

Literaturübersicht über den Wissensstand und den Einsatz eines Immunmodulators (Baypamun[®], Fa. Bayer Vital GmbH) beim Pferd

Frauke Glitz

Tierärztliche Praxis Willendorf, Österreich

Zusammenfassung

Die Stimulation der körpereigenen, erregerunspezifischen Abwehrkräfte durch die medikamentelle Paramunisierung eröffnet neue Möglichkeiten in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten bei Haustieren. In den letzten Jahren wurden durch experimentelle Untersuchungen viele Wirkungen der biologisch hergestellten Immunmodulatoren auf Pocken- und Parapockenvirusbasis nachgewiesen. Eine Überprüfung erfolgte beim Pferd für verschiedene Indikationen in klinischen Studien. Dabei zeigt die vorliegende Literatur, dass vor allem der prophylaktische Einsatz in Stresssituationen (z. B. Transport), bei Immunschwäche (z. B. neugeborene Fohlen) oder bei erhöhtem Infektionsdruck (z. B. Zukaufsfohlen) wirksam ist. Zudem werden Immunmodulatoren auch als begleitende Therapie (Metaphylaxe) bei bestehenden Infektionserkrankungen (z. B. Herpesvirusinfektionen) eingesetzt.

Schlüsselwörter: Immunmodulatoren, Baypamun[®], Typhlocolitis, Paramunisierung, Immunologie

Effects and indications regarding use of immunomodulator (Baypamun[®], Bayer Vital GmbH) in horses: an overview of literature

The stimulation of endogenous, non-antigen-related defense mechanisms by pox- and parapoxvirus-based immunomodulators opens up new possibilities for the control of infectious diseases in domestic animals. Several in vitro and in vivo studies, as well as controlled clinical trials and studies under field conditions in the literature, have shown the efficacy in target animals such as cattle, pigs, dogs, cats, and horses. Prophylactic and metaphylactic treatments with immunomodulators significantly reduced the incidence of infections in stressful situations (e.g. crowding, transport) or in immunodeficient animals such as newborn foals. Beneficial effects are even observed when an immunomodulator is applied for the additional treatment of manifest infectious diseases, e.g. equine herpesvirus infection.

Keywords: immunomodulators, Baypamune[®], colitis, immunology

Einleitung

In den letzten drei Jahrzehnten wurden zahlreiche Untersuchungen über die Möglichkeiten der Paramunisierung bei Tieren durch Immunmodulatoren auf Pocken- und Parapockenvirusbasis durchgeführt (Begriffserklärungen siehe Abb. 1). Dabei haben die Ergebnisse der experimentellen und klinischen Forschung zu neuen Einblicken in die Funktionsweise des phylogenetisch älteren, antigenunspezifischen, auch paraspezifisch genannten Immunsystems geführt. Immunmodulatoren nehmen Einfluss auf wichtige Bestandteile des antigenunspezifischen Abwehrsystems. So können sie beispielsweise eine Lymphozytenproliferation, die Erhöhung der Phagozytoseaktivität, eine Aktivierung der "Natürlichen Killer" (NK)-Zellen und die Bildung bzw. Freisetzung von Zytokinen wie Interferon- α - und - γ , Interleukinen, die Steigerung der "Kolonien-Stimulierenden Aktivität" (CSA) sowie die Freisetzung von Tumornekrosefaktor (TNF) (Büttner und Mayr 1986; Büttner 1993; Strube et al. 1994; Mayr und Mayr 1995) bewirken.

Aufgrund dieser Fähigkeiten wurden die Präparate bei verschiedenen Indikationen beim Pferd einerseits zur therapeuti-

schen Behandlung bei bereits vorliegenden Erkrankungen, andererseits zur Prophylaxe in Situationen der erhöhten Beanspruchung der Infektionsabwehr bzw. unter Bedingungen der Immunsuppression/Immunschwäche getestet. Jüngere Forschungsergebnisse gaben nun Anlass zur neuen Formulierung des Präparates Baypamun[®]. Dies wird zum Anlass genommen, im folgenden den Forschungsstand und die Erfahrungen zum Einsatz von Immunmodulatoren aus Pocken- und Parapockenviren in der Pferdemedizin zusammenzufassen.

