis. *Br Vet J* 1989; 145: 401-9.

Peeler EJ, Green MJ, Fitzpatrick JL, Green LE. The association between quarter somatic-cell counts and clinical mastitis in three British dairy herds. *Prev Vet Med* 2003; 59: 169-80.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res* 2004; 35: 163-87.

Petersson-Wolfe CS, Wolf SL, Hogan JS. Experimental challenge of bovine mammary glands with *Enterococcus faecium* during early and late lactation. *J Dairy Sci* 2009; 92: 3158-64.

Petzl W, Zerbe H, Gunther J, Yang W, Seyfert HM, Nurnberg G, Schuberth HJ. *Escherichia coli*, but not *Staphylococcus aureus* triggers an early increased expression of factors contributing to the innate immune defense in the udder of the cow. *Vet Res* 2008; 39: 18.

Pfutzner H, Sachse K. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. *Rev Sci Tech* 1996; 15: 1477-94.

Pillar CM, Goby L, Draghi D, Grover P, Thornsberry C. Evaluating the in vitro

susceptibility of bovine mastitis pathogens to a combination of kanamycin and cefalexin: Recommendations for a disk diffusion test. *J Dairy Sci* 2009; 92: 6217-27.

Pindell MH. The pharmacology of kanamycin--a review and new developments. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 132: 805-10.

Pitt B, Pepine C, Willerson JT. Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular events. *Circulation* 2002; 106: 167-9.

Pittinger CB, Long JP, Miller JR. The neuromuscular blocking action of neomycin: a concern of the anesthesiologist. *Anesth Analg* 1958; 37: 276-82.

Puius YA, Stievater TH, Srikrishnan T. Crystal structure, conformation, and absolute configuration of kanamycin A. *Carbohydr Res* 2006; 341: 2871-5.

Pyorala S, Syvajarvi J. Bovine acute mastitis. Part II. Effect of mastitis pathogen, initial inflammatory reaction and therapy on the outcome of the disease. *Zentralbl Veterinarmed B* 1987; 34: 629-39.

Pyorala SH, Pyorala EO. Efficacy of parenteral administration of three antimicrobial agents in treatment of clinical mastitis in lactating cows: 487 cases (1989-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 407-12.

Radostits OM. Coliform Mastitis in Cattle. *Can Vet J* 1961; 2: 401-5.

Rainard P, Riollot C, Berthon P, Cunha P, Fromageau A, Rossignol C, Gilbert FB. The chemokine CXCL3 is responsible for the constitutive chemotactic activity of bovine milk for neutrophils. *Mol Immunol* 2008; 45: 4020-7.

Ramwell PW, Leovey EM, Sintetos AL. Regulation of the arachidonic acid cascade. *Biol Reprod* 1977; 16: 70-87.

Randolph HE, Erwin RE, Richter RL. Influence of mastitis on properties of milk.

VII. Distribution of milk proteins. J Dairy Sci 1974; 57: 15-8.

Roberson JR. Establishing treatment protocols for clinical mastitis. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003; 19: 223-34, viii.

Roberson JR, Warnick LD, Moore G. Mild to moderate clinical mastitis: efficacy of intramammary amoxicillin, frequent milk-out, a combined intramammary amoxicillin, and frequent milk-out treatment versus no treatment. J Dairy Sci 2004; 87: 583-92.

Rolinson GN, Stevens S. Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin, "Penbritin". Br Med J 1961; 2: 191-6.

Rolinson GN. Laboratory evaluation of amoxycillin. Chemotherapy 1973; 18: Suppl:1-10.

Roseler DK, Ferguson JD, Sniffen CJ, Herrema J. Dietary Protein Degradability Effects on Plasma and Milk Urea Nitrogen and Milk Nonprotein Nitrogen in Holstein Cows. J Dairy Sci 1993; 76: 525-34.

Rosenberg EY, Ma D, Nikaido H. AcrD of *Escherichia coli* is an aminoglycoside efflux pump. J Bacteriol 2000; 182: 1754-6.

Ruhnke HL, Thawley D, Nelson FC. Bovine mastitis in Ontario due to *Mycoplasma agalactiae* subsp. *bovis*. Can J Comp Med 1976; 40: 142-8.

Saad AM, Ostensson K. Flow cytometric studies on the alteration of leukocyte populations in blood and milk during endotoxin-induced mastitis in cows. Am J Vet Res 1990; 51: 1603-7.

Salonen M, Hirvonen J, Pyorala S, Sankari S, Sandholm M. Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced *Escherichia*

coli mastitis. Res Vet Sci 1996; 60: 88-91.

