

Aus dem Institut für molekulare Pathogenese des Friedrich-Loeffler-Instituts
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Standort Jena

eingereicht über das

Institut für Veterinär-Physiologie
und die
Klinik für Klautiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Variabilität und Reproduzierbarkeit
lungenfunktionsdiagnostischer Kenngrößen
klinisch gesunder Schafe**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anja Hildenbrand
Tierärztin
aus Potsdam

Berlin 2009

Journal – Nr.: 3338

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. L. Brunnberg
Erster Gutachter: PD Dr. Dr. P. Reinhold
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Kerstin E. Müller
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. M. Ganter

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

sheep, respiration, lung function, diagnostic techniques, pulmonary ventilation (MeSH), functional residual capacity (MeSH), pulmonary diffusing capacity (MeSH), respiratory mechanics (MeSH); pregnancy, hydrocortisone, climate

Tag der Promotion: 18.02.2010

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-787-9

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2009

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© **mensch und buch verlag** 2010

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

INHALT

1	EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG	11
2	SCHRIFTTUM	13
2.1	Strukturelle und funktionelle Besonderheiten der Lunge des Schafes	13
2.1.1	Lungenlappung	13
2.1.2	Bronchialbaumaufzweigung	13
2.1.3	Blutgefäßverteilung	15
2.1.4	Kollateralventilation	15
2.1.5	Totraumvolumina	16
2.1.6	Segmentanatomische Einordnung.....	16
2.1.7	Funktionelle Konsequenz struktureller Besonderheiten	17
2.2	Lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen von Schafen	18
2.2.1	Untersuchungen zur Ventilation	18
2.2.2	Untersuchungen zur Funktionellen Residualkapazität	20
2.2.3	Untersuchungen zur Diffusion	21
2.2.4	Untersuchungen zum Dehnbarkeits- und bronchialen Strömungswiderstand	23
2.3	Nutzung des Respirationstrakts zur Thermoregulation	31
2.4	Einfluss der Gravidität auf die Respiration	32
2.5	Aus dem Kenntnisstand des Schrifttums abgeleitete Hypothesen.....	33
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	35
3.1	Zielsetzung und allgemeiner Untersuchungsaufbau	35
3.2	Tiere.....	36
3.2.1	Charakterisierung der Tiere.....	36
3.2.2	Haltungsbedingungen	38

3.3	Studiendesign	38
3.4	Methoden	39
3.4.1	Erfassung der klinischen Parameter.....	39
3.4.2	Lungenfunktionsdiagnostik.....	40
3.4.3	Erfassung der Parameter des venösen Blutes.....	43
3.4.4	Messung von FRC und Diffusionskapazität.....	43
3.4.5	Impulsoszilloresistometrie.....	44
3.4.6	Erfassung klimatischer Daten.....	46
3.4.7	Statistische Auswertung der Daten.....	46
4	ERGEBNISSE	49
4.1	Klinische Daten und Körpermasse	49
4.1.1	Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen).....	50
4.1.2	Interindividuelle Variabilitätsursachen.....	50
4.2	Ventilationskenngrößen	50
4.2.1	Atmungsfrequenz (f_R).....	50
4.2.2	Atemzugvolumen (V_T).....	55
4.2.3	Atemminutenvolumen (V_{min}).....	58
4.2.4	Sauerstoffaufnahme ($V'O_2$).....	63
4.2.5	Spezifische Ventilation ($V_{min}/V'O_2$).....	65
4.3	Funktionelle Residualkapazität (FRC)	69
4.3.1	Regressionsgleichung.....	71
4.3.2	Abhängigkeit vom Klima (äußere Variabilitätsursachen).....	71
4.3.3	Interindividuelle Variabilitätsursachen.....	71
4.3.4	Intraindividuelle Variabilitätsursachen.....	72
4.4	Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (T_{LCO})	74
4.4.1	Regressionsgleichung.....	75

4.4.2	Abhängigkeit vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)	75
4.4.3	Interindividuelle Variabilitätsursachen	75
4.4.4	Intraindividuelle Variabilitätsursachen	76
4.5	Atmungsmechanik	77
4.5.1	Respiratorische Resistance (R)	77
4.5.2	Respiratorische Reactance (X)	85
4.6	Cortisolkonzentration	92
4.6.1	Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten	92
4.6.2	Cortisolkonzentrationen im Untersuchungsverlauf	93
5	DISKUSSION	95
5.1	Lungenfunktionsparameter	95
5.1.1	Klinische Daten	95
5.1.2	Kenngößen der Ventilation	96
5.1.3	Funktionelle Residualkapazität	103
5.1.4	Diffusion	105
5.1.5	Atmungsmechanik	106
5.2	Einfluss der Gravität auf die untersuchten Lungenfunktionsparameter	110
5.3	Einfluss des Klimas auf die untersuchten Lungenfunktionsparameter	112
5.4	Stressbelastung der lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen	113
5.5	Reproduzierbarkeit – Normwerte	116
5.5.1	Interindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit	119
5.5.2	Intraindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit	122
5.6	Schlussfolgerung und Empfehlung für weiterführende Arbeiten	124
6	ZUSAMMENFASSUNG	126

7	SUMMARY	128
8	ZITIERTES SCHRIFTTUM	130
9	ANHANG	151
10	TABELLENVERZEICHNIS	158
10.1	Tabellenverzeichnis des Anhangs.....	159
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	160
	PUBLIKATION	163
	DANKSAGUNG	164
	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	166

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

ΔP_{pl}	interpleurale Druckdifferenz
ΔP_{tr}	transpulmonale Druckdifferenz
°C	Grad Celsius
a	Jahre
ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BGBI.	Bundesgesetzblatt
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immuno-Assay
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
D _L	Diffusionskapazität der Lunge
D _{LCO}	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
FAMOS	Fast Analysis and Monitoring Of Signals
FOT	forcierte Oszillations-Technik
f _R	respiratory frequency (Atmungsfrequenz)
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₂ O	Wasser
Hb	Hämoglobin
He	Helium
Hz	Hertz

IOS	Impuls-Oszilloresistometrie-System
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
K _{CO}	Krogh-Faktor
kg	Kilogramm
/kg	pro Kilogramm Körpermasse
/kg ^{0,75}	pro Kilogramm metabolische Körpermasse
KM	Körpermasse
kPa	Kilopascal
l	Liter
lfd.	laufende
m ²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
n	Anzahl
nmol	Nanomol
N ₂	Stickstoff
Nr.	Nummer
O ₂	Sauerstoff
P	Druck
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
<i>P.</i>	<i>Pasteurella</i>
PC	Personal Computer
P _{pl}	Interpleuraldruck
r	Linearer Korrelationskoeffizient
R	Resistance
R ²	Bestimmtheitsmaß

R_{aw}	Atemwegswiderstand
RB	Rebreathing
R_{ex}	expiratorische Resistance
R_{in}	inspiratorische Resistance
R_L	totale pulmonale Resistance
R_{occ}	Occlusionsresistance
R_{rs}	totale respiratorische Resistance
s	Sekunde
S.	Seite
<i>spp.</i>	<i>spezies</i>
SR_L	spezifische Resistance der Lunge
t	time (Zeit)
T	Trainingsmessung
T_L	Transferfaktor der Lunge
T_{LCO}	Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid
V	Volumen
V'	Atemstromstärke
V_A	Alveolarvolumen
V_{min}	minute volume (Atemminutenvolumen)
$V'O_2$	Sauerstoffaufnahme
V_T	tidal volume (Atemzugvolumen)
X	Reactance
X_{ex}	expiratorische Reactance
X_{in}	inspiratorische Reactance

1 Einleitung und Aufgabenstellung

Das Schaf zählt zu den am häufigsten verwendeten Experimentaltieren in Bezug auf Untersuchungen des Respirationstrakts. Neben der weitreichenden Nutzung als Modelltier des humanen Asthmas (Wanner und Abraham, 1982; Kirschvink und Reinhold, 2008) stehen Studien des ovinen Respirationssystems in der heutigen Zeit weiterhin stellvertretend für viele verschiedene humanmedizinisch relevante Erkrankungen. Mit Untersuchungen zu akuten Lungenschädigungen (ALI; Acute Lung Injury und ARDS; Acute Respiratory Distress Syndrome) (Bleyl *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2008) und Überempfindlichkeitsreaktionen des Respirationstrakts (Koumoundouros *et al.*, 2006; Snibson *et al.*, 2006) seien nur zwei Themengebiete genannt. Gegenstände weiterer tierexperimenteller Nutzung des Schafes bilden beispielsweise Studien über die Lungenfunktion bei Frühgeborenen (Cock *et al.*, 2005), intrauterine Infektionen (Moss *et al.*, 2004) und den pränatalen Gentransfer (Vincent *et al.*, 1995). Aber auch für Experimente mit veterinärmedizinischem Hintergrund wird das Schaf eingesetzt, zum Beispiel als Modelltier stellvertretend für alle Wiederkäuer (McLeay *et al.*, 2002).

Bei der veterinärmedizinischen Untersuchung des erkrankten Respirationssystems von Wiederkäuern spielten lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen lange Zeit lediglich eine untergeordnete Rolle (Pringle, 1992). Da viele für die Humanmedizin entwickelte Messtechniken zur Durchführung von Lungenfunktionsprüfungen die Mitarbeit des Patienten erfordern, waren sie zum Gebrauch in der Veterinärmedizin nicht oder nur mit erheblichen Einschränkungen, wie der Einsatz einer Allgemeinanästhesie, geeignet. Somit blieb die Anwendung speziellen, experimentell untersuchten, Fragestellungen vorbehalten, obwohl Störungen der Lungenfunktion bereits im klinisch inapparenten Anfangsstadium mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik erfasst werden können.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit bestand folglich darin, ein möglichst breites und diagnostisch aussagekräftiges Methodenspektrum zur Erlangung und Charakterisierung pulmonaler Dysfunktionen für Schafe zu evaluieren. Hierbei sollten ausschließlich nichtinvasive Methoden, die am wachen Tier unter Spontanatmung durchgeführt werden können, zum Einsatz kommen. Solche Diagnoseverfahren sind das Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) und die Rebreathingtechnik (RB). Dabei handelt es sich um lungenfunktionsdiagnostische Methoden aus der Humanmedizin, die nach Adaptation an die jeweilige Tierart bereits zur Beurteilung der Atmungsmechanik (IOS) an Kälbern (Reinhold *et al.* 1996, 1997c, 1998a-d), Schweinen (Klein und Reinhold, 2001; Klein *et al.*

EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

2003) und Pferden (Klein *et al.*, 2006) und des pulmonalen Gasaustauschs (Rebreathingverfahren) an Kälbern und Schweinen (Kneucker, 2009) eingesetzt wurden.

Das Verfahren der multifrequenten Impulsoszilloresistometrie wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmals zur nichtinvasiven Lungenfunktionsdiagnostik an wachen, spontan atmenden Schafen angewendet. Die Verwendung eines Rebreathing-Prinzips zur Erfassung der Funktionellen Residualkapazität (Helium-Dilutionsmethode) hingegen war bereits zuvor für die Tierart Schaf beschrieben (Bégin *et al.*, 1981 und 1982; Dueck *et al.*, 1984; Bossé *et al.*, 1987; Bedenice *et al.*, 2004; Hoffman *et al.*, 2005).

Der Einsatz beider Messtechniken an klinisch gesunden, tragenden Schafen war im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit folgenden Aufgabenstellungen verbunden:

Primär war zu prüfen, inwieweit die Lungenfunktionsuntersuchung per se ‚Stress‘ für die Tiere darstellt, beziehungsweise wie die individuelle Toleranz gegenüber der Lungenfunktionsuntersuchung einzuschätzen ist.

Darüber hinaus sollten die ‚physiologische‘ Variabilität sowie die individuelle Reproduzierbarkeit der ermittelten lungenfunktionsdiagnostischen Daten untersucht werden. Hierbei wurde vorausgesetzt, dass sich die ‚physiologische‘ Variabilität aus der Summe der intraindividuellen und der interindividuellen Variabilität zusammensetzt.

Die Beachtung der Tatsachen, dass es sich bei den zu untersuchenden Schafen um tragende Tiere handelte und dass der Respirationsapparat eine äußerst wichtige Rolle bei der Thermoregulation von Schafen übernimmt, führte zu zwei zusätzlichen Zielstellungen:

Zum einen war der Einfluss der Gravität der Schafe auf die untersuchten Lungenfunktionsparameter zu kontrollieren und

zum anderen galt es zu prüfen, in welchem Maße ausgewählte klimatische Umgebungsbedingungen in Form von Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck eine Variation der erfassten Daten bewirken.

Die Resultate dieser Arbeit sollen einen Beitrag zur Etablierung der Lungenfunktionsdiagnostik in der Veterinärmedizin vor allem im Nutztierbereich, wo subklinisch verlaufende Erkrankungen des Respirationstrakts oft zu Leistungseinbußen führen, leisten. Außerdem sollen über die Anwendung dieser Diagnosemethoden Wege zu nichtinvasiveren Tierexperimenten aufgezeigt werden.

2 Schrifttum

2.1 Strukturelle und funktionelle Besonderheiten der Lunge des Schafes

2.1.1 Lungenlappung

Ein Lungenlappen entspricht einem großen Areal von Lungengewebe, welches durch einen von einem Hauptbronchus oder der Trachea selbst abgehenden Bronchus ventilert und von den benachbarten Lappen durch Fissuren separiert wird. Ausgehend von dieser Begriffsbestimmung ist die Lunge des Schafes deutlich asymmetrisch. Die rechte Lunge setzt sich aus insgesamt vier Lappen zusammen: dem durch einen seichten Einschnitt zweigeteilten vorderen Spitzenlappen (*Lobus cranialis dexter* mit seinen *partes cranialis et caudalis*), dem mittleren Herzlappen (*Lobus medius dexter*), dem hinteren Zwerchfelllappen (*Lobus caudalis dexter*) und dem zusätzlichen Mediastinallappen (*Lobus accessorius dexter*), der entgegen dem Verhalten bei anderen Haussäugetieren meist mit dem *Lobus medius* verbunden ist. Die linke Lunge hingegen besteht lediglich aus dem vorderen Spitzenlappen (*Lobus cranialis sinister*) sowie dem hinteren Zwerchfelllappen (*Lobus caudalis sinister*), wobei der Spitzenlappen durch eine Fissur in ein vorderes (*Pars cranialis*) und ein hinteres, nah dem Herzen gelegenes Teilstück (*Pars caudalis*) untergliedert ist (Hare, 1955; Robinson, 1982).

Eine bindegewebige Lappchenzeichnung der Lunge des Schafes ist vorhanden, jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt wie die charakteristische, durch breite Bindegewebsstreifen begrenzte, netzartige Lappchenzeichnung der Rinderlunge (Hare, 1955; Berg, 1990; Waibl, 1999).

2.1.2 Bronchialbaumaufzweigung

Im Schrifttum wird neben der Einteilung der Lunge des Schafes in bronchiopulmonäre Segmente eine sehr detaillierte Darstellung über die Aufzweigung des Bronchialbaumes gegeben (Hare, 1955), die in Abbildung 2.1 dargestellt ist.

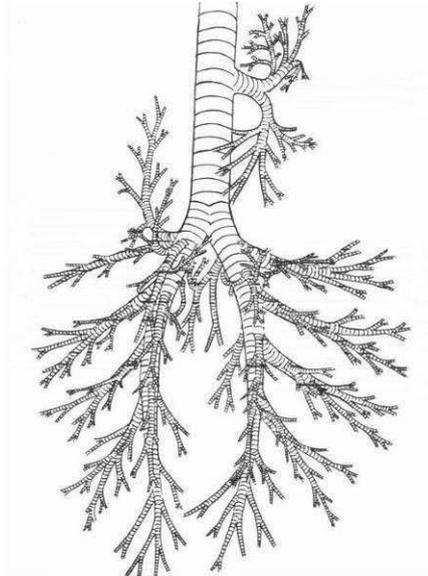


Abbildung 2.1: Dorsalansicht des Bronchialbaumes eines Schafes (modifiziert nach Hare, 1955)

Der rechte Stammbronchus (*Bronchus principalis dexter*) entlässt nach der trachealen Bifurkation den mittleren Lappenbronchus (*Bronchus lobaris medius*). Dieser teilt sich in einen kleineren dorsalen und einen kräftigeren ventralen Segmentbronchus (*Bronchus segmentalis*) zur Versorgung des *Lobus medius dexter*. Der *Lobus accessorius dexter* wird durch den ebenfalls dem Stammbronchus entspringenden *Bronchus lobaris accessorius* mit seinen dorsalen und ventralen Ästen belüftet. Die Fortführung des *Bronchus segmentalis* übernimmt der *Bronchus lobaris caudalis*, der nach der Entlassung von dorsalen und ventralen Segmentbronchen den *Lobus caudalis dexter* ventiliert. Der linke Stammbronchus (*Bronchus principalis sinister*) teilt sich nach Entlassung des linken Spitzenlappenbronchus (*Bronchus lobaris cranialis sinister*) in einen kranialen und kaudalen Segmentbronchus (*Bronchus segmentalis cranialis et caudalis*) zur Belüftung der *partes cranialis et caudalis* des *Lobus cranialis sinister*. Der Stammbronchus wird durch den linken Zwerchfelllappenbronchus (*Bronchus lobaris caudalis sinister*) fortgeführt, der nach Abgabe von dorsalen und ventralen Segmentbronchen den *Lobus caudalis sinister* versorgt. Im Unterschied zu anderen Haussäugetieren besitzen Schafe wie alle Wiederkäuer einen zusätzlichen Bronchus (*Bronchus trachealis*), der kranial der Bifurkation der Trachea entspringt und die Belüftung des rechten Spitzenlappen übernimmt. Zur Versorgung der *partes cranialis et caudalis* des *Lobus cranialis dexter* gabelt sich der *Bronchus trachealis* in einen kranialen und einen kaudalen Segmentbronchus (*Bronchus segmentalis cranialis et caudalis*) (Hare, 1955; Waibl, 1999). Die Verzweigung des Bronchialbaumes erfolgt

dichotom, wobei die Angaben des Schrifttums zwischen 17 und 23 fortlaufenden Generationen von Abzweigungen variieren (Shafie und Abdelghany, 1978; Mariassy und Plopper, 1983).

2.1.3 Blutgefäßverteilung

Die Blutgefäßverteilung in der Lunge des Schafes wurde in der Literatur sehr detailliert beschrieben (McLaughlin *et al.*, 1961; Charan *et al.*, 1984; Wagner *et al.*, 1999; Anderson *et al.*; 2002). Für die funktionelle Durchblutung der Lunge folgen die Pulmonalarterien (*Arteria pulmonalis dextra et sinistra*) den Aufzweigungen des Bronchialbaumes (bronchioarterieller Versorgungstyp), während die Pulmonalvenen (*Venae pulmonales*) intersegmental verlaufen. Die für die nutritive Versorgung der Lunge verantwortliche unpaare Bronchialarterie (*Arteria bronchialis*) entspringt mit der Ösophagusarterie (*Arteria oesophagea*) gemeinsam aus der Aorta und gabelt sich an der Bifurkation der Trachea für die rechte und die linke Lunge auf. Da dem Schaf eine Bronchialvene (*Vena bronchialis*) fehlt, wird das Blut der Bronchialarterie ebenfalls über das respiratorische Kapillarnetz durch die Pulmonalvenen (*Venae pulmonales*) abgeführt (Waibl, 1999). Im Grenzbereich zwischen dem Luftleitungs- und Gasaustauschsystem auf Höhe der Terminalbronchiolen (*Bronchioli terminales*) vermischen sich pulmonalarterielles und bronchialarterielles Blut in einem gemeinsamen Kapillarbett. Daneben existiert auf dieser Höhe zusätzlich eine kleine Anzahl von präkapillären Anastomosen zwischen bronchialen und pulmonalen Arterien (McLaughlin *et al.*, 1961).

2.1.4 Kollateralventilation

Ausgehend von der Tatsache, dass die Belüftung einer bestimmten Region innerhalb eines Lungenlappens standardmäßig dem vorgegebenen Weg entlang des sich aufzweigenden Lappenbronchus folgt, ist der Begriff Kollateralventilation als jede Ventilation dieser Region definiert, die von einem benachbarten Luftweg aus erfolgt. Auf diese Weise kann kollaterale Ventilation auf jeglicher Höhe der Aufzweigung des Bronchialbaums erklärt werden (Mitzner, 1991). Im Schrifttum wurden drei mögliche Wege der kollateralen Ventilation, zu denen die interbronchialen Verbindungen von Martin (1966), die bronchioalveolären Verbindungen von Lambert (1955) sowie die interalveolären Poren von Kohn (1893) gehören, beschrieben und die potentielle Beteiligung eines jeden an der Kollateralventilation diskutiert (Mitzner, 1991). Schweine und Rinder verfügen nicht über die Möglichkeit der kollateralen Ventilation, was alveoläre Ventilationsstörungen bei diesen Tierarten begünstigt (Robinson, 1982). Obwohl die Lunge des Schafes genauso lobuliert

SCHRIFTTUM

scheint wie die von Rindern und Schweinen, besitzt das respiratorische System von Schafen die Fähigkeit zur Kollateralventilation (Kuriyama und Wagner, 1981).

2.1.5 Totraumvolumina

Das Volumen von Lungenarealen, in denen kein Gasaustausch stattfindet, wird als Totraumvolumen bezeichnet. Der anatomische Totraum gibt das Volumen der luftführenden Atemwege an. In diesem Bereich findet physiologischerweise kein Gasaustausch statt. Der alveoläre Totraum hingegen wird durch alveoläre Volumina bestimmt, die dem Gasaustausch unter pathologischen Bedingungen, z. B. aufgrund von Minderperfusion, nicht zur Verfügung stehen. Zusammengenommen ergeben der anatomische und der alveoläre Totraum die messbare Größe des funktionellen Totraumvolumens. Schafe weisen rasseabhängig verschieden große Totraumvolumina auf. Die in Ägypten beheimateten Rahmani-Schafe besitzen beispielsweise einen größeren anatomischen Totraum und eine geringere respiratorische Fläche als Merino-Schafe (Shafie und Abdelghany, 1978). Das Verhältnis von Totraumvolumen zu Atemzugvolumen von Schafen liegt zwischen 53 und 58 % (Hales und Webster, 1967).

2.1.6 Segmentanatomische Einordnung

Basierend auf den Feinstrukturen des Lungengewebes, der Pleura, der peripheren Atemwege, den bronchiovaskulären Beziehungen und der bronchialen Blutgefäßverteilung unterteilten McLaughlin *et al.* (1961) Säugetierlungen in drei Gruppen. Diese ursprüngliche Einteilung wurde im späteren Schrifttum aufgegriffen und vervollständigt (Kirschvink und Reinhold, 2008). Die Schaflunge gehört demnach der Gruppe I an, in der sich auch die Lunge vom Rind und vom Schwein wiederfindet. Bei Tieren dieser Gruppe weist das Lungengewebe eine extrem gut entwickelte Läppchenstruktur mit deutlichen interlobulären Septen auf. Die seröse Haut der Brusthöhle (*Pleura*) ist dick und wird durch die Bronchialarterie versorgt. Die distalen Atemwege bestehen aus zahlreichen Terminalbronchiolen (*Bronchioli terminales*), die entweder direkt in Alveolargänge (*Ductus alveolares*) oder selten in wenige Respiratorische Bronchiolen (*Bronchioli respiratorii*) mit nur minimaler Knospung führen. Kollaterale Atemwege sind in der Schaflunge teilweise vorhanden, so dass im Gegensatz zum Schwein und zum Rind die Möglichkeit der Kollateralventilation besteht. Allerdings ist diese nicht so ausgeprägt wie bei Hunden, Katzen oder dem Menschen. Die Bronchialarterie endet bei den distalen Atemwegen und die Lungenvenen folgen den Bronchien und Pulmonalarterien in die Peripherie der Lunge. Es bestehen Anastomosen zwischen der Pulmonal- und der Bronchialarterie.

2.1.7 Funktionelle Konsequenz struktureller Besonderheiten

Die gering- bis mittelgradige Segmentierung der Schaflunge bietet keinen ausgeprägten Ausbreitungsschutz gegenüber infektiösen Prozessen, wie es bei der hochgradig segmentierten Rinderlunge der Fall ist. Bei obstruktiven Erkrankungen hingegen ist eine geringe Segmentierung von Vorteil. Obwohl das Schaf nach der Einteilung von McLaughlin *et al.* (1961) gemeinsam mit dem Schwein und dem Rind, die jeweils keine oder kaum Kollateralventilation aufweisen, der Gruppe I angehört, ist die Schaflunge zur kollateralen Ventilation befähigt. Funktionell ergibt sich für das Schaf daraus die Möglichkeit, unter pathologischen Bedingungen, bei denen eine Atemwegobstruktion auf verschiedenen Ebenen der Bronchialbaumaufzweigung vorkommt, kollaterale Wege zur Umleitung der Ventilation zu nutzen (Mitzner, 1991). Somit verfügen Schafe über einen Kompensationsmechanismus zur Sicherung der alveolären Belüftung im Falle einer Ventilationsstörung. Auf diese Weise ist es möglich, einer Atelektasenbildung, wie sie bei Schweinen und Rindern nach einer Obstruktion häufig vorkommt, vorzubeugen (Kirschvink und Reinhold, 2008). Bei Tierarten mit keiner oder nur einer sehr geringen Gelegenheit zur Kollateralventilation erhöht sich die Funktionelle Residualkapazität, wenn aufgrund einer Obstruktion nicht die gesamte Luft expiriert werden kann, so dass die betroffenen Regionen der Lunge überbläht werden (Robinson, 1982). Auch dieses Phänomen kann durch eine Umleitung der Ventilation über kollaterale Atemwege eingeschränkt werden.

Der für die Lungen von Wiederkäuern spezifische *Bronchus trachealis* stellt gemeinsam mit dem *Lobus cranialis dexter* aus funktioneller Sicht eine ‚kleine Lunge‘ dar. In tierexperimentellen Untersuchungen lässt sich die Lunge somit in zwei anatomische und funktionelle Abschnitte unterteilen, wobei der rechte Spitzenlappen etwa 15 % des totalen Lungenvolumens darstellt. Dementsprechend eignet er sich besonders für regionale Untersuchungen, vor allem der Ventilation-Perfusion-Verteilung (Edwards, 1966; Robinson *et al.*, 1979).

Beim Schaf mag das Verhältnis von Totraumvolumen im Vergleich zum Atemzugvolumen für den Gasaustausch ungünstig sein, im Hinblick auf die Nutzung des Respirationstrakts für die evaporative Kühlung ist es jedoch von entscheidendem Vorteil. Ein großes Totraumvolumen bietet den erforderlichen Raum für die Verdunstungskühlung. Eine Gegenüberstellung von ägyptischen Rahmani-Schafen und einheimischen Merinos zeigte, dass die Rahmani-Schafe durch ihr größeres Totraumvolumen Wärme effizienter über das respiratorische System ableiten können, während die Merinos gezwungen sind, dafür ihre Atmungsfrequenz enorm zu erhöhen (Shafie und Abdelghany, 1978).

2.2 Lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen von Schafen

Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl von Angaben über Lungenfunktionsparameter von verschiedenen Autoren publiziert, deren Ergebnisse aufgrund differierender Untersuchungsmethoden zum Teil erheblich voneinander abweichen. In Tabelle 2.1 ist eine Auswahl von in der Literatur verfügbaren Ventilationsdaten zusammengestellt, Tabelle 2.2 enthält eine Auswahl veröffentlichter Daten zur Funktionellen Residualkapazität sowie zu Diffusionsparametern und Tabelle 2.3 bietet einige Angaben zu den Dehnbarkeits- und bronchialen Strömungswiderständen in den Atemwegen dar.

2.2.1 Untersuchungen zur Ventilation

Der Begriff Ventilation beschreibt die Zuleitung der Atemluft durch den anatomischen Totraum der Lunge hin zum Alveolarraum, dem Ort des Gasaustausches. Die zentralen Kenngrößen der Ventilation sind die Atmungsfrequenz, f_R (respiratory frequency), das Atemzugvolumen, V_T (tidal volume), sowie das Produkt beider Faktoren, das Atemminutenvolumen, V_{min} (minute volume). Die Atmungsfrequenz zeigt die Anzahl der Atemzüge pro Zeiteinheit an, während das Atemzugvolumen das pro Atemzug bewegte Volumen angibt. Demzufolge ist das Atemminutenvolumen als ventiliertes Volumen pro Zeiteinheit definiert. Zur Beurteilung der Effektivität der Ventilation wird die spezifische Ventilation herangezogen. Dieser Parameter beschreibt die Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und Sauerstoffverbrauch des Organismus und gibt an, wie viele Milliliter Luft ventiliert werden müssen, bis dem Körpergewebe ein Milliliter Sauerstoff zum Verbrauch zur Verfügung steht. Die Ventilationskenngrößen werden korrekterweise unter den Bedingungen der spontanen Ruheatmung ermittelt. Dabei kamen verschiedene Methoden zum Einsatz.

Während sich die Atmungsfrequenz allein über die Anzahl der Flankenbewegungen pro Minute ermitteln lässt (Fletcher und Reid, 1953), ist für die Erfassung der übrigen Ventilationsparameter das Einbeziehen von technischen Hilfsmitteln unerlässlich.

Als ältestes angewandtes Messverfahren gilt die Spirometrie. Dabei wird Luft aus einem gasdichten Raum, dem Spirometer, ventiliert und in denselben zurückgeatmet. Die während der Atmung auftretenden Lungenvolumenänderungen werden als Zeitverlauf des Atemvolumens in einem Spirogramm grafisch dargestellt. Somit gibt das Spirogramm Auskunft über das während der In- und Expiration gewechselte Luftvolumen und die Dauer der Atmungsphasen. Ein standardmäßig eingesetztes Verfahren zur lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchung war die Nass-Spirometrie, wobei meistens

SCHRIFTTUM

das Glockenspirometer mit folgendem Funktionsprinzip zum Einsatz kam: Unter einer Glocke in einem mit Wasser gefüllten Behälter befindet sich Luft oder ein definiertes Gasgemisch, welches über eine Schlauchverbindung mit Atmungsmaske inspiriert wird. Bevor die Expirationsluft zurück unter die Glocke geleitet wird, durchströmt sie einen Kohlendioxidabsorber. Die atmungsbedingten Bewegungen der Glocke werden zur Beurteilung grafisch dargestellt, so dass aus der Hubhöhe der Spirometerglocke direkt die ventilierte Gasmenge abgelesen werden kann. Ein Beispiel für ein repräsentatives Nass-Spirometer ist das Collins-Spirometer, das neben dem Gebrauch in der Humanmedizin auch bei experimentellen Untersuchungen von Schafen zum Einsatz kam (Dueck *et al.*, 1984). Bei dem Krogh'schen Spirometer, das ebenfalls zur Bestimmung ventilatorischer Kenngrößen von Schafen Anwendung fand (Edwards, 1966), taucht eine rechteckige Spirometerglocke in einen mit Wasser gefüllten Kasten. Ein weiteres aus der Humanmedizin an die Spezies Schaf adaptiertes Messgerät ist das Doppel-Spirometer. Dessen Besonderheit liegt darin, dass während sich eines der beiden Spirometer mit Inspirationsluft füllt, das andere in einen Douglas-Sack entleert wird, in dem die Gasanalyse der expirierten Luft erfolgt. Dieses Prinzip, mit dessen Hilfe kontinuierliche Aufzeichnungen erreicht werden können, wurde auch bei Ventilationsuntersuchungen an Schafen genutzt (Hemingway und Hemingway, 1966). Eine andere Möglichkeit, Expirationsluft aus einem Nass-Spirometer zur Analyse weiterzuleiten, besteht darin, das Luftvolumen mit konstanter Geschwindigkeit in einen Douglas-Sack zu pumpen (Joyce und Blaxter, 1964). Aus heutiger Sicht wird das Verfahren der Spirometrie zur Ermittlung ventilatorischer Kenngrößen sowohl in der Human- (Nolte, 1979) als auch in der Veterinärmedizin (Spörri und Zerobin, 1964) als ungenau und veraltet betrachtet. An die Spirometrie schlossen sich Untersuchungen mit speziell konstruierten Druck- und Durchflusswandlern an, die mit einer Atmungsmaske verbunden waren und ähnlich dem Funktionsprinzip eines Pneumotachographen den Atemfluss in eine Druckdifferenz umwandelten. Diese konnte wiederum mit einem Differentialdruckmesser erfasst und anschließend grafisch dargestellt werden (Amoroso *et al.*, 1964). Das Prinzip eines Pneumotachographen ist das eines Strömungsmessers. Bei dem Pneumotachographen nach FLEISCH (Fleisch, 1925) befindet sich in einem Rohr eine Vielzahl kleiner Lamellen, durch die ein kleiner Strömungswiderstand innerhalb des Rohres zustande kommt. Der Pneumotachograph nach LILLY enthält einen Siebwiderstand. Die durch den Widerstand entstehende Druckdifferenz zwischen den Bereichen vor und nach den Lamellen, beziehungsweise vor und nach dem Sieb, ist bei laminarer Strömung direkt proportional zur Stromstärke. Durch einen Druckwandler wird der Druckabfall registriert, so dass sich auf diese Weise die Atemstromstärke messen lässt. Da die Atemstromstärke die erste Ableitung des Volumens nach der Zeit darstellt ($V' = dV/dt$), kann durch Integration

des Strömungssignals das Atemzugvolumen berechnet werden. Die Atmungsfrequenz lässt sich aus der Volumen-Zeit-Kurve kalkulieren und als Produkt aus Atmungsfrequenz und Atemzugvolumen ergibt sich das Atemminutenvolumen. Der Pneumotachograph wird entweder mit einem Endotrachealschlauch (nasotracheale Intubation, Bégin *et al.*, 1981) verbunden oder in Kombination mit einer Atmungsmaske angewendet (Zipfel *et al.*, 1987; Ganter *et al.*, 1997). Ein weiteres nichtinvasives, in tierexperimentellen Untersuchungen von Schafen allerdings eher selten angewendetes Verfahren zur Bestimmung des Atemzugvolumens stellt die Induktionsplethysmographie dar. Mittels eines respiratorischen Induktionsplethysmographen können über die Dehnung von Thorax- und Abdomenbändern bewegte Volumina ermittelt werden (Abraham *et al.*, 1981).

2.2.2 Untersuchungen zur Funktionellen Residualkapazität

Die Funktionelle Residualkapazität (FRC) setzt sich aus dem Expiratorischen Reservevolumen und dem Residualvolumen zusammen und ist definiert als dasjenige Gasvolumen, welches nach einer normalen Expiration physiologischerweise im respiratorischen System enthalten ist. Es dient als Puffervolumen für einen kontinuierlichen Gasaustausch sowie zur Erhaltung eines stabilen Partialdrucks von Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen den einzelnen Atemzügen (Nunn, 2000). Da es sich bei der Funktionellen Residualkapazität um ein Volumen handelt, das in der Lunge verbleibt, kann sie nur durch ein indirektes Messverfahren ermittelt werden. Das Messprinzip der Gasdilutionsmethode beruht auf der Verwendung von nicht am Gasaustausch beteiligten Fremdgasen. Die Verteilung solcher Testgase in den belüfteten Bereichen der Lunge führt zu Konzentrationsänderungen, auf deren Grundlage die Funktionelle Residualkapazität kalkuliert werden kann. Je nach Art des zugrundeliegenden Gerätesystems werden offene und geschlossene Gasmischverfahren unterschieden. Während bei offenen Systemen Inspirations- und Expirationsteil voneinander getrennt werden, erfolgt bei den geschlossenen Verfahren die Expiration in dasselbe Gasreservoir, aus dem inspiriert wurde (Wuthe, 1979). Bei dem für tierexperimentelle Untersuchungen verbreiteteren geschlossenen Gasmischerfahren zur Bestimmung der Funktionellen Residualkapazität kamen bisher die N₂-Dilutionsmethode als Eigengasverfahren beispielsweise bei Pferden (Willoughby und McDonell, 1979), Rindern (Gallivan und McDonell, 1989) und Ziegen (Mesina *et al.*, 1984) und die Heliumdilutionsmethode als Fremdgasverfahren bei Pferden (Denac-Sikiric, 1976), Schweinen (Pfister, 1978) und Kälbern (Lekeux *et al.*, 1984) zum Einsatz. Diese Prozedur wird auch als He-Einwaschmethode bezeichnet, da Helium als Fremdgas in den Lungenraum „eingewaschen“ wird, indem das Untersuchungssubjekt möglichst gleichmäßig ein definiertes Gasmisch aus einem geschlossenen System (z. B.

einem Rückatembeutel) inspiriert. Die Rückatmung erfolgt ebenfalls in das geschlossene System hinein. Da Helium nicht an der Zellatmung teilnimmt und im Blut relativ wenig löslich ist, verteilen sich die Helium-Moleküle gleichmäßig auf das geschlossene System und das Gasvolumen der Lunge. Über die Helium-Konzentrationsänderung in der Expirationsluft kann die Funktionelle Residualkapazität ermittelt werden (Conrad *et al.*, 1984). Auch bei lungenfunktionstechnischen Untersuchungen von Schafen ist die Anwendung der Helium-Rebreathingmethode weit verbreitet. Mit verschiedenen Helium-Anteilen wurde die Dilutionsmethode bereits in mehreren Studien zur Bestimmung der Funktionellen Residualkapazität beim Schaf genutzt (Bégin *et al.*, 1981 und 1982; Dueck *et al.*, 1984; Bossé *et al.*, 1987; Bedenice *et al.*, 2004; Hoffman *et al.*, 2005). Ein weiteres etabliertes Verfahren zur Ermittlung von FRC ist die Bodyplethysmographie. Dabei muss beachtet werden, dass im Bodyplethysmographen alle intrathorakalen Gasvolumen erfasst werden, auch solche, die sich in nicht ventilierten Lungenregionen befinden (z. B. Emphyseblasen). Die mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie gemessene Kenngröße ist dementsprechend das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), das sich ausschließlich methodisch bedingt von der Funktionellen Residualkapazität unterscheidet (Willoughby und McDonnell, 1979). Neben der Humanmedizin fand die Bodyplethysmographie vor allem an Kleintieren und kleineren Nutztieren wie Ratten (Tajiri *et al.*, 2006), Katzen (Kirschvink *et al.*, 2006), Hunden (Talavera *et al.*, 2006), Ferkeln (Halloy *et al.*, 2004) und auch Schafen (Wanner *et al.*, 1979; Ahmed *et al.*, 1980; Hutchison *et al.*, 1982; Delehunt *et al.*, 1984; Bossé *et al.*, 1987; Hoffman *et al.*, 2005) Anwendung. Bei einigen Studien war die Erfassung des intrathorakalen Gasvolumens in erster Linie für die Berechnung der spezifischen Lungenresistance ($SR_L = R_L \cdot ITGV$) notwendig (z. B. Delehunt *et al.*, 1984). In anderen Studien wurde die mit Heliumdilution ermittelte Funktionelle Residualkapazität zur Bestimmung des effektiven Alveolarvolumens genutzt, da dieses für eine exakte Kalkulation des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid in dessen Berechnung einbezogen wird (Collie *et al.*, 1993; Hoffman *et al.*, 2005). Außerdem dient die Funktionelle Residualkapazität als wichtiger Indikator zur Erfassung struktureller Veränderungen im Alveolarbereich, wie sie beispielsweise bei emphysematösen Erkrankungen auftreten (Hoffman *et al.*, 2005).

2.2.3 Untersuchungen zur Diffusion

Die alveolokapilläre Membran stellt die Barriere dar, die von den Atemgasen überwunden werden muss, um aus dem Alveolarraum ins Blut (Sauerstoff) beziehungsweise aus dem Blut in den Alveolarbereich (Kohlendioxid) zu gelangen. Sie ist aus mehreren Schichten aufgebaut, dem Alveolarepithel, dem Interstitium und dem Kapillarendothel und umfasst

SCHRIFTTUM

zusätzlich noch das Blutplasma, die Erythrozytenmembran und das Erythrozyteninnere. Bei der Messung der Diffusionskapazität der Lunge (D_L) werden alle Anteile der alveolokapillären Membran berücksichtigt. Zur Ermittlung von D_L kommen ebenfalls Fremdgase zum Einsatz, die jedoch im Gegensatz zu denen der FRC-Bestimmung am Gasaustausch teilnehmen und als Indikator gases stellvertretend für den Sauerstoff durch die alveolokapilläre Membran diffundieren. Grundlegend existieren drei Methodenkategorien zur Ermittlung der Lungendiffusionskapazität. Sie umfassen Steady-State-, Rebreathing- und Single-Breath-Methoden. Bei der Single-Breath-Diffusing-Capacity-for-Carbon-Monoxide Methode (DLCO) wird nach tiefer Einatmung für zehn Sekunden die Luft angehalten. Durch den innerhalb dieser Zeit auftretenden Abfall der Kohlenmonoxidkonzentration kann auf die Diffusionsfähigkeit der Lunge geschlossen werden. Dieses Verfahren gilt als optimal für Untersuchungen in der Humanmedizin (Crapo *et al.*, 1981), kann aber aufgrund der erforderlichen Mitarbeit des Untersuchungssubjekts in der Veterinärmedizin lediglich an anästhesierten und künstlich beatmeten Tieren angewendet werden. Auf diese Weise wurde bei allgemein-anästhesierten Schafen die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ermittelt (Hoffman *et al.*, 2005). Bei der Steady-State-Methode wird ein konstantes Gasgemisch mit einer definierten Kohlenmonoxidkonzentration aus einem Gasreservoir eingeatmet und die expirierete Luft zur Analyse in einen zweiten Gasbeutel geleitet. Nach dem Erreichen der Steady-State-Bedingungen dient die mittlere Kohlenmonoxidkonzentration zwischen In- und Expirationsluft der Ermittlung von D_L . Diese Technik wurde in mehreren Studien an Schafen genutzt (McNeil *et al.*, 1989 und 1991).

Der Parameter, der für die Diffusionskapazität der Lunge heute zur Erfassung der Sauerstoffdiffusion und auch zur Bestimmung von Gasaustauschstörungen herangezogen wird, ist der Transferfaktor der Lunge (T_L) (Hsia *et al.*, 1991). Er ist definiert als dasjenige Gasvolumen, welches pro Einheit Partialdruckdifferenz und pro Zeiteinheit von der Alveole in das Blut übertritt (Sulyma, 1990). Die Messung von T_L ist sehr komplex und unterliegt mehreren Einflussfaktoren wie der ventilatorischen Verteilung, den Widerständen des Lungengewebes und der Erythrozyten, dem inspiratorischen Sauerstoffpartialdruck und dem Kohlenmonoxidgehalt im Blut (Kneucker, 2009). Prinzipiell lässt sich der Transferfaktor der Lunge wie D_L mit Single-Breath-, Steady-State- und Rebreathing-Verfahren ermitteln. Bei tierexperimentellen Untersuchungen an Schafen kam eine Single-Breath-Hold-Technik zur Bestimmung des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid zum Einsatz (Collie *et al.*, 1993). Studien mit der Single-Breath-Methode an anderen Tierarten wie Katzen (Watanabe und Frank, 1975) und Pferden (Gillespie und Tyler, 1969) liegen im

SCHRIFTTUM

Schrifttum ebenfalls vor. Der Einsatz der Steady-State-Methode wurde an Ponys beschrieben (Mauderly, 1974). Das für den Einsatz in der Veterinärmedizin am besten geeignete Verfahren zur Ermittlung von T_L ist die Rebreathingmethode, da sie eine nichtinvasive Untersuchung wacher Tiere unter Spontanatmung erlaubt. Während des Messvorgangs wird ein definiertes Testgasgemisch aus einem Rückatembeutel in- und expiriert, wobei das Volumen im Rückatembeutel durch Zugabe von Sauerstoff und Herausfiltern des entstehenden Kohlendioxids konstant gehalten wird. Der Kalkulation des Transferfaktors der Lunge wird die Menge des ins Blut diffundierten Kohlenmonoxids innerhalb der Messzeit zugrunde gelegt. In Kombination mit der Heliumdilutionsmethode besteht die Möglichkeit zusätzlich die Funktionelle Residualkapazität zu erfassen. Die Anwendung dieser Technik wurde bereits für Hunde (Amis und Jones, 1984) und Pferde (Aguilera-Tejéro *et al.*, 1993) beschrieben. Weitere in erster Linie in der Humanmedizin verwendete Methoden der T_L -Erfassung sind die Realtime-Diffusion, die auch eine Untersuchung von Patienten mit geringem Atemvolumen erlaubt, und die Intra-Breath-Technik, bei der die für die Single-Breath-Methode erforderliche Atemanhaltezeit von zehn Sekunden entfällt.

2.2.4 Untersuchungen zum Dehnbarkeits- und bronchialen Strömungswiderstand

Auf dem Weg entlang der luftleitenden Wege stehen dem Luftstrom verschiedene Widerstände entgegen, die durch die Tätigkeit der Atemmuskulatur überwunden werden müssen. Dabei handelt es sich um

elastische Widerstände (Dehnbarkeitswiderstände)

resistive bzw. visköse Widerstände (Strömungs- und Reibungswiderstände)

inertive Widerstände (Trägheitswiderstände).

