

Aus den Tierärztlichen Praxen V. Ponepal und U. Spielberger sowie dem Tierärztlichen Institut der Georg-August-Universität Göttingen

## Einsatz eines Coffea arabica tosta Extrakts zur Prophylaxe und Therapie polyfaktorieller Infektionskrankheiten neugeborener Kälber

Von Viola PONEPAL\*, U. SPIELBERGER\*\*, G. RIEDEL-CASPARI\*\*\*, F.-W. SCHMIDT\*\*\*\*

\* Ottmannshausen

\*\* Bonndorf

\*\*\* ehemals Tierärztliches Institut, Abt. Hygiene d. Rinderproduktion

\*\*\*\* Tierärztliches Institut der Universität Göttingen, Abt. Hygiene d. Rinderproduktion

PONEPAL, V., U. SPIELBERGER, G. RIEDEL-CASPARI und F.-W. SCHMIDT (1996): **Einsatz eines Coffea arabica tosta Extrakts zur Prophylaxe und Therapie polyfaktorieller Infektionskrankheiten neugeborener Kälber**

Dtsch. tierärztl. Wschr. **103**, 390–394

### Zusammenfassung

Zur Prüfung der prophylaktischen und therapeutischen Wirksamkeit eines 30%igen wäßrigen Decocts von Samen Coffeae arabicae tostae (Coffea praeparata®) gegen polyfaktorielle Infektionskrankungen von neugeborenen Kälbern wurden zwei Versuche durchgeführt.

In einem randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindversuch in einem endemisch stark mit enteralen und respiratorischen Kälbererkrankungen belasteten Großbetrieb erhielten je 50 neugeborene Kälber am ersten und dritten Lebenstag subkutane Injektionen von je 10 ml des Coffea-Extraktes oder physiologische Kochsalzlösung. Mit einem Index wurden täglich Körpertemperatur, Kotkonsistenz, Exsikkosegrad und Atemfrequenz bewertet sowie die Anzahl therapeutischer Eingriffe und die Anzahl der Krankheitstage ermittelt. Die mit dem Coffea-Extrakt behandelten Kälber zeigten am 1. und 2. Lebenstag seltener Untertemperatur ( $p < 0,001$  bzw.  $0,01$ ), während des ersten Durchfallschubs zwischen dem 4. und 6. Lebenstag signifikant geringere Durchfallneigung ( $p < 0,1$ ,  $0,001$  bzw.  $0,005$ ), nach dem zweiten Durchfallschub um den 9. Tag herum eine schnellere Besserung ( $p > 0,05$ ,  $0,001$  und  $0,005$  am 12., 13. bzw. 14. Lebenstag) und geringere Neigung zur Exsikkose ( $p < 0,05$  am 10. und 11. Tag), sowie im Durchschnitt 4,7 gegenüber 7,0 Krankheitstagen und 3,1 gegenüber 4,5 therapeutischen Eingriffen der Kontrollgruppe. Die tendenziell über fast den gesamten Untersuchungszeitraum niedrigere Atemfrequenz der Coffea-behandelten Tiere war nur an den Tagen 13 und 14 statistisch abzusichern ( $p < 0,025$  bzw.  $0,05$ ).

In vier endemisch stark mit Kälberfrühdurchfällen belasteten Rinderherden konnte im Rahmen einer Anwendungsstudie die Morbidität bei insgesamt 371 neugeborenen Kälbern durch ein- bis dreimalige subkutane Injektionen von 10 ml des Coffea-Extraktes und eine zusätzliche einmalige Gabe von 1 bis 2 Millionen i. E. Vitamin A von vorher ca. 45 % auf 10 % gesenkt werden. Eine zweimalige Applikation des Coffea-Extraktes, am 1. und 4. Lebenstag, erwies sich unter den gegebenen Bedingungen als ausreichend. Therapeutisch konnte eine Kombination von täglichen Gaben des Coffea-Extrakts mit gerbstoffhaltigen Oralien und Diättränke die Mortalität akut erkrankter Tiere auf unter 20 % senken.

PONEPAL, V., U. SPIELBERGER, G. RIEDEL-CASPARI and F.-W. SCHMIDT (1996): **Use of Coffea-Arabica-Tosta extract in prophylaxis and therapy of multicausal infectious diseases in newborn calves.**

Dtsch. tierärztl. Wschr. **103**, 390–394

### Summary

Two studies have been carried out to evaluate the prophylactical and therapeutical effect of a 30 %-extract from the coffee-bean semen coffeae arabicae on infectious diseases in newborn calves.

1. Within a large cattle-herd, which endemically showed a high proportion of infections within the gastroenteric and/or respiratory systems in calves, a randomised placebo-controlled double-blind study has been done.

50 newborn calves were given a subcutaneous injection of 10 ml Coffea-praeparata 30 % on first and third day of life. Another 50 calves received physiological saline as control. An index was set up which allowed to daily evaluate and compare body-temperature, consistency of feces, exsiccosis-degree and breathing-rate of the animals. Besides this the number of therapeutical interventions and the number of days with disease-symptoms were recorded.

Calves treated with coffea-extract showed:

- on first and second day of life less animals with body-temperature below physiological values ( $p < 0.001$  or  $0.1$  resp.),
- during the first period of diarrhoea (between fourth and sixth day) significantly lower tendency of diarrhoea ( $p < 0.1$ ;  $0.001$ ;  $0.005$  resp.),
- after the second period of diarrhoea (around the 9th day of life) a better and quicker recovery and
- a lower tendency of exsiccosis ( $p < 0.05$  on day 10 and 11) as the control-calves.

Besides this the average duration of illness was shorter (4.7 instead of 7 days) and the average number of therapeutical interventions were less (3.1 instead of 4.5) than in control-calves.

2. Within four cattle-herds endemically showing a high rate of diarrhoea in newborn calves the morbidity in a total of 371 animals could be dropped from about 45 % to 10 % by prophylactic administration of one to three s.-c.-injections of 10 ml coffea-praeparata together with one or two million i. U. Vit. A. one time perorally. For prophylactic use two injections of coffea praep. on day 1 and 4 of life proved to be efficient under the given circumstances.

Therapeutically the daily administration of a combination of coffea-extract together with oral drugs containing tannic substances and diet-feed could reduce the mortality in animals with acute disease to about 30 %.