Sawdy RJ, Sullivan MH, Bennett PR. The effects of non-steroidal anti-inflammatory compounds on human myometrial contractility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 109: 33-40.

Schallibaum M, Nicolet J, Bosson J. [Treatment of chronic subclinical staphylococcal mastitis in lactating cows by administration of high doses of spirromycin]. Schweiz Arch Tierheilkd 1981; 123: 277-92.

Schepers AJ, Lam TJ, Schukken YH, Wilmink JB, Hanekamp WJ. Estimation of variance components for somatic cell counts to determine thresholds for uninfected quarters. J Dairy Sci 1997; 80: 1833-40.

Schmid J, Busch U, Heinzl G, Bozler G, Kaschke S, Kummer M. Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. Drug Metab Dispos 1995; 23: 1206-13.

Schmitz S, Pfaffl MW, Meyer HH, Bruckmaier RM. Short-term changes of mRNA expression of various inflammatory factors and milk proteins in mammary tissue during LPS-induced mastitis. Domest Anim Endocrinol 2004; 26: 111-26.

Schukken YH, Gunther J, Fitzpatrick J, Fontaine MC, Goetze L, Holst O, Leigh J, Petzl W, Schuberth HJ, Sipka A, Smith DG, Quesnell R, Watts J, Yancey R, Zerbe H, Gurjar A, Zadoks RN, Seyfert HM. Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. Vet Immunol Immunopathol 2011; 144: 270-89.

Schulz J. Erkrankungen der Milchdrüse des Rindes. In: Euter- und Gesäugekrankheiten. Wendt K, Bostedt H, Mielke H, Fuchs HW, eds. Jena, Stuttgart: Gustav Fischer 1994a: 226.

Schulz J. Erkrankungen der Milchdrüse des Rindes. In: Euter- und

Gesäugekrankheiten. Wendt K, Bostedt H, Mielke H, Fuchs HW, eds. Jena, Stuttgart: Gustav Fischer 1994b: 338-9.

Schulz J. Erkrankungen der Milchdrüse des Rindes. In: Euter- und Gesäugekrankheiten. Wendt K, Bostedt H, Mielke H, Fuchs HW, eds. Jena, Stuttgart: Gustav Fischer 1994c: 257.

Schwan O, Holmerg O. Heifer mastitis and dry cow therapy. A bacteriological survey in Sweden. *Vet Microbiol* 1979; 3: 213-26.

Sears PM, Smith BS, English PB, Herer PS, Gonzalez RN. Shedding pattern of *Staphylococcus aureus* from bovine intramammary infections. *J Dairy Sci* 1990; 73: 2785-9.

Seegers H, Fourichon C, Beaudeau F. Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Vet Res* 2003; 34: 475-91.

Seker E. Identification of *Candida* species isolated from bovine mastitic milk and their in vitro hemolytic activity in Western Turkey. *Mycopathologia* 2010; 169: 303-8.

Selectavet (2009) Gebrauchsinformation Amoxisel-Trockensubstanz 100 mg/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung für Pferde, Rinder und Schweine. Dr. Otto Fischer GmbH, Am Kögelberg 5, 83629 Weyarn-Holzolling.

Sendzik J, Stahlmann R. [Opposition to Ehrlich's paradigm of selective toxicity. Adverse effects of beta lactam antibiotics]. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 432-7.

Sigmund CD, Ettayebi M, Morgan EA. Antibiotic resistance mutations in 16S and 23S ribosomal RNA genes of *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res* 1984; 12: 4653-63.

Silley P, Goby L, Pillar CM. Susceptibility of coagulase-negative staphylococci to a kanamycin and cefalexin combination. *J Dairy Sci* 2012; 95: 3448-53.

Singh P, Sood N, Gupta PP, Jand SK, Banga HS. Experimental candidal mastitis in goats: clinical, haematological, biochemical and sequential pathological studies. *Mycopathologia* 1997; 140: 89-97.

Smith EM, Green LE, Medley GF, Bird HE, Fox LK, Schukken YH, Kruze JV, Bradley AJ, Zadoks RN, Dowson CG. Multilocus sequence typing of intercontinental bovine *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4737-43.

Smith GW. Supportive therapy of the toxic cow. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2005; 21: 595-614, v.

Smith KL, Todhunter DA, Schoenberger PS. Environmental mastitis: cause, prevalence, prevention. *J Dairy Sci* 1985; 68: 1531-53.

