

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

eingereicht über das

Institut für Veterinär-Physiologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Einfluss von PRRSV-Infektionen auf die Lungenfunktion des Schweines

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

vorgelegt von
Judith Maria Wagner
Tierärztin aus Ravensburg

Berlin 2010

Journal – Nr.: 3434

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. H. Hartmann
Dritter Gutachter: Prof. Dr. G. Reiner

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

pigs, lung function, respiration, functional residual capacity, pulmonary diffusion capacity, helium, carbon monoxide, carbon dioxide, impedance, capnography, respiratory diseases, porcine reproductive and respiratory syndrome virus

Tag der Promotion: 18.04.2011

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: 978-3-86664-971-2

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2010

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 2011

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhalt

1	<u>EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</u>	1
2	<u>LITERATUR</u>	3
2.1	Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)	3
2.1.1	Historischer Überblick und Prävalenz von PRRSV	3
2.1.2	Taxonomie und Eigenschaften von PRRSV	4
2.1.3	Pathogenese einer PRRSV-Infektion	6
2.1.4	Klinisches Bild einer PRRSV-Infektion	7
2.1.5	Pathologische Veränderungen des Respirationstrakts nach einer PRRSV-Infektion	12
2.1.6	Nachweis einer PRRSV-Infektion	12
2.1.7	Bedeutung von PRRSV im Komplex respiratorischer Erkrankungen beim Schwein	12
2.1.8	Kenntnisstand zu pathophysiologischen Mechanismen von PRRSV-Infektionen im Respirationstrakt	13
2.2	Charakterisierung der Lungenfunktion beim Schwein	14
2.2.1	Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge beim Schwein	14
2.2.2	Funktionen der äußeren Atmung	17
2.2.3	Funktionsstörungen der äußeren Atmung und daraus resultierende Konsequenzen	22
2.2.4	Möglichkeiten zur differenzierten Beurteilung der äußeren Atmung am Tier	25
2.3	Aus dem Kenntnisstand der Literatur abgeleitete Hypothesen für eigene Untersuchungen	35
3	<u>MATERIAL, METHODEN UND TIERE</u>	36
3.1	Allgemeiner Versuchsaufbau	36
3.2	Tiere	36
3.3	Studiendesign	38
3.4	Experimentelle Infizierung	39
3.5	Klinische Untersuchung	40

3.6	Lungenfunktionsdiagnostik	41
3.6.1	Technische Voraussetzungen	42
3.6.2	Vorbereitung der Messung	44
3.6.3	Durchführung der Messung	45
3.6.4	Kenngößen	45
3.7	Ergänzende Untersuchungen	50
3.7.1	Gewinnung von Tupfer- und Blutproben	50
3.7.2	Euthanasie und postmortale Probennahmen	51
3.7.3	Erregernachweise	53
3.8	Mathematisch-statistische Auswertung	55
4	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>57</u>
4.1	Bestätigung der PRRSV-Infektion	57
4.2	Klinische Symptome nach Infizierung mit PRRSV	59
4.3	Veränderung in den Lungenfunktionen nach Infizierung mit PRRSV	63
4.3.1	Beurteilung der Ventilation	63
4.3.2	Beurteilung der ventilatorischen Distribution	75
4.3.3	Beurteilung der Diffusion	85
4.3.4	Beurteilung der funktionellen Residualkapazität	87
4.4	Ergebnisse aus begleitenden mikrobiologischen Untersuchungen	89
5	<u>DISKUSSION</u>	<u>91</u>
5.1	Beurteilung des Infektionsmodells	91
5.1.1	Verwendete Isolate	91
5.1.2	Ablauf der experimentellen Infizierung	91
5.1.3	Bestätigung der Infektion	92
5.1.4	Einfluss möglicher Co-Infektionen	96
5.2	Klinisches Bild der experimentell induzierten PRRSV-Infektionen	99
5.3	Pulmonale Dysfunktionen nach einer PRRSV-Infektion	104
5.3.1	Atmungsmuster	104
5.3.2	Effektivität der Ventilation	106
5.3.3	Atmungsmechanik	107
5.3.4	Ventilatorische Distribution	114
5.3.5	Sauerstoffaufnahme des Organismus	115

5.4	Einfluss des Isolates auf das klinische Bild und die Lungenfunktion	119
5.4.1	Einfluss des Isolates auf das klinische Bild	119
5.4.2	Einfluss des Isolates auf pulmonale Dysfunktionen	120
5.5	Zusammenhang zwischen klinischen, funktionellen und strukturellen Veränderungen	123
5.6	Zusammenfassende Schlussfolgerungen für die Pathogenese der pulmonalen PRRSV-Infektion	125
5.7	Erkenntnisgewinne für lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen an Schweinen	127
5.7.1	Biologische Aspekte	127
5.7.2	Methodische Aspekte	131
5.8	Empfehlungen für weiterführende Arbeiten	135
<u>6</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>137</u>
<u>7</u>	<u>SUMMARY</u>	<u>139</u>
<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>141</u>
<u>9</u>	<u>ANHANG</u>	<u>173</u>
<u>10</u>	<u>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNISSE</u>	<u>202</u>
10.1	Abbildungsverzeichnis	202
10.2	Abbildungsverzeichnis des Anhangs	204
10.3	Tabellenverzeichnis	205
10.4	Tabellenverzeichnis des Anhangs	206
<u>11</u>	<u>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS</u>	<u>208</u>
<u>12</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>211</u>
<u>13</u>	<u>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</u>	<u>212</u>

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

°C	Grad Celsius
a.i.	<i>ante inoculationem</i>
Abb.	Abbildung
AF	Atmungsfrequenz
Agr.	Arbeitsgruppe
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
APP	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
BALF	broncho-alveoläre Spülflüssigkeit (bronchio-alveolar lavage fluid)
BTPS	Messbedingungen: Körpertemperatur, Barometerdruck, Wasserdampfsättigung (body temperature, pressure, saturated)
C.	<i>Chlamydia</i>
C	Compliance
Cdyn	dynamische Compliance
cm	Zentimeter
CO	Kohlenmonoxid
COHb	Carboxyhämoglobin
CO ₂	Kohlendioxid
CO ₂ endtidal	Kohlendioxidkonzentration am Ende des Atemzugs
Cstat	statische Compliance
d	Tag (day)
dai	Tag <i>ante inoculationem</i>
dC/dV2	Anstieg der Phase 2 des Kapnogramms
dC/dV3	Anstieg der Phase 3 des Kapnogramms
DM	Diffusionskapazität der Membran
DL	Diffusionskapazität der Lunge (diffusion capacity of the lung)
dpi	Tag <i>post inoculationem</i>
E	Elastance
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
et al.	und andere (<i>et alii</i>)
f	Frequenz
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
FOT	forcierte Oszillationstechnik (forced oscillation technique)
FRC	funktionelle Residualkapazität (functional residual capacity)
g	Gramm
<i>g</i>	Erdanziehungskonstante
GE	Genomäquivalente (genome equivalents)

Gr.	Größe
h	Stunde (hour)
Hb	Hämoglobin
He	Helium
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
Hz	Hertz
IBIZ	Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen
IFAT	Indirekter Fluoreszenz Antikörper Test
IFT	Immunofluoreszenztest
IHC	Immunhistochemie
IL	Interleukin
IMP	Institut für molekulare Pathogenese
INF	Interferon
IOS	Impuls-Oszilloresistometrie-System
IPMA	immunoperoxidase monolayer assay
ISH	in-situ Hybridisierung
ISO	international standards organization
K	Krogsche Diffusionskonstante
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
kPa	Kilopascal
L	Liter
l	Länge
LA	Laboranweisung
LPS	Lipopolysaccharid
LSD	least significant difference
mg	Milligramm
Mhp	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>
MetHb	Methämoglobin
MFO	Monofrequente Oszillation
min.	mindestens
Min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
ms	Millisekunde

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

MW	Mittelwert
n	Anzahl (number of observations)
NANC	nichtadrenerg-nichtcholinerg
nm	Nanometer
n.s.	nicht signifikant
NaCl	Natrium Chlorid
O ₂	Sauerstoff
ORF	offener Leserahmen (open reading frame)
P	Druck (pressure)
<i>P</i>	Irrtumswahrscheinlichkeit (probability level)
Pa	Pascal
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p.i.	<i>post inoculationem</i>
p.o.	<i>per os</i>
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAO ₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PCR	Polymerase Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PCV II	<i>Porcine Circovirus II</i>
PRCV	<i>Porcine Respiratory Coronavirus</i>
PRDC	<i>Porcine Respiratory Disease Complex</i>
PRN	pseudo random noise
PRRS	<i>Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome</i>
PRRSV	<i>Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus</i>
PRRSV-EU	PRRSV, europäische Isolate
PRRSV-US	PRRSV, nordamerikanische Isolate
pvO ₂	venöser Sauerstoffpartialdruck
pvCO ₂	venöser Kohlendioxidpartialdruck
qPCR	quantitative PCR
R	Resistance
r	Radius
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient (linear)
R _{ex}	Resistance während der Expiration
R _{in}	Resistance während der Inspiration
R _{dist}	Resistance der distalen Atemwege
RNA	Ribonukleinsäure (ribo nucleotid acid)
R _{prox}	Resistance der proximalen Atemwege
R _{rs}	respiratorische Resistance

s	Sekunde
S.	Seite
s/p-Ratio	sample to positive ratio
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SIV	<i>Swine Influenza Virus</i>
SNT	Serumneutralisationstest
SPF	spezifisch pathogenfrei (specific pathogen free)
spp.	Arten (species)
STPD	Messbedingungen: Standardtemperatur und –druck, trocken (standard temperature and pressure, dry)
Syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TCID	zellkulturinfektiöse Dosis (tissue culture infectious dose)
TGEV	<i>Transmissible Gastroenteritis Virus</i>
TL	Transferfaktor der Lunge
TLCO Hb	Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid der Lunge korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration
TNF	Tumornekrosefaktor
UA	Untersuchungsabschnitt
V/Q	Ventilations-Perfusionsverhältnis
VA	alveoläre Ventilation
V'	Atmungsstromstärke
V'O ₂	Sauerstoffaufnahme pro Minute
VD	Totraumvolumen (dead space ventilation)
Vm25-50	Mischluftanteil zwischen 25 und 50 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration
Vm50-75	Mischluftanteil zwischen 50 und 75 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration
Vmin	Atemminutenvolumen (minute ventilation)
Vol	Volumen
VT	Atemzugvolumen (tidal volume)
VTin	inspiratorisches Atemzugvolumen
W-Test	Mann-Whitney-Wilcoxon-Test
X	Reactance
Xex	Reactance während der Expiration
Xin	Reactance während der Inspiration
Xe	Xenon
Xrs	respiratorische Reactance
<u>Zrs</u>	respiratorische Impedanz als komplexe Zahl

1 Einleitung und Zielsetzung

Bei der Aufzucht und Mast von Schweinen spielen respiratorische Erkrankungen eine bedeutende Rolle und führen zu großen wirtschaftlichen Verlusten (Thacker, 2001). Die Ätiologie respiratorischer Erkrankungen ist multifaktoriell. Sowohl abiotische Faktoren als auch biotische Faktoren, wie virale und bakterielle Erreger, haben einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung und den Verlauf einer Atemwegserkrankung. Einer der am häufigsten mit Atemwegserkrankungen beim Schwein in Zusammenhang gebrachte Infektionserreger ist das *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus* (PRRSV) (Palzer et al., 2007; Martínez et al., 2009; Elicker et al., 2009a-b).

Das PRRSV ist ein ca. 45-65 nm großes, behülltes RNA-Virus der Familie *Arteriviridae* (Weensvoort et al., 1991; Cavanagh, 1997). Dem PRRSV sind zwei Genotypen zugeordnet: ein nordamerikanischer und ein europäischer. Infektionen mit PRRSV sind insbesondere in Nordamerika und Westeuropa mit einem Erkrankungskomplex assoziiert, der domestizierte Schweine betrifft und im Wesentlichen Reproduktionsstörungen und Atemwegserkrankungen verursacht. Hierbei tritt die respiratorische Form vor allem während der Aufzuchtphase der Tiere und zu Beginn der Mast auf.

Obwohl international verschiedene Infektionsmodelle zu Infektionen mit PRRSV entwickelt und publiziert wurden und obwohl PRRSV als einer der bedeutendsten Erreger von respiratorischen Erkrankungen bekannt ist, liegen bislang keine Erkenntnisse und/oder Daten zu den Auswirkungen einer Infektion mit PRRSV auf die Lungenfunktion vor. Aufgrund der Daten im internationalen Schrifttum über die Auswirkungen von PRRSV auf die klinischen und strukturellen Veränderungen an der Lunge ist davon auszugehen, dass PRRSV einen negativen Einfluss auf die pulmonale Funktion hat. Um diese Wissenslücke zu schließen und die Arbeitshypothese zu bestätigen, war das Ziel dieser Arbeit die Etablierung eines Infektionsmodells beim Schwein mit dem Erreger PRRSV, welches vornehmlich Veränderungen der Lungenfunktion beleuchtet.

Es ist weiterhin bekannt, dass verschiedene PRRSV-Isolate unterschiedlich stark (pneumo-) virulent sind (Halbur et al., 1995a). Es konnte daher vermutet werden, dass die funktionellen Veränderungen der äußeren Atmung bei verschiedenen Isolaten ähnlicher Natur, aber unterschiedlich in ihrer Schwere sind. Um eine Reproduzierbarkeit des Modells auf verschiedene PRRSV-Isolate zu gewährleisten und um Unterschiede in der Ausprägung der pulmonalen Dysfunktionen, falls vorhanden, zwischen verschiedenen Isolaten zu erkennen, wurden in

dieser Studie sowohl ein nordamerikanisches als auch ein europäisches PRRSV-Isolat verwendet.

Für die kontinuierliche Untersuchung der Lungenfunktion bei wachen Schweinen bedurfte es Methoden, die ohne aktive Mitarbeit des Probanden unter Spontanatmung durchführbar waren. In diesem Versuchsvorhaben standen zur differenzierten Beurteilung der Teilfunktionen der äußeren Atmung die Verfahren volumetrische Kapnographie, Impuls-Oszillo-resistometrie und ein Rebreathingsystem zur Verfügung. Mit Hilfe dieser nicht-invasiven Methoden konnten Kenngrößen, die das Atmungsmuster, die Atmungsmechanik, die ventilatorische Distribution und die pulmonale Diffusion beschreiben, für jedes zu untersuchende Tier individuell und innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes wiederholt erfasst werden.

Folgende prinzipiellen Fragestellungen waren durch dieses Versuchsvorhaben zu beantworten:

1. Welche Auswirkungen hat eine Infektion mit PRRSV auf die Lungenfunktion?
2. Eignen sich die verwendeten Verfahren zur Unterscheidung von infizierten und nicht infizierten Tieren?
3. Sind die eruierten pulmonalen Dysfunktionen zwischen verschiedenen PRRSV-Isolaten vergleichbar oder differieren sie?

2 Literatur

2.1 Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)

2.1.1 Historischer Überblick und Prävalenz von PRRSV

Das PRRSV ist der Erreger des Krankheitsbilds „Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome“ (PRRS). Im Jahre 1987 wurde dieses Syndrom erstmals als „Mystery Swine Disease“ beschrieben (Keffaber, 1989). Bis 1991 war der ursächliche Erreger für das PRRS nicht bekannt und führte so zu verschiedensten, inzwischen obsoleten, Namensgebungen für dieses Syndrom (Tab. 1) (Albina et al., 1992; Meredith, 1993; Done et al., 1996; Benfield et al., 1999; Nodelijk, 2002). Seit 1991 wird dieses Syndrom international einheitlich als „Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome“ bezeichnet und ersetzt somit die unterschiedliche Namensgebung in den verschiedenen Ländern (Benfield et al., 1999).

Tab. 1: Einige historische Namen für PRRS (alphabetisch geordnet)

Blue eared disease	Rätselhafte Schweinekrankheit
Blue-eared pig disease	Reproductive failure syndrome
Endemischer Spätabort der Sauen	Seuchenhafter Spätabort der Schweine (SSS)
Enfermedad misteriosa del cerdo	Síndrome misterioso del cerdo
Maladie blue du porc	Swine infertility respiratory syndrome (SIRS)
Maladie mystérieuse du porc	Swine plaque
Mystery pig disease (MPD)	Sow abortion and mortality syndrome (SAMS)
Mystery swine disease (MSD)	Swine reproductive and respiratory syndrome (S.R.R.S.)
New pig disease	Syndrome HAAT (Hyperthermie-Anorexie-Avortement de la Truie)
Porcine endemic abortion and respiratory syndrome (PEARS)	Syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP)
Plaque of 1988-1989	Syndrome reproductif et respiratoire du porc
Porcine viral syndrome	Wabash syndrome

Unmittelbar nach seiner Entdeckung 1987 in Iowa breitete sich die virusinduzierte Krankheit in Nordamerika (USA und Kanada) aus (Dea et al., 1992). Der erste Ausbruch in Europa wurde 1990 in Deutschland (Münster) verzeichnet (Lindhaus & Lindhaus, 1991). Anschließend wurden Fälle in den Niederlanden (Wensvoort et al., 1991), Spanien (Plana et al., 1992), Belgien (Meredith, 1991), Großbritannien (Paton et al., 1992), Frankreich (Baron et al., 1992), Dänemark (Bøtner et al., 1994), Malta, Italien, Luxemburg und Österreich beobachtet. Erste Ausbrüche von PRRS in Asien wurden bereits 1988 in Japan (Hirose et al., 1995) und 1991 in Taiwan (Chang et al., 1993) bestätigt. Inzwischen kommt das PRRSV in beinahe allen schweineproduzierenden Ländern vor. So waren im Jahre 2008 unter wenigen Ländern die Schweiz, Norwegen, Finnland, Neuseeland und Australien noch frei von dem Virus (Veijalainen & Tapiovaara, 2000; Cho & Dee, 2006; Carlsson et al., 2007). Neueste Ausbrüche von PRRS wurden in Asien (China, Bhutan und Vietnam) verzeichnet (OIE, 2008; Stadjek et al., 2009). Der genaue Ursprung von PRRSV ist bislang unbekannt (Albina, 1997; Lam & Leung, 2005). Retrospektive serologische Untersuchungen ergaben, dass das Virus bereits ca. zehn Jahre vor den ersten Ausbrüchen von PRRS in Schweineherden kursierte, wie z. B. 1979 in kanadischen sowie 1985 in US-amerikanischen Schweineherden (Carman et al., 1995; Zimmerman et al., 1997a). Die derzeitige Herdenprävalenz für PRRSV wird in den USA mit 50-80 % (Bochev, 2007) angegeben und für Deutschland auf 90 % geschätzt (Große Beilage & Bätza, 2007).

2.1.2 Taxonomie und Eigenschaften von PRRSV

Durch die Erfüllung der Koch'schen Postulate wurde 1991 ein behülltes, 45-65 nm großes RNA-Virus, das PRRSV, als infektiöses Agens des Krankheitsbilds PRRS bestätigt (Abb. 1) (Wensvoort et al., 1991; Collins et al., 1992). Ein weiterer, in neuerer Literatur verwendeter, Name für PRRSV ist *Porcine Arterivirus* (PAV) (Zimmerman et al., 2006).

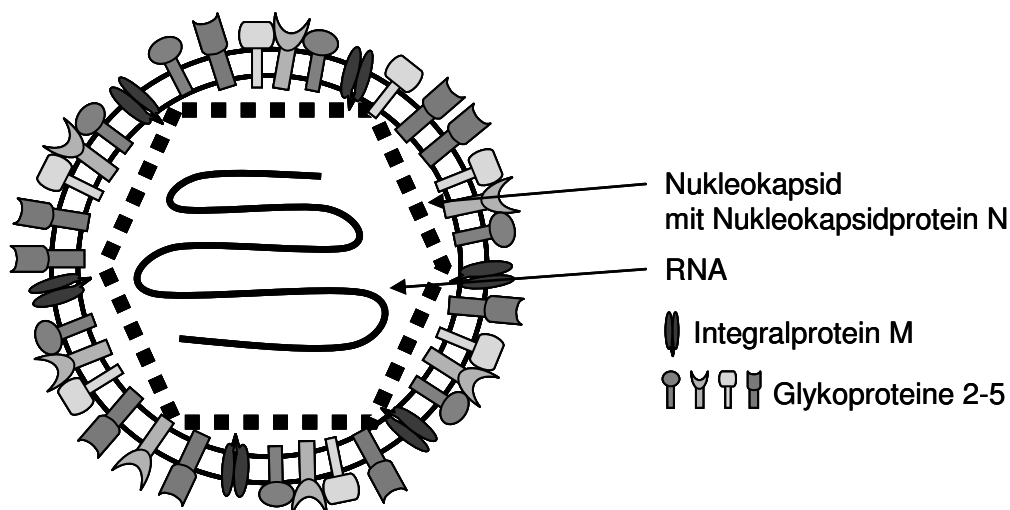


Abb. 1: Schematische Darstellung eines PRRSV-Virions

Das PRRSV gehört zusammen mit dem *Equinen Arteritis Virus* (EAV), dem *Lactate Dehydrogenase-elevating Virus* (LDV) und dem *Simian Hemorrhagic Fever Virus* (SHFV) zum Genus *Arterivirus*, Familie *Arteriviridae*, Ordnung *Nidovirales*. Die Ordnung *Nidovirales* beinhaltet neben der Familie *Arteriviridae* noch die Familie *Coronaviridae* (Cavanagh, 1997). Mitglieder der Familie *Arteriviridae* sind ausschließlich tierpathogene Erreger. Sie besitzen eine morphologische Ähnlichkeit (z. B. icosahedrales Nukleokapsid, Einzelstrang-RNA mit positiver Polarität, Hülle mit glycolysierten Oberflächenproteinen), eine sehr ähnliche Genomorganisation, einen ähnlichen Replikationszyklus (Replikation *via* budding des Nukleokapsids durch zelluläre Zytoplasmamembranen, Ausbildung von „double-membrane vesicles“) und die Präferenz für eine Replikation in Makrophagen (Snijder & Meulenberg, 1998). Im Zusammenhang mit der Untersuchung des Virusgenoms wurden sieben offene Leserahmen (open reading frames, ORFs) unterschieden. Diese ORFs codieren für strukturelle (Glycoproteine, Nukleokapsidprotein und Membranprotein) und nichtstrukturelle Proteine (Nauwynck et al., 1999). Innerhalb der Nukleotidsequenzen der ORFs bestehen deutliche Differenzen, insbesondere zwischen den europäischen und nordamerikanischen Isolaten. Durch die Sequenzierung des Genoms konnten zwei Genotypen, welche einen gemeinsamen Vorfahr besitzen, ermittelt werden (Nelsen et al., 1999; Stadejek et al., 2002). So sind dem PRRSV folgende Genotypen zugeordnet:

- Typ I, der europäische Genotyp (EU) mit seinem Prototyp Lelystadvirus
- Typ II, der nordamerikanische Genotyp (US) mit seinem Prototyp VR2332

Die beiden Genotypen beinhalten zusätzlich eine Vielzahl von Subspezies (Done et al., 2005). Innerhalb des europäischen Genotyps entwickelten sich, vermutlich aufgrund von politischen und wirtschaftlichen Gegebenheiten nach 1945, in Europa drei Subtypen, der zentraleuropäische Subtyp 1 und die beiden osteuropäischen Subtypen 2 und 3 (Stadejek et al., 2008; Stadejek & Murtaugh, 2009). Die genetische und antigene Variabilität von PRRSV und anderen RNA-Viren resultiert aus einer hohen Mutationsrate aufgrund der fehlenden Korrekturfunktion der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase während der RNA-Biosynthese (Rossow, 1998; Chang et al., 2002).

Die verschiedenen Genotypen, Subtypen bzw. Isolate unterscheiden sich in ihrer Virulenz, Antigenität und Genetik (Nelsen et al., 1999; Prieto & Castro, 2005). So haben die PRRSV-Subspezies z. B. die Fähigkeit, unterschiedlich starke klinische Symptomatiken auszubilden (Zimmerman et al., 2006). Hierbei scheint viel mehr die Subspezies als der Genotyp für die divergierende Pathogenität verantwortlich zu sein (Halbur et al., 1995a).

2.1.3 Pathogenese einer PRRSV-Infektion

Wirte

PRRSV ist sehr wirtsspezifisch und befällt nur Tiere der Spezies *Sus scrofa*. Weitere Wirte von PRRSV sind nicht bekannt, wobei weitere mögliche Wirte, wie z. B. Mäuse, Ratten, Katzen, Hunde, Meerschweinchen, Waschbären, Stinktiere, Hausspatzen, Stare und der Präriehund in verschiedenen Studien ausgeschlossen wurden (Albina, 1997; Zimmerman et al., 2006; Baker et al., 2007). Für Stockenten ist kein eindeutiges Ergebnis ermittelt worden. Im Ergebnis einer Studie sollen sie das Virus beherbergen und ausscheiden können, dies konnte jedoch in einer nachfolgenden Studie nicht reproduziert werden (Zimmerman, et al. 1997b; Trincado et al., 2004).

Infektionswege

Die natürliche Infektion mit PRRSV ist horizontal und vertikal möglich. Die horizontale Infektion kann direkt über Kontakt mit Blut, Sekreten des Respirationstraktes, Speichel, Sperma, Milch, Kot und Urin oder indirekt über Aerosole, mechanische Vektoren (Kleidung, Stiefel, Nadeln etc.) und Transportfahrzeuge erfolgen (Zimmerman et al., 1997a; Cho & Dee, 2006; Woeste & Große Beilage, 2007). Für die vertikale Übertragung ist das mittlere bis späte Trächtigkeitsstadium beschrieben (Christianson et al., 1992).

Infektionsverlauf

Nach der Aufnahme des Virus findet im Wirt eine erste Virusreplikation statt. Als Replikationsort für diese erste Replikation mutmaßen Beyer et al. (2000) die Makrophagen der subepithelialen Nasen- und Pharynxschleimhaut. Insgesamt bevorzugt das PRRSV für seine Replikation das Zytoplasma der Makrophagen (bevorzugt pulmonale Alveolarmakrophagen [PAM], pulmonale intravaskuläre Makrophagen [PIM] und Makrophagen in Lymphgeweben), aber auch die Endothelzellen von Gefäßen, Spermatozyten, Epithelzellen, Fibroblasten und Mikroglia sind als Replikationsorte beschrieben (Wensvoort et al., 1991; Rossow et al., 1995; Duan et al., 1997; Dee, 1998). Nach der ersten Virusreplikation werden die Tiere virämisch (Große Beilage, 1995). Eine Virämie konnte nach Infizierung mit dem PRRSV-Isolat VR2332 bereits 12 Stunden *post inoculationem* (p.i.) festgestellt werden (Rossow et al., 1995). In anderen Studien war eine Virusisolation ab 1-2 Tagen *post inoculationem* (dpi) aus dem Blutserum möglich (Halbur et al., 1996a; Beyer et al., 2000). Die Dauer der Virämie nach Erstinfektion ist vom Alter und Immunstatus der Tiere abhängig. Sie dauert bei Ferkeln 3-4 Wochen, bei intrauterin infizierten Ferkeln bis zu zehn Wochen und bei adulten Tieren häufig nur zwei Wochen an (Duan et al., 1997; Beyer et al., 2000; Woeste & Große Beilage, 2007). Das Virus kann anschließend in lymphatischen Organen, mit einer

Prädilektion zu Tonsillen (bis 157 dpi) und Alveolarmakrophagen (bis 35 dpi) persistieren (Duan et al., 1997; Wills et al., 1997; Beyer et al., 2000). Die Mechanismen der Viruspersistenz sind bislang unbekannt (Chang et al., 2002; Zimmerman et al., 2006).

Der Infektionsverlauf einer PRRSV-Infektion kann in drei Stadien unterteilt werden: eine zweiphasige akute Infektion, die von einer persistenten Infektion gefolgt sein kann. Bei der frühen akuten Infektion (bis Beginn der 2. Woche p.i.) findet vornehmlich eine Infektion der Makrophagen von lymphatischen Organen statt. Anschließend folgt eine späte akute Infektion (Höhepunkt: 2-4 Wochen p.i.) mit Infektion der Alveolarmakrophagen (Beyer et al., 2000).

Ausscheidung

Die Virusausscheidung findet über Nasensekret, Speichel, Sperma, Milch, Kot und Urin statt (Zimmerman et al., 2006). Die früheste Erregerausscheidung wurde experimentell 2 dpi in Aerosolen festgestellt. Der Erreger wird intermittierend ausgeschieden. Die Erregerausscheidung dauert dabei im Harn über 14 dpi, im Speichel über 42 dpi und im Kot bis zu 35 dpi. Im Sperma konnte PRRSV bis 92 dpi mittels PCR nachgewiesen werden (Rossow, 1998; Woeste & Große Beilage, 2007).

2.1.4 Klinisches Bild einer PRRSV-Infektion

Die klinischen Symptome einer PRRSV-Infektion variieren in Abhängigkeit vom Virusisolat (Virulenz), Immunstatus des Einzeltiers bzw. der Herde, weiteren Infektionen und Managementfaktoren (Wensvoort, 1993; Halbur et al., 1996b; Zimmerman et al., 2006) und sind vor allem in der Phase der akuten Virämie zu beobachten (Terpstra et al., 1991). Bei Sauen und Ebern ist das klinische Bild hauptsächlich durch Reproduktionsstörungen geprägt, während bei Ferkeln, Läufern und Mastschweinen respiratorische Erkrankungen dominieren (Hirose et al., 1995; Große Beilage, 2006). Die prominentesten Veränderungen in den verschiedenen Organsystemen sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Zusammenfassung der wichtigsten Veränderungen in klinischer Symptomatik, Immunologie, Pathologie, pulmonaler Funktion nach Infektion mit PRRSV

Kategorie		Befunde	Referenzen	
Klinische Symptome	Respirationstrakt	Tachypnoe Dyspnoe sporadischer Husten forcierte Atmung	Halbur et al., 1995a Van Reeth et al., 1996 Beyer et al., 2000 Opriessnig et al., 2002	
	Reproduktionstrakt	Sau	Infertilität Spätaborte gesteigerte Ferkelverluste durch Mumien, Früh- und Totgeburten, neonataler Tod, Geburt leichter und nicht lebensfähiger Ferkel	Done & Paton, 1995 Zimmerman et al., 1997a Cho & Dee, 2006
		Eber	verminderte Libido Reduktion der Spermaqualität (reduzierte Motilität, akrosomale Defekte, Plasmotropfen) verringerte Ejakulatmenge geringere Spermienkonzentration	Prieto & Castro, 2005 Große Beilage, 2006
weitere Symptome	beeinträchtigt Allgemeinzustand erhöhte Mortalität Inappetenz Gewichtsverlust Fieber struppiges Haarkleid Konjunktivitis periorbitale Ödeme Muskelzittern gespreizte Hintergliedmaßen Parese der Hintergliedmaßen Ataxien Blauverfärbung von Vulva, Ohren und Haut (nur bei europäischen Isolaten beschrieben) erhöhte Neigung zu Nabelblutungen Veränderungen im zentralen Nervensystem	Meredith, 1993 Done & Paton, 1995 Rossow, 1998 Prieto & Castro, 2005 Cho et al., 2006 Große Beilage et al., 2007		
Immunologie		maternale Antikörper bis 6-10 Wochen <i>post natum</i> IgM-Antikörper ab 5 dpi bis 2-3 Wochen p.i. IgG-Antikörper ab 7-10 dpi, Peak 2-4 Wochen p.i., konstante Konzentration über mehrere Monate, Absinken auf niedrigere Konzentration 300 dpi IgA-Antikörper ab 14 dpi bis 35 dpi, Peak 25 dpi neutralisierende Antikörper ab 9 dpi	Murtaugh, 2004 Mateu & Diaz, 2009	
Pathologie	makroskopisch	fokale und diffuse Verfestigungen des Lungenparenchyms hellbraune Verfärbung des Lungengewebes Atelektasen Alveolarödeme	Rossow, 1998	
	histologisch	interstitielle Pneumonie gekennzeichnet durch eine Verdickung der Alveolarsepten durch - Infiltration mit mononukleären Zellen, Makrophagen, gelegentlich vorkommenden Synzitialzellen - Hypertrophie und Hyperplasie der Typ II Pneumozyten Alveolen teilweise mit alveolärem Exsudat, bestehend aus nekrotischen Zelltrümmern und seröser Flüssigkeit, gefüllt	Halbur et al., 1995b Rossow, 1998 Beyer et al., 2000	
pulmonale Funktionen		keine Angaben in der Literatur vorhanden	--	

Atemwegs- und Lungenerkrankung

Das klinische Bild einer Atemwegserkrankung durch PRRSV ist sehr vielfältig (Tab. 3). Eine Erkrankung des Respirationstrakts tritt vor allem bei Ferkeln im Alter von etwa drei Wochen auf, ist aber auch bei älteren Schweinen in allen anderen Altersklassen beschrieben (Done & Paton, 1995). Das Virus hat dabei einen direkten Effekt auf den Respirationstrakt. So führt eine Infektion mit PRRSV 7-28 dpi zu einem Verlust der respiratorischen Zilien. Weiterhin vergrößern sich bei stark virulenten Isolaten die in das Epithel der Atemwege eingelagerten Becherzellen 4-21 dpi und bei milden Isolaten 14-28 dpi (Done, 2002). Respiratorische Symptome variieren von einem klinisch inapparenten Bild über eine milde bis schwere Pneumonie mit forcierter Atmung und Hyperpnoe (Rossow et al., 1995; Hirose et al., 1995; Duan et al., 1997; Beyer et al., 2000; Opriessnig et al., 2002; Cho et al., 2006; Prieto et al., 2008).

Mit PRRSV infizierte Tiere sind zudem empfänglicher für Sekundärinfektionen des Respirationstrakts (Thacker & Thanawongnuwech, 2002). So werden z. B. die klinischen Symptome einer Infektion mit *Bordetella bronchiseptica* und die Replikation von *Porcine Circovirus II* (PCV II) (Brockmeier et al., 2000; Rovira et al., 2002) durch gleichzeitiges Vorhandensein mit PRRSV potenziert. Ebenso sind additive Effekte auf Infektionen mit *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhp), *Porcine Respiratory Coronavirus* (PRCV), *Swine Influenza Virus* (SIV) und *Aujeszky Disease Virus* (ADV) beschrieben (Van Reeth et al., 1996; Thacker et al., 1999; Van Reeth et al., 2001; Shibata et al., 2003). Des Weiteren sind PRRSV infizierte Tiere empfänglicher für eine Infektion mit *Streptococcus suis* (Thanawongnuwech et al., 2000). Zwischen PRRSV und *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP), *Pasteurella multocida* sowie *Haemophilus* spp. wurden keine synergistischen Effekte nachgewiesen (Cooper et al., 1995; Solano et al., 1997; Pol et al., 1997; Segalés et al., 1999).

Tab. 3: Klinische Symptome von Atemwegs- und Lungenerkrankungen, die im Rahmen ausgewählter Versuche mit experimenteller PRRSV-Infizierung beobachtet wurden

Virus-Isolat	Tiere Anzahl (Alter)	Applikationsart	Allgemeinbefinden	Appetit	Fieber	Tachypnoe	Dyspnoe	Andere respiratorische Symptome	Weitere Befunde	Referenzen
MN-30100 (US)	5 (2 Mon.) 4 (6 Mon.)	i.n.	ggr. beeinträchtigt	Inappetenz 24-48 h p.i.	39-40 °C					Cho et al., 2006
MN-184 (US)	6 (2 Mon.) 5 (6 Mon.)	i.n.	hgr. beeinträchtigt	hgr. Anorexie	> 42 °C				ein Tier starb 15 dpi	Cho et al., 2006
VR2332 (US)	24 (3 Tage)	i.n.				milde Hyperpnoe 8-19 dpi	6-19 dpi Peak: 11-15 dpi		mildes periculäres Ödem 3-13 dpi	Rossow et al., 1995
	20 (4 Wo.)	i.n.	mgr.-hgr. beeinträchtigt: 5-7 dpi bis 14-21 dpi; Peak: 10 dpi			mgr.-hgr.: 5-7 dpi bis 14-21 dpi; Peak: 10 dpi	mgr.-hgr.: 5-7 dpi bis 14-21 dpi; Peak: 10 dpi			Opriessnig et al., 2002
38-38803 (US)	20 (4 Wo.)	i.n.	ggr.-mgr. beeinträchtigt: 21-28 dpi		ggr.-mgr.: 21-28 dpi	ggr.-mgr.: 21-28 dpi	ggr.-mgr.: 21-28 dpi			Opriessnig et al., 2002
38-37120 (US)	20 (4 Wo.)	i.n.	ggr.-mgr. beeinträchtigt: 21-28 dpi		ggr.-mgr.: 21-28 dpi	ggr.-mgr.: 21-28 dpi	ggr.-mgr.: 21-28 dpi			Opriessnig et al., 2002
VR2385 (US)	20 (4 Wo.)	i.n.	mgr.-hgr. beeinträchtigt: 5-7 dpi bis 14-21 dpi; Peak: 10 dpi			mgr.-hgr.: 5-7 dpi bis 14-21 dpi; Peak: 10 dpi	mgr.-hgr.: 5-7 dpi bis 14-21 dpi; Peak: 10 dpi			Opriessnig et al., 2002
VR2431 (US)	25 (4-5 Wo.)	i.n.	o.b.B.		40,0 °C Peak: 2 dpi	ggr. nach Handlung ab 2 dpi	ggr. nach Handlung ab 2 dpi	mgr. forcierte abdominale Atmung: 5-10 dpi	Chemosis; rote Konjunktiven, hängende Ohren; gefleckt zyanotisch	Halbur et al., 1995a
VR2385 (US)	25 (4-5 Wo.)	i.n.	beeinträchtigt: 4-10 dpi	red.: 4-10 dpi	41 °C Peak: 2 dpi	ggr. nach Handlung ab 5 dpi	ggr. nach Handlung ab 5 dpi	mgr. forcierte abdominale Atmung: 5-10 dpi	Chemosis; stumpfes Haarkleid; gefleckt zyanotisch	Halbur et al., 1995a
2 Feldstämme	je 4 (5-13 Tage)	i.n.	beeinträchtigt: 2-7 dpi	red.: 2-7 dpi	> 40 °C, Peak: 41,2 °C Dauer: 1-4 Tage				periculäres Ödem 2-7 dpi; red. Gewicht; Diarrhoe 2-7 dpi	Hirose et al., 1995

Fortsetzung zu Tab. 3

Virus-isolat	Tiere Anzahl (Alter)	Applikationsart	Allgemeinbefinden	Appetit	Fieber	Tachypnoe	Dyspnoe	Andere respiratorische Symptome	Weitere Befunde	Referenzen
110 (EU)	8 (24 Tage)	Spray	ggr. beeinträchtigt	red. während Fieberphase	biphasische Fieberkurve: Peak 1: 2-3 dpi (40,0-40,9 °C) Peak 2: 7-9 dpi (40,0-40,2 °C)	mgr. wenn gestresst, zu Beginn des Fieberpeaks	mgr. wenn gestresst, zu Beginn des Fieberpeaks	sporadisch Husten		Beyer et al., 2000
Cobbeisdorf (EU)	11 (8 Wo.)	Spray	ggr. beeinträchtigt	red. während Fieberphase	1 Tier 7 dpi (40,0 °C)	o.b.B.	o.b.B.	sporadisch Husten		Beyer et al., 2000
	6 (8 Wo.)	Spray	ggr. beeinträchtigt	red. während Fieberphase	biphasische Fieberkurve: Peak 1: 3-5 dpi (40,0-40,6 °C) Peak 2: 7-13 dpi (40,0-40,6 °C)	mgr. wenn gestresst, zu Beginn des Fieberpeaks	mgr. wenn gestresst, zu Beginn des Fieberpeaks	sporadisch Husten		Beyer et al., 2000
Lelystad (EU)	16 (6 Wo.)	i.n. (Aerosol)						keine eindeutigen respiratorischen Symptome feststellbar		Duan et al., 1997
	33 (10 Wo.)	Aerosol			2 + 3 dpi ab 4 dpi fieberlos	ggr. 2 + 3 dpi				Van Reeth et al., 1996
	6 (6 Tage)	i.n.	ab 2 dpi beeinträchtigt	ab 2 dpi	langsam ansteigend, Peak: 5 dpi (41,4 °C), fieberfrei ab 8 dpi					Pol et al., 1997
	25 (4-5 Wo.)	i.n.	o.b.B.		39,4 °C Peak: 5 dpi	ggr. nach Handlung ab 2 dpi	ggr. nach Handlung ab 2 dpi	mgr. forcierte abdominale Atmung: 5-10 dpi	Chemosis; rote Konjunktiven, hängende Ohren; gefleckt zyanotisch	Halbur et al., 1995a
5710 (EU)	5 (3 Wo.)	i.n.	beeinträchtigt: 1,6,7 dpi	o.b.B.	stark erhöht 2-10 dpi					Prieto et al., 2008

dpi = Tage *post inoculationem*; ggr. = geringgradig; mgr. = mittelgradig; hgr. = hochgradig; o.b.B. = ohne besonderen Befund; i.n. = *intra nasal*; h = Stunde; Mon. = Monat; Wo. = Woche; p.i. = *post inoculationem*, red. = reduziert

2.1.5 Pathologische Veränderungen des Respirationstrakts nach einer PRRSV-Infektion

Pathologische Veränderungen des Respirationstrakts sind in Tab. 2 zusammengefasst. Das Vorkommen und Ausmaß pathologisch-anatomischer Veränderungen scheint von der Virulenz des einzelnen Virusisolates, den genetischen Unterschieden der Schweinerassen und von „Stress“-faktoren abhängig zu sein (Halbur et al., 1996a-b).

