

# Literaturübersicht

## Die Enzootische Pneumonie des Schweines

### 1. Ätiologie

Die Enzootische Pneumonie (EP) ist eine chronische, häufig subklinisch verlaufende Erkrankung des Respirationstraktes beim Schwein, die weltweit ein Problem darstellt. Durch verminderte Wachstumsraten und die Verwerfung der Lungen am Schlachthof kommt es zu hohen wirtschaftlichen Verlusten. Bei dem Primärerreger handelt es sich um *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyo*), der als Wegbereiter für andere Bakterien und Viren dient. Das entstehende Krankheitsbild wird daher auch als „Mycoplasma Induced Respiratory Disease“ (MIRD) bezeichnet (PFÜTZNER und BLAHA 1995).

#### 1.1 Primärerreger

*M. hyo* gehört zur Klasse der Mollicutes, Ordnung Mycoplasmatales, Familie Mycoplasmataceae, Genus Mykoplasmen (RAZIN et al. 1998). Mykoplasmen sind zellwandlose Prokaryoten mit einem Durchmesser von 0,2 bis 0,5 µm. Die umgrenzende Membran der Mykoplasmen ist 7,5 bis 10 nm dick, dreischichtig und enthält Sterole (MAYR 1993; BASEMAN and TULLY 1997). Einige Gattungen halten sich fakultativ intrazellulär auf. Mykoplasmen kommen bei verschiedenen Tierarten vor (RAZIN et al. 1998).

*M. hyo* ist ein an das Schwein adaptierter „spezifisch pathogener“ Keim. Er lässt sich schwer kultivieren, da er langsam wächst und spezielle Ansprüche an das Nährmedium stellt, wie die nutritive Versorgung mit Aminosäuren, Nukleotiden, Fettsäuren, Sterolen und Glukose. Zusätzlich muss die Atmosphäre mit 5-10% CO<sub>2</sub> angereichert werden (MAES et al. 1996; BASEMAN and TULLY 1997).

Die Tenazität von *M. hyo* ist außerhalb des Wirtes gering, der Erreger siedelt sich hauptsächlich im Respirationstrakt an (RAZIN et al. 1998). Bei Schweinen wird hier außerdem häufig *M. flocculare* nachgewiesen, es handelt sich dabei aber um einen apathogenen Keim (MAES et al. 1996).

Andere pathogene Mykoplasmen, die beim Schwein vorkommen sind *M. hyorhinis*, Auslöser einer Polyserositis bei Ferkeln und *M. hyosynoviae*, der mit einer Polyarthritits assoziiert wird (LAHRMANN und PLONAIT 2004a; LAHRMANN und PLONAIT 2004b).

## 1.2 Sekundärerreger

An der EP sind meist noch mehrere Sekundärerreger beteiligt. MAES et al. (1996) sehen als Hauptursache für Sekundärinfektionen die Fähigkeit von *M. hyo*, das Lungenepithel zu zerstören, die Produktion von dickflüssigem Schleim zu fördern und die Immunität zu unterdrücken. Als Folge sind die Barrieren und die ersten Abwehrreaktionen derartig geschwächt, dass Sekundärerreger leicht haften können.

Ein häufig vertretener Sekundärerreger ist *Pasteurella multocida*. AMASS et al. (1994), NASH (1996) und SÖRENSEN et al. (1997) stellten sogar fest, dass die Anwesenheit von Mykoplasmen eine Voraussetzung für die Infektion mit *Pasteurella multocida* ist. Der Erreger konnte nur dann von Schweinen isoliert werden, wenn diese 4 Wochen vor der Auseinandersetzung mit *Pasteurella multocida* mit Mykoplasmen infiziert worden waren. Zu einer durch Pasteurellen bedingten Pneumonie kam es also am Höhepunkt der *M. hyo*-Infektion und nicht bei einzelner oder gleichzeitiger Inokulation der Erreger.

Andere Erreger können bei vorliegender Mykoplasmeninfektion zu einem schwereren Krankheitsverlauf führen, als dieses allein mit dem entsprechenden Erreger der Fall wäre. So war das Ausmaß der Lungenläsionen höher und die Erkrankung langwieriger, wenn die Schweine zuerst mit *M. hyo* und 21 Tage später mit dem Porzinen Reproduktiven und Respiratorischen Syndrom (PRRS)- Virus konfrontiert wurden, als wenn sie zeitgleich dem PRRS- Virus und *M. hyo* ausgesetzt waren (THACKER et al. 1999).

Ähnlich verhält es sich mit dem Porzinen Circovirus Typ II (PCV II). Bei Schweinen, die in der 4. Lebenswoche mit *M. hyo* und in der 6. Lebenswoche mit dem PCV II infiziert wurden, traten gravierendere Pneumonien auf, die Tageszunahmen waren geringer und die PCV II-Virämie dauerte länger als in einer Vergleichsgruppe, die nur eine PCV II -Infektion durchmachte (HALBUR und OPRIESSING 2004).

## 1.3 Einflussgrößen

*M. hyo* ist ein spezifisch pathogener Keim, der nicht per se zu einer Infektion führt. Neben den Sekundärerregern gehören Bestandsdichte, Management, Hygiene, Stallklima und Wetter

zu den Einflussgrößen. Die EP ist daher eine typische Faktorenerkrankung (LAHRMANN und PLONAIT 2004).

WILLEBERG et al. (1994) zeigten, dass die Gesamtzahl der Tiere in einer Gruppe einen entscheidenden Einfluss auf die Infektionsrate hat. Eine hohe Tierdichte, falsches Management sowie mangelnde Hygiene können den Erregerdruck und damit die Wahrscheinlichkeit einer Infektion erhöhen.

Eine hohe Bestandsdichte und Managementmaßnahmen, wie gehäufte Umstellungen können auch zu vermehrtem Stress führen. Stresszustände wiederum lösen eine erhöhte Sekretion von Glukokortikoiden und Katecholaminen aus und beeinflussen damit die immunologische Leistung durch Effekte auf lymphoide Organe und direkte und indirekte Suppression von Immunzellen (BROWN 1994; COOK et al. 1996; SALAK- JOHNSON et al. 1997).

Temperatur, Luftfeuchte und Luftbewegungen beeinflussen den Wärmehaushalt der Tiere. So kann ein plötzlicher Kälteumbruch zur Herabsetzung der Flimmerbewegung der Zilien im Respirationstrakt und zur Immunsuppression führen (MÜLLER und SCHLENKER 2004).

Zusätzlich hat die Konzentration von Schadgasen wie Ammoniak aus dem Dung der Schweine einen schädigenden Einfluss auf die Schleimhäute des Atmungstraktes und kann damit die Besiedlung durch Erreger erleichtern (ANDREASEN et al. 1994; BAEKBO et al. 1996).

## **2. Pathogenese**

Mykoplasmen haben ein weites Spektrum an Virulenzfaktoren. Zu diesen Faktoren gehören Anhaften, Kolonisierung, Zytotoxizität, Konkurrenz um Substrat und Suppression sowie die Modulation der Immunantwort (BASEMAN and TULLY 1997; RAZIN et al. 1997; ROSS et al. 1998). In Bezug auf die Virulenz existieren allerdings eindeutige Unterschiede zwischen verschiedenen Feldisolaten (VICCA et al. 2003; STRAIT et al. 2004).

### **2.1 Pathomechanismen der Zilienatrophie**

Durch ihre Motilität sind Mykoplasmen in der Lage, den natürlichen Schleimfilm in der Lunge zu penetrieren, um sich dann an die zilientragende Epithelschicht zu heften. Betroffen sind vor allem Trachea, Bronchien und Bronchiolen, weniger die kleinen Bronchiolen und Alveolen. Der Erreger bildet 2 bis 6 Wochen nach Infektion meist an der Spitze der Zilien Mikrokolonien aus mit der Folge einer verminderten Zilienaktivität, des kompletten Verlustes

der Zilien und eines zerstörten Oberflächenepithels 6- 11 Wochen *post infectionem* (*p.i.*). (ZIELINSKI und ROSS 1991; BLANCHARD et al. 1992; JAQUES et al. 1992).

Für das Anhaften der Mykoplasmen sind Adhäsine, interaktive Proteine, oder „adherence-accessory proteins“ (spezielle proline-reiche Proteine) verantwortlich, die sich bei vielen Mykoplasmen in den sogenannten Tip-Organellen befinden (BASEMAN et al. 1993; BASEMAN 1996 & 1997). Von *M. hyo* sind 2 bis 6 Membranproteine isoliert worden, die mit der Adhäsion in Zusammenhang stehen (JAQUES et al. 1992; ZHANG et al. 1995; CHEN et al. 1998). ZIELINSKI und ROSS (1992) sowie ROSS und YOUNG (1993) gehen allerdings davon aus, dass beim Anhaftungsprozess von *M. hyo* nicht nur Proteine sondern auch Kohlenhydrate und Schwefelgruppen sowie nicht-spezifische hydrophobe Interaktionen beteiligt sind.

Dem Mechanismus, der nach der Infektion mit *M. hyo* zum Verlust der Zilien führt, liegt nach PARK et al. (2002) eine Erhöhung des Calcium-Spiegels in den Epithelzellen zugrunde. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein pathogener Mykoplasmen-Stamm über Rezeptoren eine Calciumausschüttung aus dem endoplasmatischen Retikulum in porzinen Trachealzellen bewirkt. Unter Zugabe eines Calciumantagonisten konnte der Verlust der Zilien verhindert werden.

Die Zerstörung der epithelialen Zellen wird auf verschiedene Prozesse zurückgeführt. GEARY and WALCZAK (1985) fanden ein zytopathisches Protein von 54 kiloDalton (kDA) innerhalb der Zellmembran von *M. hyo*. Nach BASEMAN (1997) kommt es im Bereich der Epithelzellen zu zytopathischen Effekten durch Freisetzung von Radikalen wie Wasserstoffperoxid und Superoxid, durch Konkurrenz um Nährstoffe sowie durch Ausschüttung von Enzymen wie Phospholipasen, ATPasen, Hämolytinen, Proteasen und Nukleasen. Auch Immun- oder Entzündungsprozesse können zur Zellschädigung führen (MAES et al 1996).

