

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Methodische Optimierung der Impuls-Oszilloresistometrie unter Nutzung der Software FAMOS

Die Impuls-Oszilloresistometrie ist ein zur Anwendung an Schweinen und Kälbern validiertes Verfahren für Lungenfunktionsuntersuchungen (Klein und Reinhold, 2001; Klein et al., 2003; Reinhold et al., 1996, Reinhold et al., 1998a, b). Hiermit sind an beiden Tierarten, und zwar auf nicht-invasive Weise und unter Spontanatmung, die respiratorische Impedanz als eine wesentliche Kenngröße der Atmungsmechanik (bestehend aus respiratorischer Resistance und respiratorischer Reactance) sowie Kenngrößen der Ventilation (Atemzugvolumen, Atemfrequenz) zu ermitteln. Sowohl die Strömungswiderstände in den Atemwegen (repräsentiert durch die respiratorische Resistance) als auch die Dehnbarkeitswiderstände des Lunge-Thorax-Systems (repräsentiert durch die respiratorische Reactance) werden in Form einer Kurve in Abhängigkeit von der Frequenz dargestellt, wobei der Begriff „Frequenz“ nicht für die Atemfrequenz des Tieres steht, sondern er bezieht sich auf das mittels Fast-Fourier-Transformation ausgewertete Frequenzspektrum des extern generierten Testsignals (Impuls), das der Spontanatmung des Tieres aufgeprägt wird (vgl. Abschnitt 2.2.5).

Vor Beginn der eigenen Arbeiten bezog sich das mittels Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) gemessene und im Schrifttum dargestellte Frequenzspektrum für Kälber wie auch für Schweine auf den Bereich zwischen 5 und 35 Hz, also auf den Frequenzbereich, der in der Humanmedizin als klinisch relevant angesehen wird (Smith et al., 2005). Durch die Validierungsstudien von Reinhold und Mitarbeitern (1998b, d) sowie Klein und Mitarbeitern (2003) wurde deutlich, dass die für Messungen an Tieren zu verwendenden Atemmasken einen methodischen Einfluss auf die Frequenzbereiche über 15 Hz haben. Somit war der für physiologische bzw. klinische Fragestellungen zur Verfügung stehende Frequenzbereich für die untersuchten Tierarten auf lediglich 5 bis  $\leq 15$  Hz limitiert. Innerhalb dieses Frequenzbereiches wird eine Obstruktion der oberen bzw. extrathorakalen Atemwege durch einen Anstieg der respiratorischen Resistance im gesamten Frequenzbereich widergespiegelt, wohingegen Obstruktionen der zentralen und/oder der distalen Atemwege durch einen Anstieg von R bei lediglich 5 Hz und demzufolge ebenso durch eine mit zunehmender Frequenz abnehmende Resistance-Kurve (= negative Frequenzabhängigkeit der Resistance) gekennzeichnet sind (Reinhold et al., 1998a).

Aus der Theorie des der Impuls-Oszilloresistometrie zugrunde liegenden Messprinzips, wonach sich die Schwingungen des Testsignals um so weiter in das periphere

respiratorische System fortsetzen, je niedriger deren Frequenz ist, leitete sich die Fragestellung ab, ob durch Betrachtung der respiratorischen Impedanz im Frequenzbereich unter 5 Hz zusätzliche Informationen über die atmungsmechanischen Verhältnisse in der Peripherie des respiratorischen Systems zu erhalten sind. Da die Berechnung der respiratorischen Impedanz mittels der im Impuls-Oszilloresistometrie-System vorhandenen Originalsoftware nur innerhalb des Frequenzbereiches von 5 - 35 Hz möglich ist (die Werte für 3 Hz werden bereits approximiert), wurde vor Beginn der eigentlichen Untersuchungen zur Beeinflussung der Lungenfunktion durch Chlamydien eine Auswertestrategie zur Berechnung der respiratorischen Impedanz entwickelt, die auch den Frequenzbereich zwischen 1 - 3 bzw. 5 Hz einschließt. Hierfür fand das Softwareprogramm FAMOS Anwendung, und jeder gemessene IOS-Originaldatenfile wurde mittels eines speziellen in FAMOS programmierten Algorithmus rekalkuliert.

Zunächst war zu überprüfen, ob die mittels FAMOS berechneten respiratorischen Impedanzen mit denen, die zuvor durch die IOS-Originalsoftware ermittelt wurden (letztere stellen die Basis aller bislang publizierten Daten dar) übereinstimmende Ergebnisse erwarten lassen. Hierfür wurden bei identischen Frequenzen (3 Hz, 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz und 20 Hz) die Differenzen aus den gemessenen IOS-Parametern und den rekalkulierten FAMOS-Daten gebildet und mittels Vorzeichenrangtest auf signifikante Unterschiede getestet.

Aus den Abbildungen 8 – 19 (Abschnitt 4.1) und den Tabellen A 4 - A 6 und A 10 - A 12 (Anhang) ist ersichtlich, dass statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Ergebnissen beider Auswertestrategien ermittelt wurden. Eine genaue Betrachtung der Daten zeigte jedoch, dass diese Unterschiede in ihrem Absolutbetrag so vernachlässigbar klein waren, dass sie trotz statistisch gesicherter Signifikanz als klinisch nicht relevant einzustufen sind.

Für die Unterschiede zwischen den IOS-Originaldaten und den rekalkulierten FAMOS-Daten können methodische Ursachen verantwortlich gemacht werden, die auf unterschiedlichen konzeptionellen Auswertestrategien zur Ermittlung der respiratorischen Impedanz beruhen. Bei einer Messdauer von einer Minute und einer Impulsrate von drei generierten Impulsen je Sekunde beinhaltet jede IOS-Messung 180 auszuwertende Impulse (diese Kriterien fanden auch in der hier vorliegenden Studie Anwendung). Sowohl mit der IOS-Originalsoftware als auch mittels FAMOS wird jeder Impuls zunächst separat ausgewertet. Impulse, die zuvor definierten Kriterien nicht entsprechen, werden verworfen und gehen nicht in die sich anschließende Berechnung der respiratorischen Impedanz ein. Die nachfolgend genannten Kriterien, die zur Auswertung der Impulse herangezogen werden, unterscheiden sich zum Teil zwischen den beiden genannten Software-Varianten. Diese Unterschiede sind inhaltlich

berechtigt, da die FAMOS-Analyse-Software auf einem hoch disponiblen Konzept beruht, das insbesondere wissenschaftliche Fragestellungen beantworten soll, während die IOS-Applikation die Routinearbeit und eine Basis-Analytik im klinischen Bereich der Humanmedizin stützt.

#### *Kriterien des Strömungssignals*

Bei einem gemessenen IOS-Originalfile muss das aus der Überlagerung von Impuls-Stromstärke und Atmungsstromstärke resultierende Strömungssignal eine Mindestgröße von  $> 25 \text{ ml s}^{-1}$  erreichen. Nur so ist garantiert, dass die Impedanzberechnung den durch die technische Auflösung der Druck- und Strömungs-Abtastung möglichen Gültigkeitsbereich nicht verlässt. Einzelimpulse, die diesem Kriterium nicht entsprechen, werden für die Berechnung der respiratorischen Impedanz verworfen.

