

2 LITERATUR

2.1 Chlamydieninfektionen unter besonderer Berücksichtigung respiratorischer Erkrankungen von Schwein und Kalb

2.1.1 Taxonomie, Wirtsspezifität und Lebenszyklus der Chlamydien

Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien, die weit verbreitet sind und eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen hervorrufen können. Zu den betroffenen Tierarten zählen unter anderem Schwein, Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Katze, Meerschweinchen, Koala und Vögel. Die am häufigsten mit Chlamydieninfektionen in Zusammenhang gebrachten Krankheitsbilder sind Reproduktions- und Fruchtbarkeitsstörungen, Enteritis, Konjunktivitis, Arthritiden, Perikarditis und pulmonale Affektionen.

Es existieren vier Familien *Chlamydiales*: *Chlamydiaceae*, *Parachlamydiaceae*, *Simkaniaceae* und *Waddliaceae*. Vermutet wird eine Koexistenz im asymptomatischen Stadium mit spezifischen Wirbeltieren oder Amöben als natürliches Reservoir. Die Übertragung der Chlamydien erfolgt ohne Vektor, nur über Kontakt und Luft (Everett, 2000). Aufgrund umfangreicher Sequenzanalysen wurde von Everett und Mitarbeitern (1999) eine Neuordnung der *Chlamydiaceae* vorgeschlagen. Eine Gegenüberstellung der alten und neuen Taxonomie ist in Tabelle 1 dargestellt. Infolge der relativ jungen Neuordnung wird in der vorliegenden Arbeit die klassische Taxonomie verwendet und bei Verwendung der neuen Taxonomie in Klammern darauf hingewiesen.

Tab. 1: Taxonomie und Wirtsspezifität der Spezies *Chlamydiaceae* [modifiziert nach Sachse und Großmann (2002); ergänzt durch Henning et al., (2005)]

Alte Spezies	Neue Spezies	Wirtsspezifität
<i>Chlamydia pecorum</i>	<i>Chlamydophila pecorum</i>	Wiederkäuer, Schwein, Koala
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Mensch
	<i>Chlamydia muridarum</i>	Maus, Hamster
	<i>Chlamydia suis</i>	Schwein
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Chlamydophila psittaci</i>	Vögel, Wiederkäuer, Pferd, Schwein, Mensch, Ratte
	<i>Chlamydophila abortus</i>	Schaf, andere Wiederkäuer, Schwein, Vögel, Mensch
	<i>Chlamydophila caviae</i>	Meerschweinchen
	<i>Chlamydophila felis</i>	Hauskatze, Mensch
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Mensch, Koala, Pferd, Amphibien, Reptilien

Man unterscheidet zwei hauptsächliche Erscheinungsformen im Lebenszyklus der Chlamydien, die in Abbildung 1 schematisch dargestellt sind: (a) die Elementarkörper, die extrazellulär vorkommen, infektiös aber metabolisch inaktiv sind, sowie (b) die vergleichsweise größeren Retikularkörper, die in zytoplasmatischen Einschlüssen existieren, sich in diesen vermehren und metabolisch aktiv sind. Aufgrund ihrer Ernährung mittels Adenosintriphosphat und anderen Nukleotiden aus dem Wirtsstoffwechsel werden sie auch als Energieparasiten bezeichnet (Sachse und Großmann, 2002). Die metabolisch aktiven Retikularkörper transformieren nach zwei oder mehr Tagen wieder in metabolisch inaktive, infektiöse Elementarkörper, die dann durch Ruptur oder Fusion der Wirtszellen freigesetzt werden (Everett, 2000). Aufgrund dieses zweiphasigen Lebenszyklus, einer infektiösen extrazellulären Phase und einer parasitären intrazellulären Phase, sind Erkrankungen chlamydialer Genese schwer zu bekämpfen (Sachse, 2003).

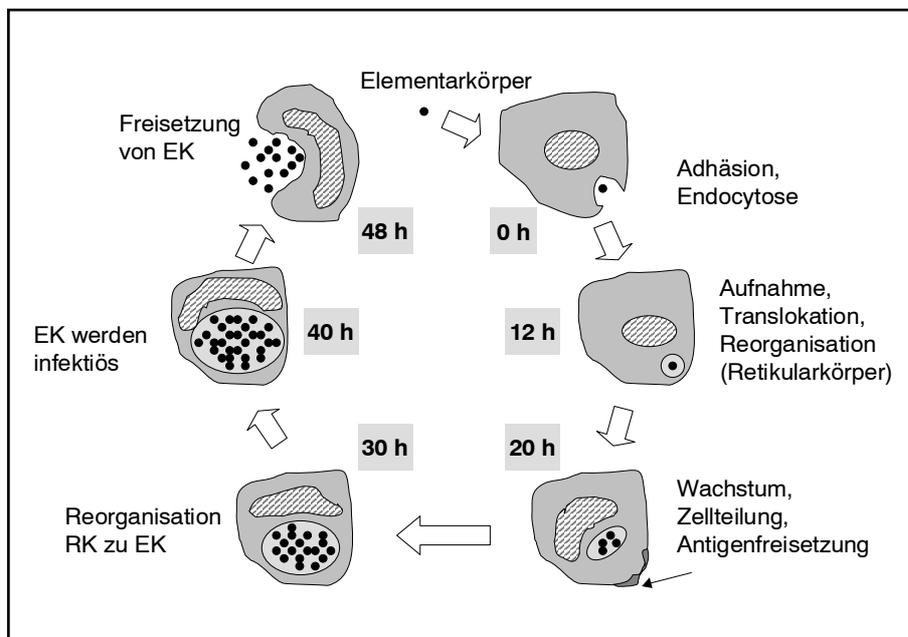


Abb. 1: Lebenszyklus der *Chlamydiaceae* (nach Sachse und Großmann, 2002)

2.1.2 Klinisches Bild der Chlamydieninfektionen beim Schwein

Die Chlamydieninfektion bei der Tierart Schwein wurde erstmalig 1955 von Willigan und Beamer in Zusammenhang mit dem Auftreten enzootischer Polyserositiden beschrieben. Chlamydien werden mit einer Reihe von Erkrankungen beim Schwein assoziiert, unter anderem Aborte, Polyarthritiden, respiratorische Infektionen und Konjunktivitis. Trotz Berichten über die hohe Prävalenz von Chlamydien in Schweinebeständen (Nietfeld et al., 1997; Hoelzle et al., 2000), sind die Bedeutung der einzelnen Spezies sowie Pathogenesevorgänge noch weitgehend unklar (Sachse et al., 2004).

Das Hauptaugenmerk wurde in Schweinebeständen auf Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und Reproduktionsstörungen gerichtet (Szeredi et al., 1996; Nietfeld et al., 1997; Schiller et al., 1997; Thoma et al., 1997; Busch et al., 2000; Hoelzle et al., 2000). Der Bedeutung der *Chlamydiaceae* in Zusammenhang mit respiratorischen Erkrankungen beim Schwein wurde bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Wittenbrink und Mitarbeiter (1991) konnten bei Schweinen aus einheimischen Beständen Chlamydieninfektionen der Lunge nachweisen. Es wurde daher geschlussfolgert, dass bei der ätiologischen Klärung von Erkrankungen des Respirationstrakts und bei Aborten Chlamydien als mögliche Ursache zu berücksichtigen sind. Die Tatsache, dass nur wenig Berichte über *C. psittaci* im Zusammenhang mit derartigen Erkrankungen vorliegen, ist nach Einschätzung der Autoren keine Aussage über die aktuelle pathogene Bedeutung, sondern die bis dato fehlende Untersuchung auf Chlamydien in der bakteriologischen Routinediagnostik beim Schwein.