2.1.6 Nachweis einer PRRSV-Infektion

Eine PRRSV-Infektion kann durch direkten oder indirekten Erregernachweis nachgewiesen werden. Ein direkter Nachweis kann a) durch eine Virusisolation mit Hilfe der Zellkultur (auf porcinen pulmonalen Alveolarmakrophagen oder permanenten Zelllinien [CL-2621, MARC-145]), b) durch den direkten Nachweis von Virus in Geweben mittels Immunhistochemie (IHC) und Immunfluoreszenztest (IFT) oder c) durch den Nachweis von Nukleinsäuren mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder *In situ* Hybridisierung (ISH) erfolgen. Antikörper gegen PRRSV im Serum können durch a) Immunoperoxidase Monolayer Assay (IPMA) bzw. Indirektem Fluoreszenz Antikörper Test (IFA), b) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) und c) Serumneutralisationstest (SNT) festgestellt werden (Collins et al., 1996; Nodelijk, 2002; Batista et al., 2004).

2.1.7 Bedeutung von PRRSV im Komplex respiratorischer Erkrankungen beim Schwein

Respiratorische Erkrankungen spielen bei der Schweineaufzucht und –mast eine bedeutende Rolle (Thacker, 2001). Neben verschiedenen anderen Erregern (z. B. *Streptococcus* spp., *Porcine Circovirus II* (PCV II), *Haemophilus parasuis* und *Mycoplasma* spp.) ist das PRRSV einer der häufigsten Infektionserreger bei Lungenerkrankungen von Mastschweinen (Palzer et al., 2007; Martínez et al., 2009; Elicker et al., 2009a-b). Das PRRSV wird dem Krankheitskomplex „Porcine Respiratory Disease Complex“ (PRDC) zugeordnet (Done, 2002).

Das sporadische Auftreten monokausaler Erkrankungen des Atmungsapparats ist in der Schweineproduktion selten. Respiratorische Erkrankungen stellen vielmehr ein multifaktorielles Geschehen dar. So werden verschiedene nichtinfektiöse und infektiöse Faktoren als Ursachen angesehen. Dabei schließen die nichtinfektiösen Faktoren die Umweltbedingungen (Stallklima, Belegungsdichte, Infektionsdruck, Reinigung und Desinfektion, Fütterung) und individuelle Faktoren des Wirtes (Rasse, Alter, Leistung, spezifische Immunität, Abwehrlage) ein. Diese nichtinfektiösen Ursachen fungieren als Wegbereiter

einer Infektion mit Mikroorganismen wie Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten (infektiöse Faktoren) (Goodwin, 1985; Done, 1991; Done, 2005).

Klassische Symptome einer Atemwegserkrankung sind das Auftreten von Husten, Niesen und Dyspnoe. Weitere Symptome respiratorischer Erkrankungen sind Konjunktivitis, Augenausfluss, Nasenbluten und forcierte Atmung (Atmung mit geöffnetem Maul oder abdominale Atmung). Dieses klinische Bild kann von unspezifischen Symptomen wie Fieber, Anorexie, Lethargie, Trägheit, Erschöpfung, Erbrechen, Hautverfärbung, Gewichtsverlust und vereinzelt Todesfällen begleitet werden (Done, 1994). Wie bereits im Kapitel 2.1.4 (Atemwegs- und Lungenerkrankung) beschrieben, treten bei PRRSV-infizierten Tieren diese allgemeinen Symptome einer Atemwegserkrankung ebenfalls auf. Somit ist eine Infektion mit PRRSV klinisch nur schwer von anderen Infektionen des Respirationstrakts abzugrenzen. Weiterführende Diagnostik, z. B. auf Ebene der Organ- (System-)funktion und/oder der Organstruktur erlauben eine tiefgründigere Evaluierung des Krankheitsgeschehens.

2.1.8 Kenntnisstand zu pathophysiologischen Mechanismen von PRRSV-Infektionen im Respirationstrakt

Im Gegensatz zu den durch PRRSV ausgelösten reproduktiven Störungen (Bøtner et al., 1994; Christianson et al., 1992; Mengeling et al., 1996; Lager et al., 1997; Kranker et al., 1998) sind zu den pathophysiologischen Mechanismen der respiratorischen Komponente der PRRSV-Infektion und der durch PRRSV hervorgerufenen Erkrankung des Respirationstraktes wenige Daten verfügbar (Nodelijk et al., 2003). So sind auch über die Auswirkung von PRRSV auf die äußere Atmung und ihre Teilfunktionen Ventilation, Diffusion, Distribution und Perfusion (Vgl. Kapitel 2.2.2 Funktionen der äußeren Atmung) im internationalen Schrifttum bislang keine Daten verfügbar. Störungen der Lungenfunktion jedoch können einen entscheidenden Einfluss auf den Sauerstoffhaushalt, die Sauerstoffbereitstellung sowie den Säure-Basen-Haushalt des Organismus haben und dadurch signifikant den Krankheitsverlauf beeinflussen. Durch die Erfassung von Lungenfunktionsdaten können bereits subklinische Erkrankungen detektiert und/oder über einen längeren Zeitraum während des Krankheitsverlaufs dokumentiert werden. Außerdem kann die Kinetik des klinischen Bildes in Zusammenhang mit pathophysiologischen Veränderungen gebracht werden. Das bedeutet, es kann ermittelt werden, wann erste funktionelle Schäden auftreten, wann diese so gravierend sind, dass sie vom Organismus nicht mehr kompensierbar sind (d. h. klinische Symptome werden sichtbar) und ob nach dem Abklingen von klinischen Symptomen eine vollständige Wiederherstellung der Funktion des betroffenen Organsystems möglich ist.

2.2 Charakterisierung der Lungenfunktion beim Schwein

2.2.1 Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge beim Schwein

Die Schweinelunge zeigt gegenüber den anderen Haussäugetieren einige charakteristische strukturelle und funktionelle Besonderheiten, welche nachfolgend erörtert werden.

Makroskopische Anatomie

Die Lunge besteht aus einer rechten und einer linken Lunge die über die *Bifurcatio tracheae* in Verbindung stehen. Beim Schwein setzt sich die rechte Lunge aus vier Lungenlappen, dem *Lobus cranialis*, *Lobus medius*, *Lobus caudalis* und *Lobus accessorius*, zusammen und die linke Lunge aus zwei Lungenlappen, dem zweigeteilten *Lobus cranialis* und dem *Lobus caudalis*. Diese Lungenlappen werden durch mehrere *Fissurae interlobulares* voneinander getrennt. Jeder Lungenlappen wird durch einen eigenen Bronchus aus dem Bronchialbaum versorgt. Eine Ausnahme stellt der *Lobus cranialis dexter* dar, dessen Bronchus beim Schwein bereits vor der Bifurkation aus der Trachea entspringt. Jeder Lungenlappen teilt sich in eine variierende Anzahl von bronchopulmonalen Segmenten, die jeweils separat durch einen Segmentbronchus belüftet werden. Die pyramidenförmigen Lungensegmente sind durch bindegewebige Septen in Lungenläppchen unterteilt, welche die kleinsten makroskopisch abgrenzbaren Einheiten der Lunge bilden. Diese Läppchenzeichnung ist beim Schwein deutlich sichtbar. Der luftleitende Teil verzweigt sich weiter dichotom vom Segmentbronchus in Subsegmentbronchien über Bronchiolen hin zu den am Gasaustausch beteiligten Alveolen auf (Done, 1991; Berg, 1990).

Zuordnung zu einem Lungentyp

Die Lunge von Säugetieren kann in drei Lungentypen unterteilt werden (McLaughlin et al., 1961; Kirschvink & Reinhold, 2008). Hierbei ist die Lunge des Schweines zusammen mit der des Rindes und Schafes dem Lungentyp I zugeordnet. Die Lungen des Lungentyps I sind unter anderem durch folgende anatomische Besonderheiten charakterisiert:

- Segmentanatomie
- dicke Pleura
- Ausbildung von Sekundärläppchen
- Fehlen von kollateraler Ventilation
- Vorhandensein von terminalen Bronchien
- respiratorische Bronchiolen kaum vorhanden.

Segmentanatomie

Die anatomische Beschaffenheit der Lunge des Schweines, sowie auch die des Rindes und Schafes, ist durch einen ausgeprägten Segmentierungsgrad gekennzeichnet, d. h. jedes Lungensegment stellt eine makroskopisch-anatomisch abgegrenzte Einheit dar. Diese ausgeprägte Septierung bringt eingeschränkte Verlaufsmöglichkeiten für die Gefäße mit sich (McLaughlin et al., 1961). Die Schweinelunge stellt hierbei eine Übergangsform zwischen einem bronchovaskulären und bronchoarteriellen Typ dar: In *Lobus cranialis*, *Lobus medius* und *Lobus accessorius* verlaufen Arterie und Vene zusammen mit dem Bronchus in der Segmentachse, wohingegen im *Lobus caudalis* nur noch die Arterie den Bronchus in der Segmentachse begleitet und die Vene vom Zentrum entfernt an die Segmentperipherie rückt (Berg, 1990; Waibl, 2004).

Der Vorteil des hohen Segmentierungsgrads der Schweinelunge ist die gute räumliche Abgrenzung infektiöser Prozesse. Da keine Ausbreitung von Krankheitsprozessen über die bindegewebigen Septen möglich ist, sind kranke und gesunde Lungenläppchen in einem Lungenlappen nebeneinander zu finden. Ein Nachteil der ausgeprägten Segmentierung der Schweinelunge ist der hohe Anteil bindegewebiger Strukturen innerhalb des Lungengewebes im Vergleich zu anderen Tierarten, denen eine solche ausgeprägte Segmentierung der Lunge fehlt. Dieser größere Anteil an bindegewebigen Strukturen führt zu höheren resistiven Gewebewiderständen (Strömungswiderständen) und verminderten Dehnbarkeits-eigenschaften (spezifische dynamische Compliance), wodurch eine größere Atemarbeit für die Überwindung der Widerstände schon bei Ruheatmung zu leisten ist (Abb. 2) (Lekeux, 1993; Reinhold, 2005).

Fehlen einer kollateralen Ventilation

Eine Kompensationsmöglichkeit bei Verteilungsstörungen in der Belüftung der Lunge ist die kollaterale Ventilation. Diese wird durch accessorische Atemwege wie Kohnsche Poren (intra-alveoläre Verbindungen), Lambertsche Kanäle (alveolo-bronchiale Verbindungen) oder Martinsche Kanäle (inter-bronchiale Verbindungen), welche einen Bypass zum Nachbarlungengewebe bilden, gewährleistet. Schweinen, sowie auch Rindern und Schafen, fehlen diese accessorischen Atemwege, weshalb diese Tierarten nicht zur kollateralen Ventilation befähigt sind (Robinson, 1982; Reinhold, 2005). Das Fehlen einer kollateralen Ventilation wirkt sich nachteilig bei obstruktiven Atemwegserkrankungen aus, da bei Verlegung des Bronchiallumens eines zugehörigen Segments das gesamte folgende Lungenparenchym nicht mehr ausreichend belüftet werden kann. Als Folge der fehlenden Möglichkeit zur kollateralen Ventilation neigen Schweine bei Atemwegsobstruktionen zur Bildung von Atelektasen und zur Ausbildung von ventilatorischen Asynchronismen sowie Verteilungs-

störungen in der alveolären Ventilation (Abb. 2) (Mitzner, 1991; Kirschvink & Reinhold, 2008).

Gasaustauschkapazität

Die Luft-Blut-Barriere setzt sich aus den Schichten der Alveole, dem Intravasalraum und den Schichten der Erythrozyten zusammen. Lungen adulter Schweine weisen eine dickere Luft-Blut-Barriere auf als die andere Tierspezies (Meban, 1980; Berg, 1990), woraus Limitationen für den Gastransport resultieren können.

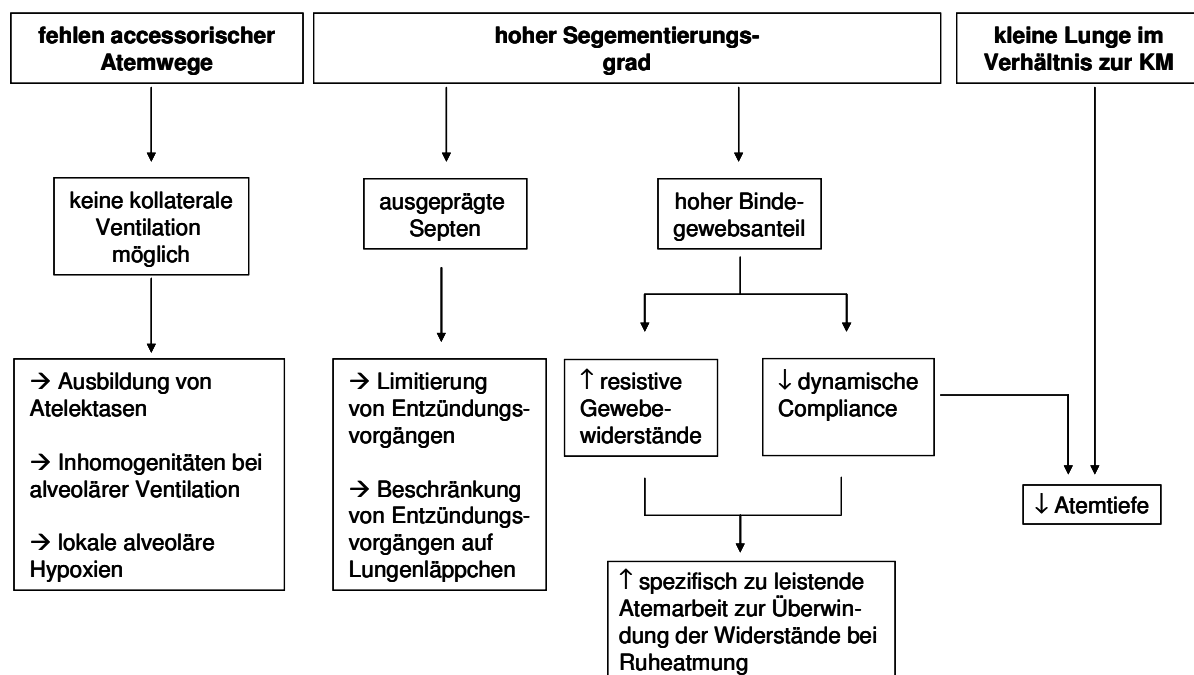


Abb. 2: Strukturelle Besonderheiten der Schweinelunge und daraus resultierende funktionelle Konsequenzen (modifiziert nach Angaben aus Berg, 1990; Reinhold, 2005; Kirschvink & Reinhold, 2008)

2.2.2 Funktionen der äußeren Atmung

Die Hauptaufgabe der Lunge ist die äußere Atmung mit dem Ziel, das venöse Blut zu arterialisieren. Der pulmonale Gasaustausch wird durch vier Teilfunktionen sichergestellt: Ventilation, Perfusion, Diffusion und Distribution (Abb. 3).

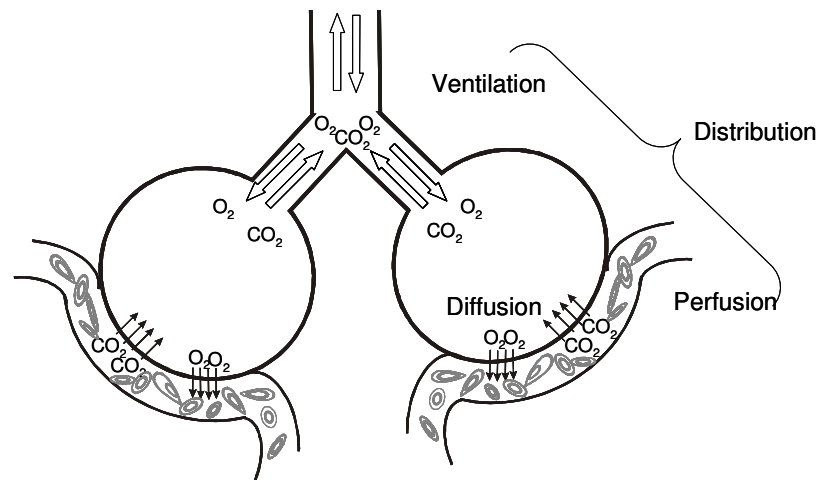


Abb. 3: Teilfunktionen der äußeren Atmung

Ventilation

Die Ventilation stellt die Belüftung der Lunge dar. Während der Inspiration erfolgt der Transport von Sauerstoff (O₂) zu den Alveolen hin und während der Expiration der Transport von Kohlendioxid (CO₂) von den Alveolen weg. Grundlage für die Ventilation der Lunge ist eine aktive Volumenänderung des Thorax durch den Atmungsapparat. Hierbei erzeugt der Atmungsapparat über Variationen des Intrapleuraldrucks Druckdifferenzen zwischen intrathorakalem und atmosphärischem Druck. Bei der Einatemphase wird diese Druckdifferenz aktiv durch Muskelarbeit aufgebaut, wohingegen sie bei der Ausatemphase zunächst passiv durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge bewirkt wird. Erst bei forcierter Expiration kommt die Expirationsmuskulatur zum Einsatz.

Kenngößen der Ventilation sind die Atmungsfrequenz (breathing frequency, AF) das Atemzugvolumen (tidal volume, VT) und das Atemminutenvolumen (minute ventilation, V_{min}). Das Atemzugvolumen stellt das Volumen dar, das normalerweise pro Atemzug in- bzw. expiriert wird. Es beträgt bei Säugetieren etwa 10 ml/kg Körpermasse und liegt beim Schwein bei etwa 8-10 ml/kg (Stahl, 1967). Durch die Multiplikation der Atmungsfrequenz mit dem Atemzugvolumen erhält man das Atemminutenvolumen ($V_{min} = VT \times AF$). Dieses beschreibt das Volumen, welches pro Minute in- bzw. expiriert wird.

Die Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme (= spezifische Ventilation) ist ein Maß der Effektivität der Ventilation. Sie gibt an, wieviel ml Luft ventiliert werden müssen um 1 ml Sauerstoff im Körpergewebe zu verbrauchen (Rossier et al., 1958). Sie kann durch folgendes Verhältnis beschrieben werden:

$$\text{spezifische Ventilation} = \frac{V_{\text{min}} [\text{BTPS}]}{V'_{\text{O}_2} [\text{STPD}]} \quad (1)$$

Hierbei stellt V_{min} das Atemminutenvolumen in ml/min bei BTPS (body temperature and pressure, saturated; Temperatur 37°C, Luftdruck 101 kPa [760 mmHg], Wasserdampf-sättigung) und V'_{O_2} die Sauerstoffaufnahme pro Minute in ml/min bei STPD (standard temperature and pressure, dry; 0°C, 101 kPa [760 mmHg], trocken) dar. Die spezifische Ventilation hängt vom Verhältnis zwischen alveolärer Ventilation und Totraumventilation ab. Die alveoläre Ventilation (VA) ist die für den Gasaustausch entscheidende Größe der Lungenbelüftung und kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$VA = AF \times (VT - VD) \quad (2)$$

wobei VA der alveolären Ventilation in l/min, AF der Atmungsfrequenz in min^{-1} , VT dem Atemzugvolumen in l und VD dem Totraumvolumen in l entspricht.

Der regionale Transport der Luft in den Atemwegen bzw. die ventilatorische Verteilung ist abhängig von verschiedenen mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems. Hierzu gehören resistive, compliante und inertierte Eigenschaften.

Resistance

Die Resistance (R) beschreibt die Strömungswiderstände innerhalb der Atemwege (resistive Widerstände). Diese spiegeln Druck-Strömungs-Beziehungen wider, welche sich aus der Änderung des Intrapleuraldrucks (ΔP) und der Änderung der Atmungsstromstärke ($\Delta V'$) während der Atmung zusammensetzen.

$$R = \frac{\Delta P}{\Delta V'} \quad (3)$$

Atemwege mit einem geringeren Durchmesser weisen einen größeren Widerstand auf als Abschnitte mit großem Durchmesser. Der Durchmesser einzelner Atemwege nimmt bei zunehmender Verzweigung ab, aber die Summe der Atemquerschnitte nimmt zu. Dadurch

entstehen eine Verlangsamung des Luftstromes und eine Verminderung des gesamten Atemwegswiderstandes in der Lungenperipherie. In den peripheren Atemwegen kommt der Atemstrom beinahe zum Stillstand.

Die Resistance ist bei laminarer Strömung im Rohrsystem proportional zur Länge der Atemwege (l) und der Viskosität des fließenden Mediums (η). Auf Grundlage des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes ist sie umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius der luftleitenden Wege.

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4} \quad (4)$$

Eine Verringerung des Atemwegsdurchmessers hat demnach eine sehr starke Erhöhung der Resistance zur Folge. So führt eine Halbierung des Radius (r), z. B. durch eine Obstruktion, zu einer Versechzehnfachung des Widerstandes.

Compliance

Die Compliance (C) stellt den reziproken Wert der elastischen Atemwiderstände (= Elastance, E) dar und ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Strukturen von Lunge und Thorax. Innerhalb des Lungengewebes wird das elastische Retraktionsvermögen der Lunge durch die Wirkung elastischer Fasern und der Oberflächenspannung in den Alveolen und Terminalbronchien bewerkstelligt. Die Compliance wird als Verhältnis zwischen dem Volumen des Atemgases (V) und dem zugehörigen intrapleuralen Druck (P) ausgedrückt.

$$C = \frac{V}{P} \quad (5)$$

Die Compliance nimmt bei steigender Dehnbarkeit der Lunge zu, d.h. je leichter die Lunge dehnbar ist umso größer ist die Compliance und je starrer die Lunge ist umso geringer ist sie. Die Compliance kann in eine dynamische Compliance (C_{dyn}), die während der Atmung auftritt, und die statische Compliance (C_{stat}), die bei Atemstillstand vorhanden ist, unterteilt werden (Spörri & Zerobin, 1964).

Inertance

Die Inertance (L) gilt als Maß für die Trägheit der Luftsäule innerhalb der Atemwege sowie die Trägheit des Lungen- und Thoraxgewebes. Sie ist definiert als das Verhältnis einer Druckänderung zur Beschleunigung des Luftstroms. Die Inertance kann bei Ruheatmung vernachlässigt werden, kann aber bei schneller und forcierter Atmung durchaus bedeutsam

werden, da sie in diesem Fall die dynamische Compliance beeinflusst. Bleibt die Inertance in diesem Fall unberücksichtigt, werden verfälschte C_{dyn} -Werte ermittelt (Lekeux et al., 1988; Art et al., 1989).

Perfusion

Die Perfusion stellt die funktionelle Durchblutung der Lunge dar. Sie beschreibt das Blutvolumen, welches pro Zeiteinheit das Kapillarbett der Lunge durchströmt und ist abhängig von der Dichte des Kapillarbettes, dem Gefäßtonus, der Durchflussgeschwindigkeit des Blutes und von der An- bzw. Abwesenheit von Thrombosierungen. Es ist zu beachten, dass auch physiologischerweise nicht das gesamte vom rechten Herzen kommende Herzminutenvolumen an der Durchblutung der Alveolen teilnimmt.

Einen Faktor zur Regulierung des pulmonalen Gefäßwiderstandes bei Säugetieren stellt die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV, Syn. Euler-Liljestrand-Mechanismus) dar welche erstmals von Euler & Liljestrand (1946) bei Katzen beschrieben wurde. Die HPV ist eine reversible reflektorische Konstriktion der Blutgefäße, die bei einer alveolären Hypoxie auftritt. Die Veränderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes dient der Vermeidung einer funktionellen (Syn. alveolären) Shuntdurchblutung, sprich einer Durchblutung von nicht ventilerten Alveolen und somit einer mangelnden Arterialisierung des Blutes. Das Ausmaß der HPV ist von der Schichtdicke der *Tunica muscularis* der pulmonalen Arteriolen abhängig. Im Vergleich zu anderen Haussäugetieren besitzt das Schwein neben dem Rind eine stark ausgeprägte *Tunica muscularis* der pulmonalen Arteriolen und reagiert aus diesem Grund auf alveoläre Hypoxien mit einer starken Vasokonstriktion, welche eine pulmonale Hypertension als Folge hat (Robinson et al., 1982).

Diffusion

Die Diffusion stellt den Austausch von Sauerstoff- bzw. Kohlendioxidvolumen zwischen dem alveolären Gasgemisch und dem pulmonalen Kapillarblut dar. Ein Maß für die Beurteilung ist die Diffusionskapazität der Lunge (diffusion capacity of the lung, DL). Sie gibt die Gasmenge an, die pro Zeiteinheit durch die Blut-Luft-Schranke in Abhängigkeit der mittleren Partialdruckdifferenz des Gases zwischen der Alveolarluft und dem Lungenkapillarbett diffundiert (Sulyma, 1990). Innerhalb der Lunge muss das Gasgemisch eine Membranschranke (alveolo-kapilläre Membran, bestehend aus Alveolarendothel, Interstitium und Kapillarendothel) und eine Blutschranke (Kapillarraum, bestehend aus Blutplasma, Erythrozytenmembran und Erythrozytenstroma) durchqueren. Die DL setzt sich daher aus zwei Teilkomponenten zusammen: der Membrandiffusionskapazität (DM) und der Diffusionskapazität der Erythrozyten, bestehend aus dem mittleren Blutvolumen im Lungenkapillarbett (V_c) und dem Diffusionsweg in die Erythrozyten (Θ) (Kroegel et al., 2000).

Nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz ist die diffundierte Gasmenge ($V'_{\text{Diffusion}}$) proportional zum Diffusionskoeffizienten des diffundierenden Gases (D), der Löslichkeitskoeffizienten des Gases (α), der Größe der alveolo-kapillären Gasaustauschfläche (A) und der Partialdruckdifferenz des Gases (ΔP ; Partialdruckdifferenz zwischen Alveole und Blut,) sowie umgekehrt proportional zur Diffusionsstrecke (X). Krogh (1919) führte eine biologische Diffusionskonstante (K ; $K = D \times \alpha$) ein, welche das Produkt aus dem Diffusionskoeffizienten D und des Löslichkeitskoeffizienten α darstellt.

$$V'_{\text{Diffusion}} = \frac{(D \cdot \alpha) \cdot A \cdot \Delta P}{X} = \frac{K \cdot A \cdot \Delta P}{X} \quad (6)$$

Der Begriff Transferfaktor der Lunge (TL) ersetzt im modernen Schrifttum den historisch begründeten Begriff Diffusionskapazität der Lunge. Der Transferfaktor bringt eher zum Ausdruck, dass der Gasaustausch der Lunge nicht ausschließlich durch die eigentliche Diffusion im engeren Sinn beeinflusst wird, sondern dass zusätzliche Faktoren (z. B. Hämoglobinkonzentration, Distribution der Ventilation, Lungenvolumen) auf den Gasaustausch Einfluss nehmen.

Distribution

Die Distribution stellt die regionale Verteilung der Teilfunktionen Ventilation, Diffusion und Perfusion auf die verschiedenen Lungenkompartimente dar. Eine optimale Verteilung von Ventilation, Diffusion und Perfusion ist wichtig für einen effektiven Gasaustausch. Der optimale Quotient aus Ventilation und Perfusion beträgt ‚eins‘. Der optimale Quotient wird auch bei lungengesunden Tieren praktisch nicht erreicht, da die Perfusion und Ventilation auch unter physiologischen Bedingungen regional ungleich verteilt sind. Ursachen hierfür sind:

- Gravitationseffekte (negativerer Intrapleuraldruck in den dorsalen Lungengebieten eines stehendes Tieres mit daraus resultierender schlechterer Belüftung der dort lokalisierten Alveolen (Lekeux, 1993) und stärkere Durchblutung von dorsal nach ventral (Robinson, 2007)
- Atemwegswiderstände (Luft gelangt vornehmlich in die luftleitenden Wege mit den geringsten Strömungs- und Dehnbarkeitswiderständen) (Lekeux, 1993).

2.2.3 Funktionsstörungen der äußeren Atmung und daraus resultierende Konsequenzen

Ursachen für Funktionsstörungen der äußeren Atmung und die daraus resultierenden Konsequenzen sind in Abb. 4 aufgeführt und werden nachfolgend weiterführend erörtert.

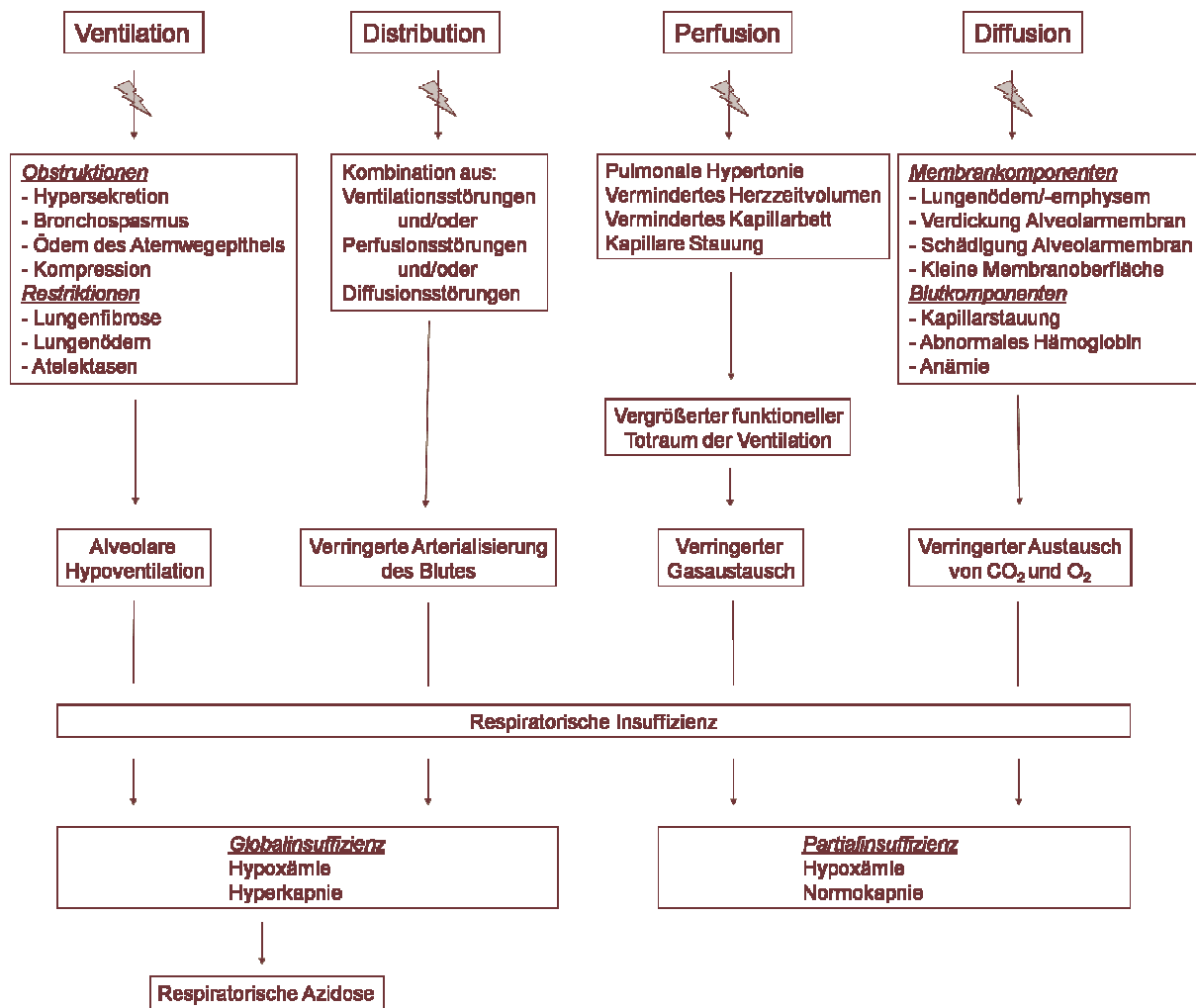


Abb. 4: Ursachen von Funktionsstörungen der äußeren Atmung und daraus resultierende Konsequenzen

Ventilationsstörungen

Ventilationsstörungen führen letztendlich immer zu einer verminderten Be- und Entlüftung des Alveolarraumes, ergo einer alveolären Hypoventilation. Ursachen für Ventilationsstörungen können intra- und extrapulmonaler Natur sein. Seitens der Lunge können Ventilationsstörungen nach ihren Ursachen in restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen unterteilt werden, klinisch liegen aber häufig Mischformen vor.

Restriktive Ventilationsstörungen

Bei restriktiven Ventilationsstörungen ist die Dehnbarkeit des Lungengewebes eingeschränkt, d. h. die Compliance ist reduziert. Restriktive Verteilungsstörungen können durch parenchymale, intraparenchymale oder aber auch durch extraparenchymale Veränderungen entstehen. Parenchymale Veränderungen schließen hierbei v. a. interstitielle Alterationen wie z. B. Lungenfibrose ein. Bei intraparenchymalen Veränderungen kommen als Ursache Neoplasien, aber auch eine intraalveoläre Akkumulation von Flüssigkeit (z. B. Lungenödem) oder von Zellen (z. B. akute Entzündung, inflammatorischer Prozess) in Betracht. Bei extraparenchymaler Veränderung ist die Lunge *per se* in Ordnung. Die Restriktionen werden hierbei z. B. durch abnormalen Pleuraldruck oder neuromuskulärer Dysfunktionen hervorgerufen (Lekeux, 1993).

Obstruktive Ventilationsstörungen

Obstruktive Ventilationsstörungen beruhen auf einer Einengung der luftleitenden Atemwege und einer daraus resultierenden Zunahme des Strömungswiderstandes in den Atemwegen. Die Ursachen für eine Obstruktion können je nach Lokalisation in intraluminale (z. B. bei Hypersekretion und dadurch bedingte Lumenverlegung), intramurale (z. B. bei Bronchospasmus, Ödem des Atemwegsepithels) und extramurale (z. B. bei Kompressionen der Atemwege durch Lymphknoten oder Neubildungen) eingeteilt werden (Lekeux, 1993).

Perfusionsstörungen

Perfusionsstörungen können zu einer erhöhten oder verminderten Perfusion der Lunge oder einzelner Lungengebiete führen. Eine erhöhte Perfusion tritt bei einem kardialen Links-rechts-Shunt und physiologisch bei vermehrter motorischer Belastung auf. Eine erhöhte Perfusion führt zu einer geringeren Kontaktzeit für das Blut an der alveolo-kapillären Membran. Ursachen für eine verminderte Perfusion sind eine pulmonale Hypotonie, ein verringertes Herzzeitvolumen, ein verkleinertes Kapillarbett infolge von Destruktionen (z. B. Entzündung, Degeneration, Gefäßobstruktion, Tumor) und eine kapillare Stauung durch Behinderung des venösen Abflusses. Eine unmittelbare Folge einer eingeschränkten oder fehlenden Perfusion ist eine Vergrößerung des funktionellen Totraumvolumens mit der Folge eines verringerten Sauerstoffgasaustausches (Tammeling & Quanjer, 1984; Lekeux, 1993).