Smith TH, Fox LK, Middleton JR. Outbreak of mastitis caused by one strain of *Staphylococcus aureus* in a closed dairy herd. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 553-6.

Sol J, Sampimon OC, Snoep JJ, Schukken YH. Factors associated with bacteriological cure after dry cow treatment of subclinical staphylococcal mastitis with antibiotics. *J Dairy Sci* 1994; 77: 75-9.

Sol J, Sampimon OC, Snoep JJ, Schukken YH. Factors associated with bacteriological cure during lactation after therapy for subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Dairy Sci* 1997; 80: 2803-8.

Sol J, Sampimon OC, Barkema HW, Schukken YH. Factors associated with cure after therapy of clinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Dairy Sci* 2000; 83: 278-84.

Sordillo LM, Nickerson SC, Akers RM. Pathology of *Staphylococcus aureus* mastitis during lactogenesis: relationships with bovine mammary structure and function. *J Dairy Sci* 1989; 72: 228-40.

Sordillo LM, Shafer-Weaver K, DeRosa D. Immunobiology of the mammary gland. *J Dairy Sci* 1997; 80: 1851-65.

Spalton DE. Bovine mastitis caused by *Prototheca zopfii*: a case study. *Vet Rec* 1985; 116: 347-9.

Spek JW, Bannink A, Gort G, Hendriks WH, Dijkstra J. Interaction between dietary content of protein and sodium chloride on milk urea concentration, urinary urea excretion, renal recycling of urea, and urea transfer to the gastrointestinal tract in dairy cows. *J Dairy Sci* 2013; 96: 5734-45.

Spratt BG. Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of *Escherichia coli* K12. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 2999-3003.

Stanford JL. A simple view of nocardial taxonomy. *J Hyg (Lond)* 1983; 91: 369-76.

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

Stichtenoth DO, Wagner B, Frolich JC. Effect of selective inhibition of the inducible cyclooxygenase on renin release in healthy volunteers. *J Investig Med* 1998; 46: 290-6.

Stöber M, Gründer H-D. Krankheiten von Leber und Gallenblase. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M, eds. Stuttgart: Parey 2006: 649-64.

Sullivan HR, Billings RE, McMahon RE. Metabolism of cephalixin-14C in mice and in rats. *J Antibiot (Tokyo)* 1969; 22: 195-200.

Suriyasathaporn W, Heuer C, Noordhuizen-Stassen EN, Schukken YH. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Vet Res* 2000; 31: 397-412.

Sutherland R, Croydon EA, Rolinson GN. Amoxycillin: a new semi-synthetic penicillin. *Br Med J* 1972; 3: 13-6.

Suzuki J, Kunimoto T, Hori M. Effects of kanamycin on protein synthesis: inhibition of elongation of peptide chains. *J Antibiot (Tokyo)* 1970; 23: 99-101.

Sweeney RW, Fennell MA, Smith CM, Bardalaye PC. Systemic absorption of gentamicin following intramammary administration to cows with mastitis [correction of mastitis]. *J Vet Pharmacol Ther* 1996; 19: 155-7.

Taponen S, Simojoki H, Haveri M, Larsen HD, Pyorala S. Clinical characteristics and persistence of bovine mastitis caused by different species of coagulase-negative staphylococci identified with API or AFLP. *Vet Microbiol* 2006; 115: 199-207.

Tenhagen BA, Koster G, Wallmann J, Heuwieser W. Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany. *J Dairy Sci* 2006; 89: 2542-51.

Thielen MA, Mielenz M, Hiss S, Zerbe H, Petzl W, Schuberth HJ, Seyfert HM, Sauerwein H. Short communication: Cellular localization of haptoglobin mRNA in the experimentally infected bovine mammary gland. *J Dairy Sci* 2007; 90: 1215-9.

Thomas A, Dizier I, Linden A, Mainil J, Frey J, Vilei EM. Conservation of the *uvrC* gene sequence in *Mycoplasma bovis* and its use in routine PCR diagnosis.

Vet J 2004; 168: 100-2.

Thomas CB, Van Ess P, Wolfgram LJ, Riebe J, Sharp P, Schultz RD. Adherence to bovine neutrophils and suppression of neutrophil chemiluminescence by *Mycoplasma bovis*. *Vet Immunol Immunopathol* 1991; 27: 365-81.

Thompson J, Skeggs PA, Cundliffe E. Methylation of 16S ribosomal RNA and resistance to the aminoglycoside antibiotics gentamicin and kanamycin determined by DNA from the gentamicin-producer, *Micromonospora purpurea*. *Mol Gen Genet* 1985; 201: 168-73.