Bei FAMOS ist das Erreichen einer Mindestgröße des Strömungssignals nicht notwendig, so dass – im Vergleich zur IOS-Originalsoftware – theoretisch eine höhere Anzahl von Einzelimpulsen in die Berechnung der respiratorischen Impedanz eingehen kann.

#### *Phasenlage zwischen Druck- und Strömungssignal*

Die Phasenlage zwischen Impulsdruck und Impulsströmung ist für jeden Einzelimpuls auf Plausibilität zu testen. Bei einem ‚positiven‘ Impuls (entspricht einem Druckstoß seitens des Lautsprechers) beginnen die Phasenspektren für Druck und Strömung beide bei  $0^\circ$ . Bei einem ‚negativen‘ Impuls (entspricht einem ‚Sog‘ seitens des Lautsprechers) beginnen beide Phasenspektren bei  $180^\circ$ . Das heißt, die Signale von Impulsdruck und Impulsströmung müssen im Sinne der Plausibilität immer gleichgerichtet sein. Sollten die Phasenlagen des Druck- und Strömungssignals gegensinnig sein ( $180^\circ$  Drehung), darf die Impedanz des Einzelimpulses nicht berücksichtigt werden, da der Einfluss der Atmung die Testergebnisse verfälscht. Sowohl bei der IOS-Originalsoftware als auch bei FAMOS werden diese Impulse automatisch aus der Auswertung eliminiert.

#### *Korrektur der Basislinie*

Die Stützstellen-orientierten Segmente der Impulssignale für Druck und Strömung sind von der Atmung überlagert. Mit der Basislinienkorrektur wird versucht, die Atmungsaktivität linear zu approximieren, so dass sie aus dem Gesamtsignal eliminiert werden kann. Die Anzahl der in die Auswertung eingehenden Stützstellen ist in Abhängigkeit von der Fragestellung zu optimieren. Eine Verringerung der Stützstellen verbessert die Wirksamkeit der Basislinienkorrektur, verschlechtert andererseits jedoch die Erfassung großer respiratorischer Zeitkonstanten ( $X$  bei 3 und 5 Hz), während die Erhöhung der Stützstellenanzahl zu einer schlechteren Unterdrückung der Atmungsaktivität, aber zu weniger

Informationsverlusten bei der Berechnung von X bei Frequenzen  $\leq 5$  Hz führt (Reinhold et al., 1998c; Smith et al., 2005).

In der vorliegenden Studie wurde die Basislinienkorrektur sowohl bei der IOS-Messung wie auch bei der FAMOS-Rekalkulation durchgeführt, wobei in beiden Fällen 32 Stützstellen zugrunde lagen (vgl. Abschnitt 3.4.4).

#### *Verwerfen negativer Resistance-Werte*

Negative Werte für den Parameter Resistance können entstehen, wenn die lineare Beziehung zwischen Drucksignal und Strömungssignal verloren geht. Eine lineare Beziehung zwischen Druck und Strömung ist Voraussetzung für eine exakte Berechnung der Impedanz. Diese Voraussetzung ist nicht mehr gegeben, wenn Druck- und Strömungseinflüsse der Atmung sich ungleich oder gegensinnig auf die Druck- und Strömungssignale des Impulses auswirken, so dass Resonanzen im Mess-System entstehen. Für ausgewertete Einzelimpulse mit dem Resultat negativer Resistance-Werte sind alle Impedanzparameter zu verwerfen. Dieses Auswahlkriterium galt gleichermaßen für die IOS-Originalsoftware wie für FAMOS.

#### *Kohärenz*

Bei der Kohärenz handelt es sich *a priori* um ein Qualitätskriterium der Druck-Strömungs-Aufzeichnung, sie kann aber auch ein Hinweis auf vorliegende respiratorische Erkrankungen sein (Smith et al., 2005).

Die Kohärenzen können prinzipiell nach unterschiedlichen Modi berechnet werden, und bei FAMOS wird ein anderer Modus als in der IOS-Originalsoftware verwendet. Innerhalb der IOS-Applikation erfolgt die Berechnung der Kohärenz im kartesischen Zahlenformat bzw. auf Basis der kartesischen Koordinaten – definiert durch die Parameter Resistance (R) und Reactance (X). Im Unterschied dazu wurde zur Bestimmung der Kohärenz mittels FAMOS das Eulersche Zahlenformat zur Darstellung komplexer Zahlen gewählt, d. h., die Berechnung basiert auf dem Betrag der respiratorischen Impedanz ( $|Z_{rs}|$ ) und dem zugehörigen Phasenwinkel ( $\Phi$ ).

Aus der Tatsache, dass beiden Auswertestrategien völlig unterschiedliche Berechnungsmodi zur Ermittlung der Kohärenz zugrunde liegen, lassen sich die signifikanten Unterschiede zwischen den mittels FAMOS und IOS-Originalsoftware ermittelten Kohärenzen erklären. Im Vergleich beider Verfahren scheint der Berechnungsmodus auf Basis der kartesischen Koordinaten (R, X) stärker auf Nichtlinearitäten zu reagieren, so dass im Allgemeinen mittels FAMOS höhere Kohärenzwerte erreicht werden als mit der IOS-Standardsoftware.

## **Fazit**

Zusammenfassend ist einzuschätzen, dass mittels FAMOS eine exaktere Berechnung der respiratorischen Impedanz und der zugehörigen Kohärenz erreicht wird als dies mit der IOS-Originalsoftware möglich ist. Grundlage hierfür sind folgende Modifikationen:

- Berücksichtigung tierartspezifischer Kriterien des Strömungssignals
- Überprüfung der Phasenlagen von Druck- und Strömungssignal auf Plausibilität
- Optimierung der Basislinienkorrektur
- Selektionskriterien für die Resistance der Einzelimpulse
- Berechnung der Kohärenz auf Basis des Betrags der respiratorischen Impedanz und des zugehörigen Phasenwinkels.

Die aufgeführten methodischen Unterschiede zwischen der IOS-Originalsoftware und FAMOS bezüglich der Auswahlkriterien für Impulse, die zur Berechnung der respiratorischen Impedanz herangezogen werden, bedingen, dass die Impulse, die von der IOS-Originalsoftware akzeptiert werden, nicht vollständig identisch mit denen sein müssen, die von FAMOS akzeptiert werden. Aus dieser Unterschiedlichkeit in der Impulswahl lassen sich die zwar signifikanten, aber in ihrem Absolutbetrag vernachlässigbar kleinen Differenzen der respiratorischen Resistance- und Reactancewerte erklären.

