

Neuere Untersuchungen über die Colisepsis des Kalbes

Autor(en): **Fey, Hans**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **104 (1962)**

Heft 1

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-588521>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Veterinär-Bakteriologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. H. Fey

Neuere Untersuchungen über die Colisepsis des Kalbes

Von Hans Fey

Die Colisepsis und Coliruhr gehören zu den verlustreichsten Krankheiten des neugeborenen Kalbes.

Seit Jensen, der 1893 als erster die Colinatur dieser Leiden erkannte, wurde deren Pathogenese in verschiedenen Richtungen diskutiert. Da hier nicht genügend Raum für eine übersichtliche Darstellung der wesentlichen Arbeiten zu diesem Thema zur Verfügung steht, sei es mir gestattet, nur die Resultate eigener Arbeiten der letzten Jahre zu referieren und auf die darin zitierten zahlreichen Publikationen hinzuweisen.

Die Colibakterien haben nicht eine unbedingte Pathogenität, das heißt ein Kontakt mit ihnen führt nur unter bestimmten Bedingungen zur Erkrankung, die offenbar beim Jungtier und beim menschlichen Säugling unter einem Jahr erfüllt sind. Beim Erwachsenen treten Coliinfektionen meist in Hohlorganen in Erscheinung, die normalerweise steril sind (Bauchhöhle, Gallenblase, Harnblase).

Diese bedingte Pathogenität von *E. coli* (Kauffmann) hat dazu geführt, daß zahlreiche Autoren ihre Rolle als Infektionskeim für das neugeborene Kalb als gering einschätzten und den Begriff der sogenannten Faktorensuche prägten (Schoop; Cohrs; Götze; Englert; Wagener; Peters), bei der die Coliinfektion als sekundäre Folge eines durch andere als infektiöse Faktoren bedingten Grundleidens aufgefaßt wird. Als disponierender Faktor steht in vielen Arbeiten ein Vitamin-A-Mangel im Vordergrund (Stewart und McCallum; Cohrs; Schoop; Hansen; Phillips und Rupel; Harms; Sheehy). Cohrs regte deshalb 1942 an, die Frage der Jungtierkrankheiten in Zukunft nicht bloß rein bakteriologisch zu betrachten. In einer Reihe von Arbeiten glauben wir aber den Beweis erbracht zu haben, daß die bakterio-

Herrn Prof. Dr. H. Hauser zum 60. Geburtstag gewidmet.

Hauptvortrag an der Jahresversammlung der Gesellschaft der Schweizer Tierärzte, Bern, 1. Oktober 1961.

Arbeiten mit Unterstützung durch den Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung.

logisch-serologische Forschung mit Einbezug der Colitypisierung in der Lage war, einige neue Erkenntnisse über die Pathogenese der Kälber-Colisepsis beizubringen.

Die von Kauffmann 1942 ausgearbeitete serologische Colitypisierung auf Grund der somatischen O- und K-Antigene sowie der H-Antigene auf den Geißeln wurde erstmals von Wramby an einem größeren Kälbermaterial durchgeführt. Ich selbst hatte Gelegenheit, 105 Stämme aus Colisepsis zu typisieren [1,2] und fand, daß das gesamte Material zwar in 20 O-Gruppen und 49 Sero- bzw. Biotypen unterteilbar war, daß aber die 5 O-Gruppen 78, 115, 86, 15 und 117 mit 57% aller Stämme stark dominierten. In einem erweiterten Material von 145 Stämmen gehörten 35,7% zu dem einen Colityp 78 : 80B. Dieser Serotyp dominiert nicht nur unser Material stark, sondern wird auch von ausländischen Autoren hervorgehoben (Wramby, Bokhari und Orskov, Wood, Ulbrich, Dam). Bei Dam in Dänemark macht der Prozentsatz der durch diesen Colityp vertretenen Stämme gar 50% aus.

Diese Dominanz des Colityps 78 : 80B im Kälbersepsismaterial veranlaßte uns, seine besondere Pathogenität für das neugeborene Kalb anzunehmen. Kontrolluntersuchungen an Colikulturen bestärkten uns in dieser Vorstellung. Unter 8630 Stämmen aus gesunden und kranken Kälbern (exkl. Colisepsis), normalen und notgeschlachteten Kühen (Faeces, Organe), Rindermastitis, aus anderen Haus- und Zootieren sowie aus menschlichen Säuglingen fanden wir den Colityp 78 : 80B nur 8mal: einmal aus Rinderfaeces, je zweimal aus Kaninchen, Hühnern und Ferkeln und einmal aus einem an schwerer Enteritis gestorbenen Säugling [2]. Selbst in 18 Sepsisbeständen wurde der Sepsistyp erstaunlicherweise nur bei zwei Kühen in den Faeces nachgewiesen. In einer späteren Untersuchungsreihe, in der wir darauf bedacht waren, am Tage der Diagnosestellung, das heißt durchschnittlich 4 bis 6 Tage nach der Geburt (des mutmaßlichen Infektionsstages) des Kalbes, in den Beständen Umgebungsuntersuchungen durchzuführen, wurde bestätigt, daß dieser häufigste Sepsistyp in den Faeces von Kühen, dem mutmaßlichen Standort, nur selten zu finden ist. Hingegen konnte er bei relativ vielen älteren Kälbern in den Faeces, zum Teil auch in der Nase, nachgewiesen werden. In einigen Fällen konnte er auch von Stallgeräten, Melkerhänden und Stuhl des Personals isoliert werden [4].