Die elastischen Widerstände sind während der Atemtätigkeit und auch bei Atemruhe wirksam und umfassen die elastischen Strukturen von Lunge und Thorax und die Oberflächenspannung der Alveolen. Resistive beziehungsweise visköse Widerstände hingegen treten nur während der Atemtätigkeit auf. Sie beinhalten den Strömungswiderstand der Atemwege (Resistance) und den Gewebewiderstand, der lediglich einen sehr geringen Anteil des Widerstands ausmacht. Die inertiven Widerstände beschreiben die Trägheit der Luftsäule in den Atemwegen, die ebenfalls bei der Ventilation überwunden werden muss.

SCHRIFTTUM

Dehnbarkeitswiderstände

Ein reziprokes Maß, welches die Gesamtheit der elastischen Atemwegwiderstände aus elastischen Komponenten von Lunge und Thorax und der Oberflächenspannung der Alveolen umfasst, ist die Compliance. Sie gilt als Leitgröße für restriktive Lungenfunktionsstörungen (z. B. Lungenfibrosen oder Verdichtungen des Lungengewebes bei Pneumonien), die durch eine verminderte Dehnbarkeit des Lungengewebes gekennzeichnet sind.

Strömungswiderstände

Die atemungsmechanische Kenngröße zur Beschreibung des Strömungswiderstandes ist die Resistance. Da die Strömung in den luftführenden Wegen teilweise laminar ist, gilt in diesen Bereichen das Hagen-Poiseuille-Gesetz, nach dem der Strömungswiderstand vom Querschnitt und der Länge des Rohres sowie von der Viskosität abhängig ist. Dementsprechend führt bereits eine geringe Einengung des Querschnitts der luftleitenden Wege (endobronchialen Ursprungs oder per Kompression) zu einer starken Erhöhung des Strömungswiderstandes. Dieser Anstieg der Resistance ist das Leitsymptom obstruktiver Lungenfunktionsstörungen (z. B. chronische Bronchitis oder COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease).

Durch die Analyse der atemungsmechanischen Kenngrößen wird die Erfassung von obstruktiven Atemwegsveränderungen und restriktiven Ventilationsstörungen der Lungenperipherie sowie deren Abgrenzung voneinander ermöglicht. Bei der konventionellen Analyse der Atemmechanik werden die während der Spontanatmung auftretenden Signale von Atemstromstärke (V'), des in- und expirierten Volumens (V) und der korrespondierenden interpleuralen Druckdifferenz (ΔP_{pl}) erfasst. Dabei geben Volumen-Druck-Beziehungen Dehnbarkeitseigenschaften (Compliance) und Druck-Strömungs-Beziehungen visköse Widerstände (Resistance) des respiratorischen Systems wieder. Zur Aufzeichnung der Atemstromstärke und des Volumens wird im Allgemeinen ein Pneumotachograph, dessen Funktionsprinzip im Abschnitt 2.2.1 näher erläutert wurde, verwendet, während die Ermittlung der interpleuralen Druckdifferenz methodisch variiert (Reinhold, 1997b).

Vor der Entwicklung nichtinvasiver Verfahren zur Bestimmung des Interpleuraldrucks, wurde dieser direkt unter Verwendung verschiedener Punktionstechniken mittels flüssigkeitsgefüllten Pleuralkathetern, Punktionsnadeln oder Pleuralballons erfasst. Als weitere Methoden wurden im Schrifttum Messungen mit Gegendruckapparaturen,

SCHRIFTTUM

Rippenkapseln und Ösophagusballonkathetern genannt (Lai-Fook, 1987). Die Ermittlung der interpleuralen Druckdifferenz mit der Ösophagusballon-Methode ist in tierexperimentellen Studien weit verbreitet. Dabei wird ein Ballonkatheter meist über die Nase in den Ösophagus vorgeschoben. Das Funktionsprinzip beruht auf atmungsbedingten Druckschwankungen, die auf den Ballon des Katheters übertragen und über einen externen Druckwandler erfasst werden. Zur Kalkulation der Resistance bei Schafen wurde der transpulmonale Druck (ΔP_{tr}) aus der Differenz zwischen trachealem und ösophagealem Druck erfasst. Dafür wurden die Schafe mit einem Endotrachealtubus nasotracheal intubiert. Über das zweite Nasenloch wurde ein Ösophagusballonkatheter eingeführt und im tieferen Ösophagus positioniert. Mit Hilfe eines Druckwandlers konnte daraus die transpulmonale Druckdifferenz bestimmt werden (Wanner *et al.*, 1979; Ahmed *et al.*, 1980; Abraham *et al.*, 1980, 1981, 1983; Bégin *et al.*, 1981, 1982; Delehunt *et al.*, 1984; Bossé *et al.*, 1987). Eine deutlich invasivere Methode stellte die Ermittlung von ΔP_{tr} an Schafen über die Differenz von direkt im Pleuralspalt (Pleuralkatheter) gemessenem P_{pl} und mittels Tracheotomiekatheter erfasstem Atemwegeingangsdruck (Hutchison *et al.*, 1982) dar. Die in diesen Studien bestimmte totale pulmonale Resistance (R_L) wird als Quotient aus der transpulmonalen Druckdifferenz und der Atemstromstärke ($\Delta P_{tr}/\Delta V'$) meist nach der Iso-Volumen-Methode berechnet. Demgemäß wird der Quotient aus ΔP_{tr} und $\Delta V'$ bei einem definierten Volumen, beispielsweise 50 % von V_T (Hutchison *et al.*, 1982) gebildet. Dieses Verfahren basiert auf der Voraussetzung, dass keine elastischen Einflüsse in den zwischen zwei Punkten gleichen Volumens registrierten Druckdifferenzen enthalten sind und die so kalkulierte Resistance einen rein resistiven Widerstand der Atemwege angibt (Rodarte und Rehder, 1986). Die in einigen Studien beschriebene spezifische Resistance der Lunge (SR_L) ergibt sich durch Multiplikation der totalen pulmonalen Resistance und des meist mit Hilfe der Bodyplethysmographie erfassten intrathorakalen Gasvolumens (Abraham *et al.*, 1983; Delehunt *et al.*, 1984).

Für die Bestimmung der Resistance stehen mittlerweile weitere nichtinvasive Methoden aus der Humanmedizin zur Verfügung. Bei dem Verschlussdruck- oder Occlusions-Verfahren wird dem Pneumotachographen ein Shutter (Verschlussventil) vorgeschaltet. Während des Verschlusses findet ein Druckausgleich zwischen dem Alveolarraum und der Atmungsmaske statt. Der zu diesem Zeitpunkt an der Atmungsmaske erfasste Druck entspricht dem momentanen Alveolardruck des Untersuchungssubjekts. Nach dem Öffnen des Verschlusses wird der durch den Alveolardruck erzeugte Atemfluss gemessen und das Verhältnis von Druck und Fluss als Maß für den Widerstand der Atemwege ermittelt (Ganter *et al.*, 1997). Auch unter Verwendung eines Bodyplethysmographen, bei dem

SCHRIFTTUM

atemabhängige Druckänderungen in einer luftdicht verschlossenen Kammer erfasst werden, kann in Kombination mit einem Pneumotachographen die Resistance bestimmt werden. Allerdings resultieren aus beiden Verfahren verschiedene Resistancewerte. Die Verschlussdruck-Methode gibt den viskösen Widerstand des gesamten respiratorischen Systems (R_{rs}) wieder, der in diesem Fall als Occlusionsresistance (R_{occ}) bezeichnet wird, während die Bodyplethysmographie den Atemwegwiderstand (airway resistance, R_{aw}) angibt, der im Gegensatz zu R_{rs} lediglich die oberen, zentralen und peripheren Atemwege und nicht das Lungengewebe und die Thoraxwand berücksichtigt (Reinhold, 2001). Eine modifizierte Form des Bodyplethysmographen zur Erfassung des Atemwegwiderstands stellt der head-out constant-volume Plethysmograph dar, bei dem sich der Kopf des zu untersuchenden Tieres außerhalb des Plethysmographen befindet. Geatmet wird durch eine Atmungsmaske, die über ein Schlauchsystem mit zwischengeschaltetem Pneumotachographen mit dem Bodyplethysmographen verbunden ist. Auf diese Weise sind unter den Bedingungen des Bodyplethysmographen Manipulationen am Tier möglich (Bedenice *et al.*, 2004).

Vollständig nichtinvasive Messungen unter Spontanatmung, die keinerlei Mitarbeit des Probanden erfordern, werden durch atmungsmechanische Untersuchungen auf der Basis der forcierten Oszillations-Technik (FOT) ermöglicht. Die funktionsprinzipielle Innovation gegenüber den vorangegangenen Verfahren besteht in der Verwendung extern erzeugter Testsignale (forcierten Oszillationen), die der spontanen Atmung des Untersuchungssubjekts aufgeprägt werden. Die Reaktion des respiratorischen Systems auf diese Testsignale besteht in einer Verschiebung von Druck- und Atemstromstärke signalen, die kontinuierlich registriert und in Abhängigkeit der Frequenz des Testsignals analysiert werden. Die Impuls-Oszilloresistometrie ist eine Methode, die auf dem Verfahren der forcierten Oszillationstechnik basiert. Ihr Testsignal besteht in einem elektrischen Rechteckimpuls mit Frequenzanteilen zwischen 0 und 100 Hertz, das extern von einem Lautsprecher erzeugt und dem respiratorischen System während der spontanen Atmung aufgeprägt wird. Unter Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS), in welches auch ein Pneumotachograph integriert ist, können neben ventilatorischen Kenngrößen insbesondere atmungsmechanische Parameter wie Strömungs- und Dehnbarkeitswiderstände erfasst werden. Ermittelt wird die respiratorische Impedanz, eine komplexe Variable, die Aussagen über resistive, kapazitive und induktive Eigenschaften des untersuchten Atmungsapparats gestattet. Sie wird unter anderem durch die Resistance (R) und die Reactance (X) beschrieben. Während die Resistance Informationen über reelle (resistive) Widerstände gibt, beinhaltet die Reactance alle imaginären

SCHRIFTTUM

Widerstände des respiratorischen Systems. In ihrem negativen Anteil enthält sie Informationen über Dehnbarkeitseigenschaften. In ihrem positiven Part befinden sich solche über Trägheitswiderstände (Smith *et al.*, 2005).

In der Humanmedizin wird der Einsatz der Impulsozilloresistometrie besonders bei kooperationsgeminderten Patienten sowie als sensitives Verfahren zur Früh- und Screeningdiagnostik bronchialer Obstruktionen empfohlen (Winkler *et al.*, 2009). Die Anwendbarkeit des Impuls-Ozilloresistometrie-Systems in der Veterinärmedizin wurde in vorangegangenen Studien weitreichend überprüft. Für einige Tierarten wie das Schwein (Klein und Reinhold, 2001; Klein *et al.* 2003), das Pferd (Klein *et al.*, 2006) und das Kalb (Reinhold *et al.* 1996, 1997c, 1998a-d) ist das Verfahren der Impuls-Ozilloresistometrie bereits validiert. Für das Schaf waren im Schrifttum keine Angaben über die Anwendung des IOS verfügbar.

Tabelle 2.1: Übersicht über ausgewählte Originalarbeiten zur Ventilation beim Schaf

	Fletcher und Reid (1953)	Heidt (1958)	Amoroso et al. (1964)	Joyce und Blaxter (1964)	Edwards (1966)	Hemingway und Hemingway (1966)	Abraham et al. (1981)	Bégin et al. (1981)	Dueck et al. (1984)	Zipfel et al. (1987)	Ganter et al. (1997)	Bedenice et al. (2004)
Gewicht in kg	19 - 24	83	52		26 - 47	47 - 74	31 - 44	20 - 40	38 - 97	49 - 99	34 - 117	52 - 62
Alter in Jahren	Lämmer	4	2		1 - 5	adult		1 - 2	1,5 - 3		0,4 - 8	3
Geschlecht		w	w	m	m/w			m		m/w	m/w	w
Rasse	Southdown	Milchschaf		v	v					v	v	
f_R in 1/min	113 (1)	30 ± 2	74,4			20 (3)	32 ± 13	21 (9)	28,1 (4)	26 ± 5	60 ± 30	46 ± 18 (2,10)
V_T in ml		680 ± 70	376			362 (3)	273 ± 72	284 (9)		486 ± 78	960 ± 280	450 ± 150 (2,10)
V_T/kg in ml/kg						6,21 (3)						
V_{min} in l/min		20,2 ± 1,1	28	9,9 (5)	9,6	7,1 (3)	7,6 ± 2,4	6,1 (9)	6,75 (4)	12,4 ± 2	33,6 ± 15,3	18,6 ± 6,4 (2,10)
V'O₂ in ml/min				298 (5)		221 (3)				407 ± 83		
Umgebungstemperatur in °C	32 - 36	5 - 13 (8)	20	19		(7)				20 - 22	20	
Vlies	-	+			+/-	-				-	-	
Tierzahl	3	1	1	8	8	4	7	20	8	17	144	10
Messmethode		D/M	DVW/M	S/D/M	S/T/E	S/M	IP/S/DVW	P/O/E	S/T/E	P/M	P/M	P/HoP/M

D = Douglas-Sack
 DVW = Druck- und/oder Volumenwandler
 E = Endotrachealtubus
 HoBPI = Head-out Bodyplethysmographie
 IP = Induktionsplethysmographie
 M = Atmungsmaske
 O = Ösophagusballonkatheter
 P = Pneumotachographie

S = Spirometrie
 T = Tracheotomie
 w = weibliche Schafe
 m = männliche Schafe
 - = geschoren
 + = ungeschoren
 v = verschiedene Rassen

(1) = Lämmer
 (2) = nach 12 h Nahrungskarenz
 (3) = nach 16 - 18 h Nahrungskarenz
 (4) = nach 24 h Nahrungskarenz, in Seitenlage
 (5) = Erhaltungsfütterung
 (6) = unbegrenzte Fütterung

(7) = bei thermoneutraler Hauttemperatur im 34 °C-Wasserbad
 (8) = im Indifferenzbereich
 (9) = nach 18 - 24 h Nahrungskarenz
 (10) = unter Sedation

Tabelle 2.2: Übersicht über ausgewählte Originalarbeiten zu FRC und Diffusion beim Schaf

	Wanner <i>et al.</i> (1979)	Ahmed <i>et al.</i> (1980)	Bégin <i>et al.</i> (1981)	Bégin <i>et al.</i> (1982)	Hutchison <i>et al.</i> (1982)	Dueck <i>et al.</i> (1984)	McNeil <i>et al.</i> (1991)	Collie <i>et al.</i> (1993)	Bedenice <i>et al.</i> (2004)	Hoffman <i>et al.</i> (2005)			
Gewicht in kg	32 - 39	35 - 44	20 - 40	25 - 50		38 - 97	31 - 85	52 - 87	52 - 62	49 - 63			
Alter in Jahren			1 - 2			1,5 - 3	0,5 - 2,5	adult	3	2 - 5			
Geschlecht	w	w	m	m			w	w	w	w			
Rasse							Dorset, Hampshire	Texel		v			
FRC in l	1,35 ± 0,44 (9)	1,11 ± 0,15 (10)	0,025/kg (0,11)	0,99 (0)	1,18 ± 0,36	1,63 (1,12)			2,95 ± 0,51 (4,5,6)	1,92 (3)	1,24 ± 0,43 (7)	1,7 ± 0,41 (7)	1,25 ± 0,33 (7)
D_{Lco} in (ml/min)/mmHg							17,55 (8,13)				18,17 ± 3,7 (7)		
T_{lco} in (mmol/min)/kPa								10,3 ± 4,45 (2,5,7)					
Anzahl	5	6	20	6	11	5	18	16	10	10	12	12	12
Messmethode	BPI	BPI	RB	RB	BPI	RB	SS	SB	RB	RB	SB/RB	BPI	CT

BPI = Bodyplethysmographie
 CT = Computertomographie
 HoPI = Head-out Plethysmographie
 IP = Induktionsplethysmographie
 RB = Rebreathing
 SB = single breath
 SS = Steady State Technique

(0) = He- Verdünnung
 (1) = He-Verdünnung (5%)
 (2) = He-Verdünnung (14% He, 0,3% CO)
 (3) = He-Verdünnung (10% He, 21% O₂)
 (4) = He-Verdünnung (10% He, 0,3% CO, 20% O₂, 69,7% N₂)
 (5) = nach 12 h Nahrungskarenz
 (6) = unter Sedation

(7) = unter Allgemeinanästhesie
 (8) = splenectomierte Tiere
 (9) = Tiere mit Hypersensibilität in Ruhe (A. suum)
 (10) = Bauchlage
 (11) = nach 18 - 24 h Nahrungskarenz
 (12) = nach 24 h Nahrungskarenz, in Seitenlage
 (13) = Sternallage

Tabelle 2.3: Übersicht über ausgewählte Originalarbeiten zur Atemungsmechanik beim Schaf

	Wanner <i>et al.</i> (1979)	Ahmed <i>et al.</i> (1980)	Abraham <i>et al.</i> (1980)	Abraham <i>et al.</i> (1981)	Bégin <i>et al.</i> (1982)	Hutchison <i>et al.</i> (1982)	Abraham <i>et al.</i> (1983)	Delehunt <i>et al.</i> (1984)	Bossé <i>et al.</i> (1987)	Collie <i>et al.</i> (1993)	Ganter <i>et al.</i> (1997)	Bedenice <i>et al.</i> (2004)	Snibson <i>et al.</i> (2006)
Gewicht in kg	32 - 39	35 - 44	39 ± 6	31 - 44	25 - 50		24 - 36	19 - 40	50 - 70	52 - 87	34 - 117	52 - 62	32 - 59
Alter in Jahren							adult	adult		adult	0,4 - 8	3	0,75 - 1,1
Geschlecht	w	w			m			w	m	w	m/w	w	m/w
Rasse										Texel	v		Border Leicester x Merino
statische Compliance in l/kPa										18,8 ± 9,23 (4,7,8)			
statische Compliance in l/cmH ₂ O	0,13 ± 0,03 (1)		0,1 ± 0,01		0,132								
dynamische Compliance in l/cmH ₂ O				0,07 ± 0,02		0,089 ± 0,027	0,053 ± 0,015 (1)	0,07 ± 0,03 (1)	0,108 ± 0,012				
R_L in (cmH ₂ O)/l/s	3,1 ± 1,6 (1)	2,35 ± 0,9 (3)	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,7	1,9	1,36 ± 1,02			1,5 ± 0,3			2,19 ± 0,57 (2,5)	1,8 ± 0,8 (1,5)
SR_L (θ) in l/(cmH ₂ O)/l/s							1,05 ± 0,43 (1)	0,93 ± 0,29 (1)					
R_{occc,korr} (10) in kPa/(l/s)											ca. 0,26 ± 0,06		
Anzahl	5	6	5	7	6	11	8	23	8	16	144	10	8
Messmethode	Ö/E/DVW /S	Ö/E/DV W/S	Ö/E/P	IP/Ö/E/DV W/S	Ö/E/P	T/BPI/DVW	P/Ö/E/BPI	P/Ö/E/BPI	P/Ö/E	P/Ö/E	P/M	P/Ö/HoBPI	P/Ö/E

BPI = Bodyplethysmographie
 DVW = Druck- und/oder Volumenwandler
 E = Endotrachealtubus
 HoPI = Head-out Plethysmographie
 IP = Induktionsplethysmographie

M = Atmungsmaske
 O = Ösophagusballonkatheter
 P = Pneumotachographie
 S = Spirometrie
 T = Tracheotomie

(1) = Tiere mit Hypersensibilität in Ruhe (A. sumn)
 (2) = nach 12 h Nahrungskarenz
 (3) = Bauchlage
 (4) = Sternallage
 (5) = unter Sedation

(7) = unter Allgemeinanästhesie
 (8) = quasistatic compliance in l/kPa
 (9) = (spezifische Lungenresistance) SR_L = R_L*ITGV
 (10) = Occlusions-Resistance, auf I_R korrigiert

2.3 Nutzung des Respirationstrakts zur Thermoregulation

Schafe besitzen die Fähigkeit, verschiedenste klimatische Bedingungen zu tolerieren. Die thermoneutrale Zone von Schafen, in welcher keine Energie zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur aufgewendet werden muss, unterliegt der Abhängigkeit mehrerer Faktoren, beispielsweise der Art und Menge des aufgenommenen Futters, der Möglichkeit sich an das vorherrschende Klima zu gewöhnen und vor allem der Länge und Beschaffenheit des Vlieses (Hecker, 1983). Besonders die obere kritische Temperatur ist sehr von der Fütterung abhängig, bei gut gefütterten Schafen liegt sie niedriger als für fastende Tiere (Alexander, 1974). Für fastende Schafe wurde eine thermoneutrale Hauttemperatur von 33-35 °C im Wasserbad bestimmt (Hemingway und Hemingway, 1966). Das Vlies der Schafe stellt eine effektive Barriere für den Transfer von Hitze sowohl in den Körper hinein, als auch aus diesem heraus, dar. Dabei existieren zwischen den einzelnen Rassen weitreichende Unterschiede bezüglich des Vliescharakters (Carter und Clarke, 1957). Vor allem gegen kalte Umgebungstemperaturen sind bewollte Tiere gut geschützt. Die untere kritische Temperatur wird merklich von der Fülle des Vlieses beeinflusst. Für stark bewollte Tiere kann sie bei -20 °C und tiefer liegen (Webster *et al.*, 1969). Hinsichtlich der oberen kritischen Grenze der thermoneutralen Zone wirkt sich das Wollkleid jedoch nachteilig aus. Je länger das Vlies, desto tiefer ist die Umgebungstemperatur, bei welcher die evaporative Wärmeabgabe einsetzt (Blaxter *et al.*, 1959). Bei frisch geschorenen Schafen liegt die obere Grenze des Indifferenzbereichs höher als bei Tieren, seit deren Schur etwas Zeit vergangen ist (Heldt, 1958). Hinsichtlich der Luftfeuchte ist ebenfalls die Vlieslänge für die Toleranz der Umgebungsbedingungen entscheidend. So wird eine warme und trockene Umgebung von bewollten Schafen besser toleriert als von geschorenen. Warme und feuchte Bedingungen hingegen werden von geschorenen Tieren besser vertragen (Thwaites, 1966).

Wenn die obere kritische Grenze der thermoneutralen Zone überschritten wird, stellt die Verdampfungskühlung die einzig effektive Möglichkeit zur Wärmeabgabe für das Schaf dar. Die zwei Wege für diese Form der Wärmeableitung ergeben sich zum einen über den Respirationstrakt durch Hecheln und zum anderen über die Haut mittels Schwitzen. Die Wärmeabgabe über die Haut ist nur innerhalb enger Grenzen möglich (Brook und Short, 1960; Alexander und Brook, 1960). Zwar besitzen Schafe schätzungsweise doppelt so viele Schweißdrüsen pro cm² wie der Mensch, diese sind jedoch sehr viel weniger effizient. Die Schweißrate pro Schweißdrüse und Stunde ist bei einem Schaf etwa 100-mal geringer als beim Menschen (Brook und Short, 1960). Somit sind Schafe in ihrer Thermoregulation

SCHRIFTTUM

hauptsächlich auf die Evaporation über den Respirationstrakt angewiesen (Brockway *et al.*, 1965). In diesem Zusammenhang werden zwei Phasen des Hechelns beschrieben. Zuerst erfolgt ein initialer Anstieg bis zu einem Spitzenwert von dem Mehrfachen des Ausgangswerts. Im Gegensatz zum Rind, bei dem nach Überschreitung der oberen kritischen Temperatur eine gleichmäßige Erhöhung der Atmungsfrequenz stattfindet, steigt diese beim Schaf plötzlich und ohne jeden Übergang bis zum Mehrfachen des Ausgangsbetrags an (Heldt, 1958). Das in dieser Phase vorherrschende schnelle, flache Hecheln erfolgt hauptsächlich durch die Nase und ist durch einen erheblichen Anstieg des Luftaustauschs in den oberen Atemwegen (Totraumbelüftung) mit wenigen Veränderungen im alveolären Austausch gekennzeichnet. Der Kühlungseffekt stammt in erster Linie von einer Verdampfungskühlung in den nasalen Sinus, wo ein großes Gebiet von feuchten Schleimhäuten dem Luftzug ausgesetzt ist. Die Durchblutung dieser Strukturen ist gegenüber thermoneutralen Bedingungen dreifach erhöht. Hinsichtlich ventilatorischer Kenngrößen ist das Atemminutenvolumen durch einen immensen Anstieg der Atmungsfrequenz und einem leichten Abfall des Atemzugvolumens erhöht. Bei einem fortschreitenden Anstieg der Umgebungstemperaturen kommt es zu einem Übergang in ein langsameres, tieferes Hecheln, welches mit Maulatmung und einer Erhöhung der alveolären Ventilation verbunden ist. In dieser Phase wird das Atemminutenvolumen durch ein leichtes Absinken der Atmungsfrequenz und einen starken Anstieg des Atemzugvolumens weiter erhöht (Blaxter *et al.*, 1959; Hales und Webster, 1967; Hales, 1973; Alexander, 1974).

Fällt die Umgebungstemperatur unter die kritische Grenztemperatur, wird ebenfalls ein Anstieg der pulmonalen Ventilation mit zunehmender Kälte beobachtet. Durch die gleichzeitig auftretende Erhöhung des Atemzugvolumens wird der gesteigerte Sauerstoffverbrauch ausgeglichen (Hemingway, 1963; Joyce und Blaxter, 1964).

2.4 Einfluss der Gravidität auf die Respiration

Über Veränderungen respiratorischer Kenngrößen in der Frühträchtigkeit von Schafen ist auf der Grundlage des Kenntnisstands der Literatur wenig bekannt. In späteren Graviditätsstadien wird das Atemminutenvolumen bei konstanter Atmungsfrequenz über einen Anstieg des Atemzugvolumens erhöht (Cissik *et al.*, 1991). Ein vergleichbares Phänomen wird auch in der Humanmedizin bei schwangeren Frauen beobachtet (Hyttén und Chamberlain, 1980). Ähnlich den Veränderungen während der Schwangerschaft beim Menschen ist neben dem Anstieg der Ventilation eine verminderte funktionelle

SCHRIFTTUM

Residualkapazität beschrieben. Außerdem lassen der sich entwickelnde Fetus, die Placenta sowie die Veränderungen von Uterus- und Mamma-Gewebe den Sauerstoffverbrauch um 20 % ansteigen. (Shnider, 1980). Spezifische Untersuchungen über graviditätsbedingte Veränderungen lungenfunktionsdiagnostischer Parameter liegen jedoch derzeit nicht vor.

2.5 Aus dem Kenntnisstand des Schrifttums abgeleitete Hypothesen

Da intensive Recherchen hinsichtlich Publikationen über die Stressbelastung von Schafen während lungenfunktionsdiagnostischer Untersuchungen leider ergebnislos blieben, war für das geplante Projekt die Fragestellung, inwieweit solche Untersuchungen mittels nichtinvasiver, aus der Humanmedizin stammender Methoden Stress bei den Tieren auslösen, von zentraler Bedeutung.

Die bedeutsamste Frage, die in der vorliegenden Arbeit zu klären war, ist die nach der Reproduzierbarkeit der mit den aus der Humanmedizin an die Tierart Schaf adaptierten Untersuchungsmethoden gewonnenen Lungenfunktionsdaten und der Vergleichbarkeit mit denen, die von anderen Autoren mit verschiedenen Messmethoden erfasst worden sind.

Bezüglich graviditätsbedingter Veränderungen lungenfunktionstechnischer Parameter konnte im Schrifttum nur wenig in Erfahrung gebracht werden. Lediglich eine Studie beschrieb kardiopulmonale Veränderungen beim tragenden Schaf (Cissik *et al.*, 1991). Demzufolge sollte eine Gegenüberstellung von aus der Publikation hervorgehenden mit den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Daten Aufklärung über eventuelle Übereinstimmungen oder Abweichungen bringen.

Wie die Ausführungen in Abschnitt 2.3 verdeutlichen, beeinflussen die klimatischen Umgebungsbedingungen vor allem ventilatorische Kenngrößen in hohem Maße. Aus diesem Grund sollte der Einfluss ausgewählter Klimafaktoren (Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck) geprüft werden.

Aus den Fragestellungen ließen sich unter Berücksichtigung der Untersuchungsmethoden und -bedingungen folgende Hypothesen verfassen:

Die aus der Humanmedizin an die Spezies Schaf adaptierten, nichtinvasiven Apparate zur Lungenfunktionsdiagnostik stellen keine starke Stressbelastung für die Tiere dar.

SCHRIFTTUM

Die lungenfunktionstechnischen Untersuchungen mittels Rebreathingmethode und Impuls-Oszilloresistometrie-System liefern reproduzierbare Ergebnisse in Bezug auf ventilatorische, diffusionstechnische und atemungsmechanische Parameter.

Durch graviditätsbedingte Veränderungen im Tierkörper werden die ermittelten Lungenfunktionsparameter beeinflusst.

Die klimatischen Umgebungsbedingungen werden sich aufgrund der Stallhaltung der Schafe und der Durchführung der Messungen im Lungenfunktionslabor nicht oder nur in sehr geringem Maße in den erfassten Lungenfunktionsdaten niederschlagen.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Zielsetzung und allgemeiner Untersuchungsaufbau

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Erfassung lungenfunktionsdiagnostischer Kenngrößen mittels speziell an das Modelltier Schaf adaptierten modernen Messgeräten. Dabei handelte es sich um nichtinvasive Messverfahren, die die Ermittlung von physiologischen Lungenfunktionswerten an stehenden Schafen ohne Sedation ermöglichten. Mit Hilfe der gemessenen Kenngrößen sollten die folgenden Teilfunktionen der äußeren Atmung beurteilt werden: Ventilation (Kenngrößen der Spontanatmung, FRC, Atmungsmechanik) und Diffusion. Die Perfusion, das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion und die Distribution (ventilatorische Verteilung) wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Bei den eingesetzten Verfahren handelte es sich um zwei verschiedene Messmethoden, wobei jede, wie in Abbildung 3.1 dargestellt, gleichzeitig die spirometrischen Basisdaten der Spontanatmung Atemfrequenz (f_R), Atemzugvolumen (V_T) und Atemminutenvolumen (V_{\min}) erfasste.

Rebreathing von Fremdgasen:

Zur Ermittlung der funktionellen Residualkapazität und des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid (T_{LCO}) kam eine Rückatmungsmethode (Rebreathing, RB) unter Verwendung von Fremdgasen (Helium, Kohlenmonoxid) zum Einsatz.

IOS-Messungen:

Das Impuls-Oszilloresistometrie-System diente der Erfassung atmungsmechanischer Kenngrößen wie der Strömungswiderstände in den Atemwegen (Resistance, R_{rs}) und der Dehnbarkeitswiderstände des Lunge-Thorax-Systems (Reactance, X_{rs}). Für eine bessere Übersicht werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die respiratorische Resistance mit R und die respiratorische Reactance mit X abgekürzt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

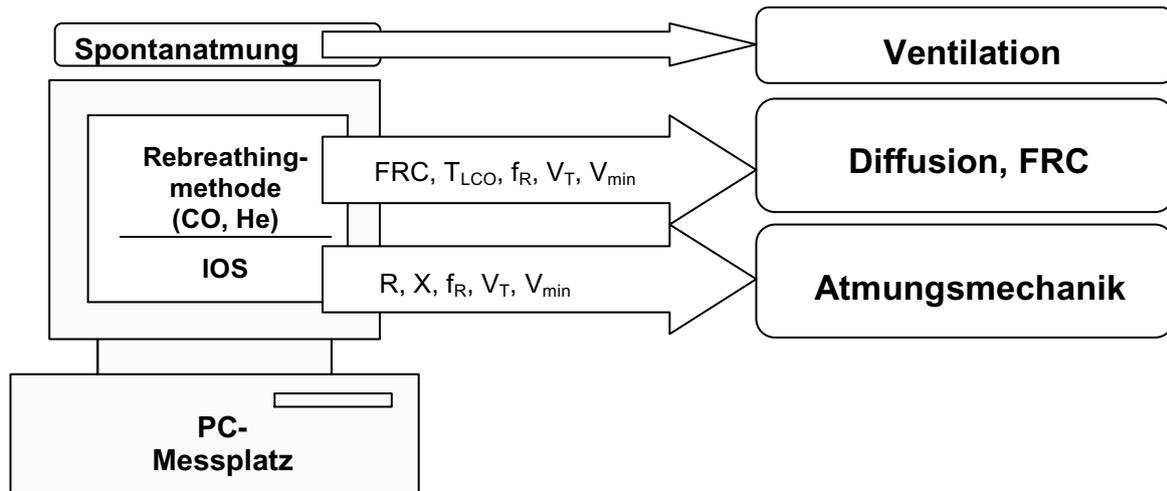


Abbildung 3.1: Übersicht und Einordnung der ermittelten Lungenfunktionsparameter

Erläuterungen zu Abbildung 3.1:

f_R = Atemfrequenz; V_T = Atemzugvolumen;
 V_{min} = Atemminutenvolumen

FRC = Funktionelle Residualkapazität;
 T_{LCO} = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid;

R = Resistance; X = Reactance

3.2 Tiere

Am 05.02.2007 erfolgte die Einnistung der in die Untersuchungen einbezogenen 18 weiblichen Merinoschafe in das Tierhaus des Friedrich-Loeffler-Instituts, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Standort Jena. Die Tiere entstammten der Agrarproduktion Engerda-Heiligen, Neusitz, Deutschland. Zu Studienbeginn befanden sich die Schafe in der 5. und zu Studienende in der 14. Graviditätswoche.

3.2.1 Charakterisierung der Tiere

Jedes Schaf wurde am 05.02.2007 einem Einnistungsmonitoring unterzogen. Dieses beinhaltete die Ermittlung der aktuellen Körpermasse, den Einzug von Ohrmarken mit der jeweiligen Versuchstiernummer sowie die Entnahme von Nasentupfern zur Überprüfung des Gesundheitsstatus. Die Ergebnisse des Einnistungsmonitorings sind in Tabelle 3.1 dargestellt. Auf eine zusätzliche parasitologische Untersuchung wurde verzichtet, da die Tiere vor Beginn der Untersuchungen regelmäßig halbjährlich mit einem Breitspektrum-Antiparasitikum behandelt worden sind und somit Parasitenbefall als ein möglicher Einflussfaktor ausgeschlossen wurde.

Zwei Tage nach der Einnistung wurden die Schafe geschoren und mit einem Breitspektrum-Anthelminthikum entwurmt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 3.1: Merkmale der in die Studie einbezogenen Tiere

Ifd. Nr.	Ohrmarken-Nr.	Geburtsjahr	Alter (a)	KM (kg)	Ergebnisse der Nasentupfer	
					<i>P.spp.</i>	<i>Mannheimia</i>
1	1	2005	2	75	-	-
2	2	2003	4	85	-	-
3	3	2005	2	81	-	-
4	4	2002	5	85	-	-
5	5	2004	3	79	-	-
6	6	2003	4	75	-	-
7	7	2005	2	82	-	-
8	8	2002	5	85	-	-
9	9	2002	5	83	-	-
10	12	2002	5	78	-	-
11	13	2003	4	72	-	-
12	14	2003	4	86	-	-
13	15	2004	3	71	-	-
14	16	2002	5	65	-	-
15	17	2003	4	63	-	-
16	18	2002	5	88	-	-
17	19	2003	4	90	-	-
18	20	2002	5	74	-	-

Erläuterungen zu Tabelle 3.1: Ifd. Nr. = laufende Nummer; KM = Körpermasse;

P.spp. = *Pasteurella spp.*;

- = Untersuchung mit negativem Ergebnis

3.2.2 Haltungsbedingungen

Die Haltung und Fütterung der Versuchstiere erfolgte gemäß der Verordnung zum Schutz landwirtschaftlicher Nutztiere und anderer zur Erzeugung tierischer Produkte gehaltener Tiere bei ihrer Haltung (Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung) in der Fassung der Bekanntmachung vom 22. August 2006 (BGBl. I S. 2043), geändert durch die Verordnung vom 30. November 2006 (BGBl. I S. 2759). Es wurde eine Einteilung der Schafe in zwei Gruppen von identischer Gruppengröße vorgenommen, so dass jeweils neun Tiere in einem Stall von etwa 36 m² untergebracht waren. Dies entspricht einem Platzangebot von 4 m² pro Tier. Die als Einstreu verwendete Strohtiefstreu wurde in dem Untersuchungszeitraum von zehn Wochen drei Mal erneuert.

Jedes Schaf verfügte über seinen eigenen Futterplatz, an dem zwei Mal täglich die Fütterung mit dem Ergänzungsfutter M18/3 (Feldmühle Göttern, Göttern) erfolgte. Wasser und Heu standen jederzeit *ad libitum* zur Verfügung.

Beiden Gruppen waren jeweils zwei eigene Tierpfleger zugeordnet, die während des gesamten Untersuchungszeitraums für die Tiere ihrer Gruppe verantwortlich waren.

3.3 Studiendesign

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen fanden innerhalb eines genehmigten Tierversuches statt (Reg.-Nr. 02-003/06, Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, Abteilung Gesundheitlicher Verbraucherschutz, Veterinärwesen, Pharmazie). Die Tierschutzbeauftragte des Friedrich-Loeffler-Instituts konnte jederzeit uneingeschränkt tätig sein.

Nach der täglichen klinischen Untersuchung (3.4.1) wurden, wie Abbildung 3.2 schematisch zeigt, von jedem Versuchstier über einen Zeitraum von zehn Wochen einmal pro Woche die grundlegenden Lungenfunktionsparameter ermittelt. Die Untersuchungsdauer pro Tier und Tag betrug circa 30 Minuten. Um eine Vergleichbarkeit der auf diese Weise gewonnenen Werte gewährleisten zu können, wurde jedes Schaf an dem gleichen Wochentag und zur gleichen Uhrzeit untersucht.

Die Beurteilung der individuellen Toleranz der Lungenfunktionsuntersuchung bei den Schafen erfolgte objektiv über die Bestimmung der Cortisolkonzentration. Dazu wurde jedem Versuchstier vor, während und nach den Lungenfunktionsmessungen venöses Blut entnommen. Die Cortisolkonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeiten sollten die

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Beurteilung der Stressbelastung für jedes einzelne Schaf im Verlauf eines Messtages ermöglichen. Um erkennen zu können, ob sich die Tiere im Laufe der Zeit an die Prozedur der Lungenfunktionsuntersuchung gewöhnen, wurden die Cortisolkonzentrationen zu drei Zeitpunkten bestimmt, einmal zu Beginn der Messungen in der dritten Woche und abschließend während der achten und neunten Messwoche.

In der 11. Graviditätswoche der Schafe wurde der Trächtigkeitsstatus mittels Ultraschalluntersuchung überprüft.

Am 13.04.2007 erfolgte die Abholung der Schafe vom Institut für Versuchstierkunde der Friedrich-Schiller-Universität in Jena.

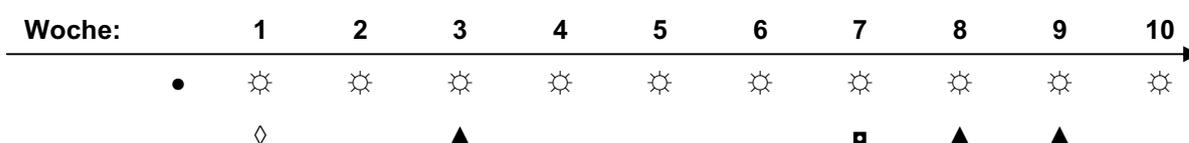


Abbildung 3.2: Studiendesign

Erläuterungen zu Abbildung 3.2:

- Einstellungsmonitoring
- ◇ Schur
- Trächtigkeitsuntersuchung mittels Ultraschall
- ☀ Lungenfunktionsuntersuchung
- ▲ Cortisolkonzentrationsbestimmung

3.4 Methoden

3.4.1 Erfassung der klinischen Parameter

Die klinische Überwachung der Tiere wurde jeden Morgen durch die betreuenden Tierpfleger im Stall vorgenommen und beinhaltete die Kontrolle des Allgemeinzustandes, die Erfassung der Ruheatemfrequenz, die Ermittlung der Rektaltemperatur mit Hilfe eines individuell zugeordneten Digitalthermometers sowie die Überprüfung der einzelnen Tiere auf eventuell vorhandenen Husten, Nasen- und Augenausfluss oder Durchfall. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung wurden auf Tier-Datenblättern erfasst.

Am Vortag der lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen wurde durch Wiegen der einzelnen Tiere deren Körpermasse ermittelt.

Im Rahmen des Einstellungsmonitorings wurde jedem Schaf ein Nasentupfer (Firma SARSTEDT, Nümbrecht) zur Überprüfung des Gesundheitsstatus entnommen. Die Untersuchung der Nasentupfer auf *Pasteurella spp.* und *Mannheimia spp.* wurde im Institut

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

für bakterielle Infektionen und Zoonosen des Friedrich-Loeffler-Instituts, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Standort Jena durchgeführt.

3.4.2 Lungenfunktionsdiagnostik

3.4.2.1 Allgemeine räumliche Voraussetzungen des Lungenfunktionslabors

Die Erhebung der lungenfunktionsdiagnostischen Daten fand in einem eigens dafür eingerichteten Lungenfunktionslabor im Tierhaus des Friedrich-Loeffler-Instituts, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Standort Jena statt. Das Labor war mit einem Hämoximeter zur Bestimmung des für die mittels Rebreathingmethode erfassten Daten erforderlichen Hämoglobinwertes und zwei separaten Lungenfunktionsmessplätzen ausgestattet. Das Impuls-Oszilloresistometrie-System bildete in Kombination mit einem PC einen Messplatz, während der zweite PC-Arbeitsplatz für die Rückatmungsmethode (RB) und die FRC-Messung vorgesehen war.

3.4.2.2 Gerätetechnische Voraussetzungen

Zu Beginn eines jeden Messtages erfolgte die Qualitätssicherung und Kalibrierung der verwendeten Gerätschaften. Um die erforderliche Betriebstemperatur von 37 °C der Pneumotachographen zu gewährleisten, wurden die Messsysteme mindestens 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn eingeschaltet. Jeder Messplatz war mit einem Umgebungsmodul (Ambient Unit der Firma JAEGER, Höchberg) gekoppelt, das anschließend die aktuellen Umgebungsbedingungen von Lufttemperatur, Barometerdruck und relativer Luftfeuchte im Lungenfunktionslabor elektronisch erfasste. Mit diesen Daten führte die jeweilige firmeneigene Software (JAEGER, Höchberg) während der Messungen eine automatische Korrektur der erhaltenen Ergebnisse auf die Umgebungsbedingungen durch. Die Volumenkalibrierung der Pneumotachographen wurde manuell mit Hilfe einer Zwei-Liter-Eichpumpe (JAEGER, Höchberg) durchgeführt. Für die Rebreathingmethode und die FRC-Messung war die Eichung der verwendeten Gase (9% Helium, 0,25% Kohlenmonoxid und eine Kombination aus Sauerstoff und synthetischer Luft) erforderlich. Die Qualitätskontrolle des Messsystems ‚MasterScreen IOS‘ erfolgte durch Messung eines Referenzwiderstandes mit einer Resistance von $R = 0,2 \text{ kPa/(l/s)}$.

3.4.2.3 Adaptation der Messgeräte an die Tierart Schaf

Ein eigens konstruierter Tiertransportwagen gewährleistete den sachgemäßen Transport des zu untersuchenden Tieres in das Lungenfunktionslabor sowie eine sichere Fixation desselben während der Messungen ohne Einengung der Atemwege. Die verwendeten Atmungsmasken aus transparentem Plexiglas (HEILAND, Hamburg) wurden mit Hilfe von zwei im Genick verknöteten Bändern befestigt und durch eine Gummimanschette am Kopf des Tieres und eine weitere am Übergang zum IOS-Adapter beiderseitig abgeschlossen. Eine zusätzlich über die erste gezogene Gummimanschette aus vulkanisiertem Material stellte einen luftdichten Verschluss am Übergang zum Kopf des Schafes sicher. Die Atmungsmaske war über flexible Schläuche aus der Medizintechnik mit dem jeweiligen Messplatz verbunden. Das apparative Totraumvolumen zwischen Maske und Kopf des Schafes wurde durch ein innerhalb der Maske befestigtes Kissen, das sich den individuellen Konturen jedes Tieres anpasste, minimiert.

3.4.2.4 Durchführung der Messungen

Bevor mit den Messungen begonnen wurde, bekam jedes Tier die Möglichkeit, sich während einer kurzen Adaptationszeit an die Umgebungsbedingungen im Lungenfunktionslabor zu gewöhnen. Nachdem eine ruhige, gleichmäßige Atmung erreicht war, wurde dem Schaf durch einen ihm bekannten Tierpfleger die Plexiglasmaske aufgesetzt. Alle Messungen wurden am wachen, spontan atmenden und nicht sedierten Tier durchgeführt, dessen Kopf von einem Tierpfleger im Winkel von etwa 45 Grad zur Nackenlinie gesenkt gehalten wurde.