Ob *M. hyo* wie *M. penetrans*, *M. pneumoniae* oder *M. genitalium* das Epithel penetriert und sich intrazellulär aufhält, konnte noch nicht nachgewiesen werden (BASEMAN et al. 1995). Die intrazelluläre Lokalisation könnte Mykoplasmen einen Schutz vor dem Immunsystem gewähren und so unter anderem Ursache für latente und chronische Infektionen sein.

Als Folge der gestörten Zilienaktivität wird die Lungenclearance beeinträchtigt und die Mukusmenge vermindert (DeBEY et al. 1992). Nach BERNER (1995) kommt es durch Schädigung der Alveolarepithelzellen auch zur Schädigung der Pneumozyten Typ II und dadurch bedingt zum Mangel an Surfactant. Dies wiederum führt zu Atelektasen in der Lunge

mit der Folge der weiteren Besiedlung des Atemtraktes durch Sekundärerreger und damit wesentlich schwereren Pneumonien als dies bei einer Monoinfektion mit einem von diesen Keimen der Fall wäre.

## 2.2 Effekte auf das Immunsystem

Mykoplasmen induzieren sowohl lokale als auch systemische, das heißt im Blut und/oder Kolostrum nachweisbare humorale und zellvermittelte Immunmechanismen. Die lokale Immunantwort ist die erste Reaktion des Organismus auf eine Infektion mit *M. hyo* und scheint vor allem von Phagozyten und Lymphozyten auszugehen (MESSIER et al. 1990; SIMECKA et al. 1999). Sie stellt laut MESSIER et al. (1990) und THACKER et al. (1998) den wichtigsten Schutz gegen die Infektion dar. Die Aktivierung der systemischen Immunantwort folgt zu einem späteren Zeitpunkt (MESSIER et al. 1990; MESSIER et al. 1991; RAZIN 1998).

Die Stimulation der Immunzellen kann spezifisch und nicht- spezifisch erfolgen (RAZIN 1998; SIMECKA 1993). Die erste Abwehrreihe bildet die nicht-spezifische Immunantwort. Bei Lungenerkrankungen von Schweinen spielen hier die physische Barriere der Mukosa, die chemische Barriere, die durch den Mukus und den in ihm enthaltenen Substanzen, gegeben ist, und zellulär vor allem Makrophagen, neutrophile Granulozyten und natürliche Killerzellen (NK- Zellen) eine wichtige Rolle (PABST 1996; BURCH 2003). B- und T- Lymphozyten sind die Hauptmediatoren der spezifischen Immunantwort.

Die Gattung der Mykoplasmen besitzt mitogene Eigenschaften gegenüber Lymphozyten, NK-Zellen, Monozyten und polymorphonukleären Zellen. Jede Mykoplasma- Spezies scheint über mehrere mitogene Elemente zu verfügen (RAZIN 1998). Bei diesen mitogenen Elementen handelt es sich wie bei anderen Bakterienspezies um Antigenstrukturen. Diese werden bestimmt durch eine große Zahl von Makromolekülen, vermutlich Lipoproteine und Kohlenhydrate. Für die antigenen Eigenschaften von *M. hyo* sind Membranproteine verantwortlich (MESSIER et al. 1990). KOBISCH et al. (1993) fanden 6 Antigene mit Molekulargewichten von 36 bis 138 kDa. Ein 85 kDa Protein konnte in der Studie von OSE et al. (1990) einen signifikanten Schutz gegen eine Infektion mit *M. hyo* auslösen. FAGAN et al. (1995) erreichten in einer Studie einen effektiven Schutz mit der Impfung mit einem 11 kDa Protein, welches an  $\beta$ -Galactosidase gekoppelt war.

MUNETTA et al. (2003) wiesen die zwei Rezeptortypen „Toll- Like- Receptor 2“ (TLR2) und „Toll- Like- Receptor 6“ (TLR6) auf porzinen alveolaren Makrophagen nach, über welche Makrophagen durch *M. hyo* aktiviert werden. In Mäusen, die mit *M. pneumoniae* infiziert wurden, konnte gezeigt werden, dass es durch  $\beta$ - Chemokine in der Lunge zu einem Einstrom von Makrophagen kommt (SIMECKA et al. 1999). Auch wurden im frühen Stadium der Infektion mit *M. pneumoniae* Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) und Tumor- Nekrose- Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) im „Bronchus- Associated- Lymphoid- Fluid“ (BALF) von Mäusen gefunden. Dies sind Zytokine, die von aktivierten Makrophagen sezerniert werden (NISHIMOTO et al. 1994). In vitro wiesen WEIGHT et al. (2003) auch die Stimulierung von dendritischen Zellen durch das gleiche Lipoprotein nach, welches auch Makrophagen stimuliert.

In natürlich mit *M. hyo* infizierten Schweinen konnten in verschiedenen Kompartimenten des lymphoiden Lungengewebes sowohl B- als auch T- Zellen isoliert werden (SARRADELL et al. 2003). Eine Studie von MESSIER et al. (1990) zeigte, dass mit präparierten Membranen von *M. hyo* inokulierte Schweine am Anfang der Infektion (2 Wochen nach Inokulation) mehr germinale Zentren in den bronchialen Lymphknoten aufwiesen als nicht infizierte Tiere. In den germinalen Zentren findet vor allem die Proliferation der B- Zellen statt (ABBAS et al. 1997). Der Stimulationsindex der Lymphozyten lag zu diesem Zeitpunkt bei infizierten Schweinen wesentlich höher als bei nicht-infizierten Tieren (MESSIER et al. 1990).

Die Aktivierung der B- Lymphozyten durch Mykoplasmen kann eine Reifung zu Plasma- Zellen und die damit verbundene Antikörper- Ausschüttung zur Folge haben (RAZIN 1998). Antikörper wurden bei Schweinen nach Infektion mit *M. hyo* sowohl lokal als auch systemisch nachgewiesen. Es handelt sich vor allem um Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin A (IgA), geringfügig auch Immunglobulin M (IgM) (MESSIER et al. 1990; SIMECKA et al. 1993; WALKER et al. 1996; WALLGREN et al. 1998; YOUNG et al. 1998).

### **3. Epizootiologie**

#### **3.1 Übertragungsmechanismus**

Der Erreger wird entweder durch direkten Kontakt mit Sekreten aus dem Respirationstrakt oder durch Aerosol übertragen (MAES et al. 1996; CZAJA et al. 2002; LANGE 2003). Die Übertragung durch Aerosol verläuft innerhalb eines Betriebes relativ gleichmäßig (VIGRE et

al. 2004). Eine Hauptinfektionsquelle sind Schweine mit subklinischer Infektion, es handelt sich hierbei meist um jüngere Tiere (bis 10 Monate), aber auch ältere Schweine können Träger sein.

### 3.2 Infektionszeitpunkt

*M. hyo* kann von Sauen auf Ferkel übertragen werden und breitet sich dann häufig nach dem Absetzen durch neue Gruppenszusammenstellungen aus (SCHWAN 1994; CLARK 1997; ZIMMERMANN und PLONAIT 2004).

Bei hohem Erregerdruck und ungünstigem Stallklima ist es möglich, dass sich Saugferkel schon innerhalb der ersten 14 Lebenstage infizieren (BERNER et al. 1995). MEYNS et al. (2004) kamen allerdings zu dem Schluss, dass sich der Erreger abhängig von der Virulenz des Stammes in den ersten 6 Lebenswochen bei Saugferkeln nur sehr langsam ausbreitet.

In der Mehrzahl der Studien gehen die Autoren von einem Infektionszeitpunkt gegen Ende der Aufzuchtphase bzw. zu Beginn der Mastperiode aus (WALLGREN 1993; YAGIHASHI et al. 1993; LEON et al. 2001; VICCA et al. 2002).

### 3.3 Inkubationszeit

Die Angaben über die Dauer der Inkubationszeit variieren von ca. 10 Tagen bis zu 4 Wochen. Sie scheint von verschiedenen Faktoren wie dem Lebensalter und dem Immunstatus der Tiere zum Zeitpunkt der Infektion und von der Infektionsroute abhängig zu sein (BLANCHARD et al. 1992; MAES et al. 1996; FANO et al. 2004).

Erstes Anzeichen einer Erkrankung ist Husten. Dieser tritt frühestens 6- 9 (FEENSTRA et al. 1994; MAES 1996), in jüngeren Untersuchungen 14 Tage (CZAJA et al. 2002) nach Infektion auf und kann bis zu 4 Wochen anhalten (FEENSTRA et al. 1994).

Makroskopische Läsionen im Lungengewebe werden 1- 2 Wochen *p.i.* beschrieben und scheinen 5- 7 Wochen später wieder abzuheilen (KOBISCH et al. 1993; SÖRENSEN et al. 1997).

Generell korrelieren die klinischen Symptome und der Antikörperanstieg eng miteinander (SÖRENSEN 1994). In verschiedenen Studien (STRASSER 1992; KOBISCH et al. 1993; CZAJA et al. 2002) wird die Serokonversion nach einer Infektion mit *M. hyo* auf einen Zeitpunkt zwischen 3 und 5 Wochen *p.i.* geschätzt. ROSS (1991) und SÖRENSEN et al.

(1997) konnten bereits nach 14 bzw. 8 Tagen *p.i.* Antikörper im Serum nachweisen. Der Höhepunkt der Antikörperproduktion liegt möglicherweise in einer Periode zwischen 5 und 7 Wochen *p.i.* Hier wurde eine Serokonversionsrate bis zu 100% gefunden (SÖRENSEN et al. 1994). Nach KOBISCH et al. (1993) ist die Mehrzahl der positiven Reagenten allerdings erst zwischen der 11. und 12. Woche *p.i.* zu finden. Sogar innerhalb eines Bestandes scheinen unterschiedliche serologische Muster vorzuliegen (SIBILA et al. 2004; TERRENI et al. 2004).