Thorberg BM, Kuhn I, Aarestrup FM, Brandstrom B, Jonsson P, Danielsson-Tham ML. Pheno- and genotyping of *Staphylococcus epidermidis* isolated from bovine milk and human skin. *Vet Microbiol* 2006; 115: 163-72.

Tikofsky LL, Zadoks RN. Cross-infection between cats and cows: origin and control of *Streptococcus canis* mastitis in a dairy herd. *J Dairy Sci* 2005; 88: 2707-13.

Timmerman JC, Long JP, Pittinger CB. Neuromuscular blocking properties of various antibiotic agents. *Toxicology* 1959; 1: 299-304.

Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1965; 54: 1133-41.

Tisch DE, Huftalen JB, Dickison HL. Pharmacological studies with kanamycin. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 76: 44-65.

Todhunter DA, Smith KL, Hogan JS. *Serratia* species isolated from bovine intramammary infections. *J Dairy Sci* 1991; 74: 1860-5.

Todhunter DA, Smith KL, Hogan JS. Environmental streptococcal intramammary

infections of the bovine mammary gland. *J Dairy Sci* 1995; 78: 2366-74.

Trinidad P, Nickerson SC, Alley TK. Prevalence of intramammary infection and teat canal colonization in unbred and primigravid dairy heifers. *J Dairy Sci* 1990; 73: 107-14.

Umezawa H. Kanamycin: its discovery. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 76: 20-6.

Umezawa S, Koto S. Studies of aminosugars. 13. The synthesis of paromamine. *Bull Chem Soc Jpn* 1966; 39: 2014-7.

Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 430-50.

Van Antwerpen P, Neve J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxicam and sulfoanilide families. *Eur J Pharmacol* 2004; 496: 55-61.

van Kneegsel AT, de Vries Reilingh G, Meulenberg S, van den Brand H, Dijkstra J, Kemp B, Parmentier HK. Natural antibodies related to energy balance in early lactation dairy cows. *J Dairy Sci* 2007; 90: 5490-8.

Vasudevan P, Nair MK, Annamalai T, Venkitanarayanan KS. Phenotypic and genotypic characterization of bovine mastitis isolates of *Staphylococcus aureus* for biofilm formation. *Vet Microbiol* 2003; 92: 179-85.

Verheijden JH, Van Miert AS, Schotman AJ, Van Duin CT. Pathophysiological aspects of *E. coli* mastitis in ruminants. *Vet Res Commun* 1983; 7: 229-36.

Waage S. Comparison of two regimens for the treatment of clinical bovine mastitis caused by bacteria sensitive to penicillin. *Vet Rec* 1997; 141: 616-20.

Wallmann J, Bottner A, Goossens L, Hafez HM, Hartmann K, Kaspar H, Kehrenberg C, Kietzmann M, Klarmann D, Klein G, Krabisch P, Kuhn T, Luhofer G, Richter A, Schulz B, Schwarz S, Sigge C, Traeder W, Waldmann KH, Werckenthin C, Zschiesche E. Results of an interlaboratory test on antimicrobial susceptibility testing of bacteria from animals by broth microdilution. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 482-90.

Wanger AR, Dunny GM. Specific agglutination of *Streptococcus agalactiae* from bovine mastitis by casein components of bovine milk. *J Dairy Sci* 1984; 67: 2441-5.

Watts JL. Etiological agents of bovine mastitis. *Vet Microbiol* 1988; 16: 41-66.

Wegner TN, Schuh JD, Nelson FE, Stott GH. Effect of stress on blood leucocyte and milk somatic cell counts in dairy cows. *J Dairy Sci* 1976; 59: 949-56.

Wellnitz O, Baumert A, Saudenowa M, Bruckmaier RM. Immune response of bovine milk somatic cells to endotoxin in healthy quarters with normal and very low cell counts. *J Dairy Res* 2010; 77: 452-9.

Wenz JR, Fox LK, Muller FJ, Rinaldi M, Zeng R, Bannerman DD. Factors associated with concentrations of select cytokine and acute phase proteins in dairy cows with naturally occurring clinical mastitis. *J Dairy Sci* 2010; 93: 2458-70.

Whittle BJ, Higgs GA, Eakins KE, Moncada S, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature* 1980; 284: 271-3.

Wick WE. Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Appl Microbiol* 1967; 15: 765-9.