Alle Lungenfunktionsuntersuchungen fanden in der gleichen Reihenfolge statt. Begonnen wurde stets am Impuls-Oszilloresistometrie-Messplatz (Abbildung 3.3). Nach dem vom IOS-Messprogramm automatisch durchgeführten Nullpunktabgleich des Pneumotachographen wurden pro Untersuchungstag und Tier drei störungsfreie impulsosziiloresistometrische Messvorgänge von jeweils 30 - 60 Sekunden Dauer aufgezeichnet. Anschließend fanden die Untersuchung mit der Rebreathing-Methode und die FRC-Messung statt (Abbildung 3.4). Dazu steuerte das Messprogramm die Füllung des Rückatembeutels mit einem definierten Gasgemisch sowie den Nullpunktabgleich des Pneumotachographen. Pro Untersuchungstag und Tier wurden eine störungsfreie Untersuchung mit der Rückatmungsmethode und eine gleichzeitig durchgeführte FRC-Messung aufgezeichnet.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN



Foto: W. Maginot, FLI

Abbildung 3.3: Lungenfunktionsuntersuchung eines Schafes mittels IOS



Foto: W. Maginot, FLI

Abbildung 3.4: Lungenfunktionsuntersuchung eines Schafes am Rebreathingmessplatz

3.4.3 Erfassung der Parameter des venösen Blutes

3.4.3.1 Hämoglobin

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde den Schafen am Morgen des Untersuchungstages venöses Blut zur Ermittlung des Hämoglobinwertes entnommen. Die von einer veterinärmedizinisch-technischen Assistentin durchgeführte Blutentnahme erfolgte durch Punktion der *Vena jugularis* mit einer Strauss Kanüle (1,2 x 43 mm, Dispomed, Gelnhausen). Es wurden pro Tier jeweils zwei heparinisierte Spritzen (Arterial Blood Sampler, 2ml, RADIOMETER, Copenhagen, Dänemark) luftblasenfrei aufgezogen, luftdicht verschlossen und vorsichtig geschwenkt. Die Analyse der auf diese Weise gewonnenen Blutproben erfolgte sofort nach Erhalt am OSM 3 Hämoximeter (RADIOMETER, Copenhagen, Dänemark), an dem eine Doppelbestimmung des Hämoglobinwertes im Tierblutmodus ‚Schaf‘ vorgenommen wurde. Die erhaltenen Daten wurden gemittelt und anschließend zur Korrektur der Rebreathingmessung auf den entsprechenden Hämoglobinwert eingesetzt.

3.4.3.2 Cortisol

Innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten die Cortisolkonzentrationen im venösen Blut bestimmt, in der 3., in der 8. und in der 9. Untersuchungswoche. Zu diesen Zeitpunkten wurde den Schafen jeweils erst im Stall, dann nach dem Transport ins Lungenfunktionslabor vor Beginn und abschließend nach Beendigung der Lungenfunktionsmessungen, wie in Abschnitt 3.4.3.1 beschrieben, venöses Blut aus der Jugularvene in Serummonovetten (S-Monovette®, SARSTEDT, Nümbrecht) entnommen. Die Bestimmung der Cortisolkonzentration erfolgte im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Jena auf Basis eines Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassays (CMIA).

3.4.4 Messung von FRC und Diffusionskapazität

Die Funktionelle Residualkapazität und der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid wurden an einem Messplatz (‚MasterScreen Diffusion‘-System) unter Verwendung der Rebreathingmethode bestimmt, bei der das Schaf ein definiertes Gasgemisch, bestehend aus etwa 9% Helium, 0,25% Kohlenmonoxid und einer Kombination aus Sauerstoff und synthetischer Luft, aus einem Rückatembeutel (30 Liter Atembeutel, JAEGER, Höchberg) in- und in denselben hinein wieder expiriert. Die Testgase wurden in zwei zehn Liter Druckgasflaschen bereitgestellt, eine enthielt 100 % reinen Sauerstoff in Form von

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

medizinisch reinem Prüfgas, die andere ein Gasgemisch aus 0,28 % Kohlenmonoxid, 9,5 % Helium und synthetischer Luft. Ein geschlossenes Schlauchsystem führte die Testgase in den Rückatembeutel, der mit neun Litern Testgasgemisch gefüllt war. Da es sich bei diesem Verfahren um ein geschlossenes System handelt, wurde das vom Schaf abgeatmete Kohlendioxid über einen Atemkalkabsorber (Drägersorb 800 Plus, JAEGER, Höchberg) herausgefiltert. Über einen bestimmten Zeitraum atmete das Schaf eine bekannte Menge Kohlenmonoxid ein bis das Testgas fast vollständig über die alveolokapilläre Membran in das Blut diffundiert war. Dementsprechend fiel im Rückatembeutel die Kohlenmonoxidkonzentration exponentiell ab. Die sich ebenfalls im Rückatembeutel befindenden Helium-Moleküle verteilten sich während dieser Zeit gleichmäßig auf den Rückatembeutel und den Lungenraum. Zum Volumenausgleich und nach Bedarf des Probanden wurde ergänzend Sauerstoff zugespeist. Über die Konzentrationsänderung der Helium-Moleküle im geschlossenen System wurde die funktionelle Residualkapazität und über die zeitliche Abnahme der Kohlenmonoxidkonzentration im Rückatembeutel der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid kalkuliert. Die Gasanalyse erfolgte für Sauerstoff elektrochemisch, für Helium nach dem Prinzip der Wärmeleitfähigkeit und bei Kohlenmonoxid durch Infrarotabsorption. Die Dauer der einzelnen Diffusionsmessungen variierte zwischen zwei und vier Minuten. Durch Luftestrom in das System wertlos gewordene Messresultate wurden verworfen. Wiederholungsmessungen am Rebreathingmessplatz fanden frühestens nach 30 Minuten statt, damit zuvor aufgenommenes Kohlenmonoxid vom Schaf wieder eliminiert werden konnte und die Ergebnisse nicht zusätzlich verfälschte. Zur korrekten Bestimmung von FRC und T_{LCO} waren sämtliche Totraumvolumina zu berücksichtigen. Dazu zählen das funktionelle Totraumvolumen des untersuchten Schafes und die Totraumvolumina der Messtechnik (Toträume der Atmungsmaske, des Schlauchsystems und des Ventilblocks). Der Totraum des Gerätefüllvolumens und des Rückatembeutels betrug 1,34 Liter, während der Totraum der Maske und des Ventilblocks 150 ml umfasste. Zur individuellen Korrektur der gemessenen Diffusionskapazitätswerte war der aktuelle Hämoglobinwert des Schafes nötig. Deshalb wurde dieser mittels einer Doppelbestimmung vor jeder Messung am Rebreathing-Arbeitsplatz erfasst.

3.4.5 Impulsoszilloresistometrie

Für die impulsoszilloresistometrischen Untersuchungen dieser Arbeit wurde das ‚MasterScreen IOS‘ Messsystem (JAEGER, Höchberg) verwendet. Die dazugehörige firmeneigene Software koordinierte die Steuerung des Messablaufes und die Erfassung der

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Messwerte am angeschlossenen Personalcomputer (DELL, Frankfurt am Main). Die Anwendbarkeit des IOS für die Lungenfunktionsdiagnostik wurde in vorhergehenden Studien für die Tierarten Schwein (Klein und Reinhold 2001; Klein *et al.* 2003) und Kalb (Reinhold *et al.* 1996, 1998a-d) tiefgreifend validiert und unter Praxisbedingungen (Strie *et al.* 1997, Uystepuyst *et al.* 2000, Lawnick *et al.* 2005) bestätigt.

Bei jeder oszilloresistometrischen Lungenfunktionsuntersuchung eines Schafes wurden drei störungsfreie IOS-Einzelmessungen von 30 - 60 Sekunden Dauer aufgezeichnet. Während jeder Messung generierte der Lautsprecher drei Impulse pro Sekunde, so dass innerhalb einer Minute der spontanen Atmung des Tieres 180 Testsignale mit einem zeitlichen Abstand von 330 Millisekunden aufgeprägt wurden. Zur Auswertung der Antwortreaktion des respiratorischen Systems wurden 48 Stützstellen mit einem zeitlichen Intervall von fünf Millisekunden herangezogen. Dementsprechend betrug die Auswertzeit pro Impuls 240 Millisekunden. Die Reaktion des respiratorischen Systems wurde nach jedem Impuls aufgezeichnet und mit Hilfe der Fast Fourier Transformation analysiert. Dabei wurden die Signale wieder in ihre Frequenzkomponenten zerlegt, so dass die respiratorische Impedanz im Frequenzbereich zwischen 5 und 35 Hz ermittelt werden konnte. Für die statistische Analyse wurden die Daten der Rekalkulation mittels einer speziellen Software (FAMOS, Fast Analysis and Monitoring Of Signals) unterzogen und die drei Einzelmessungen zu einem Mittelwert zusammengefasst. Auf der Basis vorangegangener Untersuchungen kann davon ausgegangen werden, dass eine Rekalkulation der IOS-Originaldaten mittels FAMOS Betrachtungen der respiratorischen Impedanz im Bereich unter fünf Hertz ermöglicht (Jäger, 2006). Da es sich bei den verwendeten Geräten um ursprünglich humanmedizinische Messverfahren handelt, bezog sich der zur Verfügung stehende Frequenzbereich auf den in der Humanmedizin als klinisch relevant angesehenen von 5 - 35 Hertz (Smith *et al.*, 2005). Die Betrachtung der darunter liegenden Frequenzen ist jedoch von Relevanz, denn erfahrungsgemäß haben sich die Frequenzbereiche von drei und fünf Hertz als repräsentativ für die distalen (peripheren) Atemwege erwiesen, während die Frequenz von zehn Hertz als stellvertretend für proximale (obere) Atemwege gilt. Im Frequenzbereich oberhalb von 10 - 15 Hertz werden die Resistance und die Reactance verfälscht dargestellt, da die zur Messung notwendige Atmungsmaske einen kapazitiven Kurzschluss bildet, der die Messergebnisse der respiratorischen Impedanz methodisch beeinflusst (Reinhold *et al.*, 1998d). Aus diesem Grund wurden zur Interpretation der Atmungsmechanik in der vorliegenden Arbeit die inspiratorische und expiratorische Resistance und Reactance bei den Frequenzen von drei, fünf und zehn Hertz ausgewählt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.4.6 Erfassung klimatischer Daten

Den Untersuchungen zum Einfluss des Klimas auf die ermittelten Lungenfunktionsparameter wurden ausgewählte Klimadaten des Deutschen Wetterdienstes zugrundegelegt. Die für den Untersuchungszeitpunkt relevanten Daten von Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck zwischen 7 und 12 Uhr wurden zum Erhalt eines einheitlichen ‚Vormittagswertes‘ gemittelt. Tabelle 3.2 zeigt einen Überblick über wöchentliche Mittelwerte ausgewählter Klimafaktoren.

Tabelle 3.2: Übersicht über ausgewählte Klimafaktoren

Woche	Temperatur in °C	relative Luftfeuchte	Luftdruck in kPa
1	1,5	81,2	1001,9
2	6,0	73,4	1013,6
3	3,8	83,5	1014,2
4	8,2	69,7	1000,4
5	6,8	72,3	1012,9
6	7,1	69,8	1029,2
7	2,5	79,0	999,7
8	8,8	58,5	1016,9
9	7,4	57,2	1020,6
10	11,6	68,2	1022,9

3.4.7 Statistische Auswertung der Daten

Für die statistische Auswertung und die grafische Darstellung der Ergebnisse wurde ein Personal Computer und die Software SPSS Versionen 15.0 und 16.0 genutzt.

Alle aus den lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen erhaltenen Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Nicht normal verteilte Daten wurden logarithmisch transformiert und erneut einem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest unterzogen. Die beschreibende Darstellung normalverteilter Daten erfolgte über die Angabe von arithmetischem Mittel \pm Standardabweichung und grafisch durch Fehlerbalken (arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung).

Die Grenze für die statistische Signifikanz eines Testergebnisses wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ definiert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die in der ersten Untersuchungswoche durchgeführten Messungen gingen als Trainingsmessungen in die Auswertung ein, wurden aber bei der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Dies hat zweierlei Ursachen: Zum einen konnten keine Eingewöhnungsmessungen durchgeführt werden, da die Tiere nicht betriebseigen waren. Somit erfolgte die erste Messung an Schafen, die erstmals mit den aus der Humanmedizin stammenden Untersuchungsapparaturen konfrontiert wurden, was eine unphysiologisch hohe Variabilität zur Folge hatte. Zum anderen fand innerhalb der ersten Untersuchungswoche die Schur der Tiere statt, ein Umstand, der vor allem ventilatorische Parameter beeinflusst (Heldt, 1958), aber über die Veränderung der Körpermasse auch von dieser abhängige Kenngrößen variiert. Aus den genannten Gründen wurden lediglich die Ergebnisse ab der zweiten Untersuchungswoche in die statistische Auswertung einbezogen. Die Resultate der ersten Messung wurden mit einem ‚T‘ (Trainingsmessung) gekennzeichnet.

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen anderer Arbeiten zu gewährleisten, wurden die erhaltenen Daten zusätzlich zu den Absolutwerten auf die Körpermasse und/oder die metabolische Körpermasse der Tiere bezogen.

Rebreathing-Methode

Die Funktionelle Residualkapazität, der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid sowie die mit der Rebreathing-Methode erfassten spirometrischen Basisdaten (Atmungsfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen) wurden über eine Einfachbestimmung ermittelt. Nach dem Test auf Normalverteilung erfolgte eine Untersuchung der Daten mittels univariater Varianzanalyse. Zur Erfassung eines linearen Zusammenhangs zwischen den einzelnen Parametern diente die lineare Regressionsanalyse, in die mehrere Variablen eingingen. War das Ergebnis des dabei verwendeten t-Tests signifikant, konnte von einem Einfluss auf den entsprechenden Parameter ausgegangen werden. Eine mögliche Korrelation der Parameter wurde über die bivariate Korrelation nach Pearson überprüft. Signifikante Unterschiede der Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden mit Hilfe des t-Tests bei gepaarten Stichproben untersucht.

Da der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid von der Konzentration des vorhandenen Hämoglobins im Blut eines jeden Tieres abhängig ist, wurde als Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Daten der auf die jeweilige Hämoglobinkonzentration korrigierte Transferfaktor ausgewertet.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Impuls-Oszilloresistometrie-System

Die Resultate der Messungen am IOS-Messplatz stellten Mittelwerte aus drei störungsfreien IOS-Einzelmessungen dar (Dreifachbestimmung). Der statistischen Auswertung lag das gleiche Prinzip wie der mittels Rebreathingmethode erfassten Daten zugrunde.

Cortisol

Die Ermittlung der endogenen Cortisolkonzentrationen im venösen Blut erfolgte über eine Einfachbestimmung. Zur Erfassung signifikanter Unterschiede der Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten wurde der t-Test bei gepaarten Stichproben herangezogen. Die grafische Darstellung der normalverteilten Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Boxplots, die den Median, den Interquartilbereich sowie Ausreißer und Extremfälle einzelner Variablen anzeigen. Diese Art der grafischen Darbietung diente der anschaulicheren Darstellung der Verteilung der Daten sowie einzelner Extremwerte und Ausreißer. In die statistische Auswertung wurden nur vollständige Datensätze einbezogen, der jeweilige Stichprobenumfang wurde in den Erläuterungen der grafischen Darstellungen angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Daten und Körpermasse

Alle Schafe zeigten sich über den gesamten Untersuchungszeitraum klinisch unauffällig. Es wurden keine klinischen Symptome wie Durchfall, Husten, Augen- oder Nasenausfluss beobachtet. Wie Tabelle 4.1 wiedergibt, lag die rektal ermittelte Körpertemperatur der Schafe während des gesamten Untersuchungszeitraumes im physiologischen Bereich ($38,9 \pm 0,3$ °C; $\bar{x} \pm s$ gemittelt über alle zehn Wochen) und die Körpermasse der einzelnen Tiere variierte zwischen 58,4 und 94,5 kg. Das Alter der Tiere unterlag einer Spannweite von zwei bis fünf Jahren. Über den zehnwöchigen Untersuchungszeitraum hinweg gewannen die Schafe kontinuierlich an Körpermasse. Der t-Test bei gepaarten Stichproben bestätigte die Zunahme auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,001$ ($p < 0,001$). Eine Ausnahme stellte die Trainingswoche dar, in der die Tiere geschoren wurden. Die Körpermasse der Schafe lag in der zweiten Untersuchungswoche im Mittel bei 73 kg, in der zehnten Untersuchungswoche bei 81 kg (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Ergebnisse der klinischen Daten

Woche	Körpermasse in kg		Rektaltemperatur in °C	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	78,7	7,7	38,8	0,4
2	73,4	6,8	38,7	0,2
3	72,9	6,9	38,8	0,2
4	74,9	7,5	38,7	0,3
5	76,4	6,6	38,8	0,2
6	77,1	7,0	38,9	0,2
7	77,6	6,9	38,9	0,2
8	79,8	7,1	38,9	0,3
9	80,6	7,3	39,0	0,3
10	81,2	7,3	39,1	0,3

Erläuterungen zu Tabelle 4.1: \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung;
KM = Körpermasse

4.1.1 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Die lineare Regressionsanalyse konnte keinen signifikanten Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck auf die Körpermasse oder die Rektaltemperatur der Schafe aufzeigen.

4.1.2 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Mit Hilfe der Bivariaten Korrelation nach Pearson konnte zwischen dem Alter und der Körpermasse der Tiere statistisch kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, da Tiere jeder Altersgruppe im gesamten Gewichtsbereich vertreten waren. Die Überprüfung eines Zusammenhangs von Alter und Körpermasse mit der Rektaltemperatur der Schafe ergab ebenfalls keine statistische Signifikanz.

4.2 Ventilationskenngrößen

4.2.1 Atmungsfrequenz (f_R)

Sowohl für die am Rebreathingmessplatz als auch für die am IOS-Messplatz ermittelten Daten der Atmungsfrequenz (f_{R-RB} und f_{R-IO}) konnte durch Logarithmieren eine Normalverteilung angenommen werden.

Die Atmungsfrequenzen f_{R-RB} nahmen im Verlauf des Untersuchungszeitraums zu, jedoch waren diese Änderungen in der statistischen Analyse nicht signifikant ($36,8 \pm 12,3$ 1/min in der zweiten und $40,0 \pm 12,6$ 1/min in der zehnten Untersuchungswoche). Die am IOS-Messplatz erfassten Daten hingegen zeigten eine statistisch signifikante Zunahme von $30,0 \pm 6,2$ 1/min in Woche zwei auf $34,0 \pm 8,1$ 1/min in Woche zehn (t-Test bei gepaarten Stichproben). Im Vergleich lag f_{R-IO} im Durchschnitt etwa sechs Atemzüge pro Minute (ca. 16 %) unter f_{R-RB} . Außerdem wies f_{R-IO} eine im Mittel um etwa 39 % geringere Standardabweichung auf (Tabelle A 1 im Anhang). Die Einzeltierverläufe von f_{R-RB} (A) und f_{R-IO} (B) sowie die Mittelwerte der Atmungsfrequenzen f_{R-RB} (C) und f_{R-IO} (D) werden in Abbildung 4.1 gegenübergestellt.

ERGEBNISSE

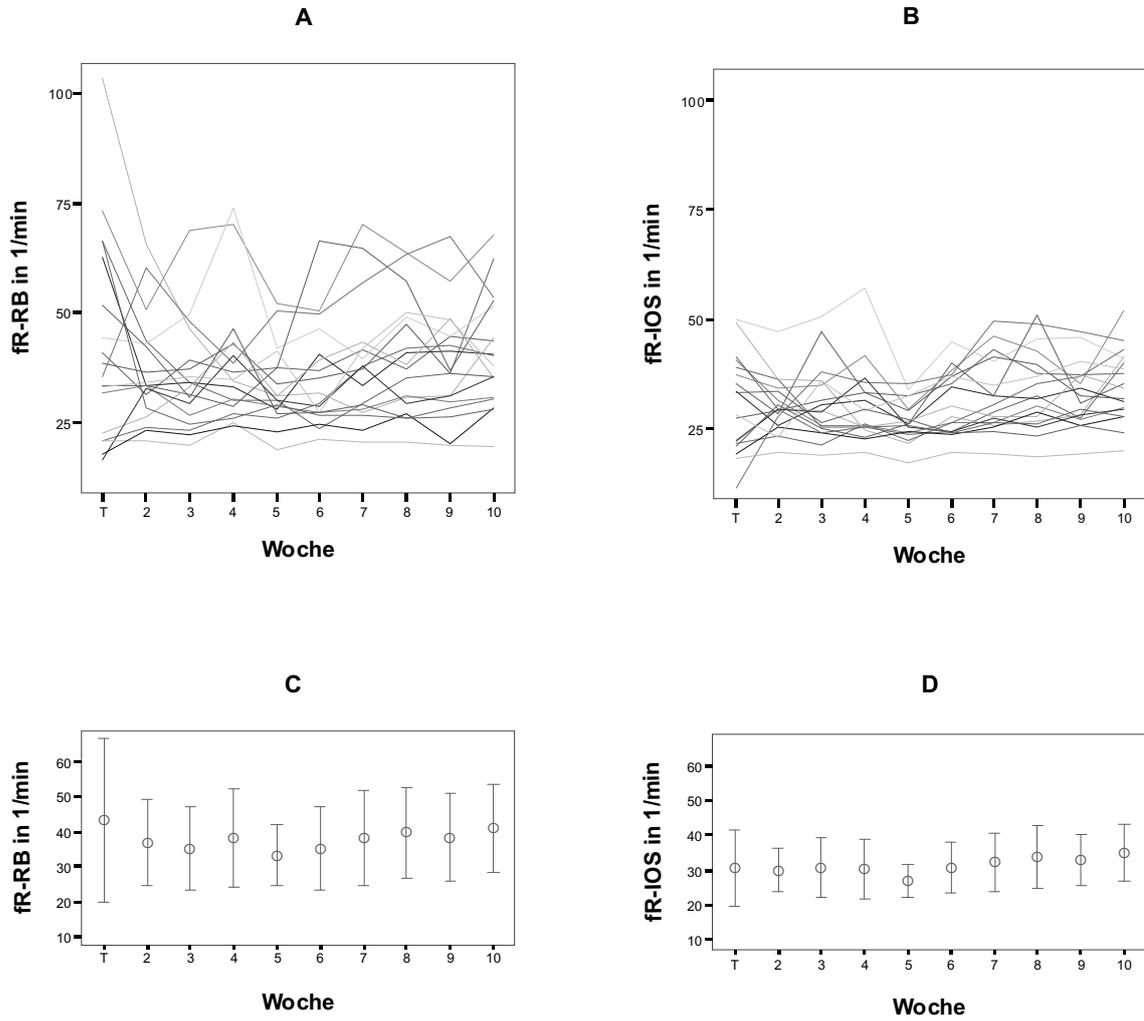


Abbildung 4.1: Atmungsfrequenzen von 18 Schafen über 10 Wochen

A: am Rebreathingmessplatz ermittelte Einzeltierverläufe (f_R-RB)

B: am IOS-Messplatz ermittelte Einzeltierverläufe (f_R-IOS)

C: am Diffusionsmessplatz erfasste Mittelwerte (f_R-RB)

D: am IOS-Messplatz erfasste Mittelwerte (f_R-IOS)

ERGEBNISSE

4.2.1.1 Regressionsgleichungen

Die linearen Regressionsanalysen erbrachten folgende Gleichungen:

$$f_{R-RB} \text{ in } 1/\text{min} = 83,073 - 0,132 u - 3,552 v + 0,812 w + 0,120 x + 0,058 y - 0,097 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,745)
	v = Alter (a)	(p < 0,001)
	w = Körpermasse (kg)	(p < 0,001)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,750)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,623)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,234)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,523	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,274 = 27,4 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

$$f_{R-IO} \text{ in } 1/\text{min} = 36,966 + 0,317 u - 1,499 v + 0,416 w + 0,084 x + 0,061 y - 0,038 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,243)
	v = Alter (a)	(p = 0,005)
	w = Körpermasse (kg)	(p < 0,001)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,741)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,441)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,487)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,447	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,199 = 19,9 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

4.2.1.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Unter den gegebenen Bedingungen der Studie konnte mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse weder für die am Rebreathingmessplatz noch für die am IOS-Messplatz ermittelten Atmungsfrequenzen ein signifikanter Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck belegt werden.

4.2.1.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Bei an beiden Messplätzen ermittelten Atmungsfrequenzen (f_{R-RB} und f_{R-IO}) ergab die univariate Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren, weswegen die Einflüsse von Alter und Körpermasse im Speziellen geprüft wurden.

Abhängigkeiten vom Alter

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen statistisch signifikanten Einfluss des Alters auf die Atmungsfrequenz (f_{R-RB} und f_{R-IO}) der Tiere. Der negative Zusammenhang von den an beiden Messplätzen erfassten Atmungsfrequenzen konnte mit signifikanten Korrelationskoeffizienten nach Pearson von -0,249 (RB) und -0,161 (IO) bestätigt werden.

Abhängigkeiten von der Körpermasse

Mittels linearer Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluss der Körpermasse sowohl auf die am Rebreathingmessplatz als auch auf die am IO-Messplatz ermittelte Atmungsfrequenz nachgewiesen werden. Die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte für beide Messplätze einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Atmungsfrequenz und der Körpermasse der Tiere (Korrelationskoeffizienten nach Pearson: 0,482 (RB) und 0,433 (IO)). In der Abbildung 4.2 ist dieser exemplarisch für je einen Untersuchungszeitpunkt grafisch dargestellt (f_{R-RB} ; A und f_{R-IO} ; B).

4.2.1.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Die Untersuchung der ermittelten Daten der Atmungsfrequenzen mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse ergab für f_{R-RB} und f_{R-IO} einen statistisch signifikanten Einfluss des Untersuchungszeitpunktes. Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Zunahme der Atmungsfrequenz und der Zunahme der Körpermasse hingegen konnte weder für f_{R-RB} noch für f_{R-IO} belegt werden (lineare Regressionsanalyse). Die Bivariate Korrelation nach Pearson erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

ERGEBNISSE

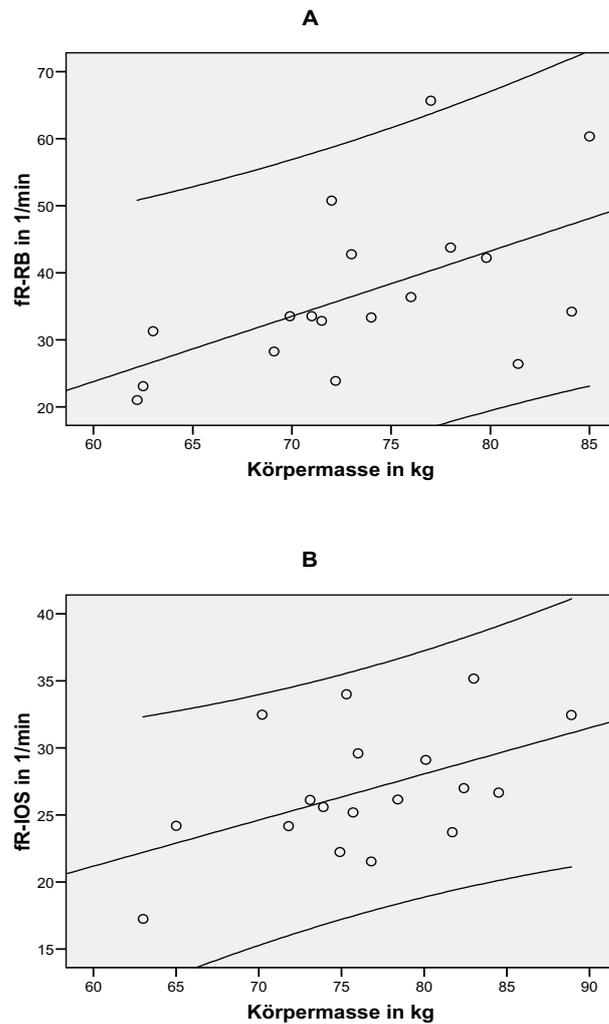


Abbildung 4.2: Bivariate Korrelation zwischen Atmungsfrequenz und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall

A: f_R -RB in der zweiten Untersuchungswoche

B: f_R -IO in der fünften Untersuchungswoche

Erläuterungen zu Abbildung 4.2:

Regressionsgleichungen: f_R -RB in 1/min = $-34,623 + 0,973 \text{ kg KM}$
Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,54$
Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,292 = 29,2 \%$
 $n = 18$
 $p = 0,021$

f_R -IO in 1/min = $0,557 + 0,344 \text{ kg KM}$
Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,487$
Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,237 = 23,7 \%$
 $n = 18$
 $p = 0,04$

4.2.2 Atemzugvolumen (V_T)

Die am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz erfassten Daten der Atemzugvolumina (V_{T-RB} und V_{T-IO}) unterlagen der Normalverteilung.

Im Verlauf der Untersuchungen reduzierten sich sowohl V_{T-RB} (von $780,1 \pm 123,8$ ml in der zweiten auf $718,0 \pm 134,1$ ml in der zehnten Woche) als auch V_{T-IO} (von $800,8 \pm 141,8$ ml in Woche zwei auf $692,8 \pm 130,1$ ml in Woche zehn). Die auf die Körpermasse bezogenen Atemvolumina ($V_{T/kg-RB}$ und $V_{T/kg-IO}$) verringerten sich ebenfalls um etwa 20 % (Tabelle A 2 im Anhang). Die statistische Signifikanz der Dezimierungen konnte mit Hilfe des t-Tests bei gepaarte Stichproben nachgewiesen werden ($p = 0,005$ für V_{T-IO} und $p = 0,028$ für V_{T-RB}). Eine Gegenüberstellung der am Rebreathing- und der am IOS-Messplatz gewonnenen Daten bezüglich der Atemzugvolumina zeigte keine nennenswerten Abweichungen voneinander. Die Standardabweichungen dagegen lagen im Mittel bei V_{T-IO} um etwa 14 % unter denen von V_{T-RB} . Abbildung 4.3 zeigt die Einzeltierverläufe von V_{T-RB} (A), V_{T-IO} (B), $V_{T/kg-RB}$ (C) und $V_{T/kg-IO}$ (D) in Liniendiagrammen im Überblick. Mit Hilfe des t-Tests bei gepaarten Stichproben konnte sowohl für V_{T-RB} und $V_{T/kg-RB}$ als auch für V_{T-IO} und $V_{T/kg-IO}$ ein signifikanter Unterschied zwischen der zweiten und der letzten Untersuchungswoche belegt werden.

ERGEBNISSE

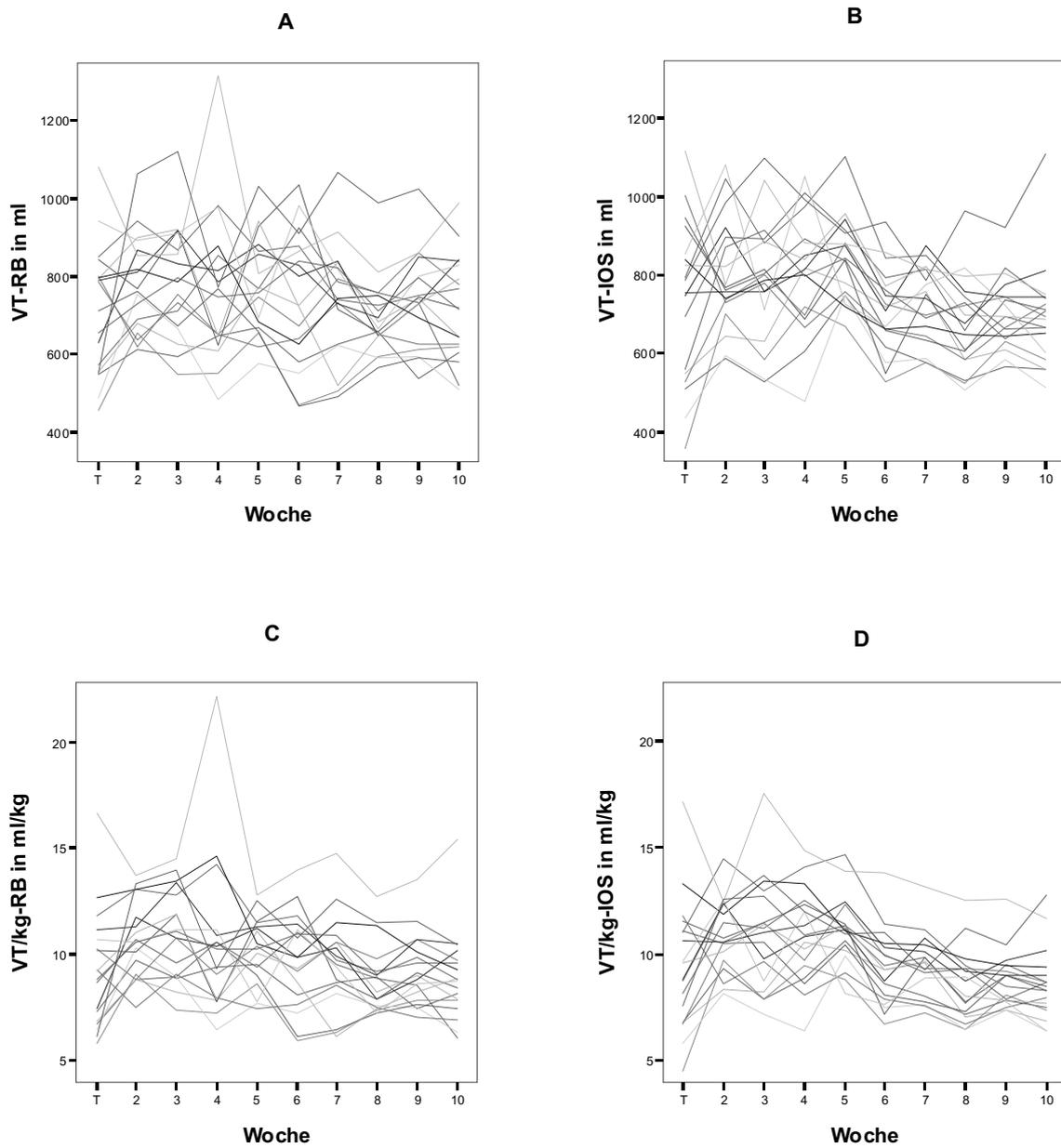


Abbildung 4.3: Atemzugvolumina von 18 Schafen über 10 Wochen

A: am Rebreathingmessplatz ermitteltes Atemzugvolumen (V_T -RB)

B: am IOS-Messplatz ermitteltes Atemzugvolumen (V_T -IOs)

C: V_T -RB pro kg Körpermasse

D: V_T -IOs pro kg Körpermasse

ERGEBNISSE

4.2.2.1 Regressionsgleichungen

Die linearen Regressionsanalysen ergaben folgende Gleichungen:

$$V_T\text{-RB in ml} = 890,702 - 8,111 u + 49,097 v - 0,819 w + 1,186 x + 0,377 y - 0,254 z$$

mit u = Zeitpunkt (Woche) ($p = 0,105$)

v = Alter (a) ($p < 0,001$)

w = Körpermasse (kg) ($p = 0,593$)

x = Lufttemperatur ($^{\circ}\text{C}$) ($p = 0,799$)

y = Luftfeuchte (%) ($p = 0,794$)

z = Luftdruck (kPa) ($p = 0,800$)

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,411$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,169 = 16,9 \%$

Anzahl der Tiere: $n = 18$

$$V_T\text{-IOS in ml} = 1692,485 - 17,705 u + 33,622 v + 1,631 w + 6,361 x + 1,663 y - 1,239 z$$

mit u = Zeitpunkt (Woche) ($p < 0,001$)

v = Alter (a) ($p < 0,001$)

w = Körpermasse (kg) ($p = 0,242$)

x = Lufttemperatur ($^{\circ}\text{C}$) ($p = 0,134$)

y = Luftfeuchte (%) ($p = 0,206$)

z = Luftdruck (kPa) ($p = 0,175$)

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,478$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,228 = 22,8 \%$

Anzahl der Tiere: $n = 18$

4.2.2.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Weder für die am Rebreathingmessplatz noch für die am IOS-Messplatz ermittelten Daten des Atemzugvolumens konnte mittels linearer Regressionsanalyse ein signifikanter Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck nachgewiesen werden.

ERGEBNISSE

4.2.2.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Die univariate Varianzanalyse zeigte sowohl für V_T -RB als auch für V_T -IOS signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren auf, weswegen die Einflüsse von Alter und Körpermasse im Speziellen geprüft wurden.

Abhängigkeiten vom Alter

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das Atemzugvolumen (V_T -RB und V_T -IOS) der Tiere dokumentiert werden. Die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte den signifikanten positiven Zusammenhang mit Korrelationskoeffizienten von 0,368 (RB) und 0,283 (IOS).

Abhängigkeiten von der Körpermasse

Die lineare Regressionsanalyse ergab weder für das am Rebreathingmessplatz noch für das am IOS-Messplatz ermittelte Atemzugvolumen einen signifikanten Einfluss der Körpermasse. Die Bivariate Korrelation nach Pearson kam zu dem gleichen Ergebnis.

4.2.2.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Die univariate Varianzanalyse brachte unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Atemzugvolumina hervor. Bei den am IOS-Messplatz erfassten Daten (V_T -IOS) zeigte die Varianzanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss des Untersuchungszeitpunktes, während bei den am Rebreathingmessplatz ermittelten Atemzugvolumina (V_T -RB) mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse kein signifikanter Einfluss des Zeitpunktes dokumentiert werden konnte. Allerdings war weder für V_T -IOS noch für V_T -RB ein statistischer Zusammenhang zwischen der Abnahme der Atemzugvolumina und der Zunahme der Körpermasse mittels linearer Regressionsanalyse nachweisbar. Die Bivariate Korrelation nach Pearson zeigte keinen statistischen Zusammenhang.

4.2.3 Atemminutenvolumen (V_{min})

Die bezüglich des Atemminutenvolumens der Tiere am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelten Daten (V_{min} -RB und V_{min} -IOS) wiesen eine Normalverteilung auf.

Der t-Test bei gepaarten Stichproben ergab innerhalb des Untersuchungszeitraumes eine Varianz der Atemminutenvolumina V_{min} -RB und V_{min} -IOS ohne signifikante Veränderung (V_{min} -RB: $28,1 \pm 8,2$ l/min in der zweiten und $28,2 \pm 5,7$ l/min in der letzten

ERGEBNISSE

Untersuchungswoche; V_{\min} -IOS: $23,6 \pm 4,6$ l/min in Woche zwei und $23,7 \pm 4,5$ l/min in Woche zehn). Die auf die metabolische Körpermasse der Tiere bezogenen Daten zeigten ebenfalls keine statistisch signifikante Veränderung im Untersuchungsverlauf. Generell lagen die am IOS-Messplatz erfassten Atemminutenvolumina um circa 15 % unter denen vom Rebreathingmessplatz. Die Standardabweichungen von V_{\min} -IOS waren gegenüber denen von V_{\min} -RB im Mittel um etwa 39 % vermindert. (Tabelle A 3 im Anhang). Eine grafische Darstellung der Atemminutenvolumina V_{\min} -RB (A) und V_{\min} -IOS (B) sowie der auf die metabolische Körpermasse der Tiere bezogenen Atemminutenvolumina $V_{\min}/\text{kg}^{0,75}$ -RB (C) und $V_{\min}/\text{kg}^{0,75}$ -IOS (D) bietet Abbildung 4.4.

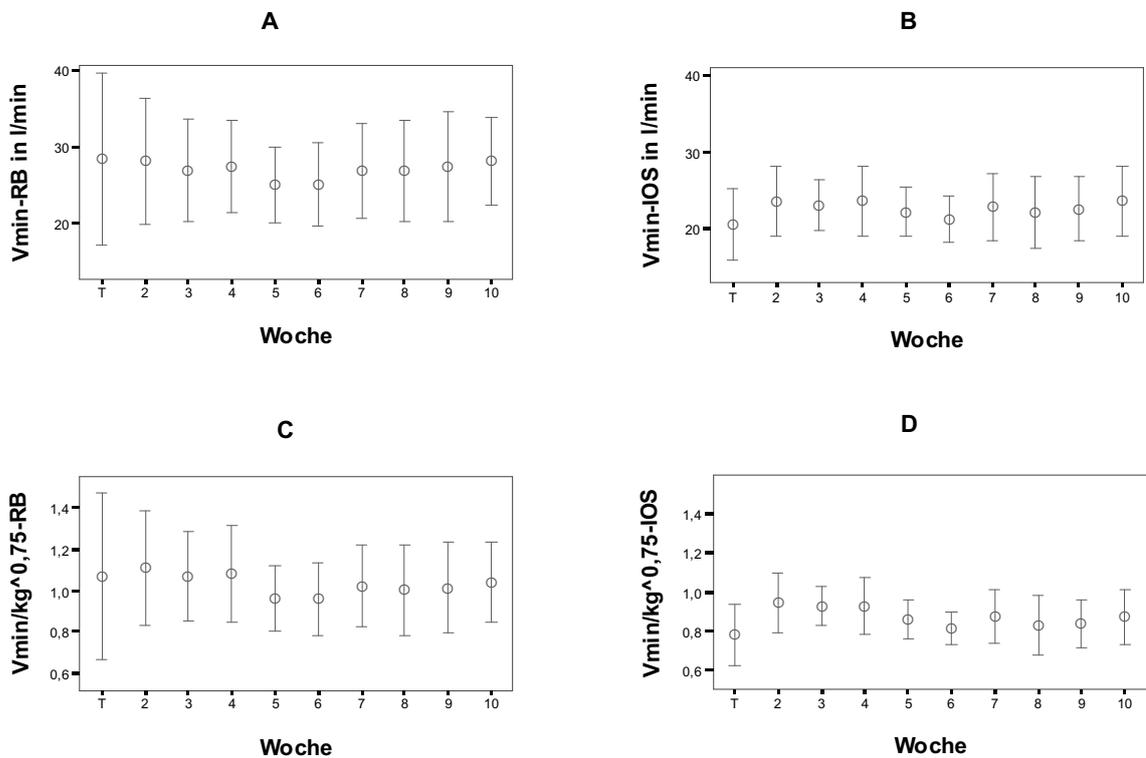


Abbildung 4.4: Atemminutenvolumina von 18 Schafen über 10 Wochen

A: am Rebreathingmessplatz erfasste Mittelwerte (V_{\min} -RB)

B: am IOS-Messplatz erfasste Mittelwerte (V_{\min} -IOS)

C: V_{\min} -RB pro kg metabolische Körpermasse in $(\text{l}/\text{min})/\text{kg}^{0,75}$

D: V_{\min} -IOS pro kg metabolische Körpermasse in $(\text{l}/\text{min})/\text{kg}^{0,75}$

ERGEBNISSE

4.2.3.1 Regressionsgleichungen

Aus den linearen Regressionsanalysen gingen folgende Gleichungen hervor:

$$V_{\min}\text{-RB in l/min} = 54,416 - 0,453 u - 0,641 v + 0,576 w + 0,071 x + 0,037 y - 0,069 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,020)
	v = Alter (a)	(p = 0,090)
	w = Körpermasse (kg)	(p < 0,001)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,694)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,504)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,077)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,62	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,384 = 38,4 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

$$V_{\min}\text{-IOS in l/min} = 52,903 - 0,322 u + 0 v + 0,362 w + 0,187 x + 0,073 y - 0,062 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,008)
	v = Alter (a)	(p = 0,999)
	w = Körpermasse (kg)	(p < 0,001)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,099)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,038)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,012)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,64	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,409 = 40,9 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

4.2.3.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Für die am Rebreathingmessplatz ermittelten Atemminutenvolumina ergab die lineare Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck. Bei den am IOS-Messplatz erfassten Daten hingegen konnte mittels linearer Regressionsanalyse ein signifikanter Einfluss von Luftfeuchte und Luftdruck dokumentiert werden. Der Einfluss der Lufttemperatur war auf lediglich einem Niveau von $\alpha = 0,1$ (p = 0,099) signifikant. Die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte diese Ergebnisse allerdings nicht, sie zeigte keinen signifikanten Einfluss der drei Klimafaktoren auf $V_{\min}\text{-RB}$ und $V_{\min}\text{-IOS}$.

4.2.3.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Bei an beiden Messplätzen ermittelten Daten des Atemminutenvolumens (V_{\min} -RB und V_{\min} -IOS) erbrachte die univariate Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren. Aus diesem Grund wurden die Einflüsse von Alter und Körpermasse gesondert geprüft.

Abhängigkeiten vom Alter

Durch die lineare Regressionsanalyse konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf die Atemminutenvolumina (V_{\min} -RB und V_{\min} -IOS) der Tiere nachgewiesen werden.

Abhängigkeiten von der Körpermasse

Die lineare Regressionsanalyse zeigte sowohl für das am Rebreathingmessplatz als auch für das am IOS-Messplatz ermittelte Atemminutenvolumen einen signifikanten Einfluss der Körpermasse auf. Die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte für beide Messplätze (Rebreathing und IOS) einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Atemminutenvolumen und der Körpermasse der Tiere (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,559 (RB) und 0,542 (IOS)). In der Abbildung 4.5 ist dieser exemplarisch für den dritten Untersuchungszeitpunkt (V_{\min} -RB; A und V_{\min} -IOS; B) dargestellt.

4.2.3.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Die Untersuchung der an beiden Messplätzen erfassten Daten zum Atemminutenvolumen (V_{\min} -RB und V_{\min} -IOS) mittels univariater Varianzanalyse ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss des Untersuchungszeitpunktes. Die lineare Regressionsanalyse zeigte weder für V_{\min} -RB noch für V_{\min} -IOS einen statistischen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Atemminutenvolumina und der Zunahme der Körpermasse auf. Dies konnte durch die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigt werden, die ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ergab.