Zur Erklärung dieser erstaunlich geringen Ausbeute an Colibakterien des Sepsistyps 78 : 80B in der Umgebung des toten Kalbes konnte der Nachweis erbracht werden, daß dieser Colityp zu den «transient strains» zu rechnen ist (Sears, Brownlee, Uchiyama), die sich nur vorübergehend in den Faeces eines Individuums aufhalten. Dies bedeutet, daß der im Zeitpunkt der Geburt eines Kalbes vielleicht massiv ausgeschiedene Sepsiscolityp bei der im günstigsten Fall 4 bis 6 Tage später einsetzenden Umgebungsuntersuchung in den Faeces der erwachsenen Tiere bereits wieder fehlen kann.

Dieses spontane Verschwinden des Colityps 78 : 80B aus einem Bestand muß uns in der Beurteilung irgend einer prophylaktischen Maßnahme im Anschluß an einen ersten Sepsisfall skeptisch stimmen. Das Ausbleiben einer Zweitinfektion nach erfolgter Prophylaxe kann ebenso gut durch das Fehlen einer Exposition des neugeborenen Kalbes dem Sepsistyp gegenüber bestimmt sein. Das «post hoc, ergo propter hoc» ist unter solchen Umständen eine unerlaubte Schlußfolgerung.

Die Colitypisierung erlaubt uns auch die Identifizierung des Sepsistyps in den Organen des toten Tieres. Die Veterinär-Bakteriologen, die sehr viel häufiger Post-mortem-Bakteriologie betreiben als die Human-Bakteriologen, sind sich daran gewöhnt, in den Organen gestorbener Tiere mehr oder weniger

zahlreiche, agonal eingewanderte Colibakterien zu finden, und die Beurteilung, ob ein Colibefund signifikant sei, ist deshalb nicht immer leicht. Im Darm, dem normalen Standort der Colibakterien, sind die Schwierigkeiten unüberwindlich, ausgenommen bei der Säuglingsenteritis und der Oedemkrankheit des Schweines, bei welchen Krankheiten einige wenige definierte Colitypen das Feld beherrschen und serologisch erkannt werden können.

Wir untersuchten nun mit Hilfe der Objektträgeragglutination die Colistämme aller Organe und Darmabschnitte von Sepsiskälbern auf ihre Zugehörigkeit zum Typ 78 : 80B und erhielten einige interessante, bisher zum Teil unbekannte Befunde [3].

Es erwies sich, daß bei einer Sepsis die in allen Organen massenhaft nachzuweisenden Colibakterien alle zum Sepsistyp gehören (10 von 10 Kolonien), es handelt sich demnach meistens um eine monotype Infektion, und eine Kolonie aus einem Organ kann als repräsentativ für die ganze Sepsiscoli-Population betrachtet werden.

Im Darm sind die Verhältnisse komplizierter: In einer Gruppe, die nur $\frac{1}{3}$ von 38 Fällen umfaßt, waren die allgemeinen Vorstellungen über die Bakteriologie der Colisepsis realisiert, das heißt, der Sepsistyp fand sich in allen Organen massenhaft und rein und ebenso in sämtlichen Darmabschnitten. Bei zwei Dritteln der 38 Fälle war der Sepsistyp in allen Organen ebenfalls rein vorhanden, im Magen-Darm fehlte er aber oder war unregelmäßig verteilt. In vier spontanen und zwei experimentellen Fällen war unter 50 bis 100 Colikolonien aller Darmabschnitte keine Kolonie vom Typ 78 : 80B zu finden. Häufig ist der Sepsistyp in den oberen Darmabschnitten nachzuweisen, er fehlt aber im Rektum, bzw. in den Faeces (14 Fälle).

Üblicherweise wird angenommen, der Colisepsis liege eine enterale Genese zu Grunde und die Colibakterien hätten sich vom Darm her haematogen verbreitet. Unsere Befunde, bei denen der spezifische Sepsiscolityp im Darm fehlt, zwingen aber zur Annahme einer parenteralen Eintrittspforte. Der Sepsistyp kann in diesen Fällen nicht primär die Enteritis ausgelöst haben, die bei allen Tieren bestand. Vielmehr ist anzunehmen, daß die Enteritis unter solchen Umständen eine Sepsisfolge ist und nicht umgekehrt die Sepsis das Resultat einer vorausgegangenen colibakteriellen Enteritis.

Die Annahme einer Infektion des Kalbes über den Nasen-Rachenraum scheint uns nicht unbegründet zu sein, fanden wir doch in den meisten Fällen den Nasenschleim massiv mit dem Sepsiskeim infiziert.

Die Tatsache des häufigen Fehlens des Sepsistyps in den Faeces bedeutet eine schwere Beeinträchtigung der klinischen Darmbakteriologie, die auf der Untersuchung der Faeces beruht. Auch wenn eine Sepsiscoli-spezifische Dünndarmenteritis existiert, braucht also der Erreger nicht notwendigerweise in den Faeces zu erscheinen.

Das hat außerdem epidemiologische Konsequenzen, weil somit der Kot in vielen Fällen nicht oder nicht dauernd zur Verbreitung des Erregers im Bestande beitragen kann. Hingegen hat sich die Harnblase immer als massiv infiziert erwiesen, so daß der Harn für die Kontamination der Umgebung eine bedeutende Rolle spielt.

Im Zusammenhang mit der Konzeption der Faktoreuseuche interessierte es uns, die Bedeutung des Vitamins A für das Zustandekommen der Kälber-Colisepsis kennenzulernen.