2.1.3 Klinisches Bild der Chlamydieninfektionen beim Rind

Die ersten Beschreibungen zur Beteiligung von Chlamydien an Genitalerkrankungen des Rindes (Bowen et al., 1978; Storz et al., 1968) sowie ihre Beteiligung an Gelenkerkrankungen (Storz et al., 1966) erschienen in den 1960er und 1970er Jahren. In Rinderbeständen sind Chlamydien höchstwahrscheinlich ubiquitär und als Bestandteil infektiöser Faktorenkrankheiten zu werten (Sachse und Großmann, 2002). Chlamydien werden in Zusammenhang mit verschiedensten Erkrankungskomplexen nachgewiesen. Betroffen sind hauptsächlich der Urogenitaltrakt (Epididymitis, Endometritis, Vestibulovaginitis, Fertilitäts- und Reproduktionsstörungen), die Gelenke (Polyarthrit, Polyserositis), das Euter (Mastitis) sowie der Respirationstrakt (Pneumonie). Ebenfalls nachgewiesen wurden Chlamydien-assoziierte Erkrankungen des Darmtraktes (Enteritis), der Augen (Keratokonjunktivitis) und des Gehirns (Enzephalomyelitis) (Storz und Kaltenböck, 1993).

Durch Chlamydien verursachte Aborte treten meist sporadisch und im letzten Drittel der Trächtigkeit auf. Bekannt ist, dass eine Infektion im zweiten Drittel der Trächtigkeit ein Verkalben im sechsten bis achten Monat hervorruft, während frühere oder spätere Infektionen meist nicht zum Abort führen (Gerbermann, 1991). Ebenfalls häufig werden Endometritiden in Zusammenhang mit Chlamydieninfektionen des Urogenitaltraktes beobachtet (Perez-Martinez und Storz, 1985).

Erkrankungen des Respirationstrakts in Folge von Chlamydieninfektionen beim Kalb sind bereits seit den 1960er Jahren bekannt, wurden aber vergleichsweise wenig untersucht. Symptome bei betroffenen Tieren sind seröser, muköser oder mukopurulenter

Nasenausfluss, Fieber und Depressivität (Storz und Kaltenböck, 1993). Beobachtet werden trockener Husten und Dyspnoe und die Bildung von Lungenläsionen, die in der Praxis oft erst bei der Schlachtung erkannt werden.

2.1.4 Bedeutung der Chlamydien im Komplex respiratorischer Erkrankungen

Schwein und Rind

Respiratorische Erkrankungen stellen in der Aufzucht junger Kälber und Schweine ein ernstzunehmendes Problem dar. Gesundheitliche Auswirkungen subklinischer chlamydialer Infektionen im Respirationstrakt junger Tiere die zum Kümern und zu mangelhafter Entwicklung führen, können verheerende Einflüsse auf den Viehbestand und enorme ökonomische Verluste in der Jungtieraufzucht haben (Kaltenboeck, 2006).

Das sporadische Auftreten monokausaler respiratorischer Erkrankungen ist eher selten, vielmehr wird der broncho-pneumonische Erkrankungskomplex bei Kälbern und Schweinen durch multifaktorielle Ursachen dominiert. Die Vielfältigkeit dieses Erkrankungskomplexes ergibt sich aus den verschiedensten Faktoren, die am Krankheitsbild in unterschiedlichen Kombinationen beteiligt sind. Zu den beeinflussenden Faktoren zählen (a) die direkte Umgebung der Tiere und die entsprechenden Haltungsbedingungen (abiotische Faktoren), (b) prädisponierende Faktoren seitens der Tiere (speziesspezifische Besonderheiten in der Struktur und Funktion der bovinen und porcinen Lunge) und (c) verschiedenste virale und bakterielle Erreger.

Die pathogenetische Rolle der Familie *Chlamydiaceae* im Zusammenhang mit dem respiratorischen Erkrankungskomplex bei Kalb und Schwein ist zum jetzigen Zeitpunkt noch weitgehend ungeklärt. Im Nationalen Referenzlabor für Psittakose am Friedrich-Loeffler-Institut, Standort Jena wurde mittels PCR bei klinisch gesunden Kälbern und Schweinen eine überraschend hohe Besiedlung des respiratorischen Systems mit Chlamydien – insbesondere mit den Spezies *C. psittaci* und *C. trachomatis* – nachgewiesen (unveröffentlichte Daten). Im internationalen Schrifttum gibt es Angaben über *Chlamydiaceae*, die für respiratorische Erkrankungen bei Haustieren verantwortlich sind (Storz und Kaltenböck, 1993; Rogers et al., 1996). Verschiedene unspezifische klinische Anzeichen respiratorischer Chlamydieninfektionen bei verschiedenen Spezies sind unter der Allgemeindiagnose „Pneumonie“ dokumentiert. Klinische Anzeichen für eine Chlamydienpneumonie beim Kalb sind Fieber, Depression, Nasenausfluss (mukös, serös, mukopurulent), Husten und Dyspnoe (Storz und Kaltenböck, 1993). Die Angaben zur Beteiligung von Chlamydien bei respiratorischen Erkrankungen des Rindes und/oder des Schweines

basieren meist lediglich auf serologischen Untersuchungen und sind deshalb wenig aussagekräftig, um die Pathogenese einer pulmonalen Chlamydieninfektion einzuschätzen. In der Regel wird jedoch postuliert, dass Chlamydien – wenn überhaupt – nur milde Pneumonien verursachen, die ggf. durch andere pathogene Erreger kompliziert werden. Chlamydien wird – in Analogie zu den respiratorischen Viren – zum Teil eine Wegbereiterfunktion für nachfolgende bakterielle Sekundärinfektionen zugeschrieben. Die Chlamydieninfektion des Schweines mit Manifestation in der Lunge beginnt anfänglich als interstitielle Pneumonie, im weiteren Krankheitsverlauf dominiert dann der indurierende Entzündungsprozess. In den seltensten Fällen treten in Schweinebeständen Chlamydieninfektionen als Monoinfektionen auf. Da aber von dem Erreger bekannt ist, dass er zu latenten Infektionen mit makroskopisch schwer fassbaren Veränderungen neigt, ist besonders die Wegbereiterfunktion der Chlamydien für andere Erreger zu beachten (Stellmacher et al., 1983).

Mensch

Der Kenntnisstand zur pathogenetischen Bedeutung von Chlamydien im respiratorischen System ist in der Humanmedizin größer als in der Veterinärmedizin. Beim Menschen werden Chlamydien zu den häufigsten nicht-viralen Erregern respiratorischer Infekte gezählt (Witte, 2003). Neben der *C. psittaci*-Infektion als klassische pulmonale Zoonose gilt die Spezies *C. pneumoniae* als typischer Erreger von Lungen- und Atemwegserkrankungen in der menschlichen Population. Beschrieben sind sowohl Infektionen in den oberen Atemwegen (Pharyngitis, Sinusitis und Otitis) als auch in den unteren Atemwegen (Bronchitis, Pneumonie) (Grayston, 1989; Grayston et al., 1990; Saikku, 1992; Hammerschlag, 2000; Esposito et al., 2001; Marrie et al., 2003).

Nach Angaben von Hammerschlag (2000) ist *C. pneumoniae* für 5 - 20 % der ambulant erworbenen Pneumonien bei Kindern und Erwachsenen verantwortlich. Bei 2 - 25 % der Patienten kann eine *C. pneumoniae*-Infektion klinisch jedoch auch als akute Bronchitis in Erscheinung treten.