Angesichts erkennbarer Schwierigkeiten der konventionellen Pharmakotherapie von Nutztieren, wie z. B. Erregeresistenzentwicklung und -übertragung, wirtschaftlichen Einbußen durch Wartezeiten und zunehmender Verbraucherskepsis gegenüber kleinsten Rückständen synthetischer Pharmaka (BOEHNCKE, 1988; LINK, 1992; BgVV, 1995), gewinnen Naturheilverfahren vermehrt Bedeutung. Als Bindeglied zwischen der konventionellen Therapie mit isolierten Wirkstoffen und der homöopathischen Therapie mit potenzierten Ganzpflanzenauszügen hat die Phytotherapie in der Humanmedizin verschiedener Länder, insbesondere in Deutschland, China und Indien, einen hervorragenden Platz. In der Veterinärmedizin fristet sie, abgesehen von der volksmedizinischen Anwendung in der südlichen Hemisphäre, bisher ein Schattendasein (RIEDEL-CASPARI, 1993). Dagegen belegen neuere Untersuchungen, daß mit Phytotherapeutika auch in der Veterinärmedizin ein weites Feld von Indikationswirkungsvoll abzudecken ist (RIEDEL-CASPARI, 1996).

Enterale und respiratorische Erkrankungen polyfaktorieller Genese stellen in der Kälberzucht nach wie vor eine der Hauptverlustursachen dar (NAGY et al., 1986; HOFMANN, 1992). Sie werden in der Praxis unter Negierung der genannten Nachteile häufig mit Antibiotika therapiert (DOLL et al., 1995). Angesichts eines Syndroms (newborn calf syndrome, Asphyxia neonatorum), das gekennzeichnet ist durch eine Schwäche des Atmungssystems wie des Herz-Kreislaufsystems, erschien eine prophylaktische und metaphylaktische Anwendung eines Präparates auf der Basis eines speziell zubereiteten Kaffee-Extraktes angezeigt (das Rudolf Steiner, Begründer der Anthroposophie, bereits im Jahre 1921 im Rahmen der Behandlung MKS-erkrankter Rinder empfohlen hatte (KOLISKO, 1926). Auf seinen Anregungen basiert das hier getestete Produkt (Coffea praeparata®, WELEDA AG).

### Material und Methoden

#### Versuchsteil I (Prophylaktischer Einsatz)

Im ersten Teil der Untersuchungen wurde die Wirksamkeit einer zweimaligen subkutanen Injektion von je 10 ml eines 30%igen wäßrigen Coffea arabica Decocts (Coffea praeparata®) am 1. und 3. Lebenstag zur Vorbeuge postnataler Darm- und Atemwegsinfektionen bei hohem natürlichen Injektionsdruck geprüft. Der Versuch erfolgte in einem Großbetrieb mit 2000 Kuhplätzen unter kontrollierten Bedingungen als randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie.

#### Versuchstiere:

Die insgesamt 100 Kälber (Deutsches Schwarzbuntes Niederungsgrind mit unterschiedlichen Anteilen SMR und HF) wurden vom 1. bis zum 10. Lebenstag in Einzelboxen auf Einstreu gehalten. Am 10. Lebenstag erfolgte die Umstallung in eingestreute Gruppenbuchten und am 14. Lebenstag der Verkauf zur Mast oder die Zuteilung zur Zuchtferäsenaufzucht.

Die Kälber erhielten am ersten Lebenstag ca. 6 l Kolostrum ihres Muttertieres, ab dem 2. Lebenstag täglich 6–8 l Mischkolostrum in drei Gaben. Mit der Umstallung am 10. Lebenstag erfolgte die Umstellung auf Milchaustauscher aus Selbsttränkeautomaten sowie die Zufütterung von Kälbermischfutter.

Die Sektionsstatistiken des Betriebes belegen, daß die üblichen Erreger von Kälberkrankheiten im Bestand am Infektionsgeschehen beteiligt sind. So wurden neben enteropathogenen Viren (Rota, Corona), E. coli und Kryptosporidien auch BVD-Virus sowie Pasteurella haemolytica und multocida nachgewiesen.

#### Versuchspräparat und Placebo:

Coffea praeparata ist ein Decoct aus speziell gerösteten Samen von Coffea arabica bestimmter Herkünfte. Aus 330 g der gemahlene Samen (Coffein-Mindestgehalt 1,3 %) wird mit Wasser in einem speziellen Ver-

Tab. 1: **Versuchsgruppen und Tierzahlen, Versuchsteil I**

Gruppe	Behandlung am 1. und 3. Lebenstag	Anzahl Tiere
Versuchsgruppe	Coffea praeparata	50
negative Kontrollgruppe	Placebo (NaCl-Lösung 0,9%) je 10 ml s. c.	50

fahren 1 kg Extrakt hergestellt. Gemäß quantitativer HPLC-Analyse enthielten 100 ml der verwendeten Arzneimittelcharge 300–400 mg Coffein. Als Placebo diente physiologische Kochsalzlösung.

**Behandlungsschema:**

Die Tiere wurden den in Tabelle 1 angegebenen Versuchsgruppen alternierend zugeteilt. Der Versuchszeitraum betrug etwa 3 Monate (Mai bis Juli). Alle Kälber erhielten innerhalb der ersten 6 Lebensstunden und am 3. Lebenstag 10 ml Coffea praeparata® oder das Placebo subkutan injiziert. Aus betriebsorganisatorischen Gründen umfaßte die klinische Beobachtungsperiode nur die ersten 14 Lebenstage.

**Versuchsauswertung:**

Die klinische Untersuchung wurde täglich im Anschluß an die erste Tränke ab 9.30 h durchgeführt. Sie beinhaltete vier klinische Parameter, nämlich Körpertemperatur, Kotkonsistenz, Exsikkosegrad und Atemfrequenz. Jeder Parameter wurde nach dem von KÜHN (1993) beschriebenen und, wie in Tabelle 2 dargestellt, leicht modifizierten Schema beurteilt und dokumentiert. Aus den Einzelbeobachtungen wurde das Kriterium „Krankheitsdauer“ abgeleitet.

Kälber mit Indices über 2 oder Indices von 2 über mehr als 2 Tage wurden einer in dem Betrieb üblichen Therapie unterzogen, die aus der Gabe von Antibiotika (Amfuridon oder Baytril p. o., Terramycin LA und, vor dem Anwendungsverbot, Chloramphenicol parenteral sowie Elektrolyt- und Diätfuttermittelgaben) bestand. Die Art und Häufigkeit der therapeutischen Eingriffe pro Kalb wurde dokumentiert.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Prüfung auf Normalverteilung mit dem Student's T-Test oder dem Chi-Quadrat-Test bei den Indexwerten.