Für die weiterführenden Untersuchungen konnte davon ausgegangen werden, dass eine Rekalkulation der IOS-Originaldaten mittels FAMOS sowohl bei Schweinen als auch bei Kälbern eine Betrachtung der respiratorischen Impedanz im Bereich  $< 3$  Hz ermöglicht. Von diesem niedrigen Frequenzbereich, der von der gängigen Messtechnik standardmäßig nicht erfasst wird, war eine klinische Relevanz bezüglich der atemungsmechanischen Eigenschaften des peripheren respiratorischen Systems zu erwarten.

## **5.2 Wachstumsabhängige physiologische Veränderungen der Lungenfunktion bei Jungtieren**

Innerhalb der vorliegenden Arbeit wurden Kenngrößen der Lungenfunktion an wachsenden Schweinen und Kälbern über einen Zeitraum von etwa einem halben Jahr erhoben. Der konkrete Untersuchungszeitraum je Tier (2. bis 7. Lebensmonat) war durch folgende Voraussetzungen und Sachverhalte determiniert:

- Basierend auf der Hypothese, dass die zeitlich andauernde Präsenz der Chlamydien in den Atemwegen eher mit der Ausprägung von chronischen Veränderungen der Lungenfunktionsparameter als mit einer akuten klinisch manifesten respiratorischen Insuffizienz einhergehen, sollten die Einzeltieruntersuchungen frühzeitig begonnen, über einen möglichst langen Zeitraum ausgedehnt und innerhalb dieses Zeitraumes regelmäßig wiederholt werden.
- Das verfügbare Impuls-Oszilloresistometrie-System, das ursprünglich für die Anwendung am Menschen konzipiert wurde, kann jedoch nur an Tieren angewandt werden, deren Atemvolumina und Atmungsstromstärken denen eines erwachsenen Menschen entsprechen bzw. letztere nicht nennenswert überschreiten. Demzufolge ist das Gerät an Schweinen nur bis zu einer Körpermasse von etwa 100 – 120 kg und an Kälbern nur bis zu einer Körpermasse von etwa 120 – 150 kg einsetzbar.

Somit erstreckte sich der objektiv nutzbare Untersuchungszeitraum innerhalb jeder Tierart vom Zeitpunkt der nach Einstellung abgeschlossenen Quarantänisierung (Alter: ca. 4 – 5 Lebenswochen) bis zum Erreichen der die Lungenfunktionsmessungen limitierenden Körpermasse (Alter: ca. 6 – 7 Lebensmonate).

Erwartungsgemäß vollzogen sich in dem für die Lungenfunktionsuntersuchungen betrachteten sechsmonatigen Zeitraum nicht unerhebliche Wachstums- und Differenzierungsprozesse in den Lungen der Jungtiere, die daraus resultieren, dass bei keiner der betrachteten Tierarten die Lunge zum Zeitpunkt der Geburt funktionell ausgereift ist. Die Dauer der Periode, die für die postnatale funktionelle Lungenreifung benötigt wird, ist tierartsspezifisch verschieden. Beim Rind wird die funktionelle Reife der Lunge erst mit einem Jahr erreicht, hingegen bei der Ziege im Alter von drei Monaten (Lekeux, 1993). Über das respiratorische System des Schweines gibt es diesbezüglich im Schrifttum keine verlässlichen Angaben.

Die Veränderungen während der Lungenreifung beim Menschen werden nach Müller und Theile (1995) wie folgt beschrieben: Innerhalb der Periode der postnatalen Lungenreifung kommt es beim Menschen zu einer Vergrößerung der Atemoberfläche von 2,8 m<sup>2</sup> beim Neugeborenen zu 80 m<sup>2</sup> beim Erwachsenen. Diese Vergrößerung beruht auf folgenden morphologischen Veränderungen:

- fortgesetzte Entwicklung von *Ductus alveolares* und
- Reifung von Alveolen aus den *Sacculi*, sowie

- Zunahme der Alveolenzahl und der Volumenzunahme der einzelnen Alveolen analog zum Wachstum des Thorax.

Beim Menschen vollzieht sich bis zum Alter von 3 - 4 Monaten eine Aussprossung von Alveolen aus noch vorhandenen embryonalen terminalen *Sacculi*, ab dem 4. Lebensjahr erfolgt das alveoläre Wachstum durch Knospung aus den Alveolargängen und ab dem 8. Lebensjahr beruht das Lungenwachstum überwiegend auf einer Volumenzunahme der einzelnen Alveolen. Im Verlauf dieser Entwicklungen vergrößert sich ebenfalls der Azinusdurchmesser (Müller und Theile, 1995).

Nach Untersuchungen von Castleman und Lay (1990) ist die Basisarchitektur der Rinderlunge zur Geburt bereits entwickelt. Die Volumendichte, Gefäße und das Alveolargewebe unterliegen keinen großartigen Veränderungen mit steigendem Alter bis zum 5. Lebensmonat. Die Volumendichte der interlobulären Septen vervierfachte sich zwischen Geburt und dem Alter der Kälber von 150 Tagen. Weiterhin stellten die Autoren fest, dass es zu einem altersbezogenen Anstieg in Alveolenzahl, Oberfläche, Lungenvolumen und bronchiolärem Durchmesser kam.

Im Zusammenhang mit den strukturell-morphologischen Veränderungen innerhalb des respiratorischen Systems unterliegen auch die physiologischen Kenngrößen der Lungenfunktion alters- bzw. wachstumsabhängigen Veränderungen, die zum Teil besser mit der Körpermasseentwicklung als mit dem Alter korrelieren (Lekeux et al., 1984). Um Einflüsse durch die Körpergröße zu eliminieren, wurden die Parameter sowohl als Absolutwerte als auch bezogen auf die Körpermasse berechnet und verglichen.

## **5.3 Chlamydien-assoziierte Befunde bei Schweinen und Kälbern**

### **5.3.1 Nachgewiesene Chlamydien-Spezies**

Zu den bei Schwein und Rind vorkommenden bekannten Vertretern der Familie *Chlamydiaceae* zählen nach Reklassifikation der Ordnung *Chlamydiales* durch Everett und Mitarbeiter (1999) *C. suis*, *Cp. psittaci*, *Cp. abortus* und *Cp. pecorum*. Die Spezies *C. suis* wurde bisher nur beim Schwein nachgewiesen, während die anderen drei Spezies sowohl bei Schweinen als auch bei Wiederkäuern vorkommen. Bisher gibt es in der Literatur keine Berichte zu Nachweisraten an klinisch unverdächtigen Tieren. Nach Wittenbrink und Mitarbeitern (1991) sind die wenigen Berichte über *C. psittaci* im Zusammenhang mit

respiratorischen Erkrankungen darin zu suchen, dass die Untersuchung auf Chlamydien *bis dato* in der Routinediagnostik fehlt.

