

Tierärztl. Umschau 64, 423 – 431 (2009)

Aus der Klinik für Wiederkäuer (Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer: Prof. Dr. W. Klee)
im Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der LMU München¹,
dem Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Dienststelle Oberschleißheim² und
dem Tiergesundheitsdienst Bayern e.V., Grub³

Gehäuftes Auftreten von hämorrhagischer Diathese infolge Knochenmarkschädigung bei jungen Kälbern

von Annette Friedrich¹, Günter Rademacher¹, Bianca Kim Weber², Eva Kappe³, Annette Carlin¹, Aryan Assad¹, Carola Sauter-Louis¹, Angela Hafner-Marx², Mathias Büttner², Jens Böttcher³ und Wolfgang Klee¹

(19 Abbildungen, 1 Tabelle, 25 Literaturangaben)

Kurztitel: Hämorrhagische Diathese infolge Knochenmarkschädigung beim Kalb

Stichworte: Kälber – Hämorrhagische Diathese – Knochenmarkschädigung

Zusammenfassung

Es werden klinische, hämatologische, virologische, serologische, pathomorphologische und toxikologische Befunde bei jungen Kälbern beschrieben, die an einer anscheinend neuen Erkrankung leiden, die mit hämorrhagischer

Diathese auf der Basis von schwerer Knochenmarkschädigung einhergeht und fast stets zum Tod führt. Hinweise auf eine Infektion mit BVDV oder BTV sowie auf Vergiftungen mit Substanzen, deren knochenmarkschädigende Eigenschaft bekannt ist, wurden nicht gefunden.

Abstract

Increase in the incidence of a bleeding disorder in young calves due to bone marrow damage

Key words: calves – haemorrhagic diathesis – bone marrow damage

This paper reports clinical, haematological, virological, serological, pathological, and toxicological findings in young calves suffering from an apparently novel disease that is characterized by haemorrhagic diathesis on the basis of severe bone marrow damage and is almost always fatal. No evidence for infection with BVDV or BTV or for intoxication with substances known to damage the bone marrow was found.

1 Einleitung

Seit 2007 werden vermehrt Fälle von hämorrhagischer Diathese bei jungen Kälbern beobachtet. In dieser Arbeit werden die bisherigen Ergebnisse der klinischen, hämatologischen, mikrobiologischen und pathomorphologischen Untersuchungen beschrieben.

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Patienten und Methoden

Die Auswertung der klinischen und hä-

matologischen Befunde bezieht sich auf 25 Kälber, die zwischen August 2007 und April 2009 in die Klinik eingeliefert wurden.

Die Zählung der Blutzellen erfolgte in venösem EDTA-Blut mit einem Zellzählgerät (Sysmex F-820).

Blutproben aller Patienten wurden mittels Antigen-ELISA und/oder PCR auf BVD-Virus und BT-Virus sowie serologisch auf Antikörper gegen diese Viren untersucht.

Im Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Dienststelle Oberschleißheim, wurden 18 der 25 Klinikpatienten seziiert. Zusätzlich wurden im selben Zeitraum (Oktober 2007 bis April 2009) 80 Kälber aus 61 Betrieben mit gleichartigem Krankheitsbild in der Abteilung Pathologie des Tiergesundheitsdienstes Bayern e.V. (TGD Bayern), Grub, seziiert.

Zur Abklärung einer möglichen Vergiftung wurden insgesamt sieben dieser Sektionstiere aus unterschiedlichen Betrieben stichprobenartig auf Toxinbelastung untersucht. Die Untersuchungen schlossen Substanzen ein, die über eine starke Knochenmarkschädigung oder aufgrund anderer Pathomechanismen zu Blutungen führen können. In Abhängigkeit von der zu unter-

suchenden Substanz wurden Proben an Auftragslaboratorien weitergeleitet.

- Von zwei Kälbern wurde jeweils eine Urin- und Blutprobe auf Dichlorovinylcystein (DCVC) und seine Metaboliten untersucht (Institut für Toxikologie, Universität Würzburg).
- Der Urin eines Kalbes und Nierengewebe eines weiteren Kalbes wurde auf flüchtige organische Verbindungen (Lösungsmittel), Cumarinderivate sowie Chemotherapeutika wie Sulfonamide untersucht (Giftinformationszentrum-Nord, Göttingen).
- Von drei Kälbern wurden jeweils Proben von Urin und Lebergewebe auf Arzneimittelrückstände, insbesondere Furazolidon, untersucht (Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität, München).
- Futterproben (Heu, Silage, Sojabohnenextraktionsschrot und Stroh, das wegen Verfärbung und Geruchsabweichung auffällig war) wurden in einem Bestand gezogen, der bereits durch mehrere, im TGD Bayern diagnostizierte Kälber mit hämorrhagischer Diathese mit Panmyelophthase aufgefallen war. Die mykotoxikologische Untersuchung und ein Zytotoxizitätstest wurden insbesondere im

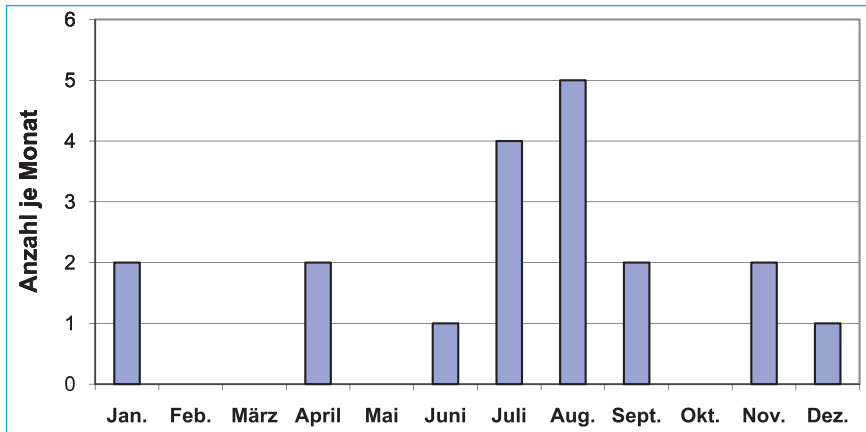


Abb. 1: Jahreszeitliche Verteilung der Patienten mit hämorrhagischer Diathese (HD) im Kalenderjahr 2008