### **3.4 Dauer der Infektion**

Aus verschiedenen Untersuchungen geht hervor, dass *M. hyo* sehr lange im Organismus persistieren kann. FANO et al. (2004) konnten sowohl in experimentell infizierten als auch in natürlich infizierten Schweinen noch 185 Tage nach Exposition Mykoplasmen aus Bronchialtupfern mittels PCR nachweisen. AMASS et al. (1994) schlussfolgern, dass eine Infektion nach 13 Wochen abgeklungen ist oder zumindest der Effekt von *M. hyo* auf das Immunsystem nachlässt, da es zu diesem Zeitpunkt nicht mehr zu einer Potenzierung einer Sekundärinfektion mit *Pasteurella multocida* kommt. Nach DONE (1996) sind Antikörper noch über einen Zeitraum bis 52 Wochen *p.i.* nachweisbar.

## **4. Diagnose**

### **4.1 Klinik**

*M. hyo* löst einen sporadischen trockenen Husten aus, der über Wochen persistieren kann (MAES et al. 1996; ROSS 2001; ZIMMERMANN und PLONAIT 2004). Nach ZIMMERMANN und PLONAIT (2004) lässt er sich durch das Auftreiben ruhender Tiere auslösen, da die Bewegung des in Ruhe angesammelte Bronchialsekretes dann spontan reizend auf das geschädigte Bronchialepithel wirkt.

Ausschließlich mit *M. hyo* infizierte Tiere zeigen meist kein Fieber und keine Dyspnoe. Sie genesen spontan wieder, allerdings stagniert häufig die Gewichtsentwicklung nach einer Infektion. Die Erkrankung zeichnet sich generell durch eine hohe Morbidität, aber eine geringe Mortalität aus (PFÜTZNER und BLAHA 1995). Akute Erkrankungen entstehen häufig durch die Beteiligung von Sekundärerregern. Ihr Verlauf ist schwerwiegender. Sie können mit einer hochgradigen Tachy- und Dyspnoe einhergehen, wobei die Schweine eine



hundesitzige Stellung einnehmen. Sekundärerreger können zu Fieber und einer hohen Mortalität führen (SCHEIDT 1994, MAES 1998, WALLGREN et al. 1998, MAES 1999; ZIMMERMANN und PLONAIT 2001).

Den ersten Hinweis auf eine *M. hyo* Infektion kann man anhand der Anamnese und der klinischen Symptome erhalten. Dies hat allerdings geringen diagnostischen Wert, da andere Erreger ein ähnliches Krankheitsbild zeigen (ZIMMERMANN und PLONAIT 2004).

## 4.2 Pathologie

Makroskopisch verursacht *M. hyo* bei akuter Infektion eine diffuse interstitielle Pneumonie. Bei subakut und chronisch infizierten Tieren kommt es zu einer nicht-eitrigen, katarrhalischen, multilobulären Spitzenlappenpneumonie vor allem der kranioventralen Anteile von Herz- und Hauptlappen. Die Lungenareale sind atelektatisch hellrot bis dunkelrot und von fleischiger, teilweise auch puffiger Konsistenz durch Emphyseme. Nach chronischer Infektion können die antero-ventralen Teile der Lunge luftleere, lila bis graue Regionen aufweisen. Die bronchialen und mediastinalen Lymphknoten sind vergrößert (STRASSER et al. 1992; ZIMMERMANN und PLONAIT 2001). Allerdings verursachen auch andere Erreger wie *Bordetella bronchiseptica* derartige Lungenveränderungen (ROSS 1999). Die in der frühen Mastphase erworbenen Läsionen können bis zur Schlachtung abheilen. Bei Infektionen kurz vor dem Mastende ist dies nicht mehr möglich (RAUTIAINEN et al. 2000; ZIMMERMANN und PLONAIT 2004).

Mikroskopisch zeigt sich ein Verlust an Zilien in Trachea, Bronchien und Bronchiolen und die Abnahme der Mukusmenge (BLANCHARD et al. 1992; DeBEY et al. 1992). Es kommt zur Hyperplasie der Alveolar- und Bronchialepithelien, einer Vermehrung der mononukleären Zellen und zu milden Läsionen in der Trachea und den Bronchien. Zusätzlich sind eine Akkumulation von Granulozyten um die Luftwege, eine Infiltration der Lamina propria durch Entzündungszellen sowie Lymphozyten in der Adventitia der Arteriolen und Venolen zu erkennen. (BLANCHARD et al. 1992; ZIMMERMANN und PLONAIT 2000; SARADELL 2003). In den Alveolen führt eine chronische Infektion zu einer erhöhten Anzahl an mononukleären, septischen und polymorphkernigen Zellen und es kann zur Verdickung der alveolaren Septen kommen (ROSS 2001). STRASSER et al. (1992) fanden außerdem vermehrt Makrophagen und B-Zellen in den germinalen Zentren der Lymphknoten, T-Lymphozyten in den perifollikulären Gegenden der Lymphknoten und im Epithel, Plasmazellen mit IgG und IgA in der Peripherie der lymphoiden Strukturen des

Respirationstraktes, in der Lamina propria der Bronchi und Bronchiolen, in den alveolären Septen und um die bronchialen submukosalen Drüsen.

### **4.3 Direkter Nachweis von *M. hyo***

#### 4.3.1 Kultur

Der Erreger wird in speziellen Kulturen angezchtet. Diese Methode ist durch die besonderen Ansprüche des Keimes an die Nährmedien und durch den hohen Zeitaufwand nicht sehr praktikabel. Sie weist jedoch eine dauerhaftere höhere Spezifität und Sensitivität als andere Testverfahren auf und stellt damit den Goldstandard dar (SÖRENSEN et al. 1997).

#### 4.3.2 Immunfluoreszenz (IF)

Beim Immunfluoreszenztest wird möglichst frisches Organmaterial gefriergetrocknet und der Erreger mit polyklonalen Antikörpern sichtbar gemacht. In der Studie von SÖRENSEN et al. (1997) wurde 14 und 28 Tage nach Infektion sowohl für die IF als auch für den „Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay“ (ELISA) und die „Polymerase Chain Reaction“ (PCR) eine gleichermaßen hohe Sensitivität und Spezifität gefunden. Die Referenzmethode war hier jeweils die Kultivierung.

#### 4.3.3 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Das Untersuchungsmaterial für die PCR entstammt Nasen-, Tonsillen-, Bronchialtupfern, Flüssigkeiten einer bronchoalveolären Lavage oder Lungengewebe (ABIVEN et al. 1992; BLANCHARD et al. 1996; SÖRENSEN et al. 1997; VERDIN et al. 2000). Die Sensitivität scheint dabei vom Probenmaterial abhängig zu sein (GROSSE BEILAGE et al. 2004; SIBILA et al. 2004). Sie war in einer Studie von SIBILA et al. (2004) bei Tonsillen- und Bronchialtupfern höher als bei Nasentupfern. Mit einer NESTED PCR fanden FANO et al. (2004) eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen von Material aus Bronchialtupfern und Material aus Nasentupfern in der akuten Phase der Infektion. Bei einer chronischen Infektion war der Nachweis mit Nasentupfern weniger geeignet.

Deutlich verbessert werden konnte die Sensitivität der PCR durch die Entwicklung zweier „Real-Time-Assays“. Mit Hilfe dieser Tests konnte *M. hyo* aus Nasentupfern von infizierten Schweinen eindeutig nachgewiesen werden. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität

betrug 100%. Als Referenz dienten folgende Parameter im Querschnitt: Epidemiologie, Klinik, pathologisch-anatomische Untersuchungen, Histopathologie und der IF-Test (ZEEH et al. 2004). In einer anderen Studie stammte das Material von Bronchialtupfern. In diesem Fall war die Spezifität vergleichbar hoch, doch die Sensitivität betrug nur 85% (KUHNER et al. 2004).

#### 4.4 Indirekter Nachweis von *M. hyo*: Serologie

Sehr häufig wird der Antikörper-ELISA als diagnostisches Verfahren für die Untersuchung von Serum angewendet. NICOLET et al. (1980) verbesserten die Spezifität des ELISA durch den sogenannten TWEEN-20-ELISA, in dem es durch Extraktion von *M. hyo*-Membranproteinen nicht zu einer Kreuzreaktion mit *M. flocculare* kommen soll.

Le POTIER (1994) entwickelte einen BLOCKING ELISA gegen das 40 kDA Epitop von *M. hyo*, um eine Kreuzreaktion mit *M. flocculare* ausschließen zu können. Der Vorteil des TWEEN-ELISAs gegenüber dem BLOCKING ELISA ist nach WALLGREN et al. (1996) der frühere Nachweis einer Infektion mit *M. hyo*. Der BLOCKING ELISA kann dafür einen stabileren und längeren Nachweis liefern (LE POTIER 1994). Die beiden ELISAs unterscheiden sich nur geringfügig in ihren Sensitivitäten (93-100%) und Spezifitäten (96-100%) (LE POTIER 1994; SÖRENSEN et al. 1997). Noch früher als mit dem TWEEN-ELISA sind Antikörper mit dem DAKO-ELISA messbar, dieser ELISA ist auch sensitiver (THACKER et al. 2001; FANO et al. 2004). Der HERDCHECK-ELISA (IDEXX) weist nach Angaben des Herstellers eine sehr hohe Sensitivität (93-100%) und eine Spezifität von 99,67% auf. Die Sensitivität ist hier 14- 21 Tage *p.i.* am höchsten. Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität diente bei allen Tests der Titeranstieg. Die Sera wurden gepaart getestet.

In verschiedenen Studien wurde auch die Möglichkeit der Untersuchung von Kolostrum mittels ELISA (gepaarte Sera) zur Diagnose auf Herdenbasis getestet. Die Spezifität der Tests beträgt zwischen 91,5% und 94,8% und die Sensitivität liegt bei ca. 70% (LEVONEN et al. 1994; RAUTIAINEN 1998).