**Versuchsteil II (Prophylaktischer und therapeutischer Einsatz)**

Mit einer Anwendungsbeobachtung sollte unter den Bedingungen mittelgroßer Rinderherden mit endemischem Kälberfrühdurchfall die prophylaktische Wirksamkeit des Kaffeeauszuges in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer und die Kombinationswirkung mit Vitamin A-Gaben untersucht werden. Ein zweiter Aspekt dieser Untersuchungen war die Frage, inwieweit der Coffea-Extrakt in höherer Applikationsfrequenz und in Kombination mit anderen Phytotherapeutika sowie sog. Diättränken, d. h. unter vollständi-

gem Verzicht auf konventionelle Arzneimittel, in den trotz Prophylaxe auftretenden klinischen Fällen wirksam ist.

**Versuchstiere:**

Zur Bearbeitung der beiden Fragestellungen wurden vier größere landwirtschaftliche Betriebe ausgewählt, die in den Jahren 1989 und 1990 durch überdurchschnittlich hohe Morbiditätsraten von 30–75 % und therapieresistente Kälberfrühdurchfälle von 8–15 % der Gesamtgeburten aufgefallen waren. Die entsprechenden Daten für die einzelnen Betriebe sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

**Behandlungsschema:**

Im Versuchszeitraum wurden alle neugeborenen Kälber der vier Versuchsbetriebe prophylaktisch mit einer je nach Betrieb unterschiedlichen Anzahl von subcutanen Injektionen des Kaffeeauszuges (die Anzahl der Injektionen ist in Tab. 3 angegeben) behandelt, wobei die erste Injektion stets am 1. Lebenstag des Kalbes, die weiteren, soweit durchgeführt, am 4. und 7. Lebenstag erfolgten. Eine Zusatzbehandlung in Form einmaliger peroraler Gaben von 1 Million i. E. (Betrieb 1) bzw. 2 Millionen i. E. Vitamin A (Betriebe 3 und 4) wurde unmittelbar nach der Geburt bei allen Kälbern mit Ausnahme der in Betrieb 2 geborenen vorgenommen. In Betrieb 4 mußte wegen der weiterhin relativ hohen Kälberverluste das Prophylaxeschema nach ca. einem Jahr dahingehend geändert werden, daß anstatt einer einmaligen eine zweimalige Coffea-Applikation post natum vorgenommen wurde. Therapiert wurden die trotz Prophylaxe an Durchfall erkrankten Kälber nach den in Tabelle 4 vorgestellten Schemata. Dabei wurde der Coffea-Extrakt in kürzeren Intervallen neben anderen Phytopharmaka als Therapeutikum eingesetzt. Die Behandlung erfolgte stets bis zur Besserung.

**Ergebnisse**

**Versuchsteil I**

An den ersten beiden Lebenstagen weist die placebobehandelte Kontrollgruppe signifikant schlechtere Indexwerte für die Körpertemperatur auf als die Vergleichsgruppe ( $p < 0,001$  und  $0,01$  für den 1. bzw. 2. Lebenstag, Indexwerte

Tab. 2: **Bewertungsschema für die klinischen Parameter (Versuchsteil I)**

Indexpunkte	Symptomatik
<b>Körpertemperatur (in °C)</b>	
3	< 38,0
2	38,1–38,4
1	38,5–39,7
2	39,8–40,6
3	> 40,6
<b>Kotkonsistenz</b>	
1	pastös
2	schleimig
3	dünnflüssig
<b>Exsikkosegrad</b>	
1	keine oder leichte Harnverminderung
2	Hautturgor vermindert, Augen eingefallen, kaum Harn, Depression, Standvermögen erhalten
3	Hautturgor stark vermindert, Augen tief eingefallen, kaltes Flotzmaul, kein Standvermögen
<b>Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute)</b>	
3	< 25
2	25–30
1	31–60
2	61–100
3	> 100
<b>Krankheitsdauer (Anzahl Tage, die ein Kalb „krank“ war)</b>	
1	1 Prüfparameter mit 3 Indexpunkten oder 2 oder mehr Prüfparameter mit 2 Indexpunkten oder 1 Prüfparameter mit 2 Indexpunkten an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen

nicht dargestellt). Diese Indexunterschiede ergeben sich aus einer am ersten Lebenstag um fast  $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , am zweiten Lebenstag etwa  $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  höheren mittleren Körpertemperatur der Coffea-behandelten Kälber (Abb. 1), nicht jedoch aufgrund höherer Körpertemperaturen einzelner Tiere als Folge viraler Frühinfektionen. Die Coffea-behandelten Kälber haben offensichtlich geringere Schwierigkeiten, ihre Körpertemperatur post natum durch einen schneller adaptierten Energiestoffwechsel zu regulieren. Wie den Indexwerten für die Kotkonsistenz (Abb. 2) zu entnehmen ist, zeigen sich in der placebo-behandelten Kontrollgruppe um den 4./5. Lebenstag herum erste Durchfallssymptome. Dagegen fehlen derartige Symptome in der Coffea-Gruppe zu diesem Zeitpunkt fast vollständig. Die Indexunterschiede sind am 5. und 6. Lebenstag mit  $p < 0,001$  bzw.  $0,01$  statistisch abgesichert. Das Durchfallgeschehen nimmt nach dem 6. Lebenstag in beiden Kälbergruppen deutlich zu und kulminiert am 9. Lebenstag. Die mit Coffea behandelten Kälber weisen anschließend jedoch eine schnellere Normalisierung ihrer Kotkonsistenz auf als die

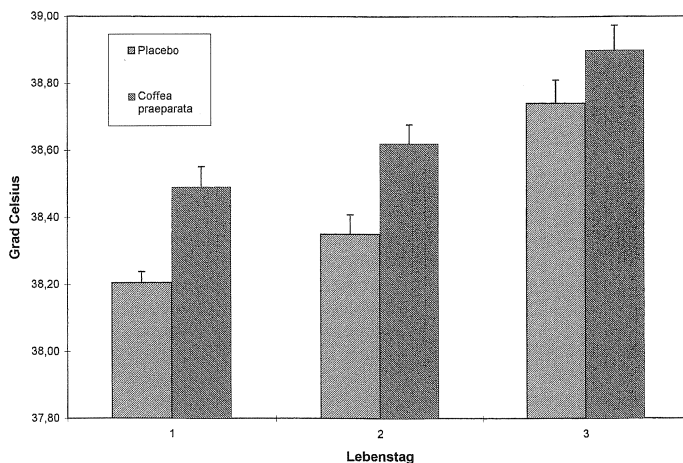


Abb. 1: **Versuchsteil I, Mittlere Körpertemperatur und Standardfehler der Versuchskälber an den ersten drei Lebenstagen (A: placebobehandelte Kontrollgruppe, n = 50; B: Coffea-behandelte Verumgruppe, n = 50)**