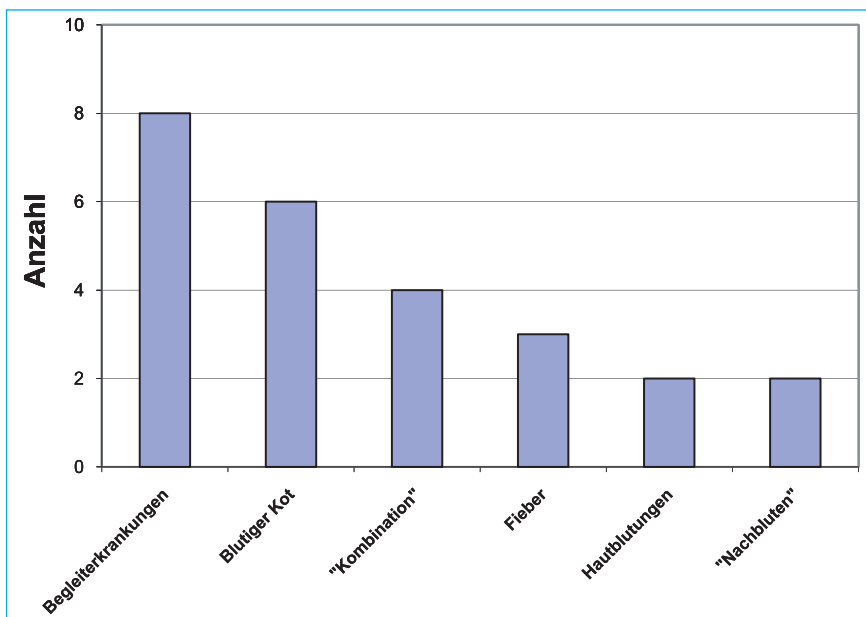


Abb. 2: Art der ersten Auffälligkeit bei 25 Klinikpatienten mit HD

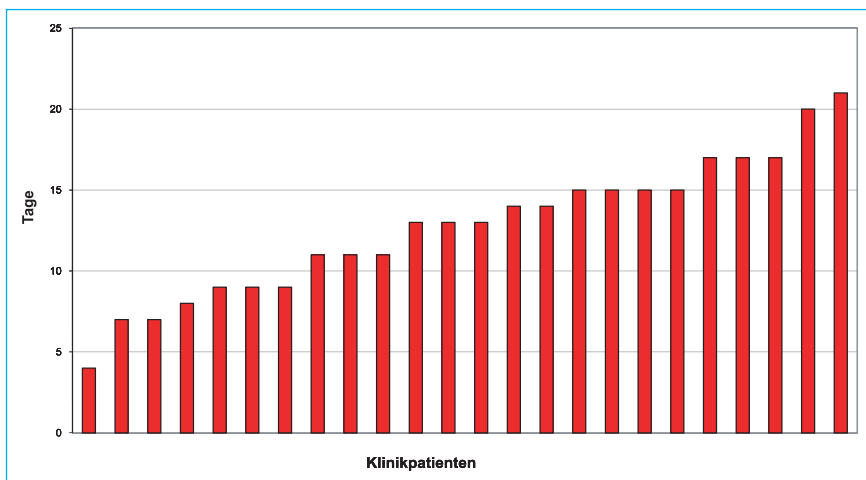


Abb. 3: Alter von 24* Klinikpatienten mit HD bei Blutungsbeginn (Mittelwert 12,7 Tage) (* 1 Patient zeigte keine klinisch feststellbaren Blutungen)

Hinblick auf eine Belastung des Futters mit Aflatoxin B1 und Toxine des Pilzes *Stachybotrys chartarum*

durchgeführt (Lehrstuhl für Tierhygiene, Technische Universität München).

3 Ergebnisse

3.1 Klinikpatienten

Es handelte sich um 23 Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh, ein Kalb der Rasse Deutsche Schwarzbunte und ein Kreuzungskalb. Aus einem Betrieb stammten drei Kälber, aus zwei weiteren Betrieben jeweils zwei und die restlichen 18 Patienten kamen aus jeweils unterschiedlichen Betrieben. 14 Kälber waren weiblich, 11 männlich.

Von den 19 Kälbern, die im (bisher einzigen komplett erfassten) Jahr 2008 aufgenommen wurden, erkrankten zwei im ersten, drei im zweiten, 11 im dritten und drei im vierten Quartal. Die jeweilige Anzahl in den einzelnen Monaten wird in Abbildung 1 dargestellt.

Die betroffenen Kälber fielen nicht immer primär durch ihre Blutungsneigung auf: So zeigten 11 der 25 Klinikpatienten zuerst eine der Neugeborenen-erkrankungen (z. B. Durchfall, Nabel- und/oder Lungenentzündung) oder eine Störung des Allgemeinbefindens und Fieber ohne identifizierbare Ursache (siehe Abb. 2).

Bei einem Teil dieser Patienten zeigte sich die Blutungsneigung klinisch erst durch Nachbluten bei Injektionen. Bei einem weiteren Teil kam es zu auffallend starken Blutbeimengungen im abgesetzten Kot und/oder zu spontanen Hautblutungen.

Das Alter der 25 ausgewerteten Klinikpatienten bei Blutungsbeginn ist in Abbildung 3 dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass der Großteil der Patienten in der zweiten oder dritten Lebenswoche (Mittelwert: 12,7 Tage) zu bluten begann, wobei die Blutungen nach



Abb. 4: Geringe Blutbeimengungen auf den Fäzes eines Kalbes

Art, Lokalisation und Intensität unterschiedlich waren.

Als regelmäßiger Befund wurde bei den Klinikpatienten (24/25) (zum Teil stark) blutiger Kot festgestellt. Die Blutbeimengungen in den Fäzes reichten von wenigen schleimig-blutigen Schlieren (Abb. 4) oder einzelnen Koa-

gula bis zu Absatz von fast reinem Blut (Abb. 5). Ebenso häufig waren Petechien an allen sichtbaren Schleimhäuten zu sehen, dabei vornehmlich in der Maulschleimhaut, vor allem an der Zungenunterseite (Abb. 6). Weitere Stellen waren die Backenschleimhaut, der Naseneingang, die Lidränder und

die Vulvaschleimhaut. Dagegen kamen flächenhafte subsklerale Blutungen nur vereinzelt vor (Abb. 7). Auffallend waren auch lila verfärbte Hautareale am Kinn (Abb. 8) und im Bereich von Flotzmaulrand und Nasenöffnungen.

Hautblutungen, durch welche man auf dieses Krankheitsbild aufmerksam



Abb. 5: Stark blutiger »Kot« bei hämorrhagischer Diathese



Abb. 6: Petechien bei einem Kalb mit hämorrhagischer Diathese



Abb. 7: Subsklerale Blutungen bei einem Kalb mit hämorrhagischer Diathese



Abb. 8: Lila verfärbte Haut am Kinn eines Patienten mit hämorrhagischer Diathese



Abb. 9: Ausgeprägte Hautblutungen bei einem Kalb mit hämorrhagischer Diathese

langsamen, aber stetigen Blutaustritt flächenhaft verteilte (Abb. 10). Das ausgetretene Blut verkrustete dann an der Körperoberfläche.