Weitere diagnostische Verfahren, die routinemäßig nicht angewendet werden, sind die Komplement-Bindungs-Reaktion (KBR) und der radiale Immunodiffusion-Enzym-Essay, die von BEREITER et al. (1990) beschrieben werden und eine Übereinstimmung mit dem ELISA von 66,7 bzw. 90% aufweisen.

## **5. Differentialdiagnose**

Zu den differentialdiagnostisch abzuklärenden viralen Erregern gehören das Influenza-A- und das PRRS- Virus.

Neben *M. hyo* führt auch die subakut-chronische Form einer *Actinobacillus pleuropneumoniae* (*A. p. p.*)- Infektion zu einer Bronchopneumonie. *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella multocida* sind an Mischinfektionen beteiligt (ZIMMERMANN und PLONAIT 2004).

Bronchopneumonien können auch durch *Ascaris suum*- Befall entstehen (ZIMMERMANN und PLONAIT 2004).

Zu den nicht-infektiösen Ursachen, die einen eher trockenen Husten verursachen könnten, gehören Schadgase wie Ammoniak, eine erhöhte Staubbelastung der Luft und Fremdkörper (ZIMMERMANN und PLONAIT 2004; MÜLLER und SCHLENKER 2004).

## **6. Bekämpfung der Enzootischen Pneumonie**

### **6.1 Therapie und Metaphylaxe**

Als ätiologische Therapie und Metaphylaxe stehen Antiinfektiva und als symptomatische Therapie Bronchosekreolytika zur Verfügung.

Die ätiologische Therapie und Metaphylaxe senkt den Infektionsdruck, verhindert aber nicht die Ansiedelung des Erregers und verhindert damit auch nicht die Übertragung. Zu den Mykoplasmen-wirksamen Antiinfektiva gehören Lincomycin, Spiramycin, Valnemulin, Enrofloxacin, Danofloxacin und Norfloxacin (STRAW et al. 2006). Die Wirkung von Tiamulin, Tylosin und Tetrazyklin ist umstritten. Gegenüber vielen anderen Antibiotika bestehen Resistenzen (ROSS 2001). Als Bronchosekretolytikum eignet sich Bromhexin (UNGEMACH 2002).

### **6.2 Sanierung (Erregereliminierung)**

Zur Sanierung der EP stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. Impfungen werden prophylaktisch eingesetzt, führen aber nicht zu einer vollständigen Elimination des Erregers. Es werden lediglich die wirtschaftlichen Schäden begrenzt, daher handelt es sich um eine Pseudosanierung. Zu den Verfahren, die eine Erregereliminierung ermöglichen, gehören die

Teilsanierung, das „Specific Pathogen Free“ (SPF)-Verfahren und das „Medicated Early Weaning“ (MEW)-Prinzip nach vorheriger Bestandsräumung.

### 6.2.1 Pseudosanierung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Lebendimpfstoffe und inaktivierte Vakzinen entwickelt und erprobt, um einer Infektion durch Mykoplasmen vorzubeugen (BURCH 2003). Impfungen gegen *M. hyo* können intraperitoneal, oral, über Aerosol oder intramuskulär verabreicht werden. SHELDRAKE et al. (1991) zeigten, dass die Schwere der Lungenläsionen nach intraperitonealer Impfung deutlich vermindert werden konnten. Mit oraler oder nasaler Verabreichung besteht das Risiko der fehlerhaften Dosierung, aber auch hier konnten Erfolge gegenüber nicht-geimpften Tieren erzielt werden (LIN et al. 2002). Die häufigste Art der Applikation ist die intramuskuläre Injektion. Nur diese ist in Deutschland zur Zeit zugelassen.

In Feldversuchen wurde gezeigt, dass die Impfung gegen *M. hyo* zur Wachstumszunahme, zu einer höheren Futter-Verwertungsrate, zu einer verminderten Mortalität, zum Zurückdrängen bakterieller Sekundärerreger und damit zu einem verminderten Medikamenteneinsatz, zu einem höheren Mastendgewicht und zur Reduktion von Lungenläsionen führt (MAES et al. 1998; THACKER et al. 1998; BOUWKAMP et al. 2000; HORST et al. 2000; THACKER et al. 2000; JENSEN et al. 2002; LLOPART et al. 2002; BOUWKAMP et al. 2004). Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Impfung zu einer Verbesserung der Tiergesundheit und den Mastleistungen beiträgt. Allerdings schützen die Impfungen nicht vor einer Infektion mit *M. hyo*, und die vollständige Beseitigung der klinischen Symptome ist auch nicht gewährleistet. Der Impferfolg scheint vor allem von Klima, Erregerdruck und Infektionen mit weiteren Keimen abzuhängen (CIPRIAN et al. 1994; SCHEIDT et al. 1994; THACKER et al. 1998; THACKER und THACKER 2000; WALLGREN et al. 2000).

Ursprünglich handelte es sich bei allen eingesetzten Impfstoffen gegen *M. hyo* um inaktivierte Vakzinen, die zweimal im Abstand von 3-4 Wochen verabreicht wurden, um durch den Boostereffekt einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten. Seit dem Jahre 2002 sind inaktivierte Einfachimpfungen auf dem Markt. Diese Impfstoffe haben den Vorteil der Arbeitersparnis für den Landwirt und der Stressverminderung für die Tiere. Die Wirksamkeit der Einfachimpfungen beruht entweder auf einem höheren Antigengehalt oder einer Depotwirkung durch Adjuvantien (SELBITZ und TRUYEN 2003).

Einfachimpfungen wurden auf ihre Effizienz hin untersucht. DAWSON et al. (2002) und SMITH et al. (2003) konnten schlussfolgern, dass auch durch die Einfachimpfung die täglichen Gewichtszunahmen stiegen und die Häufigkeit an Husten und Lungenläsionen abnahm. MOREAU et al. (2004) zeigten, dass mit Verabreichung einer Einfachimpfung in der 9. Woche in einem mit *M. hyo* und dem PRRS-Virus exponierten Bestand die täglichen Gewichtszunahmen deutlich anstiegen und die Mortalität sank. In den Studien von ROOF (2001) und LILLIE (2004) erzielten Einfachimpfungen bessere Ergebnisse als Zweifachimpfungen. TESSIER und LACLADERE (2004) verglichen die Häufigkeit der Lungenläsionen von Schweinen verschiedener Bestände in Frankreich, die mit Einfachvakzinen, Zweifachvakzinen oder gar nicht geimpft wurden und verzeichneten bei allen geimpften Beständen eine deutlich bessere Lungengesundheit im Vergleich zu den Kontrollbeständen. Zwischen der Einfach- und der Zweifachimpfung ergaben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede.

Für die Impfung gibt es verschiedene Schemata in Bezug auf Häufigkeit, Abstand zwischen den Applikationen und das Alter der Tiere bei der Erstimpfung. In Tabelle 1 und 2 sind unterschiedliche Impfschemata mit verschiedenen Vakzinen und ihre Auswirkungen auf die täglichen Zunahmen, Mastdauer, Futterverwertung, Häufigkeit der Pneumonien, Lungenläsionen und Mortalität dargestellt. Alle Studien beschreiben Bestände, in denen Mykoplasmen-Infektionen Probleme bereiten. Es wird deutlich, dass die Impferfolge durch die verschiedenen Impfstoffe sehr unterschiedlich ausfallen und dass die Lungenläsionen durch *M. hyo* zwar reduziert aber nie komplett verhindert werden konnten.

Eine andere Möglichkeit bietet die Impfung der Sauen. Diese führt allerdings nur zu einem kurzzeitigen passiven Immunschutz der Ferkel durch kolostrale Antikörper (BERNER 1995). In Deutschland existiert zur Zeit allerdings keine Mykoplasmen- Vakzine, die zur Anwendung bei Sauen zugelassen ist.

**Tabelle 1: Effekte nach Vakzination mit einer Zweifachimpfung**

LW = Lebenswoche; Mastanf. = Mastanfang; (1) = Impfstoff Stellamune Mycoplasma; (2) = Impfstoff Mycobacter; (3) = Impfstoff Mypravac Suis; (4) Schering Plough Mycoplasma hyopneumoniae bacterin (5) = Differenz Impfgruppe zu Kontrollgruppe in Gramm (g) in der angegebenen Zeitspanne (6) = Differenz Impfgruppe zu Kontrollgruppe in kiloGramm (kg) Futteraufnahme/ kg Zuwachs (7) = Reduktion Impfgruppe gegenüber Kontrollgruppe um %  
Es handelt sich bei allen Studien um Mycoplasmen-exponierte Bestände.

Autor	Impfzeitpunkt (LW)	Tägl. Zunahmen (5)	Futterverwertung (6)	Lungenläsionen (7)	Mortalität (7)	Pneumonie (7)
Charlier et al. 1994	(1)	1+4 44,3 Geburt - Schlachtung		43		
Lium et al. 1994	(1)	1+4 -10 Absetzen – Mastanf.		16,1		
Le Grand and Kobisch 1996	(1)	1+4 16 Mast		34,0		
Munoz et al. 1996	(1)	1+4 54,0 Geburt - Schlachtung		34,0		
Maes et al. 1998	(1)	1+4 24,76 Mast		18,01	1,3	67,2
Radeloff und Heinritzi 1998	(1)	36 Geburt - Schlachtung		15,3		
Reynaud et al. 1998		1+4 31,0 Mast		39,0		
Diekman et al. 1999	(1)	1+4 0,0 Geburt - Schlachtung		53,2		
Maes et al. 1999	(1)	1+4 22,3 Mast	-0,07	38,9	5,75	65,0
Bouwkamp et al. 2000	(1)	1+4 65,0 Mast	-0,07			
Horst et al. 2000	(1)	1+4 -3 Geburt - Schlachtung		5,73		
Pallares et al. 2000	(1)	1+4 13,0 Mast	-0,08	38,92	2,86	
Mateusen et al. 2002	(1)	1+4 25 Absetzen – Mastanf.		20		
Lillie 2004	(1)	1+4 9 Mast		20,1		
Okada et al. 1999	(2)	3+7 44,6 Geburt - Schlachtung	-0,13	79,0		
Llopart et al. 2002	(3)	1+4 82,0 Mast	-0,3			
Jayappa 2000	(4)	1+3		79,2		

**Tabelle 2: Effekte nach Vakzination mit einer Einfachimpfung**

LW = Lebenswoche; Mastanf. = Mastanfang; (1) = Impfstoff Stellamune Once;  
 (2) = Impfstoff Ingelvac® M.hyo; (3) = Impfstoff Mypravec Suis; (4) Impfstoff M+Pac®;  
 (x) = Impfstoff nicht genannt (5) = Differenz Impfgruppe zu Kontrollgruppe in g  
 (6) = Differenz Impfgruppe zu Kontrollgruppe in kg Futtermaufnahme/ kg Zuwachs  
 (7) = Reduktion Impfgruppe gegenüber Kontrollgruppe um %  
 Es handelt sich bei allen Studien um Mycoplasmen-exponierte Bestände.