ERGEBNISSE

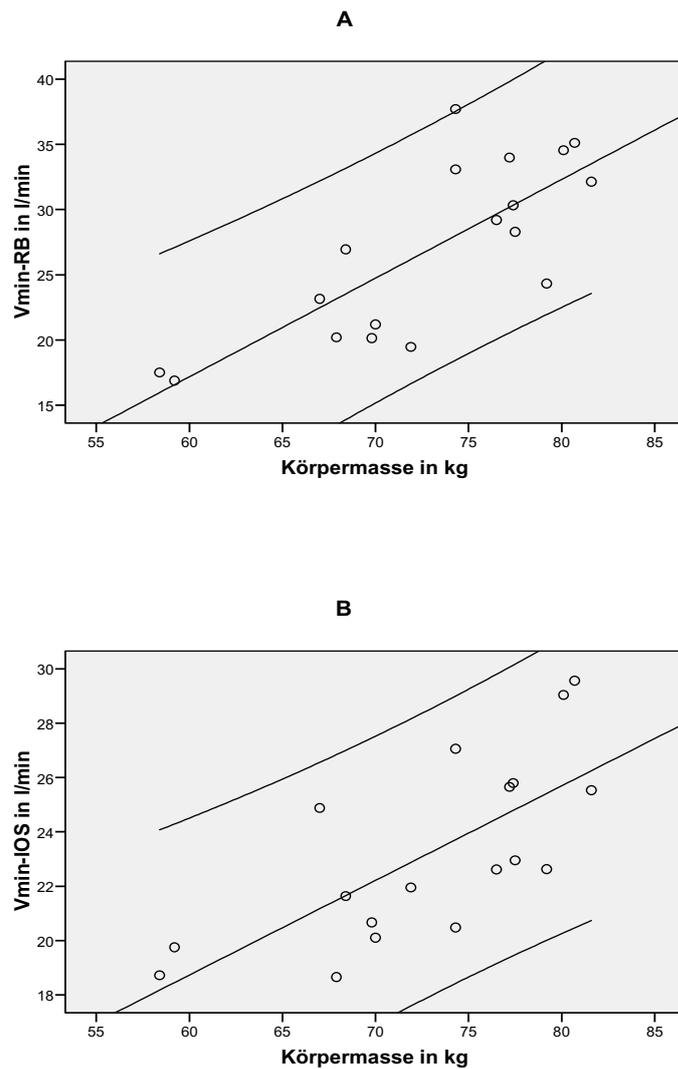


Abbildung 4.5: Bivariate Korrelation zwischen Atemminutenvolumen und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall

A: am Rebreathingmessplatz ermitteltes Atemminutenvolumen (V_{\min} -RB)

B: am IOS-Messplatz ermitteltes Atemminutenvolumen (V_{\min} -IOS)

Erläuterungen zu Abbildung 4.5:

Regressionsgleichungen: V_{\min} -RB in l/min = $-28,258 + 0,757 \text{ kg KM}$
Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,774$
Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,6 = 60 \%$
 $n = 18$
 $p < 0,001$

V_{\min} -IOS in l/min = $-2,173 + 0,348 \text{ kg KM}$
Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,713$
Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,508 = 50,8 \%$
 $n = 18$
 $p = 0,001$

ERGEBNISSE

4.2.4 Sauerstoffaufnahme ($V'O_2$)

Die ermittelten Daten der Sauerstoffaufnahme unterlagen der Normalverteilung. Über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg variierten die Absolutwerte für die Sauerstoffaufnahme ohne signifikante Veränderung ($432,4 \pm 141,5$ ml/min in der zweiten und $425,1 \pm 55,1$ ml/min in der letzten Untersuchungswoche). Die auf die metabolische Körpermasse bezogenen Daten verhielten sich ebenfalls konstant (Tabelle A 4 im Anhang). Der t-Test bei gepaarten Stichproben bestätigte, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Daten der zweiten und denen der letzten Untersuchungswoche nachweisbar war. Abbildung 4.6 präsentiert die Mittelwerte der Sauerstoffaufnahme aller Schafe absolut (A) sowie auf die metabolische Körpermasse bezogen (B) für die einzelnen Wochen. Aus der Abbildung wird eine Reduktion der Standardabweichungen im Verlauf der Studie sowohl für die Absolutwerte als auch für die auf die metabolische Körpermasse bezogenen Daten ersichtlich.

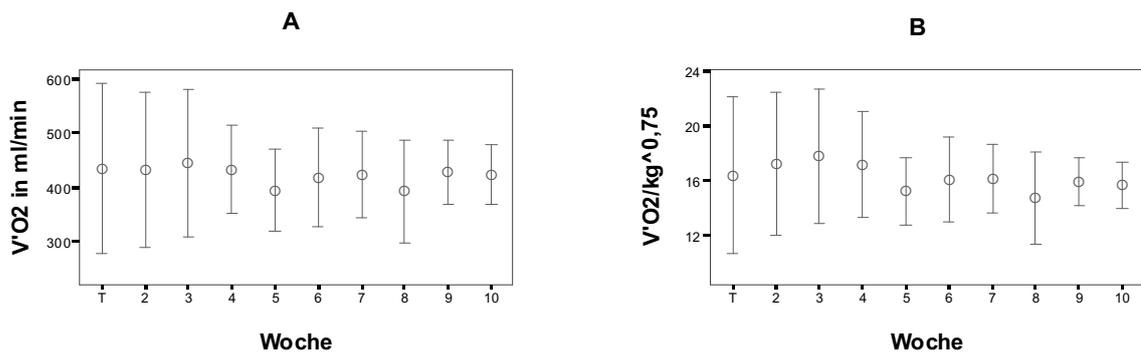


Abbildung 4.6: Mittelwerte der Sauerstoffaufnahme von 18 Schafen über 10 Wochen

A: O_2 -Aufnahme absolut in ml/min

B: O_2 -Aufnahme pro kg metabolische Körpermasse in $(ml/min)/kg^{0,75}$

ERGEBNISSE

4.2.4.1 Regressionsgleichung

Die lineare Regressionsanalyse erbrachte folgende Gleichung:

$$\dot{V}O_2 \text{ in ml} = 726,044 - 5,977 u - 7,18 v + 5,141 w + 0,188 x + 0,54 y - 0,666 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,076)
	v = Alter (a)	(p = 0,274)
	w = Körpermasse (kg)	(p < 0,001)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,952)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,578)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,323)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,382	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,146 = 14,6 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

4.2.4.2 Abhängigkeit vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der beobachteten Klimavariablen (Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck) auf die Sauerstoffaufnahme dokumentiert werden.

4.2.4.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Die Einflüsse von Alter und Körpermasse wurden im Einzelnen geprüft, da über die univariate Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme belegbar waren.

Abhängigkeit vom Alter

Die lineare Regressionsanalyse ergab keinen statistisch nachweisbaren signifikanten Einfluss auf die Sauerstoffaufnahme.

Abhängigkeit von der Körpermasse

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluss der Körpermasse auf die Sauerstoffaufnahme nachgewiesen werden. Die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte den signifikanten positiven Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,306. Abbildung 4.7 zeigt diesen exemplarisch für den neunten Untersuchungszeitpunkt.

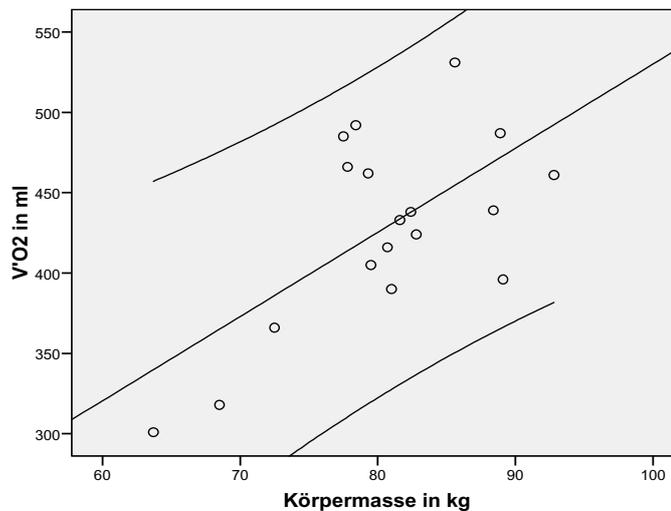


Abbildung 4.7: Bivariate Korrelation zwischen Sauerstoffaufnahme und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall

Erläuterungen zu Abbildung 4.7:

Regressionsgleichung: $V'O_2 \text{ in ml} = 6,220 + 5,238 \text{ kg KM}$
Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,641$
Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,411 = 41,1 \%$
 $n = 18$
 $p = 0,004$

4.2.4.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeit von der Graviddität

Mittels univariater Varianzanalyse waren in Bezug auf die Sauerstoffaufnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten nachweisbar. Die lineare Regressionsanalyse ergab wie auch die Bivariate Korrelation nach Pearson keinen statistisch nachweisbaren signifikanten Einfluss des Untersuchungszeitpunktes. Es war kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Sauerstoffaufnahme und der Zunahme der Körpermasse nachweisbar.

4.2.5 Spezifische Ventilation ($V_{\min}/V'O_2$)

Um die Variable ‚Spezifische Ventilation‘ zu erhalten, wurden die am Rebreathing- und IOS-Messplatz ermittelten Atemminutenvolumina in Bezug zur Sauerstoffaufnahme gesetzt, die alleinig am Rebreathingmessplatz erfassbar war. Auf diese Weise wurden $V_{\min}/V'O_2$ -RB und $V_{\min}/V'O_2$ -IOS errechnet.

ERGEBNISSE

Die so kalkulierten Daten variierten im Untersuchungsverlauf ohne signifikante Veränderung. $V_{\min}/V'O_2$ -RB blieb mit $67,9 \pm 19,9$ in der zweiten und $66,3 \pm 9,6$ in der zehnten Woche konstant. Genauso verhielt sich $V_{\min}/V'O_2$ -IOS mit $57,8 \pm 13,7$ in der zweiten und $55,8 \pm 9,0$ in der letzten Untersuchungswoche (Tabelle A 5 im Anhang). Im Vergleich zwischen der mit den Daten vom Rebreathing- und denen vom IOS-Messplatz errechneten Spezifischen Ventilation lag letztere um etwa 14 % unter der, die aus den Daten vom Rebreathingmessplatz berechnet wurde. Die dazugehörige Standardabweichung war um circa 17 % geringer. In der achten Untersuchungswoche war eine hohe Standardabweichung sowohl von $V_{\min}/V'O_2$ -RB als auch von $V_{\min}/V'O_2$ -IOS auffällig, deren Ursache aber nicht ermittelt werden konnte. Abbildung 4.8 zeigt Fehlerbalken der aus den Daten beider Messplätze kalkulierten Spezifischen Ventilationen ($V_{\min}/V'O_2$ -RB; A und $V_{\min}/V'O_2$ -IOS; B) über den gesamten Untersuchungszeitraum.

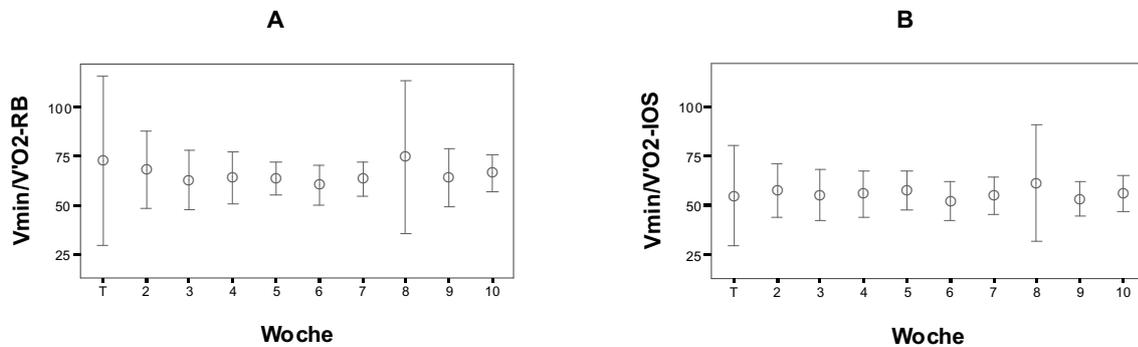


Abbildung 4.8: Mittelwerte der Spezifischen Ventilation von 18 Schafen über 10 Wochen

A: $V_{\min}/V'O_2$ mit am Rebreathingmessplatz ermittelten V_{\min} ($V_{\min}/V'O_2$ -RB)

B: $V_{\min}/V'O_2$ mit am IOS-Messplatz ermittelten V_{\min} ($V_{\min}/V'O_2$ -IOS)

ERGEBNISSE

4.2.5.1 Regressionsgleichungen

Aus den linearen Regressionsanalysen gingen folgende Gleichungen hervor:

$$V_{\min}/V'O_2\text{-RB} = 69,521 - 0,808 u + 0,184 v + 0,648 w - 0,331 x - 0,212 y - 0,032 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,279)
	v = Alter (a)	(p = 0,903)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,005)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,639)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,356)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,841)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,232	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,054 = 5,4 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

$$V_{\min}/V'O_2\text{-IOS} = 90,974 - 0,252 u + 1,538 v + 0,101 w + 0,228 x - 0,050 y - 0,045 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,641)
	v = Alter (a)	(p = 0,160)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,538)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,655)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,765)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,700)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,144	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,021 = 2,1 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

4.2.5.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck auf die Spezifische Ventilation ($V_{\min}/V'O_2\text{-RB}$ und $V_{\min}/V'O_2\text{-IOS}$) dokumentiert werden.

4.2.5.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Die mit den am Rebreathingmessplatz erfassten Atemminutenvolumina berechnete Spezifische Ventilation zeigte in der univariaten Varianzanalyse signifikante Unterschiede

ERGEBNISSE

zwischen den Tieren. Bei $V_{\min}/V'O_2$ -IOS hingegen war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. In diesem Fall wurden nur die Einflüsse von Alter und Körpermasse auf $V_{\min}/V'O_2$ -RB geprüft.

Abhängigkeit vom Alter

Mittels linearer Regressionsanalyse war kein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf die spezifische Ventilation ($V_{\min}/V'O_2$ -RB) nachweisbar.

Abhängigkeit von der Körpermasse

Durch den Einsatz der linearen Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluss der Körpermasse auf die spezifische Ventilation ($V_{\min}/V'O_2$ -RB) dokumentiert werden. Dieser positive Zusammenhang zwischen der Spezifischen Ventilation und der Körpermasse der Tiere wurde mit Hilfe der Bivariaten Korrelation nach Pearson (Korrelationskoeffizient: 0,284) belegt und ist in der Abbildung 4.9 exemplarisch für den neunten Untersuchungszeitpunkt grafisch dargestellt.

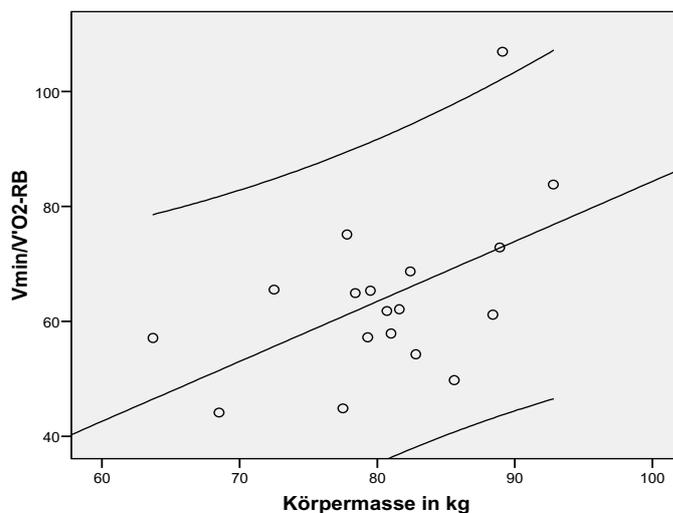


Abbildung 4.9: Bivariate Korrelation zwischen Spezifischer Ventilation ($V_{\min}/V'O_2$ -RB) und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall

Erläuterungen zu Abbildung 4.9:

Regressionsgleichung: $V_{\min}/V'O_2\text{-RB} = -19,999 + 1,043 \text{ kg KM}$
Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,519$
Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,269 = 26,9 \%$
 $n = 18$
 $p = 0,027$

4.2.5.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Die univariate Varianzanalyse brachte für die Spezifische Ventilation ($V_{\min}/V'O_2$ -RB und $V_{\min}/V'O_2$ -IOS) keinen statistisch signifikanten Einfluss des Untersuchungszeitpunktes hervor. Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse, die ebenfalls keinen statistischen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Spezifischen Ventilation und der Zunahme der Körpermasse zeigte, und der Bivariaten Korrelation nach Pearson konnte dieses Ergebnis bestätigt werden.

4.3 Funktionelle Residualkapazität (FRC)

Die ermittelten Daten der Funktionellen Residualkapazität unterlagen der Normalverteilung. Abbildung 4.10 spiegelt die Einzeltierverläufe von der absoluten Funktionellen Residualkapazität (A), der Funktionellen Residualkapazität pro kg Körpermasse (B) sowie der Funktionellen Residualkapazität auf die metabolische Körpermasse bezogen (C) wider. Die entsprechenden statistischen Maßzahlen sind in Tabelle A 6 im Anhang aufgeführt.

Absolut betrachtet nahm die Funktionelle Residualkapazität der Schafe über den Untersuchungszeitraum hinweg von $3,60 \pm 0,80$ l in der zweiten Woche auf $3,29 \pm 0,64$ l in der zehnten Woche ab. Pro kg Körpermasse reduzierte sie sich von $0,049 \pm 0,009$ l/kg in der zweiten auf $0,041 \pm 0,007$ l/kg in der letzten Woche. Bezogen auf die metabolische Körpermasse verringerte sich FRC von $0,143 \pm 0,027$ l/kg^{0,75} in der ersten auf $0,122 \pm 0,022$ l/kg^{0,75} in der zehnten Untersuchungswoche ebenfalls. Mit Hilfe des t-Tests bei gepaarten Stichproben konnte für die Funktionelle Residualkapazität ein signifikanter Unterschied auf einem Niveau von $\alpha = 0,1$ ($p = 0,082$) zwischen der zweiten und der letzten Untersuchungswoche belegt werden. Für FRC pro kg Körpermasse und FRC auf die metabolische Körpermasse bezogen war ein statistisch signifikanter Unterschied von $p = 0,001$ (FRC/kg) und $p = 0,003$ (FRC/kg^{0,75}) nachweisbar.

ERGEBNISSE

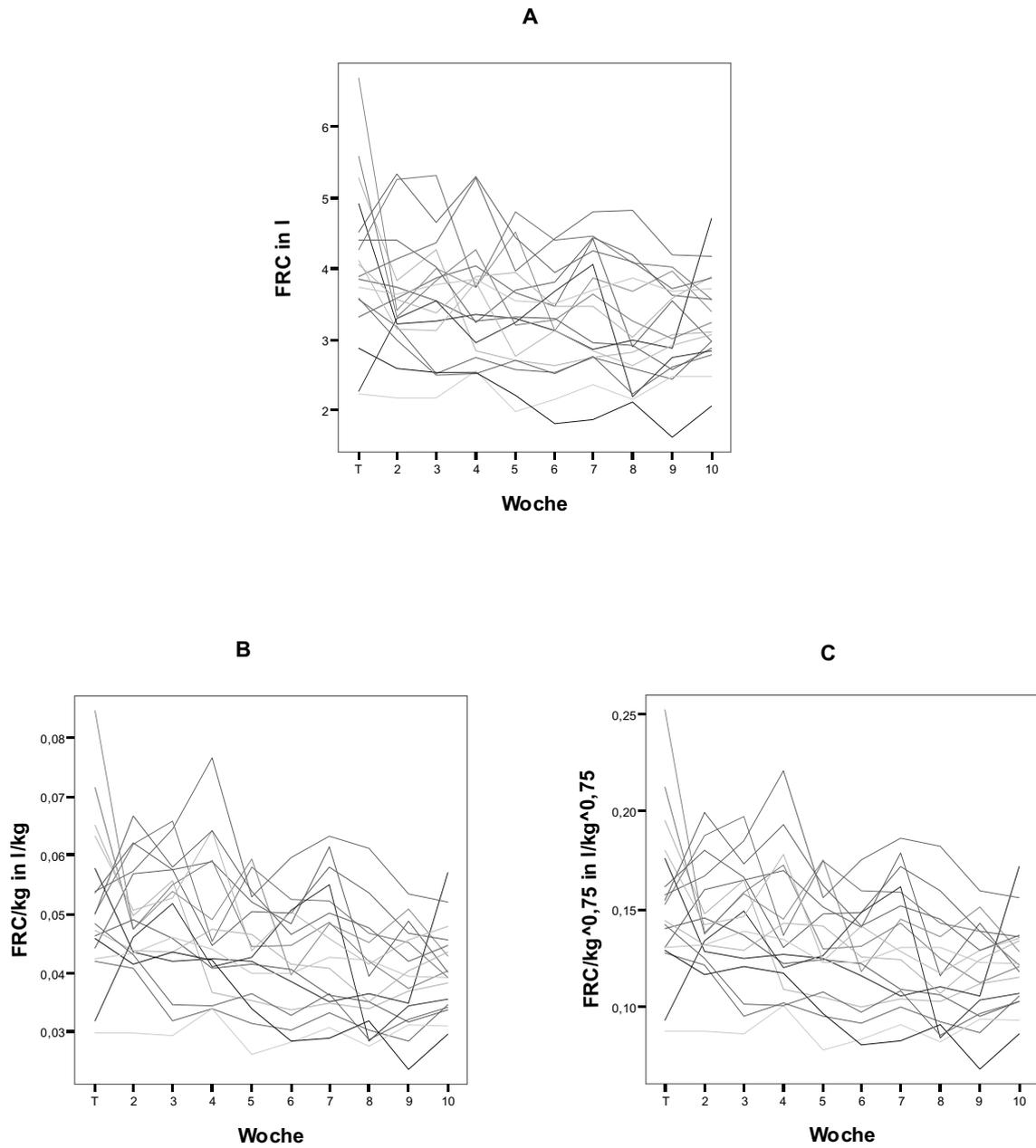


Abbildung 4.10: Funktionelle Residualkapazität von 18 Schafen über 10 Wochen

A: Funktionelle Residualkapazität absolut

B: Funktionelle Residualkapazität pro kg Körpermasse

C: Funktionelle Residualkapazität pro kg metabolische Körpermasse

4.3.1 Regressionsgleichung

Die lineare Regressionsanalyse erbrachte folgende Gleichung:

$$\text{FRC in l} = 4,427 - 0,081 u - 0,095 v + 0,041 w - 0,008 x + 0,005 y - 0,004 z$$

mit $u = \text{Zeitpunkt (Woche)}$ ($p = 0,003$)

$v = \text{Alter (a)}$ ($p = 0,075$)

$w = \text{Körpermasse (kg)}$ ($p < 0,001$)

$x = \text{Lufttemperatur (}^\circ\text{C)}$ ($p = 0,757$)

$y = \text{Luftfeuchte (\%)}$ ($p = 0,526$)

$z = \text{Luftdruck (kPa)}$ ($p = 0,507$)

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,418$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,175 = 17,5 \%$

Anzahl der Tiere: $n = 18$

4.3.2 Abhängigkeit vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Mittels linearer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck auf die Funktionelle Residualkapazität nachgewiesen werden.

4.3.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Die univariate Varianzanalyse ergab hinsichtlich der Funktionellen Residualkapazität signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren, weswegen die Einflüsse von Alter und Körpermasse im Speziellen geprüft wurden.

Abhängigkeit vom Alter

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse war kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Funktionelle Residualkapazität nachweisbar.

Abhängigkeit von der Körpermasse

Ein signifikanter Einfluss der Körpermasse auf die Funktionelle Residualkapazität konnte mittels linearer Regressionsanalyse belegt werden. Mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,242 bestätigte die Bivariate Korrelation einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Funktionellen Residualkapazität und der Körpermasse der Tiere. In der Abbildung 4.11 ist dieser exemplarisch für den zweiten Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

ERGEBNISSE

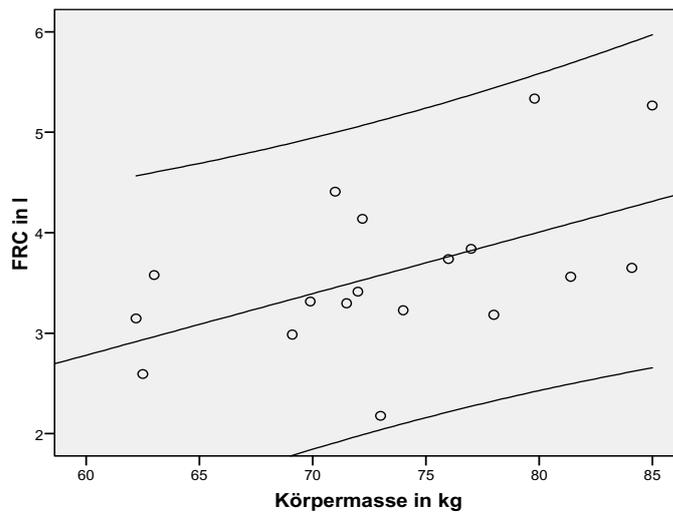


Abbildung 4.11: Bivariate Korrelation zwischen Funktioneller Residualkapazität und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall

Erläuterungen zu Abbildung 4.11:

Regressionsgleichung: $\text{FRC in l} = -0,893 + 0,061 \text{ kg KM}$

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,521$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,271 = 27,1 \%$

$n = 18$

$p = 0,027$

4.3.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeit von der Gravidität

Tabelle 4.2 zeigt die absoluten Differenzen der Körpermasse aller Tiere sowie der absoluten Funktionellen Residualkapazität, der Funktionellen Residualkapazität pro kg Körpermasse und der auf die metabolische Körpermasse bezogenen Funktionellen Residualkapazität über neun Untersuchungswochen.

ERGEBNISSE

Tabelle 4.2: Absolute Differenzen von Körpermasse und Funktioneller Residualkapazität über neun Wochen

Tier-Nr.	Differenz zwischen 2. und 10. Untersuchungswoche			
	Δ KM in kg	Δ FRC in l	Δ FRC/kg in l/kg	Δ FRC/kg ^{0,75} in l/kg ^{0,75}
1	11,3	-0,595	-0,017	-0,042
2	7,5	-0,215	-0,006	-0,015
3	4,4	-0,726	-0,012	-0,033
4	8,6	1,484	0,013	0,044
5	7,1	-0,018	-0,004	-0,010
6	7,0	0,300	0,001	0,006
7	7,3	-0,840	-0,016	-0,044
8	6,0	-1,693	-0,023	-0,067
9	9,4	-0,863	-0,015	-0,043
12	10,1	-0,080	-0,007	-0,016
13	7,8	0,033	-0,005	-0,011
14	7,8	0,324	0,000	0,003
15	8,2	-0,457	-0,010	-0,027
16	2,0	-0,074	-0,003	-0,006
17	6,7	-0,536	-0,012	-0,031
18	10,4	0,058	-0,004	-0,009
19	6,8	-1,468	-0,022	-0,064
20	12,2	-0,211	-0,009	-0,022
\bar{x}	7,8	-0,310	-0,008	-0,022
s	2,4	0,712	0,009	0,026

Erläuterungen zu Tabelle 4.2: \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Δ = Differenz;

FRC = Funktionelle Residualkapazität; KM = Körpermasse

Aus der obenstehenden Tabelle kann mit einem arithmetischen Mittel von -310 ml deutlich der Trend einer Abnahme der absoluten Funktionellen Residualkapazität über den Untersuchungszeitraum hinweg entnommen werden. Zwar war der Einfluss des Untersuchungszeitpunktes statistisch signifikant ($p = 0,001$), ein statistischer Zusammenhang von der Abnahme der Funktionellen Residualkapazität zur Zunahme der Körpermasse konnte mittels linearer Regressionsanalyse aber nicht nachgewiesen werden. Die Bivariate Korrelation nach Pearson zeigte keinen statistischen Zusammenhang.

ERGEBNISSE

4.4 Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (T_{LCO})

Durch Logarithmieren der Daten konnte eine Normalverteilung des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid angenommen werden.

Die Absolutwerte des Transferfaktors variierten über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg ohne signifikante Veränderung ($3,29 \pm 2,28$ (mmol/min)/kPa in der zweiten und $3,27 \pm 3,22$ (mmol/min)/kPa in der letzten Untersuchungswoche). Auch die auf die Körpermasse und die auf die metabolische Körpermasse der Tiere bezogenen Daten wiesen dieselbe Konstanz auf (Tabelle A 7 im Anhang). Der t-Test bei gepaarten Stichproben bestätigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen der zweiten und der zehnten Untersuchungswoche. Wie aus Abbildung 4.12 ersichtlich ist, unterlagen die ermittelten Werte einer starken interindividuellen Streuung.

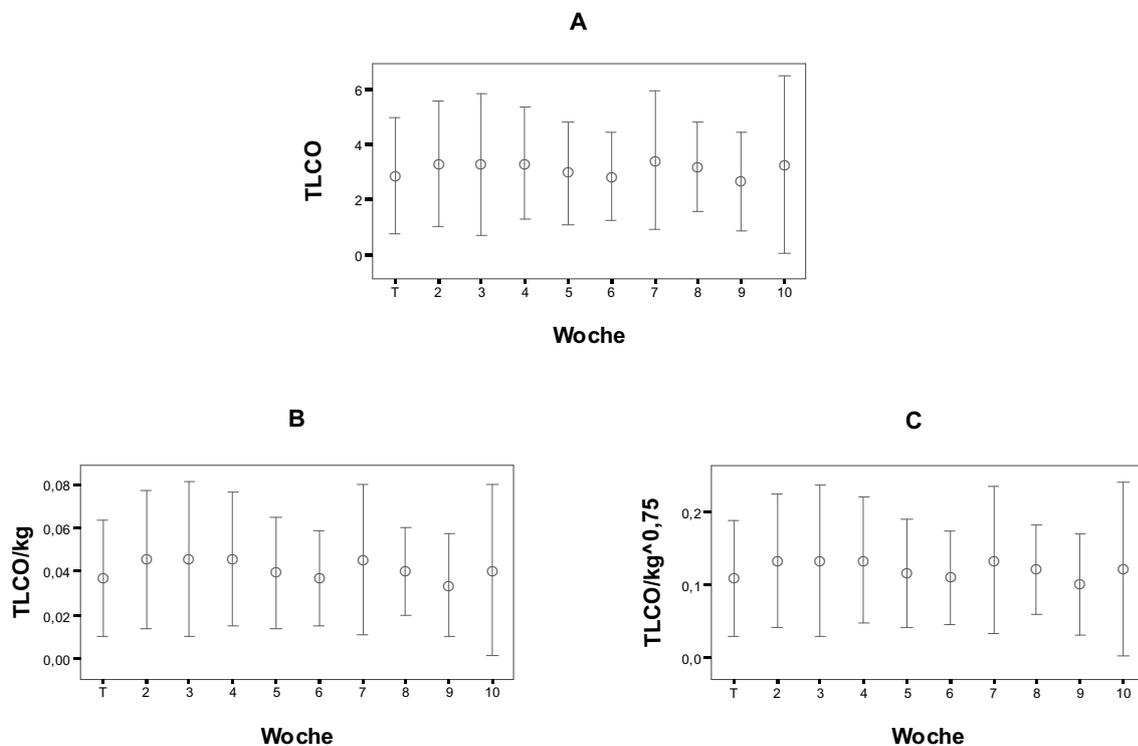


Abbildung 4.12: Mittelwerte des auf die individuelle Hb-Konzentration korrigierten Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid von 18 Schafen über 10 Wochen

A: Transferfaktor der Lunge absolut in (mmol/min)/kPa

B: Transferfaktor der Lunge pro kg Körpermasse in [(mmol/min)/kPa]/kg

C: Transferfaktor der Lunge pro kg metabolische Körpermasse in [(mmol/min)/kPa]/kg^{0,75}

ERGEBNISSE

4.4.1 Regressionsgleichung

Die lineare Regressionsanalyse erbrachte folgende Gleichung:

$$T_{\text{LCO}} \text{ in (mmol/min)/kPa} = 10,217 + 0 u - 1,129 v - 0,016 w - 0,039 x - 0,004 y - 0,001 z$$

mit u = Zeitpunkt (Woche) ($p = 0,998$)

v = Alter (a) ($p < 0,001$)

w = Körpermasse (kg) ($p = 0,446$)

x = Lufttemperatur (°C) ($p = 0,553$)

y = Luftfeuchte (%) ($p = 0,837$)

z = Luftdruck (kPa) ($p = 0,955$)

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,571$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,326 = 32,6 \%$

Anzahl der Tiere: $n = 18$

4.4.2 Abhängigkeit vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Weder für Lufttemperatur noch für Luftfeuchte oder Luftdruck konnte mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse ein signifikanter Einfluss auf den Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid belegt werden.

4.4.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Durch Anwendung der univariaten Varianzanalyse zeigten sich hinsichtlich des korrigierten Transferfaktors der Lunge signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren. Aus diesem Grund wurden die Einflüsse von Alter und Körpermasse untersucht.

Abhängigkeit vom Alter

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen statistisch signifikanten Einfluss des Alters auf den Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid. Der signifikante negative Zusammenhang zwischen Alter und Transferfaktor konnte mit Hilfe der Bivariaten Korrelation nach Pearson bestätigt werden (Korrelationskoeffizient: -0,569). In der Abbildung 4.13 ist der negative Zusammenhang exemplarisch für den zweiten Untersuchungszeitpunkt dargestellt.

ERGEBNISSE

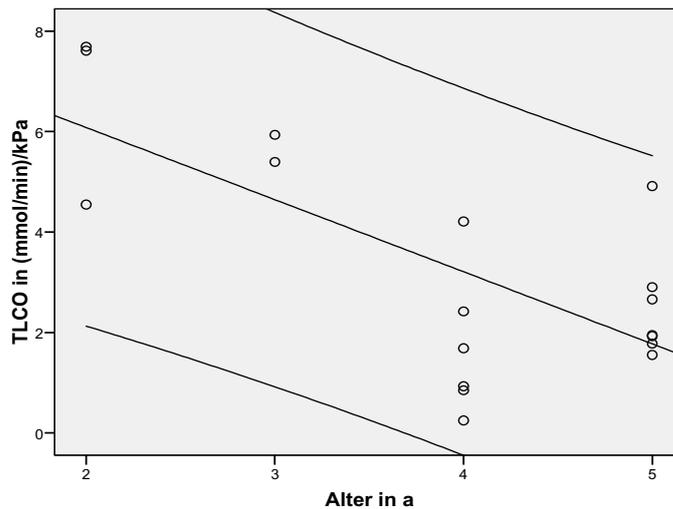


Abbildung 4.13: Bivariate Korrelation zwischen korrigiertem Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid und Alter im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall

Erläuterungen zu Abbildung 4.13:

Regressionsgleichung: T_{LCO} in (mmol/min)/kPa = 8,951 – 1,435 Alter in Jahren
Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,700$
Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,489 = 48,9 \%$
 $n = 18$
 $p = 0,001$

Abhängigkeit von der Körpermasse

Mittels linearer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss auf den korrigierten Transferfaktor der Lunge nachgewiesen werden.

4.4.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeit von der Gravidität

Die univariate Varianzanalyse ergab hinsichtlich des Transferfaktors der Lunge keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten. Auch die lineare Regressionsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss des Untersuchungszeitpunktes, was durch die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigt werden konnte. Es lag kein statistisch nachweisbarer signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen des korrigierten Transferfaktors der Lunge und der Zunahme der Körpermasse vor.

4.5 Atmungsmechanik

4.5.1 Respiratorische Resistance (R)

4.5.1.1 Inspiratorische Resistance (R_{in})

Sämtliche Daten der inspiratorischen Resistance, die bei den Frequenzen von drei, fünf und zehn Hertz erfasst wurden, unterlagen der Normalverteilung. Ab der zweiten Untersuchungswoche nahmen die bei drei, fünf und zehn Hertz ermittelten Daten signifikant ab. Der t-Test bei gepaarten Stichproben bestätigte die Verringerung auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ mit $p = 0,001$ (3 Hz), $p = 0,004$ (5 Hz) und $p < 0,001$ (10 Hz). Die Mittelwerte der bei drei Hertz (A), fünf Hertz (B) und zehn Hertz (C) gemessenen inspiratorischen Resistance sind in Abbildung 4.14 grafisch dargestellt.

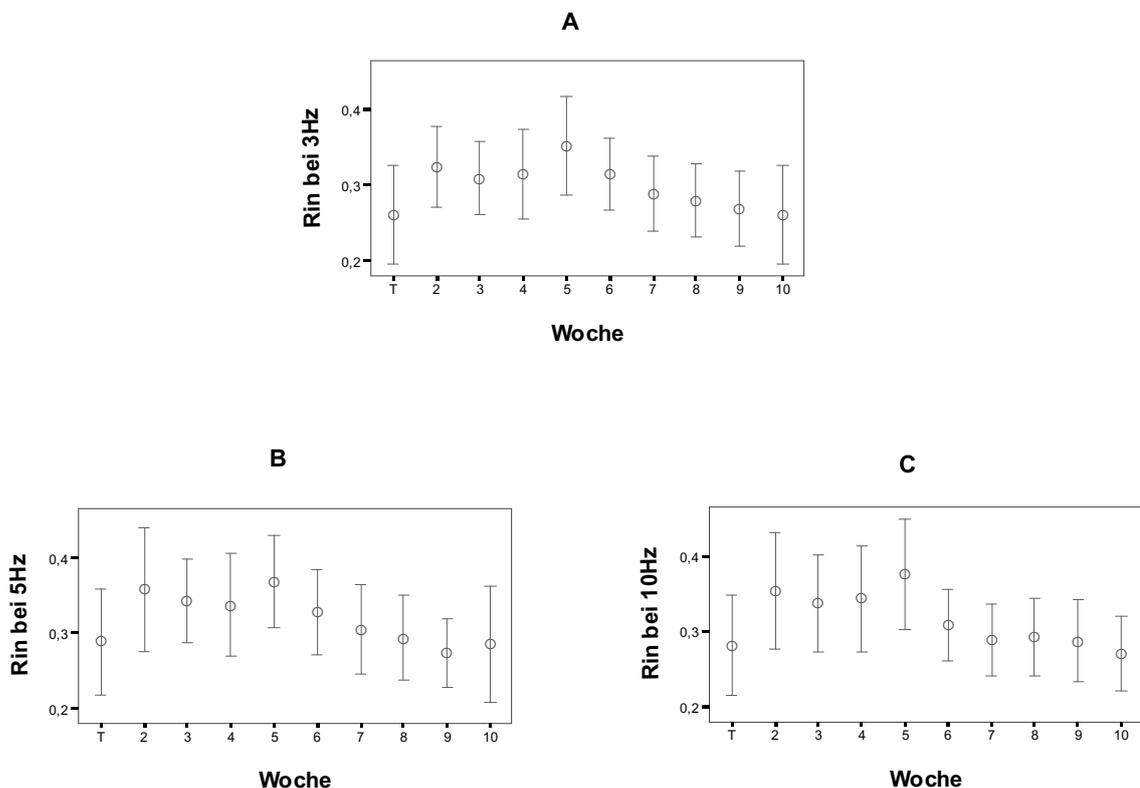


Abbildung 4.14: Mittelwerte der inspiratorischen Resistance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen

- A:** R_{in} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s)
- B:** R_{in} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s)
- C:** R_{in} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)

ERGEBNISSE

4.5.1.1.1 Regressionsgleichungen

Aus der linearen Regressionsanalyse gingen folgende Gleichungen hervor:

$$R_{in} (3 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = - 0,249 - 0,009 u + 0,004 v + 0 w - 0,001 x + 0 y + 0,001 z$$

mit $u = \text{Zeitpunkt (Woche)}$ ($p < 0,001$)

$v = \text{Alter (a)}$ ($p = 0,387$)

$w = \text{Körpermasse (kg)}$ ($p = 0,867$)

$x = \text{Lufttemperatur (}^\circ\text{C)}$ ($p = 0,702$)

$y = \text{Luftfeuchte (\%)}$ ($p = 0,680$)

$z = \text{Luftdruck (kPa)}$ ($p = 0,188$)

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,389$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,152 = 15,2 \%$

Anzahl der Tiere: $n = 18$

$$R_{in} (5 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = - 0,517 - 0,013 u + 0,007 v + 0,002 w + 0,002 x + 0,001 y + 0,001 z$$

mit $u = \text{Zeitpunkt (Woche)}$ ($p < 0,001$)

$v = \text{Alter (a)}$ ($p = 0,139$)

$w = \text{Körpermasse (kg)}$ ($p = 0,008$)

$x = \text{Lufttemperatur (}^\circ\text{C)}$ ($p = 0,263$)

$y = \text{Luftfeuchte (\%)}$ ($p = 0,111$)

$z = \text{Luftdruck (kPa)}$ ($p = 0,178$)

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,489$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,24 = 24 \%$

Anzahl der Tiere: $n = 18$

$$R_{in} (10 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = - 0,053 - 0,015 u + 0,004 v + 0,002 w + 0,001 x + 0 y + 0 z$$

mit $u = \text{Zeitpunkt (Woche)}$ ($p < 0,001$)

$v = \text{Alter (a)}$ ($p = 0,408$)

$w = \text{Körpermasse (kg)}$ ($p = 0,001$)

$x = \text{Lufttemperatur (}^\circ\text{C)}$ ($p = 0,497$)

$y = \text{Luftfeuchte (\%)}$ ($p = 0,868$)

$z = \text{Luftdruck (kPa)}$ ($p = 0,602$)

Linearer Korrelationskoeffizient: $r = 0,501$

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,251 = 25,1 \%$

Anzahl der Tiere: $n = 18$

4.5.1.1.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte weder für die inspiratorische Resistance bei drei Hertz, noch für die bei fünf oder zehn Hertz ein signifikanter Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck belegt werden.

4.5.1.1.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Eine statistische Überprüfung der Daten der inspiratorischen Resistance (bei drei, fünf und zehn Hertz) mittels univariater Varianzanalyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren. Aus diesem Grund wurden die Einflüsse von Alter und Körpermasse untersucht.

Abhängigkeiten vom Alter

Mittels linearer Regressionsanalyse konnte weder bei drei, noch bei fünf oder zehn Hertz ein signifikanter Einfluss des Alters auf die inspiratorische Resistance des respiratorischen Systems nachgewiesen werden.

Abhängigkeiten von der Körpermasse

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der Körpermasse auf die inspiratorische Resistance bei fünf und bei zehn Hertz. Bei einer Frequenz von drei Hertz konnte kein signifikanter Einfluss dokumentiert werden. Die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte den positiven Zusammenhang zwischen inspiratorischer Resistance und Körpermasse allerdings nicht.

4.5.1.1.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Hinsichtlich der inspiratorischen Resistance des respiratorischen Systems bei drei, fünf und zehn Hertz erbrachte die univariate Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten. Tabelle 4.3 gibt einen Überblick über die absoluten Differenzen der Körpermasse aller Tiere sowie der inspiratorischen Resistance bei drei, fünf und zehn Hertz über neun Untersuchungswochen.

ERGEBNISSE

Tabelle 4.3: Absolute Differenzen von Körpermasse und inspiratorischer Resistance über neun Wochen

Tier-Nr.	Differenz zwischen 2. und 10. Untersuchungswoche			
	Δ KM in kg	ΔR_{in} bei 3 Hz in kPa/(l/s)	ΔR_{in} bei 5 Hz in kPa/(l/s)	ΔR_{in} bei 10 Hz in kPa/(l/s)
1	11,3	-0,057	-0,053	-0,07
2	7,5	0,037	-0,056	-0,074
3	4,4	-0,137	-0,21	-0,074
4	8,6	-0,01	-0,02	-0,01
5	7,1	-0,17	-0,133	-0,044
6	7,0	-0,094	-0,093	-0,097
7	7,3	-0,114	-0,134	-0,133
8	6,0	-0,18	0,157	-0,18
9	9,4	-0,043	-0,007	-0,06
12	10,1	-0,013	-0,023	-0,063
13	7,8	-0,01	-0,04	-0,05
14	7,8	-0,033	-0,1	-0,057
15	8,2	-0,17	-0,213	-0,217
16	2,0	-0,07	-0,067	-0,064
17	6,7	0,007	-0,03	-0,037
18	10,4	-0,08	-0,24	-0,184
19	6,8	-0,013	-0,03	-0,06
20	12,2	-0,013	-0,017	-0,02
\bar{x}	7,8	-0,065	-0,073	-0,083
s	2,4	0,066	0,093	0,058

Erläuterungen zu Tabelle 4.3: \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Δ = Differenz;
 R_{in} = inspiratorische Resistance; KM = Körpermasse

Bei allen drei Frequenzen kann aus der obenstehenden Tabelle der Trend einer Abnahme der inspiratorischen Resistance nachvollzogen werden. Die lineare Regressionsanalyse zeigte zwar einen statistisch signifikanten Einfluss des Untersuchungszeitpunktes, ein signifikanter Einfluss der Abnahme der inspiratorischen Resistance zur Zunahme der Körpermasse konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte ebenfalls keinen statistisch nachweisbaren signifikanten

ERGEBNISSE

Zusammenhang zwischen der Verminderung von R_{in} bei drei, fünf und zehn Hertz und der Zunahme der Körpermasse.