Weiterhin fiel die Blutungsneigung durch Nachbluten nach Einziehen von Ohrmarken, nach dem Enthornen oder nach Injektionen auf. Bei Letzterem und/oder nach vorausgehender Verletzung schien es jedoch vermehrt zu Hämatomen an Stelle von Blutungen nach außen zu kommen.

Fieber (40,0–41,8 °C) wurde bei etwa zwei Dritteln der Kälber entweder im Vorbericht erwähnt oder in der Klinik festgestellt. Dabei war auffallend, dass die Körpertemperatur auch unter mehr-tägiger antibakterieller und antiphlogistischer Behandlung unverändert hoch blieb.

Kälber mit hämorrhagischer Diathese zeigten vor allem im fortgeschrittenen



Abb. 10: Detailaufnahme der Hautblutungen bei einem Kalb mit HD vor bzw. nach Entfernung der Blutverkrustungen

wurde und weswegen die betroffenen Kälber auch als »Blutschwitzer« bezeichnet werden (Abb. 9), waren »nur« bei 60% der Klinikpatienten vorhanden. Bei Kälbern, die in den Monaten Mai bis November eingeliefert wurden, waren derartige Hautblutungen signifikant (χ^2 -Test) häufiger (14/15) vorhanden als bei den Patienten, die während des übrigen Jahres hospitalisiert wurden (1/10). Es handelte sich dabei um spontane Blutungen ohne bekanntes vorangegangenes Trauma. Nach Entfernen der flächenhaft wirkenden Blutspuren aus dem verklebten Fell zeigte sich, dass der Blutaustritt punktförmig aus einer winzigen Lokalisation (jedoch ohne makroskopisch erkennbaren Insult) erfolgte und sich erst durch

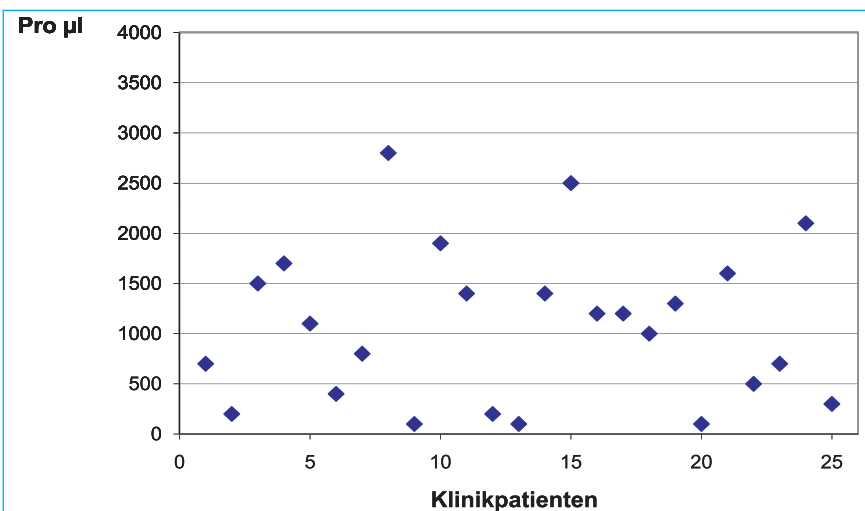


Abb. 11: Konzentration der Leukozyten bei 25 Kälbern mit HD zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung. Der obere Rand der Grafik (4.000/ μ l) entspricht der unteren Grenze des Referenzbereichs (4.000–10.000/ μ l).

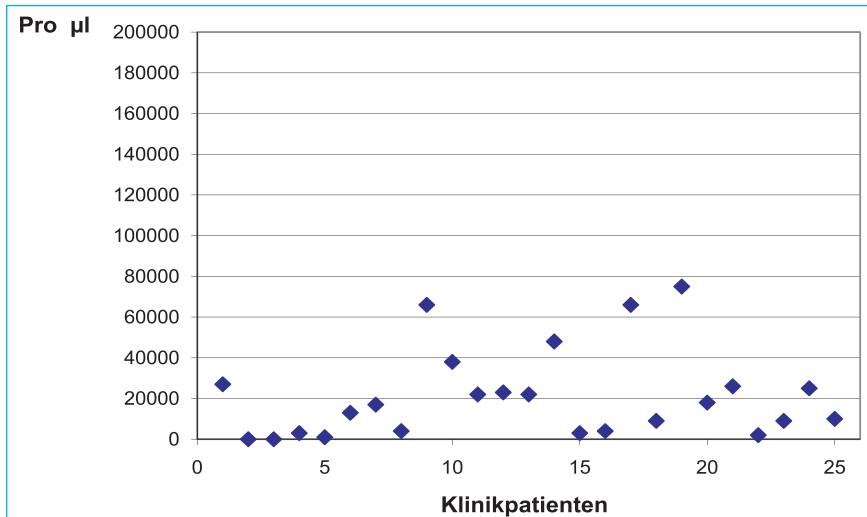


Abb. 12: Konzentration der Thrombozyten bei 25 Kälbern mit HD zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung. Der obere Rand der Grafik (200.000/ μ l) entspricht der unteren Grenze des Referenzbereichs (200.000–800.000/ μ l).

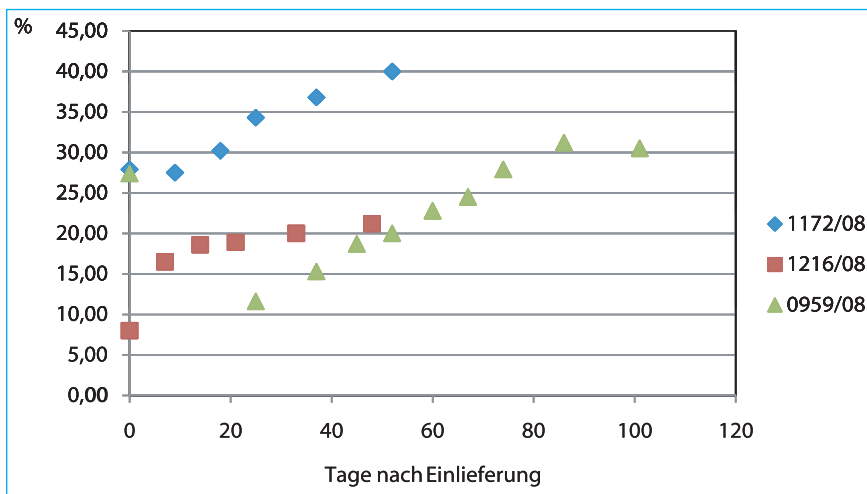


Abb. 13: Verlauf des Hämatokrits bei drei Kälbern mit HD während des Klinikaufenthaltes

Erkrankungsstadium eine starke Störung des Allgemeinbefindens und befanden sich in einem desolaten Zustand. Dieser erklärte sich neben den massiven inneren Blutungen, die erst bei der Sektion wahrgenommen werden konnten, auch durch Begleiterkrankungen wie Durchfall, Nabelentzündungen, Lungenentzündung oder Sepsis, die trotz Behandlung einen schweren Verlauf nahmen.