Literaturübersicht

Klinische Studien

Prophylaxe bei Saugfohlen

Eine Häufung der Erkrankungs- und Todesfälle von Fohlen ist in der Zeit nach der Geburt bis zum 12. Lebensstag gegeben (Bostedt und Thein 1990). Neben Missbildungen, Stoffwechselstörungen und Geburtsverletzungen haben Infektionskrankheiten einen großen Anteil an Erkrankungsfällen und

Verlustraten. Prädisponierend wirkt sich dabei aus, dass neugeborene Fohlen noch keinen quantitativ ausreichenden antigenspezifischen Immunschutz besitzen, sondern auf eine ausreichende Versorgung durch die maternalen Antikörper aus dem Kolostrum der Muttertiere angewiesen sind (Thein et al. 1989). Aus diesem Grund wurden die Möglichkeiten der Stimulierung der antigenunspezifischen Abwehrmechanismen durch Paramunisierung neonater Fohlen getestet. Die Ergebnisse von zwei klinischen Felduntersuchungen (Thein et al. 1980) und einer Doppelblindstudie (Engberg et al. 1994) zeigen, dass eine Paramunisierung (direkt post natum) die für diese Lebensphase häufig auftretenden respiratorischen Erkrankungen deutlich minimieren kann (Senkung der Morbiditätsraten). Der Schutz ist von begrenzter Dauer und sollte deshalb vor allem in Problembeständen mit erhöhtem Infektionsdruck oder bei mangelnder Kolostrumversorgung/ –qualität nach spätestens 14 Tagen wiederholt werden (Thein und Hechler 1983). Die Paramunisierung neonater Fohlen wird von einigen Autoren (Bostedt und Thein 1990; Thein und Essich 1993) statt der häufig praktizierten einmaligen "Fohlenimpfung" mit Antibiotika bevorzugt.

Paramunisierung und Paramunität

Bei der **Paramunisierung** wird der größere, paraspezifische Teil des Immunsystems aktiviert. Die medikamentöse Aktivierung der zellulären Anteile des paraspezifischen Immunsystems und die damit verbundene Bildung von Zytokinen hat das Ziel, Dysfunktionen zu beheben, den nicht erreger- und nicht antigenspezifischen Schutz eines Individuums schnell zu erhöhen, Immunsuppressionen (z. B. durch Streß oder Medikamente bedingt) oder Immunschwächen zu beseitigen und regulierend zwischen Immun-, Nerven- und Hormonsystem zu wirken. Die **Paramunität** wird als Zustand eines gut regulierten und optimal funktionierenden unspezifischen Abwehrsystems verstanden, verbunden mit einem schnell entstandenen zeitlich limitierten erhöhten Schutz gegenüber einer Mehrzahl unterschiedlicher Erreger, Antigene und Noxen (Mayr, 1993).

Immunmodulatoren

Für die Paramunisierung werden **Immunmodulatoren** eingesetzt, die chemischer (synthetischer) und biologischer Herkunft sein können. Synthetische Modulatoren, z. B. chemisch hergestellte Zytokine, haben dabei vielfach den Nachteil, daß sie schwerwiegende Nebenwirkungen aufweisen. Biologische Modulatoren sind Präparate auf der Basis von Viren, Bakterien, Pilzen oder Pflanzenextrakten. Nach Petzold (1988) sind Immunmodulatoren solche Substanzen, die immunologisch potente Zellen aktivieren oder inhibieren und damit stimulierend auf erwünschte und hemmend auf unerwünschte Reaktionen einwirken können. Ihre Wirkung ist von der Dosis, dem Applikationsweg und/oder Applikationszeitplan abhängig.

Abb 1: Erklärungen der Begriffe "Paramunisierung", "Paramunität" und "Immunmodulation"

Definition of the terms "Paramunisation", "Paramunity" and "Immunmodulation"

Prophylaxe bei Absatzfohlen

In der Fohlenaufzucht werden mit dem Absetzen gehäuft Erkrankungen festgestellt (Thein et al. 1989). Bei Absatzfohlen wirken sich dabei verschiedene Umstände (Stress, Zusammenstellung zu Gruppen verschiedener Herkunft und Austausch verschiedener Infektionserreger) als begünstigend für die Etablierung respiratorischer Erkrankungen aus (Thein und Essich 1993). In Feldversuchen (Strube et al. 1989) und Doppelblindstudien (Lindner et al. 1993; Ziebell et al. 1997) führte die mehrmalige Paramunisierung mit Baypamun® P vor und nach dem Absetzen zu einer Senkung der Inzidenz und

der klinischen Symptome von Atemwegserkrankungen (bis zu 40 %). Der Interaktion zwischen stimulierten unspezifischen körpereigenen Abwehrmechanismen und der sich unter deren Schutz entwickelnden spezifischen Immunität kommt dabei besondere Bedeutung zu (Thein und Hechler 1983).