4.5.1.2 Expiratorische Resistance (R_{ex})

Sowohl die bei drei, als auch die bei fünf und zehn Hertz ermittelten Daten der expiratorischen Resistance erwiesen sich als normalverteilt. Bei allen drei Frequenzen verminderte sich die expiratorische Resistance ab der zweiten Untersuchungswoche. Die statistische Signifikanz belegte der t-Test bei gepaarten Stichproben auf einem Niveau von $\alpha = 0,001$ ($p < 0,001$ für drei, fünf und zehn Hertz). Abbildung 4.15 zeigt die Mittelwerte der bei drei Hertz (A), fünf Hertz (B) und zehn Hertz (C) erfassten expiratorischen Resistance.

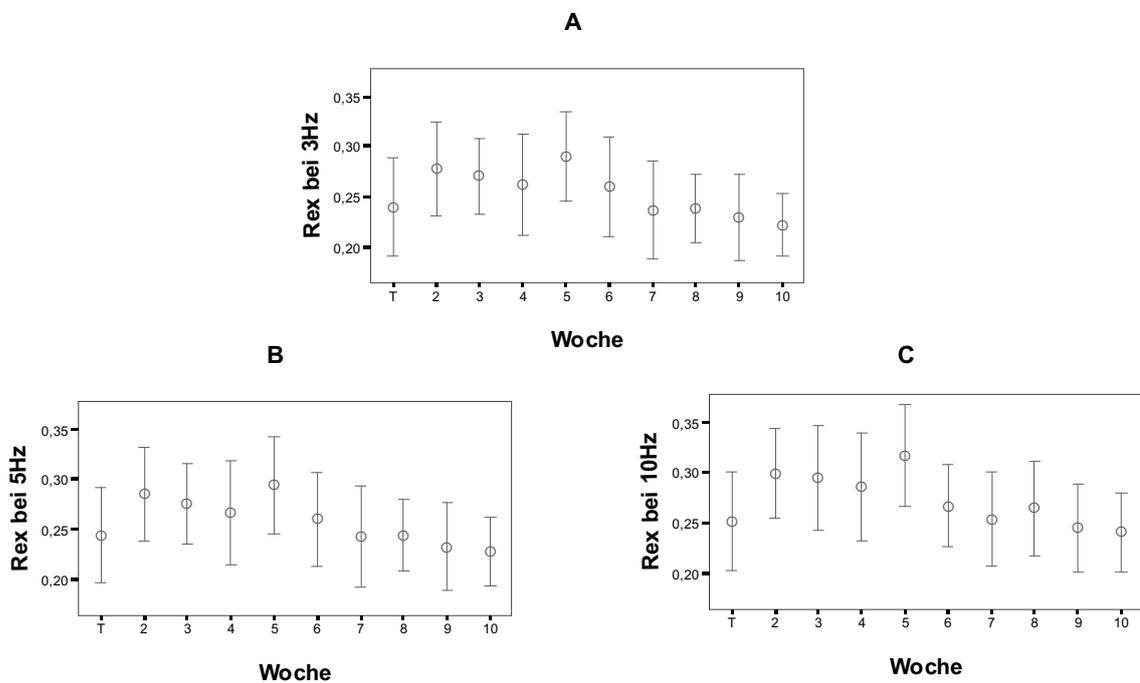


Abbildung 4.15: Mittelwerte der expiratorischen Resistance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen

A: R_{ex} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s)

B: R_{ex} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s)

C: R_{ex} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)

ERGEBNISSE

4.5.1.2.1 Regressionsgleichungen

Die lineare Regressionsanalyse erbrachte folgende Gleichungen:

$$R_{\text{ex}} (3 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = - 0,256 - 0,008 u + 0,002 v + 0 w - 0,001 x + 0 y + 0 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p < 0,001)
	v = Alter (a)	(p = 0,626)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,790)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,478)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,413)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,142)

Linearer Korrelationskoeffizient: r = 0,425

Bestimmtheitsmaß: R² = 0,18 = 18 %

Anzahl der Tiere: n = 18

$$R_{\text{ex}} (5 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = - 0,160 - 0,008 u + 0,002 v + 0 w + 0,001 x + 0 y + 0 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p < 0,001)
	v = Alter (a)	(p = 0,616)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,551)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,476)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,370)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,256)

Linearer Korrelationskoeffizient: r = 0,419

Bestimmtheitsmaß: R² = 0,175 = 17,5 %

Anzahl der Tiere: n = 18

$$R_{\text{ex}} (10 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = - 0,086 - 0,010 u + 0,002 v + 0,001 w + 0,001 x + 0 y + 0 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p < 0,001)
	v = Alter (a)	(p = 0,485)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,043)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,475)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,490)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,433)

Linearer Korrelationskoeffizient: r = 0,448

Bestimmtheitsmaß: R² = 0,2 = 20 %

Anzahl der Tiere: n = 18

4.5.1.2.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Die lineare Regressionsanalyse ergab weder für die expiratorische Resistance bei drei Hertz, noch für die bei fünf oder zehn Hertz einen signifikanten Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck.

4.5.1.2.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse konnten hinsichtlich der expiratorischen Resistance (bei drei, fünf und zehn Hertz) statistisch signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Tieren dokumentiert werden. Daher wurden die Einflüsse von Alter und Körpermasse im Speziellen untersucht.

Abhängigkeiten vom Alter

Es konnte mit der linearen Regressionsanalyse weder bei drei, noch bei fünf oder zehn Hertz ein signifikanter Einfluss des Alters auf die expiratorische Resistance des respiratorischen Systems nachgewiesen werden.

Abhängigkeiten von der Körpermasse

Bei einer Frequenz von zehn Hertz ergab die lineare Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss der Körpermasse auf die expiratorische Resistance. Dieses Ergebnis konnte aber durch die Bivariate Korrelation nach Pearson nicht belegt werden. Bei den Frequenzen von drei und fünf Hertz konnte auch durch die lineare Regressionsanalyse kein signifikanter Einfluss dokumentiert werden.

4.5.1.2.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Die univariate Varianzanalyse zeigte für die bei drei, fünf und zehn Hertz ermittelten Daten der expiratorischen Resistance des respiratorischen Systems signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten auf.

In Tabelle 4.4 sind die absoluten Differenzen der Körpermasse aller Tiere sowie der expiratorischen Resistance bei drei, fünf und zehn Hertz über neun Untersuchungswochen dargestellt.

ERGEBNISSE

Tabelle 4.4: Absolute Differenzen von Körpermasse und expiratorischer Resistance über neun Wochen

Tier-Nr.	Differenz zwischen 2. und 10. Untersuchungswoche			
	Δ KM in kg	ΔR_{ex} bei 3 Hz in kPa/(l/s)	ΔR_{ex} bei 5 Hz in kPa/(l/s)	ΔR_{ex} bei 10 Hz in kPa/(l/s)
1	11,3	-0,046	-0,047	-0,064
2	7,5	-0,013	0	-0,02
3	4,4	-0,09	-0,096	-0,104
4	8,6	-0,02	-0,027	-0,03
5	7,1	-0,13	-0,113	-0,057
6	7,0	-0,073	-0,073	-0,09
7	7,3	-0,067	-0,077	-0,106
8	6,0	-0,01	-0,003	0,004
9	9,4	-0,04	-0,043	-0,036
12	10,1	-0,017	-0,023	-0,054
13	7,8	-0,07	-0,067	-0,057
14	7,8	-0,1	-0,096	-0,08
15	8,2	-0,044	-0,046	-0,07
16	2,0	-0,054	-0,057	-0,06
17	6,7	-0,057	-0,066	-0,056
18	10,4	-0,157	-0,16	-0,134
19	6,8	-0,017	-0,017	-0,027
20	12,2	-0,007	-0,013	-0,016
\bar{x}	7,8	-0,056	-0,057	-0,059
s	2,4	0,042	0,042	0,035

Erläuterungen zu Tabelle 4.4: \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Δ = Differenz;
 R_{ex} = expiratorische Resistance; KM = Körpermasse

Aus Tabelle 4.4 geht für die expiratorische Resistance aller drei Frequenzen der Trend einer Abnahme hervor. Es wurde zwar ein signifikanter Einfluss des Untersuchungszeitpunktes dokumentiert, ein statistisch signifikanter Einfluss der Verringerung der expiratorischen Resistance zur Zunahme der Körpermasse konnte mittels linearer Regressionsanalyse aber nicht nachgewiesen werden. Durch die Bivariate Korrelation nach Pearson wurde dies bestätigt.

ERGEBNISSE

4.5.2 Respiratorische Reactance (X)

4.5.2.1 Inspiratorische Reactance (X_{in})

Die bei den Frequenzen von fünf und zehn Hertz erfassten Daten der inspiratorischen Reactance unterlagen der Normalverteilung. Als logarithmiert normalverteilt erwiesen sich die Daten von X_{in} , die bei drei Hertz ermittelt worden sind.

Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes verminderte sich die inspiratorische Reactance bei drei und bei zehn Hertz ohne statistische Signifikanz. Der t-Test bei gepaarten Stichproben ergab für die bei fünf Hertz gemessene X_{in} eine statistisch signifikante Abnahme von der zweiten zur zehnten Untersuchungswoche. Die Mittelwerte der bei drei Hertz (A), fünf Hertz (B) und zehn Hertz (C) erfassten inspiratorischen Reactance sind in Abbildung 4.16 dargestellt. Aus der Abbildung geht hervor, dass vor allem bei einer Frequenz von drei Hertz die Standardabweichungen der inspiratorischen Reactance während des Untersuchungszeitraumes in ihrem Ausmaß deutlich variierten.

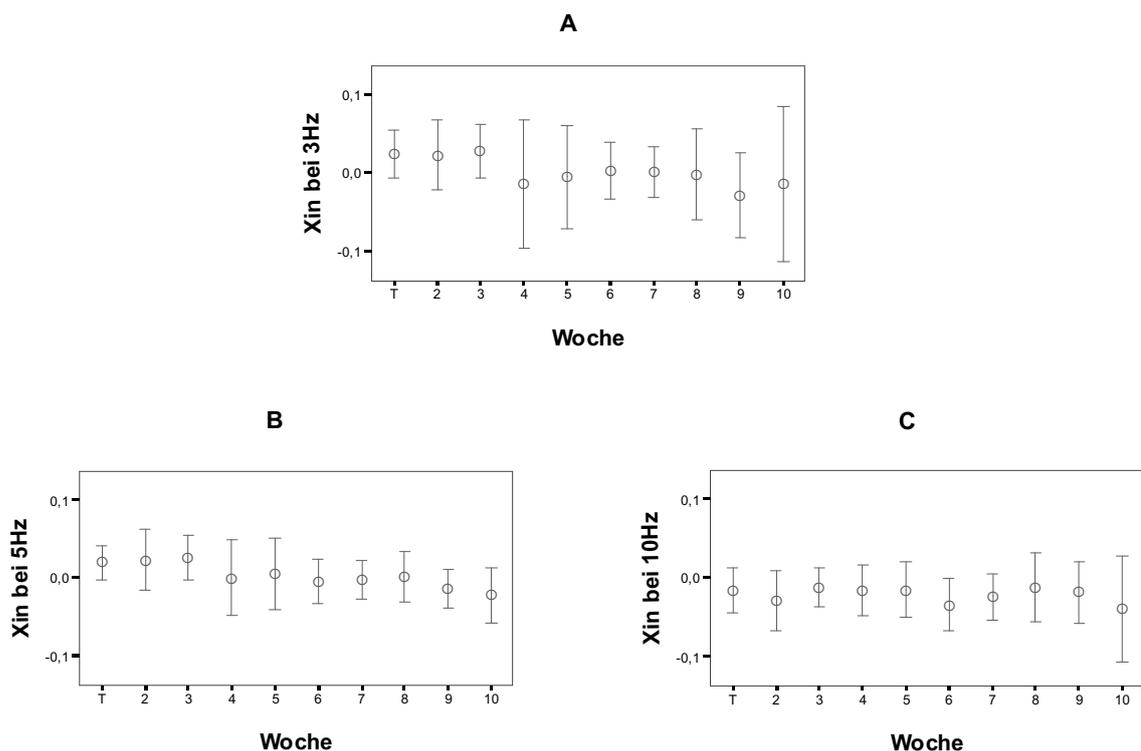


Abbildung 4.16: Mittelwerte der inspiratorischen Reactance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen

A: X_{in} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s)

B: X_{in} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s)

C: X_{in} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)

ERGEBNISSE

4.5.2.1.1 Regressionsgleichungen

Aus der linearen Regressionsanalyse gingen folgende Gleichungen hervor:

$$X_{in} \text{ (3 Hz) in kPa/(l/s)} = - 0,566 - 0,005 u + 0,003 v + 0 w - 0,001 x + 0 y + 0,001 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,032)
	v = Alter (a)	(p = 0,501)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,585)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,664)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,706)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,250)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,244	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,06 = 6 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

$$X_{in} \text{ (5 Hz) in kPa/(l/s)} = - 0,076 - 0,006 u + 0,001 v + 0 w - 0,001 x + 0 y + 9,91 \cdot 10^{-5} z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p < 0,001)
	v = Alter (a)	(p = 0,761)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,258)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,307)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,467)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,713)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,374	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,140 = 14 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

$$X_{in} \text{ (10 Hz) in kPa/(l/s)} = 0,456 + 4,55 \cdot 10^{-5} u + 0,001 v - 0,001 w - 0,001 x - 0,001 y + 0 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,976)
	v = Alter (a)	(p = 0,783)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,013)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,378)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,166)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,266)
Linearer Korrelationskoeffizient:	r = 0,249	
Bestimmtheitsmaß:	R ² = 0,062 = 6,21 %	
Anzahl der Tiere:	n = 18	

4.5.2.1.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte weder für die bei drei Hertz, noch für die bei fünf oder zehn Hertz ermittelte inspiratorische Reactance ein signifikanter Einfluss von den Klimafaktoren Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck dokumentiert werden.

4.5.2.1.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Die Einflüsse von Alter und Körpermasse wurden genauer untersucht, da die statistische Überprüfung der Daten der inspiratorischen Reactance (bei drei, fünf und zehn Hertz) mit der univariaten Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren ergab.

Abhängigkeiten vom Alter

Mittels linearer Regressionsanalyse konnte weder bei drei, noch bei fünf oder zehn Hertz ein signifikanter Einfluss des Alters auf die inspiratorische Reactance des respiratorischen Systems nachgewiesen werden.

Abhängigkeiten von der Körpermasse

Bei den Frequenzen von drei und fünf Hertz konnte durch die Anwendung der linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Einfluss der Körpermasse auf die inspiratorische Reactance ermittelt werden. Für X_{in} bei zehn Hertz ergab sich ein statistisch signifikanter Einfluss. Der negative Zusammenhang zwischen der Körpermasse und der inspiratorischen Reactance bei zehn Hertz konnte durch die Bivariate Korrelation nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,207 belegt werden.

4.5.2.1.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Die univariate Varianzanalyse zeigte hinsichtlich der inspiratorischen Reactance des respiratorischen Systems nur bei einer Frequenz von fünf Hertz einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten. Damit bestätigte die univariate Varianzanalyse das oben dargestellte Ergebnis des t-Tests bei gepaarten Stichproben, bei dem die bei drei und zehn Hertz erfasste X_{in} im Untersuchungsverlauf ohne signifikante Variation verlief.

Bei der Überprüfung einer möglichen Beziehung zwischen der inspiratorischen Reactance und der Zunahme der Körpermasse der Tiere ergab die lineare Regressionsanalyse bei

ERGEBNISSE

allen drei Frequenzen keinen statistisch signifikanten Einfluss. Auch die Bivariate Korrelation nach Pearson bestätigte keinen nachweisbaren signifikanten Zusammenhang.

4.5.2.2 Expiratorische Reactance (X_{ex})

Die bei drei, fünf und zehn Hertz ermittelten Daten der expiratorischen Reactance waren normalverteilt. Bei allen drei Frequenzen verminderte sich die expiratorische Reactance ab der zweiten Untersuchungswoche. Der t-Test bei gepaarten Stichproben belegte die statistische Signifikanz auf einem Niveau von $\alpha = 0,01$ mit $p = 0,003$ für drei, $p = 0,006$ für fünf und $p = 0,001$ für zehn Hertz. Abbildung 4.17 zeigt die Mittelwerte der bei drei Hertz (A), fünf Hertz (B) und zehn Hertz (C) erfassten expiratorischen Reactance. In dieser Abbildung wird mit zunehmender Frequenz eine Zunahme der Standardabweichungen von 0,013 kPa/(l/s) bei einer Frequenz von drei Hertz auf das Doppelte (0,030 kPa/(l/s) bei zehn Hertz) deutlich.

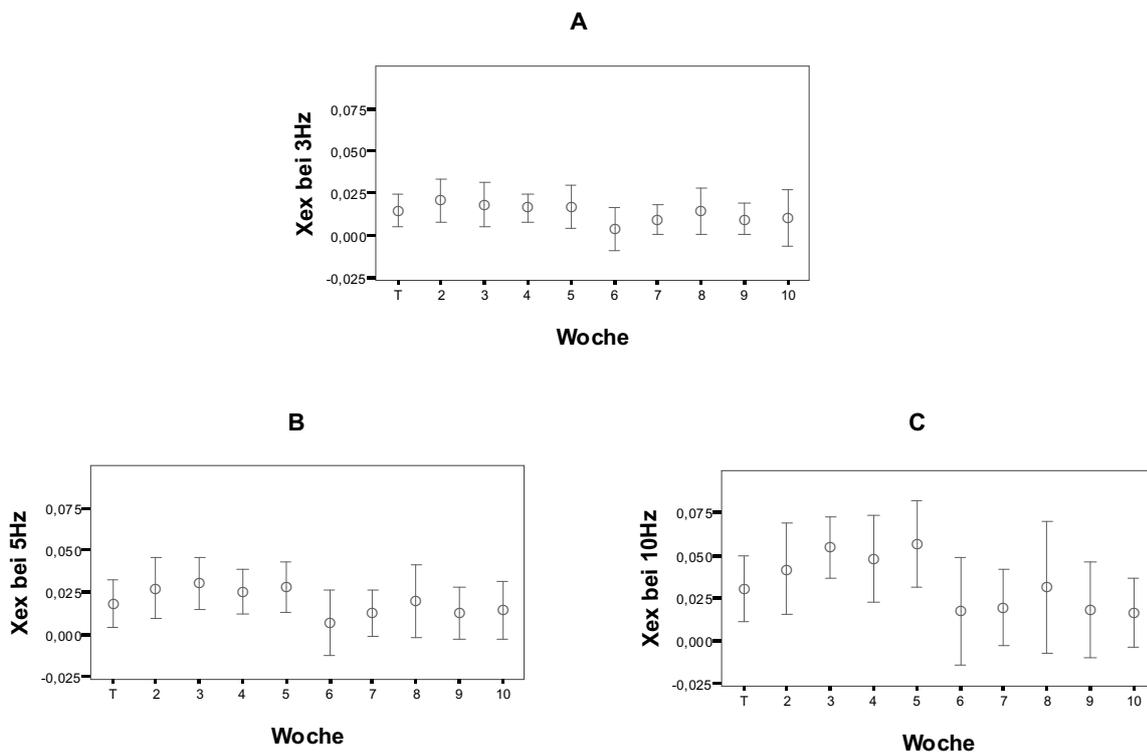


Abbildung 4.17: Mittelwerte der expiratorischen Reactance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen

A: X_{ex} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s)

B: X_{ex} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s)

C: X_{ex} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)

ERGEBNISSE

4.5.2.2.1 Regressionsgleichungen

Die lineare Regressionsanalyse erbrachte folgende Gleichungen:

$$X_{\text{ex}} (3 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = 0,155 - 0,002 u + 0,001 v + 0 w + 0 x - 2,83 \cdot 10^{-5} y + 0 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p = 0,001)
	v = Alter (a)	(p = 0,435)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,025)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,536)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,836)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,098)

Linearer Korrelationskoeffizient: r = 0,348

Bestimmtheitsmaß: R² = 0,121 = 12,1 %

Anzahl der Tiere: n = 18

$$X_{\text{ex}} (5 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = 0,145 - 0,003 u + 0,002 v + 0,001 w + 0 x + 1,36 \cdot 10^{-5} y + 0 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p < 0,001)
	v = Alter (a)	(p = 0,115)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,005)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,414)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,941)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,207)

Linearer Korrelationskoeffizient: r = 0,419

Bestimmtheitsmaß: R² = 0,175 = 17,5 %

Anzahl der Tiere: n = 18

$$X_{\text{ex}} (10 \text{ Hz}) \text{ in kPa/(l/s)} = 0,222 - 0,006 u + 0,005 v + 0,001 w + 0,001 x - 7,92 \cdot 10^{-5} y + 0 z$$

mit	u = Zeitpunkt (Woche)	(p < 0,001)
	v = Alter (a)	(p = 0,020)
	w = Körpermasse (kg)	(p = 0,061)
	x = Lufttemperatur (°C)	(p = 0,318)
	y = Luftfeuchte (%)	(p = 0,792)
	z = Luftdruck (kPa)	(p = 0,300)

Linearer Korrelationskoeffizient: r = 0,481

Bestimmtheitsmaß: R² = 0,231 = 23,1 %

Anzahl der Tiere: n = 18

ERGEBNISSE

4.5.2.2.2 Abhängigkeiten vom Klima (äußere Variabilitätsursachen)

Die lineare Regressionsanalyse ergab für die expiratorische Reactance weder bei einer Frequenz von drei, noch bei denen von fünf oder zehn Hertz einen signifikanten Einfluss von Lufttemperatur, Luftfeuchte oder Luftdruck.

4.5.2.2.3 Interindividuelle Variabilitätsursachen

Mittels univariater Varianzanalyse konnte für die expiratorische Reactance bei allen Frequenzen (drei, fünf und zehn Hertz) statistisch signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Tieren nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurden die Einflüsse von Alter und Körpermasse im Speziellen untersucht.

Abhängigkeiten vom Alter

Einen statistisch signifikanten Einfluss des Alters auf die expiratorische Reactance erbrachte die lineare Regressionsanalyse bei der Frequenz von zehn Hertz. Die Bivariate Korrelation nach Pearson zeigte ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang (Korrelationskoeffizient: 0,193). Für die bei drei und bei fünf Hertz ermittelten Daten von X_{ex} konnte statistisch kein Einfluss des Alters nachgewiesen werden.

Abhängigkeiten von der Körpermasse

Bei den Frequenzen von drei und fünf Hertz ergab die lineare Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss der Körpermasse auf die expiratorische Reactance. Dieses Ergebnis konnte aber durch die Bivariate Korrelation nach Pearson nicht bestätigt werden. Die Körpermasse der Schafe zeigte für die bei zehn Hertz erfasste X_{ex} statistisch keinen Einfluss auf die expiratorische Reactance des respiratorischen Systems.

4.5.2.2.4 Intraindividuelle Variabilitätsursachen

Abhängigkeiten von der Gravidität

Durch die Anwendung der univariaten Varianzanalyse konnten für die bei drei, fünf und zehn Hertz ermittelten Daten der expiratorischen Reactance signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten dokumentiert werden. Tabelle 4.5 spiegelt die absoluten Differenzen der Körpermasse aller Tiere sowie der expiratorischen Reactance bei drei, fünf und zehn Hertz über neun Untersuchungswochen wider.

ERGEBNISSE

Tabelle 4.5: Absolute Differenzen von Körpermasse und expiratorischer Reactance über neun Wochen

Tier-Nr.	Differenz zwischen 2. und 10. Untersuchungswoche			
	Δ KM in kg	ΔX_{ex} bei 3 Hz in kPa/(l/s)	ΔX_{ex} bei 5 Hz in kPa/(l/s)	ΔX_{ex} bei 10 Hz in kPa/(l/s)
1	11,3	-0,007	-0,007	-0,007
2	7,5	0	-0,016	-0,063
3	4,4	-0,014	-0,02	-0,033
4	8,6	-0,04	-0,033	-0,033
5	7,1	0,017	0,04	0,053
6	7,0	-0,01	-0,01	-0,017
7	7,3	-0,017	-0,027	-0,04
8	6,0	0	-0,007	-0,027
9	9,4	0	0,003	-0,004
12	10,1	-0,017	-0,037	-0,06
13	7,8	-0,017	-0,014	-0,04
14	7,8	0,007	0,003	0
15	8,2	-0,017	-0,026	-0,046
16	2,0	-0,017	-0,02	-0,04
17	6,7	-0,016	-0,02	-0,03
18	10,4	-0,007	0	-0,01
19	6,8	-0,01	-0,02	-0,026
20	12,2	-0,016	-0,023	-0,044
\bar{x}	7,8	-0,010	-0,013	-0,026
s	2,4	0,012	0,018	0,027

Erläuterungen zu Tabelle 4.5: \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung; Δ = Differenz
 X_{ex} = expiratorische Reactance; KM = Körpermasse

Aus Tabelle 4.5 kann für die bei allen drei Frequenzen gemessene expiratorische Reactance der Trend einer Verminderung abgeleitet werden. Durch die lineare Regressionsanalyse wurde zwar ein signifikanter Einfluss des Untersuchungszeitpunktes aufgezeigt, ein statistisch signifikanter Einfluss der Verringerung der expiratorischen Reactance mit der Zunahme der Körpermasse konnte mittels linearer Regressionsanalyse aber nicht nachgewiesen werden. Mit der Bivariaten Korrelation nach Pearson wurde dies bestätigt.

ERGEBNISSE

4.6 Cortisolkonzentration

4.6.1 Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten

Die Konzentration von Cortisol im venösen Blut der Schafe unterlag der Normalverteilung.

Das im Stall entnommene Blut unterschied sich hinsichtlich der Cortisolkonzentrationen in allen drei Untersuchungswochen nicht signifikant von dem im Lungenfunktionslabor vor Beginn der Untersuchungen entnommenen Blut. Nach Beendigung der Lungenfunktionsuntersuchungen stiegen die Cortisolwerte auf etwa das 28-fache in der dritten beziehungsweise das 13-fache in der achten und neunten Untersuchungswoche signifikant an (Abbildung 4.18), was mit Hilfe des t-Tests bei gepaarten Stichproben statistisch belegt werden konnte. Die Daten unterlagen zu allen Zeitpunkten hohen Standardabweichungen. Tabelle 4.6 zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisolkonzentrationen aller Schafe im Stall, vor der Messung und nach der Messung in allen drei Untersuchungswochen.

Tabelle 4.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisolkonzentrationen in nmol/ml

	Woche 3			Woche 8			Woche 9		
	Stall	vor	nach	Stall	vor	nach	Stall	vor	nach
\bar{x}	3,3	3,4	93,9	4,7	5,6	65,1	4,6	3,6	64,7
s	4,67	4,99	40,3	3,66	5,8	36,48	5,05	3,83	42,04

Erläuterungen zu Tabelle 4.6: \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung;

Stall = im Stall;

vor = im Lungenfunktionslabor vor Untersuchungsbeginn;

nach = im Lungenfunktionslabor nach Beendigung der Untersuchungen

ERGEBNISSE

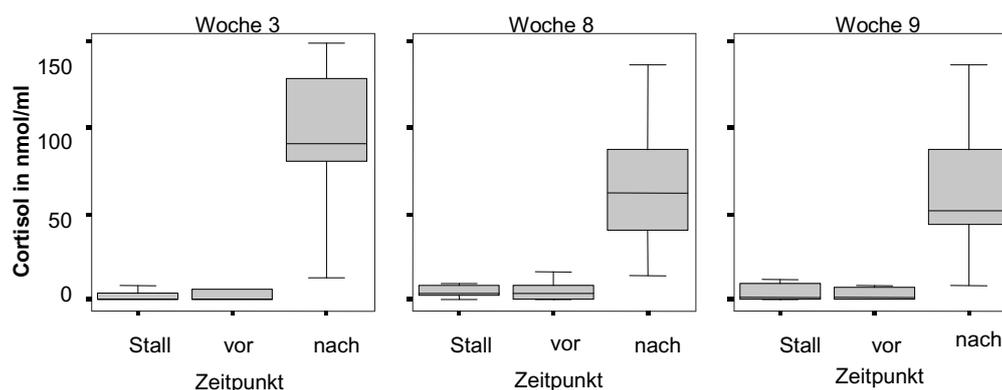


Abbildung 4.18: Mittelwerte der Konzentrationen von Cortisol im Blut aller Schafe

Erläuterungen zu Abbildung 4.18: n = 11;

Stall = im Stall;

vor = im Lungenfunktionslabor vor Untersuchungsbeginn;

nach = im Lungenfunktionslabor nach Beendigung der Untersuchungen

4.6.2 Cortisolkonzentrationen im Untersuchungsverlauf

Weder die Cortisolkonzentrationen des im Stall entnommenen Blutes noch die des vor Beginn der Lungenfunktionsuntersuchung entnommenen Blutes wiesen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungswochen auf. Demzufolge verhielten sich die Differenzen der entsprechenden Cortisolkonzentrationen nahezu konstant (Abbildung 4.19; A).

Die Cortisolkonzentrationen nach Beendigung der Untersuchungen nahmen von der dritten zur neunten Untersuchungswoche um etwa 31% ab (Abbildung 4.19; B). Die dazugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 4.7 aufgelistet.

Mit Hilfe des t-Tests bei gepaarten Stichproben konnte ein signifikanter Unterschied der Cortisolkonzentrationsänderungen von ‚vor der Lungenfunktionsuntersuchung‘ zu ‚nach der Lungenfunktionsuntersuchung‘ der dritten gegenüber denen der achten und neunten Woche bestätigt werden. Der Anstieg der Cortisolkonzentrationen zu Beginn des Untersuchungszeitraumes war demnach signifikant höher als der zum Ende der Untersuchungen.

ERGEBNISSE

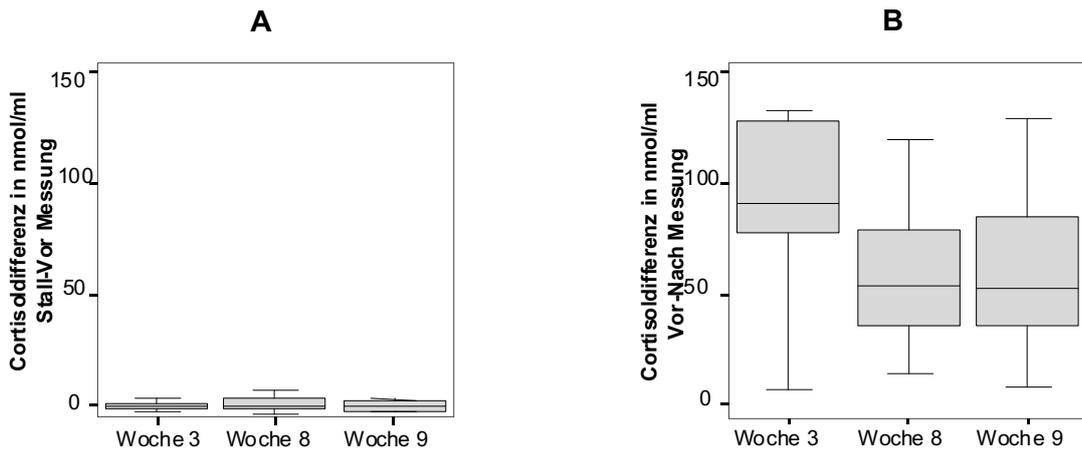


Abbildung 4.19: Mittelwerte der Änderungen der Cortisolkonzentrationen zwischen den einzelnen Zeitpunkten (n = 11)

A: Differenzen der Cortisolkonzentrationen von ‚im Stall‘ zu ‚vor der Lungenfunktionsmessung‘

B: Differenzen der Cortisolkonzentrationen von ‚vor der Lungenfunktionsmessung‘ zu ‚nach der Lungenfunktionsmessung‘

Tabelle 4.7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Änderungen der Cortisolkonzentrationen zwischen den einzelnen Zeitpunkten in nmol/ml

	Differenz Stall- vor Messung			Differenz vor- nach Messung		
	Woche 3	Woche 8	Woche 9	Woche 3	Woche 8	Woche 9
\bar{x}	0,1	0,8	-1,0	90,5	59,5	61,2
s	1,97	3,43	4,15	39,88	33,28	40,51

Erläuterungen zu Tabelle 4.7: \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

5 Diskussion

Die zentrale Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit bildete die Überprüfung der Variabilität und Reproduzierbarkeit der unter Einsatz von IOS und einer Rebreathing-Methode an klinisch gesunden Schafen erhobenen Lungenfunktionsparameter. Dazu wurde die interindividuelle Variabilität der Messwerte der intraindividuellen gegenübergestellt. Da die in der vorliegenden Studie untersuchten Tiere sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Trächtigkeit befanden, galt es außerdem, graviditätsbedingte Variationen der verschiedenen Parameter zu benennen und zu erläutern. Weitere Ziele bestanden in der Klärung der Hypothese, dass die lungenfunktionsdiagnostische Untersuchung mit nichtinvasiven Methoden aus der Humanmedizin keine bemerkenswerte Stressbelastung für die Schafe darstellt sowie die Kontrolle eines eventuellen Klimaeinflusses auf die ermittelten Daten.

5.1 Lungenfunktionsparameter

Wie im Abschnitt 3.4.7 dieser Arbeit beschrieben, wurde die erste Untersuchungswoche als Trainings- und Eingewöhnungszeit für die Schafe deklariert. In der Trainingswoche wurden alle Tiere geschoren, so dass die zu diesem Zeitpunkt erfassten Daten der Körpermasse im Mittel um etwa 5 kg gegenüber dem tatsächlichen Studienbeginn erhöht waren. Demzufolge gingen die Ergebnisse der ersten Untersuchung je Tier nicht in die Auswertung der einzelnen Parameter ein. Im Abschnitt 5.4 finden sie jedoch bei der Diskussion zur Gewöhnung der Schafe an die Untersuchungsbedingungen Berücksichtigung.

5.1.1 Klinische Daten

Eine wichtige Voraussetzung dieser Studie stellte die klinische Unauffälligkeit der Schafe über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg dar. Bei keinem der Tiere waren Anzeichen eines möglichen pathologischen Geschehens wie Durchfall, Husten, Augen- oder Nasenausfluss zu beobachten. Auch die Rektaltemperatur aller Schafe zeigte im Untersuchungsverlauf keine Abweichungen vom physiologischen Normbereich.

Die Ergebnisse der wöchentlich durchgeführten Ermittlungen der Körpermasse der Tiere präsentierten eine stete Zunahme derselben von der zweiten bis zur zehnten Untersuchungswoche. Die statistisch signifikante Zunahme an Körpermasse basiert hauptsächlich auf der physiologischen Tatsache der fortschreitenden Trächtigkeit. Mögliche

DISKUSSION

zusätzliche Einflussparameter stellen eine höhere Energiedichte des Futters, bessere Futterqualität sowie ein Mehrangebot an Futter im Vergleich zum Heimatbetrieb dar. Da der Ernährungszustand der Tiere jedoch bereits zu Beginn der Untersuchungen als gut einzustufen war und ihre Fütterung artgerecht erfolgte, wird die Gravidität als Hauptursache für die Zunahme der Körpermasse gesehen. Wie aus Tabelle 4.2 (Abschnitt Ergebnisse) ersichtlich wird, zeigt das Ausmaß der Zunahme eine starke interindividuelle Variation. Ein möglicher Einflussfaktor, der nicht genau evaluiert werden konnte, da die Tiere bei der Ultraschalluntersuchung zwar mehrheitlich Einlingsträchtigkeiten aufwiesen, aber Kenntnisse über die Anzahl der in der Friedrich-Schiller-Universität tatsächlich entwickelten Früchte fehlen, ist die Mehrlingsträchtigkeit. Daher ist sie hypothetisch als ein möglicher Einfluss auf alle Kenngrößen, die in Bezug zur Körpermasse, bzw. zur metabolischen Körpermasse gesetzt werden, anzusehen.

Jeder lungenfunktionsdiagnostisch erfasste Parameter wurde hinsichtlich einer eventuellen Altersabhängigkeit überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden lediglich in Bezug auf die angestrebte Vollständigkeit der Einflüsse verschiedener Variablen auf den jeweiligen Parameter betrachtet. Die Tiere dieser Studie waren zwischen zwei und fünf Jahren alt. Damit lagen sie vollständig in dem Altersabschnitt, bei dem wachstumsbedingte Lungenveränderungen abgeschlossen sind und Alterungsprozesse des respiratorischen Systems noch nicht eingesetzt haben. Um eine tatsächlich vorliegende Wechselwirkung des Alters mit verschiedenen Lungenfunktionsparametern statistisch zu belegen, wären spezifischere Untersuchungen mit einer umfangreicheren Stichprobe sowie eine breiter gefächerte Altersspannweite vonnöten. Eine solche Studie könnte sich der gegenwärtigen Arbeit anschließen und die vorliegenden Resultate als Tendenzen vergleichend berücksichtigen.

5.1.2 Kenngrößen der Ventilation

Methodische Variabilität

Die Kenngrößen der Ventilation wurden mittels Pneumotachographie zum einen am Rebreathingmessplatz im Zuge der Ermittlung der Funktionellen Residualkapazität und des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid und zum anderen im Rahmen der impulsoszilloresistometrischen Messvorgänge erfasst und zur vergleichenden Beurteilung einander gegenübergestellt.

Als allgemeingültiges Resultat kann eine stabilere Reproduzierbarkeit der Daten, die durch das Impuls-Oszilloresistometrie-System generiert wurden, formuliert werden. Die am Rebreathingmessplatz erfassten Ergebnisse unterlagen einer höheren methodisch

DISKUSSION

bedingten Streuung. In diesem Zusammenhang müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Eine wichtige Einflussgröße stellen sicher die technischen Voraussetzungen dar. Während bei der impulsoszilloresistometrischen Untersuchung eine Messung in der Regel innerhalb von 30 Sekunden abgeschlossen war, betrug die Zeitdauer der Messung am Rebreathingmessplatz durch die Ermittlung der Lungenfunktionsparameter nach Rückatmung aus einem Atembeutel zwei bis vier Minuten länger. Außerdem beinhaltete dieser Messplatz Schläuche für den Rückatembeutel und damit verbunden zusätzlichen Gerätetraum, der überwunden werden musste. Durch diese beiden Effekte wurde die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von methodischen Variationen bis hin zu eventuellen Artefakten vermutlich erhöht, welche die stärkere Streuung der Messergebnisse bedingt haben könnten. Einen weiteren Einflussfaktor bildete sicherlich der Ablauf der Lungenfunktionsuntersuchungen. Im Verlauf der bei allen Tieren an allen Untersuchungstagen identischen Abfolge der Messungen, fand die Untersuchung am Rebreathingmessplatz stets nach denen am impulsoszilloresistometrischen Messplatz statt. Dies war unumgänglich, da der Test unter Verwendung von Fremdgasen zu einer Beeinflussung des Atmungsmusters hätte führen können, was wiederum die gemessenen Kenngrößen der Atmungsmechanik beeinflussen würde. Der Messplatzwechsel bedeutete wahrscheinlich eine milde Belastung für die Tiere. Die zur Bestimmung der funktionellen Residualkapazität und des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid verwendeten Testgase, wurden möglicherweise individuell verschieden gut toleriert. Da sich die leichte Erregbarkeit von Schafen oft in ihrer Atmungsfrequenz niederschlägt und in Form von Tachypnoe äußert (Zipfel *et al.*, 1987), hat diese anscheinend das Atemmuster und somit die hier untersuchten Ventilationskenngrößen beeinflusst.

Bei der Ermittlung der Atmungsfrequenz zeigte sich die Differenz der an beiden Messplätzen mittels Pneumotachographie (je ein Pneumotachograph nach LILLY mit einem Siebwiderstand von 36 Pa/(l/s)) gemessenen Parameter am deutlichsten. Generell lag f_{R-IO} deutlich unter der am Rebreathingmessplatz erfassten Atmungsfrequenz. Eine mögliche Begründung dafür liegt in der angewendeten Methodik. Am Rebreathingmessplatz kam zur Ermittlung von FRC und T_{LCO} das Testgas Kohlenmonoxid zum Einsatz, welches in die Sauerstoffatmung eingreift. Die dadurch erhöhte Kohlenmonoxidkonzentration im Blut führte unter Umständen zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und verursachte so über die Anregung von peripheren Chemorezeptoren einen Anstieg der Atmungsfrequenz zum Ausgleich der Sauerstoffschuld. Auf diese Weise induzierte die Rebreathing-Technik eine höhere Atmungsfrequenz. Diese Tatsache wurde

DISKUSSION

höchstwahrscheinlich durch die bereits oben erwähnte Tachypnoe als Ausdruck der Erregung der Tiere (Zipfel *et al.*, 1987) potenziert.

Im Vergleich beider Messsysteme wiesen die am Rebreathingmessplatz erfassten Daten der Atemfrequenz eine erheblich höhere Streuung im Gegensatz zu denen vom Impulsoszilloresistometriemessplatz auf. Diese Tatsache unterstützt die Gegebenheit der offensichtlich überlegenen Stabilität der impulsoszilloresistometrischen Messungen. Auch die biologischen und methodischen Streuungen spiegeln sich hier wider. Hinsichtlich der ermittelten Atemzugvolumina offenbarte die Gegenüberstellung der beiden Messsysteme keine Differenzen. Jedoch waren bei den am Rebreathingmessplatz gemessenen Atemzugvolumina eindeutig größere Streuungen zu verzeichnen, was höchstwahrscheinlich wiederum auf stabilere, reproduzierbarere Messungen am IOS-Messplatz zurückzuführen ist. Die an diesem Messplatz erfassten Atemminutenvolumina lagen deutlich unter denen vom Rebreathingmessplatz, was eindeutig der entsprechend geringeren Atemfrequenz zuzuschreiben ist. Eine auch hier nachweisbare erheblich höhere Streuung der am Rebreathingmessplatz ermittelten Daten bestätigt die oben aufgeführte Begründung der größeren Stabilität der mit Hilfe der Impulsoszilloresistometrie gemessenen Ergebnisse.

Anhand der eben beschriebenen Beobachtungen wird die überlegene Reproduzierbarkeit der am Impulsoszilloresistometriemessplatz erfassten Daten deutlich. Folglich können in erster Linie aus diesen Daten physiologische Zusammenhänge abgeleitet werden. Dementsprechend wird die biologische Variabilität auf der Grundlage der IOS-basierten Ventilationsdaten diskutiert.

Biologische Variabilität

Im Verlauf der Untersuchungen wurden ein signifikanter Anstieg der Atemfrequenz sowie eine signifikante Reduktion des Atemzugvolumens verzeichnet. Diese Veränderungen im Atemmuster sind sicherlich als ein Hinweis auf eine graviditätsbedingte Einschränkung der Volumenverhältnisse im Thorax zu werten. Das sich während den Untersuchungswochen höchstwahrscheinlich durch raumfordernde Prozesse der Trächtigkeit verminderte Atemzugvolumen wurde von den Schafen offensichtlich durch einen Anstieg in der Atemfrequenz kompensiert. Als Konsequenz dieser Entwicklungen ergaben sich keine Veränderungen der Atemminutenvolumina, die das Produkt aus Atemfrequenz und Atemzugvolumen darstellen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich eine Altersabhängigkeit der ventilatorischen Parameter Atemfrequenz und Atemzugvolumen. Je älter die untersuchten Schafe

DISKUSSION

waren, desto geringer war ihre Atmungsfrequenz und desto höher fiel das Atemzugvolumen aus. Der Bezug dieses Atemmusters zum Alter der Tiere bleibt allerdings unklar. Physiologischerweise müsste anlässlich zunehmender Steifheit und abfallender Dehnbarkeit des Lungengewebes, wie es bei anderen Tierarten der Fall ist (Mauderly und Hahn, 1982), eine erhöhte Atmungsfrequenz bei geringerem Atemzugvolumen resultieren. Dem entgegengesetzt ist die Tatsache, dass selbst bei dem ältesten Tier dieser Studie mit fünf Jahren noch keine alterungsbedingten Lungenveränderungen zu erwarten waren. Eine Altersabhängigkeit des Atemminutenvolumens ließ sich bei der Auswertung der Ergebnisse nicht feststellen. Diese Beobachtung erscheint logisch, wenn die Existenz des Atemminutenvolumens als zusammengesetzte Größe betrachtet wird. Ein vermindertes Atemzugvolumen kann von Tieren jeder Altersklasse mit Hilfe einer frequenteren Atmung ausgeglichen werden.