Neben der hämorrhagischen Anämie, welche fließend in eine aplastische Anämie überging (mehr als 2 Retikulozyten pro 1.000 Erythrozyten wurden nur bei überlebenden Kälbern gezählt), waren deutliche Leukozytopenie und massive Thrombozytopenie schon bei Krankheitsbeginn vorhanden. Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die Leuko-

zyten- und Thrombozytenwerte der 25 Klinikpatienten. Die Morphologie der Thrombozyten war unauffällig.

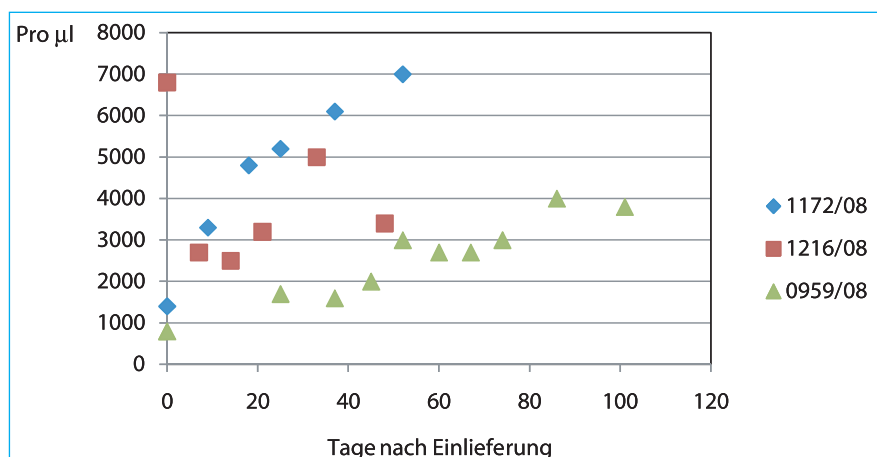


Abb. 14: Verlauf der Leukozytenkonzentration bei drei Kälbern mit HD während des Klinikaufenthaltes

Fünf der 25 Kälber konnten nach Hause entlassen werden. Bei drei von ihnen wurden davor während des Klinikaufenthaltes über einen längeren Zeitraum in unregelmäßigen Abständen Blutproben untersucht. Der Verlauf von Hämatokrit, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration ist in den Abbildungen 13 bis 15 dargestellt. Das Kalb mit der Klinik-Nr. 1216/08 befand sich schon bei der Einlieferung in der Genesungsphase der Erkrankung, in der sich zwar die Anämie noch deutlich manifestiert, jedoch zahlreiche Retikulozyten (78/1.000 Erythrozyten) im peripheren Blut erscheinen und die Zahlen der Leukozyten und Thrombozyten schon wieder im Referenzbereich sind. Die übrigen Kälber starben oder wurden in hoffnungslosem Zustand eingeschläfert. Mitunter waren Kälber schon einen Tag nach Auftreten von deutlichen Blutungen moribund.

3.2 Virologische und serologische Untersuchungen

Die Untersuchung auf BVD-Virus sowie auf das BT-Virus verlief bei allen 25 Klinikpatienten negativ. Dagegen konnten bei allen Patienten Antikörper gegen das BVD-Virus nachgewiesen werden. Antikörper gegen das BT-Virus waren bei den Kälbern vorhanden, deren Mütter schon gegen das BT-Virus geimpft waren.

3.3 Pathomorphologische Befunde

Alle 18 der 25 Kälber, die in der Veterinärpathologie des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Dienststelle Ober-schleißheim, untersucht wurden, wie-

sen innere Blutungen an verschiedenen Lokalisationen auf (Tabelle 1 und Abbildungen 16 bis 18). Die Tiere waren – bedingt durch die Blutungen – hochgradig anämisch. Zusätzlich zeigten 13 der Tiere hochgradige katarrhalische Enteritis (zum Teil mit Blutbeimengung) und 11 Kälber hochgradige Pneumonie.

Die histologische Untersuchung ergab stets extreme Zellarmut des Knochenmarks (Panmyelophthase) in Femur und Sternum (Abb. 19). Betroffen waren vor allem die Megakaryozyten (Vorläuferzellen der Thrombozyten). Aber auch die Vorläuferzellen der Leuko- und Erythrozyten waren stark dezimiert. Die Leber war in jedem Falle bis auf Einzelzellnekrosen oder geringgradige Verfettungen ohne besonderen Befund. Weiterhin fanden sich histologisch keine Hinweise auf eine Schädigung der Gefäße (Vaskulopathie).

Die Untersuchungen auf BVD-Virus und BT-Virus verliefen auch am Sektionsmaterial stets negativ.

Bei den 80 Kälbern mit starker Blutungsneigung, die im selben Zeitraum (von Oktober 2007 bis April 2009) in

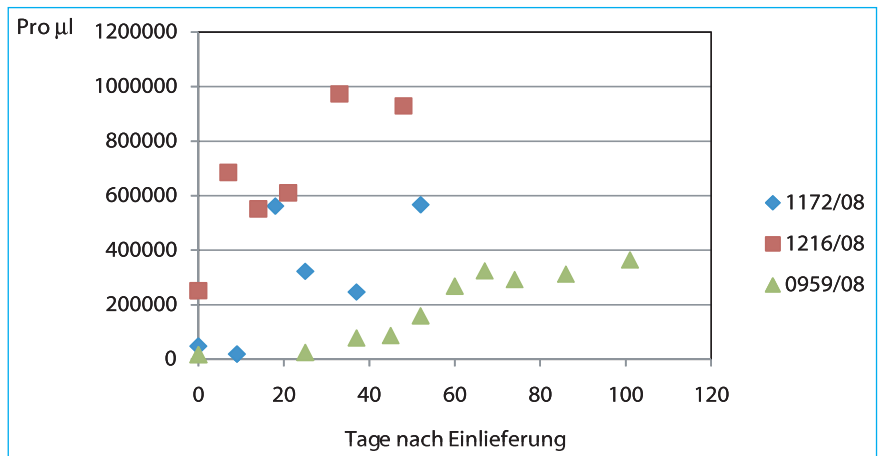


Abb. 15: Verlauf der Thrombozytenkonzentration bei drei Kälbern mit HD während des Klinikaufenthaltes