Der Chlamydiennachweis bei 56 % der hier untersuchten Schweine war unerwartet hoch, da die Tiere ausnahmslos klinisch gesund waren und aus einem hygienisch sehr gut kontrollierten Bestand stammten, der kommerziell verfügbare Versuchstiere züchtet und in dem vorberichtlich keine Hinweise auf das Vorkommen von Chlamydien bekannt waren. In insgesamt 144 untersuchten Proben wurden laut alter Taxonomie 12 x *C. psittaci*, 5 x *C. trachomatis* (alte Taxonomie, umfasst ebenfalls *C. suis*), 1 x *C. pecorum* und 2 x Familie *Chlamydiaceae* ohne weitere Differenzierung nachgewiesen.

Die Kälber der Gruppe II (ChI+) wurden gezielt aus Beständen mit vorberichtlich bekannten Chlamydien-assoziierten Erkrankungen aufgekauft. Der Chlamydiennachweis gelang bei elf der 13 aufgekauften Tiere. Bei den aufgekauften Kälbern wurden im oberen Respirationstrakt (Nasentupfer, Augentupfer) vorrangig die Spezies *C. psittaci* und im Magen-Darm-Kanal meist die Spezies *C. pecorum* nachgewiesen. Allerdings musste auch bei den Tieren der Gruppe I (ChI-), die *in vivo* keinerlei Hinweis auf chlamydiale Infektionen aufwiesen, bei zwei Kälbern ein positiver PCR-Nachweis der Spezies *C. psittaci* (1 x Lungenlymphknoten, 1 x Lungengewebe, Tab. 11) konstatiert werden.

Auffällig ist bei beiden Tierarten die unerwartet hohe Nachweisrate von *C. psittaci* (schließt neben *Cp. psittaci* auch *Cp. abortus* mit ein). Möglicherweise wurde *C. psittaci* durch Wildvögel in die Tierbestände übertragen. Bisher liegen in der Literatur keine Berichte zu möglichen „Psittakose-ähnlichen“ akuten respiratorischen Erkrankungen in betroffenen Tierbeständen vor. Hypothetisch ist anzunehmen, dass die Ornithose des Menschen auch durch *C. psittaci* in Rinder- und Schweinebeständen ausgelöst werden kann. Diesbezügliche Literaturberichte liegen jedoch bisher nicht vor.

### **5.3.2 Serologie**

Die Schweine wurden mittels eines ELISA-Tests serologisch untersucht. Alle Ergebnisse der serologischen Untersuchung waren negativ. Es ist demzufolge davon auszugehen, dass es sich bei den Chlamydiennachweisen um eine Besiedlung, nicht aber um eine Infektion handelt.

Die Kälber der Gruppe II (ChI+) wurden gezielt aus Beständen mit Chlamydien-assoziierten Erkrankungen gekauft. In 54 % der Tiere waren die Ergebnisse der serologischen

Untersuchung mittels KBR positiv. Dies zeigt, dass eine Antikörper-Antwort vorlag und von einer stattgefundenen Infektion ausgegangen werden kann.

Anzumerken ist, dass nach Meinung verschiedener Autoren der Antikörpernachweis beim Rind keine befriedigende Labormethode mit exakten Aussagen darstellt. Begründet wird diese Aussage durch den Fakt, dass mittels KBR nur IgG1-Antikörper nachweisbar sind und dies nur bei klinisch manifesten Erkrankungen 2 - 4 Wochen *p.i.* (Peter et al., 2002). Nach Sachse und Großmann (2002) ergeben sich prinzipielle Probleme beim Einsatz der Antikörper-Nachweismethoden bei niedrigen oder spät erscheinenden Antikörpertitern, z.B. bei klinisch unauffälligen Ausscheidern, sowie aufgrund des hohen Durchseuchungsgrades bei Nutztieren und Vögeln mit Chlamydien, was die Befundinterpretation erschwert.

### **5.3.3 Entwicklung der Körpermasse**

Bei den 16 untersuchten Schweinen waren zu Studienbeginn keine signifikanten Körpermasse-Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Ab der 10. Lebenswoche hatten die Schweine mit positivem Chlamydiennachweis (Gruppe II und III) signifikant höhere Körpermassen als die Schweine der Gruppe I (ChI-). Hypothetisch ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die nachgewiesene Besiedlung der Tiere mit Chlamydien in einem direkten Zusammenhang mit der durchschnittlich höheren Körpermasse der Tiere in den Gruppen II und III stehen. Vielmehr spricht der Befund dafür, dass bei den Tieren der Gruppe I (ChI-) eine Interaktion mit den differenzialdiagnostisch nachgewiesenen Erregern stattfand. Demzufolge könnten die signifikant geringeren Körpermassen bei den Schweinen der Gruppe I (ChI-) im Zusammenhang mit der höheren Erregerbelastung durch *P. multocida* und *H. parasuis* stehen.

Die Körpermassen der untersuchten Kälber unterschieden sich bereits zu Studienbeginn signifikant zwischen den Gruppen. Die Kälber der Gruppe II (ChI+) wiesen über den gesamten Studienverlauf eine signifikant niedrigere Körpermasse als die Kälber der Gruppe I (ChI-) auf. Es ist anzunehmen, dass die signifikant niedrigere Körpermasse zu Studienbeginn zumindest teilweise mit den Chlamydien-assoziierten Störungen der Tiergesundheit in den Herkunftsbeständen im Zusammenhang stand. Hierfür spricht die Tatsache, dass sich die Körpermassen zu Studienende zwischen den Gruppen annäherten; nachdem sich der Erregerdruck minimiert hatte und die Haltungsbedingungen für alle Kälber standardisiert waren.

### 5.3.4 Klinisches Bild

#### *Rektaltemperatur*

Bei den untersuchten Schweinen war die signifikant höhere Rektaltemperatur der Tiere mit Chlamydiennachweis (Gruppe II und III) im Vergleich zu den Tieren ohne Chlamydiennachweis der einzig statistisch gesicherte Befund zwischen den Gruppen. Obwohl die Schweine der Gruppe II und III kein Fieber hatten, kann dieser statistisch gesicherte Unterschied als Auseinandersetzung mit dem Erreger interpretiert werden.

Auch bei den untersuchten Kälbern wiesen die Rektaltemperaturen bei Tieren mit positivem Chlamydiennachweis im Mittel signifikant höhere Werte auf als bei den Tieren ohne Chlamydiennachweis. Die gemessenen Werte waren im Referenzbereich und sind daher nicht als Fieber zu werten, aber als ein deutlicher Hinweis auf eine Auseinandersetzung des Organismus mit dem Erreger interpretierbar.

#### *Allgemeinbefinden / Appetit*

Das Allgemeinbefinden und der Appetit waren bei beiden Tierarten unverändert und lieferten keine Hinweise auf eine klinisch manifeste Erkrankung.

#### *Respiratorische Symptome*

Aufgrund der Aufgabenstellung wurde bei den täglichen klinischen Untersuchungen besonders Husten, Nasen- und Augenausfluss beurteilt.

Bei der täglichen klinischen Untersuchung der Schweine zeigte über den gesamten sechsmonatigen Zeitraum keines der Tiere eine respiratorische Symptomatik oder klinische Zeichen einer respiratorischen Infektion.