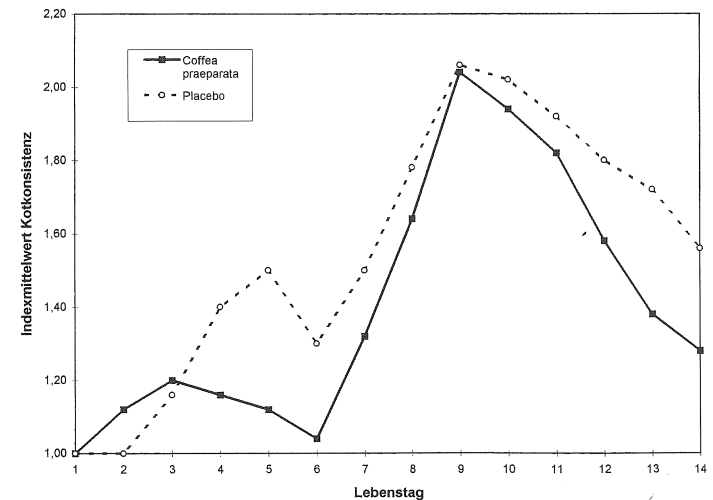


Abb. 2: **Versuchsteil I, Kotkonsistenz, Indexmittelwerte (s. Tab. 2) vom 1. bis 14. Lebenstag (A: placebobehandelte Kontrollgruppe, n = 50; B: Coffea-behandelte Verumgruppe, n = 50)**

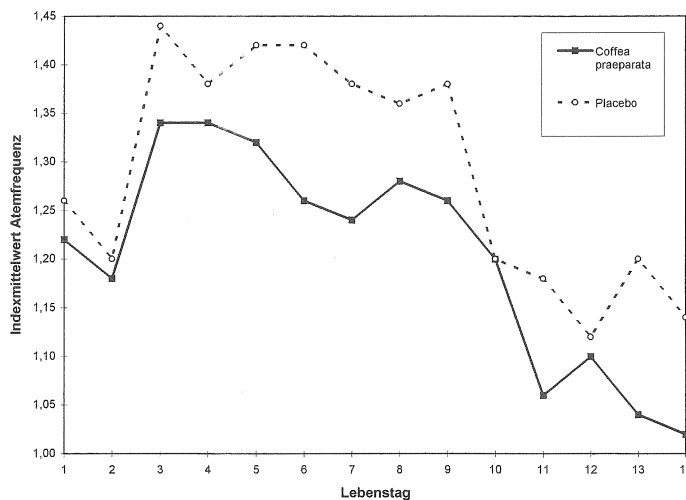
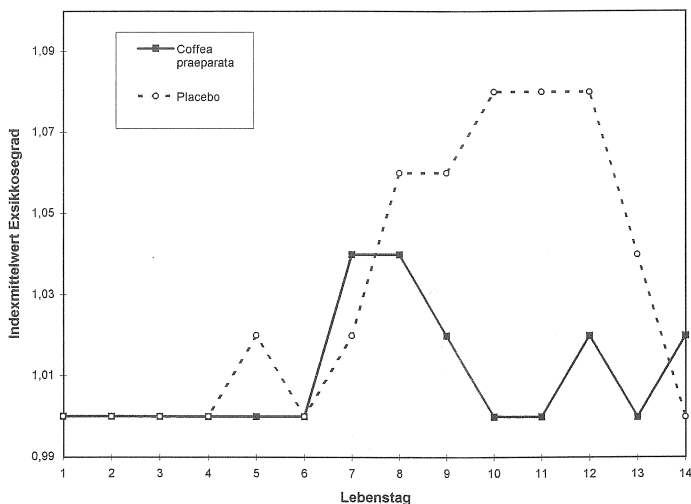


Abb. 3: Versuchsteil I, Exsikkosegrad, Indexmittelwerte (s. Tab. 2) vom 1. bis 14. Lebenstag (A: placebobehandelte Kontrollgruppe, n = 50; B: Coffea-behandelte Verumgruppe, n = 50)

Abb. 4: Versuchsteil I, Atemfrequenz, Indexmittelwerte (s. Tab. 2) vom 1. bis 14. Lebenstag (A: placebobehandelte Kontrollgruppe, n = 50; B: Coffea-behandelte Verumgruppe, n = 50)

Kontrolltiere, so daß sich die Indexwerte am 12., 13. und 14. Lebenstag mit  $p < 0,05$ ,  $0,001$  bzw.  $0,01$  abermals signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden.

Die beiden Gaben von Coffea am 1. und 3. Lebenstag reichen aus, um frühe Durchfälle zu unterbinden. Danach entwickelt sich jedoch das bestandstypische Durchfallgeschehen etwa 2 Tage nach der letzten Behandlung in beiden Gruppen ungehindert, möglicherweise infolge des nachlassenden Stimulus der Coffea-Injektionen. Andererseits scheinen die zwei Coffea-Injektionen post natum Langzeiteffekte zu induzieren, die das Abklingen des Durchfalls beschleunigen. Für den gesamten Beobachtungszeitraum sind die Gruppenunterschiede mit  $p < 0,001$  abgesichert.

Die Exsikkose zeigt deutlicher als die Kotkonsistenz die Intensität des Durchfallgeschehens an. Wie in Abb. 3 dargestellt, ist die Exsikkose in der placebobehandelten Kontrollgruppe ausgeprägter. Entsprechende Symptome konnten vom 5. bis zum 13. Lebenstag mit einem Kulminationspunkt um den 11. Tag herum vermerkt werden. Insgesamt zeigten 19 (38 %) der 50 placebo-behandelten Kälber Anzeichen einer Exsikkose, dagegen nur 6 (12 %) der 50 mit dem Testpräparat behandelten Tiere. Die Gruppenunterschiede sind am 10. und 11. Lebenstag mit  $p < 0,05$  statistisch abgesichert.