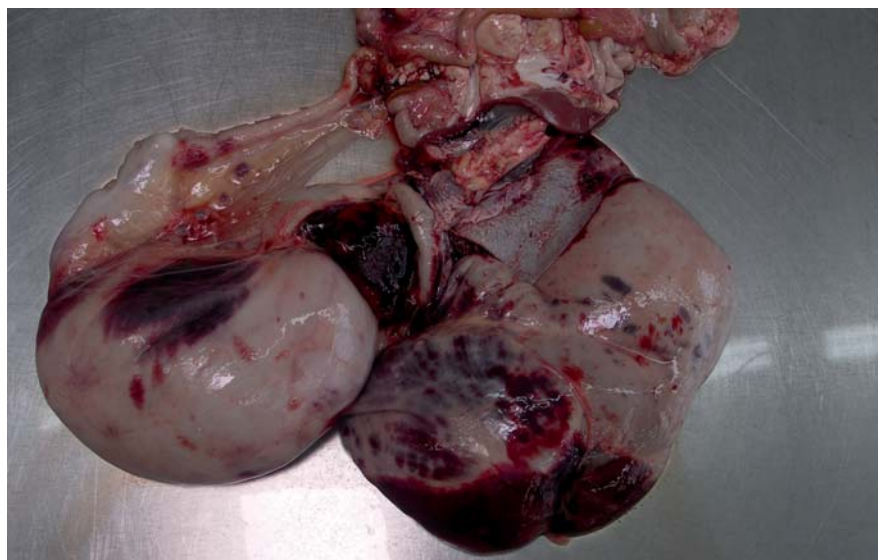


Abb. 16: Subseröse Blutungen an Vormägen, Labmagen und Milz eines Kalbes mit HD

Tabelle 1: Verteilung von inneren Blutungen bei 18 Kälbern mit HD

Lokalisation	Anzahl
Serosa der Vormägen, insbesondere des Pansens	16
Darmserosa	14
Subkutan an den Gliedmaßen	14
Subkutan an Hals und/oder Brustkorb	14
Subepi- und subendokardial	13
Skelettmuskulatur	10
Unter der Milzkapsel	9
Subserös am Labmagen	9
Subdural	8
Submukös am Ösophagus	8
Darmlumen	8
Maulschleimhaut	7
Submukös in der Trachea	7
Nierenbecken	7
Harnblase	7
Subpleural	5
In den Sprunggelenken	5
In den Augenlidern	4
Subperitoneal	3
In den Konjunktiven	2
Subkapsulär in der Leber	2
Thymus	1

der Abteilung Pathologie des TGD Bayern untersucht wurden, handelte es sich fast ausschließlich um Kälber der Rasse Deutsches Fleckvieh (93%). Zum Zeitpunkt des Todes waren sie durchschnittlich 17 Tage alt (6 bis 32 Tage). Männliche und weibliche Tiere waren gleichermaßen betroffen. Alle diese Tiere wiesen (analog zu oben beschriebenen Patienten) in der Histologie hochgradigen Verlust des hämatopoetischen Gewebes im Knochenmark und hochgradige Blutungen in zahlreichen Organen auf.

3.4 Toxikologische Untersuchungen

Die durchgeführten toxikologischen Untersuchungen (an Proben der Sektionstiere des TGD Bayern) zum Nachweis von Toxinen wie DCVC und seiner Metaboliten, Antikoagulantien oder

Furazolidon verliefen jeweils mit negativem Ergebnis. Lediglich bei zwei Tieren wurde das Analgetikum Metamizol und bei einem Tier eine Kombination von Sulfamethazin und Trimethoprim nachgewiesen. In den Futterproben konnte kein erhöhter Gehalt an Mykotoxinen festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Nomenklatur

»Blutschwitzen« (Gründer, 2002; Stöber, 2002) ist zwar ein anschaulicher Begriff, der sich auch als Bezeichnung für diese Krankheit rasch verbreitet hat, nicht zuletzt aufgrund zahlreicher Berichte in den Medien. Der Begriff ist aber unspezifisch, weil er lediglich den offensichtlichsten Teil der hämorrhagischen Diathese beschreibt, und er ist



Abb. 17: Flächige Blutungen mit Hämatombildung an einer Gliedmaße bei einem Kalb mit HD

außerdem zu eng gefasst, da, wie bei einem Patienten dieser Kasuistik und weiteren zwischenzeitlich untersuchten Kälbern festgestellt, nicht alle Kälber mit Knochenmarkinsuffizienz und dadurch bedingten Blutveränderungen klinisch erkennbare spektakuläre Blutungen zeigen. In Einzelfällen entzieht sie sich sogar der klinischen Untersuchung und offenbart sich erst dem

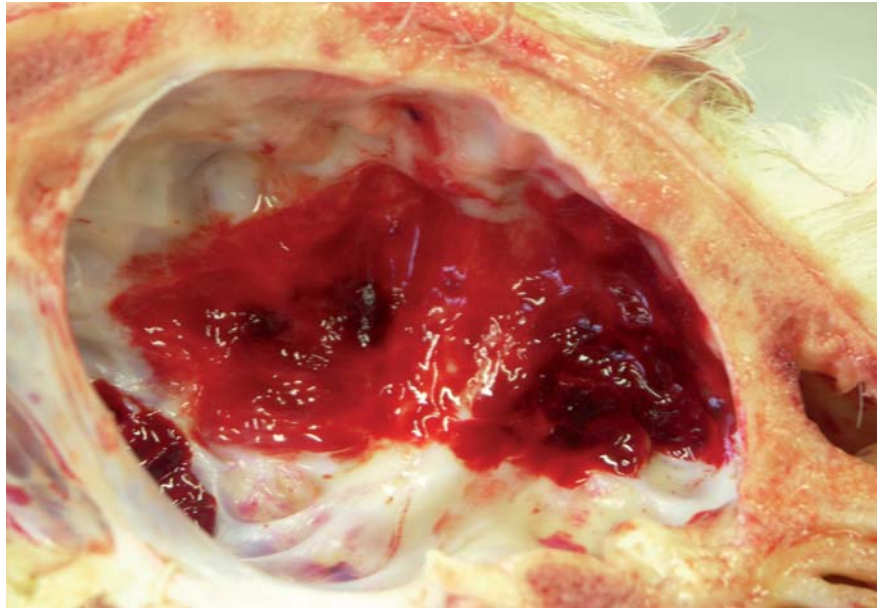


Abb. 18: Flächige subdurale Blutungen bei einem Kalb mit HD

Pathologen in Form von inneren Blutungen in Körperhöhlen, Organen und/oder der Muskulatur, wie dies bei einem der 25 Klinikpatienten der Fall war.

Untersuchungen von klinisch unauffälligen jungen Kälbern in betroffenen Betrieben (deren Details in einer weiteren Mitteilung beschrieben werden) haben gezeigt, dass, wie zu erwarten, Blutveränderungen den klinischen Symptomen vorausgehen. Ein Teil dieser Kälber bleibt auch im weiteren Verlauf klinisch unauffällig. Daher sind die Autoren inzwischen überzeugt, dass die blutenden Kälber nur »die Spitze des Eisbergs« darstellen.