Im Unterschied dazu zeigten die Kälber der Gruppe II (ChI+) im gesamten Versuchszeitraum signifikant häufiger leichte respiratorische Symptome (geringgradiger Husten oder Nasenausfluss) als die Kälber der Gruppe I (ChI-). Klinisch manifeste Erkrankungen, bei denen Fieber, Apathie oder ein gestörtes Allgemeinbefinden zu erwarten gewesen wäre, traten jedoch zu keinem Zeitpunkt auf.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei den Schweinen über die gesamte Versuchsperiode keine klinischen Befunde nachweisbar waren und bei den jungen Kälbern lediglich subklinische Befunde beobachtet wurden. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Berichten von Hollberg und Mitarbeitern (2005), wonach latente Infektionen ohne klinische Krankheitssymptome beim Kalb sehr häufig sind. In

Untersuchungen zur Verbreitung und klinischen Bedeutung pneumophiler bakterieller Infektionserreger bei jungen Kälbern wurde nachgewiesen, dass trotz hoher Zahl von Erregernachweisen (504 Tiere) nur bei wenigen Tieren (n = 172) klinische Symptome auftraten. Ähnliche Untersuchungen zu Schweinen sind bisher nicht bekannt.

### **5.3.5 Parameter der Lungenfunktion**

Die Interpretation der respiratorischen Impedanz basiert auf früher durchgeführten Validierungsstudien (vgl. Abschnitt 2.2.5). In diesen wurde experimentell für Schweine und Kälber belegt, dass sich Obstruktionen im peripheren Bronchialsystem durch einen Anstieg der Resistance bei 5 Hz und einer Negativierung der Reactance widerspiegeln (Reinhold et al., 1996; Reinhold, 1997c; Klein et al., 2003). Obstruktionen in den extrathorakalen Atemwegen hingegen stellten sich eher durch einen Anstieg der Resistance im gesamten Frequenzbereich (5 – 15 Hz) mit unveränderter Reactance dar (Reinhold et al., 1998b; Smith et al., 2005).

#### ***Ventilation und Atmungsmechanik bei den untersuchten Schweinen***

Bei klinisch gesunden Schweinen, deren serologische Untersuchung keinen Hinweis auf eine stattgefundene Infektion mit Chlamydien ergab, unterschieden sich die ermittelten Kenngrößen der Lungenfunktion der Tiere mit positivem Chlamydiennachweis im Respirationstrakt nicht von denen jener Schweine ohne Chlamydiennachweis.

Zu Studienbeginn (Alter: 5 Wochen) zeigten sich bei keinem der untersuchten Lungenfunktionsparameter (Respiratorische Resistance und Reactance) Unterschiede in der Lungenfunktion. Zu Studienende (Alter: 27 Wochen) war die respiratorische Resistance in Gruppe III (ChI+) niedriger als in Gruppe I (ChI-), dieser Unterschied war statistisch signifikant während der Inspiration (bezogen auf die Körpermasse, 1 – 10 Hz) und expiratorisch bei 9 und 10 Hz (bezogen auf die Körpermasse). Zu vermuten ist, dass die höhere Resistance der Tiere der Gruppe I (ChI-) im Vergleich zu Gruppe III (ChI+) am Studienende (Alter: 27 Wochen) mit der höheren bakteriellen Besiedlung der Atemwege durch andere Erreger im Zusammenhang steht (vgl. Abschnitt 5.3.3). Da für die respiratorische Reactance keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte, ist zu schlussfolgern, dass die funktionellen Eigenschaften der Lungenperipherie sich nicht gruppenspezifisch verschieden entwickelten. Ein Einfluss der Chlamydien auf den funktionellen Reifungsprozess des respiratorischen Systems bei klinisch gesunden Schweinen konnte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht nachgewiesen werden.

Veränderungen durch Chlamydien in der Lungenfunktion von Schweinen sind in der Literatur durchaus beschrieben (Sachse et al., 2004; Reinhold et al., 2005), allerdings handelte es sich hier ausschließlich um experimentelle Infektionen mit einer entsprechend hohen Infektionsdosis. Die Lungenfunktionsstörungen dieser Schweine nach aerogener Belastung mit *C. suis* manifestierten sich in einer drastischen Verringerung des Atemzugvolumens um 50 % des Ausgangswertes und somit einem kompensatorischen Anstieg der Atemfrequenz bis auf 100 Atemzüge pro Minute, um eine ausreichende Ventilationsleistung pro Minute aufrechtzuerhalten. Atmungsmechanisch wurden schwere Obstruktionen der peripheren Atemwege nachgewiesen (Reinhold et al., 2005).

### ***Ventilation und Atmungsmechanik bei den untersuchten Kälbern***

Bei den untersuchten Kälbern konnten in der Gruppe mit Chlamydiennachweis signifikante Einschränkungen in der Lungenfunktion im Vergleich zu den Tieren ohne Chlamydien detektiert werden. Diese lassen sich wie folgt charakterisieren:

Ein Vergleich der ventilatorischen Parameter (Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen) zeigte sowohl über den gesamten Versuchszeitraum als auch bei der separaten Betrachtung zu Studienende signifikante Unterschiede zwischen den Kälbern mit Chlamydiennachweis und den Kälbern ohne Chlamydiennachweis. Die Atemfrequenz (Medianwerte) der Chlamydien-Tiere war mit  $27 \text{ min}^{-1}$  deutlich höher als die Medianwerte der Kontrollgruppe ( $20 \text{ min}^{-1}$ ). Um Einflüsse durch die Körpergröße zu eliminieren, wurden die Parameter Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen pro kg Körpermasse berechnet und verglichen. Zu Studienende waren das Atemzugvolumen und das Atemminutenvolumen bei den Kälbern der Gruppe II (ChI+) signifikant höher als bei den Kälbern der Gruppe I (ChI-).

Die Absolutwerte der inspiratorischen Impedanz zeigte zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kälbern ohne Chlamydiennachweis (Gruppe I) und den Kälbern mit positivem Chlamydiennachweis (Gruppe II). Bezogen auf die Körpermasse wurden jedoch während der Inspiration signifikant höhere Strömungswiderstände bei den Kälbern der Gruppe II (ChI+) über den gesamten Frequenzbereich ermittelt. Während der Expiration wurden signifikante Unterschiede in den Absolutwerten der expiratorischen Resistance bei 7 - 10 Hz gesichert, wobei die Kälber der Gruppe II (ChI+) höhere Strömungswiderstände aufwiesen als die Kälber der Gruppe I (ChI-). Bezogen auf die Körpermasse wurden expiratorisch ebenfalls signifikant höhere Strömungswiderstände bei den Frequenzen 2 - 10 Hz für die Gruppe II (ChI+) gemessen. Zu Studienende waren die Strömungswiderstände der Kälber der Gruppe II (ChI+) während der Inspiration sowohl in den Absolutwerten (6 - 10 Hz) als auch bezogen auf die Körpermasse (4 - 10 Hz) signifikant

höher als bei den Kälbern der Gruppe I (ChI-). Während der Expiration waren die Resistancewerte ebenfalls signifikant höher bei den Kälbern der Gruppe II (ChI+) (Absolutwerte 4 - 10 Hz, pro kg KM 1 - 10 Hz).