Diffusionsstörungen

Störungen in der Diffusion können auf der Seite der Lunge oder seitens des Blutes liegen. Sie betreffen v. a. die Diffusion von Sauerstoff von der Alveole ins Blut und selten bis gar nicht die Diffusion von Kohlendioxid. Dies beruht auf einer sehr guten Wasserlöslichkeit von Kohlendioxid.

Diffusionsstörungen seitens der Lunge für Sauerstoff

Bei Diffusionsstörungen seitens der Lunge ist entweder die Diffusionsstrecke verlängert oder die Diffusionsfläche verkleinert. So können Diffusionsstörungen durch Veränderungen der Membran aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen in den Alveolen, ein Lungenemphysem, eine Verdickung der alveolo-kapillären Membran (z. B. durch Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit, interstitielle alveoläre Fibrose, primäre pulmonale Hypertonie, Kollagenverlust der Basalmembran, Kapillarobliteration und Elastinverlust der Alveolen), eine Schädigung der alveolo-kapillären Membran (z. B. durch Entzündung, Fibrose, Ödem und Embolie), eine ungleiche Membran und eine kleine Membranoberfläche (z. B. durch Atelektasen, Tumoren, Entzündung und Resektion) hervorgerufen werden (Tammeling & Quanjer, 1984).

Eine weitere mögliche Ursache für Diffusionsstörungen seitens der Lunge stellt eine verringerte Partialdruckdifferenz dar. Dies kann durch einen verringerten alveolären Partialdruck für Sauerstoff (PAO_2) aufgrund einer Hypoventilation bedingt sein.

Diffusionsstörungen seitens des Blutes für Sauerstoff

Auf der Seite des Blutes können eine Kapillarstauung, abnormales Hämoglobin (Hb) und eine Anämie zu einer Störung in der Diffusion führen. Eine Kapillarstauung zieht einen verminderten Blutfluss in den Lungenkapillaren nach sich, was zu einem verminderten Gasaustausch führt. Durch das Vorkommen von abnormalem Hämoglobin (z. B. Methämoglobin [MetHb], Carboxyhämoglobin [COHb]) wird die Reaktionsgeschwindigkeit des Blutes mit den Atemgasen eingeschränkt. Bei einer verringerten Hb-Konzentration, einer verringerten Erythrozytenzahl im Blut und nach Erniedrigung des Hämatokrits wird eine verringerte Diffusion beobachtet (Bartels et al., 1963; Hilpert, 1971; Tammeling & Quanjer, 1984). Diffusionsstörungen seitens des Blutes spielen bei der Lungenfunktionsdiagnostik eine Rolle, da sie die Messergebnisse von DL bzw. TL beeinflussen können.

Distributionsstörungen

Distributionsstörungen können die Ventilation, die Diffusion und die Perfusion betreffen. Sie stellen im Wesentlichen Imbalancen im Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion dar. Hierbei kann der Schwerpunkt auf Seiten der Ventilation (minderbelüftete Alveolargebiete bei normaler Durchblutung; $V/Q = \infty$) oder der Perfusion (mangeldurchblutete Alveolargebiete bei normaler Ventilation; $V/Q = 0$) liegen. Beide Ursachen führen zu einer verringerten Arterialisierung des Blutes.

2.2.4 Möglichkeiten zur differenzierten Beurteilung der äußeren Atmung am Tier

Zur Überprüfung der Funktion der äußeren Atmung stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung. Die Durchführung pneumologischer Untersuchungen an wachen Tieren stellt eine methodisch anspruchsvolle Herausforderung dar. Es sind nur solche diagnostische Verfahren anwendbar, die unabhängig von der aktiven Mitarbeit der Patienten bzw. Probanden, also unter Spontanatmung, durchführbar sind. Alle Methoden, die eine Kooperation wie z. B. Atemmanöver erfordern, sind *a priori* auszuschließen. Die verwendeten Verfahren sollten zeitsparend, nicht invasiv und komfortabel für Tiere und Untersucher in der Anwendung sein, sowie möglichst viele, für die diagnostische Differenzierung nützliche, Informationen über den funktionellen Zustand des respiratorischen Systems liefern. Einige in der Veterinärmedizin verwendete Verfahren zur Beurteilung der äußeren Atmung sind die Spirometrie, Verfahren zur Beurteilung der Atmungsmechanik (z. B. Impuls-Oszilloresistometrie), die volumetrische Kapnographie und Rückatmungs-(Rebreathing)verfahren zur Bestimmung des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO) bzw. zur Bestimmung der funktionellen Residualkapazität (FRC) mit der Helium-Dilutionsmethode (Tab. 4).

Tab. 4: Verfahren zur Beurteilung der äußeren Atmung und deren Aussage

Diagnostische Verfahren		Physiologische Funktion der Lunge			
		Ventilation	Perfusion	Diffusion	Distribution
Spirometrie		Kenngößen der Lungenbelüftung			
Atmungsmechanik (z. B. Impuls-Oszilloresistometrie)		Strömungswiderstände in den Atemwegen Dehnbarkeitswiderstände von Lunge-Thorax-System			
volumetrische Kapnographie					Inhomogenitäten in der Belüftung der Lunge Totraumvolumina
Rebreathing	CO-Transferfaktor		Hämoglobinkonzentration des Bluts (O ₂ -Transportkapazität)	Transfer von Sauerstoff von der Lunge ins Blut	
	Helium-Dilutionsmethode	Funktionelle Residualkapazität alveoläre Ventilation			

Beim Schwein fanden zur Beurteilung der Lungenfunktion bisher spirometrische Verfahren, Verfahren zur Beurteilung der Atmungsmechanik (Impuls-Oszilloresistometrie, Bodyplethysmographie, Ösophagusdruck-Messung) und Rebreathingverfahren (Bestimmung des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid, Helium-Dilutionsmethode) Anwendung (Klein & Reinhold, 2001; Klein et al., 2003; Halloy et al., 2004 b-c; Kneucker, 2008).

2.2.4.1 Spirometrie

Für die Messung der Atmungsstromstärke und der Atmungsfrequenz sowie zur Erstellung von Spirogrammen stehen verschiedene Methoden (Pneumotachographie oder Druckdifferenzmethoden, Ultraschall-Fluss-Messgeräte, Flowmeter) zur Verfügung. Die Pneumotachographie ist in der Veterinärmedizin die am häufigsten angewendete Methode zur Überprüfung von Ventilationsstörungen und geht auf Fleisch (1925) zurück. Das Messprinzip der Druckdifferenzmethoden basiert auf dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz, nachdem die Strömungsgeschwindigkeit in einem starren Rohr bei laminarer Strömung proportional der Druckdifferenz pro Längeneinheit ist. Der Pneumotachograph nach Fleisch misst die Atmungsstromstärke auf der Basis einer proportionalen Druckdifferenz durch ein Röhrensystem, bestehend aus parallel angeordneten Kapillaren (Fleisch, 1925). Heute verwendet man alternativ feinmaschige Siebe (Methode nach Lilly), deren Widerstand so klein gehalten ist, dass sie den Ein- und Ausatemstrom nicht beeinträchtigen. Mit Hilfe einer Druckkapsel wird die Druckdifferenz vor und hinter dem Sieb gemessen. Diese Druckdifferenz ist der Strömungsgeschwindigkeit direkt proportional. Die Atmungsstromstärke (V') stellt die erste Ableitung des Volumens nach der Zeit dar ($V' = dV/dt$). Durch Integration des Strömungssignals kann somit das Atemzugvolumen berechnet werden.

2.2.4.2 Impuls-Oszilloresistometrie-System

Neben den Verfahren der forcierten Oszilloresistometrie (forced oscillation technique, FOT) können zur Beurteilung der Atmungsmechanik und zur Diagnostik von Obstruktionen und Restriktionen auch die Verfahren Bodyplethysmographie, Ösophagusdruck-Messung, Unterbrecher- oder Verschlussdruck-Methode herangezogen werden. Die ersten drei genannten Verfahren fanden beim Schwein bereits Anwendung (Intraraksa et al., 1984; McFawn et al., 1999; Klein & Reinhold, 2001; Klein et al., 2003; Halloy et al., 2004a-c; Halloy et al., 2005; Reinhold et al., 2005; Reinhold et al., 2008).

Das Messprinzip der FOT basiert darauf, dass dem Atmungsstrom Signale aufgeprägt werden, welche ein externer Generator erzeugt. Anschließend wird die Antwort des respiratorischen Systems in Abhängigkeit von der Frequenz des Testsignals und der Zeit analysiert und interpretiert. Die FOT kann entsprechend den physikalischen Eigenschaften

des Testsignals weiter in monofrequente (monofrequente Oszilloresistometrie, MFO) und multifrequente („Pseudo-random-noise“-Technik, PRN sowie Impuls-Oszilloresistometrie) Verfahren eingeteilt werden (Reinhold, 1997; Smith et al., 2005).

Für das Schwein ist unter den Verfahren der FOT bislang das Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) validiert (Klein & Reinhold, 2001; Klein et al., 2003). Das IOS sendet über einen Lautsprecher ein rechteckiges Signal aus, welches der Atmung aufgeprägt wird. Dieses Eingangssignal enthält Frequenzanteile von 0 bis 100 Hz. Die Antwort des respiratorischen Systems auf diesen Druckimpuls ist eine Verschiebung der während der Atmung zu erfassende Signale von Druck und Atmungsstromstärke. Mit Hilfe eines Pneumotachographen und Drucksensors registriert das IOS diese Signale von Gesamtdruck und Gesamtströmung. Änderungen in Druck und Atmungsstromstärke werden durch das Messsystem nach jedem Impuls registriert und mit Hilfe einer Software einer mathematischen Analyse unterzogen (Fast-Fourier-Transformation). Das Messergebnis des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems ist die respiratorische Impedanz (Z_{rs}), ein komplexer Parameter, welcher sich aus einem realen Teil (respiratorische Resistance, R_{rs}) und einem imaginären Teil (respiratorische Reactance, X_{rs}) zusammensetzt. Die respiratorische Resistance reflektiert dabei die resistiven Eigenschaften der Atemwege, wohingegen die respiratorische Reactance von den inertiven und kapazitiven Eigenschaften der Atemwege abgänglich ist (Abb. 5).

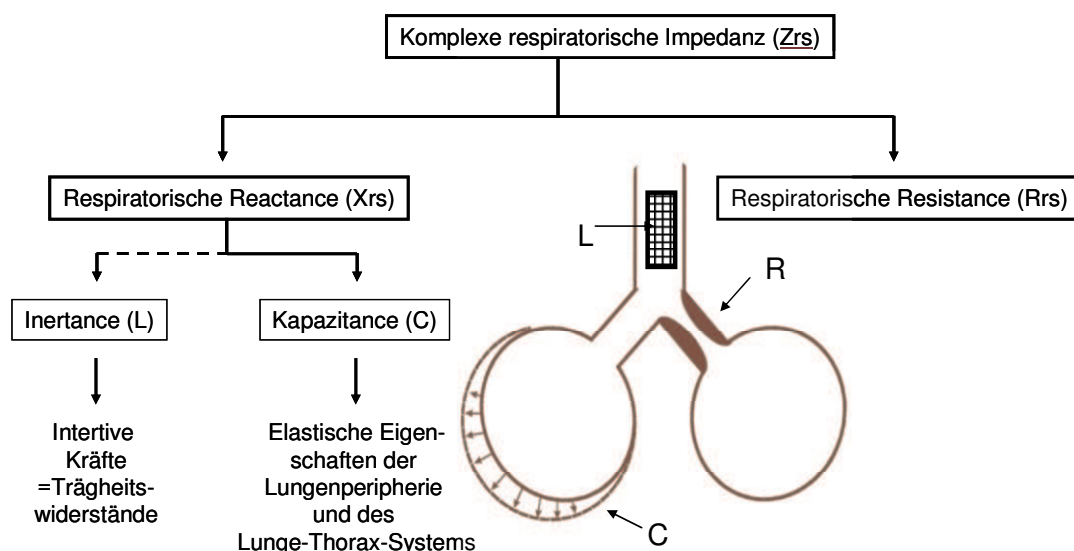


Abb. 5: Aufteilung der respiratorischen Impedanz in ihre Komponenten

Das Messergebnis einer IOS-Messung wird graphisch in Form von zwei Kurven in Abhängigkeit von der Frequenz (f) des Testsignals umgesetzt: $R_{rs}(f)$ und $X_{rs}(f)$ (Abb. 6).

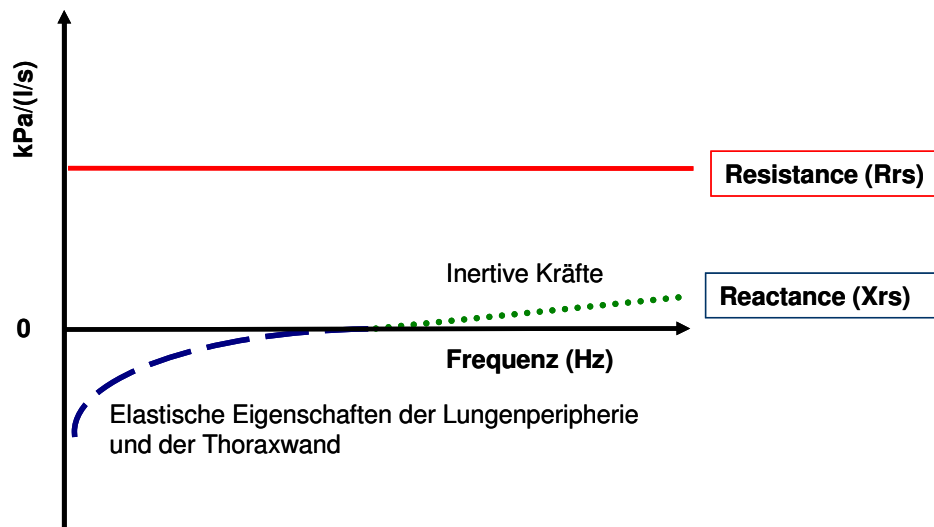


Abb. 6: Einfluss der Frequenz auf den Verlauf der respiratorischen Resistance und der respiratorischen Reactance in Anlehnung an Reinhold, 1997

Die respiratorische Resistance wird primär nicht durch die Frequenz beeinflusst. Anders sieht es bei der respiratorischen Reactance aus. Sie setzt sich aus induktiven und kapazitiven Widerständen zusammen. Induktive Widerstände liegen immer im positiven Bereich und steigen frequenzproportional an. Kapazitive Widerstände sind nur im negativen Bereich der Reactance zu finden. Sie nähern sich bei niedrigen Frequenzen der Y-Achse und bei hohen Frequenzen der X-Achse an. Im Reactancespektrum überlagern sich die Komponenten Inertance und Kapazitanze und stellen sich mit zunehmender Frequenz annähernd linear dar (Vogel & Smidt, 1994).

Durch die Betrachtung der respiratorischen Resistance und der respiratorischen Reactance bei unterschiedlichen Frequenzen können unterschiedliche Anteile des respiratorischen Systems differenziert analysiert werden. Dabei reflektieren tiefe Frequenzen eher die atmungsmechanischen Eigenschaften der peripheren Atemwege, da sie tiefer in den Respirationstrakt penetrieren, wohingegen hohe Frequenzen weniger tief in den Respirationstrakt eindringen und daher eher eine Aussage über die zentralen und oberen Luftwege ermöglichen.

Das betrachtete Frequenzspektrum ist tierartlich unterschiedlich. Für die Messung der respiratorischen Impedanz bei Schweinen wird ein Frequenzspektrum von 3-15 Hz empfohlen. Frequenzen über 15 Hz werden von der Atmungsmaske, welche die Tiere während der Messung tragen, absorbiert und eignen sich somit nicht zur Bewertung der respiratorischen Impedanz (Reinhold et al., 1998a; Klein et al., 2003).

Neben den spektralen Parametern liefert das IOS sogenannte Modellparameter zur weitergehenden Interpretation der Befunde. Diese Modellparameter beruhen auf dem Lungenmodell nach Mead (1961). Hierbei wird die Lunge in periphere und zentrale Lungenabschnitte unterteilt. Zu den zentralen Lungenabschnitten gehören die Abschnitte des Respirationstraktes, die sich oral des Punktes befinden an dem während der Expiration der Innen- und Außendruck gleich sind. Die Abschnitte, die sich distal von diesem Punkt befinden, werden als periphere Lungenabschnitte bezeichnet. Insgesamt werden sieben Modellparameter unterschieden, wobei für Tiere (im Speziellen Rind und Schwein) lediglich zwei Modellparameter, die proximale Resistance (R_{prox} , Syn. zentrale Resistance, R_z) und distale Resistance (R_{dist} , Syn. periphere Resistance, R_p), von diagnostischer Bedeutung sind. Dabei beschreibt R_{prox} die Summe der Strömungswiderstände in den oberen Atemwegen (Atemwege, die in der Modellkalkulation starre Röhren mit nicht oder wenig dehnbaren Wänden darstellen) und der resistiven Widerstände von Thoraxwand, Diaphragma und Lungengewebe. Die R_{dist} hingegen repräsentiert all jene Atemwege, die in der Modellkalkulation Rohrsysteme mit dehnbaren Wänden darstellen (Vogel & Smidt, 1994; Reinhold, 1998; Klein & Reinhold, 2001).

2.2.4.3 Volumetrische Kapnographie

Mit Hilfe der Kapnometrie kann die Kohlendioxidkonzentration der Expirationsluft erfasst werden. Die graphische Darstellung der Kohlendioxidkonzentration wird als Kapnogramm bezeichnet. Volumetrische Kapnographie (Syn. Kapnovolumetrie) stellt dabei die graphische Darstellung der in der Expirationsluft gemessenen Kohlendioxidkonzentration als eine Funktion des Expirationsvolumens dar.

Mit Hilfe der volumetrischen Kapnographie können obstruktive/restriktive Verteilungsstörungen der Ventilation, Ventilations-Perfusionsstörungen und der funktionelle Totraum ermittelt werden (Tab. 5) (Steiß et al., 2008).

Zur Messung der CO_2 -Konzentration wird v. a. das Infrarotabsorptionsverfahren verwendet. Hierbei erzeugt eine Lichtquelle ein Infrarotlicht, das von CO_2 -Molekülen aufgenommen wird. Ein Detektor registriert die transmittierte Infrarotstrahlung, und der aktuelle CO_2 -Partialdruck der Probe wird im Vergleich zu einem Referenzgas mit bekanntem CO_2 -Partialdruck und

unter Berücksichtigung des Atmosphärendrucks ermittelt. Kapnometrie kann mit zwei Messanordnungen betrieben werden, dem Hauptstromverfahren (Messkammer sitzt direkt auf dem Atemrohr) und dem Nebenstromverfahren (Gasprobe wird kontinuierlich in die Messzelle geleitet) (Bhavani-Shankar et al. 1992; Bhavani-Shankar et al., 1995; Alef & Oechtering, 1995; Swenson et al., 2008).

Ermittlung der CO₂-Elimination

Durch die alleinige Kapnometrie können folgende Parameter ermittelt werden:

1. Maximale Konzentration von CO₂ (CO₂max): Sie ist der im Verlauf einer Expiration auf der Kohlendioxidkurve höchste Wert.
2. Endtidale Konzentration von CO₂ (CO₂endtidal): Sie stellt den Kohlendioxidgehalt in der Expirationsluft unmittelbar vor Beginn der Inspiration dar. Sie kann identisch mit der CO₂max sein. CO₂endtidal kann durch den Gewebestoffwechsel, das kardiovaskuläre System und das respiratorische System beeinflusst werden (Bhavani-Shankar et al., 1992; Alef & Oechtering, 1995; Marshall, 2004). Die endtidale Konzentration von CO₂ entspricht annähernd der arteriellen CO₂-Konzentration (paCO₂). Ausnahmen stellen das sogenannte Shunting oder Ventilation-Perfusions-Missverhältnisse dar. Der Normalwert für die CO₂endtidal beträgt 4,5-5,5 Volumen-%; dies entspricht einem Partialdruck zwischen 4,7 kPa und 6 kPa (35-45 mmHg) (Alef & Oechtering, 1995).

Analyse der Kurvengestalt

Trägt man die CO₂-Konzentration gegen die Zeit bzw. das Volumen auf, kann innerhalb des Kapnogramms eine inspiratorische Phase (= Phase 0) und eine expiratorische Phase unterschieden werden (Bhavani-Shankar & Philip, 2000). Das expiratorische Kapnogramm eines Lungengesunden lässt sich in drei verschiedene Phasen einteilen (Abb. 7):

- die flache Phase I: funktionaler Totraum ohne CO₂ (Gas aus den luftleitenden Wegen, welches nicht am Gasaustausch teilgenommen hat und demzufolge in seiner Zusammensetzung der zuvor inspirierten Umgebungsluft entspricht)
- die zunächst linear, später exponentiell ansteigende Phase II: Mischluftphase (Gas der luftleitenden Atemwege vermischt sich mit CO₂-reichem Alveolargas)
- die geringgradig ansteigende Phase III: Alveolarplateau (ausschließlich das CO₂-reiche Alveolargas) (Ohnesorge et al., 1998; Bhavani-Shankar & Philip, 2000).

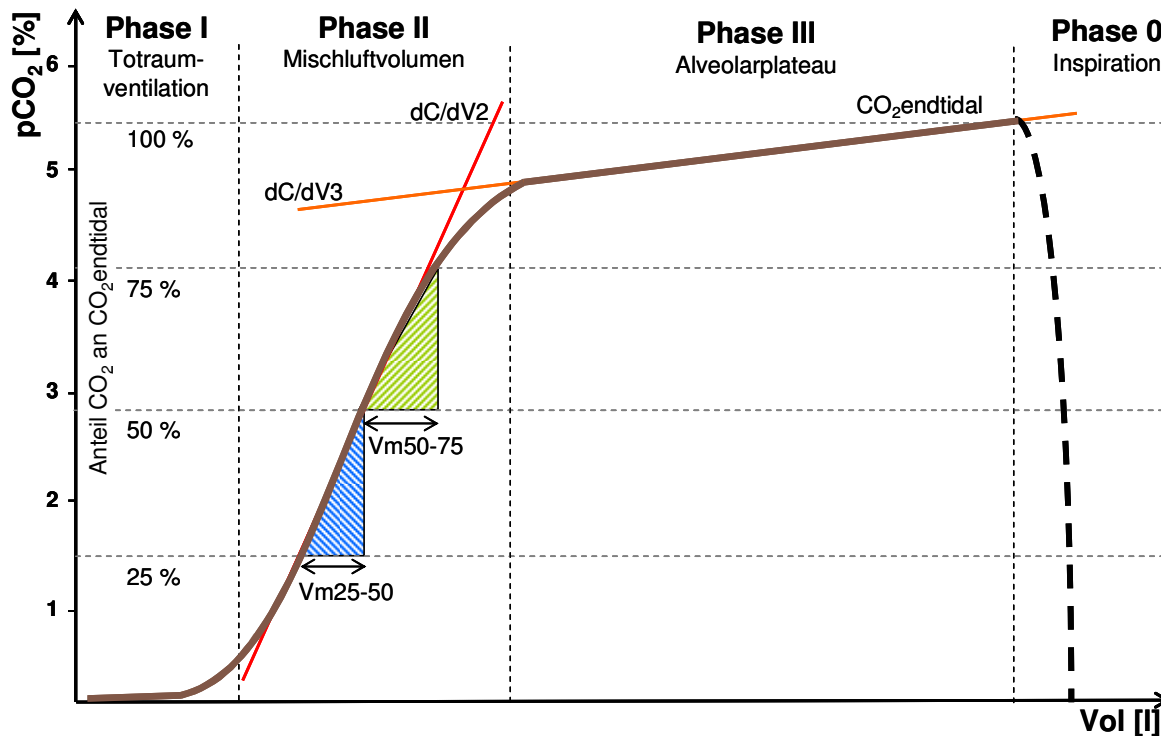


Abb. 7: Schematische Darstellung eines Kapnogramms (modifiziert nach Reißig, 2007)

$dC/dV2$ = Anstieg der Phase II; $dC/dV3$ = Anstieg der Phase III; V_{m25-50} = Mischluftanteil zwischen 25 und 50 % der endtidalen CO_2 -Konzentration; V_{m50-75} = Mischluftanteil zwischen 50 und 75 % der endtidalen CO_2 -Konzentration

Ermitteln von Totraumvolumina

Das Totraumvolumen (death space volume, VD) stellt die inspirierte Luft dar, welche nicht am Gasaustausch teilnimmt. Innerhalb der Totraumvolumina können das anatomische, das alveoläre und das funktionelle Totraumvolumen (Syn. physiologisches Totraumvolumen) unterschieden werden. Als anatomisches Totraumvolumen ($VD_{\text{anatomisch}}$) wird das Gasvolumen, welches sich vom Mund bis hin zu den *Bronchioli terminales* ansammelt, bezeichnet. Es dient der Erwärmung und der Anfeuchtung der Atemluft und ist, mit Ausnahme während der Zeit des Wachstums, konstant. Das alveoläre Totraumvolumen ($VD_{\text{alveolär}}$) ist das Gasvolumen, das in den Alveolen wegen fehlender Durchblutung oder zu hoher Diffusionswiderstände nicht am Gasaustausch über die alveolo-kapilläre Membran teilnimmt. Das funktionelle Totraumvolumen ($VD_{\text{funktionell}}$) ist die Summe aus alveolärem und anatomischem Totraumvolumen und stellt das gesamte nicht am Gasaustausch teilnehmende Gasvolumen dar.

$$VD_{\text{funktionell}} = VD_{\text{alveolär}} + VD_{\text{anatomisch}} \quad (7)$$

Bei gesunden Individuen sind das funktionelle und das anatomische Totraumvolumen in etwa gleich groß (Ohnesorge et al., 1998). Eine Vergrößerung des funktionellen Totraum-

volumens hat ihre Ursache in aller Regel in einer Vergrößerung des alveolären Totraumvolumens.

Für die Beurteilung der Atmungsfunktion kann der Quotient aus Totraumvolumen und Atemzugvolumen (VD/VT) gebildet werden. Dieser Quotient gibt den Anteil des nicht nutzbaren Teils des Atemzugvolumens an. Physiologisch liegt VD/VT bei kleinen Tierarten wie z. B. Hund bei 33 (Timothy et al., 1986) und bei großen Spezies wie Pferd und Rind bei 50-75 (Gallivan et al., 1989b). Beim Schwein wird VD/VT mit 53-59 (Tusman et al., 2006) und beim Göttinger Miniaturschwein mit 30 angegeben (Denac et al., 1997).

Für die Bestimmung des funktionellen Totraumvolumens mittels volumetrischer Kapnographie stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung (z. B. Totraumvolumenbestimmung nach a) Bohr, b) Fowler, c) Wolff und Brunner, d) Langley und e) der Thresholdmethode) (Bohr, 1891; Langley et al., 1975; Fowler, 1984; Wolff & Brunner, 1984; Olsson et al., 1998).

2.2.4.4 Rebreathing

Bei den Rebreathing-Verfahren wird ein Rückatmungsbeutel mit einem definierten Gasvolumen aus Testgas und synthetischer Luft befüllt. Um das Gasvolumen konstant zu halten und eine Hyperkapnie des Probanden zu vermeiden, wird das abgeatmete Kohlendioxid an Atemkalk gebunden und durch Sauerstoff ersetzt. Zum Ende der Messung wird die Konzentration der Testgase analysiert. Die Helium-Dilutionsmethode und die Bestimmung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid wurden 2008 am Schwein validiert (Kneucker, 2008).

Helium-Dilutionsmethode

Mit dem Verfahren der Helium-Dilutionsmethode kann die funktionelle Residualkapazität der Lunge ermittelt werden. Die FRC stellt das Gasvolumen dar, welches nach einer Expiration physiologischerweise in der Lunge verbleibt. Sie dient als Reservevolumen für den kontinuierlichen Gasaustausch und zur Erhaltung eines stabilen Partialdrucks für Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen den einzelnen Atemzügen (Nunn, 2000).

Die Bestimmung der FRC spielt eine Rolle bei der Erfassung struktureller Veränderungen im Bereich der Alveolen und dadurch bedingter Veränderungen der pulmonalen Gasverteilung. Die FRC kann abhängig von der strukturellen Veränderung vergrößert oder verringert sein. Eine Vergrößerung der FRC tritt beim Lungenemphysem oder bei der Ausbildung sogenannter gefesselter Luft (Syn. trapped air) ein. Hierbei werden die Alveolen durch die aktive Inspiration gefüllt, können jedoch bei der passiven Expiration wegen verminderter

Rückstellkräfte oder Obstruktionen nicht mehr vollständig entleert werden. Eine Verringerung der FRC tritt bei raumfordernden Prozessen (z. B. Tumor, Deformation des Brustkorbs), Lappenresektion, Flüssigkeitseinlagerungen, Atelektasen, Fibrosen und Hyperventilation auf (Tab. 5) (Tammeling & Quanjer, 1984).

Verfahren zur Bestimmung der FRC sind die Spirometrie, gekoppelt mit verschiedenen Auswaschverfahren (z. B. Sauerstoff, Schwefelhexafluorid, Stickstoff, Edelgase), Dilutionsverfahren (z. B. Argon, Helium, Neon, Sauerstoff, Stickstoff, Wasserstoff), die Bodyplethysmographie und die Anwendung dreidimensionaler bildgebender Verfahren (z. B. ^{133}Xe -Radiospirometrie) (Wauer et al., 1998; O'Neil & Raub, 1984; Heinze et al., 2007).

Für die Bestimmung der FRC mit der Helium-Dilutionsmethode wird Helium, ein Gas das nicht am Gasaustausch teilnimmt, in den Rückatmungsbeutel gefüllt. Das Helium verteilt sich in den luftleitenden Atemwegen. Nachdem ein Konzentrationsausgleich zwischen Lunge und Rückatmungsbeutel stattgefunden hat, kann die FRC ermittelt werden. Die FRC wird aus der mittels Analysatoren kontinuierlich registrierten Heliumanfangs- und -endkonzentration abzüglich des Gerätetraums (bestehend aus Maskentraum, Schlauchsystem und Ventilblock) berechnet.

Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid

Der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO) stellt neben dem Transferfaktor der Lunge für Stickstoffmonoxid (TLNO) einen Messparameter für die Beurteilung des Sauerstofftransfers von der Lunge ins Blut dar. Pathologische Gegebenheiten, die zu einer Beeinträchtigung der Diffusion von Sauerstoff von der Alveole ins Blut führen, sind auf der Blut- und der Membranseite der Lunge zu finden und im Kapitel 2.2.3 (Diffusionsstörungen) aufgeführt.

Die Messung des Transferfaktors ist sehr komplex. Auf den Transferfaktor haben weitere Größen wie z. B. die ventilatorische Verteilung, Widerstände (Widerstand des Lungengewebes, Widerstand der Erythrozyten), der inspiratorische Partialdruck für Sauerstoff und im Falle von Kohlenmonoxid als Testgas der Kohlenmonoxidgehalt im Blut einen Einfluss. Weiterhin ist der Transferfaktor vom Wachstum und der Lungengröße abhängig. Für die Messung des Transferfaktors werden Fremdgase verwendet, die stellvertretend für Sauerstoff am Gasaustausch teilnehmen. Das Testgas diffundiert durch die alveolo-kapilläre Membran und bindet im Blut an Hämoglobin. Das Testgas hat eine höhere Affinität zu Hämoglobin als Sauerstoff und verdrängt den in der Atemluft vorhandene Sauerstoff bei der Bindungsreaktion. Das an das Hämoglobin gebundene Testgas wird unmittelbar mit dem Blutfluss abtransportiert. Somit ist gewährleistet, dass sich kein, die Messung

verfälschender, Partialdruck des Fremdgases im kapillären Blut bildet. Am Ende der Messung wird der Konzentrationsabfall des Testgases in Bezug zur Dauer der Lungenfunktionsuntersuchung und unter Einbeziehung der Alveolarfläche zur Berechnung des Transferfaktors herangezogen, welcher Aufschluss über den Transfer von Sauerstoff von der Alveole ins Blut gibt (Tab. 5).

Kohlenmonoxid eignet sich sehr gut als Testgas, da es ähnliche Eigenschaften wie Sauerstoff hat und natürlicherweise weder im Blut noch in der Atemluft vorkommt. So diffundiert es durch die alveolo-kapilläre Membran und bindet im Blut an das Hämoglobin (Artmann et al., 2009). Zudem hat Kohlenmonoxid eine über 200fach höhere Affinität zu Hämoglobin und verdrängt dadurch den Sauerstoff von diesem (Robinson, 2007). Die höhere Bindungsaffinität des Fremdgases wiederum gewährleistet, dass Störungen des Transferfaktors auf der Blutseite im Prinzip weitgehend ausgeschlossen werden können, und dass dadurch vor allem der Membranfaktor des Gasaustausches beurteilt wird (Guenard et al., 1987).

Tab. 5: Kenngrößen und diagnostische Aussagen der Verfahren Spirometrie, Impuls-Oszilloresistometrie, volumetrische Kapnographie und Rebreathing

Messprinzip		Kenngröße(n)	Diagnostische Aussage
Spirometrie		Atmungsfrequenz Atemzugvolumen Atemminutenvolumen Sauerstoffaufnahme Spezifische Ventilation	Tachypnoe/Bradypnoe Hypoventilation/Hyperventilation
Impuls-Oszilloresistometrie		Respiratorische Resistance Respiratorische Reactance	Obstruktionen Restriktionen
volumetrische Kapnographie		Kenngrößen der CO ₂ -Elimination - <i>endtidales CO₂-Volumen</i> - <i>maximale CO₂-Konzentration</i> - <i>pro Expiration eliminiertes CO₂-Volumen</i> Kenngrößen zur Analyse der Kurvengestalt - <i>Anstieg der Phase II bzw. Phase III</i> - <i>Mischluftvolumina zwischen 25-50 % bzw. 50-75 % von CO₂max</i> Totraumvolumina - <i>nach Bohr</i> - <i>nach Fowler</i> - <i>nach Wolff und Brunner</i> - <i>nach Langley</i> - <i>nach der Threshold-Methode</i>	obstruktive/restriktive Verteilungsstörungen der Ventilation Ventilations-/Perfusionsstörungen funktioneller Totraum
Rebreathing	Helium-Dilutionsmethode	funktionelle Residualkapazität	Emphysem „trapped air“ Verteilungsstörungen der Ventilation (Hyperventilation)
	CO-Transferfaktor	Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid der Lunge	Diffusionsstörungen für Sauerstoff

2.3 Aus dem Kenntnisstand der Literatur abgeleitete Hypothesen für eigene Untersuchungen

Aus dem Kenntnisstand der Literatur können folgende Hypothesen abgeleitet werden, deren Überprüfung Bestandteil dieser Arbeit war.

Hypothese 1: Infektion mit PRRSV hat einen Einfluss auf die Lungenfunktion

Nur wenige pneumovirulente Erreger (z. B. *Chlamydiaceae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida Typ A*) wurden in tierexperimentellen Studien am Schwein schon auf ihre Auswirkungen auf die Lungenfunktion untersucht (Intraraksa et al., 1984; Halloy et al., 2005; Reinhold et al., 2005; Reinhold et al., 2008). Auch wurde der Einfluss von *E.coli*-Endotoxin auf die Lungenfunktion evaluiert (Halloy et al., 2004a-b; Halloy et al., 2005). Für den Erreger PRRSV sind in der aktuellen internationalen Literatur noch keine Auswirkungen auf die Lungenfunktion beschrieben. Für PRRSV ist bekannt, dass es a) zu einer (teilweise sub-)klinischen Erkrankung des Respirationstrakts und b) makroskopisch und mikroskopisch zu Veränderungen an der Lunge im Sinne einer interstitiellen Pneumonie führt. Aus diesen Kenntnissen kann abgeleitet werden, dass PRRSV mit hoher Wahrscheinlichkeit pulmonale Dysfunktionen hervorruft. Welche Teilfunktionen der äußeren Atmung dabei betroffen sind, ob diese nur bei klinisch manifest erkrankten Tieren oder auch bei subklinisch erkrankten Tieren verändert sind, und in welchem zeitlichen Verlauf bzw. in welchem Schweregrad diese auftreten, ist unklar. Ferner stellt sich die Frage, ob funktionelle Alterationen nach Abklingen der klinischen Symptome reversibel sind oder ob eine Infektion mit PRRSV irreversible funktionelle Organschäden nach sich zieht.

Hypothese 2: Der Genotyp bzw. das Isolat von PRRSV hat einen Einfluss auf die Stärke der Beeinträchtigung der Lungenfunktion

Im internationalen Schrifttum wird beschrieben, dass unterschiedliche PRRSV-Isolate unterschiedlich (pneumo-)virulent sind. Daher konnte vermutet werden, dass das Isolat bzw. der Genotyp einen Einfluss auf die Lungenfunktion hat.

Um diese beiden Hypothesen zu überprüfen, wurde ein respiratorisches PRRSV-Infektionsmodell unter Verwendung von zwei PRRSV-Isolaten unterschiedlicher Herkunft etabliert.

3 Material, Methoden und Tiere

3.1 Allgemeiner Versuchsaufbau

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von PRRSV-Infektionen auf die Teilfunktionen der äußeren Atmung von Schweinen untersucht. Das Versuchsvorhaben wurde am Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut für molekulare Pathogenese, am Standort Jena durchgeführt. Der Antrag für diesen nach § 8 Tierschutzgesetz¹ genehmigungspflichtigen Tierversuch wurde vom Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, Abteilung Gesundheitlicher Verbraucherschutz, Veterinärwesen und Pharmazie, mit dem Titel „Infektionsversuch mit Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) beim Schwein“ unter der Registriernummer 04-001/07 genehmigt. Die zuständige Tierschutzbeauftragte des Standortes konnte uneingeschränkt tätig sein. Die negativ kontrollierte Studie wurde in zwei Untersuchungsabschnitte, mit einer Dauer von je 33 Tagen, unterteilt. Im ersten Untersuchungsabschnitt wurde ein Isolat des PRRSV Genotyp II (nordamerikanisch) im zweiten ein Isolat des PRRSV Genotyp I, Subtyp I (europäisch) zur Infizierung verwendet. Sowohl bei nicht infizierten Kontrolltieren als auch bei mit PRRSV infizierten Tieren wurden vor und nach der Infizierung klinische und serologische Parameter sowie Parameter der Lungenfunktion beurteilt.