Da, wie oben beschrieben, die Hautblutungen punktuell und nicht diffus

sind, ist der Begriff »Blutschwitzen« auch unter diesem Aspekt nicht adäquat. Der deutliche jahreszeitliche Unterschied im Anteil von Kälbern mit Hautblutungen könnte als Hinweis auf Insektenstiche als Auslöser der Blutungen interpretiert werden. Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen wäre Panmyelophthase mit konsekutiver hämorrhagischer Diathese/Blutungsneigung der spezifischste Begriff.

4.2 Klinisches Bild und Verlauf

In der allgemeinen Presse und durch manche Kollegen wurde beschrieben, dass die Kälber »aus allen Körperöffnungen bluten« würden. Dies konnten wir bei unseren Klinikpatienten nicht bestätigen: Keines der 25 Kälber zeigte

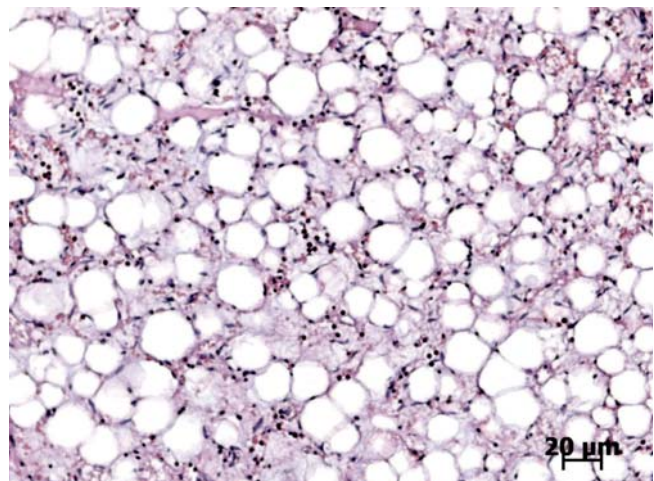
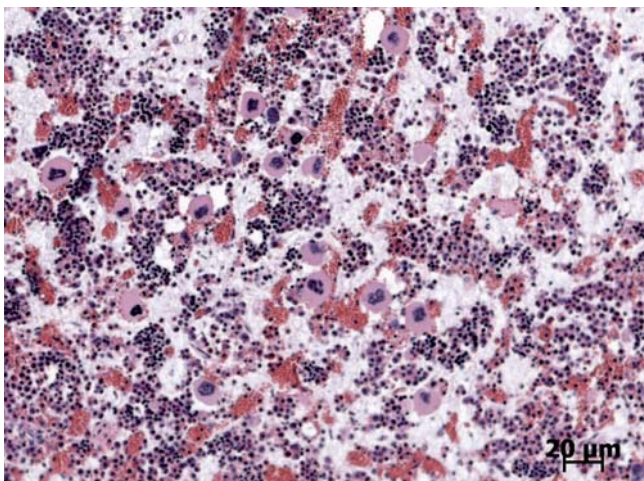


Abb. 19: Knochenmark von einem gesunden drei Wochen alten Kalb: alle Vorläuferzellen, inklusive Megakaryozyten vorhanden (linkes Bild) und Knochenmark von einem an HD erkrankten Kalb im gleichen Alter: Panmyelophthase (keine Vorläuferzellen vorhanden) (rechtes Bild)

Nasenbluten, blutigen Harn, Blutungen aus den Ohrmuscheln oder den Augenhöhlen.

Der meist rasche Verlauf und die hohe Letalität machen verständlich, warum die Krankheit unter Landwirten erhebliche Unruhe verursacht. Wie die Ergebnisse wiederholter Untersuchungen bei den überlebenden Kälbern zeigten, können die Konzentrationen aller Blutzellen wieder ansteigen, was als Hinweis auf Reversibilität der Knochenmarkschädigung interpretiert werden kann.

4.3 Epidemiologie

Es stellt sich zunächst die Frage, ob es seit Anfang 2007 zu einer echten Häufung dieser Krankheit gekommen ist, oder ob Erhöhung der Aufmerksamkeit eine Steigerung der Inzidenz nur vortäuscht.

Angesichts der sehr auffallenden Symptomatik und des schwer wiegenden Verlaufs, der bei den meisten betroffenen Kälbern tödlich endet, erscheint letztere Möglichkeit sehr wenig plausibel. Außerdem kommt es in einzelnen Beständen zu sehr verlustreicher Häufung dieses Krankheitsbildes. Daher ist anzunehmen, dass solche Ereignisse, wenn sie schon früher in ähnlicher Häufigkeit aufgetreten wären, zumindest einer der drei Einrichtungen, in denen die Autoren tätig sind, zur Kenntnis gelangt wären.

Einzelne derartige Fälle, wie etwa der von Shimada *et al.* (2007) beschrieben, sind jedoch auch schon in den vorangegangenen Jahren aufgetreten, wie eine retrospektive Analyse des Klinikarchivs (über deren Ergebnisse im Detail ebenfalls noch berichtet werden wird) ergab.

4.4 Mögliche Ursache(n)

Die Länge der Liste der differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden Erkrankungen hängt davon ab, von welchem Leitsymptom ausgegangen wird.

Da im Fall des vorgestellten Leidens die Schädigung des Knochenmarks eindeutig nachgewiesen ist (die für die Blutungsneigung und die Anfälligkeit der Kälber für »Begleiterkrankungen« verantwortlich erscheint), kann eine Reihe von möglichen Ursachen für eine hämorrhagische Diathese (z. B. Throm-

bozytopathien, isolierte Thrombozytopenien und Koagulopathien) außer Acht gelassen werden. Allerdings schließt die nachgewiesene Knochenmarkschädigung eine zusätzliche periphere Zerstörung von Blutzellen nicht aus. Bei alleinigem Verbluten ohne Störung des Knochenmarks wäre zumindest bei den Kälbern, die über mehrere Tage deutliche Blutverluste erlitten, ein massives Auftreten von Retikulozyten im peripheren Blut zu erwarten, was nicht der Fall war.

Knochenmarkschädigungen können genetische, toxische, physikalische oder infektiöse Ursachen haben oder »idiopathisch« sein (Valli, 2007). In die letzte Kategorie sind auch immunpathologische Prozesse einzuordnen.