Der Verlauf der respiratorischen Impedanz während der Inspiration zu Studienende zeigte ein sehr selten zu beobachtendes Phänomen (Abb. 37 und Abb. 45), das immer dann auftritt, wenn sich in den oberen Atemwegen (extrathorakal) eine stenoseartige Einengung des Lumens bildet (Nase, Glottis). Messtechnisch bilden sich zwei Kompartimente heraus, so dass Resonanzen entstehen, die die Kurven der inspiratorischen Resistance und Reactance deformieren (Smith, pers. Mitteilung). Für eine Interpretation der resistiven (R) bzw. kapazitiven (X) Eigenschaften der Lungenperipherie sind diese Messungen nicht mehr geeignet. Die expiratorische Impedanz ist weiterhin aussagekräftig, da sie durch diesen Defekt nicht deformiert wird.

Allgemein ist bekannt, dass Stenosen der oberen Atemwege immer die Inspiration behindern (Flaschenhals), während Obstruktionen der peripheren Atemwege expiratorisch eine Flusslimitierung bewirken. In dieser Studie verstärkten sich die obstruktiven Veränderungen im sechsmonatigen Untersuchungszeitraum und traten stärker während der Expiration zutage. Für die obstruktiven Veränderungen spricht ebenfalls das aus kompensatorischen Gründen erhöhte Atemzugvolumen und das dementsprechend höhere Atemminutenvolumen der Kälber der Gruppe II (ChI+).

Zu Studienbeginn ließen sich bei der inspiratorischen Reactance keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die expiratorische Reactance zeigte signifikant höhere Medianwerte bei den Kälbern der Gruppe II (ChI+) in den Frequenzen 1 - 5 Hz. Die Reactance beinhaltet Informationen über die Dehnbarkeiten der Lunge, dieser Prozess ist sowohl aktiv als auch passiv. Die Reactance lässt vermuten, dass durch eine Obstruktion in den oberen Atemwegen die Ausatmung erschwert ist und somit in den peripheren Anteilen des respiratorischen Systems vermehrt Residualluft zurückbleibt und dies sich wiederum im Sinne einer passiven höheren Dehnung in einer erhöhten expiratorischen Reactance widerspiegelt. Zu Studienende waren die Reactancewerte in den Absolutwerten bei 1 - 7 Hz (Inspiration), 2 - 6 Hz (Expiration) sowie bezogen auf die Körpermasse bei 1 - 7 Hz während der Inspiration und expiratorisch bei 2 - 7 Hz signifikant größer bei den Kälbern der Gruppe II (ChI+). Da die Reactance vom Atemzugvolumen abhängig ist, kann das ermittelte signifikant höhere Atemzugvolumen der Kälber der Gruppe II (ChI+) die signifikant höheren Reactancewerte zu Studienende bedingen.

### **5.3.6 Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und morphologischen Veränderungen**

Eine vergleichende Untersuchung der Lungenfunktion und der morphologischen Veränderungen im Lungengewebe wurde nur bei den Kälbern durchgeführt. Hierbei wurde deutlich, dass bei allen Kälbern der Gruppe mit Chlamydiennachweis mehr und stärker aktiviertes Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT) als bei den Kontrolltieren zu finden war. Durch die Hyperplasie des BALT kam es zur Einengung der Lumina von Bronchien und Bronchioli. Diese strukturellen Veränderungen führen zu einer Erhöhung der Strömungswiderstände im luftleitenden Abschnitt der Atemwege. Diese Veränderung wird als Obstruktion bezeichnet.

Obstruktionen können verschiedene strukturelle Hintergründe haben, z.B. sind bei akuten Infektionen eher Bronchospasmen oder akut entzündliche Ödeme der Bronchialschleimhaut anzunehmen oder Verlegungen durch vermehrte Schleimproduktion (Reinhold, 1992). Im Fall chronischer Besiedlung ist von morphologischen Veränderungen in den kleinsten Strukturen auszugehen, wie Hyperplasie des Epithels oder vermehrte Lymphfollikel. Charakteristisch ist für eine Erkrankung des respiratorischen Systems eine Verminderung des Lumens der Atemwege wodurch sich der Strömungswiderstand in den Atemwegen erhöht (Reinhold, 1992; Strie, 1997).

## **5.4 Betrachtungen zur pathogenetischen Bedeutung von Chlamydien-nachweisen im respiratorischen System**

*Chlamydiaceae* sind intrazelluläre Pathogene, die akute und chronische Infektionen verursachen können. Weiterhin wird vermutet, dass Chlamydien persistieren und so Reinfektionen verursachen oder bereits bestehende Infektionen verstärken können.

Bezogen auf respiratorische Erkrankungen sind *Chlamydiaceae* bedeutende Pathogene in der Humanmedizin. Zum einen ist die durch *C. psittaci* verursachte Psittakose ein typisches Beispiel für eine zoonotische Erkrankung des respiratorischen Systems, zum anderen ist *Cp. pneumoniae* ein häufiger Verursacher respiratorischer Erkrankungen beim Menschen. 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). Es gibt Hinweise, dass *Cp. pneumoniae* ein wichtiger Faktor sowohl bei akuten

Verschlechterungen chronisch-entzündlicher Prozesse als auch bei irreversiblen Gewebeerstörungen (-umbauprozessen) sein könnte.

In der Humanmedizin ist *Cp. pneumoniae* auch bekannt für das Verursachen chronischer und wiederkehrender Infektionen (Reinfektionen) mit klinisch inapparentem Verlauf. Eine steigende Zahl von Berichten lässt vermuten, dass durch *Cp. pneumoniae* verursachte chronische oder Reinfektionen mit chronischen Atemwegserkrankungen oder sogar mit Lungenkrebs assoziiert sind (Hahn et al., 1991; Hahn und Golubjatnikov, 1994; Cunningham et al., 1998; von Hertzen et al., 1997, 1999; Laurila et al., 1997; Wu et al., 2000; Martin et al., 2001).

*Chlamydiaceae* sind zweifelsfrei ebenfalls verantwortlich für Infektionen des Respirationstrakts bei Haustieren (Rogers et al., 1996; Storz und Kaltenboeck, 1993). Obwohl Chlamydiosen bei Tieren mit Besiedlung und Kolonisation in der Lunge assoziiert werden, ist die pathogenetische Bedeutung der *Chlamydiaceae* in verschiedenen respiratorischen Erkrankungskomplexen (z.B. Enzootische Bronchopneumonie oder chronisch entzündliche Atemwegserkrankungen des Pferdes) bei Großtieren noch unklar. Diese Dissertationschrift sollte einen Beitrag dazu leisten, die pathogenetischen Veränderungen innerhalb des respiratorischen Systems, die im Zusammenhang mit einer chlamydialen Besiedlung bei klinisch gesunden Kälbern und Schweinen zu erwarten sind, aufzuklären.