Akute Atemwegserkrankungen

Infektionskrankheiten des Respirationsapparates spielen beim Pferd eine große Rolle. Ätiologisch sind hier vor allem Viren aber auch Bakterien beteiligt (Thein 1979). Die Veränderungen in der Haltung und Nutzung der Pferde hat dabei auch auf die Häufigkeit und Schwere des klinischen Verlaufs von respiratorischen Infektionserkrankungen Einfluss genommen. So führen die vermehrte Mobilität der Pferde oder auch die großen Reit-, Renn- und Zuchtbetriebe mit häufig wechselndem Tierbestand zu einem Austausch von Infektionserregern bei unterschiedlicher Immunlage der Pferde. Dem häufig inkompletten Impfschutz in diesen Betrieben kommt hierbei eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu. Neben monokausalen respiratorischen Infektionskrankheiten werden so zunehmend multikausale Erkrankungen festgestellt (Mayr 1999). Die Wirkung der Paramunisierung wurde in zahlreichen Untersuchungen überprüft, so im Infektionbelastungsmodell mit EHV 1/4 Infektionen (Thein et al. 1980; Strube et al. 1989; Hennessy et al. 1994), als Notprophylaxe bei einer Influenzavirusinfektion (Thein et al. 1980) oder bei leistungsschwachen Rennpferden mit subfebrilen Körpertemperaturen (Thein et al. 1980). Sie zeigten, dass die Paramunisierung zwar nicht vor der Infektion schützte, aber dass die klinischen Symptome ausblieben oder deutlich milder verliefen. Bereits erkrankte Tiere zeigten zumeist einen komplikationslosen Krankheitsverlauf unter konventioneller Therapie. Bei Rennpferden führte die mehrmalige Paramunisierung bei insgesamt 80 % der Tiere zu einer Normalisierung der Körpertemperatur und zur Leistungssteigerung (Thein et al. 1980).

Stresspräventive

Unter den modernen Zucht- und Haltungsbedingungen befinden sich Pferde häufig in Stresssituationen (z. B. Angst, Bewegungsbeschränkung), die pathogene Wirkungen haben können. So ist bekannt, daß Stress zu einer Schwächung der unspezifischen Abwehrmechanismen sowie des Immunsystems führen kann (Bickhardt 1992). Ein Anstieg des Kortisolwertes im Blutplasma wird dabei als physiologische Reaktion des Organismus auf Stress betrachtet (Friend 1988). So kann sich z. B. der durch den Transportstreß ausgelöste Kortisolanstieg (Siebert 1988) abschwächend auf die körperliche Abwehr auswirken, insbesondere latente Infektionen können sich anschließend klinisch manifestieren. Da das Pferd zu den stressanfälligen Tieren zählt (Thein 1996), wurde die Wirkung von Immunmodulatoren im Zusammenhang mit Stresssituationen getestet.

Lindner et al. (1993) stellten nach dreimaliger Paramunisierung von Absetzern mit Baypamun® P keine Beeinflussung der Plasmakortisolwerte fest. Die Autoren dieser Studie diskutieren, dass möglicherweise der Blutentnahmezeitpunkt (mor-

gens) und der Applikationszeitpunkt (6 und 4 Tage vor sowie 5 nach dem Absetzen) unter Umständen zur ausbleibenden Reduzierung des Kortisolwertes geführt haben könnten. In einer weiteren Studie wurde der Plasmakortisolgehalt von Pferden im Verlauf von Transportstress untersucht. Durch die Paramunisierung mit PIND-ORF (Vorläuferpräparat von Baypamun® P wurde der stressbedingte Kortisolanstieg verhindert (Mayr und Siebert 1990). Hier erfolgte die Paramunisierung 4 und 2 Tage vor dem Transport.