Eine positive Korrelation bestand zwischen der Körpermasse und den ventilatorischen Parametern Atmungsfrequenz und Atemminutenvolumen der Schafe. Eine Erklärung dafür stellt der vermehrte Sauerstoffbedarf bei Tieren mit höherer Körpermasse dar. Der zusätzliche Sauerstoffbedarf wird über ein gesteigertes Atemminutenvolumen gedeckt, welches im vorliegenden Fall über eine Erhöhung der Atmungsfrequenz zustande kommt. In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Wechselbeziehung des Atemzugvolumens mit der Körpermasse der Schafe festgestellt werden. Diese Beobachtung weicht von Erkenntnissen früherer Untersuchungen anderer Autoren ab, die das Atemzugvolumen positiv mit der Körpermasse korreliert fanden (Zipfel *et al.*, 1987) und ihre Daten der Atemzugvolumina demzufolge pro Kilogramm Körpermasse aufführten (Hemingway und Hemingway, 1966). Da vermutlich zusätzliche Beziehungen zwischen den Lungenvolumina und anderen Körpermerkmalen wie Körperoberfläche, Körperlänge, Lebensalter, Energieumsatz, Rumpflänge, Brustumfang und Thoraxvolumen bestehen, und um eine spätere Vergleichsmöglichkeit zwischen Schafen verschiedener Rassen, Altersstufen und Gewichtsklassen zu schaffen, bezogen Ganter *et al.* (1997) ihre Ergebnisse der Atemzugvolumina auf die metabolische Körpermasse der Tiere. Trotz der augenscheinlichen Differenzen ist eine Standardisierung der Daten durch einen Bezug zur Körpermasse sicherlich aus den von Ganter *et al.* (1997) genannten Gründen sinnvoll. Allerdings erscheint ein eventueller Einfluss des Energieumsatzes auf das Atemzugvolumen als Multiplikationsfaktor des Atemminutenvolumens nur in geringem Umfang vorhanden zu sein, so dass die Angabe pro Kilogramm, wie sie von Zipfel *et al.* (1987) und Hemingway und Hemingway (1966) gewählt wurde, als durchaus ausreichend betrachtet wird. Im Gegensatz zum Atemzugvolumen zeigten die Daten des

DISKUSSION

Atemminutenvolumens signifikante Korrelationen zur Körpermasse wie auch zur metabolischen Körpermasse. Dieses Resultat unterstützt die These, dass das Atemminutenvolumen nicht nur der Körpermasse, sondern auch dem Energieumsatz gegenübersteht. Aufgrund dieser Tatsache und den oben dargestellten Überlegungen von Ganter *et al.* (1997) wird hinsichtlich des Atemminutenvolumens die Angabe bezogen auf die metabolische Körpermasse empfohlen.

Die von verschiedenen Autoren im Laufe der Zeit veröffentlichten Daten bezüglich ventilatorischer Kenngrößen unterliegen einer weiten Streuung. Für den Vergleich der vorliegenden Daten mit denen des Schrifttums wurde das Mittel der in der zweiten Untersuchungswoche erhobenen Daten aller Schafe erfasst. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die Schafe noch in einem frühen Stadium der Trächtigkeit, sodass der Einfluss der Gravidität auf die Messungen gering war. Die Spannweite der publizierten Atmungsfrequenzen reicht von 20 Atemzügen pro Minute (Hemingway und Hemingway, 1966), bis hin zu 74,4 Atemzügen pro Minute (Amoroso *et al.*, 1964) bei adulten Tieren. Die in dieser Studie gemessenen Atmungsfrequenzen sind mit einer gemittelten Atmungsfrequenz von $30 \pm 6,2$ Atemzügen pro Minute somit vergleichbar gering. Mit Ergebnissen von 273 ± 72 ml (Abraham *et al.*, 1981), bis zu 960 ± 280 ml (Ganter *et al.*, 1997), weisen die in der Literatur aufgeführten Atemzugvolumina eine umfassende Spannweite auf, wobei sich das in der vorliegenden Arbeit gemessene mittlere Atemzugvolumen von $800,8 \pm 141,8$ ml (zweite Untersuchungswoche) im oberen Bereich an die von Ganter *et al.* (1997) publizierten Daten annähert. Bedingt durch dieses relativ große Atemzugvolumen, ergaben sich in der vorliegenden Arbeit mit $23,7 \pm 4,6$ l/min zum zweiten Untersuchungszeitpunkt vergleichsweise hohe Atemminutenvolumina. Die Abweichung zu den von Ganter *et al.* (1997) veröffentlichten Ergebnissen, erklären sich in erster Linie durch die doppelt so hohe Atmungsfrequenz ihrer Tiere. Das von Dueck *et al.* (1984) gemessene Atemminutenvolumen von 6,8 l/min bei einer Frequenz von 28 Atemzügen pro Minute ist sicherlich mit der Messung in Seitenlage und der damit verbundenen Einengung des Thoraxraumes zu begründen.

Stahl (1967) publizierte Normierungsgleichungen verschiedener respiratorischer Variablen auf der Grundlage von allometrischen Beziehungen. Nach seinem Ansatz müssten die Tiere der vorliegenden Arbeit bei einem mittleren Gewicht von 73,4 kg zum zweiten Untersuchungszeitpunkt eine erwartete Frequenz von 17,5 Atemzügen pro Minute aufweisen. Mit der gemessenen Frequenz liegen sie um 58 % über selbiger. Bei der Einordnung der gegenwärtig erfassten Atemzugvolumina nach Stahls (1967) allometrischen Beziehungen konnte mit durchschnittlich 800,8 ml eine grobe Übereinstimmung mit dem

DISKUSSION

prognostizierten Atemzugvolumen von 670,5 ml festgestellt werden. Die in der vorliegenden Arbeit erfassten Atemminutenvolumina überstiegen den Erwartungswert von 11,8 l/min allerdings um etwa das Doppelte. Dieser Beobachtung liegt sicherlich der Einfluss der ebenfalls über dem zu erwartenden Wert liegende Atmungsfrequenz zugrunde. Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Diskrepanz liegt darin, dass die Ruheatmungsfrequenz bei Rindern, Schafen und Ziegen die für ihre Körpermasse zu erwartenden Werte generell, teilweise um mehr als das Doppelte, übersteigt (Mortola und Lanthier, 2005). Die Hypothese, die Überschreitung beruhe auf der Kohlendioxidproduktion während der Fermentation und hohe Atmungsfrequenzen stellten somit ein generelles Phänomen von Wiederkäuern dar, konnten Mortola und Lanthier (2005) bei ihren Untersuchungen nicht bestätigen. Vielmehr folgerten sie, dass die auffallend hohen Atmungsfrequenzen höchstwahrscheinlich in der Dehnungsvorlast, die der Pansen auf den Respirationsapparat ausübt, begründet sind. Diese Vermutung aufgreifend, stellt eine Gravidität mit ihren raumfordernden Prozessen eine noch größere Dehnungsbelastung auf den Atmungsapparat dar. Demzufolge lassen sich die hohen Atmungsfrequenzen der vorliegenden Studie zumindest anteilig als graviditätsbedingt erklären.

In den Überlegungen bezüglich der Atmungsfrequenz darf der bei Schafen sehr ausgeprägte Nutzungsgrad des respiratorischen Systems zur Thermoregulation nicht vernachlässigt werden. Hecker (1983) beschrieb zwei unterschiedliche Stadien des Hechelns für eine Verdampfungskühlung zur Regulierung des Wärmehaushaltes. Bei moderater Temperaturerhöhung wechselten sich Phasen des Hechelns mit Atmungsfrequenzen von bis zu 150 bis 180 Atemzügen pro Minute und einem geringen Atemzugvolumen von etwa 50 ml mit Phasen von physiologischer Atmung ab. Bis auf eine einzige Ausnahme in der Trainingswoche, zu welchem Zeitpunkt die Tiere noch nicht geschoren waren, traten Frequenzen in dieser Höhe in den vorliegenden Untersuchungen niemals auf. Wenn Schafe einer größeren Wärmebelastung ausgesetzt waren, wurde eine zweite Variante des Hechelns beobachtet. Bei dieser war das Maul geöffnet und die Atmung erfolgte langsamer und tiefer (Hecker, 1983). Ein solches Verhalten war den Schafen in dieser Studie angesichts der Atmungsmaske während der Lungenfunktionsuntersuchungen nicht möglich und konnte auch bei keinem der Versuchstiere beobachtet werden. Infolgedessen kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegenden Daten der Atmungsfrequenz nicht durch thermoregulative Vorgänge beeinträchtigt waren, zumal das Stallklima durch eine Lüftungsanlage nur innerhalb enger Grenzen variierte.

DISKUSSION

Sauerstoffaufnahme

Über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg zeigten die bezüglich der Sauerstoffaufnahme ermittelten absoluten wie die auf die metabolische Körpermasse der Schafe bezogenen Daten keine signifikante Veränderung. Die entsprechenden Streuungen hingegen wiesen eine klare Reduktion auf, was sicherlich als Zeichen der Gewöhnung der Tiere an die Prozedur der $V'O_2$ -Messung gewertet werden kann.

Die Ergebnisse lieferten keinen Hinweis auf eine eventuelle Altersabhängigkeit des Parameters. Eine positive Korrelation der Sauerstoffaufnahme mit der Körpermasse der Tiere bestätigte aber eine in diesem Zusammenhang bestehende Beziehung. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass der Sauerstoffbedarf zur Versorgung des Organismus steigt, je mehr Körpermasse ein Tier aufweist. Als Folge ergibt sich eine erhöhte Sauerstoffaufnahme bei schwereren Tieren. Der Einfluss der Gravidität wird eingehend in Abschnitt 5.2 diskutiert.

Der Sauerstoffverbrauch eines Tieres ist ein von verschiedenen Einflüssen geprägter Parameter. Die aus diesem hervorgehende Sauerstoffaufnahme unterliegt demzufolge ebenso mehreren Einflussgrößen, wie beispielweise der zu erbringenden Stoffwechsellistung, der Art des Futters, der Länge der Nahrungskarenz vor den Untersuchungen, der Lage und Position des Schafes bei den Messungen (Graham *et al.*, 1959) und den vorherrschenden Umgebungstemperaturen. Im Gegensatz zum Menschen scheint das Schaf die Menge an Sauerstoff, die es aus der Inspirationsluft aufnimmt, in Abhängigkeit der klimatischen Umgebungsbedingungen innerhalb eines breiten Bereiches variieren zu können (Joyce und Blaxter, 1964). Auf der Grundlage dieser Aussage lässt sich die Spannbreite der in der verfügbaren Literatur gefundenen Angaben, die von $V'O_2 = 221$ ml/min (Hemingway und Hemingway, 1966) bis zu $V'O_2 = 407 \pm 83$ ml/min (Zipfel *et al.*, 1987) reicht, erklären. Die in dieser Studie erfasste mittlere Sauerstoffaufnahme lag mit $423,03 \pm 96,95$ ml/min über diesem Bereich. Verantwortlich dafür könnte ein erhöhter Sauerstoffbedarf während der Gravidität der Tiere sein. Die Gegenüberstellung der in der vorliegenden Arbeit erfassten, mittleren Sauerstoffaufnahme von $423,03 \pm 96,95$ ml/min mit dem zu erwartenden Voraussagewert (Stahl, 1967) von $303,75$ ml/min zeigte eine Abweichung um mehr als 100 ml/min, ein Umstand der wiederum vermutlich durch die multiplen Einflussgrößen bedingt ist, die in Stahls Voraussageformel keine Berücksichtigung fanden. Unter Beachtung dieser Abhängigkeiten lässt sich folgern, dass Absolutwerte der Sauerstoffaufnahme keinen Vergleich verschiedener Studien erlauben, sondern dass dafür eine entsprechende Bezugsbasis benötigt wird. Im Hinblick auf die positive Korrelation des Parameters, sowohl mit der Körpermasse als auch mit der

DISKUSSION

metabolischen Körpermasse der Tiere, erscheint der Bezug der ermittelten Daten auf die metabolische Körpermasse angemessen. Da diese Angabe den Energieumsatz berücksichtigt, ist sie auch physiologisch am besten zu begründen.

Spezifische Ventilation

Die Spezifische Ventilation ist der einheitslose Quotient aus Atemminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme ($V_{\min}/V'O_2$) und gibt die Menge Sauerstoff an, die zur Versorgung des Gewebes mit einem Milliliter Sauerstoff, ventiliert werden muss. Da sowohl das Atemminutenvolumen als auch die Sauerstoffaufnahme im Untersuchungsverlauf keine Veränderungen aufwiesen, war die Beständigkeit der Spezifischen Ventilation über den Untersuchungszeitraum hinweg prognostizierbar. Die Untersuchung des Parameters ergab weder bezüglich des Alters noch der Körpermasse Hinweise auf eine entsprechende Abhängigkeit der Spezifischen Ventilation. Aus diesem Grund eignet sich der Parameter als Bezugsgröße, die unter physiologischen Bedingungen wenig variabel ist und demzufolge krankheitsbedingte Auslenkungen besser zu erkennen erlaubt. Der Einsatz der Spezifischen Ventilation als eine solche Bezugsgröße sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

5.1.3 Funktionelle Residualkapazität

Die Funktionelle Residualkapazität setzt sich aus dem expiratorischen Reservevolumen und dem Residualvolumen zusammen. Zur Lungenfunktionsdiagnostik wird sie bei Tieren, bei denen eine forcierte maximale Expiration nicht möglich ist, oft stellvertretend für das Residualvolumen bestimmt. Dieses vergrößert sich bei pathologischen Prozessen wie obstruktiv bedingten Überblähungen. Da das expiratorische Reservevolumen eine konstante Größe darstellt, kann bei erhöhter Funktioneller Residualkapazität auf ein vergrößertes Residualvolumen geschlossen werden.

Im Verlauf der Untersuchungen der vorliegenden Studie reduzierte sich der Parameter leicht, wobei nur die auf die Körpermasse und die auf die metabolische Körpermasse bezogenen Daten eine statistische Signifikanz der Verringerung aufwiesen. Eine mögliche Erklärung dieser Dezimierung der Funktionellen Residualkapazität bietet die fortschreitende Gravidität der Schafe. Die raumfordernden Prozesse nehmen gerade im Verlauf der späten Trächtigkeit zu und verkleinern über eine Zwerchfelldehnung den intrathorakalen Raum. Die damit verbundene Verringerung des Lungenvolumens spiegelt sich in der abnehmenden Funktionellen Residualkapazität wider (Shnider, 1980). Im Gegensatz zum Menschen, bei

DISKUSSION

dem eine Abhängigkeit der Funktionellen Residualkapazität vom Alter bekannt ist (Ulmer *et al.*, 1991), konnte in dieser Arbeit eine solche für das Schaf nicht nachgewiesen werden. Durch die Analyse der Ergebnisse konnte aber eine signifikante positive Korrelation der absoluten Funktionellen Residualkapazität mit der Körpermasse bestätigt werden. Demzufolge haben schwerere Tiere höhere FRC-Werte. Diese Beobachtung muss nicht im Gegensatz zu der graviditätsbedingten Reduktion des Parameters stehen. Wenn sich die positive Korrelation eher auf die unterschiedliche Körpermasse der verschiedenen Tiere zu einem bestimmten Zeitpunkt bezieht, können trächtigkeitsbedingte Zunahmen vernachlässigt werden. Auf diesem Weg wird ein positiver Zusammenhang von Körpermasse und FRC sichtbar, wie er auch in anderen Studien gefunden wurde (Hoffman *et al.*, 2005). Da die Funktionelle Residualkapazität im Allgemeinen eher von den anatomischen Gegebenheiten als vom metabolischen Umsatz eines Tieres geprägt wird, wie auch durch Untersuchungen an Kälbern bestätigt ist, ist neben der Betrachtung der absoluten Werte der Funktionellen Residualkapazität der Bezug zur Körpermasse zu empfehlen (Kneucker, 2009). Für einen Vergleich mit bisher veröffentlichten Angaben zur Funktionellen Residualkapazität wurden die in der zweiten Untersuchungswoche erfassten Daten aller Schafe gemittelt, um einen späteren Einfluss der Gravidität möglichst gering zu halten. Mit einem Mittelwert von 3,6 l übersteigt der hier erfasste FRC-Wert bisher publizierte Daten teilweise um mehr als das Doppelte (0,99 l gemessen von Bégin *et al.*, 1982). Als erklärende Begründung können sicherlich die voneinander abweichenden Konditionen der Messbedingungen angegeben werden. Des Weiteren wiesen die Tiere der vorliegenden Studie im Mittel eine fast doppelt so hohe Körpermasse im Vergleich zu den von Bégin *et al.* (1982) untersuchten Schafen auf. Die oben beschriebene positive Korrelation zugrunde legend, besitzen Schafe von geringerer Körpermasse auch eine verminderte Funktionelle Residualkapazität. Die größte Ähnlichkeit zeigten die Daten mit denen, die Bedenice *et al.* (2004) publizierten (FRC = $2,95 \pm 0,51$ l). Die eben aufgeführten Gegenüberstellungen zeigen sehr deutlich, dass einheitliche Bezugsgrößen von höchster Wichtigkeit sind und exakte Vergleiche überhaupt erst gestatten. Die Berechnung der Funktionellen Residualkapazität nach Stahl (1967) ergab eine relativ gute Übereinstimmung mit den Daten der gegenwärtigen Arbeit, welche die Prognose von 3,1 l nur knapp überschritten.

5.1.4 Diffusion

Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid

Die Analyse der Resultate des mittels Rebreathingmethode erfassten Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid zeigte, dass dieser zwar sowohl in seinen Absolutwerten als auch auf die metabolische Körpermasse bezogen einer starken interindividuellen Streuung unterlag, sich aber über den Untersuchungszeitraum hinweg innerhalb eines Tieres konstant verhielt und somit intraindividuell eine sehr gute Reproduzierbarkeit erzielte. Daraus lässt sich das Vorhandensein einer adäquaten Gasaustauschkapazität zu jedem Zeitpunkt des Untersuchungsvorhabens ableiten. Die signifikant negative Korrelation mit dem Alter kann auch beim erwachsenen Menschen und bei anderen Tierarten beobachtet werden (Aquilaniu *et al.*, 2008; Mauderly und Hahn, 1982). Sie wird wahrscheinlich vor allem durch eine mit dem Alterungsprozess der Lunge einhergehende Reduktion der Gasaustauschfläche determiniert. Im Hinblick auf Abhängigkeiten des Diffusionsparameters von der Körpermasse der Tiere konnten keine Hinweise auf ein solches Verhältnis ausgemacht werden. Der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid wird hauptsächlich durch den aktuellen Energieumsatz und dem daraus resultierenden Sauerstoffbedarf des Organismus beeinflusst. Aus diesem Grund wird zur Interpretation dieses Parameters der Bezug zum metabolischen Körpergewicht empfohlen. Die Gegenüberstellung der gegenwärtigen Daten mit denen einer anderen Studie zeigte eine starke Diskrepanz, die wahrscheinlich damit zu begründen ist, dass die Untersuchung der Tiere zum einen unter Allgemeinanästhesie und zum anderen mit einem abweichenden Messverfahren (Single-Breath-Methode) durchgeführt wurde (Collie *et al.*, 1993). Diese Tatsache verdeutlicht erneut die immense Wichtigkeit gleicher oder ähnlicher Untersuchungsmethoden als Basis für eine Vergleichbarkeit der ermittelten Lungenfunktionskenngößen.

Da der Gasaustausch mehreren Einflüssen unterliegt, sollte er in zukünftigen Studien nicht allein durch den Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid beschrieben werden. Beispielsweise ist die Bestimmung des Alveolarvolumens mittels Kapnovolumetrie möglich. Das Verhältnis von T_{LCO} zum Alveolarvolumen ergibt den Krogh-Faktor ($K_{CO} = T_{LCO} / V_A$), der zur Beurteilung des Gasaustauschs herangezogen werden kann (Collie *et al.*, 1993; Hughes und Pride, 2001). Außerdem bietet die Überprüfung der Blutgase, vor allem des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, die Möglichkeit, den Gasaustausch von der Blutseite aus zu kontrollieren und diese Resultate denen der untersuchten Lungenfunktionsparameter gegenüberzustellen.

5.1.5 Atmungsmechanik

5.1.5.1 Respiratorische Resistance

Für die generelle Beurteilung der respiratorischen Resistance wurde die folgende Richtlinie zugrundegelegt: Befindet sich die respiratorische Resistance bei einer Frequenz von fünf Hertz innerhalb einer Standardabweichung von $\pm 1,64$ des erwarteten Wertes, so kann die gemessene Resistance als innerhalb eines normalen Grenzbereiches liegend erachtet werden (Smith *et al.*, 2005). Da dies bei den vorliegenden Daten durchgehend der Fall war, können die Strömungswiderstände als physiologisch interpretiert werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Resultate des klinisch unauffälligen Erscheinungsbildes der Tiere über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg. Dennoch wiesen sowohl die inspiratorische als auch die expiratorische Resistance im Verlauf der Untersuchungen eine statistisch signifikante Reduktion auf. Diese Verminderung der respiratorischen Resistance vollzog sich bei allen drei Frequenzen (drei, fünf und zehn Hertz). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass die respiratorische Resistance nicht nur die Widerstände der zentralen und peripheren Luftwege wiedergibt, sondern auch solche des Lungengewebes und der Thoraxwand (Smith *et al.*, 2005). Ein eventueller Erklärungsansatz für eine verminderte Resistance wären graviditätsbedingte Veränderungen sympathischer und/oder parasympathischer Genese, so dass über eine Querschnittserweiterung der luftführenden Wege die optimale Versorgung von Muttertier und Fetus mit Sauerstoff gewährleistet wird. Der Strömungswiderstand unterliegt physiologischerweise einer Steuerung durch das vegetative Nervensystem. Sympathische Anteile des vegetativen Nervensystems bewirken über die Aktivierung der β -2 Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur deren Erschlaffung und somit eine Erweiterung der luftleitenden Atemwege. Als Konsequenz weitgestellter Luftleitungsbahnen würden sich reduzierte Strömungswiderstände ergeben, die wiederum in einer Verminderung der impulsoszilloresistometrisch erfassten respiratorischen Resistance mit fortschreitender Gravidität zum Ausdruck kämen (Shnider, 1980). Entsprechende Untersuchungen an Schafen konnten in der Literatur trotz sorgfältiger Recherche nicht gefunden werden, weiterführende Untersuchungen wären jedoch sicher aufschlussreich. Einen weiteren bedeutenden Einflusspunkt auf die gemessene respiratorische Resistance stellen die tagesrhythmischen Schwankungen des vegetativen Tonus dar. Sie müssen bei der Beurteilung der Messergebnisse resistiver Strömungswiderstände stets Berücksichtigung finden, konnten im vorliegenden Fall allerdings vernachlässigt werden, da die Ermittlung der

DISKUSSION

respiratorischen Resistance an jedem Untersuchungstag zur gleichen Tageszeit durchgeführt wurde.

Ein Vergleich mit den im Schrifttum aufgeführten bisher ermittelten Daten bezüglich resistiver Eigenschaften des respiratorischen Systems von Schafen lässt sich mit den hier ermittelten Daten nur partiell realisieren. Die von Wanner *et al.* (1979), Ahmed *et al.* (1980), Abraham *et al.* (1981), Bégin *et al.* (1982), Hutchison *et al.* (1982), Bossé *et al.* (1987) und Bedenice *et al.* (2004) gemessene Resistance der Lunge wird auch als totale pulmonale Resistance (R_L) bezeichnet. Sie unterscheidet sich von der in den eigenen Untersuchungen gemessenen respiratorischen Resistance (R_{rs}) dadurch, dass sie nur die Widerstände der zentralen und peripheren Atemwege sowie die des Lungengewebes umfasst. Lediglich die mittels Occlusions-Methode erfasste Occlusions-Resistance (R_{occ}) berücksichtigt, wie auch die respiratorische Resistance, zusätzlich die Widerstände der Thoraxwand (Reinhold, 2001). Mit einer gemittelten respiratorischen Resistance von $0,32 \pm 0,06$ kPa/(l/s) liegt der in der gegenwärtigen Studie ermittelte Wert nur geringfügig über der von Ganter *et al.* (1997) erfassten Occlusionsresistance. Wie aus Tabelle 5.1 entnommen werden kann, überschreiten beide Werte die in der zur Verfügung stehenden Literatur beschriebenen Daten der pulmonalen Resistance (R_L). Der auf Grundlage allometrischer Beziehungen zu erwartende Wert für den Atemwegwiderstand (R_{aw} , Stahl, 1967) wird sowohl vom Resultat der eigenen Untersuchungen ($R_{rs} = 0,32 \pm 0,06$ kPa/(l/s)) als auch vom mittels Verschluss-Methode gemessenen Ergebnis ($R_{occ} = \text{ca. } 0,26 \pm 0,06$ kPa/(l/s), Ganter *et al.*, 1997) um mehr als das Doppelte überschritten. Diese Beobachtung erscheint unter Einbeziehung des zusätzlichen Widerstands der totalen respiratorischen Resistance gegenüber der totalen pulmonalen Resistance einleuchtend. Nichtsdestotrotz beruht die Diskrepanz der respiratorischen und der occlusiven Resistance zu den veröffentlichten Daten der pulmonalen Resistance wahrscheinlich vielmehr auf abweichenden Untersuchungsbedingungen und -methoden der verschiedenen Studien, da die Widerstände der Thoraxwand von sehr geringem Ausmaß sind (Smith *et al.*, 2005). Dementsprechend stellt sich erneut die Problematik der Vergleichbarkeit von in verschiedenen Studien ermittelten lungenfunktionsdiagnostischen Daten. Je nach Messmethode der Resistance wird eine differierende Anzahl von Strukturen des respiratorischen Systems berücksichtigt, so dass heterogene Voraussetzungen exakte Gegenüberstellungen des betreffenden Lungenfunktionsparameters beeinträchtigen.

DISKUSSION

Tabelle 5.1 Messmethoden und Publikationsbeispiele ausgewählter Resistance-Arten

Resistance-Art	Messverfahren	Beispiel
pulmonale Resistance (R_L)	Ösophagusdruck-Methode	$0,09 \pm 0,01$ kPa/(l/s) (Abraham <i>et al.</i> , 1980)
Occlusions-Resistance (R_{occ})	Verschlussdruck-Methode	$0,26 \pm 0,06$ kPa/(l/s) (Ganter <i>et al.</i> , 1997)
respiratorische Resistance (R_{rs})	forcierte Oszillationstechnik (FOT)	$0,32 \pm 0,06$ kPa/(l/s) (vorliegende Studie)

5.1.5.2 Respiratorische Reactance

Die Auswertung der Daten bezüglich der respiratorischen Reactance zeigte eine signifikante Reduktion selbiger im Verlauf der Untersuchungen auf. Bei der Beurteilung dieser Entwicklung sollte jedoch der Fakt, dass sich der Parameter der respiratorischen Reactance in zwei Komponenten gliedert, Berücksichtigung finden. Die respiratorische Reactance setzt sich aus den Trägheitskräften der Luftsäule in den luftführenden Atemwegen (Inertance) sowie den elastischen Eigenschaften der Lungenperipherie (kapazitive Widerstände) zusammen. Die mit den kapazitiven Widerständen assoziierte Komponente der respiratorischen Reactance befindet sich im negativen Anteil und tritt meist bei niedrigen Frequenzen auf (Smith *et al.*, 2005). Die rein induktiven Widerstände liegen stets im positiven Anteil der respiratorischen Reactance. Da kapazitive und inertierte Widerstände nie getrennt, sondern immer als Summe in die Reactance eingehen, ergibt sich im Frequenzverlauf ein theoretischer Reactancewert, der im negativen Bereich beginnt und mit steigender Frequenz positiv wird (Reinhold, 1997d). Die in der vorliegenden Arbeit erfassten Daten der respiratorischen Reactance verminderten sich zwar im Untersuchungsverlauf, in die Auswertung gingen jedoch alle ermittelten Daten und nicht nur solche des negativen Anteils ein. Dies muss bei der Interpretation berücksichtigt werden. Auch bei den niedrigen Frequenzen von drei und fünf Hertz wurden überwiegend positive Reactancewerte erfasst. Eine mögliche Ursache dafür könnte in einem durch die Atmungsmaske verursachten kapazitivem Kurzschluss (Shunt) liegen, der die Reactancewerte beeinflusst (Reinhold *et al.*, 1998d). Die Messung überwiegend positiver Reactancewerte schränkt die Interpretationsmöglichkeiten der kapazitiven Widerstände

DISKUSSION

stark ein. Aus diesem Grund ist es nur begrenzt möglich, eine logische Schlussfolgerung aus den Veränderungen der respiratorischen Reactance dieser Studie zu ziehen. Nach dem Messprinzip der Impulsoszilloresistometrie breiten sich Schwingungen des Testsignals umso weiter in das distale respiratorische System aus, je niedriger deren Frequenz ist (Reinhold, 1997d). Veränderte Bedingungen in den peripheren Lungenbereichen müssten sich demzufolge in erster Linie bei den Frequenzen von drei und fünf Hertz widerspiegeln. Wurden nur die negativen Daten der inspiratorischen Reactance bei drei und fünf Hertz betrachtet, so konnte die Tendenz einer Reduktion beobachtet werden. Eine Signifikanz dieser Verminderung konnte allerdings statistisch nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Begründung für die Reduktion könnte in der Gravidität der Tiere und den damit einhergehenden verminderten Platzverhältnissen im Thorax liegen. Die kapazitive respiratorische Reactance bei niedrigen Frequenzen zeigt die Fähigkeit des Respirationstrakts an, die vorrangig in der Lungenperipherie angesiedelte kapazitive Energie während der inspiratorischen Dehnung zu speichern und diese während der passiven Expiration wieder abzugeben (Reinhold, 2001). Bei fortschreitender Trächtigkeit könnte es durch raumfordernde Prozesse im Bauchraum zu einer Vorwölbung des Zwerchfells in den Thoraxbereich kommen, so dass die Platzverhältnisse für das Respiratorische System eingeschränkt sind. In diesem Zusammenhang könnte der Druck vom Bauchraum primär das distale Lungengewebe betreffen, so dass periphere Atemwege durch äußere Druckeinwirkung verschlossen werden. Durch dieses sogenannte ‚closing‘ vermindert sich das Lungenvolumen und mit ihm der negative Part der respiratorischen Reactance (Smith, persönliche Mitteilung). Eine Volumenabhängigkeit der die Dehnbarkeitseigenschaften beschreibenden Kenngrößen der Atmungsmechanik ist bekannt und wurde ebenso bei anderen Tierarten beobachtet. Im Falle eines reduzierten Lungenvolumens wurden verminderte Messwerte für Compliance und/oder Reactance ermittelt (Wegner *et al.*, 1984; Lutchen und Jackson, 1990).

Eine direkte Gegenüberstellung von den Daten der respiratorischen Reactance mit denen der von anderen Autoren ermittelten Compliance ist jedoch nicht möglich, da der Parameter der respiratorischen Kapazität keinesfalls mit der Compliance gleichgesetzt werden kann (Smith *et al.*, 2005). Da weiterhin lediglich die negativen Anteile der Reactance bei den Frequenzen drei und fünf Hertz die kapazitiven Widerstände ausdrücken, die Messresultate dieser Frequenzen dagegen nicht durchweg negativer Art waren, war eine generelle Beurteilung nur unter Vorbehalt realisierbar. Demzufolge eignet sich auch dieser Parameter eher für intraindividuelle Verlaufsuntersuchungen als für interindividuelle Gruppenvergleiche.

5.2 Einfluss der Gravidität auf die untersuchten Lungenfunktionsparameter

Da es sich bei den untersuchten Tieren der vorliegenden Studie um tragende Schafe handelte, lautete eine Aufgabenstellung: Überprüfung des Vorhandenseins eines Einflusses der Gravidität auf die erfassten Lungenfunktionsparameter. Dazu wurde zum einen der Verlauf der gemessenen Kenngrößen im Untersuchungszeitraum betrachtet und zum anderen die wöchentliche Zunahme berechnet und den statistischen Analysen zugrundegelegt. Wie bereits in Abschnitt 5.1.1 erwähnt, wiesen die interindividuellen Zunahmen der Körpermasse aufgrund eventuell vorliegender Unterschiede in der Anzahl der Früchte eine starke Variabilität auf, so dass in dieser Arbeit lediglich der Zustand der Gravidität an sich berücksichtigt wurde, nicht jedoch das individuelle Ausmaß der trächtigkeitsbedingten Veränderungen.

Im Hinblick auf die Veränderung ventilatorischer Parameter wurde im Verlauf der Untersuchungen ein signifikanter Anstieg der Atmungsfrequenz bei gleichzeitiger Reduktion des Atemzugvolumens verzeichnet. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Untersuchungen, wo ein Anstieg des Atemzugvolumens bei konstanter Atmungsfrequenz (Cissik *et al.*, 1991) und damit ein erhöhtes Atemminutenvolumen (Shnider, 1980) beschrieben wurde. Legt man den hier gewählten Erklärungsansatz der mit fortschreitender Gravidität einhergehenden Einschränkung von Volumenverhältnissen im Thorax zugrunde, lässt sich die Verminderung des Atemzugvolumens und die zur Aufrechterhaltung des Atemminutenvolumens damit verbundene Erhöhung der Atmungsfrequenz jedoch erklären. Ein mögliches Argument für die Konstanz des in der vorliegenden Studie erfassten Atemminutenvolumens stellt der gleichbleibende Sauerstoffverbrauch der Tiere über den Untersuchungszeitraum hinweg dar. Während der Trächtigkeit unterliegen mehrere Stoffwechselprozesse einer Veränderung, was sich unter anderem in einem erhöhten Sauerstoffverbrauch widerspiegelt (Vannucchi *et al.*, 2006). Physiologischerweise müsste folglich im Verlauf einer Gravidität der Sauerstoffverbrauch um etwa 20 % ansteigen (Shnider, 1980). Dieser allgemein bekannte Mehrbedarf an Sauerstoff, der über die Erhöhung des Atemminutenvolumens zu decken wäre, wurde in der gegenwärtigen Arbeit nicht beobachtet. Die Resultate deuten vielmehr darauf hin, dass die Schafe während der Trächtigkeit keinen gesteigerten Sauerstoffbedarf aufwiesen und somit eine Erhöhung des Atemminutenvolumens unnötig wäre. Die Ursache eines fehlenden Anstiegs im Sauerstoffverbrauch könnte im Studiendesign liegen. Die Tiere wurden lediglich im tragenden Zustand untersucht, es lagen keine Angaben über die Sauerstoffaufnahme vor oder während der Frühträchtigkeit vor.

DISKUSSION

Aus diesem Grund können auf der Basis der gegenwärtigen Untersuchungen keine definierten Aussagen getroffen werden.

Die Verminderung der Funktionellen Residualkapazität hingegen kann sicherlich als graviditätsbedingte Veränderung aufgefasst werden. In der Humanmedizin wird ebenfalls ein solches Phänomen aufgrund der Vorwölbung des Zwerchfells und abdominaler Organe in den Brustraum beschrieben (Shnider, 1980). Die fehlende statistische Signifikanz des Zusammenhanges von der Abnahme der Funktionellen Residualkapazität zur Zunahme der Körpermasse der Schafe kann in der großen Streuung oder auch im zu klein gewählten Stichprobenumfang begründet sein. Demzufolge muss bei fortlaufender Gravidität zwar mit einer zunehmenden Verringerung von FRC gerechnet werden, das quantitative Ausmaß jedoch ist individuell so variabel, dass keine ‚Normwerte‘ ableitbar sind, die auf andere Tiere übertragbar wären.

Weiterhin konnten im Verlauf des Untersuchungszeitraums signifikante Veränderungen der atmungsmechanischen Parameter nachgewiesen werden. Die respiratorische Resistance wies eine Reduktion auf, die durch die Trächtigkeit bedingt sein könnte. Eine denkbare Ursache könnten Veränderungen hormoneller Genese darstellen, die über eine Senkung des Bronchialmuskeltonus zu einer Erweiterung der luftleitenden Atemwege führen, wie es im humanmedizinischen Bereich der Fall ist (Shnider, 1980). Auch die Daten der respiratorischen Reactance reduzierten sich während der zehn Untersuchungswochen. Im Hinblick auf die Tatsache, dass die Reactancewerte einigen methodischen Einflüssen unterliegen (Kapitel 5.1.5.2), soll eine Interpretation behutsam erfolgen. Durch graviditätsbedingte Druckeinwirkung vom Bauchraum könnten periphere Atemwege komprimiert werden („closing“), so dass die damit verbundene Volumenabnahme zur Verminderung der Reactance führt (Smith, persönliche Mitteilung).

Da die lungenfunktionsdiagnostischen Ergebnisse der vorliegenden Studie bezogen auf die gesamte Zeitdauer der Trächtigkeit lediglich die eines Zeitfensters darstellen, können aus ihnen auch nur Tendenzen abgeleitet werden. Um definierte Aussagen über die Veränderungen der Lungenfunktion in Abhängigkeit der Gravidität zu erhalten, müssten gezielte Untersuchungen mit Basisdaten vor der Trächtigkeit und Kontrollen über den Graviditätsverlauf hinweg durchgeführt werden.

5.3 Einfluss des Klimas auf die untersuchten Lungenfunktionsparameter

Die Nutzung des Respirationstraktes zur Thermoregulation beeinträchtigt vor allem ventilatorische Kenngrößen der Lungenfunktion (Abschnitt 2.3). Eine Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand in der Prüfung, inwieweit die klimatischen Umgebungsbedingungen in Form von Lufttemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck eine Variation der lungenfunktionsdiagnostisch ermittelten Daten bewirken. Die Basis dieser Untersuchungen bildeten die entsprechenden Klimadaten des Deutschen Wetterdienstes für den Untersuchungszeitraum.

Keiner der untersuchten Parameter wies einen statistisch nachweisbaren Zusammenhang mit den ausgewählten Klimakenngrößen auf. Dementsprechend besteht keinerlei Beziehung zwischen den im Lungenfunktionslabor erfassten Respirationsparametern und dem Außenklima. Dass in der vorliegenden Studie keine Abhängigkeiten der Ventilation von den klimatischen Bedingungen beobachtet wurden, begründet sich sicherlich im Studiendesign. Vor jeder durchgeführten Messung wurden Lufttemperatur, Barometerdruck und relative Luftfeuchte im Lungenfunktionslabor elektronisch ermittelt. Die bei den Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse wurden von der Software automatisch auf die Laborbedingungen korrigiert. Die klimatischen Untersuchungen hingegen basieren auf Klimadaten vom Deutschen Wetterdienst und somit auf dem Außenklima und nicht den Laborbedingungen. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurden die Schafe im Stall gehalten und für die Lungenfunktionsuntersuchungen in ein daran angeschlossenes Lungenfunktionslabor verbracht. Auf diese Weise waren sie von den klimatischen Außenbedingungen weitgehend abgeschnitten. Das Stallklima variierte aufgrund einer Lüftungsanlage lediglich in engen Grenzen, so dass Schwankungen des Außenklimas sicher weniger Einfluss hatten als in nichtklimatisierten Räumen. Auch regelmäßiges Lüften in beiden Räumlichkeiten stellte keinen Klimaausgleich mit der Außenwelt her. Folglich war das gegenwärtige Studiendesign für die Erfassung des Klimaeinflusses auf Lungenfunktionsparameter nur bedingt geeignet. Für eine solche Überprüfung müssten grundsätzliche Voraussetzungen beachtet werden. Die lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen müssten, je nach Haltungsart der Versuchstiere entweder innerhalb einer Klimakammer oder im Freien stattfinden. Klimakammern besitzen den Vorteil, dass sämtliche klimatischen Bedingungen konkret vorgegeben werden können, während die exakte Erfassung aller Klimaeinflüsse im Freien schwer zu gewährleisten ist. Außerdem wären zusätzlich zu den Untersuchungsobjekten auch die Messgeräte verschiedenen Klimaeinflüssen ausgesetzt. Als Kompromiss wäre ein Lungenfunktionslabor mit klimatischen Außenbedingungen denkbar, so dass die empfindlichen Apparaturen

DISKUSSION

ausreichend geschützt und die zu untersuchenden Tiere dem vorherrschenden Klima entsprechend exponiert sind. Zu beachten ist in jedem Fall der Grad der Bewollung der Schafe, da nicht nur die Vlieslänge, sondern auch der Zeitpunkt der Schur von Bedeutung ist (Heldt, 1958).

Als Fazit aus diesen Resultaten lässt sich im Hinblick auf die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit die sehr gute Effektivität der automatischen Korrektur der erhaltenen Messergebnisse auf die Umgebungsbedingungen aufzeigen, so dass die Anwendung der genutzten Untersuchungsmethoden reproduzierbare Ergebnisse ohne den störenden Einfluss klimatischer Faktoren erwarten lässt. Dies wiederum begründet die Notwendigkeit, Lungenfunktionsuntersuchungen in klimatisierten Räumen durchzuführen, um untereinander vergleichbare Daten zu erhalten.

5.4 Stressbelastung der lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit bildete die Klärung, inwieweit die lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen eine Stresssituation für Schafe darstellten. Diese Fragestellung wurde mit Hilfe von Cortisolkonzentrationen im venösen Blut beantwortet. Über den gesamten Untersuchungszeitraum verteilt, fanden zu drei verschiedenen Zeitpunkten Bestimmungen der endogenen Cortisolkonzentrationen im venösen Blut statt, in der 3., in der 8. und in der 9. Untersuchungswoche.

Die Auswertung der Ergebnisse bezüglich der Cortisolkonzentrationen zeigte, dass der Transport der Schafe aus dem Stall in das Lungenfunktionslabor nicht zu einem signifikanten Anstieg der Cortisolkonzentrationen im Blut führte und demnach keinen Stressfaktor für die Schafe darstellte. Deutlich sichtbar war allerdings ein signifikanter Anstieg der Cortisolkonzentrationen nach Beendigung der Lungenfunktionsmessungen. Folglich bedeuten auch die mit den nichtinvasiven Methoden aus der Humanmedizin durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchungen zumindest initial eine Stressbelastung für die Schafe. Die im Verlauf der Zeit stattfindende Gewöhnung der Tiere an die Untersuchungsbedingungen konnte mit einem zu Beginn des Untersuchungszeitraumes signifikant höheren Anstieg der Cortisolkonzentrationen als zum Ende der Untersuchungen bestätigt werden. Diese Beobachtung liefert einen eindeutigen Hinweis auf einen Trainingseffekt der Schafe in Bezug auf die durchgeführten lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen.

DISKUSSION

Die Betrachtung des Cortisolspiegels im peripheren Blut ist sicherlich für eine vollständige Untersuchung im Hinblick auf die Stresssituation der Tiere nicht ausreichend. Offensichtliche Reaktionen wie die Beschleunigung der Herzfrequenz und die durch eine Kontraktion der Milz hervorgerufene Erhöhung des Hämatokrits fanden in den vorliegenden Untersuchungen keine Berücksichtigung. Allerdings dokumentierte Hecker (1983), dass Veränderungen im Hormonspiegel wie dem von Cortison gute Anhaltspunkte für Stress liefern. Bis bei einer akuten Stresssituation von einem Schaf der maximale Cortisolspiegel im Blut zu finden ist, können etwa 30-40 Minuten und mehr vergehen (Espiner *et al.*, 1972; Kilgour und DeLangen, 1970). Da die durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchungen in etwa eben eine solche Zeitspanne erforderten, und die Blutentnahmen zur Cortisolkonzentrationsbestimmung im Anschluss an diese stattfanden, kann davon ausgegangen werden, dass zum Bestimmungszeitpunkt der maximale Cortisolspiegel bereits erreicht war. Stresssituationen von Schafen können ferner auch nach dem arteriellen Plasmaglucoosespiegel und der Cortisolkonzentration bewertet werden. Die auf diese Weise ermittelten Daten für normale arterielle Plasmacortisolkonzentration am Morgen von ungestörten, trainierten Schafen lagen im Mittel bei $8,3 \pm 0,89 \mu\text{g Cortisol/l}$ (Reilly und Chandrasena, 1979). Dieser Wert deckt sich mit dem von Thurley und McNatty (1973) mittels einer kompetitiven Proteinbindungsmethode erfassten Normalwert für Schafe unter Ruhebedingungen ($10 \mu\text{g Cortisol/l}$). Der Vergleich von in der vorliegenden Studie erfassten Cortisolkonzentrationen zu den hier aufgeführten zeigte eine klare Differenz. Allein die morgens im Stall ermittelte Konzentration von $3,3 \text{ nmol/ml}$ lag deutlich über den oben verzeichneten Werten. Da sie aber als Basiswerte zur Beurteilung der Stressbelastung von Schafen ausschließlich in dieser Studie verwendet worden sind und die Auswertung der Ergebnisse sich immer auf eben diese Basis bezieht, bleibt eine vorausgesetzte Gleichartigkeit in diesem Fall hintergründig. Außerdem müssen in einen solchen Vergleich neben tageszeitlichen Schwankungen der Cortisolkonzentration auch den ultradianen Rhythmus der Cortisolsekretion beeinflussende Faktoren wie beispielsweise die Fütterungszeiten einbezogen werden (Holley *et al.*, 1975; Fulkerson, 1978; Fulkerson und Tang, 1979). Eine allgemeingültige Aussage lässt sich aus den gegenwärtigen Untersuchungen allerdings nicht ziehen. Dazu sind spezifischere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Schafen unumgänglich. Ferner erscheint die Plasmacortisolkonzentration als einziger Indikator für Stressbelastungen eine unzureichende Aussagekraft zu besitzen. Demgemäß sollten folgende Untersuchungen auf der Basis von mehreren Stressindikatoren wie dem Verhalten der Tiere, Veränderungen der Herzfrequenz und des Hämatokrits sowie Plasmakonzentrationen weiterer Indikatorhormone (Hecker, 1983) aufbauen. Reilly und Chandrasena (1979) bewerteten

DISKUSSION

beispielsweise den arteriellen Lactatspiegel als einen sensitiven Index für gut an den Menschen gewöhnte Tiere. Solche Schafe besitzen eine Vorahnung die rein äußerlich nicht sichtbar ist und sie unter anderen Kriterien ungestresst erscheinen lässt. Obwohl sie scheinbar vollständig an experimentelle Räume und Prozeduren gewöhnt sind, bleiben Schafe trotzdem sensitiv gegenüber kleinen Veränderungen in ihrer Umgebung (Pearson und Mellor, 1976). Offenbar sind sie auch gegenüber einfachen Manipulationen weit stressempfindlicher als allgemein hin angenommen wurde. Allein der Vorgang der Blutentnahme führt zu deutlichen Veränderungen einiger hämatologischer und blutchemischer Messgrößen (Gohary und Bickhardt, 1979). Dieser Beobachtung folgend, gilt es als wahrscheinlich, dass milder Stress assoziiert mit experimentalen Prozeduren ebenso eine Vielfalt anderer physiologischer Parameter beeinflusst. Solche Effekte sollten bei der Planung von Tierexperimenten berücksichtigt werden. Falls das Wesen des Experimentes ein ‚normales‘ Schaf erfordert, sollte Zeit für die Eingewöhnung des Tieres an das Labor und die Laborroutine eingeplant werden. Es können zwar keine genauen Regelungen zugrunde gelegt werden, aber ein Schaf kann als an die Gegebenheiten eingewöhnt betrachtet werden, sobald es Futter aus der Hand annimmt (Hecker, 1983). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Schafe haben nach etwa einer Woche im Allgemeinen nach den Lungenfunktionsmessungen gern ein Apfelstück als Belohnung aus der Hand genommen. Von dieser Tatsache ausgehend wird die Deklaration der ersten Untersuchungswoche als Trainingswoche, deren Ergebnisse nicht in die Auswertung einbezogen wurden, in ihrer Korrektheit bestätigt. Um eine Verfälschung der Messergebnisse, wie beispielsweise der Atmungsfrequenz durch die leichte Erregbarkeit der Schafe (Zipfel *et al.*, 1987) zu vermeiden, wird die Empfehlung zahlreicher Autoren (Heldt, 1958; Pearson und Mellor, 1976; Gohary und Bickhardt, 1979; Bégin *et al.*, 1981; Hecker, 1983; Zipfel *et al.*, 1987; Ganter *et al.*, 1997) einer den experimentellen Untersuchungen angepassten Eingewöhnungszeit bedingungslos unterstützt. Auch die Gegenwart eines dem Schaf bekannten Tierpflegers, wie es in der vorliegenden Studie der Fall war, trägt während der Prozeduren erheblich zu dessen Beruhigung bei (Amoroso *et al.*, 1964).