Die Stellungnahme der zahlreichen Autoren, die auf diesem Gebiete arbeiteten, ist durchaus nicht einheitlich. Stewart und McCallum, Cohrs, Schoop und Brokmann, Hansen, Phillips und Rupel; Harms; Sheehy sind überzeugt von der disponierenden Rolle des Vitamins A für Kälberruhr. Cohrs fand bei mehreren Kälbern mit Coliruhr eine Hyperkeratose des Pansens zusammen mit Mangel oder Fehlen von Vitamin A in der Leber.

Demgegenüber äußern sich folgende Autoren ablehnend: Norton, Eaton, Loosli und Spielmann; Hibbs und Krauss; Nevens und Kendall; Blakemore und Mitarb.; Aschaffenburg und Lovell und Mitarb.; Greig; Moore und Berry; Barton Mann. Zusätzliche Vitamin-A-Gaben zum Colostrum oder an Stelle von Colostrum beeinflussen nach diesen Autoren weder Häufigkeit noch Verlauf der Kälberruhr. Barton Mann untersuchte viele Lebern von neugeborenen Kälbern und Ferkeln, alle waren frei von Vitamin A. Er sagt, die Fachleute seien der übereinstimmenden Meinung, daß das neugeborene Kalb sein Vitamin A mit dem Colostrum erhält und daß in der Entwicklung vor der Geburt keines deponiert wird.

Wir untersuchten zusammen mit Lindt Pansen von Sepsiskälbern und fanden im großen und ganzen dasselbe para- und hyperkeratotische Bild, wie Cohrs es beschrieb, nur, insbesondere makroskopisch, weniger ausgeprägt und nicht bei allen Fällen.

Außerdem konnten wir durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Dr. Brubacher in den Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel Vitamin-A-Bestimmungen an Lebern von Sepsiskälbern und normalen Kälbern gleichen Alters (3 bis 6 Tage) durchführen lassen.

Die Resultate wurden in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 1

11 Sepsiskälber Coli 78:80B			10 Normalkälber		
Nr.	Alter Tage	Gehalt an Vit. A in IE/100 g Leber	Nr.	Alter Tage	Gehalt an Vit. A in IE/100 g Leber
1915	1	< 50	NK 8	3	510
2803	8	80	NK 9	3½	686
KS 32	6	80	NK 10	3	914
19260	7	90	NK 2	3½	1570
KS 29	4	100	NK 3	4	1710
KS 23	5	450	NK 7	4	1867
KS 35	4	500	NK 1	4½	2150
3728	4	500	NK 5	6	2270
1457	8	680	NK 6	5	3070
KS 34	4	740	NK 4	4½	4450
KS 27	10	1200			
$S_{x_1} = 4470$ $\bar{x} = 406,4$ $s = 370,4$ <i>Streuung:</i> 406,4 ± 370,4			$S_{x_1} = 19197$ $\bar{x} = 1919,7$ $s = 1122$ <i>Streuung:</i> 1919,7 ± 1122		
Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: $t = 3,45$, somit $P < 0,01$, aber $> 0,001$ Der Unterschied der Vitamin-A-Werte beider Gruppen ist statistisch gesichert					

Bei beiden Gruppen fällt die große Variationsbreite und damit die hohe Streuung auf, wobei die Resultate übergreifen, so daß bei 5 der 11 Sepsislebern der Vitamingehalt den niedrigen Normalwerten entspricht. Der t-Test zeigt aber, daß die Lebern der Normalkälber signifikant mehr Vitamin A enthalten als die Lebern der Sepsiskälber. Wir glauben aber nicht, daß sich daraus ein zwingender kausaler Zusammenhang zwischen Vitamin-A-Mangel und Coliinfektion ableiten läßt. Das Lebermanko an Vitamin A der Sepsiskälber muß postnatal entstanden sein, weil die Kälber ohnehin ohne Leberdepot auf die Welt kommen. Die wahrscheinlichste Ursache hierfür scheint uns ein im Verlaufe der Sepsis gesteigerter Vitamin-A-Verbrauch zu sein. Solches wurde bei menschlichen fieberhaften Krankheiten nachgewiesen (Leitner; Lindqvist; Moore und Sharman) und tritt auch bei experimenteller Rattentuberkulose in Erscheinung (H. Hurni, persönliche Mitteilung). Endlich zeigten Blakemore, Davies, Eyllenburg, Moore, Sellers und Worden, daß eine Erhöhung des Plasmaspiegels an Vitamin A eintritt, wenn Vitamin-A-Konzentrate an Kälber gegeben werden, bevor klinisch Ruhr besteht. Wenn Vitamin A erst nach Beginn der Ruhr gegeben wird, unterbleibt eine solche Erhöhung, und viel Vitamin A wird in den Faeces ausgeschieden.

Da nach Mann bei völlig A-frei ernährten Ratten bis zur Ausbildung histologischer Veränderungen 11 Tage verstreichen, muß angenommen werden, daß die von uns (Lindt) gefundenen Schleimhautschäden intrauterin entstanden sind, wie es Cohrs auch annimmt. Sie hätten dann mit dem Vitamin-A-Manko der Sepsisleber wenig oder nichts zu tun.

Wir sind der Ansicht, daß die disponierende Rolle des Vitamins A bei der Kälber-Colisepsis noch keineswegs feststeht, jedenfalls läßt sie sich aus den Leber-Vitaminbestimmungen nicht ableiten, und die unseres Erachtens zuverlässigeren unter den klinischen Experimenten sprechen gegen das Vitamin A als primären Faktor.

Mittlerweile gelang uns (Fey und Margadant [5, 7]) der Nachweis des wohl wichtigsten disponierenden Faktors, nämlich das Bestehen einer *Agammaglobulinämie* bei den Colisepsis-Kälbern. Bei immunoelektrophoretischen Untersuchungen an Seren normaler Kälber der ersten Lebenswoche stießen wir auf ein Serum, dessen Gammaglobulinlinie wesentlich schwächer ausgebildet war als normal.