Transporte zu Turnieren und Ausstellungen bedeuten für Pferde nicht nur Stress sondern dort treffen auf engem Raum verschiedene Pferde mit unterschiedlichen Infektionserregern zusammen, so dass neben dem Stress auch ein erhöhter Infektionsdruck auf die Pferde einwirkt. Die zweimalige Applikation von Baypamun® P innerhalb von 48 h vor dem Transport wird in diesem Zusammenhang von verschiedenen Tierärzten als sinnvoll und wirksam beurteilt (Thein 1993; Schüle 1993).

Erfahrungsberichte

Herpesvirusinfektionen

In verschiedenen Fallberichten über equine Herpesvirus 1/4 - Infektionen wurde neben konventionellen Therapiemaßnahmen auch eine Paramunisierung der Pferde mit Baypamun® P durchgeführt (Dambacher 1992; Gerweck et al. 1992; Rösch et al. 1992) und als begleitende Maßnahme allgemein positiv beurteilt. Da bei der Abwehr von Herpesvirusinfektionen vor allem die antigenunspezifischen Mechanismen sowie die antigenspezifischen zellulären Anteile des Abwehrsystems und weniger das humorale System mit Bildung von Antikörpern eine Rolle spielen, kann die Paramunisierung als Teil der symptomatischen Therapie angesehen werden (Thein 1993; Thein 1994; Thein 2000a, b).

Verhinderung von Impfprovokationen

Bei Pferden, die sich in der Inkubationsphase einer Infektionskrankheit befinden oder latent infiziert sind, kann generell durch Vakzination mit Impfstoffen auf der Basis inaktivierter Erreger eine homologe oder heterologe Provokation mit nachfolgender Erkrankung ausgelöst werden (Bremer 1976). Aus Feldversuchen und Erfahrungsberichten von Tierärzten zeigt sich, dass durch die Paramunisierung einen Tag vor oder zeitgleich mit der Vakzinierung (verschiedene Injektionsstellen) lokale und systemische Impfprovokationen unterbunden werden konnten. Dies wurde auch bei Bestandsimpfungen und der Anwesenheit klinisch verdächtiger Tiere oder bei Impfungen von Pferden mit klinischen Anzeichen einer Inkubation bzw. bereits manifester Infektion beobachtet (Thein und Hechler 1983; Mayr 1993; Thein 1993).

Verträglichkeit

In der Literatur finden sich keine Hinweise auf lokale oder systemische Unverträglichkeitsreaktionen bei Pferden nach Behandlung mit Baypamun® P oder dessen Vorläuferpräparaten.

Abschließende Bemerkungen

Aufgrund der Daten zur Paramunisierung von Pferden mit Baypamun® P, die in der Literatur beschrieben werden, sind verschiedene Einsatzgebiete und Behandlungsschemata (Tab. 1) möglich. Dabei werden pro Anwendung jeweils 2 ml Baypamun® P bzw. Baypamune® intramuskulär verabreicht. Das Präparat kann auch problemlos subkutan resp. intrakutan verabreicht werden (Thein, pers. Mitteilung). Immunmodulatoren werden von vielen Tierärzten auch bei weiteren Indikationen eingesetzt, so u. a. bei älteren Pferden zur Konditionsverbesserung (Geriatric), als Begleitbehandlung zu einer erforderlichen Kortisontherapie, oder bei Rekonvaleszenten. Die Wirkung wird ohne wissenschaftliche Untersuchungsergebnisse in diesem Zusammenhang als gut bezeichnet (Thein 1993). Eine Paramunisierung bei chronischen Atemwegserkrankungen wird dagegen unterschiedlich beurteilt. Während Thein et al. (1980) keine hinreichende Wirkung feststellten, zeigt der Erfahrungsaustausch verschiedener Tierärzte, dass positive Wirkungen bestehen (Thein 1993). Ebenfalls positiv wird die lokale Behandlung von equinen Sarkoiden aufgrund empirischer Erfahrungsberichte von praktischen Tierärzten beurteilt. In einem Doppelblindversuch an 20 Pferden zeigte die sub tumorale Applikation von Baypamun® P jedoch keine signifikante Wirkung (Studer et al. 1997).