Des Weiteren wird *C. pneumoniae* in Verbindung mit Asthma bronchiale und der COPD (chronic obstructive pulmonary disease) – den beiden häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen des Menschen – gebracht. Beispielsweise gilt *C. pneumoniae* – neben respiratorischen Viren und *Mycoplasma pneumoniae* – als ein infektiöses Trigger für Asthma (Hammerschlag, 2000; Wark et al., 2002). Andere Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass auch Exazerbationen bei bereits vorhandenen COPD-Erkrankungen ausgelöst werden können (Blasi et al., 2002; Mogulkoc et al., 1999). Eine Beeinflussung der Chronizität und Schwere

von Atemwegserkrankungen durch chlamydiale Infektionen sowie deren Nachweis beim Lungenemphysem als Endstadium der COPD wurde ebenfalls beschrieben (Hahn et al., 1991; Hahn und Golubjatnikov, 1994; von Hertzen et al., 1999; Black et al., 2000; Theegarten et al., 2000; Martin et al., 2001).

Neben respiratorischen Erkrankungen werden ebenfalls chronische Erkrankungen systemischer und pulmonaler Gefäße, wie Arteriosklerose (Shor et al., 1992; Stille und Stephan, 1999) und sekundäre pulmonale Hypertonie (Theegarten et al., 2002) mit chlamydialen Infektionen – insbesondere auch *C. pneumoniae* – in Zusammenhang gebracht.

Aus dem umrissenen Wissensstand der Humanmedizin wird die Vielfalt einer möglichen pathogenetischen Bedeutung der Familie *Chlamydiaceae* innerhalb des respiratorischen Systems ersichtlich. Aufgrund der regelmäßigen Besiedlung und teilweisen Durchseuchung der Rinder- und Schweinebestände ist folglich davon auszugehen, dass den Chlamydien auch im respiratorischen System der verschiedenen Tierspezies eine bedeutendere Rolle zukommt als bisher angenommen.

2.1.5 Kenntnisstand zur molekularen Pathogenese von Chlamydieninfektionen

Nach Erkenntnissen über die Pathogenese von durch Chlamydien bedingten Erkrankungen von Stephens (2003) muss die klassische Sichtweise – Antigenabhängige Hypersensitivität vom verzögerten Typ oder Autoimmunität – revidiert werden. Vielmehr sollen sich durch Chlamydien bedingte Erkrankungen weniger durch akute, als vielmehr durch intensive chronische Entzündungen auszeichnen. Diese chronisch-inflammatorischen Prozesse werden durch Reinfektionen und/oder persistierende Infektionen hervorgerufen und aufrechterhalten.

Nach Stephens (2003) sind die Interaktionen zwischen Mikroorganismus und Wirt wie folgt zu beschreiben: Die primäre zelluläre Immunantwort findet in den mit Chlamydien infizierten Zellen statt, die nicht zum Immunsystem gehören, d. h. infizierte Endothelzellen oder Epithelzellen produzieren proinflammatorische Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere Zellmodulatoren. Diese Reaktion wird bei allen Formen der Infektion induziert (bei akuten, chronischen und persistierenden Infektionen). Aus pathogenetischer Sicht wird vermutet, dass *C. pneumoniae* über eine Aktivierung von Tumornekrosefaktor alpha ($\text{TNF}\alpha$) und nukleärem Faktor kappa B ($\text{NF}\kappa\text{B}$) toxische Effekte auf die Bronchialschleimhaut ausübt (Witte, 2003). Die zellulären Prozesse der Nichtimmunzellen verursachen dann den Einstrom

von neutrophilen Granulozyten, T- und B-Lymphozyten sowie Makrophagen. Letztgenannte Zellen werden bei Erstinfektionen zunächst nicht Antigen-spezifisch, bei Reinfektionen aber auch Antigen-spezifisch aktiviert. Sie produzieren dann ihr eigenes Repertoire an Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Daraus ist zu folgern, dass die primäre zelluläre Antwort in den infizierten Nichtimmunzellen stattfindet, und dass die Immunantwort auf eine Chlamydieninfektion ein sekundärer Mechanismus ist. Die zelluläre Antwort von Nichtimmunzellen unterstützt eine alternative Hypothese für die Pathogenese: Entzündungsprozesse werden durch infizierte Wirtszellen hervorgerufen, diese Entzündungsprozesse sind ausreichend, um eine chronische und heftige Inflammation zu initiieren und aufrechtzuerhalten und zelluläre Proliferation, Gewebeumbauprozesse und „scarring“ (Folgen einer tiefen Gewebeschädigung) zu fördern (Stephens, 2003).

2.1.6 Tiermodelle für Chlamydien-assoziierte Erkrankungen

Labortiere

Nach Laitinen und Mitarbeitern (1997) basiert der aus experimentellen Infektionen mit *C. trachomatis* und *C. psittaci* gewonnene Wissensstand auf Maus- und Meerschweinchenmodellen. Für die *C. pneumoniae*-Infektion sind drei Tiermodelle evaluiert: Maus, Affe und Kaninchen mit den Infektionsrouten *intranasal*, *intravenös* und *subkutan*.

Bell und Mitarbeiter (1989) sowie Holland und Mitarbeiter (1990) untersuchten Auswirkungen nach experimenteller *C. pneumoniae*-Infektion an **Affenspezies** (Baboon, Rhesus, Cynomolgus). Nach experimenteller Inokulation in Konjunktiva, Nasopharynx und Trachea entwickelten sich nur geringe bzw. keine klinischen Erscheinungen. Acht bis 20 Wochen nach Inokulation konnten die Mikroorganismen nachgewiesen werden. *C. pneumoniae* schien in Baboons von geringer Virulenz zu sein, hatte aber die Fähigkeit, chronische Infektionen zu verursachen (Bell et al., 1989). In Cynomolgus-Affen kann *C. pneumoniae* Infektionen in Konjunktiva, Nasopharynx und Rektum mit klinisch mildem Verlauf verursachen (Holland et al., 1990).

Weißer Neuseeländer **Kaninchen** entwickelten nach intranasaler oder intratrachealer Inokulation von *C. pneumoniae* (Stamm TWAR) eine moderate respiratorische Erkrankung mit interstitieller Pneumonie, Bronchiolitis und Vaskulitis (Kuo et al., 1995). *C. pneumoniae* streute systemisch und konnte mittels PCR in Milzgewebe und peripheren mononukleären Blutzellen nachgewiesen werden (Yang et al., 1995).

Mausstämme differierten in ihrer Empfänglichkeit für *C. pneumoniae*-Infektionen und der Virulenz der verschiedenen *C. pneumoniae*-Stämme (Kaukoranta-Tolvanen et al., 1993).

Mäuse entwickelten eine starke Antikörperantwort gegen *C. pneumoniae*, mit einem Peak 3 - 4 Wochen nach der intranasalen Belastung (Kaukoranta-Tolvanen et al., 1993). Histologisch stellte sich eine Bronchopneumonie als chronische Entzündung mit perivaskulärer und peribronchialer lymphozytärer Infiltration und geringer interstitieller Entzündung dar. Das Mausmodell wurde als geeignet angesehen, auch die Persistenz von *C. pneumoniae* zu untersuchen (Laitinen et al., 1997).