Wir verwendeten für diese Erhebungen ein Antiserum gegen Rinderserum und ein reines Anti-Rindergammaglobulinserum. Da die Immunoelektrophorese¹ nur eine qualitative Beurteilung der Proteinfractionen erlaubt und die Stärke der Fraktionen nur vergleichsweise annähernd geschätzt werden kann, benützten wir noch die Agargeldiffusionsmethode nach Ouchterlony¹ als semiquantitative Methode, indem wir die Kälberseren geometrisch verdünnten und im Agargel gegen reines Anti-Gammaglobulin diffundieren

¹ Prinzip und Technik der Immunoelektrophorese und des Ouchterlony-Tests habe ich in dieser Zeitschrift bereits beschrieben: Schweiz. Arch. Tierheilkd. 102, 285-296 (1960).

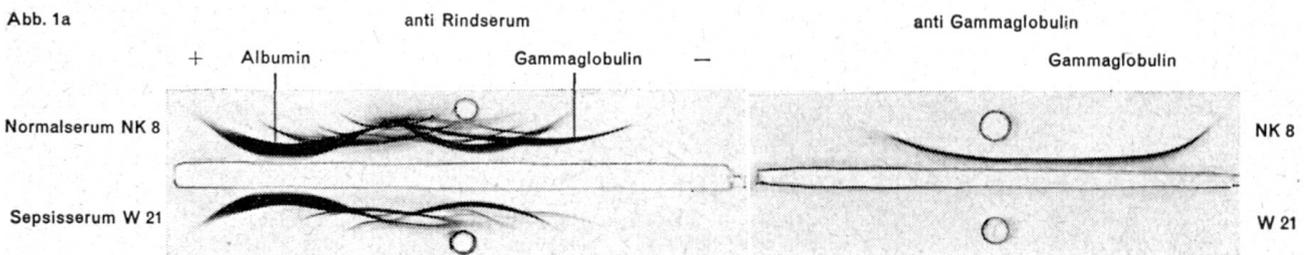
ließen. Auf diese Weise bestimmten wir den Gammaglobulintiter im Vergleich zu einem Referenzserum mit bekanntem Gehalt an Gammaglobulin.

Bevor wir auf unsere Resultate eingehen, sei daran erinnert, daß das Kalb physiologischerweise bei der Geburt agammaglobulinämisch ist. Es bezieht sein Gammaglobulin und damit allenfalls vorhandene Antikörper passiv mit der ersten Muttermilch. Das ist papier- und immunoelektrophoretisch nachzuweisen, indem das Kälberserum kurz nach der Colostrumaufnahme plötzlich eine kräftige Gammaglobulinfraktion aufweist, die vorher fehlte oder nur in geringen Spuren erkennbar war. Die Eiweißresorption aus dem mütterlichen Colostrum ist aber nur innerhalb der ersten 24 Lebensstunden des Kalbes in nennenswerten Mengen möglich (Diss. F. Steck).

Diese Colostrumgabe ist unbestritten entscheidend wichtig für das Gedeihen des Kalbes. Wird ihm Colostrum vorenthalten, so erkrankt es mit hoher Wahrscheinlichkeit spontan an tödlicher Sepsis. Geringe Mengen der wässrigen Fraktion des Colostrums genügen dagegen für eine protektive Wirkung (Aschaffenburg und Mitarb.).

Hierzulande ist es üblich, den neugeborenen Kälbern Colostrum zu geben, sobald die Nachgeburt abgegangen ist. Jedenfalls erhalten praktisch alle Kälber nach der Geburt Colostrum (zum Teil erstaunlich spät; Verzögerungen bis zu 24 Stunden wurden uns gemeldet), also auch diejenigen Kälber, die von uns wegen Colisepsis untersucht wurden.

Bei der Untersuchung von 22 Colisepsisseren fanden wir nun bei 21 (95,5%) eine Agammaglobulinämie, bzw. eine ausgeprägte Hypogammaglobulinämie. Als Beispiel seien die Seren NK 8 als Kälber-Referenzserum und W 21/61 eines Sepsiskalbes vorgestellt:

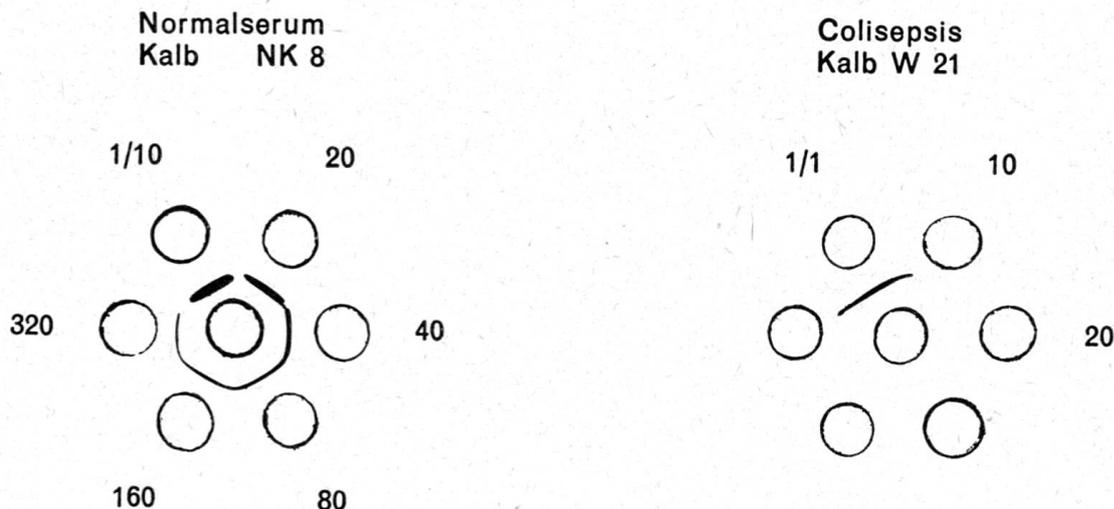


Die Abbildung links gibt die Reaktion beider Seren mit einem Anti-Rindserum-Serum (anti RS), wobei die Gammaglobulinlinie bei W 21 fehlt. Im Bild rechts wurde reines Anti-Gammaglobulin verwendet, was nun klar ergibt, daß das Gammaglobulin im Serum W 21 fehlt, im Normalserum aber kräftig ausgebildet ist.

Titration des Gammaglobulingehaltes beider Seren: Im zentralen Bassin der beiden Ouchterlony-Rosetten befindet sich Anti-Gammaglobulin, in den zirkulären Bassins sind Verdünnungen beider Vergleichsseren eingebracht. Der Gammaglobulintiter des Normalserums beträgt 1/320, derjenige des Sepsisserums 1/1. (Abb. 1b).

Im Vergleich zu den Verhältnissen bei Sepsiskälbern untersuchten wir 46 Seren von gesunden Kälbern der ersten Lebenswoche, die alle Colostrum

Abb. 1b



erhalten hatten, und fanden $5 = 10,9\%$ ebenfalls hypogammaglobulinämisch. Boguth; Howe; McDiarmid berichteten auch schon über einige wenige Seren von Kälbern mit Gammaglobulinmangel.

Wir konnten somit festhalten, daß bei Colisepsis des Kalbes die Agammaglobulinämie die Regel ist. Bei gesunden Kälbern des gleichen Alters ist es die Normogammaglobulinämie.

Wir nehmen vorläufig an, daß die Agammaglobulinämie auf dem gleichen noch unabgeklärten Mechanismus beruht, der die Globulinresorption im Dünndarm ab dem zweiten und dritten Lebenstag verhindert, mit dem Unterschied, daß bei den agammaglobulinämischen Kälbern dieser Mechanismus bei der Geburt schon funktioniert, so daß gar keine oder nur eine dürftige Globulinaufnahme in die Zirkulation möglich ist. Jedenfalls liegt nicht der gleiche Mechanismus vor wie beim erwachsenen agammaglobulinämischen Menschen, der zu wenig Gammaglobulin produziert, denn alles Gammaglobulin des neugeborenen Kalbes stammt passiv aus dem mütterlichen Colostrum, die Eigenproduktion setzt erst später ein.

Wir glauben nun, mit der Agammaglobulinämie der Colisepsiskälber einen entscheidend wichtigen dispositionellen Faktor für diese Infektionskrankheit gefunden zu haben. In Anbetracht der beherrschenden Rolle des Gesamtcolostrums in der Kälberernährung und in der Pathogenese der Coliruhr ist das sehr naheliegend. Aus der Humanpathologie ist bekannt, daß Menschen mit Agammaglobulinämie in außerordentlichem Maße infektionsanfällig sind (Barandun, Cottier, Hässig, Riva und Mitarbeiter.)

Wir haben gesehen, daß etwa 11% der normalen Kälber hypogammaglobulinämisch sind. Es ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß solche Kälber, wenn sie gleich nach der Geburt Kontakt bekommen mit pathogenen Colitypen, zum Beispiel 78 : 80B, eine Colisepsis entwickeln. Die pathogenen Colitypen selektionieren gewissermaßen die hypogammaglobulinämischen Kälber, weshalb die Sepsiskälber fast ausnahmslos hypogammaglobulinämisch sind.

Die Annahme einer besonderen Pathogenität für den Colityp 78 : 80B befriedigt auf Grund statistischer Untersuchungen an Sepsis- und Normalmaterial allein nicht völlig. Wir unternahmen deshalb Versuche zur künstlichen Infektion neugeborener Kälber mit diesem Typ.

Jensen konnte Kälber mit den von ihm als Ruhrerreger angesprochenen Colibakterien infizieren, während Colibakterien aus gesunden Kälbern keinen Effekt ausübten. Es geht aus den Arbeiten Jensen's aber nicht klar hervor, ob seine Kälber tatsächlich Colostrum oder nur reife Milch erhielten. Er erwähnt nur, daß die Kälber mit «Milch» ernährt wurden. Spätere Untersucher konnten nur ausnahmsweise und nur mit größten Keimmengen colostrumgefütterte Kälber künstlich infizieren. (Poels; McEwen; Braun, Resemann und Stöckle; Boehm-Aust und Mitarb.; Englert; Dunne, Glantz, Hokanson und Bortree; Schoenaers und Kaeckenbeeck.) Kälber, denen Colostrum vorenthalten wird, können hingegen mit Leichtigkeit künstlich infiziert werden und entwickeln meist eine sehr rasch und bösartig verlaufende Colisepsis.

Solche Versuche können aber nicht als physiologisch akzeptiert werden, weil alle von uns untersuchten Sepsiskälber innert nützlicher Frist nach der Geburt Colostrum erhalten hatten. Infektionsversuche müssen deshalb auch an Colostrum-gefütterten Kälbern durchgeführt werden, wenn sie das natürliche Geschehen nachahmen wollen. Ferner soll das mütterliche Colostrum und nicht ein Colostrumpool eingesetzt werden.