3.2 Tiere

In jeden der beiden Untersuchungsabschnitte wurden 24 Schweine der Rasse „Deutsches Hybridschwein“ einbezogen. Alle Tiere stammten aus der Züchtungszentrale Deutsches Hybridschwein GmbH Ellringen in Dahlenburg, Deutschland. Der Bestand hat den Status „spezifisch pathogenfrei“ (SPF). Bei ihrer Ankunft im Friedrich-Loeffler-Institut in Jena waren die frisch abgesetzten Ferkel 24-28 Tage alt.

Während der Quarantänisierungsphase (24 Tage im Untersuchungsabschnitt 1 bzw. 22 Tage im Untersuchungsabschnitt 2) erfolgte eine prophylaktische antibiotische Versorgung (Tab. 6). In Untersuchungsabschnitt 1 erhielten die Tiere hierfür am Tag ihrer Ankunft Tulathromycin (Draxxin[®], Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland) und Dihydrostreptomycinsulfat (Streptiden[®], Serum-Werk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland). Zusätzlich wurde Colistinsulfat (Colistin 12 %[®], Chevita GmbH, Pfaffenhofen, Deutschland) über eine Dauer von sieben Tagen dem Futter zugemischt. Die antibiotische Versorgung in

¹ Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), geändert durch die Verordnung vom 18. Dezember 2007 (BGBl. I S. 3001; 2008, 47)

Untersuchungsabschnitt 1 wurde durch eine fünftägige Gabe von Enrofloxacin (Baytril 5 %[®], Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) ergänzt. Tiere des Untersuchungsabschnittes 2 wurden dagegen lediglich mit einer fünftägigen Gabe von Enrofloxacin (Baytril 5 %[®], Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) medikamentös behandelt.

Tab. 6: Antibiotische Versorgung in Untersuchungsabschnitt 1 und 2

Tag der Anwendung	Dauer [Tage]	Wirkstoff	Dosierung
Untersuchungsabschnitt 1			
Ankunft	1	Tulathromycin	2 mg/kg KM
	1	Dihydrostreptomycinsulfat	136,98 mg/10 kg KM
1-7 Tage nach der Ankunft	7	Colistinsulfat	2,5 mg/kg KM p.o.
24-29 Tage nach der Ankunft	5	Enrofloxacin	2,5 mg/kg KM
Untersuchungsabschnitt 2			
6-11 Tage nach der Ankunft	5	Enrofloxacin	2,5 mg/kg KM

Haltung und Fütterung

Die Schweine wurden entsprechend der Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung² gehalten. Die Haltungsbedingungen für die Tiere wurden regelmäßig vom zuständigen Amtstierarzt kontrolliert. Die Unterbringung der Tiere erfolgte in einstreulosen Laufställen mit planbefestigtem Boden und gummierten Liegeflächen. Zusätzlich wurden Liegeplätze unter Rotlichtlampen bereitgestellt. Die Stallungen und das Spielzeug wurden täglich gereinigt. Die Tiere wurden zweimal täglich, entsprechend ihrem Alter und ihrer Körpermasse, gefüttert. So wurde die Futtermenge im Laufe des Versuches von 135 g/Tier/Mahlzeit auf 600 g/Tier/Mahlzeit angehoben. Als Futter dienten das Futtermittel Super-Früh Ferkelaufzuchtfutter (Hanseatische Krafftuttergesellschaft mbH UNA-HAKRA, Hamburg, Deutschland), und Ferkelstart F-Säure bzw. Ferkelstart F-Plus (Hanseatische Krafftuttergesellschaft mbH UNA-HAKRA, Hamburg, Deutschland). Trinkwasser stand für die Tiere über Selbsttränken *ad libitum* zur Verfügung. Die Tiere wurden in vier Gruppen mit jeweils zwölf Tieren in räumlich getrennten Laufställen gehalten. Die Gruppen hatten keinen Kontakt zueinander und wurden tierpflegerisch separat betreut.

² Fassung der Bekanntmachung vom 22. August 2006 (BGBl. I S. 2043), geändert durch die Verordnung vom 30. November 2006 (BGBl. I S. 2759)

3.3 Studiendesign

Jeder der beiden Untersuchungsabschnitte erstreckte sich über eine Dauer von 33 Tagen (Tag -11 bis Tag +21, bezogen auf Infektionszeitpunkt). Die Tiere wurden am Tag ihrer Einstellung nach dem Zufallsprinzip in Versuchs- und Kontrolltiere eingeteilt (Tab. 7).

Tab. 7: Gruppierung der Tiere

	Gruppe	Tieranzahl [n]	Exposition mit:	Alter bei Exposition [MW ± SD]	Körpermasse bei Exposition [MW ± SD]
UA 1	PRRSV-US	12	PRRSV Isolat VR2332	62,2 ± 1,0 d	21,7 ± 2,1 kg
	Kontrolle-US	12	0,9 % NaCl	61,2 ± 0,7 d	22,0 ± 2,1 kg
UA 2	PRRSV-EU	12	PRRSV Isolat 205817	60,3 ± 1,4 d	20,7 ± 2,5 kg
	Kontrolle-EU	12	0,9 % NaCl	59,5 ± 1,4 d	20,9 ± 2,4 kg

0,9 % NaCl = physiologische Kochsalzlösung; d = day (Tag); MW = Mittelwert; SD = standard deviation (Standardabweichung); UA = Untersuchungsabschnitt

Die zwölf Tiere einer jeden Untersuchungsgruppe wurden zwei Untersuchungsgruppen zugeordnet: An acht Tieren wurden Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt. Diese Tiere wurden an Tag +21 euthanasiert. Die verbleibenden vier Tiere erhielten keine Lungenfunktionsuntersuchungen und wurden an Tag +10 der Sektion zugeführt (Abb. 8). Alle Tiere wurden täglich klinisch untersucht.

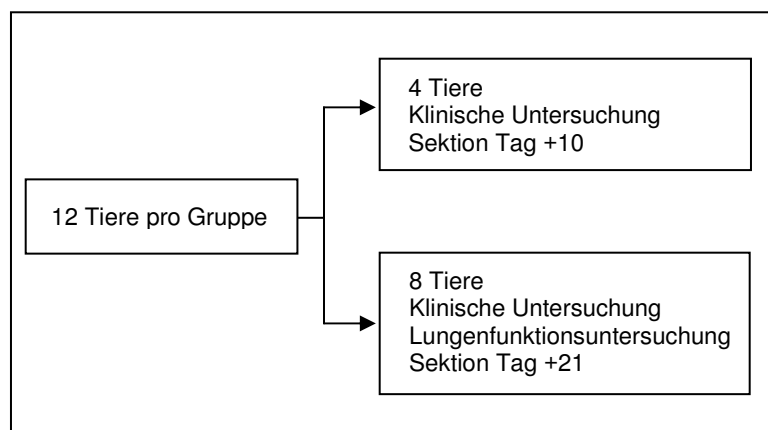


Abb. 8: Unterteilung der Versuchsgruppen

Lungenfunktionsuntersuchungen wurden an zwei Tagen vor der Infizierung (Ausgangswerte) und siebenmal nach der Infizierung, zunächst in zweitägigen, später in dreitägigen Abstand durchgeführt (Abb. 9). Jeweils einen Tag vor der Lungenfunktionsuntersuchung wurden die Tiere gewogen (Abb. 9). Venöse Blutproben wurden an Tag -11 und am Tag der

Sektion (Tag +10 bzw. Tag +21) zur Durchführung von ergänzenden mikrobiologischen Untersuchungen (Kapitel 3.7.3 Erregernachweis) sowie dreimal vor und sechsmal nach der Infizierung zum Nachweis der Serokonversion mit PRRSV, zum Antigennachweis und zur Bestimmung der Hb-Konzentration entnommen (Abb. 9)

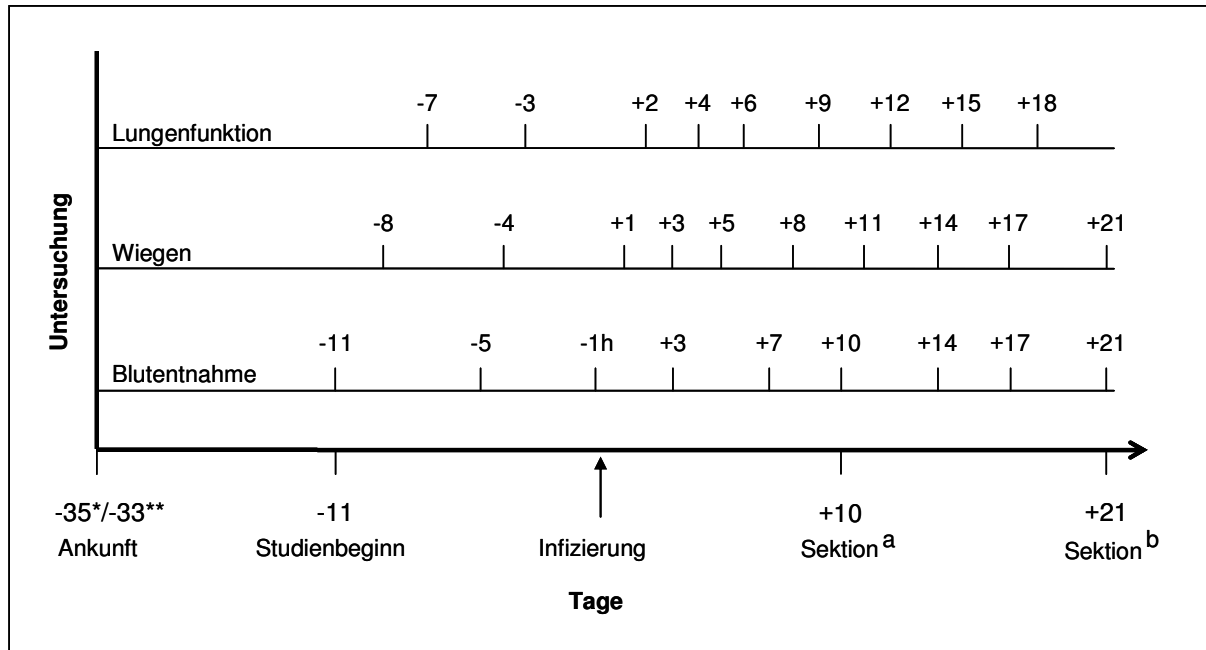


Abb. 9: Schematische Übersicht über den Versuchsablauf

*: Ankunft Untersuchungsabschnitt 1 (PRRSV-US und Kontrolle-US); **: Ankunft Untersuchungsabschnitt 2 (PRRSV-EU und Kontrolle-EU)

a: Sektion von 4 Tieren/Gruppe; b: Sektion von 8 Tieren/Gruppe

3.4 Experimentelle Infizierung

Charakterisierung des Virus

Für die Infizierungen wurden ein nordamerikanisches und ein europäisches PRRSV-Isolat verwendet. In Untersuchungsabschnitt 1 wurde die sechste Passage des nordamerikanischen PRRSV-Isolates VR2332 mit einem Titer von $5,93 \log_{10}$ 50 % tissue culture infectious dose/ml (TCID₅₀/ml) und in Untersuchungsabschnitt 2 die dritte Passage des europäischen PRRSV-Isolates 205817 mit einem Titer von $4,87 \log_{10}$ TCID₅₀/ml eingesetzt. Das Virus wurde bei -80 °C gelagert und am Tag der Infizierung im Kühlschrank aufgetaut.

Durchführung der experimentellen Infizierung

Für die Infizierung wurde jedem Tier insgesamt 3 ml virushaltige Flüssigkeit verabreicht: je 1 ml in jedes Nasenloch und 1 ml *per injectionem* intramuskulär (i.m.) in die Glutealmuskulatur (Abb. 10).

Zur Infizierung wurde das jeweilige Tier auf einem mit Segeltuch bespannten Bock in Rückenlage fixiert und sein Kopf leicht überstreckt. Nach Reinigung der Nares mit einem trockenen Einmaltuch erfolgte die intranasale Applikation. Hierfür wurden 1 ml virushaltige Flüssigkeit und 9 ml Luft in eine 10-ml-Einmalspritze (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aufgezogen. Diese wurde auf einen Katheter (Harnkatheter, rot, Gr. 3, 2,5 mm x 50 cm, Willy Rüschi GmbH, Kernen, Deutschland) aufgesetzt, welcher 3 cm tief in die Nase eingeführt wurde, um das Gemisch im Anschluss mit manuellem Druck in den Nasenraum zu applizieren. Die intramuskuläre Injektion von 1 ml virushaltiger Flüssigkeit in die Glutealmuskulatur erfolgte mittels einer 1-ml-Einmalspritze (Dispomed Witt OHG, Gelnhausen, Deutschland) nach einer *lege artis* durchgeführten Hautdesinfektion.

Den Kontrolltieren wurden in gleicher Applikationsart und Dosierung physiologische Kochsalzlösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verabreicht.



Abb. 10: Ablauf der experimentellen Infizierung

3.5 Klinische Untersuchung

Die tägliche klinische Untersuchung eines jeden Tieres schloss eine zweimalige Temperaturkontrolle, die Kontrolle auf Vorhandensein von Diarrhoe, eine Beurteilung des Allgemeinzustands (Verhalten, Appetit) und eine klinische Untersuchung des Respirationstrakts durch Erfassung der Atemfrequenz und Untersuchung auf Vorhandensein von Indizien für eine respiratorische Erkrankung (Dyspnoe, Husten, Nasenausfluss und Augenausfluss) ein. Für die Bewertung von Veränderungen des Allgemeinzustands und klinischen Erscheinungen am Respirationstrakt wurden Noten nach einer Bewertungsskala verwendet (Tab. 8).

Tab. 8: Bewertungsskala für die klinische Untersuchung

Parameter	Note	Bewertung
<i>Parameter zur Beurteilung des Allgemeinbefindens</i>		
Verhalten	0	ungestört
	I	beeinträchtigt
	II	stark beeinträchtigt
	III	Schwierigkeiten beim Stehen
Appetit	0	normal
	I	mäßig
	II	keine Futteraufnahme
<i>Parameter zur Beurteilung des Respirationstrakts</i>		
Dyspnoe	0	keine Dyspnoe
	I	Dyspnoe wenn Tier gestresst
	II	Dyspnoe in Ruhe
	III	starke Dyspnoe
Nasenausfluss Augenausfluss Husten	0	kein
	I	mild
	II	mäßig
	III	stark

3.6 Lungenfunktionsdiagnostik

Für die Beurteilung der äußeren Atmung wurden drei Messverfahren an das Schwein adaptiert und verwendet:

- Impuls-Oszilloresistometrie: Kenngrößen der Atmungsmechanik
- Volumetrische Kapnographie: Inhomogenitäten in der Belüftung der Lunge und Bestimmung von Totraumvolumina
- Rebreathing-Verfahren: Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid und funktionelle Residualkapazität

Um möglichst standardisierte Bedingungen zu erreichen (z. B. Ausschluss von Einflüssen wie Fütterung und Tageszeit), wurden die Lungenfunktionsuntersuchungen täglich mit demselben zeitlichen Abstand zur Morgenfütterung und in einem klimatisierten Untersuchungsraum (ca. 22 °C; > 50 % relative Luftfeuchte) durchgeführt.

3.6.1 Technische Voraussetzungen

3.6.1.1 Impuls-Oszilloresistometrie

Für die Durchführung der Impuls-Oszilloresistometrie wurde ein fahrbarer Messplatz (Abb. 11, links) verwendet. Dieser war mit dem Gerät Masterscreen IOS (Jaeger, Hoechberg, Deutschland), welches an einen PC (Dell, Langen, Deutschland) mit Betriebssystem Windows XP, Version 2002 angeschlossen war, ausgestattet. Die Messwerte wurden mit der, dem IOS zugehörigen, Software Labmanager Version 4.53.2.0 (Jaeger, Hoechberg, Deutschland) erfasst. Die Anwendbarkeit des Verfahrens der Impuls-Oszilloresistometrie und die Nutzbarkeit des Gerätesystems „MasterScreen-IOS“ zur Lungenfunktionsdiagnostik wurde im Vorfeld für die Tierart Schwein validiert (Klein & Reinhold, 2001; Klein et al., 2003). Das IOS sendete über einen Lautsprecher abwechselnd vorwärts und rückwärts gerichtete rechteckige Druckimpulse mit einem Frequenzbereich von 0-100 Hz aus, die der Atmung aufgeprägt wurden. Für die Auswertung der Antwortreaktion des respiratorischen Systems wurden pro Impuls 32 Abtastpunkte (Stützstellen) erfasst. Dabei entspricht eine Stützstelle einem Messwertpaar, das aus Druck und Atmungsstromstärke besteht. Das zeitliche Intervall zwischen 2 Stützstellen betrug 5 ms. Somit ergab sich pro Impuls eine Auswertezeit von 160 ms. Mittels Fast-Fourier-Transformation wurde die komplexe respiratorische Impedanz (Z_{rs}), welche sich aus der respiratorischen Resistance (R_{rs}) und respiratorischen Reactance (X_{rs}) zusammensetzt, berechnet und in Abhängigkeit zur Frequenz graphisch dargestellt. Der in diesem Versuchsvorhaben ausgewertete Frequenzbereich lag zwischen 3 und 15 Hz.

Volumetrische Kapnographie

Für die Durchführung der volumetrischen Kapnographie wurde das Gerät MasterScreen Capno (Jaeger, Hoechberg, Deutschland) (Abb. 11, links) verwendet. Dieses Gerät war auf demselben Messplatz wie das IOS integriert. Die Daten wurden ebenfalls mit der Software Labmanager, Version 4.53.2.0 (Jaeger, Hoechberg, Deutschland) erfasst. Für die Erfassung der expiratorischen CO_2 -Verläufe analysierte ein CO_2 -Sensor die Atemgasprobe mittels Infrarotabsorption im Nebenstromverfahren (Messzelle außerhalb des Atemstroms). Hierfür wurden 150 ml/min In- und Expirationsstrom kontinuierlich angesaugt. Diese Atemgasprobe stand der Messstelle nach 30-40 ms zur Verfügung. Die Antwort des Sensors erfolgte nach einer Anstiegszeit $T_{10/90}$ von 60 ms. Zur Ermittlung der beförderten Volumina und der Atmungsstromstärke durchströmte die verbleibende Luft den Pneumotachographen. Durch das Auftragen der CO_2 -Konzentration gegen das Expirationsvolumen erstellte das Messgerät für jeden Atemzug ein Kapnogramm.

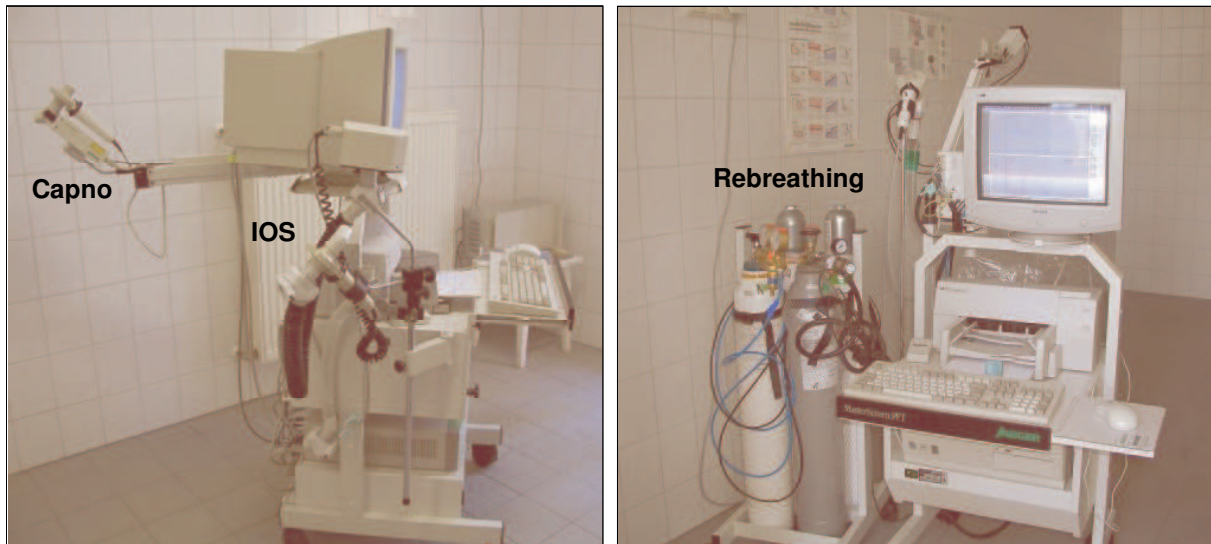


Abb. 11: Abbildung der drei Messsysteme MasterScreen IOS (IOS), MasterScreen Capno (Capno) und MasterScreen Diffusion-System (Rebreathing)

3.6.1.2 Rebreathing

Das MasterScreen Diffusion-System (Jaeger, Hoechberg, Deutschland) (Abb. 11, rechts) wurde für die Ermittlung des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid sowie der funktionellen Residualkapazität verwendet. Dieses System war ebenfalls auf einem fahrbaren Wagen montiert und an einen PC (Dell, Langen, Deutschland) mit Betriebssystem Windows XP, Version 2002 und integrierter Messsoftware JLAB 4.54.0.9 (Jaeger, Hoechberg, Deutschland) angeschlossen. An dieses geschlossene System mit Rückatmungsmethode waren zwei Gasflaschen mit je einem Volumen von 10 l angeschlossen. Dabei enthielt eine Gasflasche 100 % medizinisch reinen Sauerstoff (O_2) und die andere ein Gasgemisch aus 0,28 % Kohlenmonoxid (CO), 9,8 % Helium (He) und synthetischer Luft. In Abhängigkeit vom Alter der Tiere wurden definierte Volumina eines Gasgemisches, bestehend aus O_2 , CO, He und synthetischer Luft, zwischen 3 l und 5 l in einen Rückatmungsbeutel eingefüllt. Das Gasvolumen in diesem Rückatmungsbeutel wurde von dem zu untersuchenden Schwein in- und expiriert und mit Hilfe eines Gasanalysators kontrolliert. Die Konzentration des Sauerstoffs wurde elektrochemisch, die Konzentration von CO über Wärmeleitfähigkeit und die Konzentration von He über Infrarotabsorption ermittelt. CO hat ein ähnliches Verhalten wie O_2 , durchdringt die alveolo-kapilläre Membran und eignet sich daher für die Beurteilung des Übertritts von O_2 von der Alveole ins Blut. Helium hingegen, als Testgas für die FRC-Messung, verbleibt im Rückatmungsbeutel und in den luftgefüllten Räumen der Lunge wo es sich gleichmäßig verteilt. Das vom Tier abgegebene CO_2 wurde über Absorberkalk (Drägersorb 800 PLUS, Jaeger, Hoechberg, Deutschland) gebunden, um eine Anreicherung des Kohlendioxids im Rückatmungsbeutel und eine dadurch bedingte Hyperkapnie zu vermeiden. Für den Volumenausgleich wurde ergänzend O_2 zugeführt.

Die Gerätetotraumvolumina am MasterScreen Diffusion-System wurden auf 100 ml für Totraumvolumen 1 (Ventilblock und Maske) und 1,34 l für Totraumvolumen 2 (Füllvolumen und Gerätetotraum) eingestellt.

3.6.2 Vorbereitung der Messung

3.6.2.1 Vorbereitung des Messplatzes

An jedem Messtag wurden die Geräte 30 Minuten vor Messbeginn eingeschaltet, um ein Temperieren des beheizten Pneumotachographen nach Lilly (Siebwiderstand 36 Pa/l/s) auf 37 °C zu gewährleisten. Vor Beginn der eigentlichen Messungen erfolgte an jedem Messtag eine Kalibrierung der Geräte mit anschließender Qualitätskontrolle. Hierfür wurden die aktuellen Daten für Temperatur, Luftfeuchte und Luftdruck elektronisch erfasst. Die Steuerungs- und Auswertesoftware des Messsystems führte so eine automatische Korrektur der Messergebnisse auf die aktuellen Umgebungsbedingungen durch. Nach der Kalibrierung der Umgebungsbedingungen wurde eine Volumenkalibrierung des Pneumotachographen mit einer geeichten 2-Liter-Handpumpe (Jaeger, Hoechberg, Deutschland) durchgeführt. Vor jeder Messung erfolgte ein Nullpunktabgleich der Pneumotachographen. Die Präzision des IOS-Gerätes wurde mit einem definierten Widerstand (Referenz Impedanz mit $R = 0,2 \text{ kPa/l/s}$, $X = 0 \text{ kPa/l/s}$, Jaeger, Hoechberg, Deutschland) überprüft. Das Kapnographiesystem wurde mit einer Einpunktkalibration des CO₂-Sensors geeicht. Die Vorbereitungen schlossen auch eine Eichung der Testgase CO, He und O₂ des Rebreathing-Systems ein. Einen Tag vor der Lungenfunktionsuntersuchung wurde die individuelle Hb-Konzentration der Versuchstiere ermittelt (OSM 3 Hämoximeter, Radiometer Copenhagen, Dänemark) und in das Messprogramm der Rebreathing-Messung eingetragen.

3.6.2.2 Vorbereitung der Tiere

Vor der Durchführung der Lungenfunktionsuntersuchung wurde das zu untersuchende Tier mit Diazepam (Faustan[®], Weimer Pharma GmbH, Rastatt, Deutschland), in einer Dosierung von 2-3 mg/kg Körpermasse i.m., sediert. Nach Wirkungseintritt wurden die Tiere in eine Hängematte aus Segeltuch, welches auf einem transportablen Gestell aufgespannt war und vier Öffnungen für die Beine der Tiere aufwies, verbracht. Die Tiere konnten mit ihren Beinen weder den Boden noch die Wände berühren. Im Messwagen bekam das Tier eine Atmungs- und Schutzmaske aus Plexiglas mit Gummimanschette (Heiland VET GmbH, Hamburg, Deutschland) aufgesetzt (Abb. 12). Es wurde sichergestellt, dass die Maske sowohl am Kopf des Schweines als auch am Anschluss zum Adapter dicht geschlossen war. Das Maskentotraumvolumen wurde durch dicht verschlossene, mit flexiblem und formbarem Material gefüllten Plastiktüten minimiert. Jedes Tier hatte somit eine eigene, an die individuelle Kopfform angepasste Maske, die nach jeder Messung wieder gereinigt und desinfiziert wurde.



Abb. 12: Schwein während einer IOS-Messung

3.6.3 Durchführung der Messung

3.6.3.1 Impuls-Oszilloresistometrie

Pro Tier und Untersuchungstag wurden drei artefaktfreie IOS-Einzelmessungen aufgezeichnet. Jede einzelne IOS-Messung dauerte 60 Sekunden. Pro Sekunde wurden drei Impulse (Testsignale) generiert, wobei der zeitliche Abstand zwischen zwei Impulsen 330 ms betrug und somit 180 Impulse pro Minute ausgesendet wurden.

3.6.3.2 Volumetrische Kapnographie

Im Anschluss an die IOS-Messung wurden bei jedem Tier zwei kapnovolumetrische Messungen durchgeführt. Pro Messvorgang wurden zehn Ruheatmungszyklen analysiert und aufgezeichnet.

3.6.3.3 Rebreathing

Pro Tier und Untersuchungstag wurde eine Messung mit einer Dauer von 57-164 Sekunden/Tier durchgeführt. Sofern eine Wiederholungsmessung notwendig war, wurden mindestens 30 Minuten gewartet, um eine Kumulation von CO im Blut zu vermeiden.

3.6.4 Kenngrößen

Insgesamt wurden im Rahmen der Lungenfunktionsuntersuchungen 1725 Datensätze an 32 Tieren erhoben, welche zur weiteren Auswertung zur Verfügung standen (Tab. 9). In Tab. 10 und Tab. 11 sind die gemessenen und berechneten Kenngrößen der Ventilation, Atmungsmechanik, volumetrischen Kapnographie und Diffusion aufgeführt.

Tab. 9: Anzahl der Datensätze, die durch Lungenfunktionsuntersuchungen mittels IOS, volumetrischer Kapnographie und Rebreathing erhoben wurden

	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
IOS	216	216	216	216
Volumetrische Kapnographie	144	144	144	144
Rebreathing	70	71	72	72

Tab. 10: Gemessene Kenngrößen von Ventilation, Atmungsmechanik, volumetrischer Kapnographie und Diffusion (Primärdaten)

Kenngröße	Abkürzung	Einheit
Kenngrößen der Ventilation		
# Atemzugvolumen	VT	l
Atmungsfrequenz	AF	min ⁻¹
# Sauerstoffaufnahme pro Minute	V'O ₂	l/min
# Atemzugvolumen bei der Inspiration	VTin	l
Kenngrößen der Atmungsmechanik		
Inspiratorische Resistance bei 3, 5, 10 und 15 Hz	Rin _{3 Hz} , Rin _{5 Hz} , Rin _{10 Hz} , Rin _{15 Hz}	kPa/l/s
Expiratorische Resistance bei 3, 5, 10 und 15 Hz	ReX _{3 Hz} , ReX _{5 Hz} , ReX _{10 Hz} , ReX _{15 Hz}	kPa/l/s
Mittlere respiratorische Resistance (Inspiration und Expiration gemittelt) bei 3, 5, 10 und 15 Hz	R _{3 Hz} , R _{5 Hz} , R _{10 Hz} , R _{15 Hz}	kPa/l/s
Respiratorische Resistance der distalen Atemwege (distale Resistance)	Rdist	kPa/l/s
Respiratorische Resistance der proximalen Atemwege (proximale Resistance)	Rprox	kPa/l/s
Inspiratorische Reactance bei 3, 5, 10 und 15 Hz	Xin _{3 Hz} , Xin _{5 Hz} , Xin _{10 Hz} , Xin _{15 Hz}	kPa/l/s
Expiratorische Reactance bei 3, 5, 10 und 15 Hz	Xex _{3 Hz} , Xex _{5 Hz} , Xex _{10 Hz} , Xex _{15 Hz}	kPa/l/s
Mittlere respiratorische Reactance (Inspiration und Expiration gemittelt) bei 3, 5, 10 und 15 Hz	X _{3 Hz} , X _{5 Hz} , X _{10 Hz} , X _{15 Hz}	kPa/l/s

#: nur für die Berechnung weiterführender Parameter (Tab. 11) erfasst

Fortsetzung von Tab. 10

Kenngrößen der Kapnovolumetrie	
<i>Kenngrößen der CO₂-Elimination</i>	
Endtidale CO ₂ -Konzentration	CO ₂ endtidal %
Pro Expiration eliminiertes CO ₂ -Volumen	CO ₂ -Volumen ml
<i>Kenngrößen zur Analyse der Kurvengestalt</i>	
# Mischluftvolumenanteil zwischen 25-50 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration	Vm25-50 ml
# Mischluftvolumenanteil zwischen 50-75 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration	Vm50-75 ml
Anstieg der Phase II des Kapnogramms	dC/dV2 % CO ₂ /l
Anstieg der Phase III des Kapnogramms	dC/dV3 % CO ₂ /l
<i>Totraumvolumina</i>	
# Totraumvolumen, berechnet nach Bohr	VD Bohr ml
# Totraumvolumen, berechnet nach Fowler	VD Fowler ml
# Totraumvolumen, berechnet nach Wolff und Brunner	VD Wolff ml
# Totraumvolumen, berechnet nach Langley	VD Langley ml
# Totraumvolumen, berechnet nach der Thresholdmethode	VD Threshold ml
Kenngrößen der Rebreathing Messung	
Transferfaktor der Lunge, korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration	TLCO Hb mmol/min/kPa
Funktionelle Residualkapazität	FRC l

#: nur für die Berechnung weiterführender Parameter (Tab. 11) erfasst

Tab. 11: Berechnete Kenngrößen von Ventilation, Atemungsmechanik, volumetrischer Kapnographie und Diffusion

Kenngröße	Abkürzung	Einheit	Berechnung
Kenngrößen der Ventilation			
Atemzugvolumen pro kg Körpermasse (KM)	VT/kg	ml/kg	$VT \cdot 1000 / KM$
Minutenvolumen	Vmin	l/min	$AF \cdot VT$
Atemminutenvolumen pro kg Körpermasse	Vmin/kg	ml/min/kg	$Vmin \cdot 1000 / KM$
Atemminutenvolumen pro kg metabolische Körpermasse	$Vmin/kg^{0.75}$	$ml/min/kg^{0.75}$	$Vmin \cdot 1000 / KM^{0.75}$
Sauerstoffaufnahme pro Minute pro kg metabolische Körpermasse	$V'O_2/kg^{0.75}$	$ml/min/kg^{0.75}$	$V'O_2 \cdot 1000 / KM^{0.75}$
Spezifische Ventilation	-	-	$Vmin / V'O_2$
Kenngrößen der Atemungsmechanik			
Inspiratorische Resistance bei 3, 5, 10 und 15 Hz pro kg Körpermasse	$Rin_{3\ Hz}/kg \dots Rin_{15\ Hz}/kg$	Pa/l/s/kg	$Rin_{3\ Hz} \cdot 1000 / KM \dots Rin_{15\ Hz} \cdot 1000 / KM$
Expiratorische Resistance bei 3, 5, 10 und 15 Hz pro kg Körpermasse	$Re_{3\ Hz}/kg \dots Re_{15\ Hz}/kg$	Pa/l/s/kg	$Re_{3\ Hz} \cdot 1000 / KM \dots Re_{15\ Hz} \cdot 1000 / KM$
Mittlere respiratorische Resistance bei 3, 5, 10 und 15 Hz pro kg Körpermasse	$R_{3\ Hz}/kg \dots R_{15\ Hz}/kg$	Pa/l/s/kg	$R_{3\ Hz} \cdot 1000 / KM \dots R_{15\ Hz} \cdot 1000 / KM$
Inspiratorische Reactance bei 3, 5, 10 und 15 Hz pro kg Körpermasse	$Xin_{3\ Hz}/kg \dots Xin_{15\ Hz}/kg$	Pa/l/s/kg	$Xin_{3\ Hz} \cdot 1000 / KM \dots Xin_{15\ Hz} \cdot 1000 / KM$
Expiratorische Reactance bei 3, 5, 10 und 15 Hz pro kg Körpermasse	$Xex_{3\ Hz}/kg \dots Xex_{15\ Hz}/kg$	Pa/l/s/kg	$Xex_{3\ Hz} \cdot 1000 / KM \dots Xex_{15\ Hz} \cdot 1000 / KM$
Mittlere respiratorische Reactance bei 3, 5, 10 und 15 Hz pro kg Körpermasse	$X_{3\ Hz}/kg \dots X_{15\ Hz}/kg$	Pa/l/s/kg	$X_{3\ Hz} \cdot 1000 / KM \dots X_{15\ Hz} \cdot 1000 / KM$
Kenngrößen der volumetrischen Kapnographie			
<i>Kenngrößen der CO₂-Elimination</i>			
Quotient aus dem pro Expiration eliminierten CO ₂ -Volumen und dem Atemzugvolumen	CO ₂ -Volumen/VT	-	CO ₂ -Volumen/VT * 1000
Pro Expiration und kg Körpermasse eliminiertes CO ₂ -Volumen	CO ₂ -Volumen/kg	ml/kg	CO ₂ -Volumen/KM

Fortsetzung Tab. 11

Pro Expiration und kg metabolischer Körpermasse eliminiertes CO ₂ -Volumen	CO ₂ -Volumen/kg ^{0,75}	ml/kg ^{0,75}	CO ₂ -Volumen/KM ^{0,75}
Pro Minute eliminiertes CO ₂ -Volumen	CO ₂ -Volumen/ min	ml/min	CO ₂ -Volumen*AF
Pro Minute und kg Körpermasse eliminiertes CO ₂ -Volumen	CO ₂ -Volumen/kg/min	ml/kg/min	CO ₂ -Volumen/KM*AF
Pro Minute und kg metabolischer Körpermasse eliminiertes CO ₂ -Volumen	CO ₂ -Volumen/kg ^{0,75} /min	ml/kg ^{0,75} /min	CO ₂ -Volumen/KM ^{0,75} *AF
<i>Kenngrößen zur Analyse der Kurvengestalt</i>			
Quotient aus dem Mischluftvolumenanteil zwischen 25-50 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen	Vm25-50/VTin	-	Vm25-50/VTin*1000
Quotient aus dem Mischluftvolumenanteil zwischen 50-75 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen	Vm50-75/VTin	-	Vm50-75/VTin*1000
<i>Totraumvolumina</i>			
Quotient aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Bohr und dem Atemzugvolumen	VD Bohr/VT	-	VD Bohr/VT*1000
Quotient aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Fowler und dem Atemzugvolumen	VD Fowler/VT	-	VD Fowler/VT*1000
Quotient aus dem Totraumvolumen berechnet, nach Wolff und Brunner und dem Atemzugvolumen	VD Wolff/VT	-	VD Wolff/VT*1000
Quotient aus dem Totraumvolumen berechnet, nach Langley und dem Atemzugvolumen	VD Langley/VT	-	VD Langley/VT*1000
Quotient aus dem Totraumvolumen berechnet, nach der Thresholdmethode und dem Atemzugvolumen	VD Threshold/VT	-	VD Threshold/VT*1000
Kenngrößen der Rebreathing Messung			
Funktionelle Residualkapazität pro kg Körpermasse	FRC/kg	ml/kg	FRC*1000/KM
Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid, korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration pro kg Körpermasse	TLCO Hb/kg	mmol/min/kPa/kg	TLCO Hb/KM
Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid, korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration pro kg metabolische Körpermasse	TLCO Hb/kg ^{0,75}	mmol/min/kPa/kg ^{0,75}	TLCO Hb/KM ^{0,75}

3.7 Ergänzende Untersuchungen

3.7.1 Gewinnung von Tupfer- und Blutproben

Tupfer- und Blutproben wurden für die Durchführung ergänzender Untersuchungen zu den in Tab. 12 und Abb. 9 dargestellten Zeitpunkten eingesetzt.

Nasentupfer

Zwecks Nasensekretgewinnung für bakteriologische Untersuchungen wurden sterile trockene Wattetupfer (Heiland VET GmbH, Hamburg, Deutschland) in zuvor, zur Vermeidung von Fremdkontamination, mit trockenen Tüchern gereinigten Nasenlöcher, eingeführt. Je Zeitpunkt (Tab. 12) wurden pro Tier drei Tupfer benutzt; je ein Tupfer für die Untersuchung auf *Mycoplasma* spp. bzw. *Chlamydia* spp. sowie ein Tupfer für die Untersuchung auf *Pasteurella* spp., *Bordetella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) und *Haemophilus parasuis*.