Meerschweinchen wurden bereits 1931 durch Rivers und Berry in die tierexperimentelle Chlamydienforschung eingeführt. In einer pathogenetischen Studie zur Klärung der Morphogenese der Chlamydienpneumonie konnten Ilchmann und Mitarbeiter (1974) bereits 12 h nach intranasaler Applikation von Chlamydien bovinen Ursprungs entzündliche Reaktionen in der Lunge nachweisen. 48 Stunden *post infectionem* war das Vollbild einer Chlamydienpneumonie sichtbar. Erste entzündliche Reaktionen entstanden primär vielherdig an den Bronchioli einschließlich ihres respiratorischen Teils in den zentralen Abschnitten der Lungenlappen. Die Ausbreitung zur peribronchiolären Pneumonie erfolgte vornehmlich zentrifugal entlang der Alveolarsepten, größere Bronchien waren kaum betroffen. Morphologisch stellte sich eine vielherdige Bronchopneumonie mit Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelzellen und hauptsächlich leukozytärer Exsudation dar. Des Weiteren wurde in fluoreszenzimmunologischen Untersuchungen zur Erregerausbreitung nachgewiesen, dass bei intranasaler Keiminstillation offenbar die Nasenschleimhaut Ort der initialen Infektion, der Erregervermehrung und Ausgangspunkt der primären Chlamydiämie ist. Einleitung und Aufrechterhaltung der sekundären Blutinfektionsperiode waren vorrangig dem Lungen- und Trachealgewebe, als hauptsächliche Vermehrungsstätten des Erregers, zuzuschreiben.

Großtiere

Kielstein und Mitarbeiter (1983) konnten mittels intratrachealer Infektion an **SPF-Ferkeln** Pneumonien verschiedenen Grades erzeugen. Infiziert wurde mit drei Chlamydienisolaten aus pneumonisch veränderten Lungen und einem Stamm aus einer Hodenentzündung. Lungenveränderungen traten ab dem 5. Tag *p.i.* auf und erreichten 14 Tage *p.i.* einen Höhepunkt, in Einzelfällen trat eine Selbstheilung ein. Nachgewiesen wurden akute katarrhalische Bronchopneumonien mit Veränderungen in den apikalen Lungenteilen und den Hauptlappen. Die erzielten Lungenveränderungen wurden auf die verwendeten Chlamydienstämme zurückgeführt, da sowohl das makroskopische und histologische Bild dafür sprach und ein Nachweis anderer Erreger nicht gelang. Auch über experimentell induzierte Pneumonien mittels intratrachealer Applikation verschiedener *C. psittaci*-Stämme bei Kalb und Schwein berichteten Kielstein und Mitarbeiter (1983).

Im Vordergrund Chlamydien-bedingter Erkrankungen beim **Schwein** stehen nach Stellmacher und Mitarbeitern (1983) besonders Veränderungen der Atemwege und des Genitaltrakts, weiterhin treten Gelenkaffektionen und Perikarditiden auf. In Versuchen zur Bedeutung der Chlamydieninfektion des Schweines wiesen die Ergebnisse von Stellmacher und Mitarbeitern (1983) darauf hin, dass deutliche Unterschiede in Ausmaß und Heftigkeit der entzündlichen Lungenprozesse in Abhängigkeit von den einzelnen Chlamydienstämmen, der Passage während der Kultivierung und der Infektionsdosis bestanden. Typisch für eine experimentelle Chlamydien-Monoinfektion war das Auftreten von interstitiellen lobulären Pneumonien. Veränderte Lungenteile waren von dunkler Farbe und fester Konsistenz. 14 Tage *p.i.* wandelte sich die interstitielle Pneumonie in eine indurierende Form um.

Weiterhin gibt es dokumentierte Versuche zur Pathogenität porciner Isolate von *C. trachomatis* bei gnotobiotisch aufgezogenen Schweinen (Rogers et al., 1996; Rogers und Andersen, 1999).

Kürzlich wurde ein Modell zur experimentellen pulmonalen Chlamydieninfektion nach Vernebelung eines *C. suis* - haltigen Aerosols beschrieben, um die Pathogenität von *C. suis* für das respiratorische System von Schweinen zu klären (Sachse et al., 2004). In diesem Modell konnte nach einmaliger inhalativer Exposition (Infektionsdosis: 10^9 EBE pro Tier) das klinische Bild einer akuten pulmonalen Infektion induziert werden. Die aerogene Belastung erfolgte mit einem Aerosol, in dem *C. suis* aus einer infizierten Zellkultur enthalten war. Chlamydien-Antigen wurde in den Lungen bis zu einem Zeitpunkt von 24 Tagen *p. i.* (Zeitpunkt entsprach dem Versuchsende) nachgewiesen (Reinhold et al., 2002; Sachse et al., 2004). Die auftretenden klinischen Symptome waren Dyspnoe, asthma-ähnliche Geräusche und Kurzatmigkeit (vergleichbar einer akuten viralen Infektion oder einer Asthmaexazerbation beim Menschen).

Ilchmann und Mitarbeiter (1974) konnten an **Kälbern** nach intratrachealer Applikation boviner Bedsonienstämme (veraltete Bezeichnung für Chlamydien) entzündliche Prozesse in Lunge, Trachea und Nasenschleimhaut hervorrufen. Die Veränderungen in der Lunge waren gekennzeichnet durch Exsudation neutrophiler Granulozyten und die Proliferation von Epithel- und Mesenchymzellen. Die Autoren vermuteten, dass (a) Infektionsweg und Konzentration des Erregers im Inokulum die Ausbildung der morphologischen Veränderungen beeinflussen und (b) das Entzündungsgeschehen initial die Bronchioli betrifft.

Eignung verschiedener Tiermodelle

Labortiermodelle gelten im Schrifttum als gut definiert, wobei hauptsächlich die Tierart Maus zur Bearbeitung immunologischer und genetischer Fragestellungen als unverzichtbar angesehen wird. Vorteile der Nutzung von Mäusen als Modelltiere werden unter anderem darin gesehen, dass Mäuse zu keiner gefährdeten Spezies gehören, dass es eine Vielfalt genetisch charakterisierter Züchtungen dieser Tierart gibt, dass für Mäuse ein breites immunologisches Untersuchungsspektrum zur Verfügung steht und die Kosten für Tierversuche niedrig sind (Kips et al., 2003). Die Eignung von Mäusen als Versuchstiere für Modelle respiratorischer Erkrankungen ist jedoch aus folgenden Gründen limitiert: Mäuse entwickeln keine spontanen Atemwegserkrankungen, die denen des Menschen vergleichbar sind (z.B. *Asthma bronchiale* oder COPD). Weiterhin wird für Mausstudien die Trachea verwendet, für Studien vergleichbar mit dem Menschen repräsentieren diese Strukturen aber unterschiedliche Atemwegsgenerationen. Histamin und Leukotrien C4 sind starke Atemwegskonstriktoren beim Menschen, in Mäusen haben diese Mediatoren fast keinen bronchokonstriktorisches Effekt (Kips et al., 2003).

Modelle an größeren Tierarten – bis hin zu landwirtschaftlichen Nutztieren – werden weniger häufig für Forschungszwecke eingesetzt, bieten aber den Vorteil, dass Tiere mit Körpermassen zwischen 50 und 100 kg (z. B. Kälber, Schweine, Schafe) dem Menschen vergleichbare physiologische Bereiche für Kenngrößen der Lungenfunktion (Volumina, Atmungsstromstärken, Resistance etc.) aufweisen. Somit können im Tierexperiment Lungenfunktionsdaten erhoben werden, die denen von humanen Patienten vergleichbar sind. Aufgrund der längeren Lebensdauer von Großtieren (im Vergleich zu Labornagern) sind intra-individuelle Langzeituntersuchungen möglich – eine Voraussetzung zur Etablierung von Modellen für chronische Erkrankungen (Reinhold, 2005).

Im Rahmen der von Sachse und Mitarbeitern (2004) beschriebenen *C. suis*-Infektion am Modelltier Schwein wurden erstmals Lungenfunktionsdaten im Zusammenhang mit einer chlamydialen Infektion im Großtiermodell erhoben. Diese belegen das Auftreten von Obstruktionen der Atemwege während der akuten – mit Fieber und Dyspnoe einhergehenden – Erkrankungsphase (Reinhold et al., 2005). Dieses Großtiermodell erscheint zwar für weitere pathophysiologische und immunologische Untersuchungen zu akuten chlamydialen respiratorischen Infektionen geeignet (Sachse et al., 2004), erlaubt aber keine Hinweise bezüglich der pathogenetischen Bedeutung einer klinisch inapparenten oder chronisch-persistierenden Infektion des respiratorischen Systems mit Chlamydien. Für letztgenannte Fragestellung existiert im einschlägigen Schrifttum kein Hinweis auf ein geeignetes Tiermodell.