Autor	Impfzeitpunkt LW	Tägl. Zunahme Men (5)	Futterverwertung (6)	Lungenläsionen (7)	Mortalität (7)	Pneumonie (7)
Dawson et al. 2002 2 Studien	(1) 3	1. 2 2. 23 Absetzen – Mastanf.		1. 44,1 2. 49,4		
Smith et al. 2003	(1) 1	11,2 Geburt - Schlachtung		35,2		
Lillie 2004	(1) 1	38 Mast		22,8		
Baum 2000	(2) 12	25,4 Geburt - Schlachtung	-0,032		8,1	
Llopart et al. 2002	(3) 1	160 zw. 70. und 98. Tag				
Rapp-Gabrielson et al. 2002	6 (4)			66,1		
Pommier et al. 2002	(x) 10	17 Geburt - Schlachtung				24,3

6.2.2 Teilsanierung

Die Teilsanierung beinhaltet die Räumung des Bestandes von Absetzferkeln und Jungtieren und die konsequente antibiotische Behandlung der verbliebenen Altsauen während der letzten Phase der Trächtigkeit und der Saugferkel vom 1. bis zum 10. Lebenstag (ZIMMERMANN et al. 1989).

Die Methode wurde von WALLGREN et al. (1993), BAEKBO et al. (1994), LIUM et al. (1994), ALA- RISKU et al. 2004; ANDERSEN und GRAM (2004), GROENTVED und GRAM (2004) und HEINONEN et al. (2004) in verschiedenen Variationen getestet und führte in fast allen Fällen zur vollständigen Eliminierung von *M. hyo*.



### 6.2.3 Bestandsräumung mit Neuaufbau

Nach kompletter Räumung von befallenen Beständen erfolgt ein Neuaufbau mit Schweinen aus dem SPF- oder MEW- Verfahren.

Mit dem SPF- Verfahren werden spezifisch pathogenfreie Tiere durch Kaiserschnitt unter sterilen Bedingungen und anschließende isolierte sowie kolostrumfreie Aufzucht gewonnen. (ZIMMERMANN und PLONAIT 2004). Nach CLARK (1997) bringt dieses Verfahren meist einen relativ hohen Kostenaufwand mit sich.

Mit dem kostengünstigeren MEW- Verfahren, begründet von ALEXANDER (1980), bilden die Grundlage neu aufgebauter Bestände Ferkel, die spätestens am 5. Tag abgesetzt wurden und danach örtlich getrennt aufgezogen wurden. Die Muttertiere erhalten im peripartalen Zeitraum Antiinfektiva, ebenso die Ferkel vom 1. Lebenstag an bis lange über den Absetztermin hinaus.

## 7. Epidemiologie

Die EP ist weltweit verbreitet. In der Regel handelt es sich um eine Enzootie. ESCOBAR et al. (2002) schätzen, dass 96% der Schweinebestände weltweit Infektionen mit *M. hyo* durchmachen. Nach BURCH (2003) sind über 90% aller Herden betroffen. HORST et al. (1997) fanden in Deutschland eine Infektionsrate von 81% bei Mastschweinen, 63,02% bei Jungsauen und 47,2% bei Altsauen. ENOE et al. (2002) stellten nach einer Stichprobe 83% seropositive Bestände in Dänemark fest.

STÄRK et al. (1992) beschreiben als wichtigste Übertragungsrisiken die Zahl der Tiere im Betrieb, die Luftqualität in den Mastställen und das pro Tier vorhandene Luftvolumen, den Kontakt mit Tieren oder Materialien von anderen Betrieben, außerdem die Nähe zum nächsten Nicht-SPF-Bestand, die Größe dieses Bestandes, die Nähe zu einer Strasse, die von Schweinetransportern genutzt wird und die Nähe zum Schlachthof oder Viehhändler. In einer Studie, in der das Risiko der Reinfektion nach einem 3-jährigen Eradikationsprogramm ermessens wird, werden als Risikofaktoren das Vorkommen eines reinfizierten Nachbarbestandes, das Vorhandensein eines Parkplatzes für Tiertransporter in der Nähe der Farm und eine erhöhte Zahl an Tierzulieferern und die Tageszeit des Aufladens zum Transport beschrieben (HEGE et al. 2002). MAES et al. (1997) fanden ein erhöhtes Risiko durch Zukauf und Jahreszeit: Die Schlachttiere vom März und April wiesen in dieser Studie eine erhöhte

Anzahl an serokonvertierten Tieren auf, während HORST et al. (1997) keine saisonalen Unterschiede in der Häufigkeit der Serokonversion fanden.

Ein weiterer Risikofaktor kann die fehlende Gliederung oder räumliche Trennung innerhalb eines Bestandes sein, da hier die vertikale Übertragung nicht unterbrochen wird (SIBILA et al. 2004).

## **8. Ökonomische Bedeutung**

Ökonomischer Schaden entsteht durch geringere Tageszunahmen, schlechtere Futtermittelverwertung, erhöhte Kosten durch Medikamente, erhöhte Mortalität durch Koinfektionen mit anderen Erregern und durch eine erhöhte Anzahl verworfener Lungen bei der Schlachtung (MAES et al. 1996; ROSS 2001).

Die Angaben über eine verminderte Gewichtszunahme bei Mastschweinen schwanken von 6% bis 17,4%. Zusätzlich sinkt die Futtermittelverwertungsrate um 2-12% (RAUTIAINEN et al. 2000; ROSS 2001). In einem Sauenbestand in Australien, in dem es zu einem Mykoplasmenausbruch kam, betrug die Reduktion der täglichen Gewichtszunahme bis zu 100 Gramm (g). Es kam in dieser Zeit zu einer zusätzlichen Futteraufnahme von 31,2 Tonnen Futter (BARA 2004).

Bei Mastschweinen stellten BAEKBO et al. (2002) in einem Feldversuch bis zu 58,8 g geringere Tageszunahmen als in der Kontrollgruppe fest.

MORRIS et al. (1995) vermuten, dass die eingeschränkte Lungenfunktion Ursache für geringere Gewichtszunahmen ist. Der Zeitpunkt der Infektion spielt hier eine wichtige Rolle. Je jünger das Tier ist, desto stärker fällt der Einfluss auf die Mastleistung aus (SIMON et al. 1994). Nach Meinung von ESCOBAR et al. (2002) führt eine Infektion durch *M. hyo* allein nicht zu geringeren Gewichtszunahmen oder einer schlechteren Futtermittelverwertung, sondern nur in Verbindung mit Sekundärerregern.

## **9. Schlussfolgerung**

Anhand der Literatur lassen sich folgende Schlussfolgerung ziehen:

- Die Enzootische Pneumonie ist eine Faktorenerkrankung, bei der neben dem Primärerreger *M. hyo* verschiedene Sekundärerreger und Umwelteinflüsse eine große Rolle spielen.
- Die Enzootische Pneumonie hat einen entscheidenden Einfluss auf die Tiergesundheit und damit auf die Wirtschaftlichkeit der Schweinehaltung.
- Die zur Verfügung stehenden Vakzinen führen nicht zu einer Eradikation der Erkrankung, begrenzen aber die wirtschaftlichen Verluste. Sowohl die Zweifachimpfung als auch die Einfachimpfung gegen *M. hyo* haben in bisherigen Studien zum Rückgang von klinischer Symptomatik, Lungenläsionen und der Mortalität und zu Verbesserungen der Zunahmen und damit der Schlachtleistung, geführt.

# Immunologie

## 1. Das Immunsystems des Schweines

### **1.1 Entwicklung des Immunsystems**

Neugeborene Schweine haben noch kein voll entwickeltes und funktionstüchtiges Immunsystem. Viele Immunzellen wie Makrophagen, natürliche Killerzellen und Lymphozyten sind schon im neonatalen Schwein vorhanden, die Mengen sind allerdings geringer als im ausgewachsenen Schwein und die Zellen sind in ihrer Funktion noch nicht ausgereift (BLECHA und CHARLY 1990; WALLGREN et al. 1998). Nach MOREIN (2002) kommt es dadurch zu einer polarisierten Abwehr, da durch das Fehlen der akzessorischen Zellen nur die T- Helfer 2 (TH2)- Zell- Immunreaktion stimuliert werden kann.

In den ersten Lebenswochen spielen vor allem maternale Antikörper eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr. Durch die epitheliochoriale Plazentation ist das neonatale Schwein vollständig von der Aufnahme von kolostralen Immunglobulinen abhängig.