Wilson DJ, Skirpstunas RT, Trujillo JD, Cavender KB, Bagley CV, Harding RL. Unusual history and initial clinical signs of *Mycoplasma bovis* mastitis and

arthritis in first-lactation cows in a closed commercial dairy herd. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1519-23.

Winter P. Risikoanalyse oder Definition von Risikoprofilen in einem Bestand. In: *Praktischer Leitfaden Mastitis*. Winter P, ed. Stuttgart: Paul Parey 2009: 65-6.

Winter P, Zehle H-H. Klinik der Mastitisformen. In: *Praktischer Leitfaden Mastitis*. Winter P, ed. Stuttgart: Paul Parey 2009a: 95-101.

Winter P, Zehle H-H. Elimination bestehender Infektionen. In: *Praktischer Leitfaden Mastitis*. Winter P, ed. Stuttgart: Paul Parey 2009b: 186.

Wise EM, Jr., Park JT. Penicillin: its basic site of action as an inhibitor of a peptide cross-linking reaction in cell wall mucopeptide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1965; 54: 75-81.

Xie W, Robertson DL, Simmons DL. Mitogen-Inducible Prostaglandin G/H Synthase: A New Target for Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Drug Dev Res* 1992; 25: 249-65.

Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 2692-6.

Zadoks RN, van Leeuwen WB, Barkema HW, Sampimon OC, Verbrugh H, Schukken YH, van Belkum A. Application of pulsed-field gel electrophoresis and binary typing as tools in veterinary clinical microbiology and molecular epidemiology of bovine and human *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1931-9.

Zadoks RN, Allore HG, Barkema HW, Sampimon OC, Wellenberg GJ, Grohn YT, Schukken YH. Cow- and quarter-level risk factors for *Streptococcus uberis* and *Staphylococcus aureus* mastitis. *J Dairy Sci* 2001; 84: 2649-63.

Zadoks RN, Allore HG, Hagensma TJ, Barkema HW, Schukken YH. A mathematical model of *Staphylococcus aureus* control in dairy herds. *Epidemiol Infect* 2002a; 129: 397-416.

Zadoks RN, van Leeuwen WB, Kreft D, Fox LK, Barkema HW, Schukken YH, van Belkum A. Comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine and human skin, milking equipment, and bovine milk by phage typing, pulsed-field gel electrophoresis, and binary typing. *J Clin Microbiol* 2002b; 40: 3894-902.

Ziv G, Sulman FG. Absorption of Antibiotics by the Bovine Udder. *J Dairy Sci* 1975; 58: 1637-44.

Ziv G, Storper M. Intramuscular treatment of subclinical staphylococcal mastitis in lactating cows with penicillin G, methicillin and their esters. *J Vet Pharmacol Ther* 1985; 8: 276-83.

IX. ANHANG

Anhang 1: Befundbogen der Erstuntersuchung, Gruppe A1 (Kontrollgruppe)

laufende Probandenr.: Kuh: Identifikation: Betroffene Viertel: VL HL HR VR
 Datum: Betrieb: Testkittnr.:

KT in °C	Futtermaufnahme	Verhalten	Körperhaltung	Ohrspiel	AF / min	HF / min	Pansenmotorik / 2 min	Dehydrationsstatus	Episkleralgefäße
	<input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> reduziert <input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> ggr. reduziert <input type="checkbox"/> mgr. reduziert	<input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Kyphose <input type="checkbox"/> Kopf gesenkt u/o Hals gestreckt	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				<input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> Bulbi eingesunken <input type="checkbox"/> Hautfalte verstreicht verzögert	<input type="checkbox"/> fein gez. <input type="checkbox"/> deutlich gez. <input type="checkbox"/> injiziert <input type="checkbox"/> verwaschen

SH	Adspektion	Palpation Euter / betr. Viertel	Sekretbeurteilung / betroffenes Viertel	CMT	sonstiges
<input type="checkbox"/> blassrosa <input type="checkbox"/> gerötet <input type="checkbox"/> blass <input type="checkbox"/> weiß	betroffenes Viertel <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> vergrößert	<input type="checkbox"/> grobkörnig, derb <input type="checkbox"/> grobknotig u/o verhärtet u/o vermehrt warm u/o schmerzhaft	MC erhalten <input type="checkbox"/> bläulich, wässrige Kons., ohne Flocken <input type="checkbox"/> bläulich, wässrige Kons., mit feinen Flocken <input type="checkbox"/> einige grobe Flocken <input type="checkbox"/> viele grobe Flocken, z.T. Flockenkonglomerate	VL <input type="checkbox"/> o.B. VR <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> +++ HL <input type="checkbox"/> o.B. HR <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> +++	