5.5 Reproduzierbarkeit – Normwerte

Ein primäres Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Überprüfung der Variabilität und der Reproduzierbarkeit von lungenfunktionsdiagnostischen Kenngrößen, die an klinisch gesunden Schafen ermittelt wurden. Für die Erörterung einer eventuellen Normwarterstellung ist die Kenntnis von interindividueller und intraindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit, auf die in den Abschnitten 5.5.1 und 5.5.2 im Speziellen eingegangen wird, unerlässlich. Im Allgemeinen werden quantifizierte Lungenfunktionsparameter in Beziehung zu von gesunden Studiengruppen erhaltenen ‚Normbereichen‘ interpretiert (Baur *et al.*, 1996). Es existieren verschiedene Definitionen für den Begriff ‚Normbereich‘. Allen gleich ist, dass er einen prozentualen, je nach Definition verschieden großen, Bereich der Ergebnisse der zugrundeliegenden Stichprobe umfasst. Eine zentrale Frage ist die, ob individuell ermittelte Werte, die sich innerhalb dieses ‚Normbereiches‘ befinden, tatsächlich ‚normal‘ sind. Wenn nämlich die intraindividuelle Standardabweichung sehr viel geringer ist als die interindividuelle, könnte ein individueller Wert zwar innerhalb des ‚Normbereiches‘ liegen, aber dennoch für das entsprechende Individuum nicht ‚normal‘ sein (Baur *et al.*, 1996). Das folgende Beispiel aus der vorliegenden Studie soll dies verdeutlichen (Abbildung 5.1): Der Begriff Normbereich wird hierfür definiert als derjenige Bereich, der sich zwischen dem 5. und dem 95. Perzentil befindet. Für alle 18 Schafe liegt er für den Parameter T_{LCO} zwischen 0,66 und 7,26 (mmol/min)/kPa (‚interindividueller Normbereich‘). Für ein einzelnes Tier, beispielweise Schaf 5, hingegen weicht er davon ab und liegt zwischen 4,96 und 8,55 (mmol/min)/kPa (‚intraindividuelle Normbereich‘ von Schaf 5). Wenn die lungenfunktionsdiagnostisch erfassten Daten dieses Schafes nun bei wiederholten Messungen nicht stark differieren, sondern immer innerhalb eines engen Bereiches liegen, der aber den von an anderen Schafen ermittelten Daten nicht entspricht, weil jedes Schaf einen ‚intraindividuellen Normbereich‘ besitzt, kann das einzelne Schaf mit seinen Daten innerhalb des auf der Grundlage der gesamten Studiengruppe ermittelten ‚interindividuellen Normbereichs‘ liegen, obwohl es sich bereits in dem ihm eigenen pathologischen Bereich befindet. Das Schaf 5 könnte zum Beispiel aufgrund pathologischer Vorgänge seinen Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid auf die Hälfte des physiologischen Werts reduzieren und läge damit weiterhin innerhalb der ‚interindividuellen Norm‘, obwohl die ‚intraindividuelle Norm‘ weit unterschritten wäre. Auf diese Weise können Werte, lange bevor sie aus dem ‚interindividuellen Normbereich‘ fallen, Abweichungen von der ‚intraindividuellen Norm‘ aufweisen.

DISKUSSION

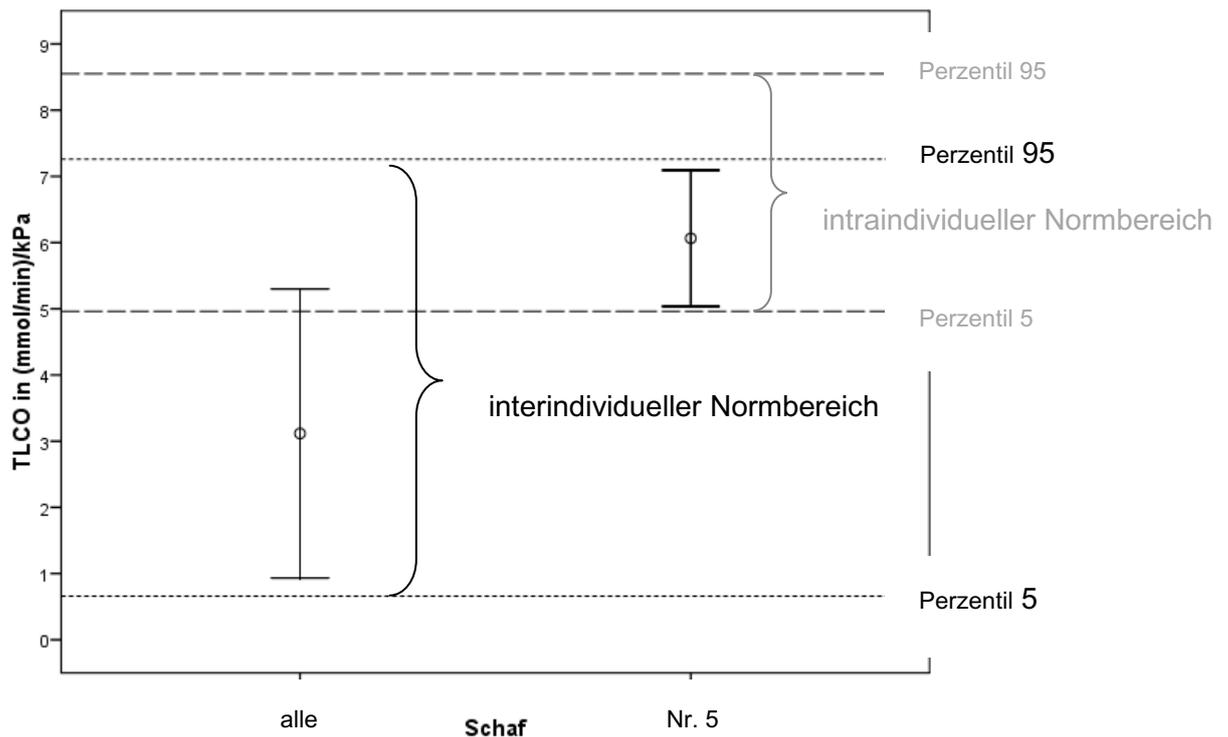


Abbildung 5.1: Beispiel aus der vorliegenden Studie zur Differenz von interindividuellem und intraindividuellem Normbereich

Eine Studie mit humanmedizinischen Hintergrund lieferte das Resultat, dass die sich ergebende Standardabweichung innerhalb einer Population die intraindividuelle Standardabweichung bis um das dreifache übersteigen kann, obwohl erstere für bestimmte Parameter wie Geschlecht, Alter und Körpergröße ausgeglichen war. Folglich müssten weitere Parameter einen bedeutenden Einfluss auf die ermittelten Lungenfunktionsgrößen haben. Da solche Parameter nicht konkretisiert werden konnten, erfolgte die Schlussfolgerung, dass die interindividuelle Variation für den Menschen aufgrund der unterschiedlichsten Lebensweisen nicht vollständig beschrieben werden kann (Baur *et al.*, 1996). Nun könnte man annehmen, dass Tiere keinen solchen Unterschiedlichkeiten bezüglich ihrer Lebensweisen unterliegen. Im Hinblick auf das Schaf als Nutz- oder als Haustier lassen sich dennoch erhebliche Differenzen zwischen den einzelnen Haltungs- und Nutzungsbedingungen aufzeigen. Mit Woll-, Fleisch- und Milchschaften beziehungsweise ganzjährige oder halbjährige Stall- oder Weidehaltung seien nur einige Beispiele genannt. Bedingt durch Züchtungen in die entsprechende Nutzungsrichtung, ist außerdem eine Vielzahl an Rassen entstanden. Bei einer Untersuchung von Schafen

DISKUSSION

beiden Geschlechts und verschiedener Rassen hinsichtlich ihrer Spontanatmungsparameter, zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der ventilatorischen Kenngrößen zwischen weiblichen und männlichen Tieren und zwischen den verschiedenen Rassen (Zipfel *et al.*, 1987). Dennoch unterlagen auch diese Resultate einer großen interindividuellen Schwankungsbreite. In der vorliegenden Studie wurden nur Schafe einer Rasse (Merino) in die Untersuchungen einbezogen. Dessen ungeachtet waren die Ergebnisse in Bezug auf die Standardabweichungen sehr eindeutig: bei den Ventilationsparametern entsprach die interindividuelle im Mittel dem 1,5-fachen der intraindividuellen Standardabweichung. So ergab sich etwa für das Atemzugvolumen von allen Schafen zu einem Zeitpunkt (zweite Untersuchungswoche) ein Mittelwert \pm Standardabweichung von $800,8 \pm 141,8$ ml, während ein Schaf zu allen Zeitpunkten (neun Untersuchungswochen) einen Mittelwert \pm Standardabweichung von $803,4 \pm 75,8$ ml zeigte. Andere Lungenfunktionskenngößen, wie beispielsweise die Funktionelle Residualkapazität, wiesen einen doppelt so hohen interindividuellen Variationskoeffizienten gegenüber dem intraindividuellen auf (alle Schafe zu einem Zeitpunkt: $3,6 \pm 0,8$ l und ein Schaf zu allen Zeitpunkten: $3,6 \pm 0,3$ l).

Natürlich sind individuell ermittelte Lungenfunktionswerte, die aus dem weitgefassten ‚allgemeinen Normbereich‘ herausfallen, meist ein guter Indikator für bronchiopulmonäre Erkrankungen. Doch findet sich oft schon lange vorher eine signifikant verminderte Lungenfunktion auf Basis des intraindividuellen Mittelwertes und der dazugehörigen Standardabweichung (Baur *et al.*, 1996). Die Empfehlung, den individuellen Untersuchungen zuerst einen vorher erfassten ‚individuellen Normbereich‘ zugrunde zu legen und erst später den ‚allgemeinen Normbereich‘ einer ganzen Studienpopulation, erscheint auch im Hinblick auf die Tierart Schaf als äußerst sinnvoll. Auf diese Weise wurden bereits durch Reihenmessungen an gesunden Schafen Vergleichsgrundlagen für Studien innerhalb eines Labors ermittelt (Zipfel *et al.*, 1987).

Ob neben den eben beschriebenen Einflüssen weitere Ursachen zur Entstehung von ‚individuellen Normbereichen‘ bei Schafen beitragen, ist derzeit unklar. Aus diesem Grund sollten Anschlussstudien durchgeführt werden, die auf der Grundlage einer ausreichend großen Stichprobeneinheit Ursachen aufzeigen und die Gegebenheit von ‚individuellen Normbereichen‘ bestätigen.

5.5.1 Interindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit

Die bisher im Schrifttum veröffentlichten Daten zur Lungenfunktionsuntersuchung von Schafen variieren stark und weisen im Vergleich zu den in der gegenwärtigen Studie ermittelten erhebliche Differenzen auf. Diese Variationen sind zum einen in den verschiedenen Messmethoden und Untersuchungsbedingungen (methodische Variabilität) und zum anderen durch die Versuchstiere selbst (biologische Variabilität) begründet.

Methodisch bedingte Variabilität

Aus den Tabellen 2.1 bis 2.3 des Abschnitts Schrifttum der vorliegenden Arbeit geht eine Vielzahl der bisher angewandten Methoden zur Ermittlung lungenfunktionsdiagnostischer Kenngrößen hervor. Ob die Ventilationsparameter mit Hilfe eines Douglas-Sacks (Heldt, 1958) spirometrisch erfasst wurden, ein Induktionsplethysmograph (Abraham *et al.*, 1981) oder ein Pneumotachograph (Zipfel *et al.*, 1987; Ganter *et al.*, 1997) zum Einsatz kam, beeinflusste die gemessenen Ergebnisse sicher in beachtlichem Umfang. Bei der Ermittlung der Funktionellen Residualkapazität spielte neben der Entscheidung zwischen Bodyplethysmographie (Hutchison *et al.*, 1982; Hoffman *et al.*, 2005), Rebreathingmethode (Dueck *et al.*, 1984; Bedenice *et al.*, 2004) und Computertomographie (Hoffman *et al.*, 2005) wahrscheinlich vor allem der prozentuale Helium Anteil im Rückatemgasgemisch eine bedeutende Rolle. In ähnlicher Weise war für die Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge beziehungsweise des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid sicherlich die prozentuale Verteilung der verwendeten Testgase ausschlaggebend. Hinzu kommt, dass für einige Verfahren, wie die Computertomographie, eine Allgemeinanästhesie der Tiere unumgänglich ist, welche die Resultate höchstwahrscheinlich ebenfalls beeinträchtigt. Die Resistance wurde auf unterschiedlichste Weise ermittelt. Dabei kamen unter anderem Hilfsmittel wie Endotracheal- und Ösophagusballonkatheter (Bégin *et al.*, 1982; Bossé *et al.*, 1987), ein Bodyplethysmograph für die Kalkulation der spezifischen Lungenresistance (SR_L , Abraham *et al.*, 1983; Delehunt *et al.*, 1984) oder ein Pneumotachograph mit Verschlussventil zur Erfassung der Occlusionsresistance (R_{occ} , Ganter *et al.*, 1997) zum Einsatz.

Einen wichtigen Einflussfaktor stellt das durch die verschiedenen Messmethoden veränderte Totraumvolumen der Schafe dar. Während es durch Intubation und Tracheotomie verkleinert wird, können verschiedene Atmungsmasken zu einer (je nach Kopfform interindividuell variierenden) Vergrößerung führen. Einen Anhaltspunkt, wie sehr lungenfunktionsdiagnostische Messergebnisse durch kleinste Methodenveränderungen

DISKUSSION

variieren, gibt eine Studie, aus der hervorgeht, dass schon die Verwendung minimaler technischer Hilfsmittel zur Ermittlung von humanen Ventilationsparametern, selbige beeinflussen. So nahm beispielsweise die Atmungsfrequenz durch den Einsatz eines Mundstückes und eines Nasenclips bei allen untersuchten Personen ab (Gilbert, 1972). Eine Erklärung dafür könnten die irritierenden Effekte der Messgeräte auf Nasen- und Mundschleimhäute darstellen. Diese Vorstellung verdeutlicht die Wichtigkeit der Verwendung von standardisierten Messmethoden als Voraussetzung für reproduzierbare beziehungsweise vergleichbare Ergebnisse.

Die verschiedenartigen Untersuchungsbedingungen bilden einen weiteren Aspekt der methodisch bedingten Variabilität. Allein die Tatsache, dass experimentelle Untersuchungen von Schafen in einem separaten Untersuchungsraum stattfinden, der dem ihnen bekannten Stall völlig unähnlichen ist und in den meisten Fällen zusätzlich eine Separation von der Herde bedeutet, erklärt eine mögliche psychische Erregung, die sich bei Schafen wie bereits erwähnt oft in Form von ausgeprägter Tachypnoe äußert (Zipfel *et al.*, 1987) und die ermittelten Ruhewerte verfälscht. Um diesem Phänomen vorzubeugen, führte Heldt (1958) seine Untersuchungen im Stall durch, da die Tiere sich dort in der Herde am sichersten fühlten und die Prozeduren ruhig duldeten. Unabhängig vom Ort der Untersuchungen ist die Art und der Grad der Fixation der Tiere bedeutsam. Der Einfluss dieser Variable kann aber sehr gut durch die mit einem Training der Schafe verbundene Gewöhnung minimiert werden. Wie bereits im Abschnitt 5.4 beschrieben, kommen fast alle zitierten Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Einarbeitungszeit, in der die Tiere die Möglichkeit erhalten, sich an die Labor- und Messbedingungen zu gewöhnen, unumgänglich ist. Eine für das Schaf zusätzlich ausnehmend wichtige Einflussgröße stellt das Raumklima in Abhängigkeit der Bewollung der Tiere dar. Bei vergleichenden Untersuchungen von bewollten und geschorenen Schafen hinsichtlich ventilatorischer Kenngrößen unter denselben Untersuchungsbedingungen ergaben sich eindeutig voneinander abweichende Ergebnisse (Fletcher und Reid, 1953; Heldt, 1958). Ursächlich ist an erster Stelle die Nutzung des Atmungsapparates zur Wärmeabgabe zu nennen. Da bei bewollten Schafen die direkte Wasserabgabe über die Haut durch das Vlies behindert ist, findet die Thermoregulation hauptsächlich über den Respirationsapparat in Form von Wasserverdampfung durch Hecheln statt. Je nach den vorherrschenden Klimafaktoren im Untersuchungsraum werden folglich die Ventilationsparameter der Situation angepasst. Auf diese Weise erfolgt eine Verfälschung der Ruhewerte von den Spontanatmungsparametern und den Lungenfunktionskenngößen, die mit ihnen in einem Abhängigkeitsverhältnis stehen. Das respiratorische Verhalten eines Schafes in einer normalen Umgebung mit etwa

DISKUSSION

15-25°C entspricht dem von Schafen oberhalb der thermoneutralen Zone (Hemingway und Hemingway, 1966). Diese Beobachtung würde die in der Literatur beschriebenen, sehr unterschiedlichen Respirationsraten erklären. Durch Varianzen bezüglich der verwendeten Methoden, der Untersuchungsbedingungen wie der Bewollungsgrad der Tiere oder die klimatischen Laborumgebungsbedingungen können Ergebnisse mit solch breiter Varianz entstehen.

Biologische bedingte Variabilität

Die biologischen Einflüsse werden vor allem durch die Individualität der Versuchstiere bestimmt. Bei einer Reihe von Untersuchungen wurden neben individuellen auch erhebliche rasse-, haltungs- und altersbedingte Unterschiede bezüglich der Erregung der Schafe beobachtet (Ganter *et al.*, 1997). Nach vorhandenem Kenntnisstand wurden bisher noch keine statistisch signifikanten Differenzen lungenfunktionsdiagnostischer Parameter zwischen verschiedenen Schafrassen nachgewiesen. Die meisten Resultate von Tieren unterschiedlicher Rassen ergaben sich zufällig, wenn jeweils eine geringe Anzahl Schafe der entsprechenden Rasse untersucht wurde. In einer Studie wurden sieben Merinos, fünf Schwarzkopfschafe, zwei Deutsche Landschafe, zwei weißköpfige Fleischschafe und ein Milchschaaf geprüft, ohne dass signifikante Unterschiede hinsichtlich ventilatorischer Kenngrößen festgestellt werden konnten (Zipfel *et al.*, 1987). Bei Rindern wurden bereits gezielt atmungsmechanische rassespezifische Besonderheiten untersucht und quantifiziert (Gustin *et al.*, 1987; Reinhold *et al.*, 1998b). Da vermutlich auch bei Schafen rassebedingte lungenfunktionsdiagnostische Differenzen vorhanden sind, wäre zur Herausstellung signifikanter Unterschiede eine gezielte Studie mit jeweils der gleichen Anzahl Schafe verschiedener Rassen unter standardisierten Untersuchungsbedingungen zweckmäßig. Einen weiteren Faktor, der Einfluss auf die biologische Variabilität hat, bildet das Alter der Tiere. Vor allem innerhalb der ersten Lebensmonate unterliegen lungenfunktionsdiagnostische Kenngrößen wachstumsbedingten Veränderungen. Während der postnatalen Lungenentwicklung von Lämmern bis zur achten Lebenswoche konnten sowohl für ventilatorische als auch für atmungsmechanische Parameter signifikante Veränderungen verzeichnet werden (Davey *et al.*, 1998). Wie bei anderen Tierarten nachgewiesen (Mauderly und Hahn, 1982), ist sicher auch bei Schafen mit altersbedingten strukturellen Veränderungen der Lunge zu rechnen. Neben dem Alter stellt auch die Körpermasse eine zentrale Einflussgröße der biologisch bedingten Variabilität dar. Der Einfluss der Körpermasse auf verschiedene Lungenfunktionskenngrößen von Schafen wurde in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen und steht in Übereinstimmung mit den

DISKUSSION

Resultaten anderer Studien (Hemingway und Hemingway, 1966; Zipfel *et al.*, 1987, Ganter *et al.*, 1997). Diesem Umstand wird mit dem Bezug des entsprechenden Parameters auf die Körpermasse beziehungsweise auf die metabolische Körpermasse Rechnung getragen. Die Körperposition und die Kopfhaltung sind bei der Lungenfunktionsdiagnostik ebenfalls von Bedeutung. Bei liegenden Kälbern sind signifikante Differenzen atmungsmechanischer Messergebnisse im Vergleich zu stehenden Tieren dokumentiert worden (Uystepuyst *et al.*, 2000). Auch Auswirkungen unterschiedlicher Kopfhaltungen auf die Atmungsmechanik des Rindes (Lekeux *et al.*, 1985) und des Pferdes (Lavoie *et al.*, 1992) sowie kopfhaltungsbedingte Veränderungen im Atemmuster und deren Auswirkungen (Reinhold *et al.*, 1998b) sind bekannt. Aus diesem Grund ist für die Vergleichbarkeit der Resultate eine standardisierte Körperposition während der Untersuchungen vonnöten. Messungen an wachen Schafen sollten in stehender Position durchgeführt werden. Die bei anderen Tierarten bereits bekannte Untersuchungshaltung mit einem leicht gestreckten Kopf, der in einem Winkel von etwa 45° zur Rückenlinie abgesenkt ist, hat sich bei den lungenfunktionsdiagnostischen Messungen der gegenwärtigen Studie ebenfalls bewährt und ist auch für folgende Untersuchungen empfehlenswert.

5.5.2 Intraindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit

Die intraindividuelle Variabilität kann zum einen durch Messwertveränderung aufgrund pathologischer Zustände (Erkrankung des Tieres) und zum zweiten durch biologische (physiologische) Einflüsse erhöht werden. Ein Faktor, der Einfluss auf die intraindividuelle Variabilität hat, sind tageszeitliche Schwankungen physiologischer Messwerte innerhalb eines Individuums, die bei Wiederholungsuntersuchungen wiederkehrend auftreten. In mehreren Studien konnten typische zirkadiane Variationen der Atemwegwiderstände und davon abhängiger Lungenfunktionsparameter an Schafen nachgewiesen werden (de Millas und Ulmer, 1971; Barnes, 1985; Marek, 1997). Diesen Erkenntnissen zufolge geben Messungen, die morgens um 8 Uhr und abends zwischen 21 Uhr und 22 Uhr durchgeführt werden, einen mittleren Tageswert des Atemwegwiderstands (airway resistance, R_{aw}) an. Auch für Kälber wurden tagesrhythmische Schwankungen verschiedenster lungenfunktionsdiagnostischer Parameter bereits nachgewiesen (Reinhold *et al.*, 1998c,d). Um tageszeitlich bedingte Differenzen bezüglich der Atemwegwiderstände und der mit ihnen in Beziehung stehenden Lungenfunktionskenngrößen zu vermeiden, sollten lungenfunktionstechnische Untersuchungen standardisiert zu einem definierten Tageszeitpunkt durchgeführt werden.

DISKUSSION

Ein weiterer Aspekt besteht im Grad der Bewollung, der wie für die interindividuelle Variabilität auch bei wiederholten Lungenfunktionsdiagnostischen Messungen ein und desselben Schafes eine wichtige Rolle spielt. Demgemäß wurde in einer vergleichenden Studie bei homogenen Umgebungsbedingungen nach der Schur eine um 43 % verminderte Atmungsfrequenz ermittelt, wobei das Atemminutenvolumen um 30 % sank und die Atemtiefe um 37 % zunahm (Heldt, 1958). Die eigenen Untersuchungen ergaben ebenfalls eine Reduktion der Atmungsfrequenz bei einem erhöhten Atemzugvolumen nach der Schur der Tiere. Diese Ergebnisse belegen, dass beim bewollten Schaf durch das Vlies die Wärmeabgabe beträchtlich reduziert ist und die Atmung eine bedeutende Rolle bei der Regulierung des Wärmehaushaltes übernimmt. Dabei gilt der Grundsatz: je länger das Vlies, desto mehr wird die Wärmeabgabe von der Respiration abhängig (Blaxter *et al.*, 1959). Um solchen Schwankungen vorzubeugen, erscheint es sinnvoll, Lungenfunktionskenngrößen innerhalb einer für Schafe thermoneutralen Zone zu messen, in der die Nutzung des Atmungsapparates zur Thermoregulation vernachlässigbar gering ist. Die obere Grenze eines solchen Indifferenzbereichs wurde zwischen 18,4 °C und 21,6 °C bei geschorenen Tieren, unter 20 °C für ungeschorene und bei 25,8 °C für frisch geschorene Schafe ermittelt. Oberhalb dieser ‚kritischen‘ Temperaturen erfolgte plötzlich eine starke Atmungsfrequenzsteigerung bis zum Mehrfachen der Ausgangsfrequenz (Heldt, 1958). Einen ähnlichen Ansatzpunkt stellt die Lungenfunktionsmessung bei thermoneutraler Hauttemperatur zwischen 33 °C und 35 °C dar. Im 34 °C-warmen Wasserbad konnte sowohl bei Messungen unter als auch über diesem Temperaturbereich ein Anstieg der Ventilationsrate nachgewiesen werden (Hemingway und Hemingway, 1966). Beide Studien beweisen, dass die thermoneutrale Zone eines Schafes vom Grad seiner Bewollung abhängig ist und außerhalb des Indifferenzbereichs gemessene Lungenfunktionstechnische Werte von der ‚intraindividuellen Norm‘ abweichen können.

Bei allen im Verlauf dieser Studie geprüften Lungenfunktionsparametern überstieg die interindividuelle Variabilität die intraindividuelle, wobei das Ausmaß der Überschreitungen variierte. Bezüglich der Ventilationsdaten ergab sich beispielweise ein interindividueller Variationskoeffizient, der dem 1,5-fachen des intraindividuellen eines einzelnen Schafes, gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten, entsprach. Auch frühere Untersuchungen anderer Autoren wiesen große interindividuelle Schwankungsbreiten bezüglich der erfassten Spontanatmungsparameter auf (Zipfel *et al.*, 1987, Ganter *et al.*, 1997). Eine Studie von Lungenfunktionsparametern an anästhesierten Schafen ergab ebenfalls lediglich insignifikante Variationen zwischen wiederholten Messungen der selben Gruppe zu

DISKUSSION

verschiedenen Zeitpunkten, während die Variation zwischen den Tieren der Gruppe hochsignifikant war (Collie *et al.*, 1993). Das Phänomen der die intraindividuelle übersteigenden interindividuellen Variabilität bezieht sich demzufolge nicht nur auf Messungen an wachen Schafen. Untersuchungen zur biologisch bedingten Variabilität von Ventilations- und atmungsmechanischen Daten zeigten auch bei Kälbern eine erhebliche interindividuelle Variabilität bei allen angewandten Methoden (Close *et al.*, 1994; Reinhold *et al.*, 1998c,d). Selbst speziesübergreifende Studien kamen zu dem Schluss, dass interindividuelle Variationen innerhalb einer Spezies in einigen Fällen solche zwischen den Spezies übersteigen (Amoroso *et al.*, 1964). Aus all diesen Untersuchungen geht hervor, dass Messungen der lungenfunktionsdiagnostischen Parameter zwar zwischen den Tieren zu erheblich differierenden Resultaten führen können, auf ein gesundes Einzeltier bezogen verhalten sie sich jedoch über die Zeit hinweg relativ konstant. Folglich eignet sich die Lungenfunktionsdiagnostik in besonderem Maße für individuelle Verlaufsuntersuchungen, Gruppenvergleiche hingegen sollten vorsichtig interpretiert werden.

5.6 Schlussfolgerung und Empfehlung für weiterführende Arbeiten

Als Konsequenz der oben geführten Diskussion bleibt das Vorhandensein eines hohen Maßes an Gleichartigkeit in den Untersuchungsbedingungen und Messmethoden, auf dessen Basis die Vergleichbarkeit der ermittelten Lungenfunktionsdaten beruht. Dies gilt sowohl für die Gegenüberstellung der Daten verschiedener Tiere, als auch für intraindividuelle Vergleichs- und Verlaufsuntersuchungen eines Schafes zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Zukünftige experimentelle lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen mit einer größeren Stichprobeneinheit und einer längeren Verlaufszeit versprechen aufschlussreiche Resultate. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch eine Gegenüberstellung mit den in der vorliegenden Studie erfassten Daten, wenn sie denn unter den gleichen Konditionen ermittelt worden sind. Um den Einfluss methodisch und biologisch bedingter Variabilitäten so gering wie möglich zu halten, müssten sämtliche Untersuchungskonditionen methodischer und biologischer Art standardisiert werden. Diese Forderung kann höchstens unter experimentellen Bedingungen realisiert werden. In der Humanmedizin wird die Registrierung individueller Referenzwerte empfohlen, die im Laufe des Lebens als Bezugswerte dienen (Marek *et al.*, 2009). Für die lungenfunktionsdiagnostische Untersuchung erkrankter Schafe in der tierärztlichen Praxis wäre demgemäß die Ermittlung ‚individueller Normbereiche‘ sinnvoll, um im Krankheitsfall auch geringe pathologische Differenzen schnell erkennen und erfolgversprechend

DISKUSSION

behandeln zu können. Finanziell ist das natürlich oftmals nicht tragbar. Mit den an die Spezies Schaf adaptierten nichtinvasiven Methoden aus der Humanmedizin wird die Nutzung der pulmonalen Funktionsdiagnostik in Tierkliniken jedoch gut realisierbar. Ob pathologische Abweichungen auch ohne zuvor definierten ‚Normbereich‘ unter Verwendung der hier vorgestellten lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungsmethoden ausreichend sensibel erfasst werden können und wie eine Beurteilung von Daten eines erkrankten Tieres im Therapieverlauf erfolgen kann, bleibt in anschließenden Studien zu klären.

6 Zusammenfassung

Anja Hildenbrand (2009)

Variabilität und Reproduzierbarkeit lungenfunktionsdiagnostischer Kenngrößen klinisch gesunder Schafe

Aufgabenstellung: Das Impuls-Oszilloresistometrie-System und die Rebreathingmethode ermöglichen eine nichtinvasive und komplexe Beurteilung der Lungenfunktion an wachen, spontan atmenden Tieren. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand zum einen in der Überprüfung der Reproduzierbarkeit und der Variabilität der mit diesen Verfahren zu erfassenden Lungenfunktionsparameter und zum anderen in der Untersuchung, ob diese nichtinvasiven Messmethoden eine Stressbelastung für die Schafe darstellen. Dafür wurden von klinisch gesunden Schafen ausgewählte Lungenfunktionsparameter sowie die Cortisolkonzentration im venösen Blut ermittelt. Weitere Untersuchungen dienten der Überprüfung der Einflüsse von Gravidität und Klimabedingungen auf die erhaltenen Lungenfunktionskenngrößen.

Methodik: Zur Erfassung atmungsmechanischer Parameter wurde das ‚MasterScreen IOS‘ Messsystem (JAEGER, Höchberg) genutzt, während die Ermittlung der Funktionellen Residualkapazität (FRC) und des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid (T_{LCO}) - korrigiert auf die individuelle Hämoglobinkonzentration - unter Verwendung des ‚MasterScreen Diffusion-System‘ (JAEGER, Höchberg) erfolgte. Beide aus der Humanmedizin stammenden Verfahren wurden mittels einer Atmungsmaske an die Spezies Schaf adaptiert und erfassten über einen Pneumotachographen gleichzeitig die spirometrischen Basisgrößen Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen. Über einen Zeitraum von zehn Wochen wurden 18 klinisch gesunde, trächtige Merinoschafe ein Mal wöchentlich lungenfunktionsdiagnostisch untersucht. Die Bestimmung der Cortisolkonzentration im venösen Blut erfolgte zu drei verschiedenen Zeitpunkten, in der 3., in der 8. und in der 9. Untersuchungswoche. Für die Beurteilung der graviditätsbedingten Einflüsse wurde wöchentlich die Körpermasse der Tiere erfasst. Die Grundlage zur Prüfung klimatischer Einflüsse bildeten Klimadaten des Deutschen Wetterdienstes.

ZUSAMMENFASSUNG

Ergebnisse: Alle untersuchten Lungenfunktionsparameter erwiesen sich als reproduzierbar, zeigten aber eine verschieden deutlich ausgeprägte Variabilität. Dabei überschritt die interindividuelle Variabilität die intraindividuelle um bis zu 100 %. Die Auswertung der Cortisolkonzentrationen ergab einen signifikanten Anstieg nach Beendigung der Lungenfunktionsuntersuchungen. Im Verlauf des Untersuchungszeitraums reduzierte sich die nach den Untersuchungen gemessene Cortisolkonzentration im venösen Blut jedoch signifikant, was für einen Gewöhnungseffekt spricht. Von den lungenfunktionsdiagnostisch erfassten Kenngrößen unterlagen folgende während des Untersuchungszeitraums einer trächtigkeitsbedingten signifikanten Veränderung: Die Atemfrequenz der Schafe erhöhte sich, während das Atemzugvolumen eine Reduktion aufwies. Die Funktionelle Residualkapazität zeigte eine Verminderung. Sowohl die respiratorische Resistance als auch die respiratorische Reactance reduzierten sich ebenfalls. Bei keinem der untersuchten Parameter konnte ein Einfluss der Klimabedingungen nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen von wachen, spontan atmenden Schafen sind unter Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems und der Rebreathingmethode sehr gut möglich. Einige Lungenfunktionsparameter, vor allem die der Ventilation, werden durch eine Trächtigkeit der Schafe beeinflusst. Klimatische Umgebungsbedingungen, wie sie in der vorliegenden Studie bestanden, haben auf in einem Lungenfunktionslabor ermittelte Daten keinen Einfluss. Die Resultate der gegenwärtigen Studie belegen ebenfalls, dass die Lungenfunktionsdiagnostik bei der Tierart Schaf sich nicht in einen ‚Normbereich‘ pressen lässt und die interindividuelle Variabilität die intraindividuelle oftmals übersteigt. Aus diesem Grund eignet sich diese sehr präzise Art der Diagnostik am besten für individuelle Verlaufskontrollen. Da die in der vorliegenden Arbeit angewendeten Methoden nicht nur reproduzierbare lungenfunktionsdiagnostische Daten, sondern auch nichtinvasive Messungen am wachen Tier ermöglichen, ist ihre zukünftige Verwendung in der Veterinärmedizin äußerst empfehlenswert.

7 Summary

Anja Hildenbrand (2009)

Variability and reproducibility of pulmonary function parameters in clinically healthy sheep

Objective: Impulse oscillometry and rebreathing technique provide two noninvasive options to assess pulmonary functions in non-sedated sheep during spontaneous breathing. The aim of this study was to examine the reproducibility and variability of several pulmonary function parameters measured with these methods and to determine whether the measurement procedures caused stress to the sheep. Therefore, selected parameters of pulmonary function as well as cortisol concentrations in the sheep's blood were analyzed. Furthermore the influence of gestation and climatic environmental conditions on pulmonary function parameters was examined.

Animals and Methods: The impulse oscillometry system 'MasterScreen IOS' (JAEGER, Hoechberg, Germany) was used to determine parameters of respiratory mechanics. The functional residual capacity (FRC) and the transfer factor for carbon monoxide (T_{LCO}) were measured using the 'MasterScreen Diffusion-System' (JAEGER, Hoechberg, Germany). Both methods were originally developed for human medicine and were adapted to sheep using tightly fitting face masks. In both measurement systems, pneumotachography was used to determine the basic spirometric parameters, i.e. respiration frequency, tidal volume and minute ventilation. In 18 clinically healthy pregnant ewes, the pulmonary function parameters were examined over a specific period of ten weeks. In the third, eighth and ninth week of investigation the concentration of cortisol in the blood was measured. All animals were weighed once a week to determine the effect of gestation on body weight. The assessment of the climatic effect was based on climate data from the German meteorological service 'Deutscher Wetterdienst'.

Results: In general, all analyzed parameters of pulmonary function proved to be reproducible, however, there was a distinct variability. Inter-individual variability was significantly higher than intra-individual variability. On a daily basis, cortisol concentrations

SUMMARY

were significantly elevated after finishing pulmonary function tests. In the course of the investigation period, however, cortisol concentrations underwent a significant reduction indicating the effect of adaption or training. Due to pregnancy, the following parameters of pulmonary function also showed significant changes: the frequency of breathing increased, whereas the tidal volume and functional residual capacity decreased. Both respiratory resistance and reactance showed a reduction as well. There was no evidence for a climatic influence on any of the examined parameters.

Conclusion: Both systems, the 'MasterScreen IOS' as well as the 'MasterScreen Diffusion-System' were found to be suitable for examining the pulmonary functions of awake sheep breathing spontaneously. Pregnancy affected some pulmonary parameters, whereas climatic environmental conditions had no significant influence on the data collected in a laboratory with defined ambient conditions. The results of the present study clearly demonstrate that pulmonary function testing in the species sheep can hardly be confined to a predictable range of values and that inter-individual variability often exceeds intra-individual variability. Consequently, it is best suited for monitoring individuals. Since the adopted methods allowed noninvasive reproducible measurements, they are strongly recommended for further diagnostic purposes in the field of veterinary medicine.

8 Zitiertes Schrifttum

Abraham, W.M.; Kim, C.S.; Januszkiewicz, A.J.; Welker, M.; Mingle, M.; Schreck, R. (1980)
Effects of a Brief Low-Level Exposure to the Particulate Fraction of Diesel Exhaust on
Pulmonary Function of Conscious Sheep.
Arch Environ Health 35(2): 77-80

Abraham, W.M.; Watson, H.; Schneider, A.; King, M.; Yerger, L.; Sackner, M.A. (1981)
Noninvasive ventilatory monitoring by respiratory inductive plethysmography in conscious
sheep.
J Appl Physiol 51(6): 1657-1661

Abraham, W.M.; Delehunt, J.C.; Yerger, L.; Marchette, B. (1983)
Characterization of a Late Phase Pulmonary Response after Antigen Challenge in Allergic
Sheep.
Am Rev Respir Dis 128: 839-844

Aguilaniu, B.; Maitre, J.; Glénet, S.; Gegout-Petit, A.; Guénard, H. (2008)
European reference equations for CO and NO lung transfer.
Eur Respir J 31: 1091-1097

Aguilera-Tejéro, E.; Pascoe, J.R.; Amis, T.C.; Kurpershoek, C.J.; Woliner, M.J. (1993)
Measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide and functional residual
capacity during rebreathing in conscious Thoroughbreds.
Am J Vet Res 54(10): 1752-1757

Ahmed, T.; Eyre, P.; Januszkiewicz, A.J.; Wanner, A. (1980)
Role of H₁- and H₂-receptors in airway reactions to histamine in conscious sheep.
J Appl Physiol 49(5): 826-833

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Alexander, G.; Brook, A.H. (1960)

Loss of heat by evaporation in young lambs.

Nature 185: 770-771

Alexander, G. (1974)

Heat loss from sheep.

In: Heat Loss from Animals and Man.

Butterworth London: 173-203

Amis, T.C.; Jones, H.A. (1984)

Measurement of functional residual capacity and pulmonary carbon monoxide uptake in conscious Greyhounds.

Am J Vet Res 45(7): 1447-1450

Amoroso, E.C.; Scott, F.R.S.; Williams, K.G. (1964)

The pattern of external respiration in the unanaesthetized animal.

Proc R Soc Lond B Biol Sci 159: 325-347

Anderson, J.C.; Bernard, S.L.; Luchtel, D.L.; Babb, A.L.; Hlastala, M.P. (2002)

Axial and radial distribution of the bronchial vasculature in sheep.

Respir Physiol Neurobiol 132: 329-339

Barnes, P.J. (1985)

Circadian Variation in Airway Function.

Am J Med 79(6A): 5-9

Baur, X.; Degens, P.; Heitmann, R.; Hillenbach, C.; Marek, W.; Rausch, V.; Ulmer, W.T. (1996)

Lung Function Testing: The Dilemma of Predicted Values in Relation to the Individual Variability.

Respiration 63: 123-130

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Bedenice, D.; Bar-Yishay, E.; Ingenito, E.P.; Tsai, L.; Mazan, M.R.; Hoffman, A.M. (2004)
Evaluation of head-out constant volume body plethysmography for measurement of specific
airway resistance in conscious, sedated sheep.

Am J Vet Res 65: 1259-1264

Bégin, R.; Rola-Pleszczynski, M.; Sirois, P.; Massé, S.; Nadeau, D.; Bureau, M.A. (1981)
Sequential analysis of the bronchoalveolar milieu in conscious sheep.

J Appl Physiol 50(3): 665-671

Bégin, R.; Massé, S.; Bureau, M.A. (1982)

Morphologic Features and Function of the Airways in Early Asbestosis in the Sheep Modell.

Am Rev Respir Dis 126: 870-876

Berg, R. (1990)

Atmungsapparat.

In: Lehrbuch der Veterinär-Anatomie. Band II Eingeweidelehre.

4. Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena: 185-252

Blaxter, K.L.; Graham, N.McC.; Wainman, F.W. (1959)

Environmental temperature, energy metabolism and thermal changes of sheep with fleeces.

J Agric Sci 52: 41-49

Blaxter, K.L.; Graham, N.McC.; Wainman, F.W.; Armstrong, D.G. (1959)

Environmental temperature, energy metabolism and heat regulation in sheep. II The
partition of heat losses in closely clipped sheep.

J Agric Sci 52: 25-40

Bleyl, J.U.; Ragaller, M.; Tschö, U.; Regner, M.; Hübler, M.; Kanzow, M.; Vincent, O.;
Albrecht, M. (2002)

Changes in pulmonary function and oxygenation during application of perfluorocarbon vapor
in healthy and oleic acid-injured animals.

Crit Care Med 30(6): 1340-1347

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Bossé, J.; Boileau, R.; Bégin, R. (1987)

Chronic allergic airway disease in the sheep model: Functional and lung-lavage features.
J Allergy Clin Immunol 79: 339-344

Brockway, J.M.; McDonald, J.D.; Pullar, J.D. (1965)

Evaporative heat-loss mechanisms in sheep.
J Physiol 179: 554-568

Brook, A.H.; Short, B.F. (1960)

Sweating in sheep.
Aust J Agric Res 11: 557-569

Carter, H.B.; Clarke, W.H. (1957)

Hair follicle group and skin follicle population of some non-Merino breeds of sheep.
Aust J Agric Res 8(1): 109-119

Charan, N.B.; Turk, G.M.; Dhand, R. (1984)

Gross and subgross anatomy of bronchial circulation in sheep.
J Appl Physiol 57: 658-664

Cissik, J.H.; Ehler, W.J.; Hankins, G.D.; Snyder, R.R. (1991)

Cardiopulmonary reference standards in the pregnant sheep (*ovis aries*): a comparative study of ovine and human physiology in obstetrics.
Comp Biochem Physiol 100A(4): 877-880

Close, R.; Reinhold, P.; Lekeux, P. (1994)

Monofrequency forced oscillation technique for the investigation of pulmonary function in calves: in vitro and in vivo studies.
Res Vet Sci 56: 363-373

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Cock, M.; Hanna, M.; Sozo, F.; Wallace, M.; Yawno, T.; Suzuki, K.; Maritz, G.; Hooper, S.; Harding, R. (2005)
Pulmonary Function and Structure Following Mild Preterm Birth in Lambs.
Pediatr Pulmonol 40: 336-348

Collie, D.D.S.; Watt, N.J.; Warren, P.M.; Begara, I.; Luján, L. (1993)
Lung compliance, lung volume and transfer factor for carbon monoxide in anaesthetised sheep: normal values and reproducibility of measurements.
Res Vet Sci 55: 137-143

Conrad, S. A.; Kinasewitz, G. T.; George, R. B. (1984)
Pulmonary Function Testing Principles and Practice.
Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London and Melbourne: 94-115

Crapo, R.O.; Morris, A.H. (1981)
Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity.
Am Rev Respir Dis 123: 185-189

Davey, M.G.; Johns, D.P.; Harding, R. (1998)
Postnatal development of respiratory function in lambs studied serially between birth and 8 weeks.
Respir Physiol 113: 83-93

Delehunt, J.C.; Perruchoud, A.P.; Yerger, L.; Marchette, B.; Stevenson, J.S.; Abraham, W.M. (1984)
The Role of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis in the Late Bronchial Response after Antigen Challenge in Allergic Sheep.
Am Rev Respir Dis 130: 748-754

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Denac-Sikiric, M. (1976)

Die funktionelle Residualkapazität und Helium-Einmischzeit gesunder und lungenkranker Pferde.