Trachealtupfer

Die Tupferproben aus der Trachea wurden *post mortem* nach Eröffnung der Trachea am frisch euthanasierten Tier zum Zeitpunkt der Sektion mittels trockener und steriler Wattetupfer (Heiland VET GmbH, Hamburg, Deutschland) für ergänzende mikrobiologische Untersuchungen entnommen (Tab. 12). Analog zu den Nasentupfern wurden drei Tupfer pro Tier für die Untersuchung auf *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Pasteurella* spp., *Bordetella* spp., APP und *Haemophilus parasuis* verwendet.

Kottupfer

Kotproben wurden durch Einführen eines sterilen und trockenen Wattetupfers (Heiland VET GmbH, Hamburg, Deutschland) in das Rektum gewonnen (Tab. 12). Nach der Probennahme wurden die Tupfer in verschließbare Reagenzglaschen für die Untersuchung auf *Chlamydia* spp. oder für die Untersuchung auf *Salmonella* spp. in ein flüssiges Anreicherungsmedium verbracht.

Venöse Blutproben

Blutproben wurden morgens vor der Fütterung entnommen. Für die Gewinnung von venösem Blut wurde die *Vena cava cranialis* punktiert. Dazu wurden die Tiere in Rückenlage auf einen mit Segeltuch bespannten Bock fixiert und der Kopf überstreckt.

Zur Bestimmung der aktuellen Hb-Konzentration für die anschließende Korrektur des Transferfaktors für Kohlenmonoxid auf die aktuelle Hb-Konzentration an Abb. 9 dargestellten Zeitpunkten wurden zwei heparinisierte Spritzen (Pico 50, Radiometer, Dänemark)

verwendet. Die Ermittlung der Hb-Konzentration erfolgte mittels OSM 3 (OSM 3 Hemoximeter, Radiometer Copenhagen, Dänemark) im Tierblutmodus für Schweine.

Für die Blutserumgewinnung zur anschließenden mikrobiologischen Untersuchung wurden Monovetten[®] (Füllvolumen 9 ml, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Nach der Blutentnahme wurden die Blutproben 15 Min bei 3939 x g (4000 Umdrehungen/Minute) und 15 °C zentrifugiert (Labofuge[®] 400R, Kendro, Hanau, Deutschland) und das gewonnene Blutserum in Eppendorfgeläße pipettiert. Zur Lagerung wurde das Blutserum bei -20 °C eingefroren und nach Ende des Versuchs zu den verschiedenen Laboratorien versandt (Tab. 12 und Tab. 13).

Ermittlung der Körpermasse

Zur Ermittlung der Körpermassen zu den in Abb. 9 dargestellten Zeitpunkten wurde eine transportable elektronische Waage ISI 20 (Wagner Mess- und Wägetechnik, Altenbleichen, Deutschland) mit einem Display der Firma Sartorius (Göttingen, Deutschland) verwendet.

3.7.2 Euthanasie und postmortale Probennahmen

Die Schweine wurden am Studientag +10 bzw. zum Versuchsende an Tag +21 durch intravenöse Injektion von Pentobarbital-Natrium (Release[®], WDT, Garbsen, Deutschland) in einer Dosierung von mindestens 600 mg/10 kg KM ohne Blutentzug euthanasiert. Die anschließende Sektion, die postmortale Probengewinnung sowie deren Aufarbeitung und Auswertung erfolgte durch die Arbeitsgruppe Pathologie am Institut für molekulare Pathogenese des Friedrich-Loeffler-Instituts, Standort Jena. Sofort im Anschluss an die Euthanasie erfolgte die Entnahme der Trachealtupfer (Heiland VET GmbH, Hamburg, Deutschland) im Sektionsraum des Friedrich-Loeffler-Instituts, Standort Jena.

Während der Sektion wurden die Lungen über die Trachea im noch geschlossenen Brustkorb mit 800 ml gepufferter Formalinlösung (3,5%ig), mit einem Druck von 30 cm H₂O-Säule und über eine Dauer von mindestens 15 Minuten aufgefüllt. Nach der Instillation von Formalin in die Lungen wurde der Brustkorb eröffnet und die Lungen *in toto* entnommen und anschließend in einem PVC-Beutel für 24 Stunden bei 4 °C fixiert. Nach der Fixierung wurden insgesamt 13 Proben aus der Lunge genommen: Eine Probe aus dem *Lobus accesorius* und jeweils zwei Proben aus den restlichen sechs Lungenlappen (*Lobus cranialis sinister pars cranialis et pars caudalis*, *Lobus cranialis dexter*, *Lobus medius*, *Lobus caudalis sinister et dexter*).

Tab. 12: Zeitpunkte der Probengewinnung für ergänzende mikrobiologische Untersuchungen

Parameter	Zeitpunkt Tag (d), Stunden (h)	Ausgangswerte							post inoculationem					
		-15 d	-14 d	-13 d	-12 d	-11 d	-5 d	-1 h	3 d	7 d	10 d	14 d	17 d	21 d
Bestätigung der PRRSV-Infektion														
Sektion	Immunhistochemie									X ^a				
Blutentnahme	PPRSV - PCR					X		X		X		X ^b		X ^b
	PPRSV - ELISA													
Ergänzende mikrobiologische Untersuchungen														
Blutentnahme	Mhp, APP, PCV II, PRCV, SIV, TGEV					X							X ^a	X ^b
Nasentupfer	<i>Bordetella</i> spp.													
	<i>Pasteurella</i> spp.													
	<i>Haemophilus</i> spp.													
	APP	X ^{EU}	X ^{EU}	X ^{EU}	X ^{EU}		X ^{US}	X		X				X ^b
Trachealtupfer	<i>Mycoplasma</i> spp.													
	<i>Chlamydia</i> spp.													
	<i>Bordetella</i> spp.													
	<i>Pasteurella</i> spp.													
Kottupfer	<i>Haemophilus</i> spp.													
	APP													
	<i>Mycoplasma</i> spp.												X ^a	
Kottupfer	<i>Chlamydia</i> spp.	X ^{US}	X ^{EU}	X ^{EU}	X ^{EU}									
	<i>Salmonella</i> spp.													
Kottupfer	<i>Chlamydia</i> spp.													
	<i>Salmonella</i> spp.													

APP = *Actinobacillus pleuropneumoniae*, Mhp = *Mycoplasma hyopneumoniae*, PCV II = *Porcine Circovirus II*, PRCV = *Porcine Respiratory Coronavirus*, SIV = *Swine Influenza Virus*, TGEV = *Transmissible Gastroenteritis Coronavirus*;
a: n = 4 Schweine pro Gruppe, b: n = 8 Schweine pro Gruppe, c: bei PRRSV-EU und Kontrolle-EU nur *Salmonella* spp.;
US: nur PRRSV-US und Kontrolle-US, EU: nur PRRSV-EU und Kontrolle-EU

3.7.3 Erregernachweise

Erregernachweise wurden im Rahmen des Einstellungsmonitorings, zur Überprüfung der Serokonversion mit PRRSV, der Präsenz von PRRSV im Lungengewebe und des Aus- bzw. Einschlusses von differentialdiagnostisch relevanten Erregern durchgeführt. Es wurden sowohl direkte als auch indirekte Untersuchungsverfahren verwendet (Tab. 13). Für den Nachweis einer PRRSV-Infektion wurden a) eine quantitative PCR im Blutserum b) ein ELISA im Blutserum und eine c) immunhistologische Untersuchung des Lungengewebes durchgeführt. Nasentupfer, Trachealtupfer und Kottupfer wurden auf *Bordetella* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) und *Salmonella* spp. mittels bakterieller Kultivierung untersucht. Zudem wurden diese Tupferproben auf *Mycoplasma* spp. mittels indirektem Immunfluoreszenztest und *Chlamydia* spp. mittels PCR getestet. Das Blutserum wurde auf Antikörper gegen *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhp), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP), *Swine Influenza Virus* (SIV), *Transmissible Gastroenteritis Virus* (TGEV) und *Porcine Respiratory Coronavirus* (PRCV) mittels eines kommerziellen ELISAs untersucht und auf *Porcine Circovirus II* (PCV II) mittels Immunfluoreszenz.

Tab. 13: Untersuchungsmethoden zum Nachweis von bakteriellen und viralen Erregern

Untersuchter Parameter	Untersuchendes Labor	Methodik
Direkter Erregernachweis aus Tupferproben		
<i>Bordetella</i> spp. <i>Pasteurella</i> spp. <i>Haemophilus</i> spp. APP	FLI, Jena, IBIZ	Kultivierung entsprechend LA 130-P001, LA 130-P002, LA 130-P003
<i>Mycoplasma</i> spp.	FLI, Jena, IBIZ Agr. Mycoplasmen	Indirekte Immunfluoreszenz entsprechend LA 170_03, gegebenenfalls PCR entsprechend
<i>Chlamydia</i> spp.	FLI, Jena, IMP Agr. Chlamydien	PCR entsprechend LA 210_01
<i>Salmonella</i> spp.	FLI, Jena, IBIZ Agr. Salmonellen	Kultivierung entsprechend ISO 6579 (Anhang 2)
Direkter Erregernachweis aus Gewebeproben		
PRRSV	FLI, Jena, IMP Agr. Pathologie	Immunhistochemie
Direkter Erregernachweis aus Serum		
PRRSV	bioScreen EVDMC GmbH, Münster, Deutschland	quantitative PCR
Indirekter Erregernachweis aus Serum		
PRRSV	bioScreen EVDMC GmbH, Münster, Deutschland	ELISA (Herdcheck [®] , IDEXX GmbH, Ludwigsburg, Deutschland)
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>		ELISA (DAKO [®] M.hyo ELISA, Oxoid Limited, Hampshire, UK)
APP		ELISA (Cypress Diagnostics, Langdorp, Belgien)
SIV		ELISA (IDEXX, Westbrook, USA)
TGEV		ELISA (SVANOVA Biotech AB, Uppsala, Schweden)
PRCV		ELISA (SVANOVA Biotech AB, Uppsala, Schweden)
PCV II		Immunfluoreszenz (Fachinger et al., 2008)

APP = *Actinobacillus pleuropneumoniae*, PCV II = *Porcine Circovirus* II, PRCV = *Porcine Respiratory Coronavirus*, PRRSV = *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus*, SIV = *Swine Influenza Virus*, TGEV = *Transmissible Gastroenteritis Virus*

FLI = Friedrich-Loeffler-Institut; Agr. = Arbeitsgruppe; LA = Laboranweisung; IMP = Institut für molekulare Pathogenese; IBIZ = Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen

3.8 Mathematisch-statistische Auswertung

Aufarbeitung der klinischen Daten für die weitere mathematisch-statistische Auswertung:

Für die statistische Auswertung der klinischen Symptome wurden die 28 Auswertetage (6 Tage *ante inoculationem* bis 21 dpi) in neun Perioden à drei Tage eingeteilt. Je Periode wurde aus den individuell pro Tier ermittelten Daten der arithmetische Mittelwert gebildet. Diese Mittelwerte gingen in die weitere statistische Auswertung ein.

Aufarbeitung der Lungenfunktionsmessungen für die weitere mathematisch-statistische Auswertung:

Alle direkt vom Messprogramm berechneten Parameter wurden mit Hilfe einer Programmroutine (Makro) in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel 97[®], Microsoft, Seattle, USA) ausgelagert. Anschließend wurde das arithmetische Mittel von den drei am IOS gemessenen Messwerten pro Messtag pro Tier ermittelt (Abb. 13).

Aus den zehn Einzelmesswerten einer jeden kapnovolumetrischen Messung wurde ebenfalls das arithmetische Mittel errechnet. Aus diesen beiden Mittelwerten pro Parameter wurde erneut das arithmetische Mittel gebildet, so dass pro Messtag ein Wert für jeden Parameter für die weitere statistische Berechnung zur Verfügung stand (Abb. 13).

Die anschließende mathematisch-statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftwareprogramme Statgraphics[®] Plus Version 4.0 (Manugistics, Inc., Rockville, Maryland, USA) und SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)

Darstellung der Ergebnisse:

Die Ergebnisse sind jeweils als Median, Minimum und Maximum angegeben. Zum Vergleich der Mediane verschiedener Versuchstiergruppen wurde der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (*W*-Test) verwendet. Mittelwerte wurden mit dem *t*-Test verglichen, sofern eine Normalverteilung zugrunde gelegt werden konnte. Statistische Unterschiede zwischen verschiedenen Zeitpunkten innerhalb einer Tiergruppe wurden mit Hilfe der multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA, Fisher's least significant difference (LSD)) bestimmt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ausgesuchte Resultate werden graphisch als Box- und Whiskerplots dargestellt. Ein Boxplot charakterisiert die Streuung und Verteilung einer Variablen. Die obere Grenze der Box stellt das 75 % Quantil, der schwarze Querbalken das 50 % Quantil (= Median) und die untere Grenze das 25 % Quantil dar. Der durch schmale Striche ober- und unterhalb der Box gekennzeichnete Bereich bezeichnet den größten bzw. kleinsten Messwert, der keinen Ausreißer darstellt (= Whisker). Ausreißer werden als Kreise (o) abgebildet und sind durch

eine Abweichung von mehr als das 1,5-fache der Boxenlänge vom Boxenende charakterisiert. Die durch Sternchen (*) gekennzeichneten Extremwerte liegen mehr als das Dreifache der Länge der Box über bzw. unter dem Boxenende.

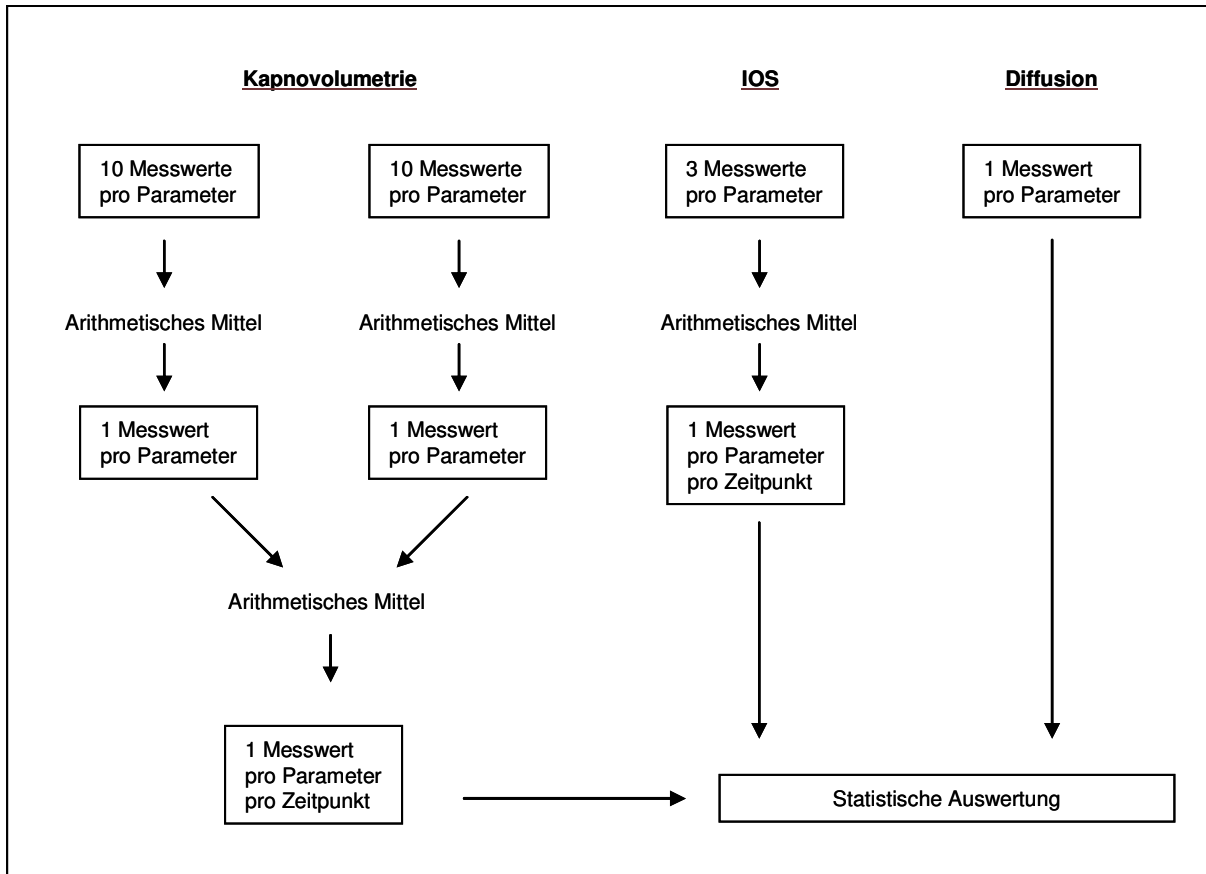


Abb. 13: Mittelwertbildung je Einzeltier und Messzeitpunkt für die weitere mathematisch-statistische Auswertung

4 Ergebnisse

4.1 Bestätigung der PRRSV-Infektion

Nachweis von PRRSV und Antikörpern gegen PRRSV im peripheren Blut

Die Bestätigung der Infektion mit PRRSV wurde mit Hilfe von qPCR und ELISA durchgeführt. Vor der Infizierung wurden alle Tiere negativ auf PRRSV und Antikörper gegen PRRSV getestet. Kontrolltiere blieben während der gesamten Studiendauer frei von PRRSV und wiesen zu keinem Zeitpunkt Antikörper gegen PRRSV auf. Nach der Infizierung stieg die Konzentration von PRRSV in beiden infizierten Gruppen ab 3 Tagen *post inoculationem* (dpi) an. Die höchste Viruskonzentration konnte bei PRRSV-US infizierten Tieren 10 dpi und bei PRRSV-EU infizierten Tieren 7 dpi gemessen werden. Danach fiel die Viruskonzentration kontinuierlich ab (Abb. 14 A). Bei einem PRRSV-EU infizierten Tier konnten bereits 21 dpi keine RNA-Bestandteile des Virus mehr mittels PCR nachgewiesen werden.

In beiden infizierten Gruppen wurde ein Antikörperanstieg gegen PRRSV ab 7 dpi verzeichnet. Dieser erreichte bei PRRSV-US infizierten Tieren ein Maximum 17 dpi und bei PRRSV-EU infizierten Tieren ein Maximum am Ende der Studie (21 dpi). Der Antikörpertiter war bei PRRSV-EU infizierten Tieren während der gesamten Zeit *post inoculationem* höher, und 21 dpi signifikant höher, als bei PRRSV-US infizierten Tieren (Abb. 14 B).

Nachweis von PRRSV im Lungengewebe

Der Nachweis von PRRSV-Antigen im Lungengewebe wurde durch die Arbeitsgruppe Pathologie am Institut für molekulare Pathogenese des Friedrich-Loeffler-Instituts, Standort Jena durchgeführt und ausgewertet. Bei keinem der Kontrolltiere wurde PRRSV-Antigen im Lungengewebe nachgewiesen. Bei PRRSV-US infizierten Tieren wurde PRRSV-Antigen im Zytoplasma und in Zellen innerhalb der Alveolen (meistens Alveolarmakrophagen, teilweise mehrkernige Riesenzellen) detektiert. Des Weiteren konnte PRRSV-Antigen bei PRRSV-US infizierten in verdickten Alveolarsepten und dort in mononukleären Zellen und Typ II Alveolar-epithelzellen nachgewiesen werden. Allerdings war keine gute Korrelation zwischen der Schwere der interstitiellen Pneumonie und der Antigenkonzentration feststellbar.

Das Virus-Antigen wurde häufiger in den cranialen als in den caudalen Lungenlappen sowie vermehrt in den proximalen Anteilen der Lungenlappen als in den distalen gefunden. Die Antigenkonzentration in der Lunge war 10 dpi höher als 21 dpi. Im Gegensatz zu PRRSV-US infizierten Tieren konnte bei PRRSV-EU infizierten Tieren PRRSV-Antigen weder 10 dpi noch 21 dpi in der Lunge nachgewiesen werden.

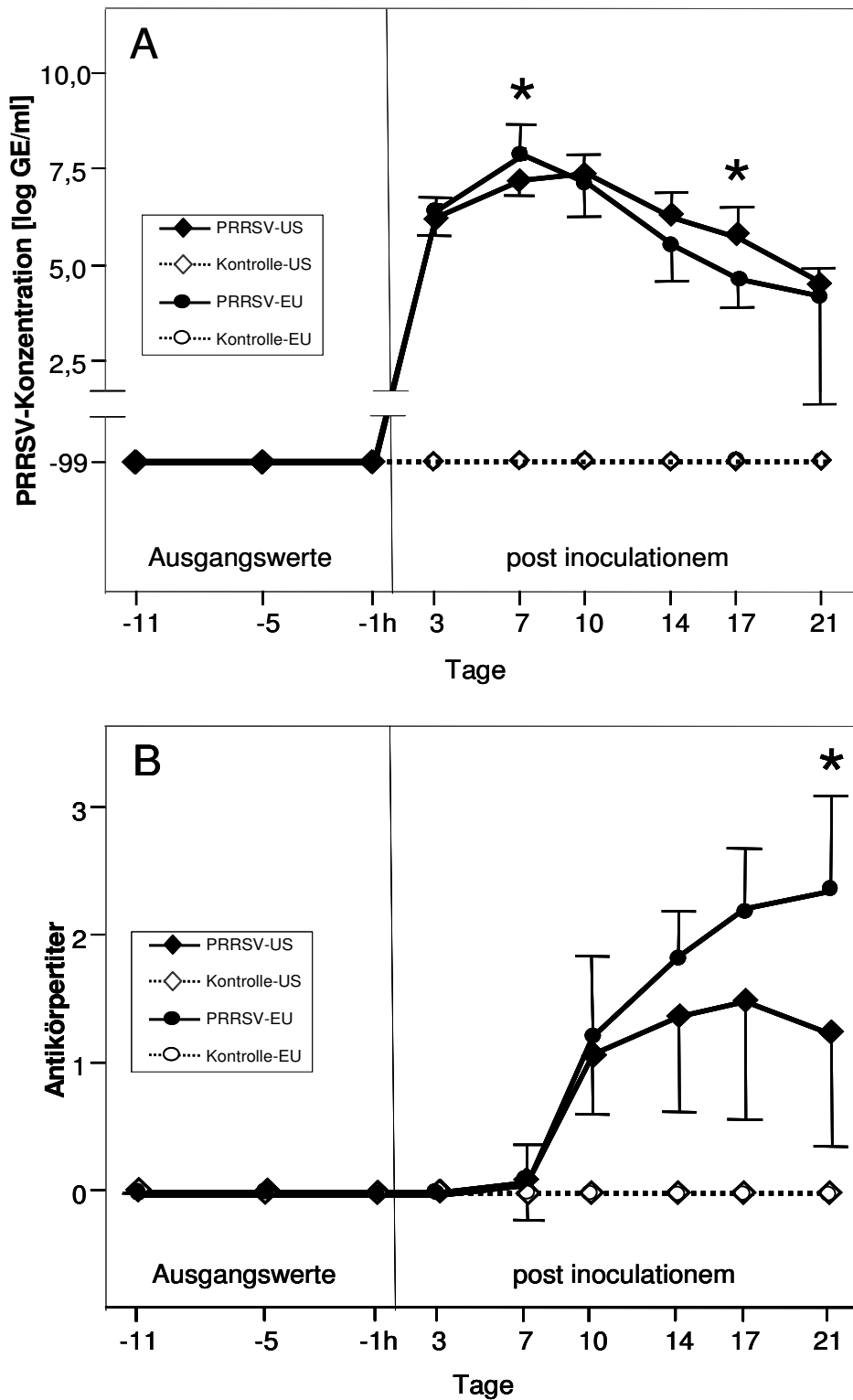


Abb. 14: Vergleichende Darstellung des Verlaufs der Antigenkonzentration (qPCR; A) und des Antikörpertiters (ELISA; B) im Blut bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Daten angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; Probenumfang (n): Tag -11 bis 10 dpi: n = 12; Tag 14-21 dpi: n = 8; *: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU, *t*-Test)

PCR: GE = Genomequivalente

ELISA: 0 = negativ (s/p ratio = 0-0,39); 1 = seropositiv 1 (s/p ratio = 0,4-0,99), 2 = seropositiv 2 (s/p ratio = 1-1,49), 3 = seropositiv 3 (s/p ratio = 1,5-1,99)

4.2 Klinische Symptome nach Infizierung mit PRRSV

Eine Zusammenfassung der beobachteten klinischen Symptome ist in Tab. 14 dargestellt. Bis auf zwei Tiere, bei denen Husten (1/12 PRRSV-EU) bzw. Diarrhoe (1/12 PRRSV-US) auftrat, entwickelten die nichtinfizierten Kontrolltiere *post inoculationem* keine klinischen Symptome während des gesamten Versuchszeitraums. Bei PRRSV-infizierten Tieren traten erste klinische Symptome einer Erkrankung des Respirationstrakts (Husten, Nasenausfluss, Augenausfluss und Dyspnoe) im Untersuchungszeitraum 1-3 dpi auf und verstärkten sich im Verlauf der Studie. Husten wurde bei 9/12 (PRRSV-US) bzw. 11/12 (PRRSV-EU) infizierten Tieren festgestellt. Er trat erstmals im Untersuchungszeitraum 1-3 dpi und war bis zum Ende der Studie vorhanden. Er war in den Untersuchungszeiträumen 13-15 dpi (PRRSV-US) bzw. 16-18 dpi (PRRSV-EU) am stärksten ausgeprägt. PRRSV-US infizierte Tiere zeigten im Gegensatz zu PRRSV-EU infizierten Tieren keinen Nasenausfluss. Bei den PRRSV-EU infizierten Tieren trat der wässrig-seröse Nasenausfluss erstmals im Untersuchungszeitraum 1-3 dpi auf und war bis zum Ende der Studie zu beobachten. Eins von zwölf Tieren (PRRSV-US) bzw. 2/12 Tieren (PRRSV-EU) entwickelten 7-12 dpi Augenausfluss. Exspiratorische Dyspnoe trat bei insgesamt 8/12 (PRRSV-US) bzw. 11/12 (PRRSV-EU) der infizierten Tiere auf. Diese wurde erstmals im Untersuchungszeitraum 7-9 dpi (PRRSV-US) bzw. 4-6 dpi (PRRSV-EU) beobachtet und war bis zum Ende der Studie vorhanden. Sie war dabei 16-18 dpi (PRRSV-US) bzw. 13-21 dpi (PRRSV-EU) am ausgeprägtesten. Zusammenfassend wurden bei PRRSV-US infizierten Tieren ein späterer Beginn sowie eine geringere Ausprägung von Husten (Max. PRRSV-US: 1,33; Max. PRRSV-EU: 3,00) und Dyspnoe (Max. PRRSV-US: 1,67; Max. PRRSV-EU: 2,00) als bei PRRSV-EU infizierten Tieren beobachtet. Diese klinischen Symptome einer Erkrankung des Respirationstrakts waren von beeinträchtigtem Allgemeinbefinden und reduziertem Appetit begleitet. Diarrhoe wurde in wenigen Einzelfällen beobachtet.

Tab. 14: Vergleichende Darstellung der Anzahl der Tiere, die klinische Symptome entwickelten (Zeitraum: Infizierung bis Studienende)

Symptom Schweregrad	Kontrolle-US (n/12)			PRRSV-US (n/12)			Kontrolle-EU (n/12)			PRRSV-EU (n/12)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Husten				5	4			1		3	5	3
Nasenausfluss										8		1
Augenausfluss					1					2		
Dyspnoe				3	5					2	8	1
Verhalten				4	6					5	6	1
Appetit				4						6		
Diarrhoe	1			3								

Arabische Ziffern: Anzahl der Tiere von n = 12 je Gruppe

Römische Ziffern: Schweregrad der Befunde (Erläuterungen siehe Tab. 8)

PRRSV-infizierte Tiere entwickelten eine erhöhte Ruheatemungsfrequenz im Tierraum im Vergleich zu Kontrolltieren.

Die im Tierraum gezählte Ruheatemungsfrequenz der Kontrolltiere blieb während des gesamten Versuchszeitraums auf einem gleichbleibenden Niveau zwischen 19 und 36 Atemzügen pro Minute (Median: 23,7 Atemzüge pro Minute). Bei PRRSV-infizierten Tieren hingegen stieg die Ruheatemungsfrequenz nach der Infizierung signifikant an (Abb. 15, oben). Der erste Anstieg der Ruheatemungsfrequenz war dabei in beiden PRRSV-infizierten Gruppen (PRRSV-US und PRRSV-EU) im Untersuchungszeitraum 1-3 dpi zu beobachten. PRRSV-US infizierte Tiere entwickelten 13-15 dpi maximale Ruheatemungsfrequenzen bis zu 57 Atemzügen pro Minute. In diesem Zeitraum war die Ruheatemungsfrequenz im Median um 24 Atemzüge pro Minute gegenüber den Ausgangswerten (= 21 Atemzüge pro Minute) erhöht. PRRSV-EU infizierte Tiere zeigten schon vor der Infizierung eine signifikant höhere Ruheatemungsfrequenz als die dazugehörigen Kontrolltiere. Jedoch war auch in diesem Untersuchungsabschnitt ein deutlicher Anstieg der Ruheatemungsfrequenz unmittelbar nach der Infizierung mit PRRSV-EU zu beobachten (1-3 dpi, 119 %, bezogen auf die Ausgangswerte). Etwas früher als bei PRRSV-US infizierten Tieren, im Zeitraum von 10-12 dpi, traten bei PRRSV-EU infizierten Tieren maximale Ruheatemungsfrequenzen mit Absolutwerten bis zu 88 Atemzügen pro Minute (Median: 58 Atemzüge pro Minute) auf. In diesem Zeitraum (10-12 dpi) stiegen die Mediane der Ruheatemungsfrequenz um 30 Atemzüge pro Minute im Vergleich zu den Ausgangswerten an. Bei der Gegenüberstellung der infizierten Gruppen fiel auf, dass PRRSV-EU infizierte Tiere 6-1 Tage a.i. sowie 1-12 dpi signifikant höhere Ruheatemungsfrequenzen (bis zu 172 %, 4-6 dpi) als PRRSV-US infizierten Tiere aufwiesen.

PRRSV-infizierte Tiere wiesen eine erhöhte Körpertemperatur im Vergleich zu Kontrolltieren auf

Die Körpertemperatur der Kontrolltiere war während des gesamten Versuchszeitraums auf einem konstanten Niveau mit einem Median von 39,4 °C, wobei die Absolutwerte zwischen 38,9 °C und 40,0 °C variierten. Unmittelbar nach der Infizierung (1-3 dpi) stieg die Körpertemperatur der PRRSV-infizierten Tiere an (Abb. 15, unten). Dabei war die Körpertemperatur PRRSV-US infizierter Tiere gegenüber den Kontrolltieren im Zeitraum von 1-15 dpi signifikant erhöht. Im Zeitraum 16-18 dpi erreichte sie wieder ihre Ausgangswerte. Die Körpertemperaturentwicklung zeigte einen biphasischen Charakter mit Höhepunkten 1-3 dpi sowie 7-9 dpi mit Maxima von 40,9 °C. PRRSV-EU infizierte Tiere zeigten einen länger andauernden Anstieg der Körpertemperatur als PRRSV-US infizierte Tiere. So war die Körpertemperatur während des gesamten Zeitraums *post inoculationem* signifikant gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Die höchsten Körpertemperaturen waren 7-9 dpi mit maximalen absoluten Körpertemperaturen von 41,1 °C zu verzeichnen.

Im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren entwickelten PRRSV-EU infizierte Tiere signifikant höhere Körpertemperaturen 4-12 dpi (Median 0,48 °C höher, 10-12 dpi).

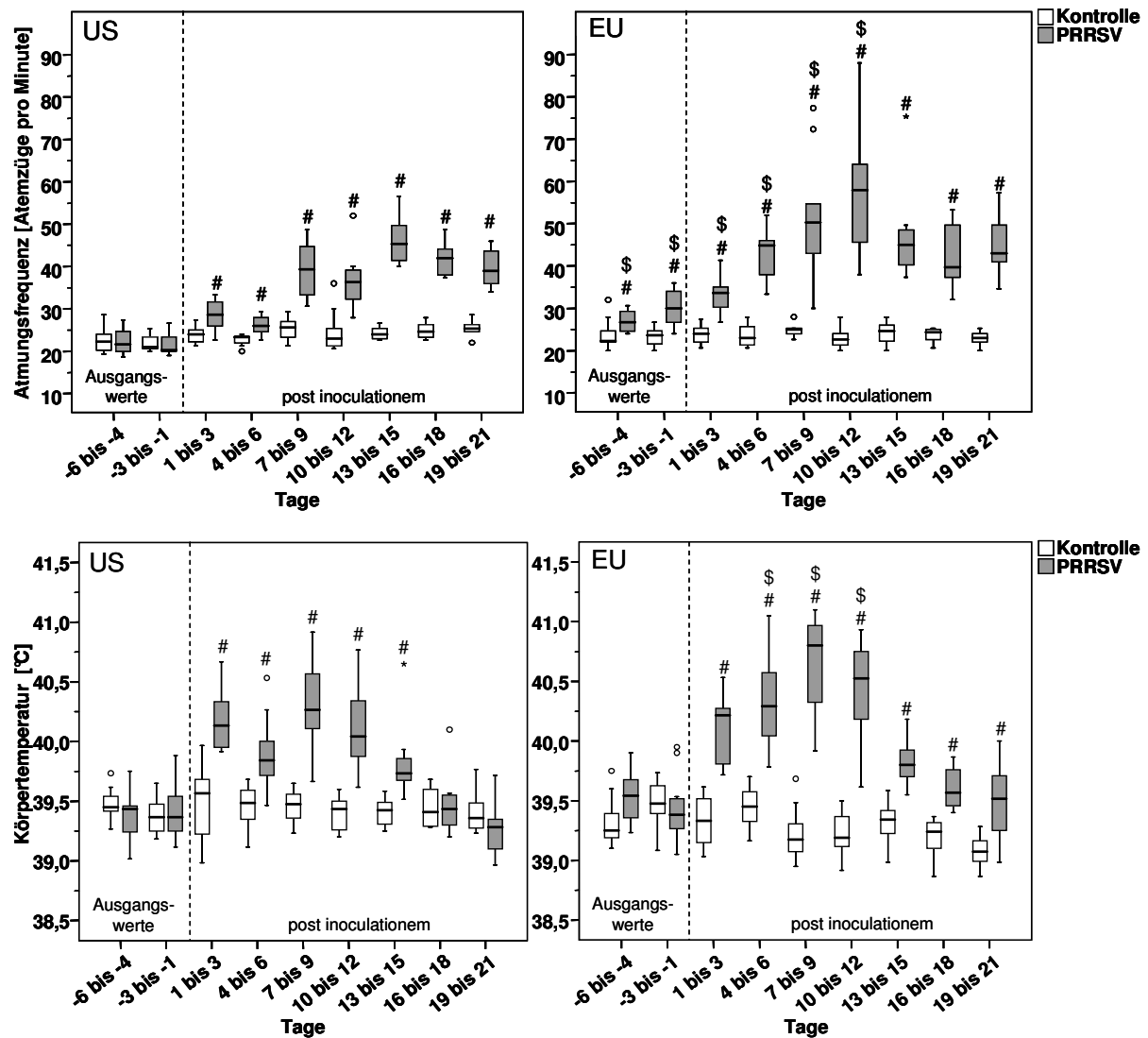


Abb. 15: Vergleichende Darstellung der im Tierraum gezählten Ruheatemfrequenz (oben) und der Körpertemperatur (unten) von PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

6 Tage a.i. bis 9 dpi: Probenumfang (n) = 12 Tiere/Gruppe; 10-21 dpi: n = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

PRRSV-EU infizierte Tiere zeigten einen Trend zu einer geringeren Körpermassenzunahme im Vergleich zu Kontrolltieren

Die Körpermassen der in das Versuchsvorhaben eingeschlossenen Tiere stiegen während des gesamten Versuchszeitraums kontinuierlich an (Abb. 16). Die mittlere Tageszunahme betrug bei den Kontrolltieren 575 g [450 g; 670 g] (Median [Minimum; Maximum], Kontrolle-US) bzw. 575 g [400 g; 650 g] (Kontrolle-EU). Tiere der Versuchsgruppe PRRSV-US wiesen eine mittlere Tageszunahme von 590 g [410 g; 690 g] und Tiere der Versuchsgruppe PRRSV-EU von 545 g [450 g; 600 g] auf. Ein signifikanter Einfluss der Infizierung mit PRRSV-US auf die Körpermasse war nicht zu verzeichnen. Jedoch zeigten Tiere, die mit PRRSV-EU infiziert waren, einen Trend zur Retardierung der Körpermassenzubildung, welcher allerdings statistisch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$ nicht gesichert werden konnte. Beim Vergleich der mit unterschiedlichen PRRSV-Isolaten infizierten Gruppen wurde ein Trend zu einer geringeren mittleren Tageszunahme bei den PRRSV-EU infizierten Tieren gegenüber den PRRSV-US infizierten Tieren beobachtet. Auch dieser ließ sich statistisch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$ nicht sichern.