2.2 Charakterisierung der Lungenfunktion bei Schwein und Kalb

2.2.1 Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge bei Schwein und Rind

Die Lungen der Tierarten Schwein und Rind sind nach Mc Laughlin und Mitarbeitern (1961) dem Lungentyp II zuzuordnen, der durch folgende anatomische und physiologische Besonderheiten gekennzeichnet ist:

Segmentanatomie der Lunge

Die Lunge bei den Tierarten Rind und Schwein ist stark segmentiert, d.h. jedes Lungensegment ist eine makroskopisch-anatomisch abgegrenzte Einheit. Jedes Lungensegment wird durch einen Segmentbronchus beatmet und verfügt über ein funktionell zugehöriges System an Blutgefäßen. Die Vorteile des hohen Segmentierungsgrades sind (a) gute räumliche Abgrenzung infektiöser Prozesse und (b) Erleichterung chirurgischer Eingriffe an einzelnen Lappen und Segmenten, da durch die bindegewebigen Septen bei Eingriffen keine wesentlichen Blutungen auftreten (Berg, 1990). Die Segmentanatomie wirkt sich nachteilig bei obstruktiven Erkrankungen der Atemwege aus, da bei Verlegung des Bronchiallumens eines zugehörigen Segmentes das gesamte nachgeordnete Lungenparenchym nicht mehr ausreichend belüftet werden kann. Diese anatomische Besonderheit erklärt das gehäufte Vorkommen von Atelektasen und ist Ursache für ventilatorische Verteilungsstörungen (Reinhold, 1997a).

Kollaterale Ventilation

Eine Kompensationsmöglichkeit bei Verteilungsstörungen ist die kollaterale Ventilation. Die kollaterale Ventilation wird durch folgende akzessorische Atemwege ermöglicht:

- Kohnsche Poren (inter-alveoläre Verbindungen)
- Lambertsche Kanäle (alveolo-bronchiale Verbindungen)
- Martinsche Kanäle (inter-bronchiale Verbindungen).

Bei den Tierarten Rind und Schwein (sowie Schaf) sind diese Verbindungen nicht vorhanden. Daher fehlt beim Auftreten von Ventilationsstörungen ein entscheidender Kompensationsmechanismus, um die alveoläre Ventilation sicherzustellen.

Gasaustauschkapazität

Die Alveolen in der Rinderlunge weisen im Vergleich zu anderen Tierarten nur eine geringe Anzahl von Lungenkapillaren pro Alveoleneinheit auf (Berg, 1990). Die reduzierte Kapillardichte hat eine verminderte Gasaustauschkapazität pro Einheit Alveolenoberfläche zur Folge. Zur Deckung des Sauerstoffbedarfs im Organismus müssen folglich bereits unter

physiologischen Bedingungen große Anteile des gesamten Lungenvolumens belüftet werden. Daraus entstehende Nachteile sind (a) ständige Kontamination einer größeren respiratorischen Oberfläche mit der Umwelt und (b) geringerer prozentualer Anteil an ventilatorischen Reserven, falls erkrankte Lungenbezirke für den Gasaustausch ausfallen.

Die zuvor beschriebenen morphologischen Besonderheiten des respiratorischen Systems:

- hoher Segmentierungsgrad der Lunge
- fehlende kollaterale Ventilation
- geringe Gasaustauschkapazität pro Einheit Alveolenoberfläche

werden beim Rind als wesentliche prädisponierende Faktoren für das gehäufte Auftreten von Atelektasen und einer höheren Empfindlichkeit gegenüber respiratorischen Erkrankungen gesehen (Gustin et al., 1987). Selbiges dürfte für das Schwein zutreffen, da die Lungen beider Tierarten durch ähnliche Charakteristika gekennzeichnet sind.

2.2.2 Funktionen der äußeren Atmung bei Schwein und Kalb

Die äußere Atmung umfasst vier Teilfunktionen (Ventilation, Diffusion, Perfusion und Distribution), durch welche der pulmonale Gasaustausch sichergestellt wird:

Ventilation

Die Ventilation bezeichnet die Beförderung der Atemluft innerhalb des respiratorischen Systems. Während der Inspiration erfolgt der Transport des Sauerstoffs von der Umwelt bis an die alveolo-kapilläre Membran, während der Expiration erfolgt dieser Prozess in umgekehrter Richtung für Kohlendioxid. Das Atemzugvolumen (Tidalvolumen), die Atmungsfrequenz und das Atemminutenvolumen stellen unter Spontanatmung die Kenngrößen der Ventilation dar. Entscheidend für die alveoläre Ventilation ist das Verhältnis zwischen Totraumvolumen und Atemzugvolumen. Nur die alveoläre Ventilation sichert die ventilatorische Komponente des Gasaustausches.

Diffusion

Der Vorgang der Diffusion beschreibt den Übertritt von Sauerstoff bzw. Kohlendioxid (Gasaustausch) an der alveolo-kapillären Membran. Die Effektivität des Gasaustausches an der Grenzschicht Alveolarepithel-Gefäßendothel wird durch das Fick'sche Diffusionsgesetz beschrieben.

$$V'_{\text{Diffusion}} = D \cdot \alpha \cdot A \cdot \Delta P / X$$

Nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz ist der Volumenstrom der diffundierenden Gase ($V'_{\text{Diffusion}}$) direkt proportional zum Diffusionskoeffizienten des diffundierenden Gases (D), zum

Löslichkeitskoeffizienten des Gases (α), der zur Verfügung stehenden Fläche an Alveolar-epithel (A) und zur Druckdifferenz (ΔP , Partialdruckdifferenz zwischen Alveole und Blut) sowie indirekt proportional zur Schichtdicke der alveolo-kapillären Membran (X).

Perfusion

Die Perfusion beschreibt die Durchblutung der Lunge (Umspülung der Alveoleneinheit), um den Sauerstoff aus den Alveolen im Blut aufzunehmen. Die Perfusion ist abhängig von:

- Dichte des Kapillarbettes
- Gefäßtonus
- Durchflussgeschwindigkeit des Blutes.

Distribution

Der Vorgang der Distribution bezeichnet das Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion (Belüftung/Durchblutung). Die eingeatmete Luft wird auch beim gesunden Tier nicht gleichmäßig in der Lunge verteilt. Aufgrund atmungsbedingter Schwankungen ist der Intrapleuraldruck nicht im gesamten Thoraxbereich gleich groß. Durch Gravitationseffekte ist der Druck im Intrapleuralspalt im dorsalen Lungenbereich deutlich negativer als im ventralen Lungenbereich (Derksen und Robinson, 1980; Lekeux et al., 1984). Des Weiteren wird inspirierte Luft bevorzugt in die Bereiche der Lunge transportiert, in denen niedrige Atemwegswiderstände und gut dehnbare Alveolargebiete vorherrschen. Regional unterschiedliche Strömungswiderstände bzw. Dehnbarkeiten bedingen ventilatorische Asynchronismen, die auch beim gesunden Tier in geringem Maße vorkommen und sich vorerst nicht nachteilig auf den Gasaustausch auswirken (Lekeux, 1993).