Wir arbeiteten in allen unseren Versuchen mit dem Colistamm K 273 vom Typ 78 : 80B und benützten 10^9 – 10^{10} Keime zur peroralen Infektion der Kälber. Zur Ausschaltung des Vitamin-Faktors erhielten die Kälber gleichzeitig mit den Colibakterien 6000 IE Vitamin A und 16 000 IE Vitamin D subkutan.

Bei 8 Kälbern waren unsere Bemühungen erfolglos mit Ausnahme gelegentlicher vorübergehender Durchfälle. Anfänglich gaben wir Colostrum vor den Colibakterien, später umgekehrt, wobei wir danach trachteten, mit der Infektion möglichst nahe an die Geburtsstunde heranzukommen und das Colostrum mit zunehmender Verzögerung zu verabfolgen. Aus der Tab. 2 sind die zeitlichen Verhältnisse zu entnehmen.

In der Zwischenzeit entdeckten wir die Tatsache der Agammaglobulinämie der Sepsiskälber und trugen dieser Feststellung Rechnung, indem wir uns sagten, daß es mit einer Nachahmung der Hypogammaglobulinämie gelingen müßte, die Kälber zu infizieren. Dies hofften wir, wie schon vorher

Tabelle 2

	Fall	1	2	3	4		6	7	10	15	
Std. post partum	Colostrum	5	6	5	4	Λ	V	13	12½	4	13
	Coli	52	31	10	12*			5	5½	1¾	¾
	Keimmenge	10^8	10^8	10^8	10^8		10^9	10^9	10^{10}	10^{10}	
* subkutane Infektion											

angedeutet, zu erreichen, indem wir Colostrum mit beträchtlicher Verzögerung nach der Geburt gaben und möglichst frühzeitig infizierten. Ein Kalb, das 2 Stunden post partum Coli und 11 Stunden post partum Colostrum erhielt, entwickelte eine tödliche Sepsis mit stark positiver Blut- und Liquorkultur.

Besonders instruktiv ist der Fall 16/17 von Zwillingen, die beide 25 Minuten Coli post partum 78 : 80B erhielten. Kalb 16 bekam das Colostrum 25 Stunden, Kalb 17 20 Stunden post partum. Trotzdem das Kalb 17 früher Colostrum erhalten hatte, starb es nach $1\frac{1}{2}$ Tagen an einer schweren Sepsis, das Kalb 16 aber erst nach $4\frac{1}{2}$ Tagen, ebenfalls mit schwerer Sepsis. Der zeitlich «inverse» Verlauf dieser künstlichen Infektion fand eine Erklärung mit Hilfe der Immunoelktrophorese der beiden Versuchstierseren: Kalb 16 ($4\frac{1}{2}$ Tage krank) entwickelte nämlich trotz stärkerer Colostrumverzögerung eine Normogammaglobulinämie, während das Kalb Nr. 17, das 5 Stunden früher Colostrum erhalten hatte, auch nach der Colostrumaufnahme ebenso hypogammaglobulinämisch blieb, wie es gerade nach der Geburt war.

Als Nebenversuch ergibt dieser Befund mit den Zwillingen, daß die Hypogammaglobulinämie der Kälber offenbar nicht eine Frage des Angebotes von Gammaglobulin im mütterlichen Colostrum ist, sonst hätten beide Zwillinge hypogammaglobulinämisch sein müssen.

Unsere Versuche zeigen, daß die künstliche Infektion des neugeborenen Kalbes mit dem Colityp 78 : 80B – und wohl auch mit anderen Typen – nur gelingt, wenn das Colostrum vorenthalten wird oder wenn nach erfolgter Colostrumfütterung eine Hypogammaglobulinämie bestehen bleibt oder wenn die Coliinfektion einen «uneinholbaren» Vorsprung vor der Colostrumfütterung gewinnt.

Ein von Rauss und Kétyi [Zbl. Bakt. I Orig. 177, 161–175 (1960)] durchgeführtes Experiment kann uns eventuell weiterführen: Bei der Maus gelingt die orale Implantation eines Colistammes ebenso unzuverlässig, wie wir das für den Menschen bewiesen haben [Fey: Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. 20, 584–593 (1957)]. Wird aber der Mäusedarm mit Streptomycin colifrei gemacht, so kann die Ansiedelung leicht erfolgen. Es wäre nun beim Kalb zu überprüfen, ob sich der unter der Geburt aufgenommene Colistamm gegenüber den später kommenden behauptet und ob es dann zur Infektion kommt, wenn dieser erste Colistamm zufällig zu einem pathogenen Typ gehört.

Zum Schlusse sei versucht, einige praktische Konsequenzen des Gesagten zu diskutieren:

Eine *Therapie* auch mit an sich wirksamen Antibiotica ist wegen des rasanten Verlaufes der Colisepsis wenig aussichtsreich. Der Tierarzt hat ja auch meist nicht Gelegenheit, das Tier noch lebend zu sehen. Es sei in diesem Zusammenhang betont, daß es zur tierärztlichen Sorgfaltspflicht gehört, unter allen Umständen schon den ersten Fall, von dem er Kenntnis erhält, der Sektion und bakteriologischen Untersuchung zuzuführen. Kälbersterben wird schließlich nicht nur durch kälberpathogene Colibakterien, sondern auch durch menschenpathogene Salmonellen verursacht.

Auf dem Gebiete der *Prophylaxe* stehen dem Tierarzt einige Möglichkeiten offen:

1. Mit Chemotherapeutica. Bortree (zit. nach Dunne und Mitarb.) hatte durchschlagenden Erfolg mit der prophylaktischen Anwendung von Aureomycin in einem großen Kälberbestand, in dem die Ruhrmorbidity von 100% auf praktisch 0% reduziert werden konnte.