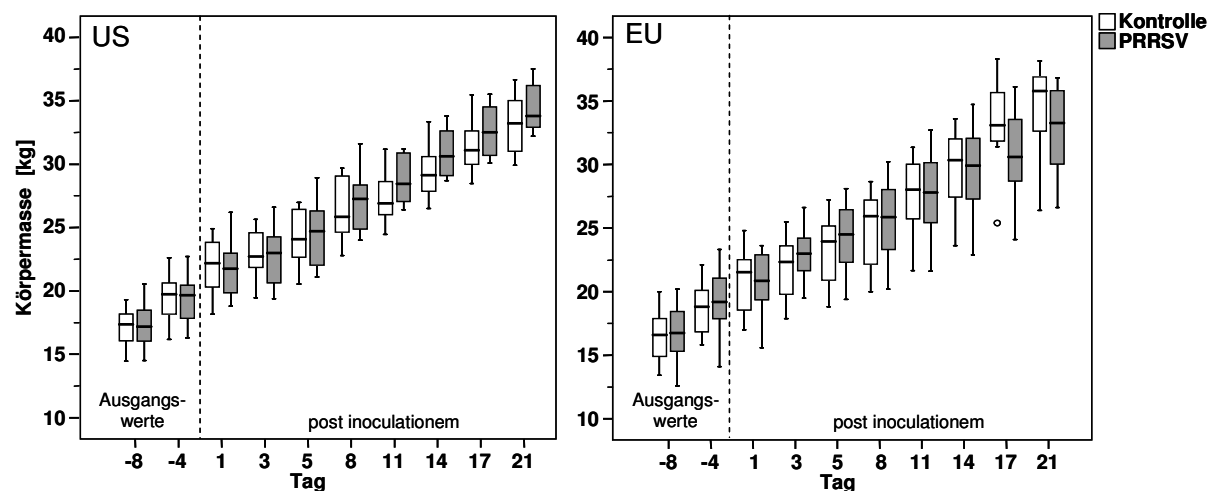


Abb. 16: Vergleichende Darstellung der Körpermasse von PRRSV infizierten Tieren und Kontrolltieren

8 Tage a.i. bis 8 dpi: Probenumfang (n) = 12 Tiere/Gruppe; 11-21 dpi: n = 8 Tiere/Gruppe

4.3 Veränderung in den Lungenfunktionen nach Infizierung mit PRRSV

4.3.1 Beurteilung der Ventilation

Zur Beurteilung der Ventilation wurden spirometrische und atemungsmechanische Kenngrößen ermittelt. Die Parameter der Spirometrie (Atmungsfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen) wurden mit allen drei Messsystemen (MasterScreen IOS, MasterScreen Capno und MasterScreen Diffusion-System) erfasst und werden deshalb vergleichend betrachtet. Die Parameter Sauerstoffaufnahme und spezifische Ventilation wurden mit Hilfe des MasterScreen Diffusion-Systems gemessen bzw. weiterführend berechnet. Atemungsmechanische Parameter (respiratorische Resistance und respiratorische Reactance) wurden mit dem MasterScreen IOS ermittelt. Um eine Beeinflussung der Parameter durch die Körpermasse beziehungsweise den Metabolismus auszuschließen, wurden das Atemzugvolumen und das Atemminuten pro kg Körpermasse und weiterhin das Atemminutenvolumen und die Sauerstoffaufnahme pro kg metabolische Körpermasse ($\text{kg}^{0,75}$) berechnet.

4.3.1.1 Spirometrische Kenngrößen

PRRSV-infizierte Tiere zeigten eine erhöhte Atmungsfrequenz im Vergleich zu Kontrolltieren

Bei den PRRSV-infizierten Tieren stieg die Atmungsfrequenz ab 2 dpi an. Die Atmungsfrequenz erreichte ein Maximum 9 dpi und war bis zum Studienende (21 dpi) erhöht. Die Atmungsfrequenzen der Kontrolltiere blieben während des gesamten Versuchszeitraums auf einem gleichbleibenden Niveau. Die Ergebnisse der aufgezeichneten Atmungsfrequenzen mit allen drei Messsystemen ähnelten sich, waren allerdings in ihren Absolutwerten und statistischen Signifikanzen verschieden (Abb. 17). Mit allen drei Messsystemen wurde übereinstimmend eine signifikante Erhöhung der Atmungsfrequenz der PRRSV-infizierten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren 9-15 dpi (PRRSV-US) bzw. 9 dpi (PRRSV-EU, Ausnahme: MasterScreen Diffusion-System ($P = 0,10$)) gemessen. Die gemessenen Atmungsfrequenzen waren im Vergleich zu den gezählten Ruheatmungsfrequenzen (vgl. Abb. 15) signifikant erhöht. Zusätzlich waren die mit MasterScreen Diffusion-System gemessenen Atmungsfrequenzen signifikant geringer als jene, die mit MasterScreen IOS und MasterScreen Capno gemessen wurden. Ein gleichartiges Bild zeigte sich auch bei den folgenden Parametern Atemzugvolumen/kg und Atemminutenvolumen/kg.

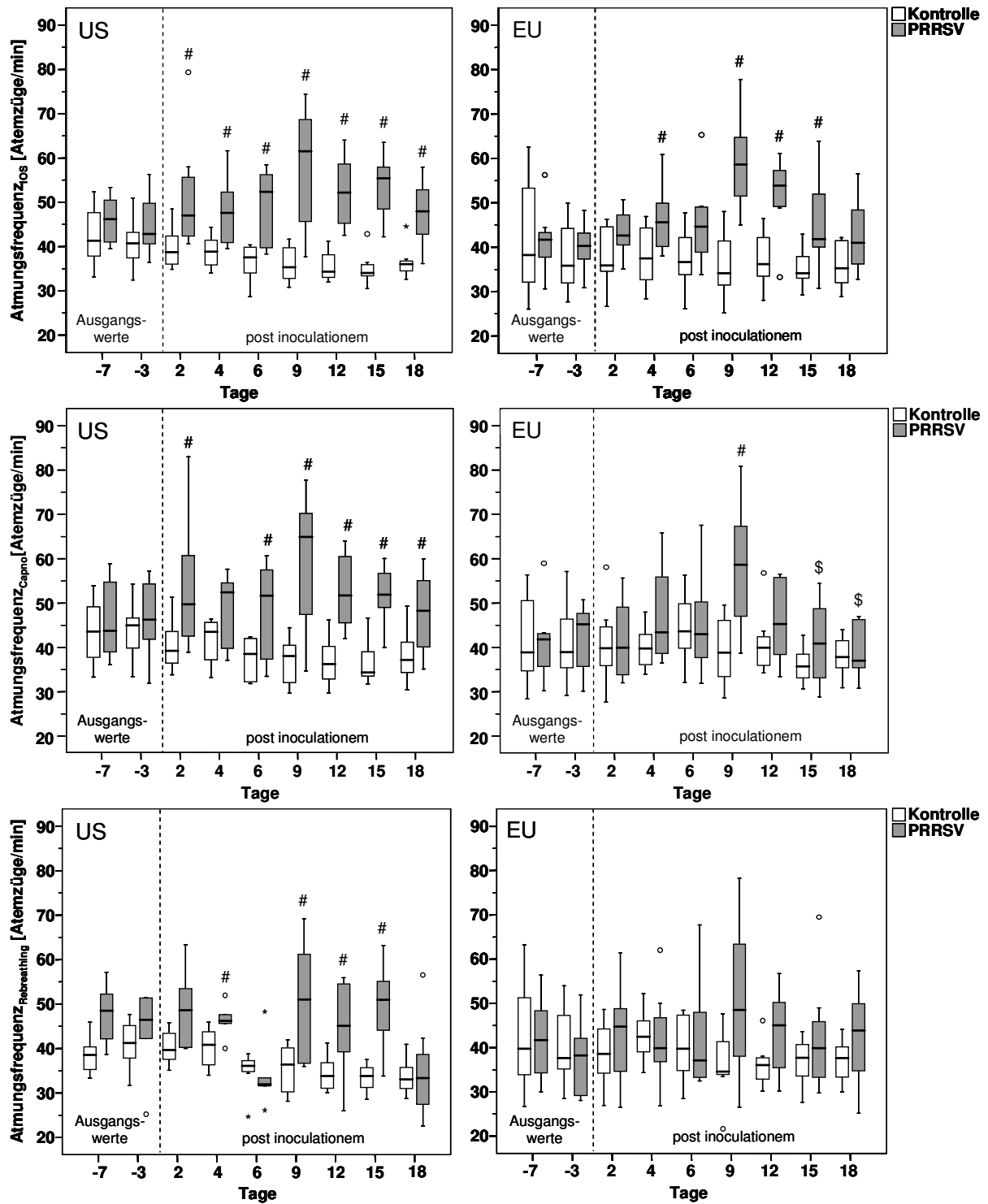


Abb. 17: Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atmungsfrequenzen von PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

IOS = Parameter, gemessen mit MasterScreen IOS; Capno = Parameter, gemessen mit MasterScreen Capno; Rebreathing = Parameter, gemessen mit MasterScreen Diffusion-System; Probenumfang (n) = 8, Ausnahme MasterScreen Diffusion-System 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrolle-US: n = 5; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Verringerung des Atemzugvolumens bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Nach der Infizierung verringerte sich das Atemzugvolumen pro kg Körpermasse (VT/kg) deutlich im Vergleich zu nichtinfizierten Kontrolltieren und unterschritt 10 ml/kg. Im zeitlichen Verlauf waren die niedrigsten Werte für VT/kg bei PRRSV-US infizierten Tieren im Zeitraum von 6-18 dpi, je nach Messsystem, zu verzeichnen und bei PRRSV-EU infizierten Tieren dagegen einheitlich lediglich 9 dpi. Mit allen drei Messgeräten konnte die gleiche Grundtendenz in der Veränderung des VT/kg, jedoch mit unterschiedlichen Absolutwerten und Signifikanzen, gemessen werden (Abb. 18). Bei der vergleichenden Betrachtung von Kontrolltieren mit PRRSV-US infizierten Tieren wurde bei allen drei Messsystemen übereinstimmend eine signifikante Verringerung des VT/kg 9-15 dpi beobachtet. PRRSV-EU infizierte Tiere wiesen 9 dpi (MasterScreen Diffusion-System) bzw. 12 dpi (MasterScreen IOS) einen signifikanten Abfall von VT/kg im Vergleich zu den Kontrolltieren auf. Vier und 18 dpi war das mit MasterScreen IOS gemessene VT/kg bei den PRRSV-US infizierten Tieren signifikant geringer als bei den PRRSV-EU infizierten Tieren.

Anstieg des Atemminutenvolumens bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Ein Anstieg des Atemminutenvolumens pro kg Körpermasse (V_{min}/kg) war bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren kurz nach der Infizierung ersichtlich. Bei allen drei Messsystemen wurde derselbe Trend beobachtet (Abb. 19). Eine signifikante Erhöhung des V_{min}/kg im Vergleich zu den Kontrolltieren wurde übereinstimmend mit den beiden Messsystemen MasterScreen IOS und MasterScreen Capno, sowohl bei PRRSV-US als auch bei PRRSV-EU infizierten Tieren, 9 dpi beobachtet. Darüber hinaus zeigten PRRSV-US infizierte Tiere ein signifikant erhöhtes V_{min}/kg gegenüber den Kontrollen-US 6 dpi.

Ähnliche Veränderungen wurden bei der Betrachtung des Atemminutenvolumens pro kg metabolische Körpermasse ($V_{\text{min}}/\text{kg}^{0,75}$) festgestellt. So war *post inoculationem* ein Anstieg von $V_{\text{min}}/\text{kg}^{0,75}$ bei PRRSV-infizierten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren ab 2 dpi bis zum Studienende (21 dpi) zu verzeichnen (Abb. 20). Das $V_{\text{min}}/\text{kg}^{0,75}$ erreichte 9 dpi seine höchsten Werte und war 9 dpi (PRRSV-US und PRRSV-EU) und zusätzlich 6 dpi bei PRRSV-US infizierten Tieren signifikant (Master Screen IOS, MasterScreen Capno) gegenüber den dazugehörigen Kontrolltieren erhöht. Messwerte, die mit MasterScreen Diffusion-System ermittelt wurden, wiesen hingegen zu keinem Zeitpunkt *post inoculationem* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen auf.

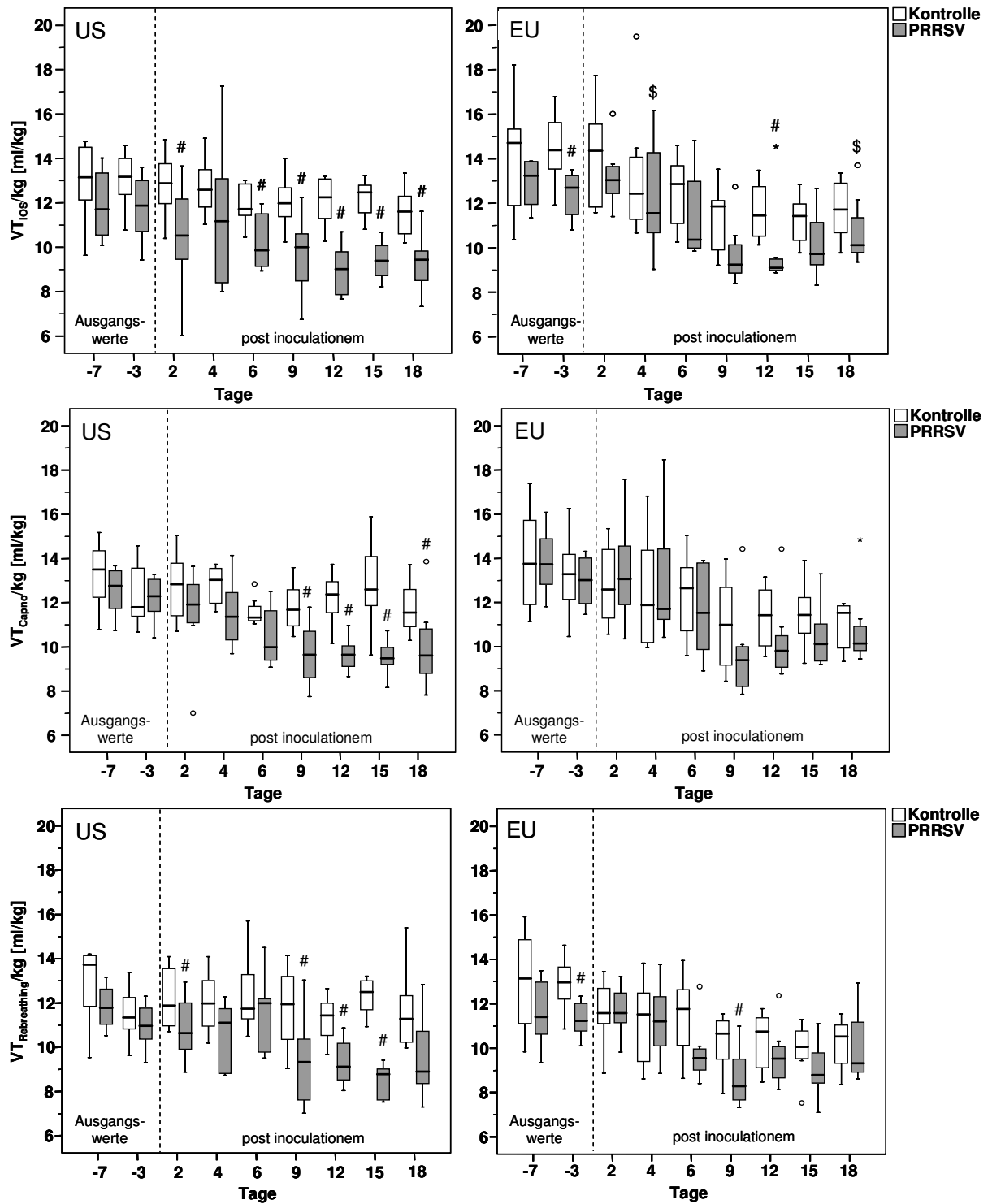


Abb. 18: Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atemzugvolumina pro kg Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

VT/kg= Atemzugvolumen pro kg Körpermasse in ml/kg; IOS = Parameter, gemessen mit MasterScreen IOS; Capno = Parameter, gemessen mit MasterScreen Capno; Rebreathing = Parameter, gemessen mit MasterScreen Diffusion-System; Probenumfang (n) = 8, Ausnahme MasterScreen Diffusion-System 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrolle-US: n = 5; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

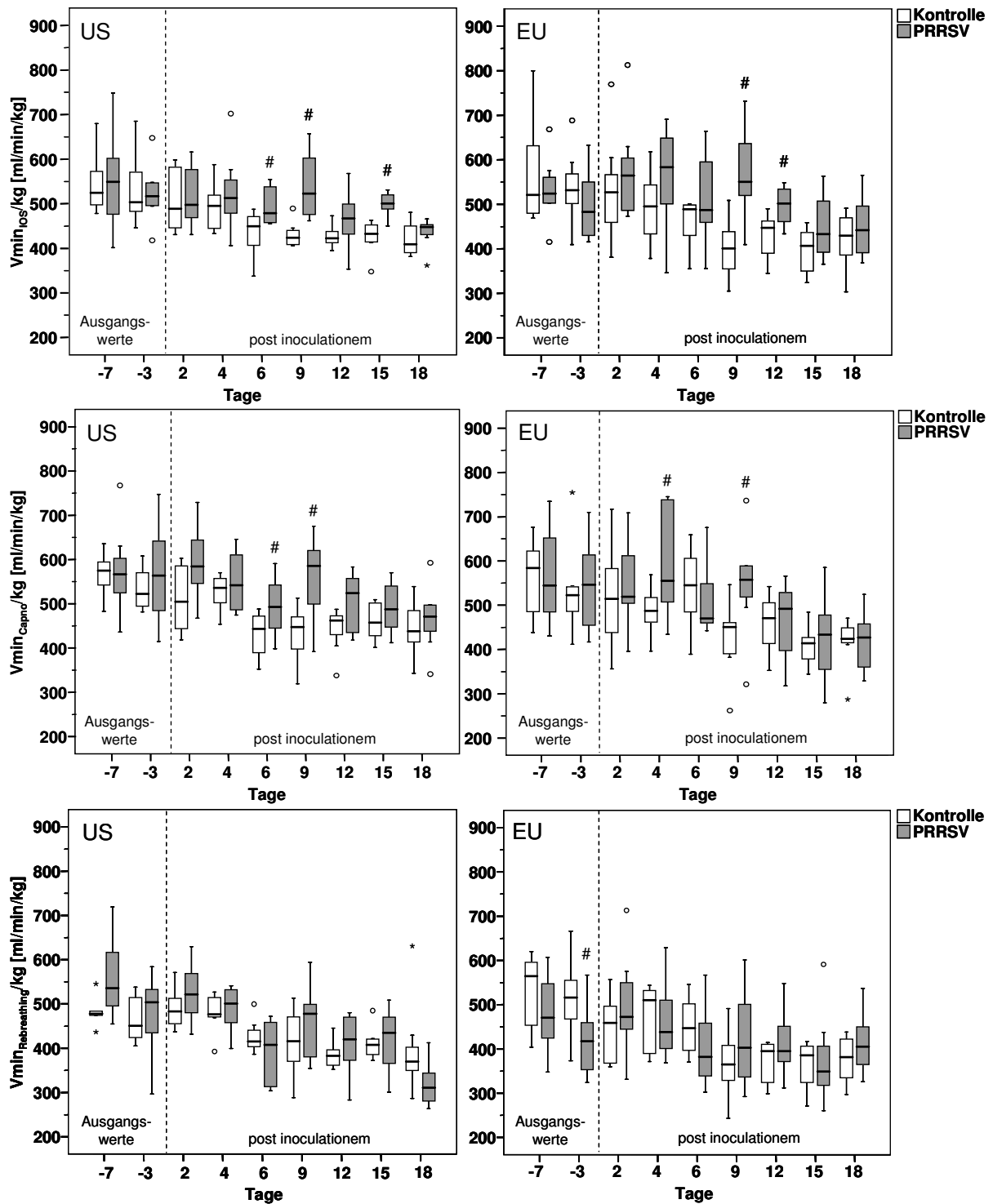


Abb. 19: Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atemminutenvolumina pro kg Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Vmin/kg = Atemminutenvolumen pro kg Körpermasse in ml/min/kg; IOS = Parameter, gemessen mit MasterScreen IOS; Capno = Parameter, gemessen mit MasterScreen Capno; Rebreathing = Parameter, gemessen mit MasterScreen Diffusion-System; Probenumfang (n) = 8, Ausnahme MasterScreen Diffusion-System 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrolle-US: n = 5; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

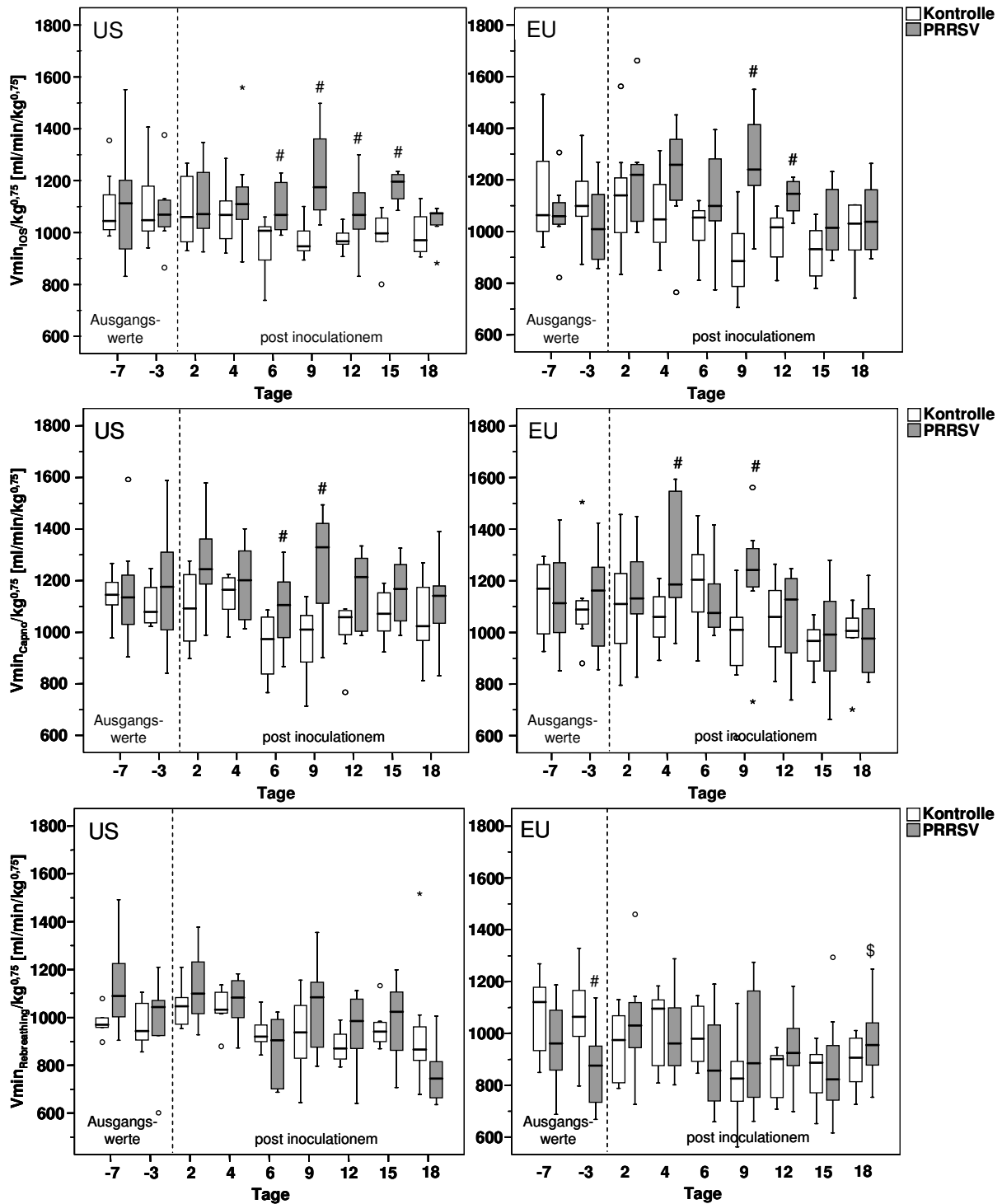


Abb. 20: Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atemminutenvolumina bezogen auf die metabolische Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Vmin/kg^{0.75} = Atemminutenvolumen pro kg metabolische Körpermasse in ml/min/kg^{0.75}; IOS = Parameter, gemessen mit MasterScreen IOS; Capno = Parameter, gemessen mit MasterScreen Capno; Rebreathing = Parameter, gemessen mit MasterScreen Diffusion-System; Probenumfang (n) = 8, Ausnahme MasterScreen Diffusion-System 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrolle-US: n = 5; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Erhöhung der Sauerstoffaufnahme bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Ein Trend zur Erhöhung der Sauerstoffaufnahme pro Minute, bezogen auf die metabolische Körpermasse ($V'O_2/kg^{0,75}$), war bei PRRSV-US infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren 4-12 dpi zu beobachten (Abb. 21). Demgegenüber zeigten die PRRSV-EU infizierten Tiere 2 dpi sowie 9-12 dpi einen signifikant erhöhten $V'O_2/kg^{0,75}$ im Vergleich zu den Kontrolltieren. Innerhalb ihrer Gruppe wiesen die PRRSV-EU infizierten Tiere 12 dpi den höchsten $V'O_2/kg^{0,75}$ auf. Der Vergleich der beiden Isolate ergab, dass der $V'O_2/kg^{0,75}$ 2 dpi und 12 dpi bei den mit PRRSV-EU infizierten Tieren signifikant gegenüber den PRRSV-US infizierten Tieren erhöht war.

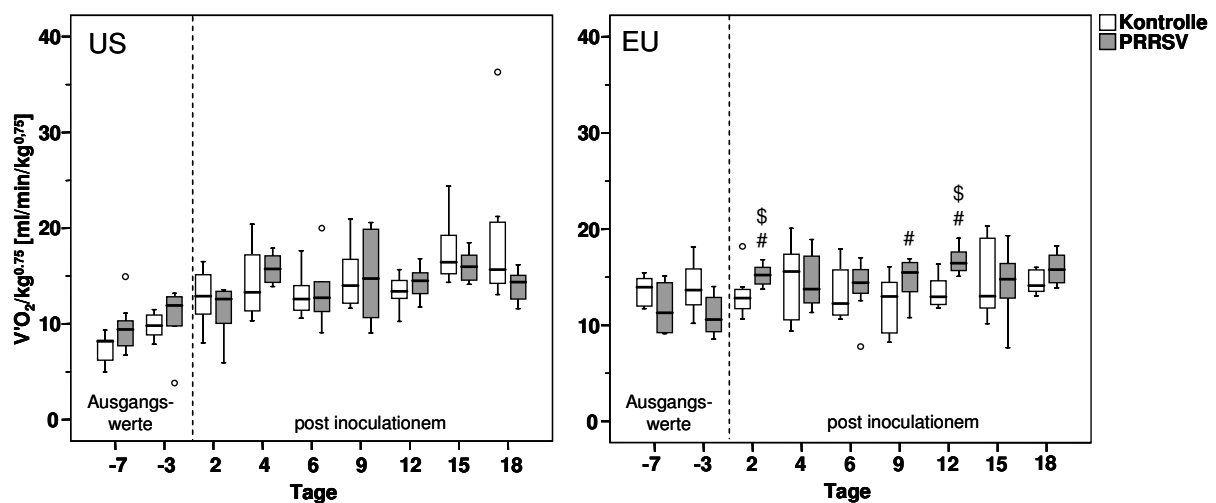


Abb. 21: Vergleichende Darstellung der Sauerstoffaufnahme pro Minute und pro Kilogramm metabolische Körpermasse von PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

$V'O_2/kg^{0,75}$ = Sauerstoffaufnahme pro Minute pro kg metabolische Körpermasse in $ml/min/kg^{0,75}$; Probenumfang (n) = 8, Ausnahme 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrolle-US: n = 5; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Kein Einfluss einer Infizierung mit PRRSV auf die spezifische Ventilation

Die spezifische Ventilation, ergo das Verhältnis von Atemminutenvolumen zu Sauerstoffaufnahme, nahm bei allen Gruppen im Verlauf der Studie ab. Zwischen PRRSV infizierten Tieren und Kontrolltieren wurden während der gesamten Studiendauer keine Veränderungen der spezifischen Ventilation beobachtet (Abb. 22).

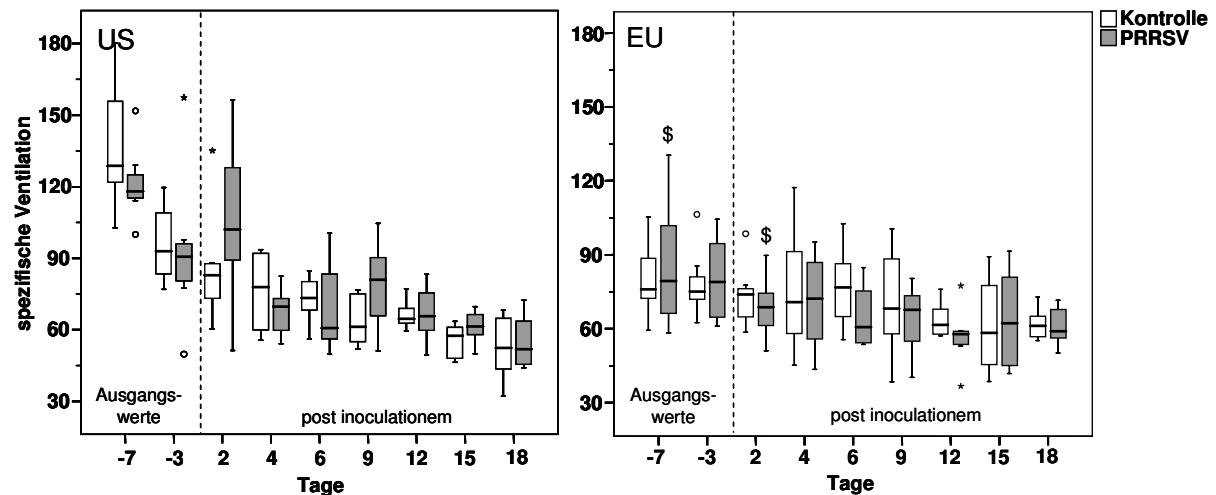


Abb. 22: Vergleichende Darstellung der spezifischen Ventilation zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Probenumfang (n) = 8, Ausnahme 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrollen-US: n = 5; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

4.3.1.2 Atmungsmechanische Kenngrößen

Für die Beurteilung der Atmungsmechanik wurden mittels IOS sowohl die spektrale respiratorische Impedanz - bestehend aus respiratorischer Resistance und respiratorischer Reactance - als auch die aus einem Lungenmodell abgeleitenden Parameter Resistance der distalen Atemwege (distale Resistance; R_{dist}) und Resistance der proximalen Atemwege (proximale Resistance; R_{prox}) ermittelt.

Anstieg der Resistance in den peripheren Atemwegen und Abfall der Resistance in den proximalen Atemwegen bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Resistance der distalen Atemwege

Eine signifikante Erhöhung der distalen Resistance war *post inoculationem* übereinstimmend bei beiden infizierten Gruppen im Vergleich zu Kontrolltieren 9 dpi evident (Tab. 15). Im Bezug auf die Ausgangswerte (Mittelwert 7-3 Tage *ante inoculationem* = 100 %) war dieser Anstieg 12 dpi am ausgeprägtesten und betrug 124 % bei PRRSV-US infizierten Tieren bzw. 136 % bei PRRSV-EU infizierten Tieren. Die für R_{dist} ermittelten Absolutwerte unterschieden sich im Studienverlauf zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den PRRSV-infizierten Gruppen.

Resistance der proximalen Atemwege

Die proximale Resistance der PRRSV-US infizierten Tieren war im gesamten Studienverlauf geringer als die der zugehörigen Kontrolltiere. Bei PRRSV-EU infizierten Tieren zeigten die Messwerte der R_{prox} von PRRSV-EU infizierten Tieren einen Trend zur Erniedrigung,

welcher jedoch statistisch nicht signifikant war (Tab. 16). Zwischen den beiden Isolaten waren zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede für Rprox zu ermitteln (Tab. 15).

Tab. 15: Vergleichende Darstellung der distalen respiratorischen Resistance in kPa/l/s zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
-7	0,333 [0,250; 0,700]	0,517 [0,300; 0,750] ↑	0,486 [0,300; 0,625]	0,450 [0,267; 0,650]
-3	0,334 [0,267; 0,517]	0,450 [0,350; 0,650] ↑	0,484 [0,350; 0,617]	0,575 [0,250; 0,717]
2	0,300 [0,250; 0,500]	0,471 [0,250; 0,617]	0,442 [0,367; 0,533]	0,425 [0,250; 0,667]
4	0,342 [0,250; 0,400]	0,558 [0,233; 0,617] ↑	0,475 [0,283; 0,617]	0,517 [0,200; 0,700]
6	0,292 [0,250; 0,550]	0,425 [0,250; 0,550]	0,525 [0,333; 0,600]	0,575 [0,200; 0,883]
9	0,350 [0,283; 0,417]	0,517 [0,333; 0,750] ↑	0,417 [0,300; 0,467]	0,575 [0,350; 0,817] ↑
12	0,275 [0,250; 0,400]	0,600 [0,417; 0,717] ↑	0,442 [0,267; 0,567]	0,700 [0,250; 0,850]
15	0,334 [0,250; 0,483]	0,592 [0,283; 0,733] ↑	0,434 [0,300; 0,567]	0,617 [0,250; 0,800]
18	0,284 [0,250; 0,383]	0,517 [0,400; 0,717] ↑	0,442 [0,250; 0,617]	0,450 [0,250; 0,783]

Tab. 16: Vergleichende Darstellung der proximalen respiratorischen Resistance in kPa/l/s zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
-7	0,350 [0,265; 0,429]	0,344 [0,260; 0,392]	0,334 [0,299; 0,425]	0,337 [0,229; 0,410]
-3	0,368 [0,312; 0,457]	0,295 [0,259; 0,369] ↓	0,346 [0,325; 0,415]	0,333 [0,259; 0,392]
2	0,365 [0,271; 0,436]	0,327 [0,259; 0,421]	0,338 [0,313; 0,421]	0,386 [0,306; 0,469]
4	0,366 [0,211; 0,415]	0,345 [0,288; 0,407]	0,290 [0,235; 0,360]	0,313 [0,236; 0,364]
6	0,383 [0,266; 0,460]	0,329 [0,298; 0,371] ↓	0,385 [0,363; 0,497]	0,355 [0,220; 0,427]
9	0,388 [0,308; 0,523]	0,385 [0,255; 0,449]	0,275 [0,182; 0,362]	0,338 [0,269; 0,395]
12	0,431 [0,389; 0,459]	0,353 [0,275; 0,447] ↓	0,399 [0,298; 0,505]	0,376 [0,221; 0,444]
15	0,482 [0,335; 0,523]	0,363 [0,289; 0,436] ↓	0,335 [0,289; 0,361]	0,332 [0,209; 0,463]
18	0,517 [0,399; 0,588]	0,361 [0,306; 0,387] ↓	0,391 [0,301; 0,510]	0,322 [0,218; 0,449]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8; ↓: signifikanter Abfall bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test), ↑: signifikanter Anstieg bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

Anstieg der respiratorischen Resistance bei Frequenzen ≤ 5 Hz und Abfall der respiratorischen Resistance bei Frequenzen ≥ 10 Hz bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Die Absolutwerte für die respiratorische Resistance (mittlere respiratorische Resistance, R; inspiratorische Resistance, Rin und expiratorische Resistance, Rex) sind für jede einzelne Frequenz (3-15 Hz) und bezogen auf die Körpermasse (R/kg; Rin/kg und Rex/kg) in einer separaten Tabelle im Anhang aufgelistet (Tab. A 6 bis Tab. A 9; Tab. A 14 bis Tab. A 17). Die respiratorische Resistance wird für Frequenzen ≤ 5 Hz und ≥ 10 Hz getrennt bewertet, da sie bei Frequenzen ≤ 5 Hz eher die Strömungswiderstände in den peripheren Atemwegen und bei Frequenzen ≥ 10 Hz eher die Strömungswiderstände der oberen, extrathorakalen

Atemwege widerspiegelt. Um den Verlauf der respiratorischen Impedanz in Abhängigkeit von der Frequenz graphisch darzustellen, wurde exemplarisch der Zeitpunkt 12 dpi ausgewählt. Hierbei sind sowohl für die respiratorische Resistance als auch für die respiratorische Reactance die inspiratorischen und expiratorischen Verläufe im Frequenzspektrum von 3-15 Hz dargestellt (Abb. 23).

Respiratorische Resistance bei niedrigen Frequenzen (≤ 5 Hz)

Die mittlere respiratorische Resistance bei Frequenzen ≤ 5 Hz ($R_{3\text{ Hz}} \dots R_{5\text{ Hz}}$) zeigte bei PRRSV-infizierten Tieren einen Trend zur Erhöhung im Vergleich zu den Kontrolltieren. Dieser war sowohl bei PRRSV-US als auch bei PRRSV-EU infizierten Tieren 9-15 dpi zu verzeichnen. Eine statistische Absicherung dieses Befundes war allerdings nur für die Gruppe der PRRSV-US infizierten Tiere 12 dpi möglich. Beim Vergleich der mit unterschiedlich infizierten PRRSV-Isolaten infizierter Gruppen wurden während der gesamten Studiendauer keine signifikanten Unterschiede der $R_{3\text{ Hz}} \dots R_{5\text{ Hz}}$ festgestellt (Tab. A 6 und Tab. A 7).

Bei der separaten Betrachtung der expiratorischen Resistance und der inspiratorischen Resistance fiel auf, dass der Anstieg der $R_{3\text{ Hz}} \dots R_{5\text{ Hz}}$ während der Expiration ausgeprägter als während der Inspiration war (Abb. 23). Bei Frequenzen ≤ 5 Hz wies R_{in} zu keinem Zeitpunkt *post inoculationem* signifikante Unterschiede zwischen den PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren auf. Für R_{ex} hingegen waren bei PRRSV-US infizierten Tieren signifikante Anstiege bei einer Frequenz von ≤ 5 Hz 12 dpi sowie 18 dpi zu ermitteln. Eine höhere $R_{ex\ 3\text{ Hz}}$ im Vergleich zu Kontrolltieren konnte 9 dpi bei beiden infizierten Gruppen (PRRSV-US und PRRSV-EU) statistisch belegt werden (Tab. A 6 und Tab. A 7).

Respiratorische Resistance bei hohen Frequenzen (≥ 10 Hz)

Bei Frequenzen ≥ 10 Hz war die mittlere respiratorische Resistance ($R_{10\text{ Hz}} \dots R_{15\text{ Hz}}$) bei PRRSV-infizierten Tieren zu den meisten Zeitpunkten *post inoculationem* signifikant geringer als die der Kontrolltiere. Auch für die inspiratorische Resistance und expiratorische Resistance wurde zu den meisten Zeitpunkten *post inoculationem* ein Trend zur Abnahme festgestellt, welche insbesondere für die expiratorische Resistance statistisch gesichert werden konnte (Tab. A 8 und Tab. A 9). Der Vergleich zwischen PRRSV-US und PRRSV-EU infizierten Tieren ergab, dass PRRSV-EU infizierte Tiere eine signifikant geringere mittlere respiratorische Resistance 15 dpi bei Frequenzen ≥ 10 Hz und 9 dpi bei einer Frequenz von 15 Hz als PRRSV-US infizierte Tiere aufwiesen.