Die Tatsache, dass die Krankheit fast gleichzeitig bei Kälbern verschiedener Rassen aufgetreten ist (inzwischen liegen Berichte über Erkrankung von Kälbern der Rassen Deutsches Fleckvieh, Deutsche Schwarzbunte, Deutsches Braunvieh, Deutsche Rotbunte, Charolais sowie bei Kreuzungskälbern vor), spricht nicht dafür, dass genetische Faktoren die Hauptursache des Leidens sind. Das Vorherrschen der Rasse DFV unter den Patienten beruht auf den lokalen Gegebenheiten. Ob eine gewisse genetische Disposition einen Anteil an dem Geschehen hat, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Der Einsatz von Furazolidon ist bei Lebensmittel liefernden Tieren seit 1995 verboten. Außerdem traten bei experimenteller Vergiftung erst nach sechswöchiger Verabreichung von täglich 8,5 mg/kg erste Petechien auf (Hofmann, 1972). Überdosierung von Chloramphenicol über 10 Tage führt ebenfalls zu aplastischer Anämie (Jorna u. Postema, 1986). Die Anwendung von Chloramphenicol bei Lebensmittel liefernden Tieren ist seit 1994 in der EU verboten, und es stehen genügend hochwirksame antibakterielle Präparate zur Verfügung. Es gibt daher keinen Anlass zu der Annahme, dass eine der beiden Substanzen plötzlich wieder verbreitet illegal eingesetzt würde. Außerdem verliefen die stichprobenartigen Untersuchungen negativ.

Nicht-steroidale Antiphlogistika und Sulfonamide können bei Überdosierung das Knochenmark schädigen. Hinweise auf intensive Vorbehandlung

der Kälber mit diesen Medikamenten ergaben sich aus den Arzneimittelanwendungsbelegen nicht. Die Tatsache des Nachweises solcher Substanzen bei den Patienten dürfte durch therapeutische Bemühungen bei schon erkrankten Kälbern zu erklären sein. Allerdings ist zu beachten, dass – zumindest in der Humanmedizin – so genannte idiosynkratische Reaktionen beschrieben sind, die bei disponierten Individuen unabhängig von der Dosierung auftreten (Young, 2005). Dass derartige Dispositionen plötzlich gehäuft auftreten, ist allerdings wenig wahrscheinlich.

DCVC (S-[1,2-dichlorovinyl]-L-Cystein), das in mit Trichloräthylen extrahiertem Sojaschrot im Entstehen kann, führt zu Schäden im Knochenmark und in den Nieren (Nagelkerke u. Boogaard, 1991; Lock *et al.*, 1994). Sojaschrot wird aber schon seit längerer Zeit nicht mehr mit Trichloräthylen extrahiert (Stöber, 2002). Die Untersuchungen auf DCVC verliefen negativ.

Das toxische Prinzip im Adlerfarn, Ptaquilosid, wird zwar mit der Milch ausgeschieden (Alonso-Amelot Uvidelio Castillo *et al.*, 1996), aber auch die mit Knochenmarkschädigung einhergehende »akute« Vergiftung tritt erst nach wochenlanger Zufuhr auf (Stöber, 2002; Maxie u. Newman, 2007; Valli, 2007).

Makrozyklische Trichothezene, eine Gruppe von Mykotoxinen, können das Knochenmark schädigen (Harrach *et al.*, 1983; Sharma, 1993; Stöber, 2002; Parent-Massin, 2004). Sie wurden jedoch bei der Untersuchung von Futterproben nicht nachgewiesen. Die bei Hunden als Ursache von Knochenmarkschäden beschriebene Östrogenvergiftung (Weiss *et al.*, 1999) dürfte nicht in Frage kommen, ebenso wenig wie die Wirkung von zytotoxischen Chemotherapeutika zur Tumorkämpfung.

Intoxikationen mit chemisch definierten niedermolekularen Substanzen erscheinen als Ursache auch deshalb wenig wahrscheinlich, weil ihre transplazentare Übertragung anzunehmen ist und sie daher schon die Feten schädigen sollten, was Blutveränderungen und Blutungen schon bei Neugeborenen erwarten ließe. Außerdem gibt es inzwischen Berichte über Kühe, die drei Jahre in Folge betroffene Kälber

hatten, was sich durch Vergiftung kaum erklären lässt.

Durch Strahlen bedingte Schädigungen können ausgeschlossen werden.

Das bei der Mehrzahl der Patienten anamnestisch erwähnte oder in der Klinik festgestellte »therapieresistente« Fieber legt den Verdacht auf eine Virusinfektion nahe, insbesondere auf das Vorliegen einer Infektion mit bestimmten Stämmen des BVD-Virus. Die bei allen 25 Kälbern durchgeführten Untersuchungen auf BVD-Virus verliefen jedoch ausnahmslos negativ. Außerdem soll das durch BVD-Virus ausgelöste »hämorrhagische Syndrom« auf einer peripheren Zerstörung von Thrombozyten, nicht aber auf einer Schädigung von Vorläuferzellen im Knochenmark beruhen (Hamers et al., 2000; Doll u. Moennig, 2002).

Parvoviren können bei Katzen (Hartmann u. Hein, 2008) und Hunden (Weiss et al., 1999) zu Panleukopenie bzw. Panzytopenie führen. Bovines Parvovirus ist seit Ende der 50er Jahre des vorigen Jahrhunderts bekannt (Thomson, 2004), wird aber bisher hauptsächlich mit Durchfall in der Phase der Entwöhnung in Verbindung gebracht (Durham et al., 1985). Hinweise auf knochenmarkschädigende Wirkung von BPV waren in der überblickten Literatur nicht zu finden. Angesichts der epidemiologischen Daten (über die in einer anderen Arbeit berichtet werden soll) müsste ein infektiöses Agens sehr ungewöhnliche Eigenschaften haben.

Immunpathologische Prozesse können dazu führen, dass T-Zellen Stammzellen im Knochenmark angreifen. Allerdings scheint es eine gewisse genetische Disposition zu geben (Young, 2005). Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) beruhen ebenfalls auf einem immunpathologischen Prozess, der aber zu peripherer Zerstörung von Thrombozyten führt (Handin, 2005).

Unabhängig von der (noch zu klärenden) Natur der auslösenden Noxe ist die Frage interessant, wann die Einwirkung stattfindet. Die unterschiedliche Lebensdauer der verschiedenen Blutbestandteile – Granulozyten unter einer Woche, Thrombozyten 5–10 Tage, Erythrozyten 110–150 Tage (Mizuno et al., 1959; Marzec et al., 1975; Baker et al., 1998) – lässt erwarten, dass nach

einer schweren Schädigung des Knochenmarks im peripheren Blut eine bestimmte Kaskade entsteht, die dadurch gekennzeichnet ist, dass zunächst die Granulozyten, dann die Thrombozyten und zuletzt die Erythrozyten abnehmen. Der Vorrat von neutrophilen Granulozyten im Knochenmark ist bei Rindern geringer als bei Hunden, bei denen er etwa der Produktion von fünf Tagen entspricht (Fry u. McGavin, 2007). Bei der Beurteilung der Konzentration der Erythrozyten ist zu beachten, dass aufgrund der Blutverluste zunächst eine hämorrhagische Anämie entstehen kann, bevor die aplastische Komponente zum Tragen kommt. Die Situation würde komplizierter, wenn es auch zu peripherer Zerstörung von Blutzellen kommt.