### **1.2 Angeborene Immunantwort**

Die angeborene Immunität ist relativ unspezifisch. Dadurch ist eine schnelle Reaktion möglich, die eine erste Abwehr gegen körperfremde Stoffe, Gewebe oder Organismen darstellt (JANEWAY und TRAVERS 1997). Bei Lungenerkrankungen von Schweinen spielen die physische Barriere der Mukosa, die chemische Barriere die durch den Mukus gegeben ist und zellulär vor allem Makrophagen, neutrophile Granulozyten und natürliche Killerzellen eine wichtige Rolle (PABST 1996; BURCH 2003).

#### 1.2.1 Makrophagen

Makrophagen sind große phagozytierende Leukozyten. Sie stammen aus dem Knochenmark, nach der Reifung gelangen sie ins Blut (Monozyten) und lassen sich in verschiedenen Geweben nieder, wo sie sich gewebespezifisch differenzieren. Makrophagen phagozytieren Fremdpartikel wie Mikroben und infiziertes oder verletztes Eigengewebe. Sie fungieren außerdem als Antigen- präsentierende Zellen, binden und phagozytieren opsonisierte Partikel

und produzieren Zytokine, die andere Mediatoren an den Infektionsherd locken und die Immunreaktion lenken (ABBAS et al. 1997; JANEWAY und TRAVERS 1997).

Im Lungengewebe der Schweine finden sich drei verschiedene Makrophagen- Populationen: alveoläre, intravaskuläre und interstitielle Makrophagen (BLECHA 2001; PABST 1996). Schweine weisen eine große Menge an intravaskulären Makrophagen auf, die sehr effizient in der Beseitigung von intravaskulären Mikroben sind (CHITKO-McKNOWN und BLECHA 1992). PABST (1996) vermutet, dass die Makrophagen Partikel in die bronchialen Lymphknoten transportieren, wo sie Lymphozyten präsentiert werden. Die ersten differenzierten intravaskulären Makrophagen scheinen bei Schweinen im Alter von 3-7 Tagen aufzutreten, während alveoläre Makrophagen erst im Alter von 2 Wochen erscheinen (BLECHA 2001).

### 1.2.2 Dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind baumartige, mit mononukleären Phagozyten verwandte Zellen, die Antigene in der Peripherie aufnehmen, zum sekundären lymphatischen Gewebe migrieren und da zu effektiven antigenpräsentierenden Zellen werden (ABBAS et al. 1997; JANEWAY und TRAVERS 1997). Dieser Mechanismus könnte auch bei Schweinen eine Rolle spielen, ist aber wenig erforscht (PABST 1996).

### 1.2.3 Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten sind schon im neonatalen Schwein vorhanden. Sie sind die ersten Zellen die bei einer Entzündungsreaktion auftreten (BLECHA 1995). Sie gehören zu den Phagozyten, enthalten Granula und werden durch Zytokine aktiviert (ABBAS et al. 1997). BLECHA (1995) beschreibt einen Sauerstoff-abhängigen und einen Sauerstoff-unabhängigen d. h. durch Enzyme bedingten Tötungsmechanismus der neutrophilen Granulozyten.

### 1.2.4 Natürliche Killerzellen

Natürliche Killerzellen (NK- Zellen) sind eine Untergruppe von Lymphozyten, die in Blut und lymphoidem Gewebe gefunden werden. Sie entstammen dem Knochenmark. Die Granula bestehen aus Perforin, Granzymen und Proteoglycanen. Sie können Zielzellen lysieren und

eine Apoptose auslösen, können daher effektiv gegen intrazelluläre Erreger vorgehen. Natürliche Zellen werden durch Zytokine aktiviert. Selbst sezernieren sie das Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) und stimulieren damit Makrophagen (ABBAS et al. 1997; JANEWAY und TRAVERS 1997). NK- Zell- Aktivität ist bei neugeborenen Schweinen kaum vorhanden und braucht 2-3 Wochen, um sich zu entwickeln (BLECHA und CHARLY 1990).

### **1.3 Adaptive Immunantwort**

Das nach einer Latenzzeit reagierende adaptive Immunsystem verstärkt die Mechanismen des angeborenen Immunsystems. B- und T- Lymphozyten sind die Hauptmediatoren der adaptiven Immunantwort. B- Zellen dienen vor allem der Abwehr von extrazellulären Erregern, während T- Zellen besonders gegen intrazelluläre Erreger effektiv sind (ABBAS et al. 1997; JANEWAY und TRAVERS 1997).

#### 1.3.1 B- Zellen

B- Zellen werden im Knochenmark gebildet. Bei Schweinen findet man im Alter von 4 Wochen reife B- Zellen, im neonatalen Stadium sind die Mengen sehr gering, B- Zellen werden über das Kolostrum aufgenommen (BLECHA 2001). Sie werden über mehrere Vorläuferstadien zu Antikörper (Immunglobulin)- sezernierenden Plasmazellen, außerdem können sie als Antigen-präsentierende Zellen fungieren.

Schweine produzieren vier Klassen von Immunglobulinen, die als Immunglobulin G, A, E und M bezeichnet werden (BLECHA 1995; BLECHA 2001). Welche Klasse von Plasmazellen produziert wird, wird von Zytokinen gesteuert. Jeder Immunglobulin- Isotyp besitzt spezielle Funktionen und eine spezielle Verteilung. Immunglobulin G (IgG) ist der häufigste Isotyp im Blut und in extrazellulären Flüssigkeiten. IgG opsonisiert Pathogene für die Aufnahme durch Phagozyten und aktiviert das Komplementsystem. Immunglobulin A (IgA) kann über Epithelien transportiert werden und findet sich vorwiegend in Sekreten wie dem Mukus des Respirationstraktes. Immunglobuline E (IgE) befinden sich vor allem unterhalb der Haut und in der Mukosa. Sie spielen eine Rolle in der Abwehr gegen parasitäre Erreger. Immunglobuline M (IgM) sind die frühen Antikörper mit nur geringer Affinität (ABBAS 1997; JANEWAY und TRAVERS). WALLGREN et al. (1998) zeigten, dass mononukleäre Zellen von 5- und 7- wöchigen Schweinen eine viel höhere Kapazität der Antikörperbildung aufweisen, als mononukleäre Zellen von 1- und 3- wöchigen Schweinen.

### 1.3.2 T- Zellen

T- Zellen stammen aus dem Knochenmark, entwickeln sich im Thymus und gelangen von dort ins Blut. Schweine weisen vier nach Oberflächenmolekülen zu unterscheidende Subpopulationen von T- Zellen auf, die CD4+, CD8+, CD4+/CD8+-T- Zellen und Zellen ohne einen dieser beiden Rezeptortypen. CD4+ T- Zellen lassen sich in CD4+ T- Helfer- und CD4+-T-Supressorzellen aufteilen, die die Immunreaktion beeinflussen, indem sie helfend oder unterdrückend einwirken. Zytotoxische T- Zellen (CD8+ T- Zellen bzw. zytolytische Lymphozyten (CTLs)) können Mikroorganismen oder Zellen spezifisch vernichten. Beide, CD4+ und CD8+ T- Zellen können zu Gedächtniszellen proliferieren. Die doppel- positiven und doppel- negativen Lymphozyten machen bei erwachsenen Schweinen 40- 60 % der peripheren Lymphozyten-Populationen aus. Dies unterscheidet sie von anderen Säugern, die nur wenige dieser Zellen aufweisen. Bei den doppel- positiven Zellen handelt es sich wahrscheinlich um Gedächtniszellen (BLECHA 2001).

T- Zellen werden in den peripheren lymphatischen Organen durch Antigen- präsentierende Zellen aktiviert, woraufhin jeweils antigenspezifische T- Zellen produziert werden, die mit den Antigenen über einen spezifischen Rezeptor interagieren. Bei Erkennung eines Antigens reagieren T- Zellen mit dem Sezernieren von Zytokinen. Diese Zytokine stimulieren Makrophagen, NK- Zellen, B- Zellen, die zu Plasmazellen reifen und CD8+ T- Zellen, die zu Effektorzellen und damit zu CTLs werden (ABBAS et al. 1997; JANEWAY und TRAVERS 1997).

### **1.4 Subpopulationen von T- Helfer (TH)- Zellen**

TH- Zellen lassen sich in zwei Subpopulationen teilen, die zwei verschiedene Muster von Zytokinen sezernieren. TH2- Zellen aktivieren höchst effektiv B-Zellen und richten sich damit vor allem gegen extrazelluläre Bakterien und Parasiten. Demzufolge wird vor allem die humorale Abwehr stimuliert. Die durch die TH2- Zellen gebildeten Zytokine sind Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 5 (IL-5), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10).

TH1- Zellen bilden eine effektive Abwehr gegen Viren und intrazelluläre Bakterien. Die Aktivierung der Makrophagen spielt hierbei eine wichtige Rolle. Die durch die TH1 Subpopulation sezernierten Zytokine sind Interleukin 2 (IL-2), IFN $\gamma$  und Tumor- Nekrose- Faktor  $\beta$  (TNF $\beta$ ).

Antikörper werden sowohl bei der TH1 als auch bei der TH2 Immunantwort gebildet, allerdings bestimmen die spezifischen Zytokine den Isotyp des IgG, der vorwiegend sezerniert wird. In Mäusen wird die IgG1- und die IgE- Antikörperproduktion durch TH2-Zytokine stimuliert, während die IgG2a- Antikörperproduktion durch TH1- Zytokine angeregt wird (MOSMANN und COFFMANN 1989; ABBAS et al. 1997; JANEWAY u. TRAVERS 1997; BLECHA 2001).

Die Subpopulationen hemmen sich gegenseitig, d. h. die Stimulation einer Subpopulation bewirkt automatisch die Hemmung der anderen und damit die Festigung der eingeschlagenen Richtung der Immunantwort. Bei Mäusen werden entweder nur Zellen der einen oder der anderen TH- Subpopulation gefunden, während bei anderen Tieren meist noch eine Balance zu bestehen scheint. Der Typ der Immunantwort, der gegen ein spezifisches Antigen entwickelt wird, hängt abgesehen vom Antigentyp auch vom genetischen Hintergrund, der Eintrittspforte und der Menge des Antigens und vermutlich auch von neuroendokrinen Faktoren ab (WOOD und SEOW 1996).