Da durch die versuchsbedingte intensive Beobachtung und Betreuung der Kälber gravierende Krankheitszustände rechtzeitig erkannt wurden, konnte die im Bestand übliche Medikation frühzeitig und mit entsprechendem Erfolg eingesetzt werden. Eine so deutliche Differenzierung der Gruppen wie beim Durchfallgeschehen ist deshalb wegen der relativ geringen Anzahl exsikkotischer Kälber nicht gegeben.

Mit der zweimaligen Anwendung von Coffea praeparata® unmittelbar post natum und am dritten Tag sind tendenzielle Auswirkungen auf die Atemfrequenz festzustellen (Abb. 4). Zwischen dem 3. und 9. Lebenstag deutet sich auf hohem Niveau eine niedrigere Atemfrequenz bei den mit Coffea behandelten Kälbern an ( $p < 0,1$  am 6. Lebenstag), die sich bei den Coffea-behandelten Tieren ab dem 10. Lebenstag jedoch schneller optimalen Werten nähert ( $p < 0,025$  und  $0,05$  am 13. und 14. Lebenstag). Ohne die sonst in dieser Versuchsmethode übliche gleichzeitige Erfassung der Lungengeräusche ist dieser Parameter nicht unmittelbar Atemwegserkrankungen zuzuordnen, son-

dern Ausdruck einer allgemeinen Belastungssituation.

Der insgesamt günstigere Gesundheitsstatus der Coffea-behandelten Kälber zeigt sich in der um mehr als 2 Tage geringeren Krankheitsdauer während des 14tägigen Beobachtungszeitraums (4,7 vs. 7,0 Tage pro Kalb,  $p < 0,001$ ) und dem signifikant geringeren Einsatz von Therapeutika (3,14 vs. 4,5 Behandlungstage pro Kalb,  $p < 0,01$ ).

Unter den in diesem Versuch gegebenen Bedingungen erweist sich also die zweimalige prophylaktische Applikation eines Auszuges aus Coffea arabica tosta beim Kalb zur Verringerung von Frühdurchfällen als wirksam. Unter dem unmittelbaren Stimulus des Medikaments ergeben sich post natum um ca.  $0,2$  °C höhere Körpertemperaturen, was auf eine raschere Adaptation des Energiestoffwechsels hindeutet. In der Folge ist eine deutlich verminderte Neigung zu Durchfällen zu verzeichnen. Auf bemerkenswerte Spätwirkungen deuten die geringere Exsikkose, die deutlich raschere Genesung an Durchfall erkrankter Kälber und die raschere Normalisierung der Atemfrequenz eine Woche nach der letzten Gabe des Präparates hin. Insgesamt verringern sich der Einsatz von Antiinfektiva und die durchschnittliche Krankheitsdauer um jeweils etwa ein Drittel. Angesichts des in diesem Betrieb erst um den 9. Lebenstag kulminierenden Durchfallgeschehens ist möglicherweise die nur zweimalige Applikation des Medikaments direkt nach der Geburt und am dritten Lebenstag unzureichend.

#### Versuchsteil II

##### Prophylaxe:

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, konnte die Morbidität in den Beständen unter der kombinierten Gabe von Coffea praeparata® und Vitamin A von durchschnittlich 45 % in den Jahren 1989/90 auf rund 10 % in den Jahren 1990–1991/92 gesenkt werden.

Alle weiteren Aussagen zur prophylaktischen Wirksamkeit von Coffea praeparata können aus verschiedenen Gründen nur unter Vorbehalt gemacht werden. So war unter den Bedingungen einer tierärztlichen Praxis und dem gegebenen hohen Erkrankungsrisiko keine negative Kontrollgruppe vertretbar, die eindeutigen Aufschluß über die epidemiologische Entwicklung in den Beständen hätte geben können. Eine positive Kontrollgruppe scheiterte am Fehlen einer allgemein akzeptierten Methode

zur Prophylaxe von Durchfällen. Auch die nicht quantifizierbaren Unterschiede des Infektionsdrucks machen einen direkten Vergleich der einzelnen Herden problematisch.

Basierend auf langjährigen praktischen Erfahrungen und der Kenntnis des Krankheitsgeschehens in diesem Praxisgebiet kann jedoch eine weitgehende Vergleichbarkeit der Betriebe postuliert werden. So zeigt der Vergleich der Betriebe 1 und 3, daß eine dreimalige prophylaktische Anwendung des Coffea-Extraktes gegenüber einer zweimaligen offensichtlich keine wesentlichen Vorteile erbringt. Dabei muß betont werden, daß diese Aussage nur für die in diesen Betrieben geltenden ätiologischen Bedingungen, mit um den 4. Lebenstag einsetzenden Frühdurchfällen, zutrifft und bei protrahiertem Durchfallbeginn möglicherweise anders zu bewerten wäre. Eine einmalige Gabe des Kaffee-Extraktes scheint dagegen für eine effektive Prophylaxe nicht auszureichen, da in Betrieb 4 anfangs (4 a) unter der einmaligen Behandlung zwar die Morbidität deutlich zurückging, die Anzahl therapierbarer Kälber trotz des umfangreichen Therapieprogramms jedoch nicht in gewünschtem Umfang reduziert werden konnte. Erst nach der Umstellung auf zweimalige Coffea-Injektionen wurde ein befriedigender Erfolg erzielt. Ob eine allgemeine Stabilisierung des Wirt-Erreger-Gleichgewichts im Verlauf der Untersuchungen gerade in dieser unter dem vergleichsweise stärksten Infektionsdruck leidenden Herde zu der positiven Entwicklung beigetragen hat, kann aus den bereits genannten Gründen nicht eindeutig geklärt werden.

Der Vergleich von Betrieb 1 und 2 deutet an, daß die zusätzliche Vitamin-A-Gabe sich in einer um etwa 5 % niedrigeren Morbidität bemerkbar macht.

##### Therapie:

Die Mortalitätsraten (Tab. 3) lagen, selbst mit einer ausschließlich auf sog. biologischen Heilmitteln basierenden Therapie (bis auf Betrieb 4 a) deutlich unter der für Deutschland als Mittelwert anzusehenden 5 %-Grenze.

Die Therapie mit biologischen Mitteln, basierend auf täglichen Coffea-Gaben sowie der Verabreichung von gerbstoffhaltigen Pflanzenextrakten per os in Kombination mit Elektrolyten und Flüssigkeit erbringt Heilungserfolge von über 80 % (Tab. 4).