Respiratorische Resistance bezogen auf die Körpermasse bei niedrigen Frequenzen (≤ 5 Hz)

Bei Betrachtung der mittleren respiratorischen Resistance bezogen auf die Körpermasse bei Frequenzen ≤ 5 Hz ($R_{3\text{ Hz/kg}} \dots R_{5\text{ Hz/kg}}$) wurde analog zu den Absolutwerten ein Anstieg festgestellt (Tab. A 14 und Tab. A 15). Dieser konnte allerdings statistisch bei $P \leq 0,05$ nicht gesichert werden. Wie auch bei den Absolutwerten zu beobachten war, war der Anstieg der respiratorischen Resistance während der Expiration deutlicher ausgeprägt als während der Inspiration ($R_{\text{ex}3\text{ Hz/kg}} \dots R_{\text{ex}5\text{ Hz/kg}}$; $R_{\text{in}3\text{ Hz/kg}} \dots R_{\text{in}5\text{ Hz/kg}}$).

Respiratorische Resistance bezogen auf die Körpermasse bei hohen Frequenzen (≥ 10 Hz)

Übereinstimmend mit den Absolutwerten fielen die mittlere respiratorischen Resistance bezogen auf die Körpermasse ($R_{10\text{ Hz/kg}} \dots R_{15\text{ Hz/kg}}$), die inspiratorische Resistance bezogen auf die Körpermasse ($R_{\text{ex}10\text{ Hz/kg}} \dots R_{\text{ex}15\text{ Hz/kg}}$) und expiratorische Resistance bezogen auf die Körpermasse ($R_{\text{in}10\text{ Hz/kg}} \dots R_{\text{in}15\text{ Hz/kg}}$) bei Frequenzen ≥ 10 Hz *post inoculationem* im Vergleich zu den Kontrolltieren ab (Tab. A 16 und Tab. A 17).

Abfall der respiratorischen Reactance bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Analog zu der respiratorischen Resistance sind die Absolutwerte für die respiratorische Reactance (mittlere respiratorische Reactance, X; inspiratorische Reactance, X_{in} und expiratorische Reactance, X_{ex}) für jede einzelne Frequenz (3-15 Hz) in einer separaten Tabelle im Anhang aufgelistet (Tab. A 10 bis Tab. A 13). Ebenso wurde mit der relativen Reactance bezogen auf die Körpermasse (X/kg ; X_{in}/kg und X_{ex}/kg) verfahren (Tab. A 18 bis Tab. A 21). In Abb. 23 sind exemplarisch die inspiratorischen und expiratorischen Verläufe der respiratorischen Reactance im Frequenzspektrum von 3-15 Hz 12 dpi dargestellt.

Sowohl die Betrachtung der Absolutwerte (Tab. A 10 bis Tab. A 13) als auch der pro kg Körpermasse normierten Werte (Tab. A 18 bis Tab. A 21) lieferten ähnliche Ergebnisse. Die mittlere respiratorische Reactance war sowohl bei PRRSV-US infizierten Tieren als auch bei PRRSV-EU infizierten Tieren signifikant geringer als bei Kontrolltieren, ebenso die expiratorische Reactance und die inspiratorische Reactance. Die Verringerung der respiratorischen Reactance zeigte sich, wie auch bei der respiratorischen Resistance beobachtet, deutlicher während der Expiration (X_{ex}) als während der Inspiration (X_{in} ; Abb. 23).

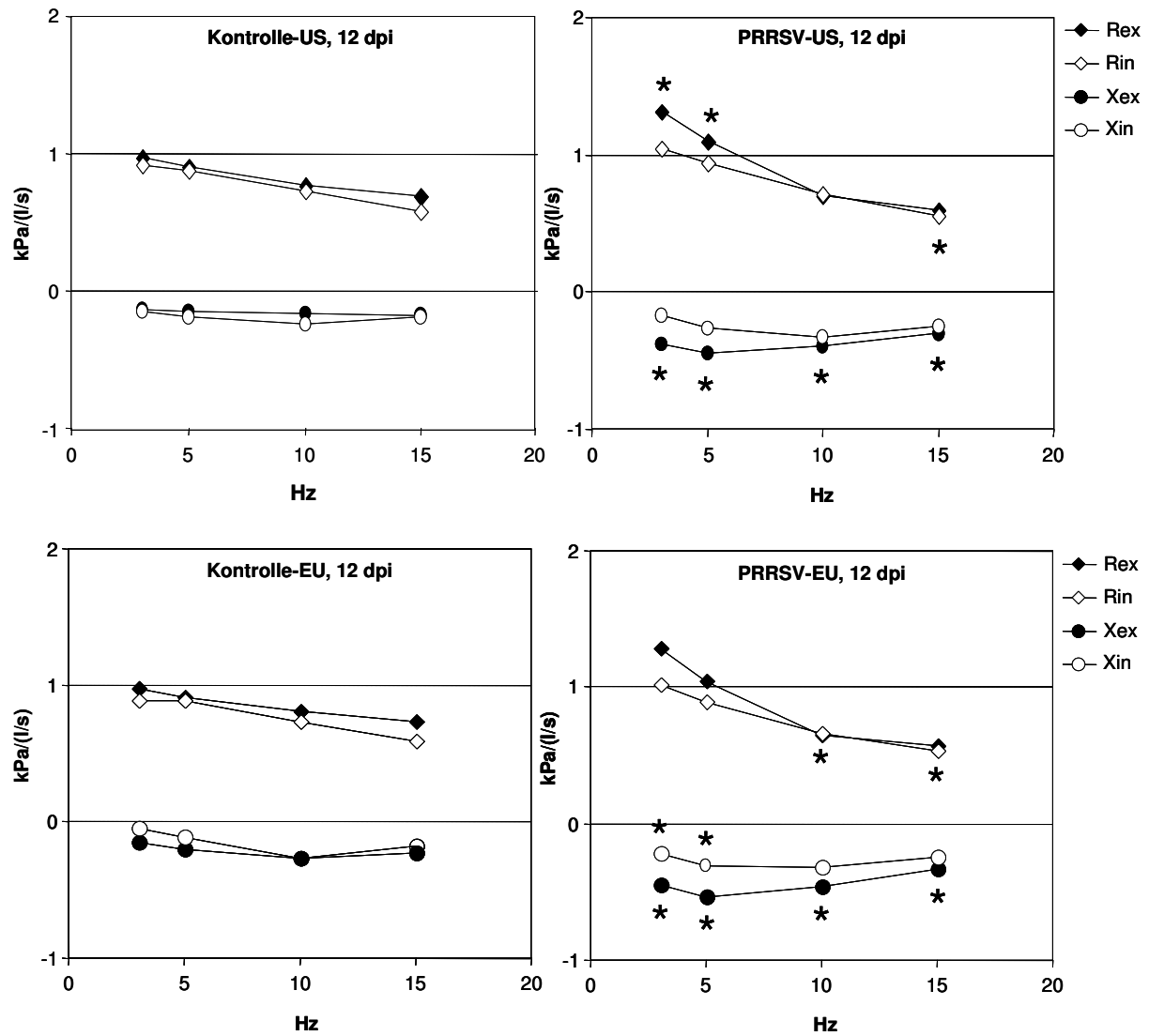


Abb. 23: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance und respiratorischen Reactance bei PRRSV-US infizierten Tieren (oben) und PRRSV-EU infizierten Tieren (unten) mit jeweils dazugehörigen Kontrolltieren 12 dpi

Daten dargestellt als Median; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; numerische Daten und Streuung siehe Tab. A 6 bis Tab. A 13 im Anhang; Rex = expiratorische Resistance, Rin = inspiratorische Resistance, Xex = expiratorische Reactance, Xin = inspiratorische Reactance; * = signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

4.3.2 Beurteilung der ventilatorischen Distribution

Zur Beurteilung von Inhomogenitäten während der Ventilation wurden Parameter der Kohlendioxid-Elimination erfasst, die sich aus der CO₂-Expirationskurve gegen das exhaliierte Volumen ermitteln ließen. Zudem wurde die Kurvengestalt des Kapnogramms beurteilt und die Totraumvolumina berechnet.

4.3.2.1 Beurteilung der Kurvengestalt des Kapnogramms

In Abb. 24 und Abb. 25 sind beispielhaft CO₂-Expirationskurven von Kontrolltieren und PRRSV-infizierten Tieren 7 Tage *ante inoculationem*, 9 dpi und 18 dpi abgebildet.

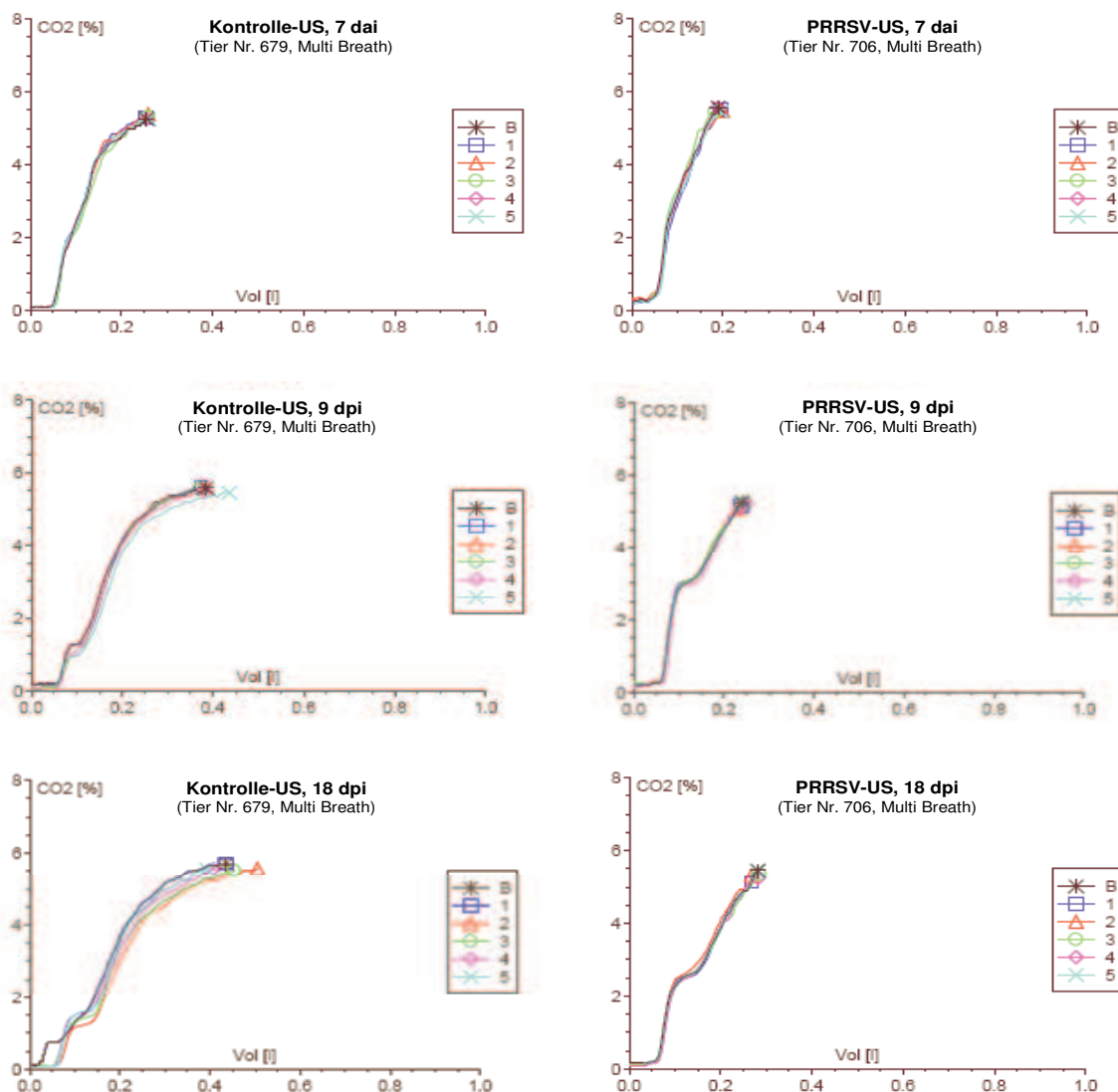


Abb. 24: Vergleichende Darstellung von volumetrischen Kapnogrammen mit jeweils fünf aufeinanderfolgenden Atemzügen bei einem Kontrolltier-US (links) und einem PRRSV-US infiziertes Tier (rechts) 7 Tage *ante inoculationem* (oben), 9 dpi (Mitte) und 18 dpi (unten)

Vol = expiriertes Volumen, 1 bis 5 = fortlaufende Bezeichnung der Kapnogramme, B = „Best“ = repräsentativstes Kapnogramm

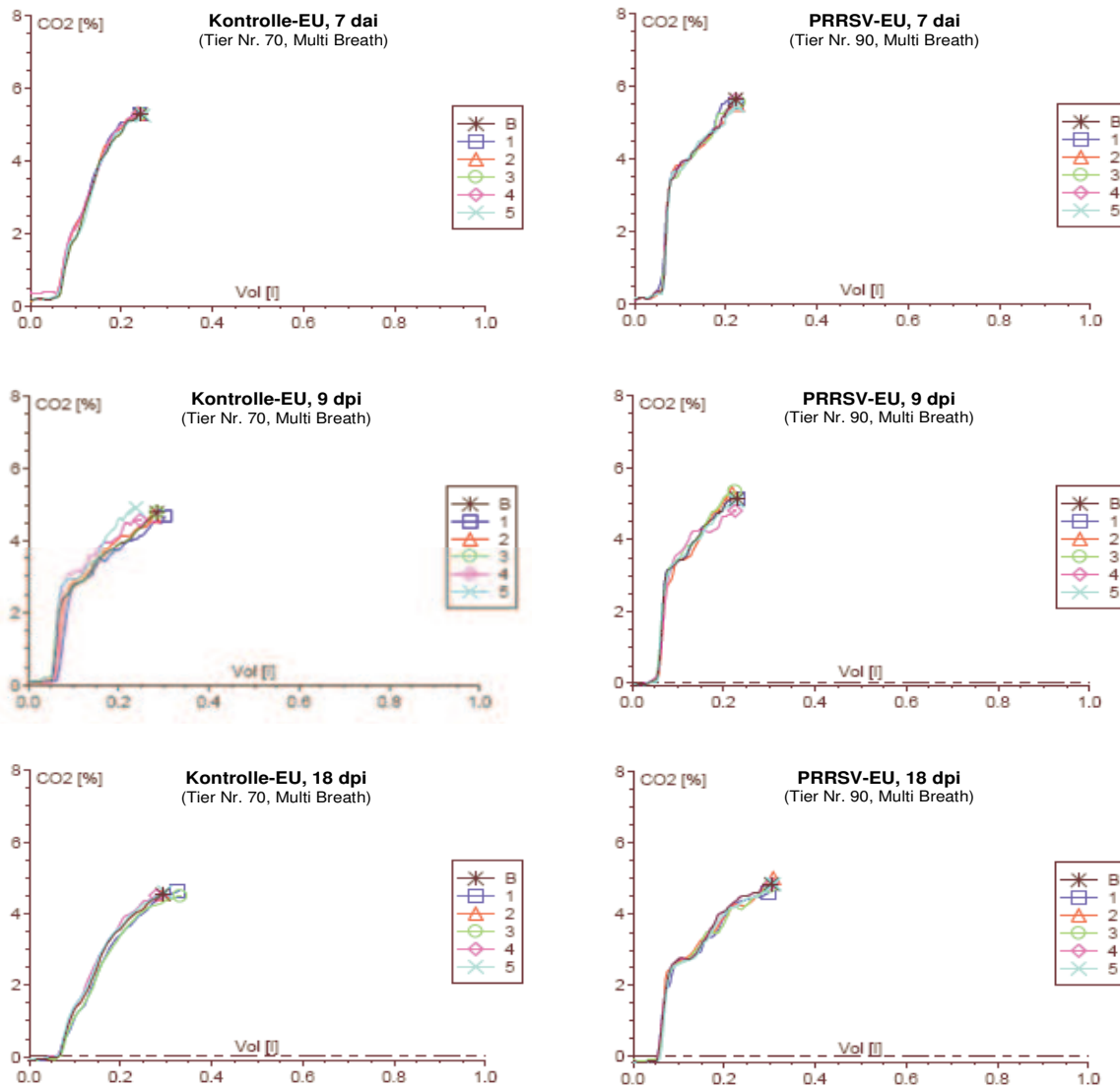


Abb. 25: Vergleichende Darstellung von volumetrischen Kapnogrammen mit jeweils fünf aufeinanderfolgenden Atemzügen bei einem Kontrolltier-EU (links) und einem PRRSV-EU infizierten Tier (rechts) 7 Tage *ante inoculationem* (oben), 9 dpi (Mitte) und 18 dpi (unten)

Vol = expiriertes Volumen, 1 bis 5 = fortlaufende Bezeichnung der Kapnogramme, B = „Best“ = repräsentativstes Kapnogramm

Reduzierung des Mischluftanteils zwischen 25 und 50 % der endtidalen CO₂-Konzentration bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Da der Mischluftanteil zwischen 25 und 50 % der endtidalen CO₂-Konzentration (Vm25-50) vom zuvor inspirierten Atemzugvolumen (VTin) abhängt, wurde der Quotient aus beiden gebildet (Vm25-50/VTin). Der Vm25-50/VTin stieg im Verlauf der Studie bei Kontrolltieren und PRRSV-infizierten Tieren an (Abb. 26). Während des gesamten Versuchszeitraums lag Vm25-50/VTin der PRRSV-infizierten Tiere unter dem der Kontrolltiere. Nach der Infizierung verdeutlichte sich dieser Unterschied. Im Vergleich zu den Kontrolltieren verringerte sich der Vm25-50/VTin *post inoculationem* 4-9 dpi bei PRRSV-US infizierten Tieren bzw. etwas später (9-12 dpi) bei PRRSV-EU infizierten Tieren signifikant. Bei der Gegenüberstellung der

beiden PRRSV-Isolate war der $V_{m25-50}/V_{T_{in}}$ der PRRSV-US infizierten Tiere 18 dpi signifikant geringer als jener der PRRSV-EU infizierten Tiere.

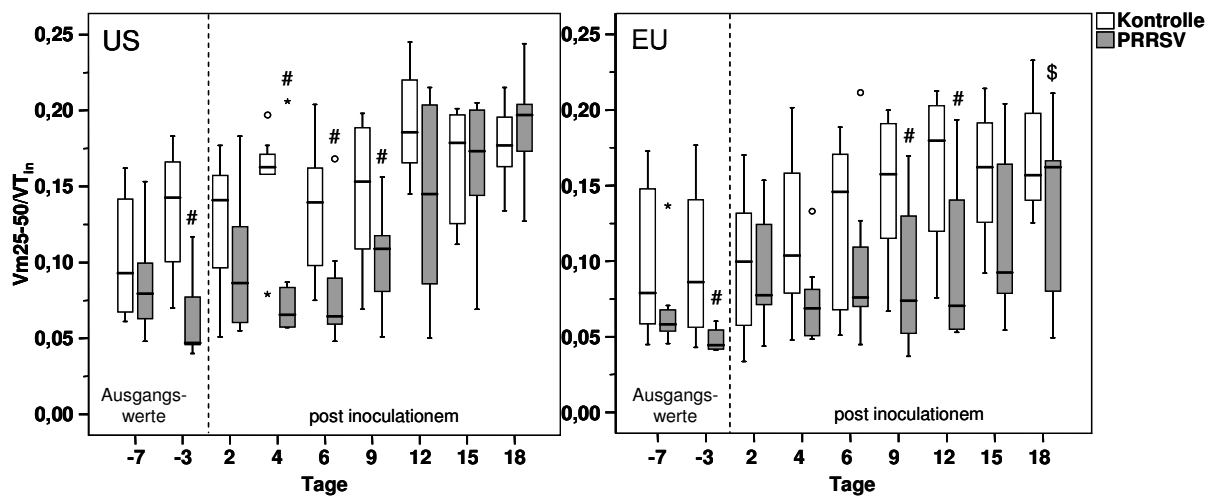


Abb. 26: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Mischluftanteil zwischen 25 und 50 % der endtidalen CO_2 -Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

$V_{m25-50}/V_{T_{in}}$ = Quotient aus dem Mischluftanteil zwischen 25 und 50 % der endtidalen CO_2 -Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Erhöhung des Mischluftanteils zwischen 50 und 75 % der endtidalen CO_2 -Konzentration bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Analog zum V_{m25-50} wurde auch der Mischluftanteil zwischen 50 und 75 % der endtidalen CO_2 -Konzentration (V_{m50-75}) ins Verhältnis zum zuvor inspirierten Atemzugvolumen gesetzt. Der $V_{m50-75}/V_{T_{in}}$ vergrößerte sich bei Tieren, die mit PRRSV infiziert wurden, *post inoculationem* im Vergleich zu Kontrolltieren (Abb. 27). Hierbei war eine signifikante Zunahme des $V_{m50-75}/V_{T_{in}}$ bei PRRSV-US infizierten Tieren bereits ab 4 dpi und etwas später bei PRRSV-EU infizierten Tieren ab 12 dpi bis zum Ende der Studie (18 dpi) zu verzeichnen, so dass der $V_{m50-75}/V_{T_{in}}$ bei beiden Isolaten übereinstimmend 15-18 dpi signifikant erhöht war.

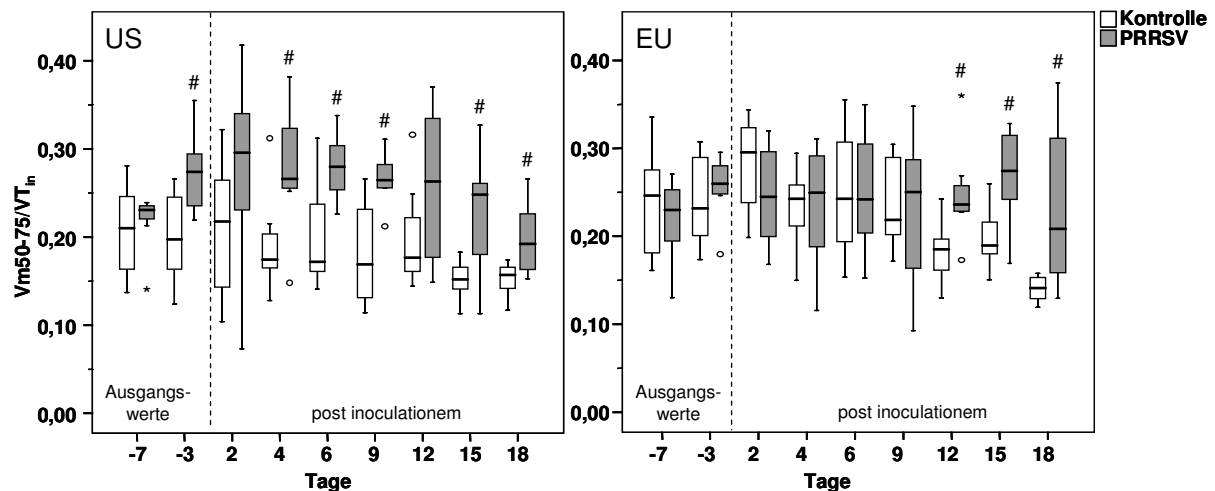


Abb. 27: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Mischluftanteil zwischen 50 und 75 % der endtidalen CO₂-Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

$V_{m50-75}/V_{T_{in}}$ = Quotient aus dem Mischluftanteil zwischen 50 und 75 % der endtidalen CO₂-Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Erhöhung des Anstiegs der Phase II des Kapnogramms bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Im zeitlichen Verlauf der Studie nahm bei allen Gruppen der Anstieg der Phase II des Kapnogramms (dC/dV_2) ab. Im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigten PRRSV-US sowie PRRSV-EU infizierte Tiere *post inoculationem* einen Trend zur Erhöhung von dC/dV_2 ab 4 dpi (Abb. 28). Dieses Steilerwerden der Phase II des Kapnogramms war 4-9 dpi bei PRRSV-US infizierten Tieren allein sowie 15 dpi bei beiden PRRSV-infizierten Gruppen (PRRSV-US und PRRSV-EU) signifikant. Der Anstieg der Phase 2 des Kapnogramms unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Virusisolaten (PRRSV-US und PRRSV-EU).

Erhöhung des Anstiegs der Phase III des Kapnogramms bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Der Anstieg der Phase III des Kapnogramms (dC/dV_3) war bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren ab 9 dpi steiler (Abb. 29). Dieses Steilerwerden von dC/dV_3 war bei PRRSV-US infizierten Tieren 12-15 dpi signifikant. PRRSV-EU infizierte Tiere hingegen zeigten lediglich einen Trend zur Erhöhung von dC/dV_3 9-15 dpi, welcher zu keinem Zeitpunkt statistisch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$ zu sichern war. Bei der vergleichenden Betrachtung der beiden PRRSV-Isolate wurde 12-18 dpi ein stärkerer Anstieg der Phase III des Kapnogramms bei den PRRSV-US infizierten Tieren als bei den PRRSV-EU infizierten Tieren ermittelt.

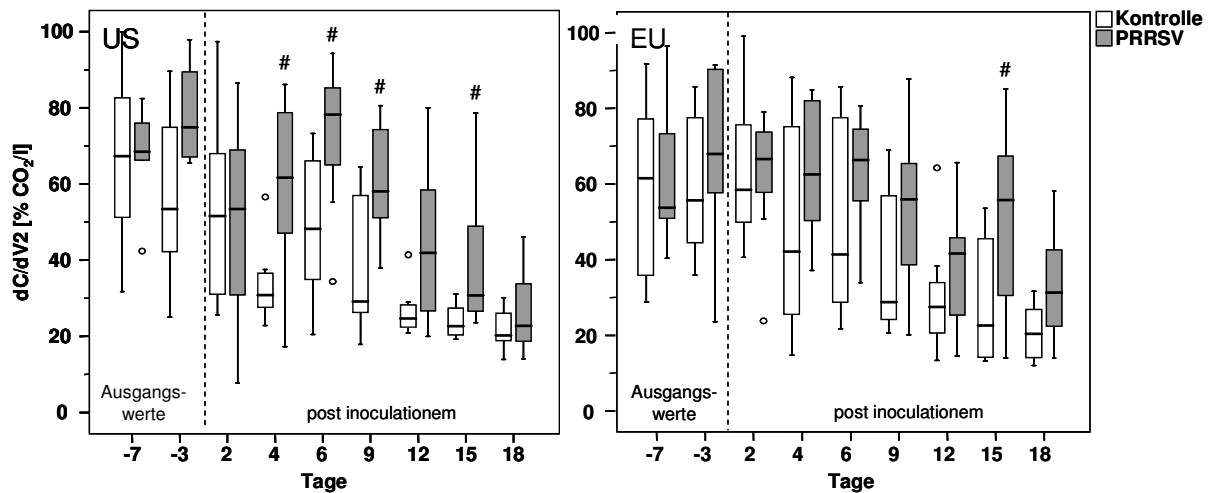


Abb. 28: Vergleichende Darstellung des Anstiegs der Phase II des Kapnogramms bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

dC/dV2 = Anstieg der Phase II des Kapnogramms in % CO₂/l; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

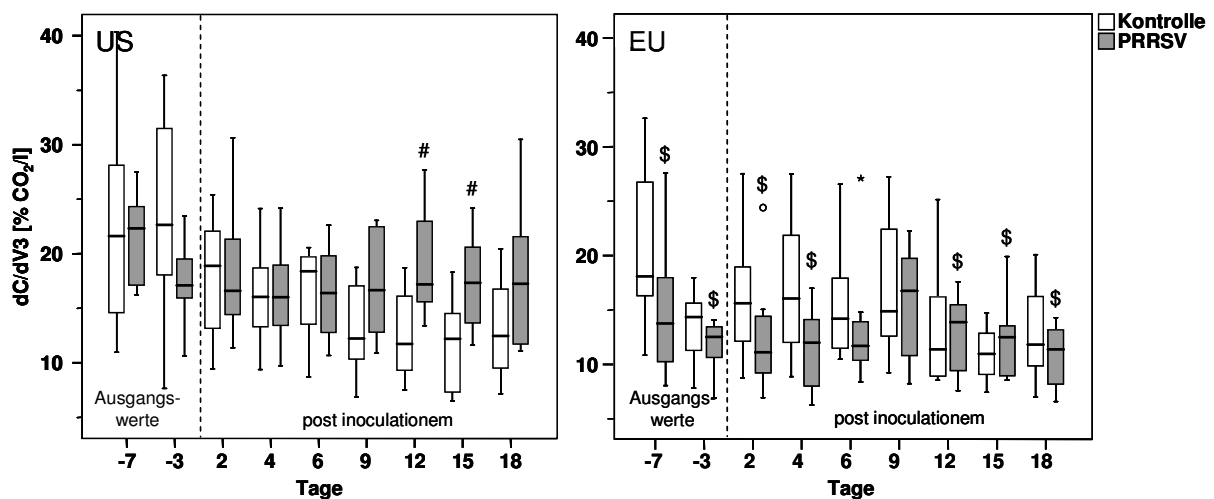


Abb. 29: Vergleichende Darstellung des Anstiegs der Phase III des Kapnogramms bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

dC/dV3 = Anstieg der Phase III des Kapnogramms in % CO₂/l; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

4.3.2.2 Veränderungen von Parametern der Kohlendioxid-Elimination

Verringerung der endtidalen CO₂-Konzentration bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Die mittlere endtidale CO₂-Konzentration bei den Kontrolltieren-US lag während des gesamten Versuchszeitraums über 5,5 % und wies bis zum Ende der Studie einen schwachen Anstieg auf. Bei PRRSV-EU infizierten Tieren und Kontrolltieren-EU betrug die mittlere endtidale CO₂-Konzentration meistens ≤ 5,5 %. Tiere, die mit PRRSV infiziert waren, zeigten niedrigere endtidale CO₂-Konzentrationen als Kontrolltiere. Diese Verringerung war sowohl bei PRRSV-US als auch bei PRRSV-EU infizierten Tieren 2 dpi und 9 dpi signifikant. Darüberhinaus wurde *post inoculationem* bei PRRSV-US infizierten Tieren 4-6 dpi und 12-15 dpi eine signifikante Verringerung der endtidalen CO₂-Konzentration im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet. Beim Vergleich der beiden PRRSV-Isolate wiesen PRRSV-EU infizierte Tiere 12 dpi und 18 dpi eine signifikant niedrigere endtidale CO₂-Konzentration als PRRSV-US infizierte Tiere auf (Abb. 30).

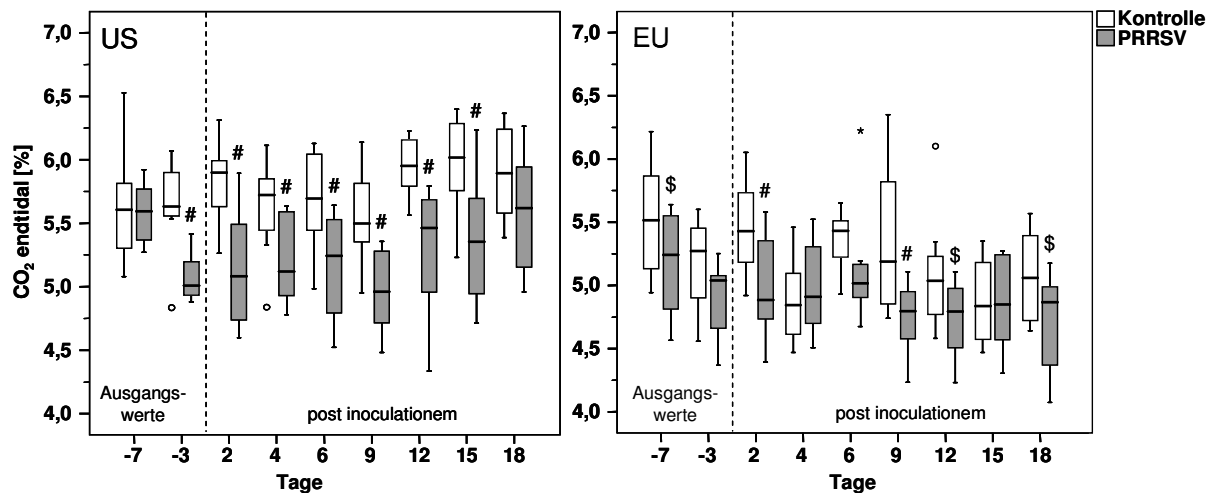


Abb. 30: Vergleichende Darstellung der endtidalen CO₂-Konzentration bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

CO₂ endtidal = endtidale CO₂-Konzentration in %; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Abfall des pro Expiration eliminierten CO₂-Volumen bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Das pro Expiration eliminierte CO₂-Volumen wurde als Absolutwert (CO₂-Volumen), bezogen auf das Körpergewicht (CO₂-Volumen/kg) und bezogen auf die metabolische Körpermasse (CO₂-Volumen/kg^{0,75}), betrachtet und ist in Abb. 31 zusammengefasst. PRRSV-infizierte Tiere wiesen bei allen drei Betrachtungsweisen ein signifikant geringeres eliminiertes CO₂-Volumen pro Expiration auf als Kontrolltiere. Hierbei wurde beim absoluten pro Expiration eliminierten CO₂-Volumen (CO₂-Volumen) bei PRRSV-US infizierten Tieren während des gesamten Untersuchungszeitraums *post inoculationem* ein signifikanter Abfall beobachtet. PRRSV-EU infizierte Tiere hingegen zeigten zwar ebenfalls während des gesamten Untersuchungszeitraums *post inoculationem* einen Trend zur Abnahme des absoluten CO₂-Volumens, welcher allerdings nur 9 dpi statistisch zu sichern war. Relative pro Expiration eliminierte CO₂-Volumina, bezogen auf die Körpermasse (CO₂-Volumen/kg) bzw. auf die metabolische Körpermasse (CO₂-Volumen/kg^{0,75}), waren bei beiden Versuchsgruppen (PRRSV-US und PRRSV-EU) übereinstimmend 9 und 12 dpi signifikant geringer als die der Kontrolltiere. Darüberhinaus waren diese beiden relativen pro Expiration eliminierten CO₂-Volumina bei PRRSV-US infizierten Tieren 4-6 dpi sowie 15-18 dpi gegenüber den Kontrolltieren signifikant verringert. Niedrigste Werte für das pro Expiration eliminierte CO₂-Volumen wurden sowohl bei PRRSV-US infizierten Tieren als auch bei PRRSV-EU infizierten Tieren bei allen drei Betrachtungsweisen im Zeitraum 9-18 dpi ermittelt.

Infizierung mit PRRSV hat keinen Einfluss auf das pro Minute eliminierte CO₂-Volumen

Das pro Minute eliminierte CO₂-Volumen wurde als Absolutwert (CO₂-Volumen/min), bezogen auf die Körpermasse (CO₂-Volumen/kg/min) und bezogen auf die metabolische Körpermasse (CO₂-Volumen/kg^{0,75}/min), betrachtet und ist in Abb. 32 zusammengefasst. Das pro Minute eliminierte CO₂-Volumen erwies sich bei PRRSV-US infizierten Tieren während des gesamten Versuchzeitraums unverändert im Vergleich zu den Kontrolltieren. PRRSV-EU infizierte Tiere zeigten denselben Trend, jedoch war 4 dpi ein signifikanter Anstieg des pro Minute eliminierten CO₂-Volumens (pro kg Körpermasse, pro kg metabolische Körpermasse) zu verzeichnen. Bei der vergleichenden Betrachtung der Isolate wiesen PRRSV-EU infizierte Tiere 15-18 dpi ein signifikant geringeres CO₂-Volumen/kg^{0,75}/min auf als PRRSV-US infizierte Tiere.