Behandlungsschema: **1. Milchproben (MP) - Gewinnung** (2 MP / Viertel): alle Viertel beproben
 - 1 MP für TGD (BU und MHK): Versand per Post oder Abgabe beim TGD
 - 1 MP für Kliniklabor (US auf APP): Tiefkühlschrank, Ambulanzapotheke

2. Therapie: Cefalexin plus Kanamycin-Kombination
 Abgabe für 2 Folgebehandlungen im Abstand von 24 h

3. Kommentar zum Patienten

Anhang 2: Befundbogen der Erstuntersuchung, Gruppe A2 (Meloxicamgruppe)

laufende Probandennr.: Kuh: Identifikation: Betroffene Viertel: VL HL HR VR
 Datum: Betrieb: Testkittnr.:

KT in °C	Futtermittelaufnahme	Verhalten	Körperhaltung	Ohrspiel	AF / min	HF / min	Pansenmotorik / 2 min	Dehydrationsstatus	Episkleralgefäße
	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> reduziert <input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> ggr. reduziert <input type="radio"/> mgr. reduziert	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> Kyphose <input type="radio"/> Kopf gesenkt u/o Hals gestreckt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein				<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> Bulbi eingesunken <input type="radio"/> Hautfalte verstreicht verzögert	<input type="radio"/> fein gez. <input type="radio"/> deutlich gez. <input type="radio"/> injiziert <input type="radio"/> verwaschen

SH	Adspektion	Palpation Euter / betr. Viertel	Sekretbeurteilung / betroffenes Viertel	CMT	sonstiges
<input type="radio"/> blassrosa <input type="radio"/> gerötet <input type="radio"/> blass <input type="radio"/> weiß	betroffenes Viertel <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> vergrößert	<input type="radio"/> grobkörnig, derb <input type="radio"/> grobknotig u/o verhärtet u/o vermehrt warm u/o schmerzhaft	MC erhalten <input type="radio"/> bläulich, wässrige Kons., ohne Flocken <input type="radio"/> bläulich, wässrige Kons., mit feinen Flocken <input type="radio"/> einige grobe Flocken <input type="radio"/> viele grobe Flocken, z.T. Flockenkonglomerate	VL <input type="radio"/> o.B. VR <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> + <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++ <input type="radio"/> +++ HL <input type="radio"/> o.B. HR <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> + <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++ <input type="radio"/> +++	

Behandlungsschema:

- 1. Milchproben (MP) - Gewinnung** (2 MP / Viertel): alle Viertel beproben
 - 1 MP für TGD (BU und MHK): Versand per Post oder Abgabe beim TGD
 - 1 MP für Kliniklabor (US auf APP): Tiefkühlschrank, Ambulanzapotheke

- 2. Therapie:** Cefalexin plus Kanamycin-Kombination
 Abgabe für 2 Folgebehandlungen im Abstand von 24 h

Meloxicam (0,5mg Meloxicam/kg KGW = 2,5ml/100kg KGW)

3. Kommentar zum Patienten

Anhang 3: Befundbogen der Erstuntersuchung, Gruppe B

laufende Probandennr.: Kuh: Identifikation: Betroffene Viertel: VL HL HR VR
 Datum: Betrieb: Testkittnr.:

KT in °C	Futtermittelaufnahme	Verhalten	Körperhaltung	Ohrspiel	AF / min	HF / min	Pansenmotorik / 2 min	Dehydrationsstatus	Episkleralgefäße
	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> reduziert <input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> ggr. reduziert <input type="radio"/> mgr. reduziert	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> Kyphose <input type="radio"/> Kopf gesenkt u/o Hals gestreckt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein				<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> Bulbi eingesunken <input type="radio"/> Hautfalte verstreicht verzögert	<input type="radio"/> fein gez. <input type="radio"/> deutlich gez. <input type="radio"/> injiziert <input type="radio"/> verwaschen

SH	Adspektion	Palpation Euter / betr. Viertel	Sekretbeurteilung / betroffenes Viertel	CMT	sonstiges
<input type="radio"/> blassrosa <input type="radio"/> gerötet <input type="radio"/> blass <input type="radio"/> weiß	betroffenes Viertel <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> vergrößert	<input type="radio"/> grobkörnig, derb <input type="radio"/> grobknotig u/o verhärtet u/o vermehrt warm u/o schmerzhaft	MC erhalten <input type="radio"/> bläulich, wässrige Kons., ohne Flocken <input type="radio"/> bläulich, wässrige Kons., mit feinen Flocken <input type="radio"/> einige grobe Flocken <input type="radio"/> viele grobe Flocken, z.T. Flockenkonglomerate	VL <input type="radio"/> o.B. VR <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> + <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++ <input type="radio"/> +++ HL <input type="radio"/> o.B. HR <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> + <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++ <input type="radio"/> +++	