2.2.3 Konsequenzen von Funktionsstörungen der äußeren Atmung

Die Aufgabe der äußeren Atmung ist die Realisierung des Gasaustausches zwischen Blut und Außenluft. Zur Beurteilung der Effizienz der äußeren Atmung dienen die Partialdrücke des Sauerstoffs und des Kohlendioxids im arteriellen Blut. Ein verringerter Sauerstoffpartialdruck (paO_2), der die Folge einer Beeinträchtigung von jeder der vier Teilfunktionen der äußeren Atmung sein kann, wird als **Hypoxämie** bezeichnet. Da Kohlendioxid im Vergleich zu Sauerstoff eine 20-fach höhere Wasserlöslichkeit (und demzufolge einen höheren Diffusionsquotienten) aufweist, ist der Kohlendioxidpartialdruck ($paCO_2$) erst verändert, wenn die alveoläre Ventilation nachhaltig gestört ist. Einen erhöhten Kohlendioxidpartialdruck bezeichnet man als **Hyperkapnie**.

Eine **respiratorische Partialinsuffizienz** ist gekennzeichnet durch einen verminderten Sauerstoffpartialdruck (paO_2) bei unverändertem Kohlendioxidpartialdruck ($paCO_2$) im

arteriellen Blut. Bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}) und erhöhtem Kohlendioxidpartialdruck (p_{aCO_2}) befindet sich der Organismus im Zustand einer respiratorischen **Globalinsuffizienz**. Der alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckgradient ($AaDO_2$) ist ein um Höhen- und Luftdruckverhältnisse bereinigtes Kriterium und eignet sich daher für einen Vergleich von Ergebnissen, die an verschiedenen Orten und unter unterschiedlichen Messbedingungen gewonnen wurden. Der $AaDO_2$ ist geeignet, um Diffusions- bzw. Perfusionsstörungen zu diagnostizieren. Mittels Blutgasanalyse können die genannten Parameter bestimmt werden und somit einen Hinweis auf das Vorliegen bzw. den Schweregrad einer respiratorischen Insuffizienz liefern. Die einer respiratorischen Insuffizienz zugrunde liegenden funktionellen Störungen einzelner Teilfunktionen der äußeren Atmung (Ventilation, Perfusion, Diffusion, Distribution) sind jedoch mittels Blutgasanalyse nicht ausreichend zu differenzieren.

2.2.4 Möglichkeiten zur differenzierten Beurteilung von Lungenfunktionsstörungen am Tier

Nach Bickhardt (1992) sind folgende Untersuchungen möglich, um Hinweise auf Störungen am Atmungsapparat zu erkennen: Nasen- und Augenausfluss, Husten, Atmungsfrequenz, Atemtiefe und Atemarbeit, Atemgeräusche, Trachea- und Lungengeräusche (Auskultation), lokale Luftverteilung im Gewebe (Perkussion), Sauerstoffsättigung und Blutgasanalyse, sowie Bronchoskopie, Sekretzytologie und mikrobiologische Untersuchungen. Diese Methoden führen zu einer beschreibenden Diagnose eines klinisch-manifesten Erkrankungszustandes, ermöglichen aber weder die Detektion subklinischer Funktionsstörungen noch eine Differenzierung zwischen verschiedenen Formen von Lungenfunktionsstörungen.

Um klinisch inapparente Veränderungen in der Lungenfunktion zu erfassen und um das Ausmaß vorhandener Funktionsstörungen quantifizieren zu können, ist die separate Beurteilung von Ventilation, Diffusion, Perfusion und Distribution mittels pneumologischer Spezialuntersuchungen notwendig. Das hierfür zur Verfügung stehende Methodenspektrum ist in der Veterinärmedizin sehr begrenzt, da nur Verfahren zur Anwendung kommen können, die keinerlei Mitarbeit von Seiten des Patienten erfordern.

Die im Rahmen experimenteller Untersuchungen zur Anwendung kommenden lungenfunktionsdiagnostischen Verfahren sollten für die entsprechenden Tierarten bezüglich ihrer diagnostischen Möglichkeiten und methodischen Grenzen zuvor validiert sein. In der Veterinärmedizin existieren verschiedene validierte Verfahren zur Beurteilung der Ventilation

(inkl. Atmungsmechanik). Untersuchungen zur Perfusion sind bislang ausschließlich invasiv möglich (Rechtsherzkatheterisierung), und Messverfahren zur Diffusion und Distribution sind bislang nur unzureichend validiert.

2.2.5 Diagnostik von Ventilation und Atmungsmechanik bei Schweinen und Kälbern

Ventilation

Unter Spontanatmung sind die Kenngrößen der Ventilation das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen. Das **Atemzugvolumen** (V_t) ist das Volumen, das bei Ruheatmung pro Atemzug in- bzw. expiriert wird. Bei Säugetieren beträgt V_t ca. 10 ml/kg Körpermasse (Stahl, 1967). Das **Atemminutenvolumen** (V_{min}) ist das Volumen, welches pro Minute ventiliert wird. Berechnet wird es durch Multiplikation der Atemfrequenz (AF) mit dem Atemzugvolumen (V_t):

$$V_{min} = AF \cdot V_t$$

Eine Aussage über die Effektivität der Ventilation ist möglich, wenn man die Beziehung zwischen dem Atemminutenvolumen und dem Sauerstoffverbrauch des Organismus unter definierten Bedingungen betrachtet. Dieses Verhältnis bezeichnet man als spezifische Ventilation. Die **spezifische Ventilation** gibt an, wie viel ml Luft ventiliert werden müssen, um einen ml Sauerstoff im Körpergewebe zu verbrauchen (Rossier et al., 1958):

$$\text{spezifische Ventilation} = V_{min} \text{ (ml/min) [BTPS]} / O_2\text{-Verbrauch (ml/min)[STPD]}.$$

Reinhold und Födisch (1993) ermittelten für gesunde Kälber einen Durchschnittswert der spezifischen Ventilation von 33, hingegen wurde bei Kälbern gleichen Alters, die an enzootischer Bronchopneumonie erkrankt waren, ein durchschnittlicher Wert von 37 errechnet. In diesen Untersuchungen wurde gezeigt, dass im Fall respiratorischer Erkrankungen eine zusätzlich erhöhte Ventilationsleistung erforderlich wird, um die Sauerstoffversorgung sicherzustellen.

Kenngrößen der Ventilation können in der Veterinärmedizin mittels Spirometrie oder Pneumotachographie gemessen werden. Die Spirometrie erfasst die während der Atmung auftretenden Volumenänderungen und stellt diese graphisch dar. Die Pneumotachographie misst hingegen die Atmungsstromstärke. Druckwandler registrieren die Druckdifferenz, die entsteht, wenn der Atemstrom den Widerstand des Pneumotachographen passiert. Im Jahr 1925 beschrieb Fleisch erstmalig das Verfahren der Pneumotachographie. Hierbei durchströmte die Atemluft ein System parallel geschalteter Röhren, an deren Anfang und Ende Druckaufnehmer angeschlossen waren (Pneumotachograph nach Fleisch; Fleisch,

1925). Heute wird zur Pneumotachographie meist ein Siebwiderstand (Pneumotachograph nach Lilly) verwendet.

Atmungsmechanik

Störungen der Ventilation können obstruktiver und/oder restriktiver Ursache sein. Restriktionen sind durch eine verminderte Dehnbarkeit des Lungengewebes (z.B. bei Pneumonie) gekennzeichnet. Bei Obstruktionen kommt es durch reaktive Mechanismen des Bronchialsystems zu erhöhten Strömungswiderständen in den Atemwegen. Diese reaktiven Mechanismen sind in der Regel inflammatorischer Natur und umfassen:

- entzündungsbedingte Spasmen der glatten Bronchialmuskulatur
- vermehrte Bildung von Bronchialschleim
- ödematöse Veränderungen in der Bronchialschleimhaut (Reinhold, 1992).