Tab. 3. Ergebnisse des prophylaktischen Einsatzes von Coffea praeparata® in Rinderbeständen mit endemischem Kälberdurchfall (Versuchsteil II)

Betrieb Nr.	Behandlung		Anzahl Kälber		erkrankte Kälber			
	Coffea	Vit. A	89/90 n	90/91 n	therapierbar 89/90 %	therapierbar 90/91 %	Verluste 89/90 %	Verluste 90/91 %
1	3×	ja	60	55	20	7	10	2
2	3×	nein	55	58	27	12	8	2
3	2×	ja	70	160	30	6	10	2
4a	1×	ja	45	48	60	8	15	4
4b	2×	ja		50		10		0
Gesamt			230	371	33	8	10	2

Tab. 4. Biologische Therapie bei klinischen Kälberfrühdurchfällen; Behandlungsschema und -erfolge

Betrieb Nr.	Coffea praep.	Ruhrex <sup>1)</sup>	Kamillen-tee	Diät-tränke <sup>2)</sup>	E.lyt-subst.	erkr./geheil. Kälber (n <sup>3)</sup>
1	2×10 mL pro Tag s.c.	3×15 mL pro Tag p.o.	100mL pro Tag	nein	nein	5/4
2	1×10 mL pro Tag s.c.	3×15 mL pro Tag p.o.	100 mL pro Tag	ca. 5L	nein	8/7
3	1×10 mL pro Tag s.c.	3×15 mL pro Tag p.o.	100 mL pro Tag	ca. 5 L	nein	13/10
4a	1×10 mL pro Tag s.c.	3×15 mL pro Tag p.o.	100 mL pro Tag	ca. 5 L	ja	6/4
4b	1×10 mL pro Tag s.c.	nein	nein	ca. 5 L	nein	5/5

1) Ruhrex® (Eichenrindenextrakt, Gerbsäure und Cassia-Zimtöl, Fa. Schaette)

2) PlantaFerm K (enthält u. a. E-Lyte, Bicarbonat, Glukose, Molkenpulver, Milchsäurebakterien, Bentonit, Formiat), Fa. PlantaVet

3) Anzahl klinisch erkrankter/geheilte Kälber

## Diskussion

Beide Versuchsteile belegen, daß mit dem speziell zubereiteten Decoct von Semen Coffeae arabicae tostae (Coffea praeparata®) sowohl unter den Betreuungs- und Infektionsbedingungen eines Großbetriebes als auch in Herden mittlerer Größe Prophylaxe- bzw. Therapieerfolge bei Kälberfrühdurchfällen erzielbar sind. Daten über die bei „konventioneller“ Behandlung mit Antibiotika, Styptika und Spasmolytika erreichbaren Behandlungserfolge liegen nicht vor. Welche Raten die bisher vor allem unter klinischen Bedingungen mit gutem Erfolg eingesetzte Elektrolyt-Substitution unter Fortsetzung der Milchtränke (DOLL et al., 1995) in der Praxis erbringt, bleibt abzuwarten.

Als eine der Hauptursachen für die Pathogenese der peri- und postnatalen Kälbererkrankungen werden die Auswirkungen der geburtsbedingten Atemdepression diskutiert, auch als Asphyxia neonatorum oder newborn calf syndrome bezeichnet (EIGENMANN et al., 1983), die sich vorwiegend durch eine hypoxie-/hyperkapnie-bedingte Reflexzonenschädigung und dadurch verursachte mangelhafte Kolostrumaufnahme und Immunglobulinabsorption äußern (ZAREMBA und GRUNERT, 1986). Das Erscheinungsbild dieser Kälber post natum ist geprägt von fehlender Sinneswachheit, flacher Atmung und einer Dysfunktion des Herzkreislaufsystems, die den Beginn physiologischer Stoffwechselforgänge, die Überwindung der geburtsbedingten Streßsituation und den Aufbau eines ausreichenden Infektionsschutzes behindern (IMMLER, 1991; KERN, 1993). In den von R. STEINER (1924) verwendeten Termini gesprochen, leiden diese Kälber an einer Desintegration der Organisationsbereiche Nerven/Sinnespol und Stoffwechsel/Gliedmaßenpol. Als therapeutischen Ansatz nannte Steiner die Stärkung des zwischen ihnen vermittelnden Rhythmischen Systems (Herz/Kreislauf-/Atmungssystems). Dazu erschien ihm in besonderer Weise die Kaffee Frucht geeignet, deren spezielle Zubereitung als Coffea praeparata®, gekennzeichnet durch ein spezifisches Röst- und Extraktionsverfahren, er grundsätzlich bei allen Tierkrankheiten mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens empfahl (SPIESS, 1938). Der Coffea-Extrakt wurde mit Erfolg im Rahmen der Behandlung der Maul- und Klauenseuche (ECKSTEIN, 1938) und der Hundestaupe eingesetzt (WERR, ohne Jahresangabe).

Naturwissenschaftlich ergeben sich eine Reihe von Hinweisen, wie die in den beiden Versuchsteilen beobachtete Wirkung des Kaffeeauszugs zu-

mindest punktuell zu erklären ist. Coffein gilt als Hauptwirkstoff des Kaffees. Es ist in den grünen „Bohnen“ zu durchschnittlich 1,16 % (0,58–1,7 %) enthalten (HÄNSEL und HÖLZL, 1996) und gehört, wie Theophyllin und Theobromin, zu den Methylxanthinen. Diese Purinderivate, vor allem das aus dem Tee stammende Theophyllin, werden seit geraumer Zeit in der Pädiatrie zur Linderung schwergeburtsbedingter Ausfallerscheinungen, insbesondere der Apnoe frühgeborener Säuglinge, eingesetzt. Neuere Erkenntnisse zeigen, daß dem Coffein aufgrund der besonderen Stoffwechselstitution beim Neugeborenen gegenüber anderen Methylxanthinen der Vorzug zu geben ist, da es sich durch höhere Persistenz, größere therapeutische Breite und schnelleren Wirkungseintritt auszeichnet (BAIRAM et al., 1987; MIETHKE und ALBRECHT, 1992). Ursache ist eine im juvenilen Organismus unterschiedliche Metabolisierung der Methylxanthine (BENOWITZ, 1990; TIMSON, 1977), die unter anderem zu Coffein-Halbwertzeiten von ca. 100 Stunden gegenüber 4 bis 6 Stunden im adulten Organismus beiträgt (GOODMAN GILMAN et al., 1980). Dagegen unterscheiden sich die Stoffwechselforgänge für Methylxanthine zwischen verschiedenen Säugetierspezies nicht (TIMSON, 1977), so daß von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Ergebnisse auch auf Rinder ausgegangen werden kann.