#### **5.4.1 Bedeutung von Chlamydien für obstruktive Atemwegsveränderungen**

Die pathogenetische Bedeutung von *Cp. pneumoniae* bei chronisch entzündlichen Atemwegserkrankungen des Menschen wird diskutiert. Beschrieben sind Assoziationen zwischen einer Infektion mit *Cp. pneumoniae* und akuten Exazerbationen bei COPD und Asthma (Hahn et al., 1991; Hahn und Golubjatnikov, 1994; Miyashita et al., 1998a, b; Mogulkoc et al., 1999; Blasi et al., 2002; Wark et al., 2002). Weiterhin gibt es Untersuchungen zur Beeinflussung der Chronizität und Schwere bei Atemwegserkrankungen durch chlamydiale Infektionen und Nachweise beim Lungenemphysem, als Endstadium der COPD (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).

Bezug nehmend auf humanmedizinische Untersuchungen könnte eine Infektion mit *Cp. pneumoniae* die Entwicklung einer persistierenden Limitation der Lungenbelüftung (Behinderung des Atemflusses infolge von Obstruktionen) fördern und letztlich zu einer zunehmenden jährlichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen (ten Brinke et al., 2001).

Basierend auf dem Kenntnisstand aus der Humanmedizin sollten lungenfunktionsdiagnostische Prüfungen bei Tieren mit klinisch inapparenter Chlamydieninfektion durchgeführt werden, um auch für andere Spezies Aussagen über eine mögliche Beeinflussung der Lungenfunktion durch Chlamydien treffen zu können.

In den hier vorliegenden Untersuchungen konnte kein eindeutiger Beweis erbracht werden, dass ein Chlamydiennachweis im respiratorischen System zwangsläufig zu Obstruktionen führen muss, aber die zuvor zitierten Artikel aus der Humanmedizin sprechen dafür. Weiterhin waren im Tiermodell Schwein bei einer experimentell verursachten akuten respiratorischen Chlamydieninfektion obstruktive Veränderungen in den Atemwegen der dominierende Befund (Reinhold et al., 2005).

#### **5.4.2 Zelluläre und molekulare Pathogenese-Wege für morphologische Veränderungen mit funktionellen Konsequenzen**

Nach *in vitro* Daten von Stephens (2003) werden während der Infektion Wachstumsfaktoren produziert, die die zelluläre Proliferation und Gewebeumbauprozesse fördern. Die bei chlamydialer Infektion ablaufenden zellulären Prozesse in den Nichtimmunzellen, bedingen einen Einstrom neutrophiler-, T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen, verursacht durch proinflammatorische Zytokine und Chemokine. Diese Zellen werden aktiviert und produzieren ihre eigenen Zytokine und Wachstumsfaktoren. Die zelluläre Antwort der Epithel- und Endothelzellen (Wirtszellen von *C. trachomatis* und *C. pneumoniae*) erfolgt sowohl bei akuten, chronischen und persistierenden Infektionen. Die Induktion der Zytokinbildung in den Wirtszellen fördert heftige Entzündungsprozesse, die in Zellproliferation, Gewebeumbau und tiefer Gewebeschädigung („scarring“) resultieren (Stephens, 2003).

#### **5.4.3 Persistenz von Chlamydien**

Chlamydien sind in der Lage, auf intrazelluläre Umweltveränderungen mit einer veränderten morphologischen Form, dem Persistenzstadium zu reagieren. Als Persistenz wird die Langzeitbeziehung zwischen Chlamydien und Wirtszellen bezeichnet, in denen Chlamydien lebend, aber nicht kultivierbar, vorliegen (Beatty et al., 1994). Persistenzmerkmale sind:

- veränderte Morphologie,
- Verlust der Infektiosität,
- Reversibilität und
- veränderte Antigenausstattung.

Göllner und Mitarbeiter (2005) konnten zeigen, dass eine Herunterregulation bestimmter Gentranskripte mit der Ausbildung und Aufrechterhaltung des persistenten Zustandes einhergehen, was nach Meinung der Autoren dafür spricht, dass der Persistenzzustand eine Art Überdauerungszustand der Chlamydien darstellt, zwar ohne Zellteilung, jedoch mit metabolischer Aktivität. Das Persistenzphänomen der Chlamydien wird mit der Entstehung chronischer Erkrankungen assoziiert (Beatty et al., 1994).

Für eine Persistenz der Chlamydien in den im Rahmen dieser Studie untersuchten Tieren spricht der regelmäßige Chlamydiennachweis. Ein stärkerer Grad der Obstruktion mit zunehmender Persistenz der Chlamydien konnte nicht festgestellt werden, es müssen aber die Einflüsse durch abiotische Kofaktoren mitbetrachtet werden.

#### **5.4.4 Rolle von abiotischen Kofaktoren**

Die Umgebungsbedingungen sind in die Betrachtung einzubeziehen, da die direkte Umgebung und entsprechende Haltungsbedingungen beeinflussende Faktoren für den klinischen Schweregrad einer chlamydialen Infektion sein können. In diesen Untersuchungen waren die Haltungsbedingungen durch ein Ventilationssystem bezüglich Temperatur und Luftfeuchtigkeit standardisiert, was unter Umgebungsbedingungen in den regulären Schweine- und Kälberbeständen nicht möglich ist, hier aber aufgrund der Versuchstierhaltung nicht anders zu realisieren war. Bei der Haltung im Tierhaus bestand keine Exposition der Tiere gegenüber einer weiteren Erregerbelastung, zusätzlich waren die Ställe optimal klimatisiert. Im Umkehrschluss ist nicht davon auszugehen, dass unter Praxisbedingungen bei den aus Chlamydien-assoziierten Beständen zugekauften Kälbern klinische Inapparenz bestanden hätte.

Aufgrund der standardisierten Versuchsbedingungen war eine Simulation der Haltungsbedingungen nicht möglich und auch nicht geplant, eine Beeinflussung durch reguläre Umweltbedingungen ist für weitere Untersuchungen zu empfehlen.

#### **5.4.5 Interaktionen mit anderen Erregern**

Ein weiterer zu diskutierender Aspekt ist die Rolle der *Chlamydiaceae* als Wegbereiter oder Kopathogen. *Chlamydiaceae* wurden definitiv in Mischinfektionen nachgewiesen, ohne ihre Rolle dabei zu klären. Wenn physiologische Abwehrmechanismen des respiratorischen Systems, wie mukoziliäre Clearance oder alveoläre Clearance, durch eine chlamydiale Infektion gestört werden, könnte so Superinfektionen mit anderen Pathogenen der Weg

geeignet werden. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass *Cp. pneumoniae* in Misch- und Koinfektionen mit anderen respiratorischen Pathogenen, wie *Mycoplasma*, *Streptococcus*, *Moraxella* oder *Haemophilus* spp. (Esposito et al., 2001; Martin et al., 2001; Marrie et al., 2003) beteiligt ist.