Abgesehen von den TH- Zellen sind auch CTLs, Monozyten, NK- Zellen, B- Zellen und Mastzellen in der Lage, Zytokine der Subpopulationen zu bilden. Es wird angenommen, dass CTLs entsprechend TH1 Zellen die Immunantwort in Richtung einer zellulären Abwehr verschieben können. In Schweinen wird IFN $\gamma$  zusätzlich auch von trophoektodermen Zellen abgegeben (MOSMANN und COFFMANN 1989; ABBAS et al. 1997; JANEWAY u. TRAVERS 1997; BLECHA 2001).

## **2. Immunprophylaxe gegen *M. hyo***

### **2.1 Zeitpunkt der Immunisierung**

Aufgrund des noch nicht ausgereiften Immunsystems bei Ferkeln wird immer wieder in Frage gestellt, ob eine frühe Impfung gegen *M. hyo* überhaupt eine Wirkung erzielen kann. Mehrfach wurden aber Impfschemata bei Tieren in verschiedenen Altersstufen verglichen, und auch die frühen intramuskulär applizierten Impfungen führten zu deutlicher Steigerung der Gewichtszunahmen und zur Reduktion der Lungenläsionen (SCHEIDT et al. 1994; RADELOFF und HEINRITZI 1998; REYNAUD et al. 1998; HODGINS et al. 2002). Sogar Einfach-Impfstoffe, die im Alter von 1 Woche intramuskulär appliziert wurden, führten zu meßbaren Erfolgen (SMITH et al. 2003; LILLIE et al. 2004). BURCH (2003) argumentiert,



dass frühe Impfungen schützen können und damit die Lungenläsionen vermindern, aber nicht 100%ig wirksam sind.

Möglicherweise können im Neonaten vorhandene maternale Antikörper Impfantigene neutralisieren und beseitigen. Dies zeigte sich anhand früher und höher ausfallender Antikörperreaktionen geimpfter Tiere ohne maternale Antikörper im Gegensatz zu geimpften Tieren mit maternalen Antikörpern (RADELOFF und HEINRITZI 1998; THACKER et al. 1998; SCHREIBER 2002; BURCH 2003; LILLIE 2004). THACKER et al. (2000) vermuten, dass maternale Antikörper die lokale Immunreaktion beeinträchtigen und möglicherweise auch Einfluss auf die Reifung des Immunsystems haben. Andererseits bestand in einer Studie von DAWSON et al. (2002) keine Korrelation zwischen dem serologischen Status der Tiere vor der Impfung und dem Grad der Reduktion der Lungenläsionen durch die Vakzination.

Ein Problem der späten Impfung ist die „immunologische Lücke“, der Zeitpunkt zwischen geringer maternaler Antikörperkonzentration und eigener durch Impfung gebildeter Antikörper (MOREIN et al. 2002). Daher wird bisher empfohlen, einen Zeitpunkt zwischen relativ niedriger Menge an maternalen Antikörpern und der Entwicklung eigener Antikörpertiter und T- Zell- Antworten abzugleichen (ALBER 2003).

## 2.2 Rolle der Antikörper

Die Erhöhung des Antikörpertiters wird als Indiz für die Feldinfektion mit *M. hyo* und nach aktiver oder passiver Immunisierung für den Schutz gegen die Infektion angesehen (STRASSER 1992; KOBISCH et al. 1993; WALLGREN et al. 1993; SÖRENSEN et al. 1994; RADELOFF und HEINRITZI 1998; WALLGREN et al. 1998; RAUTIAINEN und WALLGREN 2001; ROSS 2001; HODGINS et al. 2002; LANGE 2003). Der Schutz durch die Impfungen scheint sich darin widerzuspiegeln, dass sie die Menge an Antikörpern gegen *M. hyo* erhöhen, während sie gleichzeitig die Leistungsdaten im Vergleich zu ungeimpften Kontrollen verbessern (RADELOFF und HEINRITZI 1998; ROOF et al. 2001; HODGINS et al. 2002; LLOPART et al. 2002).

Indessen wird in einigen Studien darauf verwiesen, dass der sowohl nach natürlicher oder experimenteller Infektion als auch nach Impfung erhöhte Antikörpertiter im Serum nicht mit den Leistungsparametern korrelierte (DJORDEVIC et al. 1997; ANDREASEN et al. 2001; KESSLER und LAHRMANN 2004). Es konnte sogar eine positive Korrelation zwischen dem Antikörpertiter und dem Vorkommen klinischer Symptomatik bzw. dem Ausmaß von

Lungenläsionen und eine negative Korrelation zwischen Antikörpertiter und Gewichtsentwicklung festgestellt werden (YAGIHASHI et al. 1993; SÖRENSEN et al. 1994; MORRIS et al. 1995; REGULA et al. 2000; LEON et al. 2001). D.h. dass der Antikörpertiter im Serum in Zusammenhang mit einer *M. hyo*- Infektion hier nicht schützen konnte. PARKER (1987) fand, dass auch die Beseitigung von *M. pulmonis* in den Lungen von Mäusen in Abwesenheit von spezifischen Antikörpern stattfindet. In der Studie von CARTNER (1995) schienen die Antikörper in mit *M. pulmonis* infizierten Mäusen sogar Auslöser der Lungenläsionen zu sein.

In einem Experiment von OKADA et al. (2000), in dem Schweine mit „Culture Supernate“ geimpft wurden, zeigten die geimpften Tiere mehr IgA aber weniger IgG und weniger Lungenläsionen. Dies zeigt, dass möglicherweise nur die lokale Antikörperantwort Lungenläsionen bei der Infektion mit *M. hyo* entgegenwirken kann.

Auch SARRADELL et al. (2003) gehen nach der Untersuchung von BALT nach einer *M. hyo*- Infektion davon aus, dass die lokale humorale Immunantwort eine wichtige Rolle in der Infektion spielt. SIMECKA (1993) fasst nach Untersuchungen an Mäusen zusammen, dass auch hier Antikörper lokal eine wichtigere Rolle spielen als systemisch.

### **2.3 Rolle der zellulären Immunität**

THACKER et al. (2000), THANAWONGWUWECH (2001) und JONES (2002) messen dem Vorkommen, der Menge und dem Verhältnis der Zytokine IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  lokal und systemisch bei einer Infektion mit *M. hyo* eine besondere Bedeutung bei. Sowohl an Schweinen als auch an Mäusen wurde festgestellt, dass IFN $\gamma$  eine wichtige Rolle im Schutz gegen die Infektion mit Mykoplasmen spielt. Es sind vor allem T- Zellen, aber auch Makrophagen, die diese Zytokine sezernieren. Darin spiegelt sich die Bedeutung der zellulären Immunantwort im Schutz gegen diese Infektion wider (ABBAS et al. 1997; JONES et al. 2002).

Gleichzeitig wurde gezeigt, dass die zelluläre Immunität für Lungenläsionen und eventuell für die Chronizität der Erkrankung verantwortlich sein könnte (TAJIMA et al. 1984; OKADA et al. 2000; THACKER et al. 2000). Immunzellen scheinen hohe Mengen an proinflammatorischen Zytokinen freizusetzen, die eine Entzündungsreaktion mit der Folge der Gewebsschädigung verursachen (MORRISON et al. 2000; THANAWONGWUWECH et al. 2000; OKADA et al. 2000; THACKER 2001; THANAWONGWUWECH et al. 2001). In

der Studie von TAJIMA et al. (1984) wurde aber auch gezeigt, dass die zelluläre Immunität essentiell ist, um die Verbreitung des Erregers im Organismus zu unterbinden.

Auch die zelluläre Immunität ist möglicherweise vor allem lokal effektiv (MESSIER et al. 1990; CARTNER et al. 1998; THACKER et al. 1998).

## **2.4 Immunevasion durch *M. hyo***

Bei der Immunantwort spielt die Fähigkeit der Immunalteration und Immunevasion durch Mykoplasmen eine wichtige Rolle. Mykoplasmen sind in der Lage, durch Antigenmodulation, durch direkte Suppression von Immunzellen oder durch Modifikation der Immunantwort des Organismus einer Beseitigung durch das Immunsystem zu entgehen. Auch die Sekundärbesiedelung des Atmungstraktes durch andere Erreger kann auf diese Art erleichtert werden.

### 2.4.1 Antigenmodulation

RAZIN (1998) beschreibt, wie verschiedene Mykoplasmen-Spezies durch Phänotyp-Variation ihre Antigenität verändern können. Die Variation scheint vor allem von Lipoproteinen der Zellmembran auszugehen. BASEMAN (1997) geht darauf ein, dass die Vielfalt der strukturellen und funktionellen Eigenschaften der Adhäsine durch Rekombinationsprozesse dazu beitragen, das Immunsystem zu umgehen. Auch *M. hyo* hat die Eigenschaft, seine Oberfläche zu adaptieren. DJORDJEVIC et al. (2004) wies nach, dass die Antigenität von *M. hyo* durch Veränderung der Größe des P97- Adhäsins durch multiple posttranslationale proteolytische Prozesse variiert werden kann.

### 2.4.2 Immunosuppression

Mykoplasmen können die Funktion von Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Makrophagen unterdrücken (THOMAS 1990; CARUSO 1991; THOMAS 1991; ASAI 1996). Bei der Infektion von Rindern mit *M. bovis* wurde ein immunsuppressives Peptid, welches die Aktivierung von naiven Lymphozyten hemmt, nachgewiesen (VANDEN BUSH und ROSENBUSCH 2003). Für *M. penetrans* wurde ein direkter zytopathischer Effekt auf humane T- Zellen in vitro gezeigt (SASAKI et al. 1996). Auch *M. fermentans* scheint eine Apoptosis von T- Zellen auslösen zu können (RAZIN 1998) und *M. pneumoniae* vermindert

die Lymphozyten- Stimulation in Meerschweinchen und Menschen (BIBERFELD et al. 1985; JACOBS et al. 1988). *M. hyorhinis* unterdrückt die Immunreaktion zytotoxischer T- Zellen und B- Lymphozyten (TEH et al. 1988). Bei Schweinen wurde nach experimenteller Infektion mit *M. hyo* ein erhöhter Level an Prostaglandinen in der BALF nachgewiesen, welcher möglicherweise in Zusammenhang mit einer verminderten Funktion von Neutrophilen steht (ASAI et al. 1996a; ASAI et al. 1996b)

Ferner verursachen Aminosäuren- Sequenz- Homologien der Adhäsine der Mykoplasmen mit Zellen und anderen Bestandteilen des Immunsystems Auto-Immunreaktionen und führen damit zu Zelltod (ROOT-BERSTEIN und HOBBS 1991; BISSET 1992; BASEMAN 1997).