Tab. 1: Einsatzgebiete und Behandlungsschemata
Indications and modus of application

<p>1. <i>Prophylaxe von Atemwegserkrankungen bei neugeborenen und Absatzfohlen</i> Neugeborene: direkt post natum, Wiederholung nach 24 – 48 Stunden; besonders in Problembeständen Wiederholung nach 10 – 14 Tagen; Absatzfohlen: 5 und 3 Tage vor und 5 Tage nach dem Absetzen.</p>
<p>2. <i>Zur Vermeidung von Impfprovokationen</i> Zeitgleich mit dem Totimpfstoff; getrennte Injektionsstellen.</p>
<p>3. <i>Zur Vermeidung streßbedingter Immunsuppression bei Transporten, Tunieren, Ausstellungen</i> 2 mal innerhalb von 48 h vor dem Ereignis; in jedem Fall vor dem Transport.</p>
<p>4. <i>Zur begleitenden Therapie bei Infektionserkrankungen</i> Neben der konventionellen Therapie wiederholte Anwendung im Abstand von 1 – 2 Tagen bis zur Ausheilung)</p>

Aufgrund von Studien zum Einsatz von Immunmodulatoren auf Pocken- und Parapockenvirusbasis bei anderen Tierarten erscheinen die Typhlocolitis sowie Reproduktionsstörungen als weitere Indikationen beim Pferd interessant, wissenschaftlich untersucht zu werden.

Typhlocolitis Prophylaxe / Therapie

Das Colitis-X-Syndrom wird seit Mitte der 80 er Jahre im deutschsprachigen Raum immer häufiger festgestellt und als equine idiopathische Typhlocolitis bezeichnet, bei der es u. a. auch zur Endotoxämie und Störung der Kapillardurchblutung kommt. Der Erkrankung gehen auffallend häufig Stresssituationen voraus wie z. B. Koliken, Allgemeinanästhesien, chirurgische Eingriffe, lange Transporte, abrupte Futterwechsel oder Impfungen (Huskamp et al. 1999).

Aufgrund der neuesten Untersuchungen bei Mäusen könnte eine weitere Indikation zum Einsatz von Immunmodulatoren beim Pferd in der Prophylaxe und der begleitenden Therapie der Typhlocolitis liegen. In Versuchen mit Mäusen wurde durch Paramunisierung eine Wirkung auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion nachgewiesen und eine Erhöhung der Überlebenszeit auf den letal verlaufenden Endotoxin-Schock festgestellt (Schmitt 1995; Matzke 1999). Die Paramunisierung mit Baypamun® wirkte damit protektiv gegen die Endotoxämie durch eine inhibitorische Wirkung auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion (Thein 1996; Mayr 2001).

Die Beobachtung von Tierärzten, dass die prophylaktische Paramunisierung von Pferden mit Baypamun® P bei Klinikeinstellung sowie präoperativ die Häufigkeit von Typhlocolitis-Fällen reduzieren konnte (Thein 1993), spricht ebenfalls für eine protektive Wirkung der Paramunisierung.

Reproduktion

Entzündungen der Gebärmutter als Ursache von Fruchtbarkeitsstörungen sind in der Pferdezucht für geringere Trächtigkeitsraten mitverantwortlich. Endometritiden 1. Grades wurden beim Rind erfolgreich durch eine systemische Paramunisierung mit PIND-ORF in Kombination mit einem β_2 -Blocker (Carazolol) behoben. Die so behandelten Tiere zeigten gegenüber konventionellen lokalen Behandlungen eine schnellere und höhere Trächtigkeitsrate sowie einen geringeren Besamungsindex (Wänger 1989; Schnellbach 1991). Gesunde Zuchtsauen zeigten nach dem prophylaktischen Einsatz von Baypamun® eine höhere Trächtigkeitsrate als eine Kontrollgruppe (Kyriakis et al. 1996). Die positiven Ergebnisse der Paramunisierung aus der Rinder- und Schweinereproduktion könnten auch beim Pferd erprobt werden, zumal die konventionelle lokale Behandlung von Endometritiden im Sinne einer chemischen Kürettage z. B. mit verdünnten Jodlösungen, aufgrund der lokalen Schleimhautreizung sehr kontrovers beurteilt wird.