Behandlungsschema:

1. Milchproben (MP) - Gewinnung (2 MP / Viertel): alle Viertel beproben
 - 1 MP für TGD (BU und MHK): Versand per Post oder Abgabe beim TGD
 - 1 MP für Kliniklabor (US auf APP): Tiefkühlschrank, Ambulanzapotheke

2. Therapie: Cefalexin plus Kanamycin-Kombination
 Abgabe für 2 Folgebehandlungen im Abstand von 24 h

Amoxicillin (10 mg/kg KGW = 1 ml fertige Lösung/10 kg KGW)
 2 Applikationen im Abstand von 24 h, 1. i.v., 2. s.c.

Meloxicam (0,5mg Meloxicam/kg KGW = 2,5ml/100kg KGW)

3. Kommentar zum Patienten

Anhang 4: Befundbogen der Nachuntersuchung

Nachuntersuchungsnr.: Kuh: Identifikation: Betroffene Viertel: VL HL HR VR
 Datum: Betrieb: Testkittnr.:

KT in °C	Futtermittelaufnahme	Verhalten	Körperhaltung	Ohrspiel	AF / min	HF / min	Pansenmotorik / 2 min	Dehydrationsstatus	Episkleralgefäße
	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> reduziert <input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> ggr. reduziert <input type="radio"/> mgr. reduziert	<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> Kyphose <input type="radio"/> Kopf gesenkt u/o Hals gestreckt	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein				<input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> Bulbi eingesunken <input type="radio"/> Hautfalte verstreicht verzögert	<input type="radio"/> fein gez. <input type="radio"/> deutlich gez. <input type="radio"/> injiziert <input type="radio"/> verwaschen

SH	Adspektion	Palpation Euter / betr. Viertel	Sekretbeurteilung / betroffenes Viertel	CMT	sonstiges
<input type="radio"/> blassrosa <input type="radio"/> gerötet <input type="radio"/> blass <input type="radio"/> weiß	<input type="radio"/> betroffenes Viertel <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> vergrößert	<input type="radio"/> feinkörnig, weich <input type="radio"/> grobkörnig, derb <input type="radio"/> grobknotig u/o verhärtet u/o vermehrt warm u/o schmerzhaft	<input type="radio"/> Sekret grobsinnlich unverändert MC erhalten <input type="radio"/> bläulich, wässrige Kons., ohne Flocken <input type="radio"/> bläulich, wässrige Kons., mit feinen Flocken <input type="radio"/> einige grobe Flocken <input type="radio"/> viele grobe Flocken, z.T. Flockenkonglomerate	VL <input type="radio"/> o.B. HL <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> + <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++ <input type="radio"/> +++ HL <input type="radio"/> o.B. HR <input type="radio"/> o.B. <input type="radio"/> + <input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++ <input type="radio"/> +++	

- 1. Milchproben (MP) - Gewinnung** (3 MP / Viertel): alle Viertel beproben
 - 1 MP für TGD (BU und MHK): Versand per Post oder Abgabe beim TGD
 - 1 MP für Kliniklabor (US auf APP): Tiefkühlschrank, Ambulanzapotheke
 - 1 MP für MPR (Zellgehalt): Kühlschrank, Ambulanzapotheke

2. Kommentar zum Patienten

Anhang 5: Fragebogen zur Erfassung von Betriebs- und Herdendaten

Betrieb:

Anschrift:

Telefon:..... Telefax:

E-Mail:..... Datum:

Angaben zum Patienten:

Identifikation: Rasse:

LaktationsNr.:

Ergebnisse der letzten 3 MLP (in Abhängigkeit vom Laktationsstadium):

Datum:

Tagesmilchmenge:

Zellzahl:

Betriebsdaten:

Tiere: Anzahl Milchkühe:

Rassen:

Jahresmilchleistung: ca. kg

Herdenleistung - Durchschnitt: Milch-kg: Zellzahl:

(laut MLP) Eiweiß-kg: Fett-kg:

Eiweiß-%: Fett-%:

Aufstallung: Anbindestall Anzahl Stände:..... Einstreu: ja / nein Boxenlaufstall Tiefboxen Hochboxen

Anzahl der Boxen: Einstreu:

Stallboden: Spaltenboden planbefestigtFütterung: TMR aufgewertete Grundfütterration / „Teil-TMR“ Kraftfutter nur über Abrufautomat Kraftfuttermahlwerk von Hand

Milchgewinnungsmanagement

- automatisches Melksystem
- Melkstand
- Rohrmelkanlage

Typ der Anlage:

Höhe des Vakuums:

Zitzengummis (welche?, werden wie oft ausgewechselt?):

.....