Coffein ist pharmakologisch als Analeptikum anzusehen, das durch seine Wirkungen auf die Hormonausschüttung der Nebennieren, den Energiestoffwechsel und das ZNS (GOODMAN GILMAN et al., 1980) für die besondere Problematik des neugeborenen Kalbes als Adaptogen besonders geeignet erscheint. Die Wirkung des Coffeins wie auch der übrigen Methylxanthine beruht nach derzeitiger Auffassung zellulär auf einem Adenosin antagonismus. Die kompetitive Hemmung am Adenosinrezeptor führt intrazellulär zu einem Anstieg der Calciumkonzentration und zu einer Hemmung der Phosphodiesterase. Verbunden ist damit ein Anstieg des cAMP, aus dem wiederum eine Reihe von Wirkungen resultieren, die denen der beta-Sympathomimetika gleichen. Beobachtet werden je nach Dosierung eine Stimulation der Großhirnrinde, des Atem- und Vasomotorenzentrums, der Herzfunktion sowie eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von Katecholaminen bei gleichzeitiger Hemmung der Einlagerung in Nicht-Nervengewebe. Die Insulinausschüttung wird stimuliert, Glykolyse, Lipolyse, Sauerstoffverbrauch und damit der Grundumsatz gesteigert.

Infektionsrelevante Vorgänge beeinflussen die Methylxanthine, indem sie z. B. die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen verhindern (GOODMAN GILMAN et al., 1980) oder die zytokin-induzierte Bildung von C-reaktivem Protein stimulieren (GANPATHI et al., 1990). Angesichts der Komplexität des Immunsystems und seiner Vernetzung mit zahlreichen anderen Vorgängen im Organismus kann es sich bei diesen Ergebnissen jedoch nur um Schlaglichter auf das gesamte Infektionsabwehrgeschehen handeln.

Erstaunlich ist auf den ersten Blick die Diskrepanz zwischen den in der Humanmedizin für das reine Coffein angegebenen Dosierungen und den relativ geringen Coffeinemengen, die mit Coffea praeparata verabreicht werden. Die eingesetzte Menge des speziell gerösteten Kaffee-pulvers zur Herstellung von Coffea praeparata beträgt 30 g/100 ml. In der Human-Pädiatrie werden bei Apnoe-Anfällen kleiner Frühgeborener (unter ständiger Kontrolle der Serumkonzentrationen) initial 10 mg Coffein/kg und als Erhaltungsdosis 2,5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt (MIETHKE und ALBRECHT, 1992). Umgerechnet auf ein Kalb wären dies (ohne Berücksichtigung des unterschiedlichen metabolischen Körpergewichts) 400 mg bzw. 100 mg. Mit 10 ml Coffea praeparata bekommt ein Kalb nur 40 mg Coffein, was ungefähr der minimalen für einen Erwachsenen mit 50 bis 200 mg angegebenen Dosis zur Anregung des ZNS entspricht (MUTSCHLER, 1986), nicht jedoch zur Stimulation des Atem- und Vasomotorenzentrums ausreichen dürfte.

Die Diskrepanz zwischen den humanmedizinisch üblichen Coffein-Dosierungen und den mit dem Kaffee-Gesamtextrakt erzielbaren Ergebnissen lassen mehrere Vermutungen zu. Zum einen könnte die praxisübliche Dosierung von Coffea praeparata suboptimal sein. Die Ergebnisse des zweiten Versuchsteils deuten an, daß dies nicht der Fall ist, da eine dreimalige gegenüber einer zweimaligen Gabe des Coffea-Extraktes keine besseren Prophylaxeergebnisse erbrachte. Zum anderen könnte die Dosis bei den nur subklinisch geschädigten Versuchskälbern als Stimulus ausreichend sein, während sie zu therapeutischen Zwecken erhöht werden muß, wie dies in den Behandlungsversuchen des zweiten Versuchsteils geschehen ist. Und zum Dritten könnte die Wirkung des getesteten Medikaments nicht allein auf dem Coffein beruhen, sondern ebenfalls auf Begleitstoffen aus der Droge.

Die letzte Hypothese wird durch einen Versuch erhärtet, der unmittelbar im Anschluß an den ersten Versuchsteil mit einer Gruppe von 17 Kälbern und einer reinen Coffein-Lösung durchgeführt wurde. Die Kälber erhielten am 1. und 3. Lebenstag jeweils 75 mg Coffein-Anhydrid subkutan injiziert, d. h. etwa das Doppelte der mit Coffea praeparata applizierten Coffein-Menge. Unter der Coffein-Behandlung ergaben sich ebenfalls positive Tendenzen in den Indexwerten für Durchfallintensität, Exsikko-

se und Atmung. Die mittlere Krankheitsdauer im Beobachtungszeitraum verringerte sich jedoch nur auf 5,59 Tage gegenüber 4,68 Tagen der Coffea-behandelten Kälber und 7,0 Tagen der negativen Kontrollgruppe (PONEPAL, 1994, unveröffentlichte Daten).

Welche Faktoren des Gesamtextraktes für die verbesserte Wirkung verantwortlich sind, läßt sich momentan nur vermuten. So wird Trigonellin (Nicotinsäure-N-methylbetain), das immerhin in Konzentrationen von mehr als 1 % in der Droge enthalten ist, in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Erhitzung in eine Vorstufe des Niacins umgewandelt und bekommt dadurch Vitamincharakter (MAIER, 1983). Während des Röstvorgangs entsteht zudem Caffeoylchinasäure (MAIER, 1983), eine Verbindung von Chlorogensäure und Coffein, deren pharmakologische Wertigkeit gegenüber reinem Coffein bisher nicht eingehender untersucht ist. Zur besseren Wirkung des Gesamtextraktes könnte auch die Chlorogensäure direkt beitragen, da ihr eine Anregung der Magensaftsekretion zugeschrieben wird. Die appetitanregende Wirkung wird durch die beim Rösten entstehenden Produkte verstärkt (BRAUN und FROHNE, 1987), wobei unklar ist, ob dies nur bei oraler Aufnahme der Fall ist.