Allerdings muß heute auch in der Veterinärmedizin mit resistenten Stämmen gerechnet werden, und bei Mißerfolgen oder vor der Wahl des Mittels sollte vom Laboratorium ein Antibiogramm des fraglichen Coli-stammes verlangt werden.

2. Desinfektion ist schon aus hygienischen und vor allem psychologischen Gründen anzuordnen. Man darf sich aber über deren Wirksamkeit keine Illusionen machen. Wenn ein Tier im Stalle steht, welches mit den Faeces oder dem Urin den spezifischen Sepsiscolityp ausscheidet, ist in kurzer Zeit die Rekontamination des Bestandes perfekt.

3. Vitamin-A-Gaben sollten offenbar vor allem der Mutter in der zweiten Trächtigkeitshälfte zugute kommen und könnten eventuelle Para- und Hyperkeratosen des Kälberpansens verhüten. Von einer Vitamin-A-Gabe an das neugeborene Kalb versprechen wir uns nicht viel. Allerdings ist wenigstens der Grundsatz des *nil nocere* erfüllt.

4. Mit der Colostrumtränke sollte nicht so lange zugewartet werden, wie das vielenorts der Fall ist. Wir empfehlen unter allen Umständen innerhalb 2 Stunden nach der Geburt etwa $\frac{1}{2}$ Liter Colostrum einzugeben, auch wenn das Kalb nicht freiwillig trinkt, und vor allem auch, trotzdem möglicherweise die Nachgeburt noch nicht abgegangen ist. Damit würde zwar eine mögliche Agammaglobulinämie nicht verhindert, aber der Vorsprung der Colibakterien zum Colostrum verkürzt.

5. Die passive Immunisierung des Kalbes mit Coliseren ist an die Bedingung geknüpft, daß spezifische Antikörper gegen das Hüllen- oder K-Antigen des fraglichen Sepsiscolistammes im Antiserum vorhanden sind (im Falle von Typ 78:80B anti 80 B-Antikörper). Nur der K-Antikörper ist protektiv, eine Neutralisation des Endotoxins = O-Antigens (O 78) ist nicht möglich. Die schweizerischen Firmen verwenden für die Produktion ihrer Colisera den wichtigsten Stamm 78:80B mit. Wegen der Vielfalt der sonst noch vorkommenden Serotypen und wegen der eher schlechten Antigenität der Hüllenantigene (Polysaccharide) ist es unmöglich, ein Coliserum mit umfassender Polyvalenz zu erzeugen.

6. Die passive Immunisierung über das Colostrum setzt eine wirksame Vakzination des trächtigen Muttertieres voraus, was noch der Abklärung bedarf. Aus wirtschaftlichen Gründen kann nicht über eine zweimalige Vakzination der Mutter mit einer stallspezifischen Vakzine hinausgegangen werden. In einigen Fällen haben wir gezeigt, daß die Mutterkuh daraufhin tatsächlich mit der Bildung von O- und K-Antikörpern antwortet, in andern Fällen war die Reaktion sehr bescheiden. Es ist auch durchaus

anzunehmen, daß nicht jedes Tier gleich reagiert und daß nicht jeder Colityp für die Vakzination gleichgut geeignet ist, wie wir das mit Richle für die Pneumokokken schon bewiesen haben [Schweiz. Arch. Tierheilkd. 103, 349–358 (1961)].

Wenn wir annehmen, daß die Mutterkuh genügende Mengen von K-Antikörpern produzierte und mit dem Colostrum ausscheidet, so ist es nun essentiell, daß das Kalb dieses Colostrum auch innert nützlicher Frist nach der Geburt erhält und daß es nicht zu den etwa 11% von Kälbern gehört, die trotz Colostrumaufnahme agammaglobulinämisch bleiben.

Ein weiterer Punkt, der die Wirkung der Muttervakzination mit einem stallspezifischen Impfstoff illusorisch machen kann, ist ein Wechsel des infizierenden Colityps. Da die Schutzwirkung des Antikörpers typenspezifisch ist, kann in solchen Fällen trotz vielleicht erfolgreicher Immunisierung des Muttertieres kein passiver Schutz des Kalbes erwartet werden.

So ergeben die heutigen Kenntnisse über die Pathogenese der Kälber-Colisepsis das Bild eines sehr komplexen Zusammenwirkens von bakteriologischen und serologischen Eigenschaften des Erregers, von immunologischen Verhältnissen bei Mutterkuh und Kalb, von gestörter Gammaglobulinresorption und von Umweltfaktoren wie Vitamin A. Wir glauben, daß die Kälber-Colisepsis, speziell mit dem Typ 78:80B, auf der Grundlage einer Agammaglobulinämie als echte Infektionskrankheit des Jungtieres aufzufassen ist.