Aufgrund der Erfahrungsberichte und vorliegenden Studien in der Literatur zeigt sich, dass bei Pferden weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit von Baypamun® P notwendig sind, um weitere Behandlungsschemata zu erarbeiten und weitere Wirksamkeitsnachweise anhand wissenschaftlicher Untersuchungsergebnisse für weitere Indikationen der Paramunisierung beim Pferd zu erbringen.

Literatur

- Bickhardt K. (1992): Kompendium der allgemeinen inneren Medizin und Pathophysiologie für Tierärzte. Parey Verlag, Berlin und Hamburg
- Bostedt H. und P. Thein (1990): Fohlenkrankheiten. In: Walser, K., u. H. Bostedt (Hrsg.): Neugeborenen- und Säuglingskunde der Tiere. 1. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, 140 – 145
- Bremer H. (1976): Impfkomplicationen nach Schutzimpfungen beim Haustier. Vet. Med. Diss. Universität München
- Büttner M. (1993): Principles of paramunization. Option and limits in veterinary medicine. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 16, 1 – 10
- Büttner M. und A. Mayr (1986): Test on protection against viral diseases. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 9, 205 – 215
- Dambacher G. (1992): Die Erkrankung eines Pferdebestandes an equinem Herpesvirus 1 (Rhinopneumonitis) mit neurologischer Verlaufsform. Pferdeheilkunde 8, 225 – 229
- Engberg H., B. Rademacher und H. L. Sasse (1994): Tierärztl. Umschau 49, 766 – 772
- Friend T. (1988): Stress, what is it and how can it be quantified. Int. J. Stud. Anim. Prob. 1, 366 – 374
- Gerweck U., H. Dammer und F. Lindner (1992): Die Therapie der equinen Herpesvirusenzephalitis mit dem Virostatikum Zovirax. Pferdeheilkunde 8, 5 – 8
- Hennesy K. J., B. Moore, L. Choromanski, D. Ciszewski und G. P. Shibley (1994): Clinical trials and field experiences with parapox ovis-based immunostimulants in livestock animals. Proceed. of the Symposium about Immunomodulators of the W.A.V.M.I., Perugia, Italy, 2. – 7. Okt.
- Huskamp B., N. Kopf und W. Scheidemann (1999): Magen-Darm-Trakt. In: Dietz O. und B. Huskamp (Hrsg.): Handbuch Pferde Praxis. 2. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, 411 – 502
- Kyriakis S. C., C. Alexopoulo, K. Giannakopoulos, A. C. Tsinas, K. Saoulidis, S. Kritas und V. Tsiloyannis (1996): Effect of an paramunity inducer on reproductive performance of gilts. J. Vet. Med. 43, 483 – 487
- Lindner A., P. von Witke, P. Thein und W. Strube (1993): Einfluß eines Paramunitätsinducers auf die Inzidenz von Erkrankungen und Plasmakortisolgehalte bei Vollblutfohlen vor und nach dem Absetzen. Tierärztl. Praxis 1, Sonderdruck
- Matzke H. (1999): Beeinflussung der Mikrozirkulation durch das Salmonella abortus-equi Endotoxin, den Pferdekombinationsimpfstoff Duvaxyn® IE-T Plus sowie den Paramunitätsinducer Baypamun HK® im quergestreiften Rückenhautmuskel der BALB/C-Maus. Vet. Med. Diss. Universität München
- Mayr A. (1999): Infektionskrankheiten. In: Dietz O. und B. Huskamp (Hrsg.): Handbuch Pferde Praxis. 2. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, 346 – 361
- Mayr B. (2001): Neue Möglichkeiten der Anwendung von paraspezifischen Impfstoffen (Paramunitätsinducer) aus Pockenviren. Tierärztl. Umschau 3, 115 - 120
- Mayr B. und A. Mayr (1995): Zum derzeitigen Stand der präklinischen Forschung über die Wirksamkeit und Unschädlichkeit von Paramunitätsinducern aus Pockenviren. Tierärztl. Praxis 23, 542 – 552
- Mayr A. und M. Siebert (1990): Untersuchungen über die Wirksamkeit des Paramunitätsinducers PIND-ORF auf den durch Transportstress ausgelösten Kortisolanstieg beim Pferd. Tierärztl. Praxis 23, 542 - 552
- Petzold K. (1988): Von der unspezifischen Reiztherapie zur Paramunisierung – Ein Weg zur Bestandsprophylaxe?. Prakt. Tierarzt 4, 12 - 16
- Rösch X., B. Rösch und M. Engel (1992): Verlaufsbericht einer equinen Herpesinfektion mit EHV-1- und EHV-4- Viren. Prakt. Tierarzt 11, 1050 - 1056
- Schmitt M. (1995): Untersuchungen der biologischen Funktion von L, E- und P-Selektin sowie Conpind AOV-02 auf die Leukozyten/Endothel-Interaktion bei Endotoxämie: eine intravitalmikroskopische Untersuchung an der Maus. Vet. Med. Diss. Universität München
- Schnellbach K. (1991): Vergleichende Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie puerperaler Endometritiden beim Rind. Tierärztl. Umschau 46, 741 – 749
- Schüle E. (1993): Zur Paramunisierung bei Veranstaltungen mit Pferden. Prakt. Tierarzt 8, 45 - 46
- Siebert M. (1988): Untersuchungen über den Einfluß des paraspezifischen Immunstimulans "PIND-ORF" (Paramunitätsinducer) auf den durch Transportstress ausgelösten Kortisolanstieg beim Voll- und Warmblut. Vet. Med. Diss. Universität München
- Strube W., P. Thein, D. Kretzdorn und J. Grunmach (1989): Baypamun: Neue Möglichkeiten der Bekämpfung von Infektionskrankheiten bei Haustieren. Vet. Med. Nachr. 60, 3 – 15