Differenzialdiagnostisch wurden die Schweine bakteriologisch auf *Mycoplasma* spp., *Pasteurella* spp. und *Haemophilus* spp. untersucht. Die bakteriologische Untersuchung im Einstallungsalter (Tab. 2) zeigte bei 71 % der Tiere aus Gruppe I (ChI-) einen Nachweis von *P. multocida*, bei 86 % dieser Tiere gelang der Nachweis von *H. parasuis*. Im Gegensatz dazu wurden in der Gruppe III (ChI+) in 50 % der Schweine *P. multocida* und nur einmal *H. parasuis* nachgewiesen. *M. hyorhinis* wurde bei zwei Drittel der Tiere mit positivem Chlamydiennachweis (Gruppe III) gefunden.

Die bakteriologischen Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Tiere sind nicht eindeutig genug, um eine definitive Aussage zur Einflussnahme verschiedener Bakterienspezies auf die Lungenfunktion zu treffen.

Die Koexistenz von Mykoplasmeninfektionen und Chlamydieninfektionen ist in der Humanmedizin ein sehr bekanntes Phänomen bei Patienten mit respiratorischen Erkrankungen (Esposito et al., 2001; Martin et al., 2001). Mögliche Interaktionen zwischen den Bakterienspezies und die pathogenetische Relevanz solcher Koinfektionen sind bislang nur unzureichend geklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Bei den untersuchten Kälbern wurden differenzialdiagnostisch in beiden Gruppen mit etwa gleicher Verteilung *P. multocida* sowie in Gruppe I (ChI-) *M. bovis* nachgewiesen. Serologisch veränderte sich der Antikörperspiegel in Gruppe I (ChI-) bezüglich Coronaviren und in Gruppe II (ChI+) bezüglich Adenovirus 3, Bovines Herpesvirus 1, Parainfluenzavirus 3 und Bovine Virus Diarrhoe. Weder die kulturellen Nachweise von Pasteurellen oder Mykoplasmen noch die serologischen Hinweise auf virale Infektionen ließen eine differenziertere Gruppeneinteilung mit statistisch relevantem Stichprobenumfang zu. Ergebnisse bezüglich der Gruppen-Unterschiede wurden durch Subgruppierungen oder Elimination von einzelnen Kälbern nicht signifikant beeinflusst (Daten nicht dargestellt). Daher wurde die zu Studienbeginn getroffene Gruppeneinteilung beibehalten.

Der Nachweis der Mykoplasmen in Gruppe I (ChI-) hatte keinen negativen Einfluss auf die Lungenfunktion (Daten nicht dargestellt). Eine Mitbeteiligung der Viren an der verschlechterten Lungenfunktion bei den Kälbern der Gruppe II (ChI+) ist nicht auszuschließen. Allerdings sind Viren eher an akuten Veränderungen beteiligt und nicht

Auslöser für chronische Prozesse. Weiterhin ist das virale Erregerspektrum sehr gemischt, und da Adenovirus 3 in acht der 13 Tiere nachgewiesen wurde, pathomorphologische Veränderungen aber in zwölf der 13 Tiere nachweisbar waren, können virale Infektionen als alleinige Ursache ausgeschlossen werden. Es ist davon auszugehen, dass es bei erhöhtem Keimdruck, z.B. in Problembeständen, zu klinisch manifesten Erkrankungen, im Sinne von Mischinfektionen kommt.

Generell ist ein Einfluss der differenzialdiagnostisch nachgewiesenen Erreger auf die Ergebnisse dieser Studie nicht auszuschließen. In Untersuchungen von Tieren aus der landwirtschaftlichen Praxis ist es nicht besser möglich, Tiere zu charakterisieren. Für die Aufklärung der Rolle nur eines Erregers (Monoinfektion) wären SPF-Tiere und experimentelle Infizierungen notwendig. Dies war nicht Ziel der vorliegenden Arbeit, ist aber für weiterführende Studien zu empfehlen.

Die Pathogenesevorgänge der Chlamydien unterliegen vielfältigen Einflüssen, eine Rolle spielen Interaktionen mit anderen Erregern, die vorhandenen Umweltbedingungen sowie das Persistenzphänomen. Je nach Stärke des einzelnen Kofaktoren kann es zu mehr oder weniger starken Ausprägungen im Krankheitsgeschehen kommen.

## **5.5 Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend kam es zu folgenden Beobachtungen im Zusammenhang mit Chlamydien-assoziierten Befunden:

Die nachgewiesenen Spezies der *Chlamydiaceae* waren *C. psittaci*, *C. pecorum* sowie beim Schwein *C. trachomatis*. Es konnte kein negativer Einfluss auf die Körpermasseentwicklung beim Schwein festgestellt werden. Die Körpermasse der Kälber mit Chlamydiennachweis war bei Tieren gleichen Alters geringer als bei den Kälbern ohne Chlamydiennachweis.

Eine klinische Erkrankung trat bei keiner der Tierarten auf.

Bei den untersuchten Schweinen aus einem Versuchstierbestand, in dem eine unerwartet hohe Chlamydienprävalenz (56 %) auftrat, verlief die Chlamydieninfektion ohne respiratorische Symptomatik und ohne nachweisbare langfristige funktionelle Schädigungen der Lungenfunktion.

Bei Kälbern mit klinisch inapparenter Chlamydieninfektion kam es zu obstruktiven Veränderungen in der Lunge, diese Veränderungen ließen sich sowohl funktionell wie auch morphologisch bestätigen.

Klinisch inapparente Chlamydieninfektionen können sowohl unbemerkt ablaufen als auch zu funktionellen Veränderungen führen.

Ein positiver Chlamydiennachweis kann sowohl für eine Besiedlung wie auch für eine klinisch inapparente Infektion sprechen.

Davon ist auszugehen, da bei Schweinen aus einem kontrollierten Versuchstierbestand und ohne serologische Reaktion keine funktionellen Beeinträchtigungen nachgewiesen werden konnten, hingegen bei Kälbern aus Beständen mit vorherichtlich Chlamydien-assoziierten Problemen kam es sowohl zu funktionell als auch zu morphologisch nachweisbaren Veränderungen und Beeinträchtigungen in der Lunge. Kofaktoren, wie weitere Erreger und abiotische Faktoren (Hygiene und Stress) spielen eine große Rolle.

Die vorliegenden Daten demonstrieren, dass eine klinisch inapparente Chlamydieninfektion nicht zwangsläufig mit dem Lungenreifungsprozess interferieren muss und zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion führt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um:

- Einflüsse durch andere Erreger,
- Einflüsse durch Umweltbedingungen,
- zoonotische Beeinflussungen der Personen, die in der Tierhaltung arbeiten und
- die Eignung solcher Tiermodelle für humane chronisch-obstruktive Erkrankungen exakter zu definieren.