Résumé

L'auteur nous présente un tableau récapitulatif de ses travaux touchant au problème de la pathogenèse de la colisepticémie des veaux. Grâce à la colisérologie, on a réussi à montrer que 5 groupes O (78, 115, 86, 15 et 117) représentent le 57% des souches de notre matériel septique et que le sérotype 78:80 B, avec sa fréquence de 35,7%, est fortement dominant. Il est naturel d'attribuer à ce colitype une pathogénité spéciale à l'égard du veau nouveau-né. On ne le dépiste que rarement dans du matériel normal et dans les parages de veaux morts de septicémie. Il est vrai qu'on retrouve ce type septicémique en masse et à l'état pur dans tous les organes, mais irrégulièrement dans les $\frac{2}{3}$ des cas ou pas du tout dans l'intestin, ce qui remet en question la genèse entérale de la colisepticémie des veaux. Des recherches sur les vitamines ont fait voir d'une manière significative que le foie de veaux à septicémie contient moins de vitamine A que celui de veaux normaux de même âge. On a dépisté la présence d'hyperkératose et de parakératose dans la panse de veaux septicémiques. La question de la signification de la vitamine A 1 en tant que facteur prédisposant est discutée. Nous considérons comme facteur prédisposant important l'agammaglobulinémie dont nous avons relevé la présence chez 21 veaux coliseptiques sur 22 (95,5%), tandis que 5 veaux normaux du même âge sur 46 (10,9%), bien qu'ayant absorbé du colostrum restaient hypogammaglobulinémiques. Les essais d'infection artificielle de veaux nouveaux-nés ne réussissent que si l'on refuse le colostrum ou si après l'administration de celui-ci une hypogammaglobulinémie persiste, ou encore si la coliinfection a une avance telle avant l'absorption de colostrum qu'elle ne peut être rattrapée.

Riassunto

L'autore espone una descrizione riassuntiva di lavori personali sul problema della patogenesi della colica settica dei vitelli. Con l'aiuto della sierologia da coli, si è riuscito

a dimostrare che nel nostro materiale settico 5 gruppi O (78, 115, 86, 15 e 117) costituiscono il 57% dei ceppi di coli e che il tipo di siero 78 : 80B è dominante, con una frequenza del 35,7%. È ovvio che questo tipo di coli ha un'azione patogena dominante per i vitelli neonati. Nel materiale normale e in vicinanza di vitelli periti da sepsi, tale tipo di coli si riscontra di rado.

Questo tipo di sepsi si trova veramente in gran massa e allo stato puro in tutti gli organi, ma irregolarmente nei $\frac{2}{3}$ di tutti i casi, oppure nemmeno nell'intestino, per cui la genesi intestinale della sepsi da coli nei vitelli è messa in dubbio. Indagini vitaminiche hanno dato che il fegato di vitelli colpiti da sepsi contiene molto meno vitamina A che il fegato di vitelli normali della stessa età.

Nel panzone di alcuni vitelli infetti da sepsi, furono accertate l'ipercheratosi e la paracheratosi. Si discute il problema circa l'importanza della vitamina A quale fattore disponente. Il fattore che dispone in modo più importante è l'agammaglobulinemia che riscontrammo in 21 vitelli su 22 (95,5%), affettida setticemia da coli, mentre 5 su 46 vitelli normali della stessa età (10,9%) rimasero ipogammaglobulinemici sebbene nutriti con il colostro.

Esperimenti d'infezione artificiali su vitelli neonati riuscirono solo se privati di colostro, o se dopo un'alimentazione di colostro sussiste una ipogammaglobulinemia, oppure se l'infezione da coli assume un vantaggio raggiungibile prima dell'alimentazione con il colostro.

In fine si deducono le conseguenze profilattiche pratiche ottenute dai risultati sperimentali.

Summary

A review of the author's investigations on coli sepsis in calves. Serologically it was demonstrated, that 5 O-groups (78, 115, 86, 15 and 117) represent 57% of his sepsis material, and that the serotype 78 : 80B is dominating with 35,7%. Evidently this type is of special pathogenicity for the new born calf. It was rarely found in normal material and in the surrounding of calves that died of sepsis. This sepsis type is present in great quantities and pure in all organs, but irregularly in $\frac{2}{3}$ of cases or not at all in the intestine. By this the intestinal origin of the coli sepsis of calves becomes questionable. The liver of calves with sepsis contains significantly less vitamin A than that of normal calves of the same age. In the rumen of some calves with sepsis hyperkeratosis and parakeratosis could be observed. The question of vitamin A deficiency as a factor of disposition is discussed. A special factor of disposition however is agammaglobulinemia, found in 21 of 22 calves with sepsis (95,5%). 5 of 46 (10,9%) of normal calves of the same age remained hypogammaglobulinemic despite having received colostrum. Experiments of artificial infection of new-born calves are only successful in calves which had not received colostrum or, despite colostrum feeding, remained hypoglobulinemic, or if the infection with coli was much earlier than the application of colostrum. Finally the practical prophylactic consequences are discussed.

Literatur

[1] Fey H.: Über Colistämme der O-Gruppe 78 mit einem neuen B-Antigen bei der Colisepsis des Kalbes. *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.* 19, 543-551 (1956). - [2] Fey H.: Bakteriologie und Serologie der Colisepsis des Kalbes. *Zbl. Vet. Med.* 4, 309-318, 447-458 (1957). - [3] Fey H. und Margadant Anita: Zur Pathogenese der Kälber-Colisepsis. I. Verteilung des Sepsistyps in den Organen. *Zbl. Bakt. I. Orig.* 182, 71-76 (1961). - [4] Fey H.: II. Umgebungsuntersuchungen in Sepsisbeständen. *Zbl. Bakt. I. Orig.* 182, 465-472 (1961) - [5] Fey H.: IV. Agammaglobulinämie als disponierender Faktor. *Zbl. Vet. Med. im Druck.* - [6] Fey H.: V. Versuche zur künstlichen Infektion neugeborener Kälber mit dem Colityp 78 : 80B. *Zbl. Vet. Med. im Druck.* - [7] Fey H. u. Margadant A.: Hypogammaglobulinämie bei der Colisepsis des Kalbes. *Path. Microbiol.* 24, 970-76 (1961). - [8] Fey H. und Lindt S.: Zur Pathogenese der Kälber-Colisepsis. III. Die Bedeutung des Vitamin A. *Zbl. Vet. Med. im Druck.*

Sowie die in diesen Arbeiten zitierten Publikationen.