#### 2.4.3 Modifikation der Immunantwort

Eine weitere potentielle Eigenschaft der Mykoplasmen ist die Modifikation der Immunantwort, wie die Umgehung der Phagozytose, die möglicherweise durch Modulation der Major- Histocompatibility- Complex (MHC)- Moleküle auf der Zelloberfläche von Makrophagen zustande kommt (RAZIN et al. 1998). Der MHC dient zur Erkennung der Antigene (ABBAS et al. 1997). Die dadurch möglich werdende Umgehung der Phagozytose könnte für die Chronizität der Erkrankung verantwortlich sein. *M. hyo* scheint durch die Suppression der phagozytischen Aktivität auch den Weg für andere Erreger zu ebnet (CARUSO et al. 1990).

Zusätzlich üben Mykoplasmen wahrscheinlich Einfluss auf proinflammatorische Zytokine und damit auf die Stimulation einer bestimmten TH- Subpopulation aus. So kann auch indirekt eine Wirkung auf Makrophagen entstehen (WOOD and SEOW 1996).

##### 2.4.3.1 Verschiebung der TH- Zell- Antwort

Im „Bronchus Associated Lymphoid Tissue“ (BALT) wurden nach Infektion mit *M. hyo* die Zytokine Interleukin 1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 und TNF $\alpha$  nachgewiesen (RODRIGUEZ et al. 2004; LORENZO et al. 2006). In der BALF fanden ASAI et al. (1993) und ASAI et al. (1994) persistierende erhöhte Konzentrationen an IL-1, IL-6 und TNF $\alpha$ . Auch im Serum wurden nach Infektion mit *M. hyo* IL-1, IL-6, IL-10 und TNF $\alpha$  nachgewiesen (THACKER et al. 2000; THACKER 2001; THANAWONGWUWECH et al. 2001). CHOI et al. (2006) zeigten, dass der Nachweis von IL-1, IL-6 und TNF $\alpha$  mit Lungenläsionen assoziiert ist.

Der Nachweis dieser Zytokine spricht für das Vorherrschen der TH2- Subpopulation. *M. hyo* könnte in der Lage sein, TH- Subpopulationen zu hemmen bzw. zu stimulieren, um damit zum Beispiel die Aktivierung der Makrophagen zu verhindern (THACKER 2001).

ROMERO- ROJAS et al. (2001) stellten fest, dass eine Infektion von Mykoplasma- anfälligen Mäusen mit *M. pulmonis* in der akuten Phase eine Verminderung der Anzahl an TH- Zellen und eine Erhöhung der Anzahl an CTLs im Thymus und im Blut mit einhergehendem Peak von IFN $\gamma$  im Serum am 15. Tag der Infektion zur Folge hat. Danach, d. h. in der chronischen Zeitspanne der Infektion zwischen dem 15. und 46. Tag, verschob sich das Verhältnis in Richtung TH2- Antwort mit einem TH- Zell- Peak im Blut am 24. Tag und einem hohen Plateau-Level von IL-4 im Serum zwischen dem 24. und 38. Tag. Gleichzeitig wiesen die Tiere „Delayed Type Hypersensitivity“ Depressionen auf, die mit der Menge an IL-4 im Blut positiv korrelierten. Noch 60 Tage nach der Infektion scheint hier eine Immunsuppression der infizierten Mäuse vorzuliegen.

In einer Studie, in der Kälber mit *M. bovis* infiziert wurden, entsprach der IFN $\gamma$  Level dem Level an IL-4 aber der IgG1- Spiegel war höher als der IgG2- Spiegel, was von den Autoren als dominante TH2- Immunreaktion gedeutet wurde. Hier wird vermutet, dass der niedrige Spiegel an IgG2 zur Chronizität der Erkrankung beiträgt, weil dies das stärkere Opsonin ist (VANDEN BUSH und ROSENBUSCH 2003).

HOU et al. (2003) zeigten in einer klinischen Studie, dass auch bei mit *M. pneumoniae* infizierten Kindern eine Immunmodulation in Richtung TH2- Zellen vorliegt.

Möglicherweise sind Impfungen dadurch effektiv, dass sie die Immunantwort in Richtung TH1- Zellen verschieben (WOOD and SEOW 1996). In Studien von THACKER et al. (2000) und PIRAS et al. (2006) war durch die Impfung gegen *M. hyo* ein deutlicher IFN $\gamma$ - Anstieg gemessen worden. Bei den nicht-geimpften und infizierten Tieren befand sich mehr TNF $\alpha$  und weniger IFN $\gamma$  im Blut. Auch OKADA et al. (2000) zeigten, dass die Impfung gegen *M. hyo* die Menge an TNF $\alpha$  in der Lunge vermindert.

#### 2.4.3.2 Einfluss der Zellzusammensetzung auf die TH- Zell- Antwort

In Mäusen wurde durch gezielte Depletion verschiedener Zellgruppen gezeigt, dass die Bedeutung von CTLs für die Bekämpfung der Infektion größer ist, als die anderer Zellgruppen und dass IFN $\gamma$  bei einer Infektion mit *M. pulmonis* wahrscheinlich vor allem durch CTLs sezerniert wird (JONES et al. 2002). KAMBAYASHI et al. (2003) zeigten in

in vitro durch Stimulation von Maus-Milzzellen mit LPS, dass IFN $\gamma$  in CTLs synthetisiert wird. Nach JONES et al. (2002) und RODRIGUEZ-CARRENO et al. (2002) produzieren auch TH- Zellen IFN $\gamma$ , diese sezernieren allerdings auch IL-4, welches die Immunantwort in die Richtung der Reaktion einer TH2-Antwort verschiebt. Welche TH- Subpopulation stimuliert wird, scheint von dem Mengenverhältnis der CTLs und TH- Zellen in der Lunge abhängig zu sein. 14 Tage nach der Infektion mit *M. pulmonis* fanden sich vor allem TH- Zellen in der Lunge (JONES et al. 2002). Auch in mit *M. hyo* infizierten Schweinen fanden SARRADELL et al. (2003) mehr TH- Zellen im BALT als CTLs. OPITZ et al. (1996) zeigten in mit *M. pneumoniae* infizierten Mäusen, dass durch TH- Zellen v. a. TNF $\alpha$ , IL-1, IL6 sezerniert werden. TH- Zellen spielen allerdings auch eine wichtige Rolle beim Rekrutieren von Makrophagen und Granulozyten in die Lunge (HUFFNAGEL et al. 1994).

Der Gegenspieler von IFN $\gamma$  ist IL-10. IL-10 wird von TH2- Zellen und Makrophagen sezerniert und hemmt die IFN $\gamma$  Produktion von TH1- Zellen. Mykoplasmen unterdrücken die T- Zell- Proliferation möglicherweise durch eine durch sie hervorgerufene IL-10 Ausschüttung (RAZIN 1998). IL-10 ist auch der potentielle Faktor, der die Makrophagen unterdrückt (THANAWONGWUWECH und THACKER 2003).

Bei anderen Erregern wurde ebenfalls nachgewiesen, dass IL-10 die mononukleären Zellen hemmt, so dass diese ihre bakterizide Wirkung verlieren (KHALIFEH und STABEL 2004).

So zeigten KENDALL et al. (2001) an mit dem Zilium-assoziierten-Atmungstrakt-Bacillus (CAR) infizierten Mäusen, dass in den resistenten Mäusen IFN $\gamma$  erhöht ist, während in den sensiblen Mäusen vor allem IL-10 und IL-4 ausgeschüttet wurden. Zusätzlich wurde gezeigt, dass IFN $\gamma$  knockout- Mäuse im Gegensatz zu IL-4 knockout- Mäusen mehr Läsionen und zudem eine höhere Menge an IL-10 aufweisen.

Allerdings fanden MORRISON et al. (2000), dass eine Erhöhung der Sekretion von IL-10 im Epithel von Schweinen vor einer Infektion mit *A. p. p.* die Menge an TNF $\alpha$  und IL-1 in der Lungen-Lavage-Flüssigkeit und die pathologischen Erscheinungen in der Lunge deutlich reduzierte.

### **3. Schlussfolgerung**

Die vorliegende Literatur zeigt folgendes:

- Es ist umstritten, ob im Zusammenhang mit Impfungen von neonatalen Ferkeln gegen *M. hyo* maternale Antikörper einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Impfung haben und damit der Zeitpunkt der Impfung eine besondere Rolle spielt.
- Die Höhe des Antikörpertiters ist kein Indikator für die Effizienz der Impfung und damit für den Schutz. Möglicherweise schützen die Antikörper nicht gegen eine Infektion mit *M. hyo*. Antikörpertiter scheinen sogar mit dem Ausmaß der Lungenschädigung zu korrelieren. Der ursächliche Zusammenhang ist noch nicht gefunden worden.
- Die TH1- Immunantwort scheint eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung der Mycoplasmen zu spielen und Mycoplasmen sind in der Lage, diese zu umgehen.

In dieser Studie sollten daher die Antikörperbildung und die Entwicklung der TH-Subpopulationen als Reaktion auf eine Feldinfektion in einfach und zweifach- geimpften und ungeimpften Tieren untersucht werden.