- Strube W., M. Büttner, C.-P. Czerny und N. Schmeer (1994):* Demonstration of potency of parapoxvirus-based immunostimulants. Symp. about immunomodulators of the W.A.V.M.I. 2. – 7. Okt. Perugia, Italien, 10 – 16
- Studer U., E. Marti, D. Stornetta, S. Lazary und H. Gerber (1997):* Zur Therapie des equinen Sarkoids mit einem unspezifischen Immunstimulator – Beitrag zur Epidemiologie und zur spontanen Regression des Sarkoids. Schweiz. Arch. Tierheilk. 139, 385 – 391
- Thein P. (1979):* Ursachen infektiöser Hustenerkrankungen der Pferde und Möglichkeiten ihrer Bekämpfung. Vollblut 78, 155 - 158
- Thein P. (1993):* Einsatz von Baypamun beim Pferd. Prakt. Tierarzt 3, 208 – 209
- Thein P. (1994):* Therapieansätze bei Infektionen mit Pferdeherpesviren. Prakt. Tierarzt 9, 786 - 792
- Thein P. (1996):* Stress und klinische Folgen beim Pferd. Vet Info 2
- Thein P. (2000a):* Herpesvirusinfektionen des Pferdes. Teil I: Pferdeheilkunde 16, 5 – 22
- Thein P. (2000b):* Herpesvirusinfektionen des Pferdes. Teil II: Pferdeheilkunde 16, 360 - 366
- Thein P. und G. Essich (1993):* Untersuchungen von Fohlenerkrankungen und Fohlenverlusten. Tierärztl. Praxis 21, 233 – 238
- Thein P und H. Hechler (1983):* In vitro und in vivo-Untersuchungen zur Wirksamkeit des Paramunitätsinducers am Pferd. Fortschr. Vet. Med. 37, 331 – 339
- Thein P., W. Leistner und H. Hechler (1980):* Erfahrungen mit dem Einsatz des Paramunitätsinducers PIND-AVI in der Pferdepraxis. Zbl. Vet. Med. B 27, 499 – 512
- Thein P., G. Essich, J. Grünmach und B. Abar (1989):* Grundlagen und Kontrolle des Immunstatus beim Saugfohlen. Prakt. Tierarzt 11, 15 - 28
- Wänger K.-H. (1989):* Zur parenteralen Behandlung der Endometritis beim Rind. Vet. Med. Diss. Universität München
- Ziebell K.-L., H. Steinmann, D. Kretzdorn T. Schlapp, K. Failing und N. Schmeer (1997):* The use of Baypamun® N in crowding associated infectious respiratory disease: efficacy of Baypamun® N (freeze dried product) in 4 – 10 month old horses. J. Vet. Med. B 44, 529 - 536

Dr. Frauke Glitz
Klammweg 14
A - 2732 Willendorf
aon.912008143@aon.at