- Desinfektion nach dem Melken ja nein
- wenn ja: Dippen Sprühen
- welches Produkt auf Jodbasis milchsäurebasiert
- sonstiges

Ergebnisse der Tankmilchanalysen während der letzten 3 Monate:

Datum

Zellzahl/ml

Eutergesundheit:

übliche Mastitisbehandlung während der Laktation:

.....

.....

- Antibiotika – Auswahl: nach Antibiogramm (Laboruntersuchung)
- nach Erfahrungswerten

normalerweise verwendetes Antibiotikum:

Trockenstellmethode: abrupt allmählich

Trockenstelltherapie:

alle Kühe selektiv, und zwar:

Anhang 6: Arbeitsblatt zur Erfassung von BCS, Hygiene- und Zitzen-Score

Betrieb:

Datum:

Tier-Nr.	Tier-Identifikation	Kalbedatum	BCS	Hygiene-Score	Zitzen-Score			
					VL	HL	HR	VR
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								

BCS: 1,00 - 1,25 - 1,50 - 1,75 - 2,00 - 2,25 - 2,50 - 2,75 - 3,00 - 3,25 - 3,50 - 3,75 - 4,00 - 4,25 - 4,50 - 4,75 - 5,00

(1,00 = hgr. kachektisch; 5,00 = hgr. verfettet)

Hygiene - Score: 1 - 2 - 3 - 4 (1 = sauber; 4 = hgr. verschmutzt)

Zitzen - Score: 1 - 2 - 3 - 4 - 5 (1 = unauffällig; 5 = hgr. verändert, Läsionen)

X. DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit in irgendeiner Weise unterstützt haben. Mein herzlicher Dank gilt im Besonderen:

Herrn Prof. Dr. Rolf Mansfeld für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite und verständnisvolle Betreuung sowie für die Unterstützung bei der Absicherung meiner finanziellen Situation.

Herrn Dr. Rainer Martin für seine Hilfe und Unterstützung sowie die zahlreichen guten Ratschläge, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

der Firma Boehringer Ingelheim und besonders Frau Dr. Ulrike Exner für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Frau Dr. Isabel Baumgart, Frau Dr. Johanna Eiberle und Frau Dr. Sandra Schmauder für die Unterstützung bei der Datensammlung in der Ambulanz.

Frau Dr. Carola Sauter-Louis für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Herrn Dr. Frank Weber und Frau Sandra Kirsch für ihr Engagement bei der Auswertung der Proben.

Frau Dr. Reglindis Huber-Schlenstedt und dem Team der Abteilung Eutergesundheit und Milchhygiene des TGD Bayern e.V. in Grub für die mikrobiologischen Untersuchungen meiner Milchproben, die Einweisung in die Vorgehensweise sowie die Tipps bei der Beschreibung der Methoden.

Frau Olivia Hohenadl und Herrn Markus Ebert vom Milchprüfing Bayern e.V. für die Bestimmung der Milchhaltsstoffe und den stets zuverlässigen Versand der Daten per E-Mail.

Frau Kerstin Richter und Herrn Matthias Berger für die Sorge um meine Milchproben und den Transport ins Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim.

allen Betriebsinhabern, insbesondere den Kunden der Praxis Dr. Braumiller, die mir die benötigten Fälle zur Verfügung gestellt haben.

Simone Vecerka und Annette Schmid für die Unterstützung in der Endphase der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Dr. Franz Xaver Schmid für das Interesse an meiner Arbeit, das Lesen der Entwürfe und die guten Ratschläge.

Herrn Dr. Ingo Braumiller für seine Hilfsbereitschaft sowie sein unermüdliches Engagement, mich die praktischen Fertigkeiten der Tiermedizin zu lehren. Ohne ihn wäre diese Arbeit wahrscheinlich nie zustande gekommen, sicher aber niemals beendet worden.

meiner Familie nicht nur für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und während des Studiums, sondern auch für den Rückhalt in den letzten 28 Jahren.