Durch jegliche Querschnittseingengungen der luftzuführenden Atemwege (entweder endobronchialer Genese oder Kompression) erhöht sich der Strömungswiderstand erheblich, und die Atmung wird erschwert. Folgen können Kollaps der kleinen Atemwege bis zum emphysemähnlichen Zustand sein. Bei jeder Ventilationsstörung kommt es letztendlich immer zu einer verminderten Belüftung des Alveolarraumes (alveoläre Hypoventilation) (Reinhold, 1997a).

Die atmungsmechanischen Kenngrößen, die die alveoläre Belüftung und die Verteilung der ventilerten Luft innerhalb der Lunge entscheidend determinieren, sind:

- Resistance (Strömungswiderstand in den Atemwegen)
- Elastance bzw. Compliance (Elastizität bzw. Dehnbarkeit des Lungengewebes und der Thoraxwand).

Nur eine Analyse dieser atmungsmechanischen Kenngrößen erlaubt es, obstruktive Atemwegsveränderungen oder restriktive Ventilationsstörungen der Lungenperipherie zu erfassen und voneinander abzugrenzen. Das Prinzip der konventionellen Analyse der Atmungsmechanik basiert auf der Registrierung der während der Spontanatmung auftretenden Signale von Atmungsstromstärke, des in- und expirierten Volumens und der korrespondierenden interpleuralen Druckdifferenz. Die Dehnbarkeitseigenschaften des respiratorischen Systems (Compliance) werden durch Volumen-Druck-Beziehungen wiedergegeben, während Druck-Strömungs-Beziehungen die resistiven Widerstände (Resistance) des respiratorischen Systems reflektieren. Die Pneumotachographie wird generell zur Aufzeichnung der Atmungsstromstärke und des Volumens genutzt, hingegen stehen für die Druckmessung verschiedene Methoden zur Verfügung (Reinhold, 1997b).

Die **Methode der forcierten Oszillations-Technik** (FOT) verwendet zur Analyse der Atmungsmechanik physikalisch definierte Signale (forcierte Oszillationen), die von einem außerhalb des Organismus befindlichen Generator produziert werden und auf die Spontanatmung des zu untersuchenden Probanden aufgeprägt werden. Zu den Vorteilen bei der Anwendung externer Generatoren gehören nach Peslin (1989) unter anderem die exakte Definition und hohe Reproduzierbarkeit eines extern zugeführten Signals, die Beobachtung der Reaktion des respiratorischen Systems bei Frequenzen, die von den Atmungsmuskeln nicht erreicht werden können sowie die ermöglichte vereinfachte Messung äußerlich applizierter Kräfte im Gegensatz zu Kräften, die durch die Atmungsmuskulatur erzeugt werden. Entsprechend der physikalischen Eigenschaften des verwendeten Testsignals sind folgende Modifikationen der FOT beschrieben (Smith et al., 2005):

- monofrequente Oszilloresistometrie
- „pseudo random noise“-Technik
- Impuls-Oszilloresistometrie.

Die „Antwort“ des respiratorischen Systems auf das jeweilige Testsignal besteht in einer Verschiebung der während der Atmung zu messenden Signale von Druck (P) und Atmungsstromstärke (V'). Mittels eines Computers werden die zu messenden Differenzen von P und V' kontinuierlich aufgezeichnet und – in Abhängigkeit von der Frequenz des Testsignals – analysiert und interpretiert. Da die Registrierung von Druck und Atmungsstromstärke außerhalb des Organismus und während der Spontanatmung erfolgen kann, ist die FOT ein komplett nicht-invasives Verfahren, das keine Mitarbeit des Probanden erfordert.

Das **Impuls-Oszilloresistometrie-System** (IOS) stellt einen lungenfunktionsdiagnostischen Messplatz dar, der auf dem Verfahren der forcierten Oszilloresistometrie (FOT) basiert. Hierbei handelt es sich um ein sehr modernes Verfahren, das völlig nicht-invasiv bei Tier und Mensch angewendet werden kann. Die Testsignale werden extern durch einen Lautsprecher erzeugt und dem zu untersuchenden respiratorischen System während der normalen Atmung aufgeprägt. Sie beeinträchtigen demzufolge die spontane Atmung des zu untersuchenden Tieres oder Menschen nicht.

Mit Hilfe der FOT bzw. des IOS können verschiedene Kenngrößen beurteilt werden, die für die Belüftung der Lunge diagnostisch relevant sind. Neben spirometrischen Kenngrößen (wie Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Atemzeitvolumen) werden mit diesem lungenfunktionsdiagnostischen Verfahren insbesondere atemungsmechanische Parameter erfasst (z.B. Strömungswiderstände in den Atemwegen, Dehnbarkeitswiderstände von Lungengewebe und Pleura). Der bei der Untersuchung erfasste Parameter ist die komplexe

respiratorische Impedanz, die Aussagen über resistive, kapazitive und induktive Eigenschaften des untersuchten Respirationstrakts ermöglicht. Die Impedanz ist eine komplexe Variable, die durch zwei Komponenten (Betrag und zugehöriger Phasenwinkel) charakterisiert wird. Die Ermittlung der erforderlichen Größen erfolgt mittels Spektralanalyse (Fourier–Analyse). Durch die Fourier–Transformation kann die komplexe Impedanz unter anderem beschrieben werden durch:

- ihren Realteil (Resistance R) und ihren Imaginärteil [dem Produkt aus j (Einheit für imaginäre Zahlen) und der Reactance X (kapazitive und induktive Widerstände)]
- ihren Vektor [Betrag der Impedanz (IZI) und den dazugehörigen Phasenwinkel (Φ)].

Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit fasst den theoretischen Hintergrund sowie den derzeitigen Stand der klinischen Anwendungen der Impuls-Oszilloresistometrie für die Human- und Veterinärmedizin zusammen (Smith et al., 2005).

Die Anwendbarkeit des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems wurde in vorangegangenen Studien sehr sorgfältig für einen Einsatz an Kälbern und Schweinen überprüft. Nachdem für Kälber die Adaptation des Messprinzips (Reinhold, 1997c) und die Ergebnisse der Validierung (Reinhold et al., 1996, 1998a, b, c, d) publiziert wurden, konnte die Anwendbarkeit dieses Messverfahrens am Kalb selbst unter Praxisbedingungen von mehreren Autoren belegt werden (Strie et al., 1997; Uystepuyst et al., 2000; Lawnick et al., 2005). Die Ergebnisse einer Validierung für das Schwein wurden im Rahmen einer Dissertation von Klein erarbeitet und sind weitgehend publiziert (Klein und Reinhold, 2001; Klein et al., 2003). Durch die Studien zur Validierung der Impuls-Oszilloresistometrie wurde deutlich, dass lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen an Kälbern vom Zeitpunkt der Geburt an bis zu einer Körpermasse von etwa 150 kg mit hoher Präzision möglich sind. Für Schweine gilt als optimaler Zeitraum für die Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems die Spannweite zwischen 10 und 120 kg Körpermasse.