Zentralbl Veterinarmed A 23: 193-205

Dueck, R.; Rathbun, M.; Greenburg, A.G. (1984)

Lung Volume and VA/Q Distribution Response to Intravenous versus Inhalation Anesthesia in Sheep.

Anesthesiology 61: 55-65

Edwards, A.W.T. (1966)

Regional pulmonary function by lobar spirometry in unanesthetized sheep.

J Appl Physiol 21(2): 388-392

Espiner, E.A.; Hart, D.S.; Beaven, D.W. (1972)

Cortisol Secretion during Acute Stress and Response to Dexamethasone in Sheep with Adrenal Transplants.

Endocrinology 90: 1510-1514

Fleisch, A. (1925)

Der Pneumotachograph, ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft.

Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere 209: 713

Fletcher, J.L.; Reid, G.R. (1953)

The effect of the reaction of lambs to high environmental temperature.

J Anim Sci 12: 666-669

Fulkerson, W.J. (1978)

Short Communications.

Synchronous episodic release of cortisol on the sheep.

J Endocrinol 79: 131-132

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Fulkerson, W.J.; Tang, B.Y. (1979)

Ultradian and circadian rhythms in the plasma concentration of cortisol in sheep.

J Endocrinol 81: 135-141

Gallivan, G. J.; McDonell, W. N.; Forrest, J. B. (1989)

Comparative ventilation and gas exchange in the horse and the cow.

Res Vet Sci 46: 331-336

Ganter, M.; Worku, T.M.; Perez, E. (1997)

Klinische Lungenfunktionsuntersuchungen bei Schafen.

Dtsch Tierarztl Wochenschr 104: 369-374

Gilbert, R.; Auchincloss, J.H., JR.; Brodsky, J.; Boden, W. (1972)

Changes in tidal volume, frequency, and ventilation induced by their measurement.

J Appl Physiol 33(2): 252-254

Gillespie, J. R.; Tyler W. S. (1969)

Chronic alveolar emphysema in the horse.

Adv Vet Sci Comp Med 13: 59-99

Gohary, G.S.; Bickhardt, K. (1979)

Der Einfluss des Blutentnahmestresses auf Blutmeßwerte des Schafes.

Dtsch Tierarztl Wochenschr 86: 225-228

Graham, N.M.; Wainman, F.W.; Blaxter, K.L; Armstrong, D.G. (1959)

Environmental temperature, energy metabolism and heat regulation in sheep. I. Energy metabolism in closely clipped sheep.

J Agric Sci 53: 13-24

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Gustin, P.; Bakima, M.; Lekeux, P.; Lomba, F.; Van de Woestijne, K.P. (1987)
Partitioning of upper airway resistance in Friesian and double-muscled calves.
Respir Physiol 69: 299-306

Hales, J.R.S.; Webster, M.E.D. (1967)
Respiratory function during thermal tachypnoea in sheep.
J Physiol 190: 241-260

Hales, J.R.S. (1973)
Effects of Exposure to Hot Environments on the Regional Distribution of Blood Flow and on
Cardiorespiratory Function in Sheep.
Pflugers Arch 344: 133-148

Halloy, D.; Kirschvink, N.; Vincke, G.; Hamoir, J.; Delvaux, F.; Gustin, G. (2004)
Whole body barometric plethysmography: a screening method to investigate airway
reactivity and acute lung injuries in freely moving pigs.
Vet J 168: 276-284

Hare, W.C.D. (1955)
The broncho-pulmonary segments in the sheep.
Department of Anatomy, Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh

Hecker, J.F. (1983)
The Sheep as an Experimental Animal.
Academic Press, London New York: 34-117

Heldt, W. (1958)
Untersuchungen an Schafen über Atmung, Herzschlagfrequenz, Rektaltemperatur und
Energieumsatz bei Umgebungstemperaturen zwischen + 5 °C und 35 °C.
Freie Universität Berlin, Dissertation

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Hemingway, A. (1963)

Shivering.

Physiol Rev 43: 397-422

Hemingway, A.; Hemingway, C. (1966)

Respiration of sheep to thermoneutral temperature.

Respir Physiol 1: 30-37

Hoffman, A.; Tsai, L.; Mazan, M.; Bellardine, C.; Bell, A.; Lutchen, K.; Ingenito, E. (2005)

Pulmonary function tests versus computed tomography in sheep with experimental emphysema.

Exp Lung Res 31: 497-512

Holley, D.C.; Beckman, D.A.; Evans, J.W. (1975)

Effect of confinement on the circadian rhythm of ovine cortisol.

J Endocrinol 65: 147-148

Hsia, C.C.W.; Carlin, J.I.; Ramanathan, M.; Cassidy, S.S.; Johnson jr., R.L. (1991)

Estimation of diffusion limitation after pneumectomy from carbon monoxide diffusing capacity.

Respir Physiol 83: 11-22

Hughes, J. M. B.; Pride, N. B. (2001)

In defence of the carbon monoxide transfer coefficient K_{CO} (TL/VA).

Eur Respir J 17: 168-174

Hutchison, A.A.; Brigham, K.L.; Snapper, J.R. (1982)

Effect of Histamine in Lung Mechanics in Sheep.

Am Rev Respir Dis 126: 1025-1029

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Hytten, F.E.; Chamberlain, G. (1980)

Clinical Physiology in Obstetrics.

Blackwell Scientific Publications, London: 6-94

Jäger, J. (2006)

Bewertung von Chlamydien-assoziierten Veränderungen der Lungenfunktion bei Kalb und Schwein mittels Impuls-Oszilloresistometrie und der Software FAMOS.

Freie Universität Berlin, Dissertation

Joyce, J.P.; Blaxter, K.L. (1964)

Respiration in Sheep in Cold Environments.

Res Vet Sci 5: 506-516

Kilgour, R.; DeLangen, H. (1970)

Stress in sheep resulting from management practices.

Proc NZ Soc anim Prod 30: 65-76

Kirschvink, N.; Leemans, J.; Delvaux, F.; Snaps, F.; Marlin, D.; Sparkes, A.; Clercx, C.; Gustin, P. (2006)

Non-invasive assessment of growth, gender and time of day related changes of respiratory pattern in healthy cats by use of barometric whole body plethysmography.

Vet J 172: 446-454

Kirschvink, N.; Reinhold, P. (2008)

Use of Alternative Animals as Asthma Models.

Curr Drug Targets 9: 470-484

Klein, C.; Reinhold, P. (2001)

Analysis of respiratory mechanics by impulse oscillometry in non-sedated and diazepam-sedated swine.

Res Vet Sci 70: 181-189

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Klein, C. ; Smith, H.-J.; Reinhold, P. (2003)

Respiratory mechanics in conscious swine: effects of face mask, head position and bronchoconstriction evaluated by Impulse Oscillometry.

Res Vet Sci 75: 71-81

Klein, C. ; Smith, H.-J.; Reinhold, P. (2006)

The use of impulse oscillometry for separate analyses of inspiratory and expiratory impedance parameters in horses: Effects of sedation with xylazine.

Res Vet Sci 80(2): 201-208

Kneucker, A. (2009)

Funktionelle Residualkapazität und Diffusionskapazität der Lunge bei Kalb und Schwein: Physiologische Werte und Einfluss respiratorischer Infektionen.

Freie Universität Berlin, Dissertation

Kohn, H.N. (1893)

Zur Histologie der indurierenden fibrinösen Pneumonie.

Munch Med Wochenschr 8: 42-45

Koumoundouros, E.; Bischof, R.J.; Meeusen, E.N.; Mareels, I.M.Y.; Snibson, K.J. (2006)

Chronic Airway Disease: Deteriorating Pulmonary Function in Sheep Associated with Repeated Challenges of House Dust Mite.

Exp Lung Res 32: 231-330

Kuriyama, T.; Wagner, W.W. (1981)

Collateral ventilation may protect against high altitude pulmonary hypertension.

J Appl Physiol 51: 1251-1256

Lai-Fook, S.J. (1987)

Mechanics of the Pleural Space: Fundamental Concepts.

Lung 165(5): 249-267

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Lambert, M.W. (1955)

Accessory bronchiole-alveolar communications.

J Pathol Bacteriol 70(2): 311-314

Lavoie, J.P.; Pascoe, J.R.; Kurpershoek, C.J. (1992)

Effect of head and neck position on respiratory mechanics in horses sedated with xylazine.

Am J Vet Res 53: 1652-1657

Lawnick, U.; Reinhold, P.; Doll, K. (2005)

Therapeutischer Effekt einer Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung bei Kälbern mit Bronchopneumonie.

Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere 33: 373-382

Lekeux, P.; Hajer, R.; Breukink, H.J. (1984)

Pulmonary function testing in calves: Technical data.

Am J Vet Res 45(2): 342-345

Lekeux, P.; Hajer, R.; Breukink, H.-J. (1985)

Upper airway resistance in healthy Friesian cattle.

Res Vet Sci 38: 77-79

Lutchen, K.R.; Jackson, A.C. (1990)

Effects of tidal volume and methacholine on low-frequency total respiratory impedance in dogs.

J Appl Physiol 68: 2128-2138

Marek, W. (1997)

Chronobiologie des Bronchialsystems.

Pneumologie 51: 430-439

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Marek, W.; Marek, E.; Mückenhoff, K.; Smith, H.J.; Kotschy-Lang, N.; Kohlhäufel, M. (2009)
Lungenfunktion im Alter: Brauchen wir neue Referenzwerte?
Pneumologie 63: 235-243

Mariassy, A.T.; Plopper, C.G. (1983)
Tracheobronchial Epithelium of the sheep – I.
Quantitative light-microscopic study of epithelial cell abundance, and distribution.
Anat Rec 205: 263-275

Martin, H.B. (1966)
Respiratory bronchioles as the pathway for collateral ventilation.
J Appl Physiol 21: 1443-1447

Mauderly, J. L. (1974)
Evaluation of the Grade Pony as a Pulmonary Function Model.
Am J Vet Res 35(8): 1025-1029

Mauderly, J.L.; Hahn, F.F. (1982)
The Effects of Age on Lung Function and Structure of Adult Animals.
Adv Vet Sci Comp Med 26: 35-77

McLaughlin, R.F.; Tyler, W.S.; Canada, R.O. (1961)
A Study of the Subgross Pulmonary Anatomy in Various Mammals.
Am J Anat 108: 149-165

McLeay, L.M.; Smith, B.L.; Reynolds, G.W. (2002)
Cardiovascular, respiratory, and body temperature responses of sheep to the ergopeptides
ergotamine and ergovaline.
Am J Vet Res 63(3): 387-393

ZITIERTES SCHRIFTTUM

McNeil, J.S.; Torrington, K.G.; Mundie, T.G.; Ripple, G.R.; Phillips, Y.Y. (1989)
A Steady State Method of Measuring Carbon Monoxide Diffusing Capacity of the Lung of Sheep.

Lab Anim Sci 39(1): 33-36

McNeil, J.S.; Torrington, K.G.; Mundie, T.G.; Banks, R.A.; Phillips, Y.Y.; Ripple, G.R. (1991)
Prediction of Carbon Monoxide Diffusing Capacity of the Lung in Splenectomized Sheep.

Lab Anim Sci 41(1): 63-65

Mesina, J.E.; Bisgard, G.E.; Robinson, G.M. (1984)
Pulmonary-function changes in goats given 3-Methylindole orally.

Am J Vet Res 45(8): 1526-1531

Millas, H. de; Ulmer, W.T. (1971)

Der Tagesrhythmus der Strömungswiderstände in den Atemwegen und deren Beeinflussbarkeit.

Pneumologie 144: 237-252

Mitzner, W. (1991)

Collateral Ventilation.

The Lung: Scientific Foundations: 1053-1063

Mortola, J.P.; Lanthier, C. (2005)

Breathing frequency in ruminants: a comparative analysis with non-ruminant mammals.

Respir Physiol Neurobiol 145: 265-277

Moss, T.J.M.; Nitsos, I.; Ikegami, M.; Jobe, A.H.; Newnham, J.P. (2004)

Experimental intrauterine *Ureaplasma* infection in sheep.

Am J Obstet Gynecol 195: 1179-1186

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Nolte, D. (1979)

Voraussetzungen für eine moderne, effiziente Lungenfunktionsdiagnostik.

Med Klin 74: 969-972

Nunn, J. F. (2000)

Applied respiratory physiology - Fifth Edition.

Butterworths-Heinemann; Oxford: 37-57

Pearson, R.A.; Mellor, D.J. (1976)

Some behavioural and physiological changes in pregnant goats and sheep during adaption to laboratory conditions.

Res Vet Sci 20: 215-217

Pfister, R. (1978)

Untersuchung der Atmungsmechanik beim Schwein.

Veterinärmedizinische Fakultät Universität Zürich, Dissertation

Pringle, J.K. (1992)

Ancillary Testing For The Ruminant Respiratory System.

Vet Clin North Am Food Anim Pract 8(2): 243-256

Reilly, P.E.B.; Chandrasena, L.G. (1979)

Indices of stress in housed experimental sheep.

Res Vet Sci 27: 250-252

Reinhold, P.; MacLeod, D.; Lekeux, P. (1996)

Comparative evaluation of impulse oscillometry and a monofrequency forced oscillation technique in clinically healthy calves undergoing bronchochallenges.

Res Vet Sci 61: 206-213

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Reinhold, P. (1997a)

Grundlagen und Besonderheiten der Lungenfunktion beim Rind.

Tierarztl Umsch 52: 584-592

Reinhold, P. (1997b)

Atmungsmechanik beim Tier.

1. Mitteilung: Physiologische Grundlagen und konventionelle Untersuchungsmethoden.

Berl Munch Tierarztl Wochenschr 110: 257-266

Reinhold, P.; MacLeod, D.; Langenberg, A.; Födisch, G. (1997c)

Aussagefähigkeit der Modellgrößen bei der impulsoszillometrischen

Atemwegswiderstandsmessung am Tier (Kalb).

Pneumologie 51, Sonderheft II: 483-485

Reinhold, P. (1997d)

Atmungsmechanik beim Tier.

2. Mitteilung: Die forcierte Oszilloresistometrie.

Berl Munch Tierarztl Wochenschr 110: 257-266

Reinhold, P.; Langenberg, A.; Lekeux, P. (1998a)

Atmungsmechanik beim Tier.

4. Mitteilung: Die diagnostische Aussagefähigkeit von Untersuchungen mit dem Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS) beim Kalb.

Berl Munch Tierarztl Wochenschr 111: 262-267

Reinhold, P.; Smith, H.-J.; Close, R.; Genicot, B.; Lekeux, P. (1998b)

Validation of Impulse Oscillometry in Friesian and Blue Belgian Calves with respect to changes in extrathoracic upper airway resistance.

Res Vet Sci 65: 93-102

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Reinhold, P.; Smith, H.-J.; Langenberg, A.; Lekeux, P. (1998c)

Measurement of respiration impedance in healthy calves using the impulse oscillation technique – physiological and methodological aspects.

Vet J 155: 27-38

Reinhold, P.; Steinbach, G.; Langenberg, A.; Lekeux, P. (1998d)

Atmungsmechanik beim Tier.

3. Mitteilung: Methodische und physiologische Aspekte bei der Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS).

Berl Munch Tierarztl Wochenschr 111: 253-261

Reinhold, P. (2001)

Untersuchungen zur Bestimmung pulmonaler Funktionen beim Kalb.

Freie Universität Berlin, Habilitationsschrift

Robinson, N.E. (1982)

Some Functional Consequences of Species Differences in Lung Anatomy.

Adv Vet Sci Comp Med 26: 1-33

Robinson, S.M.; Cadwallader, J.A.; Hill, P.McN. (1979)

Regional alveolar gas composition and lung function in sheep.

Respir Physiol 37: 239-254

Rodarte, J.R.; Rehder, K. (1986)

Dynamics of respiration.

In: Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, Volume III, Mechanics of breathing.

Ed. A.P. Fishman, Baltimore: 131-144

Shafie, M.M.; Abdelghany, F.M. (1978)

Structure of the respiratory system of sheep as related to heat tolerance.

Acta Anat 100: 441-460

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Smith, H.-J.; Reinhold, P.; Goldman, M.D. (2005)

Forced oscillation technique and impulse oscillometry.

Eur Respir Mon 31: 72-105

Snibson, K.J.; Bischof, R.J.; Koumoundouros, E. (2006)

Altered airway responsiveness in adult sheep born prematurely effects of allergen exposure.

Exp Lung Res 32: 215-228

Shnider, S.M. (1980)

The physiology of pregnancy.

Annual Refresher Course Lectures. Park Ridge, IL.

American Society of Anesthesiologists: 1251-1255.

Spörri, H.; Zerobin, K. (1964)

Zur Physiologie und Methodik der Lungenfunktionsprüfung.

Tierarztl Umsch 19: 285-292

Stahl, W.R. (1967)

Scaling of respiratory variables in mammals.

J Appl Physiol 22(3): 453-460

Strie, R.; Doll, K.; Pöttman, B.; Scholz, H. (1997)

Einfluss verschiedener Faktoren auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung mittels multifrequenter Impuls-Oszillometrie bei Kälbern und Jungrindern.

Dtsch Tierarztl Wochenschr 104: 286-290

Sulyma, Myron G. (1990)

Lungenfunktion von A bis Z.

2. Auflage, Medikon-Verlag München

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Tajiri, S.; Kondo, T.; Yamabayashi, H. (2006)

Functional residual capacity and airway resistance of the rat measured with a heat- and temperature-adjusted body plethysmograph.

J Physiol Sci 56(6): 449-454

Talavera, J.; Kirschvink, N.; Schuller, S.; Garrères, A.; Gustin, P.; Detilleux, J.; Clercx, C. (2006)

Evaluation of respiratory function by barometric whole-body plethysmography in healthy dogs.

Vet J 172: 67-77

Thurley, D.C.; McNatty, K.P. (1973)

Factors affecting peripheral cortisol levels in unrestricted ewes.

Acta Endocrinol 74(2): 331-337

Thwaites, C.J. (1966)

Fleece Length and the Reactions of Sheep to Wet and Dry Heat.

Nature 21: 997-998

Ulmer, W.T.; Reichel, G.; Nolte, D.; Islam, M.S. (1991)

Die Lungenfunktion.

Thieme, Stuttgart

Uystepuyst, C., Reinhold, P.; Coghe, J.; Bureau, F.; Lekeux, P. (2000)

Mechanics of the respiratory system in healthy newborn calves using impulse oscillometry.

Res Vet Sci 68: 47-55

Vannucchi, C.I.; Jordao, A.A.; Vannuchi H. (2006)

Antioxidant compounds and oxidative stress in female dogs during pregnancy.

Res Vet Sci 83(2): 188-193

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Vincent, M.C.; Trapnell, B.C.; Baughman, R.P.; Wert, S.E.; Whitsett, J.A.; Iwamoto, H.S. (1995)

Adenovirus-Mediated Gene Transfer to the Respiratory Tract of Fetal Sheep *In Utero*.
Hum Gene Ther 6: 1019-1028

Waibl, H. (1999)

Atmungsapparat

In: Nickel, R.; Schummer, A.; Seiferle, E.

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II Eingeweide.

8. Auflage, Parey Buchverlag im Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH Berlin Wien: 223-307

Wagner, E.M.; Mitzner, W.; Brown, R.H. (1999)

Site of Functional Bronchopulmonary Anastomoses in Sheep.

Anat Rec 254: 360-366

Wang, H.M.; Bodenstein, M.; Markstaller, K. (2008)

Overview of the Pathology of Three Widely Used Animal Models of Acute Lung Injury.

Eur Surg Res 40: 305-316

Wanner, A.; Mezey, R.J.; Reinhart, M.E.; Eyre, P. (1979)

Antigen-induced bronchospasm in conscious sheep.

J Appl Physiol 47(5): 917-922

Wanner, A.; Abraham, W.M. (1982)

Experimental Models of Asthma.

Lung 160: 231-243

Watanabe, S.; Frank, R. (1975)

Lung volumes, mechanics, and single-breath diffusing capacity in anesthetized cats.

J Appl Physiol 38(6): 1148-1152

ZITIERTES SCHRIFTTUM

Webster, A.J.F.; Hicks, A.M.; Hays, F.L. (1969)

Cold climate and cold temperature induced changes in heat production and thermal insulation of sheep.

Can J Physiol Pharmacol 47(6): 553-562

Wegner, C.D.; Jackson, A.C.; Berry, J.D.; Gillespie, J.R. (1984)

Dynamic respiratory mechanics in monkeys measured by forced oscillations.

Respir Physiol 55: 47-61

Willoughby, R. A.; McDonell, W. N. (1979)

Pulmonary function testing in horses.

Vet Clin North Am 1(1): 171-196

Winkler, J.; Hagert-Winkler, A.; Wirtz, H.; Schauer, J.; Kahn, T.; Hoheisel, G. (2009)

Die Impulsoszillometrie in der Schweregraddiagnostik obstruktiver Lungenerkrankungen.

Pneumologie 63: 266-275

Wuthe, H. (1979)

Die Residualvolumenbestimmung.

Z Erkr Atmungsorgane 152: 203-223

Zipfel, B.; Schiessler, A.; Kuhlmann, F.; Bücherl, E.S. (1987)

Pulmonale Funktionsgrößen beim Schaf.

Z Versuchstierkd 30: 153-164

9 Anhang

Tabelle A 1: Am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelte Atmungsfrequenzen

	f_R in 1/min				f_R/kg in (1/min)/kg				$f_R/kg^{0,75}$ in (1/min)/kg ^{0,75}			
	RB		IOS		RB		IOS		RB		IOS	
Woche	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	43,3	23,3	30,5	11,0	0,54	0,28	0,39	0,14	1,62	0,85	1,16	0,41
2	36,8	12,2	30,0	6,20	0,50	0,14	0,41	0,08	1,46	0,43	1,20	0,24
3	35,2	12,0	30,7	8,47	0,48	0,15	0,42	0,11	1,40	0,44	1,23	0,33
4	38,0	13,9	30,2	8,76	0,51	0,18	0,40	0,11	1,49	0,52	1,19	0,33
5	33,1	8,85	26,8	4,65	0,43	0,11	0,35	0,05	1,28	0,32	1,04	0,16
6	35,1	11,8	30,7	7,22	0,46	0,15	0,40	0,08	1,35	0,44	1,18	0,25
7	38,2	13,7	32,3	8,45	0,49	0,16	0,42	0,10	1,45	0,49	1,23	0,30
8	39,6	13,0	33,7	9,06	0,49	0,15	0,42	0,11	1,48	0,45	1,26	0,33
9	38,3	12,4	32,6	7,28	0,47	0,14	0,41	0,08	1,42	0,42	1,21	0,24
10	40,9	12,6	34,9	8,10	0,50	0,15	0,43	0,09	1,51	0,45	1,29	0,28

Erläuterungen zu Tabelle A 1: f_R = Atmungsfrequenz;

f_R/kg = Atmungsfrequenz pro Kilogramm Körpermasse;

$f_R/kg^{0,75}$ = Atmungsfrequenz pro kg metabolische Körpermasse

RB = am Rebreathingmessplatz erfasste Daten;

IOS = am Impulsoszilloresistometriemessplatz erfasste Daten;

T = Trainingsmessung in der ersten Untersuchungswoche;

\bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

ANHANG

Tabelle A 2: Am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelte Atemzugvolumina

	V_T in ml				V_T/kg in ml/kg				$V_T/kg^{0,75}$ in ml/kg ^{0,75}			
	RB		IOS		RB		IOS		RB		IOS	
Woche	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	714,33	168,06	733,72	207,17	9,23	2,76	9,42	3,03	27,35	7,61	27,96	8,57
2	780,06	123,77	800,78	141,75	10,68	1,77	10,93	1,73	31,20	4,95	31,96	5,03
3	790,44	142,96	788,33	155,27	10,93	2,12	10,94	2,59	31,84	5,88	31,84	7,05
4	763,78	193,90	809,33	150,18	10,44	3,65	10,90	2,19	30,49	9,79	31,95	6,06
5	772,61	123,76	839,67	106,10	10,16	1,60	11,06	1,63	29,97	4,60	32,63	4,47
6	750,94	170,94	709,94	108,37	9,78	2,21	9,29	1,76	28,92	6,39	27,45	4,78
7	738,67	146,43	725,22	95,12	9,60	2,18	9,40	1,48	28,41	6,10	27,85	4,01
8	697,72	96,89	674,94	117,71	8,83	1,62	8,51	1,66	26,30	4,38	25,38	4,65
9	737,78	119,80	702,78	90,48	9,21	1,67	8,78	1,32	27,53	4,67	26,23	3,61
10	718,00	134,10	692,78	130,13	8,93	2,08	8,58	1,67	26,71	5,77	25,69	4,82

Erläuterungen zu Tabelle A 2: V_T = Atemzugvolumen;
 V_T/kg = Atemzugvolumen pro Kilogramm Körpermasse;
 $V_T/kg^{0,75}$ = Atemzugvolumen pro kg metabolische Körpermasse
 RB = am Rebreathingmessplatz erfasste Daten;
 IOS = am Impulsoszilloresistometriemessplatz erfasste Daten;
 T = Trainingsmessung in der ersten Untersuchungswoche;
 \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

ANHANG

Tabelle A 3: Am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelte Atemminutenvolumina

Woche	V_{\min} in l/min				V_{\min}/kg in (l/min)/kg				$V_{\min}/\text{kg}^{0,75}$ in (l/min)/kg ^{0,75}			
	RB		IOS		RB		IOS		RB		IOS	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	28,39	11,25	20,60	4,68	0,36	0,13	0,26	0,05	1,07	0,40	0,78	0,16
2	28,13	8,23	23,65	4,55	0,38	0,09	0,32	0,05	1,11	0,28	0,94	0,15
3	26,90	6,71	23,21	3,36	0,37	0,07	0,32	0,03	1,07	0,22	0,93	0,10
4	27,45	5,99	23,68	4,52	0,37	0,08	0,32	0,05	1,08	0,24	0,93	0,15
5	25,02	4,98	22,26	3,21	0,33	0,05	0,29	0,03	0,96	0,16	0,86	0,10
6	25,04	5,42	21,26	3,00	0,32	0,06	0,28	0,03	0,96	0,17	0,82	0,09
7	26,83	6,20	22,94	4,40	0,34	0,06	0,29	0,04	1,02	0,20	0,87	0,14
8	26,85	6,68	22,18	4,65	0,33	0,07	0,28	0,05	1,00	0,22	0,83	0,15
9	27,49	7,18	22,65	4,24	0,34	0,07	0,28	0,04	1,01	0,22	0,84	0,12
10	28,20	5,74	23,67	4,51	0,35	0,06	0,29	0,04	1,04	0,19	0,87	0,14

Erläuterungen zu Tabelle A 3: V_{\min} = Atemminutenvolumen;

V_{\min}/kg = Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpermasse;

$V_{\min}/\text{kg}^{0,75}$ = Atemminutenvolumen pro kg metabolische Körpermasse

RB = am Rebreathingmessplatz erfasste Daten;

IOS = am Impulsoszilloresistometriemessplatz erfasste Daten;

T = Trainingsmessung in der ersten Untersuchungswoche;

\bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

ANHANG

Tabelle A 4: Ergebnisse zur Messung der Sauerstoffaufnahme

Woche	$V'O_2$ in ml		$V'O_2/kg$ in ml/kg		$V'O_2/kg^{0,75}$ in ml/kg ^{0,75}	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	435,50	156,12	5,51	1,92	16,41	5,73
2	432,44	141,48	5,88	1,76	17,20	5,24
3	445,72	135,60	6,10	1,64	17,81	4,91
4	433,11	80,91	5,86	1,45	17,16	3,88
5	395,11	75,34	5,16	0,79	15,25	2,45
6	419,17	91,26	5,43	1,02	16,08	3,09
7	423,06	79,36	5,44	0,82	16,15	2,51
8	392,83	94,63	4,94	1,14	14,75	3,38
9	428,33	59,70	5,31	0,57	15,91	1,77
10	425,06	55,06	5,23	0,56	15,70	1,69

Erläuterungen zu Tabelle A 4: $V'O_2$ = Sauerstoffaufnahme;
 $V'O_2/kg$ = Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpermasse;
 $V'O_2/kg^{0,75}$ = Sauerstoffaufnahme pro kg metabolische Körpermasse
T = Trainingsmessung in der ersten Untersuchungswoche;
 \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

ANHANG

Tabelle A 5: Spezifische Ventilation, berechnet aus am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelten Atemminutenvolumina

Woche	$V_{\min}/V'O_2\text{-RB}$		$V_{\min}/V'O_2\text{-IOS}$	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	72,61	43,29	54,66	25,35
2	67,91	19,85	57,75	13,69
3	62,66	15,31	55,16	13,10
4	64,02	13,09	55,87	11,64
5	63,57	8,05	57,57	9,86
6	60,36	10,26	52,08	9,88
7	63,48	8,71	54,95	9,24
8	74,64	39,03	61,37	29,54
9	64,09	14,69	53,13	8,81
10	66,29	9,63	55,82	8,95

Erläuterungen zu Tabelle A 5: V_{\min} = Atemminutenvolumen;
 $V'O_2$ = Sauerstoffaufnahme;
RB = am Rebreathingmessplatz erfasste Daten;
IOS = am Impulsozilloresistometriemessplatz erfasste Daten;
T = Trainingsmessung in der ersten Untersuchungswoche;
 \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

ANHANG

Tabelle A 6: Ergebnisse zur Messung der Funktionellen Residualkapazität

Woche	FRC in l		FRC/kg in l/kg		FRC/kg ^{0,75} in l/kg ^{0,75}	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	4,066	1,109	0,052	0,013	0,154	0,040
2	3,604	0,803	0,049	0,009	0,143	0,027
3	3,594	0,820	0,049	0,011	0,144	0,031
4	3,549	0,839	0,048	0,012	0,140	0,034
5	3,365	0,791	0,044	0,009	0,130	0,028
6	3,241	0,713	0,042	0,009	0,125	0,026
7	3,458	0,847	0,045	0,011	0,132	0,032
8	3,145	0,805	0,039	0,009	0,118	0,028
9	3,149	0,683	0,039	0,008	0,117	0,024
10	3,294	0,638	0,041	0,007	0,122	0,022

Erläuterungen zu Tabelle A 6: FRC = Funktionelle Residualkapazität;
 FRC/kg = Funktionelle Residualkapazität pro Kilogramm
 Körpermasse;
 FRC/kg^{0,75} = Funktionelle Residualkapazität pro kg metabolische
 Körpermasse
 T = Trainingsmessung in der ersten Untersuchungswoche;
 \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

ANHANG

Tabelle A 7: Ergebnisse zur Messung des korrigierten Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid

Woche	T_{LCO} in (mmol/min)/kPa		T_{LCO}/kg in [(mmol/min)/kPa]/kg		$T_{LCO}/kg^{0,75}$ in [(mmol/min)/kPa]/kg ^{0,75}	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
T	2,877	2,124	0,037	0,027	0,109	0,079
2	3,290	2,277	0,046	0,032	0,133	0,092
3	3,291	2,572	0,046	0,036	0,133	0,104
4	3,319	2,048	0,046	0,030	0,134	0,087
5	2,974	1,881	0,039	0,025	0,116	0,074
6	2,840	1,618	0,037	0,022	0,110	0,064
7	3,442	2,546	0,045	0,035	0,134	0,101
8	3,208	1,639	0,040	0,020	0,120	0,060
9	2,655	1,809	0,034	0,024	0,101	0,070
10	3,272	3,222	0,041	0,039	0,122	0,119

Erläuterungen zu Tabelle A 7: T_{LCO} = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid;
 T_{LCO}/kg = Transferfaktor der Lunge pro Kilogramm Körpermasse;
 $T_{LCO}/kg^{0,75}$ = Transferfaktor pro kg metabolische Körpermasse
T = Trainingsmessung in der ersten Untersuchungswoche;
 \bar{x} = arithmetisches Mittel; s = Standardabweichung

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Übersicht über ausgewählte Originalarbeiten zur Ventilation beim Schaf.....	28
Tabelle 2.2: Übersicht über ausgewählte Originalarbeiten zur FRC und Diffusion beim Schaf	29
Tabelle 2.3: Übersicht über ausgewählte Originalarbeiten zur Atmungsmechanik beim Schaf	30
Tabelle 3.1: Merkmale der in die Studie einbezogenen Tiere	37
Tabelle 3.2: Übersicht über ausgewählte Klimafaktoren.....	46
Tabelle 4.1: Ergebnisse der klinischen Daten	49
Tabelle 4.2: Absolute Differenzen von Körpermasse und Funktioneller Residualkapazität über neun Wochen	73
Tabelle 4.3: Absolute Differenzen von Körpermasse und inspiratorischer Resistance über neun Wochen	80
Tabelle 4.4: Absolute Differenzen von Körpermasse und expiratorischer Resistance über neun Wochen	84
Tabelle 4.5: Absolute Differenzen von Körpermasse und expiratorischer Reactance über neun Wochen	91
Tabelle 4.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisolkonzentrationen in nmol/ml	92
Tabelle 4.7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Änderungen der Cortisolkonzentrationen zwischen den einzelnen Zeitpunkten in nmol/ml	94
Tabelle 5.1 Messmethoden und Publikationsbeispiele ausgewählter Resistance-Arten	108

TABELLENVERZEICHNIS

10.1 Tabellenverzeichnis des Anhangs

Tabelle A 1: Am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelte Atmungsfrequenzen	151
Tabelle A 2: Am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelte Atemzugvolumina	152
Tabelle A 3: Am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelte Atemminutenvolumina.....	153
Tabelle A 4: Ergebnisse zur Messung der Sauerstoffaufnahme	154
Tabelle A 5: Spezifische Ventilation, berechnet aus am Rebreathingmessplatz und am IOS-Messplatz ermittelten Atemminutenvolumina.....	155
Tabelle A 6: Ergebnisse zur Messung der Funktionellen Residualkapazität	156
Tabelle A 7: Ergebnisse zur Messung des korrigierten Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid	157

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Dorsalansicht des Bronchialbaumes eines Schafes (modifiziert nach Hare, 1955)	14
Abbildung 3.1: Übersicht und Einordnung der ermittelten Lungenfunktionsparameter	36
Abbildung 3.2: Studiendesign.....	39
Abbildung 3.3: Lungenfunktionsuntersuchung eines Schafes mittels IOS	42
Abbildung 3.4: Lungenfunktionsuntersuchung eines Schafes am Rebreathingmessplatz	42
Abbildung 4.1: Atmungsfrequenzen von 18 Schafen über 10 Wochen	51
A: am Rebreathingmessplatz ermittelte Einzeltierverläufe (f_{R-RB}).....	51
B: am IOS-Messplatz ermittelte Einzeltierverläufe (f_{R-IO})	51
C: am Diffusionsmessplatz erfasste Mittelwerte (f_{R-RB}).....	51
D: am IOS-Messplatz erfasste Mittelwerte (f_{R-IO})	51
Abbildung 4.2: Bivariate Korrelation zwischen Atmungsfrequenz und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall.....	54
A: f_{R-RB} in der zweiten Untersuchungswoche	54
B: f_{R-IO} in der fünften Untersuchungswoche	54
Abbildung 4.3: Atemzugvolumina von 18 Schafen über 10 Wochen.....	56
A: am Rebreathingmessplatz ermitteltes Atemzugvolumen (V_{T-RB})	56
B: am IOS-Messplatz ermitteltes Atemzugvolumen (V_{T-IO})	56
C: V_{T-RB} pro kg Körpermasse	56
D: V_{T-IO} pro kg Körpermasse	56
Abbildung 4.4: Atemminutenvolumina von 18 Schafen über 10 Wochen	59
A: am Rebreathingmessplatz erfasste Mittelwerte (V_{min-RB})	59
B: am IOS-Messplatz erfasste Mittelwerte (V_{min-IO})	59
C: V_{min-RB} auf die metabolische Körpermasse bezogen in $(l/min)/kg^{0,75}$	59
D: V_{min-IO} auf die metabolische Körpermasse bezogen in $(l/min)/kg^{0,75}$	59
Abbildung 4.5: Bivariate Korrelation zwischen Atemminutenvolumen und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall.....	62
A: am Rebreathingmessplatz ermitteltes Atemminutenvolumen (V_{min-RB}).....	62

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

B: am IOS-Messplatz ermitteltes Atemminutenvolumen (V_{\min} -IOS).....	62
Abbildung 4.6: Mittelwerte der Sauerstoffaufnahme von 18 Schafen über 10 Wochen	63
A: O_2 -Aufnahme absolut in ml/min.....	63
B: O_2 -Aufnahme auf die metabolische Körpermasse bezogen in (ml/min)/kg ^{0,75}	63
Abbildung 4.7: Bivariate Korrelation zwischen Sauerstoffaufnahme und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall.....	65
Abbildung 4.8: Mittelwerte der Spezifischen Ventilation von 18 Schafen über 10 Wochen	66
A: $V_{\min}/V'O_2$ mit am Rebreathingmessplatz ermittelten V_{\min} ($V_{\min}/V'O_2$ -RB)	66
B: $V_{\min}/V'O_2$ mit am IOS-Messplatz ermittelten V_{\min} ($V_{\min}/V'O_2$ -IOS).....	66
Abbildung 4.9: Bivariate Korrelation zwischen Spezifischer Ventilation ($V_{\min}/V'O_2$ -RB) und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall	68
Abbildung 4.10: Funktionelle Residualkapazität von 18 Schafen über 10 Wochen	70
A: Funktionelle Residualkapazität absolut.....	70
B: Funktionelle Residualkapazität pro kg Körpermasse	70
C: Funktionelle Residualkapazität auf die metabolische Körpermasse bezogen.....	70
Abbildung 4.11: Bivariate Korrelation zwischen Funktioneller Residualkapazität und Körpermasse im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall.....	72
Abbildung 4.12: Mittelwerte des korrigierten Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid von 18 Schafen über 10 Wochen	74
A: Transferfaktor der Lunge absolut in (mmol/min)/kPa	74
B: Transferfaktor der Lunge pro kg Körpermasse in [(mmol/min)/kPa]/kg	74
C: Transferfaktor der Lunge auf die metabolische Körpermasse bezogen in [(mmol/min)/kPa]/kg ^{0,75}	74
Abbildung 4.13: Bivariate Korrelation zwischen korrigiertem Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid und Alter im Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall	76
Abbildung 4.14: Mittelwerte der inspiratorischen Resistance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen	77
A: R_{in} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s).....	77
B: R_{in} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s).....	77

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

C: R_{in} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)	77
Abbildung 4.15: Mittelwerte der expiratorischen Resistance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen	81
A: R_{ex} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s)	81
B: R_{ex} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s)	81
C: R_{ex} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)	81
Abbildung 4.16: Mittelwerte der inspiratorischen Reactance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen	85
A: X_{in} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s)	85
B: X_{in} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s)	85
C: X_{in} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)	85
Abbildung 4.17: Mittelwerte der expiratorischen Reactance des respiratorischen Systems von 18 Schafen über 10 Wochen	88
A: X_{ex} bei einer Frequenz von 3 Hz in kPa/(l/s)	88
B: X_{ex} bei einer Frequenz von 5 Hz in kPa/(l/s)	88
C: X_{ex} bei einer Frequenz von 10 Hz in kPa/(l/s)	88
Abbildung 4.18: Mittelwerte der Cortisolkonzentrationen aller Schafe	93
Abbildung 4.19: Mittelwerte der Änderungen der Cortisolkonzentrationen zwischen den einzelnen Zeitpunkten	94
A: Differenzen der Cortisolkonzentrationen von ‚im Stall‘ zu ‚vor der Lungenfunktionsmessung‘	94
B: Differenzen der Cortisolkonzentrationen von ‚vor der Lungenfunktionsmessung‘ zu ‚nach der Lungenfunktionsmessung‘	94
Abbildung 5.1: Beispiel aus der vorliegenden Studie zur Differenz von interindividuellem und intraindividuellem Normbereich	117

PUBLIKATION

Vortrag

Hildenbrand, A.; Langenberg, A.; Reinhold, P.

Einfluss von Lungenfunktionsuntersuchungen auf die endogenen Cortisolwerte beim Schaf.

Herbsttagung der Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie

Würzburg, 26.10.2007

DANKSAGUNG

Zum Gelingen der vorliegenden Arbeit haben viele Menschen beigetragen, bei denen ich mich herzlich bedanken möchte.

Als allererstes gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. Dr. Petra Reinhold für die Bereitstellung eines interessanten Dissertationsthemas, welches sich durch nichtinvasive Versuche und liebe Schafe auszeichnet. Durch Ihren unermüdlichen Einsatz, der umfassenden fachlichen Hilfestellung und der ständigen Bereitschaft zur kritischen Diskussion meiner Ergebnisse, gelang die Fertigstellung der Arbeit. Nicht zuletzt möchte ich mich für die menschlich warme und fürsorgliche Betreuung auch über das Fachliche hinaus sowie für das große Verständnis für meine persönliche Situation bedanken.

Ein aufrichtiges Dankeschön geht auch an Univ.-Prof. Dr. Kerstin E. Müller für die stets freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Lösung kleinerer und größerer Problemstellungen. Vielen Dank, dass Sie diese Arbeit am Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin vertreten.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei der lieben Sonne, Frau Annelie Langenberg, bedanken. Deine ansteckende fröhliche Art zusammen mit der ausdauernden fachlichen Unterstützung vor, während und nach der Lungenfunktionsmessung sowie die Gummibärchen in allen Lebenslagen waren und bleiben eine unersetzliche Hilfe.

Herrn Dipl. Ing. Hans-Jürgen Smith sei für den freundlichen, fröhlichen und fachkundigen Beistand im Kampf gegen messtechnische Fragen und Probleme gedankt.

Vielen Dank möchte ich den Mitarbeitern des Tierhauses im Friedrich-Loeffler-Institut für die nette Aufnahme und gute und liebenswürdige Betreuung von den Schafen und mir aussprechen.

Außerdem danke ich der Arbeitsgruppe ‚Fetale Hirnentwicklung und Programmierung von Erkrankungen‘ der Friedrich-Schiller-Universität Jena, insbesondere Herrn Dr. Harald Schubert aus dem Institut für Versuchstierkunde für die hilfreiche Unterstützung bei Fragestellungen rund um trächtige Schafe.

Ein großes Dankeschön gilt Frau Annemarie Rohde, ohne deren nette, unermüdliche und oft in Anspruch genommene Hilfe ich im Chaos der Literaturbeschaffung versunken wär.

Meinen Mitdoktoranden, in erster Linie Annette Kneucker, bin ich für die liebenswerte, herzliche Atmosphäre, mit der ich in Jena aufgenommen wurde, und die wertvolle Hilfsbereitschaft in einer unvergesslichen Zeit dankbar.

Vielen lieben Dank schulde ich Dipl. Biomath. Anja Lüdecke aus dem Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung für die kompetente und freundliche Unterstützung und die aufmunternden Worte bei der Auseinandersetzung mit der Statistik.

Herrn Dr. Holger Kulemeyer, Leiter der Veterinärmedizinischen Bibliothek, danke ich sehr für die wertvollen Tipps und Tricks bei der Literaturrecherche und der Verwaltung des zitierten Schrifttums.

Bei Herrn Peter Rosin und dem gesamten Praxisteam der ‚Rosin Tiergesundheit‘ möchte ich mich herzlich für die kollegiale Aufnahme in die Praxisgemeinschaft und die Rücksicht und Geduld, die für die Fertigstellung der Arbeit unentbehrlich waren, bedanken.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, gilt ein besonderes Dankeschön. Eure persönliche und finanzielle Unterstützung und die nützlichen Ratschläge in jeglicher Hinsicht haben die Anfertigung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Von ganzem Herzen dankbar bin ich meiner Schwester Katrin. Die Aufopferung Deiner Freizeit, um Dich immer so lieb um das körperliche Wohl und das Seelenheil von Sarah und mir zu kümmern, hat mir die nötige Ruhe als Voraussetzung für die Konzentration auf die Arbeit gegeben. Du bist der beste Puffel der Welt.

Für ihr wundervolles Lachen, das mir so viel Energie gibt, danke ich meiner Tochter Sarah.

Letztendlich möchte ich ganz besonders lieben Dank an meinen Andi richten. Du hast warst stets eine Stütze, hast Zipftiraden tapfer und mit Engelsgeduld ertragen, mir immer wieder Mut und Kraft gegeben und sogar Co-Sympathie für die Schafe entwickelt. Nur durch deinen Rückhalt konnte die Kombination von dieser Arbeit und unserer Familie so gelingen. Nak nak.

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Potsdam, den 18.09.2009

Anja Hildenbrand