Die Bedeutung der Störungen des Allgemeinbefindens für den Verlauf von Infektionskrankheiten wird möglicherweise unterschätzt. Inappetenz und Anorexie sind häufige Begleitsymptome infektiöser Erkrankungen, so daß der Anregung der Magensaftproduktion und damit des Appetits eine große Bedeutung für die Genesung zukommen kann. Das Immunsystem ist eng vernetzt mit neuralen Messenger-Substanzen, die in Struktur und Wirkung Cytokinen sehr ähnlich oder identisch sind und damit In-

fectionsabwehrvorgänge steuern können. Die Aktivität des Gehirns, in diesem Fall der Großhirnrinde, ist also für das gesamte Abwehrgeschehen von erheblicher Bedeutung. Durch die kombinierte Beeinflussung des neuro-hormonalen, cardio-vasculären und gastro-enzymatischen Systems sowie des Immunsystems scheinen Coffea-Auszüge somit für den prophylaktischen und metaphylaktischen Einsatz sowie für die Unterstützung der Therapie von Infektionskrankheiten auch aus pharmakologischer Sicht prädestiniert.

#### Literaturverzeichnis

BAIRAM, A., M.-J. BOUTROY, Y. BADONNEL, P. VERT (1987): Theophylline versus caffeine: Comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the pre-term infant. *J. Pediatr.* **110**, 636–639. – BENOWITZ, N. L. (1990): Clinical pharmacology of caffeine. *Ann. Rec. Med.* **1990**, 277–288. – BOEHNCKE, E. (1985): Probleme der modernen Tierproduktion. In: H. VOGTMANN (Hrsg.) *Ökologischer Landbau, Landwirtschaft mit Zukunft*. Stuttgart. – BRAUN, H., und D. FROHNE (1987): Heilpflanzen-Lexikon für Ärzte und Apotheker. Stuttgart. – BUNDESINSTITUT für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin BgVV (1995): Resistenzentwicklung veterinärmedizinisch bedeutsamer bakterieller Erreger – Auswertung 1992. BgVV-Heft 02/1995, Berlin. – DOLL, K., P. WEIRATHER und H.-M. KÜCHLE (1995): Kälberdurchfall als Bestandsproblem: Betriebsinterne Faktoren und häufige Behandlungsfehler. *Prakt. Tierarzt* **11**, 995–1004. – EIGENMANN, K., E. GRUNERT und K. LUETGEBRUNE (1983): Die Asphyxie des Kalbes. *Prakt. Tierarzt* **64**, 603–611. – GANAPATHI, M. K., A. MACKIEWICZ, D. SAMOLS, A. BRABENEC, I. KUSHNER, D. SCHULTZ und S. HU (1990): Induction of C-reactive proteins by cytokines in human hepatoma cell lines is potentiated by caffeine. *Biochem. J.* **269**, 41–46. – GOODMAN GILMAN, A., A. L. S. GOODMAN und A. GILMAN (1980): *The pharmacological basis of therapeutics* (6. Aufl.). New York, Toronto, London. – HÄNSEL, R., und J. HÖLZL (Hrsg.) (1996): *Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie*. Berlin u. a. O. – HOFMANN, W. (1992): *Rinderkrankheiten*. Band 1, Stuttgart 1992. – IMMLER, A. (1991): Der Einfluß der Asphyxie auf verschiedene Abwehrparameter beim Kalb

in den ersten 14 Lebenstagen. *Diss. Med. vet.*, Berlin. – KERN, A. (1993): Der Einfluß des Blut-pH-Wertes post natum auf phagozytäre Abwehrparameter und den Kohlenhydratstoffwechsel beim Kalb in den ersten 14 Lebenstagen. *Diss. Med. vet.*, Berlin. – KOLSKO, L. (1926): Aus dem biologischen Institut am Goetheanum. *Gaa Sophia* **1**, 114–122. Dornach. – KÜHN, T. (1993): Untersuchungen zur Paramunisierung bei neugeborenen Kälbern mittels eines nichtmikrobiellen Induktors. *Diss. Med. Vet.*, Leipzig. – LINK, M. (1991): *Veterinary Medicine in Alternative Animal Husbandry*. In: E. BOEHNCKE, V. MOKENTHIN (eds.): *Proceedings of the International Conference on Alternatives in Animal Husbandry*. Witzzenhausen. – MAIER, H. G. (1983): *Chemie und Technologie des Kaffees*. *Lebensmittelchem. Gerichl. Chem.* **37**, 25–29. – MIETHKE, T., und K. ALBRECHT (1992): Coffein gegen Apnoeanfälle bei Neugeborenen. *Pharmaz. Zeitung* **137**, 30–32. – MUTSCHLER, E. (1986): Arzneimittelwirkungen. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie* (5. Aufl.). Stuttgart. – NAGY, B., L. CSONTOS, V. PALFI, G. NAGY und M. BOZSO (1986): Polyätiologische diagnostische Erfahrungen bei Kälberdurchfällen im ersten Lebensmonat. *Wien. Tierärztl. Mschr.* **73**, 181–184. – RIEDEL-CASPARI, G. (1993): *Phytotherapie – Quo vadis?* *Prakt. Tierarzt* **74**, 531–533. – RIEDEL-CASPARI, G. (1996): *Phytotherapeutische und diätetische Ansätze zur Prophylaxe und Therapie von Rinderkrankheiten*. In: *Aktuelle Beiträge zur Fütterung, Haltung und Gesundheit von Rindern*. Frankfurt (Main), ISBN Nr. 3-7690-05336-8. – SPIESS, W. (1938): *Die Entwicklung unserer Arbeit auf dem veterinärmedizinischen Gebiet*. Memorandum, WELEDA AG, Schwäbisch Gmünd. – STEINER, R. (1924): *Geisteswissenschaftliche Grundlagen zum Gedeihen der Landwirtschaft*. Dornach/Schweiz, 1963, S. 197–198. – TIMSON, J. (1977): *Caffeine*. Amsterdam. – WAGNER, H., und M. WIESENAUER (1995): *Phytotherapie: Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika*. Stuttgart, Jena, New York. – WERR, J. (o. A.): Zur Behandlung der Hundestaupe. *Die Drei* **3** /10, 761–773. – ZAREMBA, W., und E. GRUNERT (1986): Zur Asphyxie des Kalbes. *Prakt. Tierarzt* **67**, *Coll. Veterinarium* **16**, 17–24.

#### Anschrift der Verfasser:

Dr. Viola PONEPAL, Im Dorfe 23, D-99439 Ottmannshausen.