Zu den Kriterien für die Beurteilung atmungsmechanischer Veränderungen zählen die Veränderungen in den Absolutwerten von R und X, sowie das Verhalten von R und X in Abhängigkeit von der Frequenz. In humanmedizinischen Studien wird in der Regel der Frequenzbereich zwischen 5 und 35 Hz betrachtet, da dieser sich als klinisch relevant erwiesen hat (Smith et al., 2005). Als eine Besonderheit bei der Anwendung der Impuls-Oszilloresistometrie am Tier stellte sich heraus, dass die zur Messung notwendige Atmungsmaske einen kapazitiven Kurzschluss bildet, der die Messergebnisse der respiratorischen Impedanz methodisch beeinflusst. Infolgedessen werden R und X im Frequenzbereich oberhalb von etwa 10 - 15 Hz verfälscht dargestellt (Reinhold et al.,

1998b). Zur Interpretation der Atmungsmechanik am Tier kann demzufolge nur der Frequenzbereich < 15 Hz herangezogen werden. Innerhalb dieses Frequenzbereiches konnte für Kälber und Schweine experimentell belegt werden, dass sich Obstruktionen im peripheren Bronchialsystem durch einen Anstieg der Resistance bei 5 Hz darstellen. Parallel dazu zeigt die Reactance eine deutliche Negativierung (Reinhold et al., 1996; Reinhold, 1997c; Klein et al., 2003). Im Gegensatz dazu werden Obstruktionen der extrathorakalen Atemwege eher durch einen Resistance-Anstieg im gesamten Frequenzbereich zwischen 5 - 15 Hz widergespiegelt, wobei sich die Reactance nicht verändert (Reinhold et al., 1998b; Smith et al., 2005).

2.3 Fragestellungen, die sich aus dem Kenntnisstand der Literatur ableiten

2.3.1 Optimierung der Analyse der Atmungsmechanik im Frequenzbereich unter 5 Hz

Bei der Impuls-Oszilloresistometrie wird das applizierte Testsignal in einem Frequenzgemisch aufgeprägt. Die verschiedenen Frequenzen penetrieren unterschiedliche Abschnitte des Respirationstrakts. Je niedriger die Frequenz, desto peripherer ist der Abschnitt des Respirationstrakts, aus dem die entsprechende biologisch relevante Information resultiert. Die Beurteilung unter klinischen Gesichtspunkten erfolgte in den bislang publizierten Arbeiten für Frequenzbereiche ab 5 Hz aufwärts. Die Ursache hierfür besteht darin, dass die Frequenzen zwischen 1 - 5 Hz bislang als messtechnisch schwer erfassbar galten, weil es dort zu Überlagerungen mit der Atmungsfrequenz des Patienten kommen kann (Smith et al., 2005).

Für die Anwendung des IOS an Kälbern und Schweinen konnte vor Beginn der eigenen Untersuchungen lediglich der Frequenzbereich zwischen 5 und 10 Hz (maximal 15 Hz) als ausreichend validiert angesehen werden, denn oberhalb von 15 Hz verfälscht ein artifizierlicher Einfluss der Atemmaske die Messwerte von R und X. Da sich aber selbst Obstruktionen der zentralen Atemwege noch bei 5 Hz in einer Resistance-Erhöhung und in einer Negativierung der Reactance auswirken, erhob sich die Frage, ob nicht die Analyse der Atmungsmechanik im Frequenzbereich unter 5 Hz weitere Einblicke in die Atmungsmechanik der peripher gelegenen Strukturen der Lunge ermöglicht. Demzufolge wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die respiratorischen Impedanzen von Kälbern und Schweinen auch im Frequenzbereich zwischen 1 - 5 Hz analysieren zu können.

Die Erschließung dieses tiefen Frequenzbereiches erschien durch die Anwendung einer speziellen Software (FAMOS; **F**ast **A**nalysis and **M**onitoring **O**f **S**ignals) möglich, mit deren

Hilfe die gemessenen Werte für P und V' mittels eines speziellen Algorithmus in den niedrigen Frequenzbereich transformiert werden können. Demzufolge war – in Ergänzung des bekannten Wissensstandes zur Nutzung des IOS an Kälbern und Schweinen – zunächst zu prüfen, ob die Software FAMOS zur Rekalkulation der gemessenen IOS-Originaldaten anwendbar ist und valide Daten im Frequenzbereich unter 5 Hz liefert. Dies wäre die methodische Voraussetzung, um klinisch inapparente Funktionsstörungen der Atmungsmechanik in der Peripherie des respiratorischen Systems messtechnisch erfassen zu können.

2.3.2 Bedeutung chronischer Chlamydieninfektionen für die Lungenfunktion

Die pathogenetische Bedeutung der Chlamydien im respiratorischen System ist bislang nicht eindeutig geklärt. Diskutiert wird ihre Funktion als Kopathogen, Wegbereiter, Verursacher akuter Pneumonien, persistierender Infektionen und ihre Beteiligung an chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. Dass Chlamydien sowohl bei Schweinen als auch bei Kälbern Pneumonien mit zum Teil akutem klinischem Verlauf induzieren können, ist im Schrifttum belegt. Die im Rahmen eines kürzlich publizierten aerogenen Infektionsmodells am Schwein erhobenen Befunde sprechen – zumindest im akuten Stadium einer durch Chlamydien induzierten Lungenerkrankung – auch für das Vorhandensein peripher lokalisierter Atemwegsobstruktionen (Sachse et al., 2004; Reinhold et al., 2005). Das Vorhandensein chronisch-persistierender (und damit schlecht therapierbarer) Infektionen mit Chlamydien ist vorwiegend aus der Humammedizin bekannt, aber innerhalb der Veterinärmedizin bislang kaum betrachtet. Aus dem Schrifttum zur Pathogenese chlamydialer Infektionen sowie aus Tiermodellen lässt sich ableiten, dass persistierende Chlamydieninfektionen durchaus zu funktionellen Veränderungen der betroffenen Organe führen können, die subklinisch oder klinisch inapparent verlaufen können, aber dennoch irreversible Schäden im Organsystem nach sich ziehen. In diesem Kontext wird im aktuellen Schrifttum eine mögliche Beteiligung von respiratorischen Chlamydieninfektionen an chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen des Menschen (*Asthma bronchiale*, COPD) diskutiert.

Im veterinärmedizinischen Schrifttum sind zwar Hinweise auf die Persistenz von Chlamydien in Tieren und Tierbeständen vorhanden, aber weiterführende Untersuchungen zur pathogenetischen Bedeutung chronisch-persistierender Infektionen für die Tiergesundheit fehlen nahezu gänzlich. Hieraus leitet sich ein erheblicher Forschungsbedarf ab, der sich im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit auf die mögliche Beteiligung von Chlamydien an chronisch-obstruktiven Atemwegsveränderungen konzentrieren sollte. Da kein geeignetes

Tiermodell für eine chronisch-persistierende Infektion des respiratorischen Systems existiert, wurden Kälber und Schweine aus landwirtschaftlichen Nutztierhaltungen mit bzw. ohne Chlamydienexposition als ‚Modelltiere‘ gewählt.

Die Hypothesen waren:

1. Persistierende Chlamydieninfektionen können in die Entstehung und Aufrechterhaltung chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen involviert sein, wobei letztere sich bevorzugt in den peripheren Atemwegen manifestieren.
2. Wenn Hypothese 1 zutrifft, würden Chlamydien die postnatal ablaufenden und über mehrere Lebensmonate andauernden strukturellen und funktionellen Differenzierungsprozesse, die innerhalb der Lunge bis zum Erreichen der funktionellen Lungenreife stattfinden, negativ beeinträchtigen.

Zur Klärung dieser Hypothesen sollten Kälber und Schweine in der Phase der funktionellen Lungenreifung regelmäßig lungenfunktionsdiagnostisch untersucht werden. Um Aussagen über die Chronizität bzw. zeitliche Kinetik der erwarteten Lungenfunktionsstörungen zu erhalten, wurde eine möglichst lange Dauer des Untersuchungszeitraums angestrebt (d.h. bis aufgrund der Gewichtsentwicklung der Tiere messtechnische Limitierungen einsetzen). Schwerpunktmäßig waren die atemungsmechanischen Eigenschaften des peripheren respiratorischen Systems zu beurteilen (was eine Analyse der respiratorischen Impedanz im Frequenzbereich zwischen 1 - 10 Hz erforderte).