Ob die Tatsache, dass die Mütter aller 25 Klinikpatienten gegen BVDV geimpft waren, von kausaler Bedeutung ist, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eindeutig beurteilt werden, ist aber unter anderem Gegenstand laufender Untersuchungen.

Es ist zu hoffen, dass die Ursache dieser überaus mysteriösen und mit Leiden verbundenen Krankheit bald aufgeklärt wird. Daran wird an verschiedenen Stellen in Europa gearbeitet. Weitere Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe werden demnächst mitgeteilt werden.

Danksagung

Den Kolleginnen und Kollegen in der Praxis danken wir für die Unterstützung bei der Bearbeitung dieses Krankheitsbildes.

Literatur

1. Alonso-Amelot Uvidelio Castillo, M. E., B. L. Smith, D. R. Lauren (1996): *Bracken ptaquiloside in milk. Nature* 382, 587.
2. Baker, L. C., M. V. Kameneva, M. J. Watach, P. Litwak, W. R. Wagner (1998): *Assessment of bovine platelet life span with biotinylation and flow cytometry. Artif. Organs* 22, 799-803.
3. Doll, K., V. Moennig (2002): *Bovine Virusdiarrhoe/Mucosal-Disease-Komplex. In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes (Dirksen, G., H.-D. Gründer, M. Stöber, Hrsg.) 4. Auflage Parey, Berlin, 572-581.*
4. Durham, P. J., R. H. Johnson, R. J. Parker (1985): *Exacerbation of experimental parvoviral enteritis in calves by coccidia and weaning stress. Res. Vet. Sci.* 39, 16-23.
5. Fry, M. M., M. D. McGavin (2007): *Bone marrow, blood cells, and lymphatic system. In: Pathologic basis of veterinary disease (M. D. McGavin, J. F. Zachary, Hrsg.) 4. Auflage Mosby Elsevier, St. Louis, 743-832.*
6. Gründer, H.-D. (2002): *Unspezifisch bedingte Krankheiten der Haut. In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes (G. Dirksen, H.-D. Grün-*

- der, M. Stöber, Hrsg.) 4. Auflage Parey, Berlin, 40-50.
7. Hamers, C., B. Couvreur, P. Dehan, C. Letellier, P. Lewalle, P. P. Pastoret, P. Kerkhofs (2000): *Differences in experimental virulence of bovine viral diarrhoea viral strains isolated from haemorrhage syndromes. Vet. J.* 160, 250-258.
8. Handin, R. I. (2005): *Disorders of the platelet and vessel wall. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (D. Kasper et al., Hrsg.) 16. Auflage McGraw-Hill, New York, 673-680.*
9. Harrach, B., A. Bata, E. Bajmocy, M. Benko (1983): *Isolation of satratoxins from the bedding straw of a sheep flock with fatal stachybotryotoxicosis. Appl. Environ. Microbiol.* 45, 1419-1422.
10. Hartmann, K., J. Hein (2008) *Feline Panleukopenie. In: Infektionskrankheiten der Katze. Schlütersche, Hannover, 87-98.*
11. Hofmann, W. (1972): *Hämorrhagische Diathese beim Kalb infolge chronischer Furazolidon-Vergiftung. Dtsch. tierärztl. Wschr* 79, 289-292.
12. Jorna, I. P., H. J. Postema (1986): *[Chloramphenicol at a veal-calf stock farm]. Tijdschr. Diergeneeskd.* 111, 471-475.
13. Lock, E. A., Y. Sani, R. B. Moore, M. B. Finkelstein, M. W. Anders, A. A. Seawright (1994): *Bone marrow and renal injury associated with haloalkene cysteine conjugates in calves. J. Vet. Pharmacol. Ther.* 17, 279-283.
14. Marzec, U., G. G. Johnston, E. F. Bernstein (1975): *Platelet function in calves: a study of adhesion, aggregation, release, clotting factor activity and life span. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 21, 581-586.
15. Maxie, M.G., S. J. Newman (2007): *Urinary system. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals (M. G. Maxie, Hrsg.) 5. Auflage Elsevier, Amsterdam, 425-522.*
16. Mizuno, N. S., V. Perman, F. W. Bates, J. H. Sautter, M. O. Schultze (1959): *Life span of thrombocytes and erythrocytes in normal and thrombocytopenic calves. Blood* 14, 708-719.
17. Nagelkerke, J. F., P. J. Boogaard (1991): *Nephrotoxicity of halogenated alkenyl cysteine-S-conjugates. Life Sci.* 49, 1769-1776.
18. Parent-Massin, D. (2004): *Haematotoxicity of trichothecenes. Toxicol. Lett.* 153, 75-81.
19. Sharma, R. P. (1993): *Immunotoxicity of mycotoxins. J. Dairy Sci.* 76, 892-897.
20. Shimada, A., T. Onozato, E. Hoshi, Y. Togashi, M. Matsui, Y.-I. Miyake, Y. Kobayashi, H. Furuoaka, T. Matsui, N. Sasaki, M. Ishii, H. Inokuma (2007): *Pancytopenia with bleeding tendency associated with bone marrow aplasia in a Holstein calf. J. Vet. Med. Sci.* 69, 1317-1319.
21. Stöber, M. (2002): *Hämorrhagische Diathesen. In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes (G. Dirksen, H.-D. Gründer, M. Stöber, Hrsg.) 4. Auflage Parey, Berlin, 247-253.*
22. Thomson, G. R. (2004): *Bovine parvovirus infection. In: Infectious diseases of livestock (J. A. W. Coetzer, R. C. Tustin, Hrsg.) 2. Auflage Oxford University Press, Oxford, 815-816.*
23. Valli, V. E. O. (2007): *Hematopoietic system. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals (M. G. Maxie, Hrsg.) 5. Auflage Elsevier, Amsterdam, 107-324.*
24. Weiss, D. J., O. A. Evanson, J. A. Sykes (1999): *A retrospective study of canine pancytopenia. Vet. Clin. Pathol.* 28, 83-88.
25. Young, N. S. (2005): *Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Kasper, D., et al., Hrsg.) 16. Auflage McGraw-Hill, New York, 617-626.*

Korrespondenzadresse:

Dr. Annette Friedrich, Klinik für Wiederkäuer der Ludwig-Maximilians-Universität München, Sonnenstr. 16, 85764 Oberschleißheim, a.friedrich@lmu.de