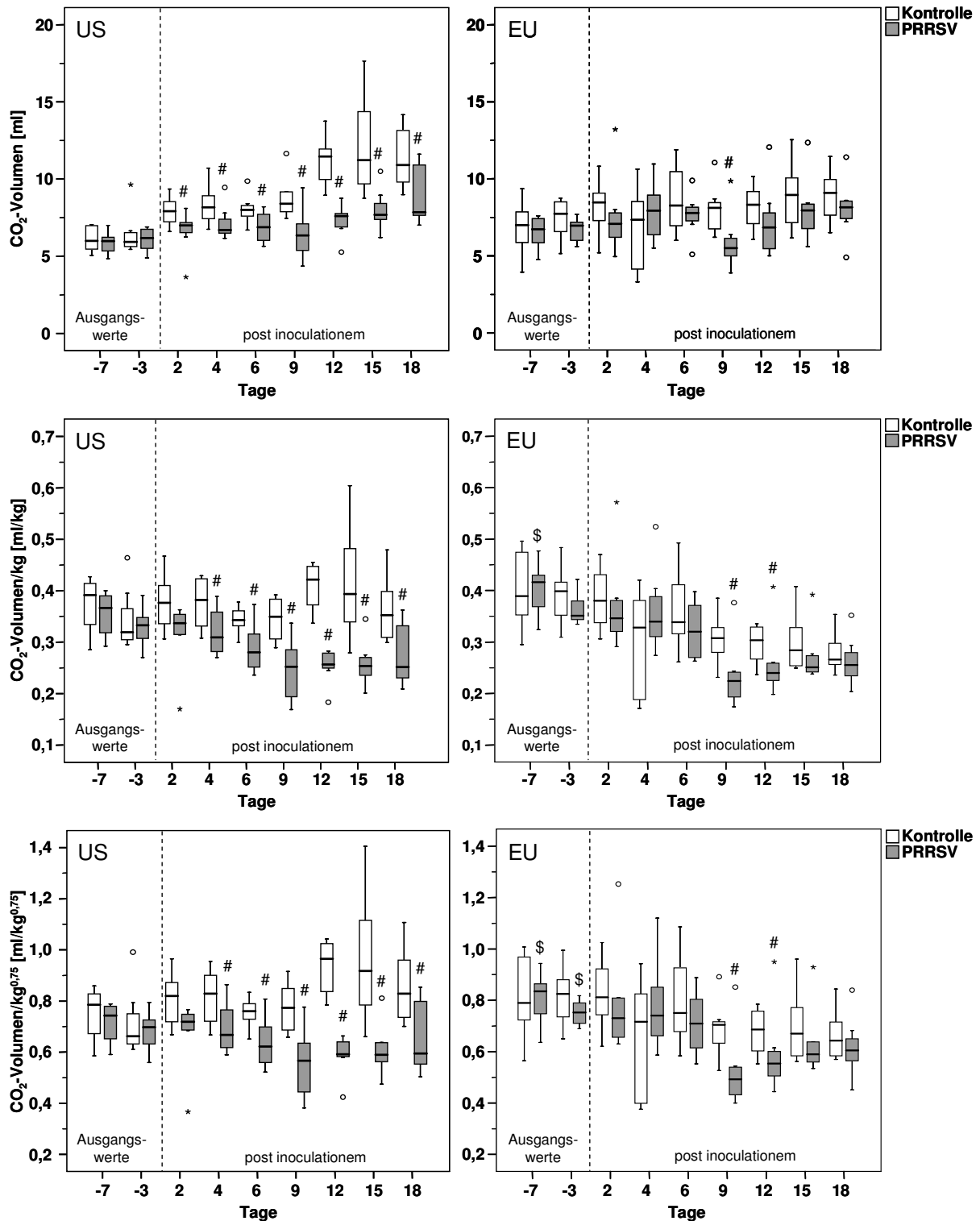


Abb. 31: Vergleichende Darstellung des pro Expiration eliminierten CO₂-Volumens bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

CO₂-Volumen = pro Expiration eliminiertes CO₂-Volumen in ml; CO₂-Volumen/kg = pro Expiration und kg Körpermasse eliminiertes CO₂-Volumen in ml/kg; CO₂ Volumen/kg^{0,75} = pro Expiration und kg Körpermasse eliminiertes CO₂-Volumen in ml/kg^{0,75}; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

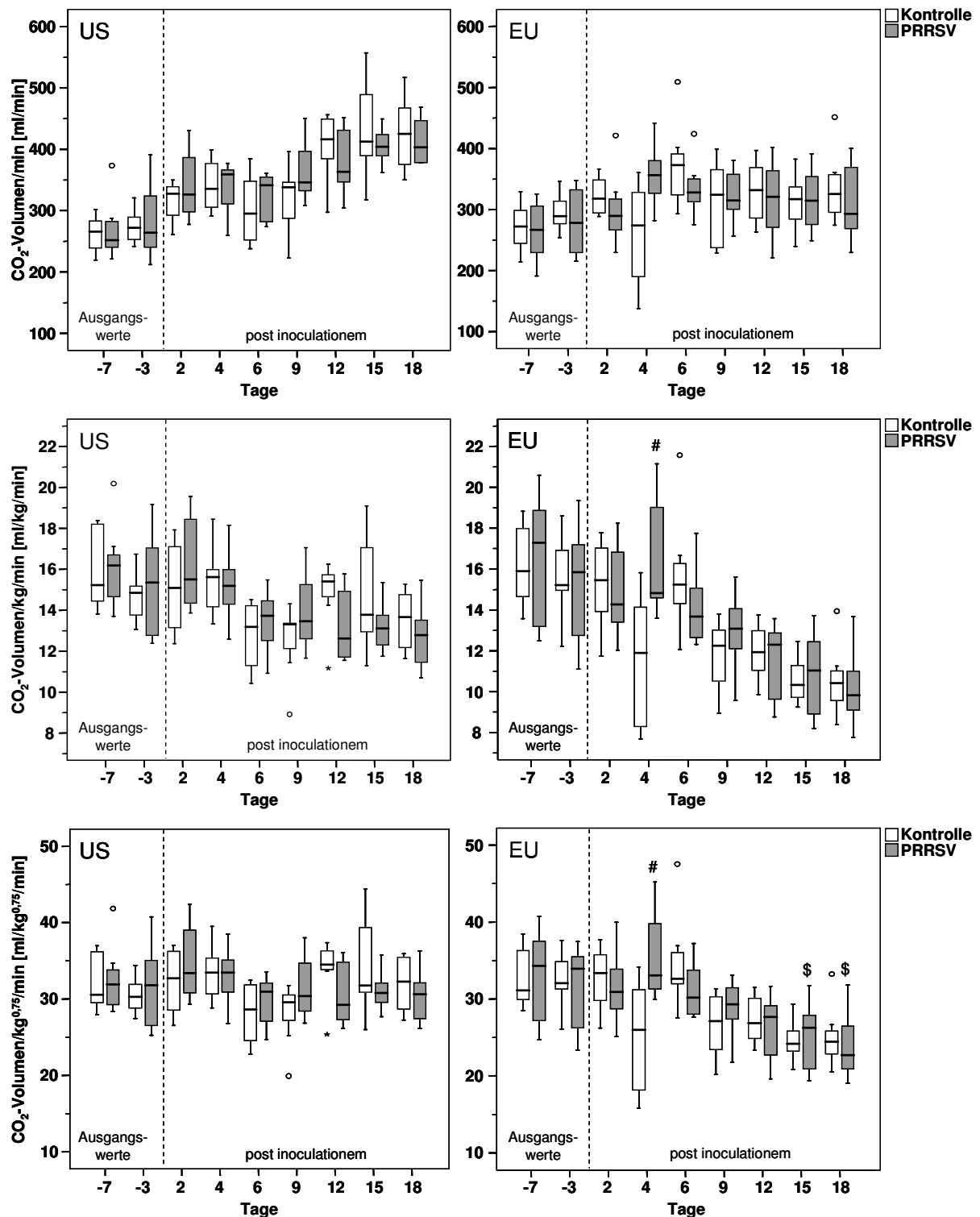


Abb. 32: Vergleichende Darstellung des pro Minute eliminierten CO₂-Volumens bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

CO₂-Volumen/min = pro Minute eliminiertes CO₂-Volumen in ml/min; CO₂-Volumen/kg/min = pro Minute Körpermasse eliminiertes CO₂-Volumen in ml/kg/min; CO₂-Volumen/kg^{0.75}/min = pro Minute und kg metabolische Körpermasse eliminiertes CO₂-Volumen in ml/kg^{0.75}/min; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Abfall des Quotienten aus dem pro Expiration eliminierten CO₂-Volumen und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Der Quotient aus dem pro Expiration eliminierten CO₂-Volumen und dem Atemzugvolumen (CO₂-Volumen/VT) war *post inoculationem* bei PRRSV-infizierten Tieren geringer als bei den dazugehörigen Kontrolltieren (Abb. 33). Dieser Abfall war 9 dpi, welcher der Tag des geringsten CO₂-Volumens/VT in beiden infizierten Gruppen war, sowohl bei PRRSV-US infizierten Tieren als auch bei PRRSV-EU infizierten Tieren signifikant. Zusätzlich wiesen PRRSV-US infizierte Tiere 2 dpi sowie 12-15 dpi einen signifikanten Abfall von CO₂-Volumen/VT auf. Beim Vergleich der Isolate, erwies sich das CO₂-Volumen/VT 18 dpi bei PRRSV-EU infizierten Tieren im Vergleich zu PRRSV-US infizierten Tieren als signifikant geringer.

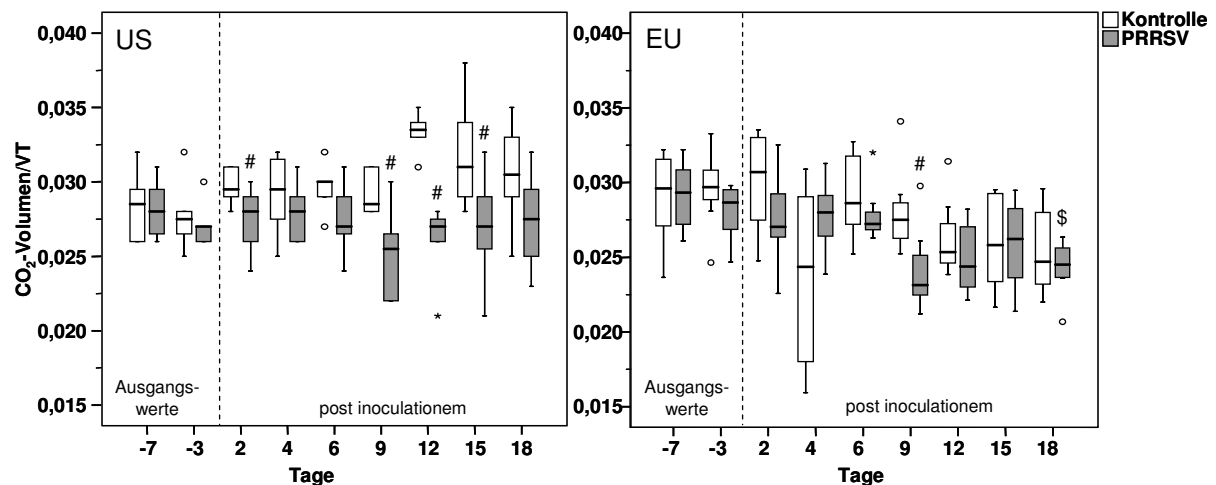


Abb. 33: Vergleichende Darstellung des pro Expiration eliminierten CO₂-Volumens, bezogen auf das Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

CO₂-Volumen/VT = Quotient aus dem pro Expiration eliminierten CO₂-Volumen und dem Atemzugvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

4.3.2.3 Betrachtung der Totraumvolumina

Zur Betrachtung der Totraumvolumina wurden verschiedene Modi zur Totraumberechnung herangezogen und vergleichend betrachtet. Im Speziellen waren dies: a) Totraumvolumen, berechnet nach Bohr (VD Bohr), b) Totraumvolumen, berechnet nach Langley (VD Langley), c) Totraumvolumen, berechnet nach Wolff (VD Wolff), d) Totraumvolumen, berechnet nach Fowler (VD Fowler) und e) Totraumvolumen, berechnet nach der Thresholdmethode (VD Threshold). Alle berechneten Totraumvolumina wurden in das Verhältnis zu dem Atemzugvolumen (VD/VT) gesetzt. Die fünf verschiedenen Ansätze zur Beurteilung der Totraumvolumina lieferten unterschiedliche Ergebnisse, welche graphisch in Abb. A 1 bis Abb. A 5 dargestellt sind und im Folgenden näher erläutert werden:

Anstieg von VD Langley/VT und VD Threshold/VT bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Nach der Infizierung mit PRRSV stiegen die VD/VT-Verhältnisse nach Langley und der Thresholdmethode zu einzelnen Zeitpunkten *post inoculationem* bei den PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren an (Abb. A 1 und Abb. A 2). Der VD Langley/VT wies nur bei PRRSV-EU infizierten Tieren einen signifikanten Anstieg im Vergleich zu den Kontrolltieren 9 dpi auf. Ein Trend zum Anstieg war auch 9-18 dpi bei PRRSV-US infizierten Tieren festzustellen, welcher jedoch nicht statistisch bei $P \leq 0,05$ zu sichern war. Der VD Threshold/VT war bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren zu den meisten Zeitpunkten *post inoculationem* erhöht. Hierbei wurde bei PRRSV-US infizierten Tieren 4 dpi und bei PRRSV-EU infizierten Tieren etwas später, 9-12 dpi, eine signifikante Vergrößerung im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet.

Kein Einfluss einer Infizierung mit PRRSV auf VD Wolff/VT

Die Infizierung mit PRRSV hatte keinen statistisch nachweisbaren Effekt auf das VD/VT Verhältnis nach Wolff (Abb. A 4).

Abfall von VD Bohr/VT und VD Fowler/VT bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Bei der Betrachtung der Quotienten aus den Totraumvolumina nach Bohr und Fowler und dem Atemzugvolumen wurde bei Tieren, die mit PRRSV infiziert waren, im Vergleich zu Kontrolltieren ein Abfall beobachtet. So wurde bei PRRSV-EU infizierten Tieren 4 dpi ein signifikanter Abfall des VD Bohr/VT festgestellt. Diese Beobachtung bestätigte sich nicht bei den PRRSV-US infizierten Tieren. Der VD Fowler/VT war bei PRRSV-US infizierten Tieren 6-18 dpi signifikant geringer als der der Kontrolltiere. Bei PRRSV-EU infizierten Tieren war 12-18 dpi derselbe Trend zu beobachten, welcher jedoch statistisch bei $P \leq 0,05$ nicht gesichert werden konnte (Abb. A 3 und Abb. A 5).

4.3.3 Beurteilung der Diffusion

Der Gastransfer von der Lunge in das Blut, welcher als Diffusion bezeichnet wird, wurde mit Hilfe des Transferfaktors für Kohlenmonoxid (TLCO) beurteilt. Um Einflüsse des Wachstums, des Stoffwechsels und der Sauerstoffaufnahmekapazität des Blutes auszuschließen, wurden die gemessenen Absolutwerte des Transferfaktors für Kohlenmonoxid sowohl auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration korrigiert als auch auf die Körpermasse bzw. die metabolische Körpermasse normiert und vergleichend betrachtet.

Verringerung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Die Mediane des Transferfaktors für Kohlenmonoxid, korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration (TLCO Hb), erhöhten sich in den Kontrollgruppen von 0,43 mmol/min/kPa (7 Tage a.i.) auf 1,34 mmol/min/kPa (15 dpi) (Tab. 17). Bei den PRRSV-US infizierten Tieren variierte der Median von TLCO Hb zwischen 0,44 mmol/min/kPa (7 Tage a.i.) und 1,16 mmol/min/kPa (15 dpi), und bei PRRSV-EU infizierten Tieren lagen die Mediane zwischen 0,84 mmol/min/kPa (7 Tage a.i.) und 1,31 mmol/min/kPa (15 dpi). Ein Anstieg von TLCO Hb innerhalb der Tiergruppe und im Verlauf der Zeit (bei zunehmender Körpermasse der Tiere) wurde in allen Gruppen gleichermaßen festgestellt. Bei der vergleichenden Betrachtung von Kontrolltieren und PRRSV-infizierten Tieren wurde bei beiden infizierten Gruppen (PRRSV-US und PRRSV-EU) ein Trend zur Abnahme 9-12 dpi gegenüber den Kontrolltieren beobachtet. Hierbei war für PRRSV-US infizierte Tiere eine signifikante Verringerung des TLCO Hb 12 dpi im Vergleich zu den Kontrolltieren zu ermitteln.

Tab. 17: Vergleichende Darstellung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid in mmol/min/kPa, korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
-7	0,43 [0,33; 0,95]	0,44 [0,31; 1,11]	1,20 [0,61; 1,55]	0,84 [0,38; 1,37]
-3	0,58 [0,45; 1,69]	0,91 [0,14; 1,45]	0,83 [0,72; 2,10]	0,61 [0,31; 1,27] ↓
2	0,79 [0,56; 2,13]	0,89 [0,36; 1,59]	0,93 [0,54; 1,72]	0,82 [0,56; 1,14]
4	0,91 [0,73; 2,61]	1,83 [0,90; 2,22]	1,04 [0,59; 3,84]	1,40 [0,68; 3,61]
6	0,82 [0,67; 2,13]	1,18 [0,56; 2,29]	0,82 [0,57; 1,17]	0,88 [0,42; 1,27]
9	1,11 [0,78; 1,55]	0,92 [0,53; 1,29]	0,99 [0,49; 1,72]	0,79 [0,48; 1,10]
12	0,98 [0,75; 1,37]	0,89 [0,68; 1,03] ↓	0,91 [0,73; 1,27]	0,95 [0,65; 1,46]
15	1,34 [1,00; 2,22]	1,16 [0,80; 2,02]	1,22 [0,66; 4,46]	0,79 [0,41; 3,35]
18	1,23 [0,97; 3,20]	1,11 [0,77; 1,93]	1,20 [0,91; 1,45]	1,31 [0,72; 3,35]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8, Ausnahme 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrolle-US: n = 5, Kontrolle-EU: n = 7; ↓: signifikanter Abfall bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

Nach Normierung des TLCO Hb auf die Körpermasse und die metabolische Körpermasse wies der TLCO Hb bei den Kontrolltieren eine konstante Größe auf. Der TLCO Hb pro kg Körpermasse (TLCO Hb/kg) und bezogen auf die metabolische Körpermasse (TLCO Hb/kg^{0,75}) verringerten sich bei PRRSV-US infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren. Diese Verringerung war 12 dpi signifikant. Zusätzlich war TLCO Hb/kg 18 dpi signifikant verringert. Bei PRRSV-EU infizierten Tieren zeigten der TLCO Hb/kg und

TLCO Hb/kg^{0,75} ebenfalls einen Trend zur Verringerung, insbesondere 15 dpi, welcher jedoch statistisch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 0,05$ nicht zu sichern war (Abb. 34).

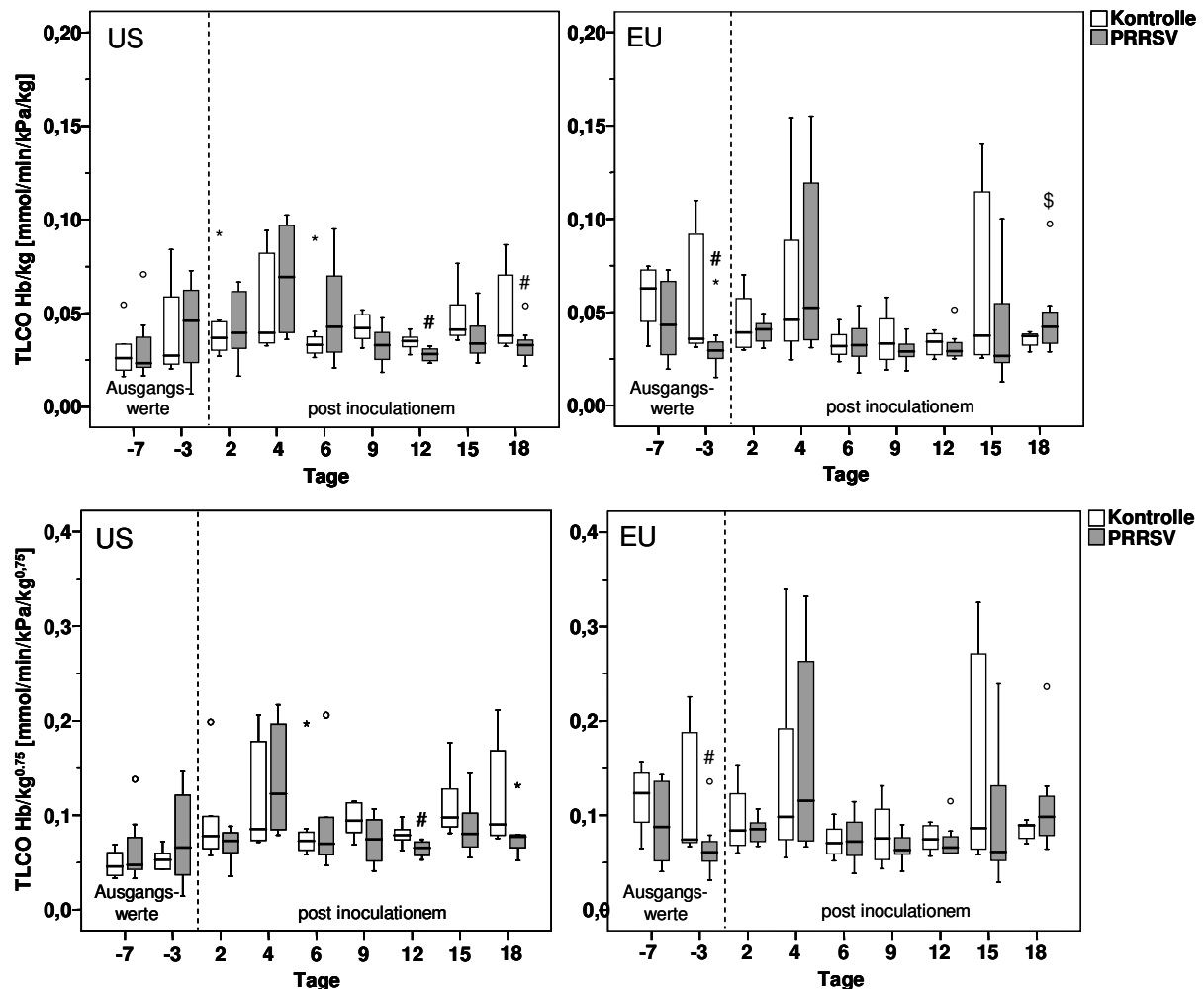


Abb. 34: Vergleichende Darstellung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid (korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration) bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

TLCO Hb/kg = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration) pro kg Körpermasse in mmol/min/kPa/kg; TLCO Hb/kg^{0,75} = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration) bezogen auf die metabolische Körpermasse in mmol/min/kPa/kg^{0,75}; Probenumfang (n) = siehe Legende zu Tab. 17; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

4.3.4 Beurteilung der funktionellen Residualkapazität

Erhöhte funktionelle Residualkapazität bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren

Die funktionelle Residualkapazität (FRC) erhöhte sich in allen Gruppen mit zunehmender Körpermasse. Dabei stiegen die Mediane der Kontrolltiere von 60 ml (7 Tage a.i.) auf 680 ml (18 dpi) an. Bei den PRRSV-US infizierten Tieren war ein Anstieg der FRC (Mediane) von 150 ml (7 Tage a.i) auf 550 ml (15 dpi) zu verzeichnen und PRRSV-EU infizierte Tiere

wiesen Mediane von 190 ml (3 Tage a.i.) bis 640 ml (18 dpi) auf. Die FRC stieg in allen Versuchsgruppen im Laufe der Studie gleichermaßen an (Tab. 18).

Während zu keinem Zeitpunkt eine statistisch signifikanter Unterschied zwischen PRRSV-US infizierten Tieren und den zugehörigen Kontrolltieren zu sichern war, wiesen PRRSV-EU infizierte Tiere 2-4 dpi sowie 9-12 dpi einen Trend zum Anstieg der FRC und FRC/kg auf, welcher 2 dpi signifikant war (Abb. 35).

Tab. 18: Vergleichende Darstellung der funktionellen Residualkapazität in l bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
-7	0,06 [0,02; 0,44]	0,15 [0,04; 0,35]	0,21 [0,15; 0,44]	0,27 [0,07; 0,64]
-3	0,26 [0,05; 0,42]	0,30 [0,01; 0,37]	0,30 [0,16; 0,48]	0,19 [0,03; 0,52]
2	0,34 [0,05; 0,58]	0,37 [0,09; 0,87]	0,33 [0,14; 0,41]	0,43 [0,36; 0,54] ↑
4	0,37 [0,06; 0,57]	0,37 [0,21; 0,77]	0,34 [0,14; 1,15]	0,66 [0,20; 1,47]
6	0,31 [0,19; 0,41]	0,29 [0,03; 0,71]	0,50 [0,18; 0,63]	0,44 [0,04; 0,50]
9	0,34 [0,13; 0,72]	0,37 [0,02; 0,59]	0,34 [0,18; 0,67]	0,58 [0,20; 0,85]
12	0,55 [0,15; 0,74]	0,48 [0,15; 0,60]	0,53 [0,15; 0,64]	0,59 [0,41; 0,75]
15	0,65 [0,27; 0,95]	0,55 [0,27; 0,74]	0,55 [0,24; 2,19]	0,54 [0,17; 0,87]
18	0,63 [0,46; 1,05]	0,51 [0,27; 0,79]	0,68 [0,39; 0,83]	0,64 [0,42; 0,83]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8, Ausnahme: 7 Tage a.i.: PRRSV-US: n = 7, Kontrolle-US: n = 6; ↑: signifikanter Anstieg bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

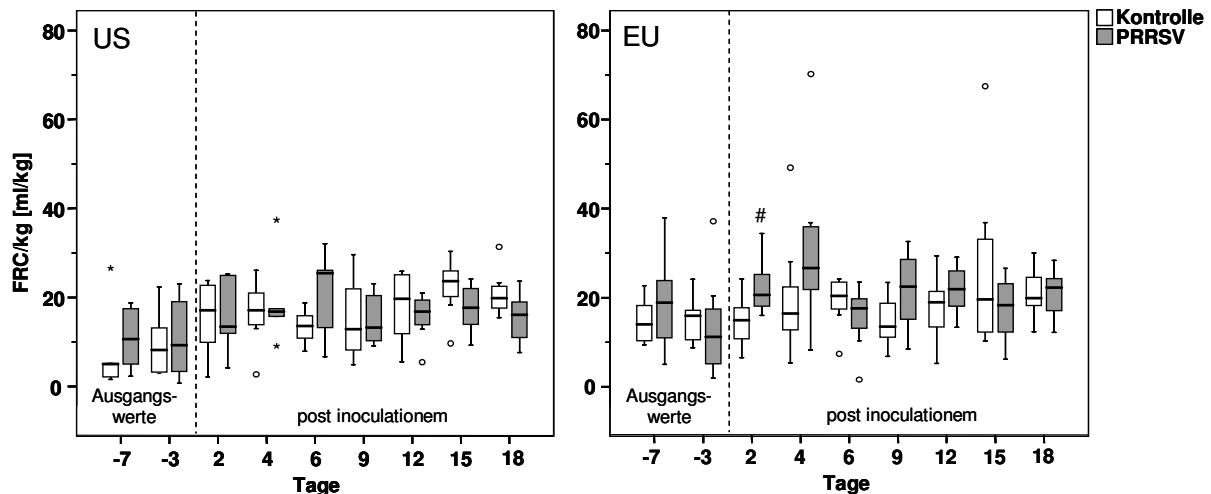


Abb. 35: Vergleichende Darstellung der funktionellen Residualkapazität pro kg Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

FRC/kg = funktionelle Residualkapazität pro kg Körpermasse in ml/kg; Probenumfang (n) = siehe Legende zu Tab. 18; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

4.4 Ergebnisse aus begleitenden mikrobiologischen Untersuchungen

Die Befunde aus begleitenden mikrobiologischen Untersuchungen sind in Tab. 19 und Tab. A 1 bis Tab. A 5 aufgeführt. Bei der Untersuchung auf Erreger, die eine negative Auswirkung auf den Respirationstrakt haben können, wurden folgende Befunde erhoben: Jeweils ein Tier wies Antikörper gegen *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) und *Transmissible Gastroenteritis Coronavirus* (TGEV) auf. Zwei Tiere hatten Antikörper gegen *Swine Influenza Virus* (SIV) und alle Tiere wiesen Antikörper gegen *Porcine Respiratory Coronavirus* (PRCV) auf. Antikörper gegen *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhp) wurden bei Kontrolltieren-EU (10/12) und PRRSV-EU infizierten Tieren (8/12) im Serum nachgewiesen, die beiden Versuchsgruppen Kontrolle-US und PRRSV-US wiesen keine Antikörper gegen Mhp auf. PCV-II Antikörpertiter variierten zwischen $-\log 1,903$ und $-\log 4,16$ (PRRSV-US, Kontrolle-US) bzw. $<1:20$ und $1:320$ (PRRSV-EU, Kontrolle-EU). In der mit Hilfe von Trachealtupfern entnommenen Proben wurden keine Erreger (APP, *Bordetella* spp., *Chlamydia* spp., *Haemophilus* spp.) durch mikrobielle Kultivierung bzw. PCR nachgewiesen. *Bordetella* spp. wurden allerdings in nahezu allen Tieren (23/24) des Untersuchungsabschnitts 2 (Kontrolle-EU, PRRSV-EU) aus Nasentupfern isoliert. Mittels PCR waren *Chlamydia* spp. in Kot- (47/48) und Nasentupfern (29/48) zu detektieren. *Haemophilus parasuis* wurde in einem Kontrolltier-US in Nasentupfern kulturell isoliert. *Mycoplasma hyorhinis* wurde im Untersuchungsabschnitt 2 in Trachealtupfern (10/24) und in Nasentupfern (18/24) mittels Immunfluoreszenz detektiert. Im Untersuchungsabschnitt 1 (Kontrolle-US, PRRSV-US) dagegen verlief der Antigennachweis gegen *Mycoplasma* spp. negativ. In keinem der Versuchstiere konnte *Pasteurella* spp. in Nasentupfern kulturell nachgewiesen werden.

Tab. 19: Vergleichende Darstellung der Anzahl der Tiere, bei denen im Rahmen der begleitenden mikrobiologischen Untersuchungen Erreger bzw. Antikörper nachgewiesen wurden

Erreger	Medium	Methodik	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
APP	Nasentupfer	Kultivierung	0/12	0/12	0/12	0/12
	Serum	ELISA	0/12	0/12	0/12	1/12
<i>Bordetella</i> spp.	Trachealtupfer	Kultivierung	0/12	0/12	0/12	0/12
	Nasentupfer	Kultivierung	0/12	0/12	12/12	11/12
<i>Chlamydia</i> spp.	Trachealtupfer	Kultivierung	0/12	0/12	0/12	0/12
	Nasentupfer	PCR	1/12	4/12	12/12	12/12
<i>Haemophilus parasuis</i>	Kottupfer	PCR	12/12	12/12	11/12	12/12
	Trachealtupfer	PCR	0/12	0/12	0/12	0/12
<i>Mycoplasma</i> spp.	Nasentupfer	Kultivierung	1/12	0/12	0/12	0/12
	Trachealtupfer	Kultivierung	0/12	0/12	0/12	0/12
<i>Pasteurella</i> spp.	Nasentupfer	Immunfluoreszenz	0/12	0/12	12/12 *	6/12 *
	Trachealtupfer	Immunfluoreszenz	0/12	0/12	5/12 *	5/12 *
	Serum	ELISA	0/12	0/12	10/12 #	8/12 #
<i>Salmonella</i> spp.	Nasentupfer	Kultivierung	0/12	0/12	0/12	0/12
	Trachealtupfer	Kultivierung	0/12	0/12	0/12	0/12
PRCV	Serum	ELISA	12/12	12/12	12/12	12/12
SIV	Kottupfer	Kultivierung	11/12	3/12	0/12	3/12
TGEV	Serum	ELISA	0/12	2/12	0/12	0/12
	Serum	ELISA	0/12	0/12	0/12	1/12

Anzahl der Probenahmen (n): Trachealtupfer: n = 1; Nasentupfer und Kottupfer: n = 4 (PRRSV-US), n = 6 (PRRSV-EU); Serum: n = 2

APP = *Actinobacillus pleuropneumoniae*, PRCV = *Porcine Respiratory Coronavirus*, SIV = *Swine Influenza Virus*, TGEV = *Transmissible Gastroenteritis Coronavirus*.

* *Mycoplasma hyorhinis*; # *Mycoplasma hyopneumoniae*

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals ein respiratorisches Infektionsmodell, welches a) die pulmonalen Dysfunktionen nach Infektion mit PRRSV charakterisiert und b) den Einfluss des Isolates auf den Schweregrad und die Ausprägung der pulmonalen Dysfunktionen beschreibt, etabliert. Dadurch konnten pathophysiologische Mechanismen in der Lunge nach einer Infektion mit PRRSV beleuchtet werden. Zusätzlich wurden weiterführende methodische und biologische Erkenntnisse zu lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen am Schwein gewonnen.

5.1 Beurteilung des Infektionsmodells

5.1.1 Verwendete Isolate

In dieser Studie wurden sowohl ein Isolat vom Genotyp I (europäisch), Subtyp I, als auch ein Isolat vom Genotyp II (nordamerikanisch) verwendet. Das Isolat VR2332 (Genotyp II) ist in der Literatur gut charakterisiert (Rossow et al., 1994; Opriessnig et al., 2002; Nielsen et al., 2003), wohingegen für das Feldisolat 205817 (Genotyp I, Subtyp I) in der aktuellen Literatur noch keine Daten vorhanden sind.

In Abhängigkeit von der Verabreichungsform wird im Schrifttum eine infektiöse Dosis₅₀ (ID₅₀), also die Dosis die zu einer Infektion von 50 % der infizierten Tiere führt, von 5,3 log₁₀ TCID₅₀ (oral) bzw. von 4,0 log₁₀ TCID₅₀ (intranasal) angegeben (Hermann et al., 2005). Es konnte daher davon ausgegangen werden, dass die in unserem Versuchsvorhaben verwendeten Infektionsdosen von 6,41 log₁₀ TCID₅₀ (PRRSV-US) bzw. 5,35 log₁₀ TCID₅₀ (PRRSV-EU) für eine Infektion mit PRRSV ausreichend waren. Diese Hypothese wurde sowohl durch eine Serokonversion als auch durch die Ausbildung einer Virämie bestätigt. Weiterhin waren beide Isolate in der Lage, mit der verwendeten Infektionsdosis strukturell-morphologische, funktionelle und klinische Veränderungen des Respirationstrakts sowie unspezifische klinische Symptome hervorzurufen. Auf die genauen Veränderungen wird an späterer Stelle der Diskussion eingegangen (Kapitel 5.2 und Kapitel 5.3).

5.1.2 Ablauf der experimentellen Infizierung

Eine experimentelle Infizierung in bereits publizierten Infektionsmodellen mit PRRSV wurde in den meisten Fällen mittels intranasaler Applikation des Virus durchgeführt (Christianson et al., 1992; Halbur et al., 1995a; Cho et al., 2006). Es sind aber auch intramuskuläre (Yoon et al., 1999; Benson et al., 2000), intrauterine (Christianson et al., 1993), vaginale (Gradil et al., 1996), intratracheale (Van Gucht et al., 2003) und orale Inokulationen

(van der Linden et al., 2003; Hermann et al., 2005) sowie Kombinationen aus diesen Applikationsarten, wie z. B. Kombination aus intranasaler und intramuskulärer Infizierung (Ramírez et al., 2006) beschrieben. Die in diesem Versuchsvorhaben verwendete Kombination aus intramuskulärer (systemischer) und intranasaler (lokaler) Applikation des Virus führte zu einer Infektion der Tiere und bestätigte sich als ein geeignetes Verfahren für die Infizierung mit PRRSV. Sie kann daher für weiterführende Untersuchungen empfohlen werden.

5.1.3 Bestätigung der Infektion

In diesem Versuchsvorhaben wurde die Infektion mit PRRSV mittels bereits etablierter Nachweisverfahren für einen Erregernachweis im Blut (qPCR) und in der Lunge (IHC) sowie einem Antikörpernachweis im Blut (ELISA) bestätigt.

5.1.3.1 Antigennachweis

Antigennachweis im Blut

Mittels PCR wurden die maximale Viruskonzentrationen bei PRRSV-US infizierten Tieren 10 dpi und bei PRRSV-EU infizierten Tieren 7 dpi, also etwas früher, ermittelt. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Arbeitsgruppe Johnson et al. (2004) überein, welche maximale PRRSV-Konzentrationen im Blut (gemessen mit PCR) zwischen 7-15 dpi beobachtete.

PRRSV-EU infizierte Tiere zeigten einen schnelleren und steileren Anstieg, aber auch schnelleren Abfall der PRRSV-Konzentrationen im Blut als PRRSV-US infizierte Tiere. Bei der Beurteilung dieses Ergebnisses wurden die unterschiedlichen Infektionsdosen, das Alter der Tiere, die Virulenz des Isolates und die intraindividuelle Variabilität der Tiere in Betracht gezogen.

(A) Unterschiede der PRRSV-Konzentration im Blut *post inoculationem* konnten nicht auf die unterschiedlichen Infektionsdosen zurückgeführt werden. Dies war dadurch begründet, dass 1. den PRRSV-EU infizierten Tieren eine geringere Infektionsdosis des Virus verabreicht wurde als den PRRSV-US infizierten Tieren und daher bei einem gegebenen Einfluss der Infektionsdosis eine stärkere Virämie zu erwarten gewesen wäre und 2. in einer Studie (Loving et al., 2008) ein Einfluss der Infektionsdosis auf die PRRSV-Konzentration im Blut ausgeschlossen wurde.

- (B) Weiterhin ist eine Abhängigkeit der PRRSV-Konzentration im Blut durch das Alter der Tiere beschrieben (Cho et al., 2006). Ein Einfluss des Alters war in dieser Studie ausgeschlossen, da die Versuchsgruppen aus Tieren gleichen Alters bestanden.
- (C) Auch die Virulenz des Virus hat einen Einfluss auf die PRRSV-Konzentration im Blut (Cho et al., 2006). Das PRRSV-US-Isolat VR2332 wurde von Johnson et al. (2004) als mäßig virulentes Isolat eingestuft. Über die Virulenz des PRRSV-EU-Isolats 205817 sind in der Literatur noch keine Daten verfügbar. Nach Betrachtung der eigenen Ergebnisse (Infektionskinetik, klinisches Bild) ließ sich dieses Virus als etwas virulenter als das PRRSV-US Isolat einstufen. Allerdings ist bei dieser Einstufung zu beachten, dass in dieser Studie unvorhersehbar Effekte einer Mischinfektion aufgezeichnet wurden (Kapitel 5.1.4). So kann die signifikant höhere Viruskonzentration 7 dpi bei PRRSV-EU infizierten Tieren im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren ihren Ursprung auch in der Co-Infektion mit Mhp haben, da für dieses Co-Infektionsmodell höhere Viruskonzentrationen als bei alleiniger PRRSV-Infektion beschrieben sind (Cho et al., 2006).
- (D) Ferner musste bei dem Verlauf der Antigenkonzentration im Blut die individuelle Variabilität des Einzeltiers berücksichtigt werden. So wurde z. B. bereits 21 dpi bei einem PRRSV-EU infizierten Tier keine PRRSV-RNA mehr im Blut nachgewiesen, wohingegen die anderen sieben Tiere der selben Versuchsgruppe immer noch eine Viruskonzentration von im Mittel 6,4 log GE/ml aufwiesen.

Zusammenfassend wurde die höhere Viruskonzentration im Blut bei PRRSV-EU infizierten Tieren auf eine höhere Virulenz dieses Isolates und die individuelle Variabilität des Einzeltieres zurückgeführt. Der Einfluss der Co-Infektion mit Mhp war im Rahmen dieser Studie nicht abzuschätzen, muss aber als weitere mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Antigennachweis im Lungengewebe

Die Immunhistochemie wurde als Nachweisverfahren verwendet, um zu evaluieren, ob PRRSV das Zielorgan – die Lunge – erreicht hatte. Bei PRRSV-US infizierten Tieren konnte dies bestätigt werden. Im Gegensatz dazu war bei PRRSV-EU infizierten Tieren kein PRRSV-Antigen in der Lunge vorhanden. Als mögliche Ursachen kamen eine verringerte Affinität von PRRSV-EU zu Lungenmakrophagen und eine inhomogene Verteilung des Erregers im Lungengewebe in Betracht. Eine Affinität des Antikörpers zu dem PRRSV-EU Antigen war gewährleistet, da die Positivkontrolle positiv war.

Dass PRRSV-EU keine Affinität zu Lungenmakrophagen aufzeigte und deswegen nicht in der Lunge lokalisiert war, ist sehr unwahrscheinlich. Aus der Literatur ist bekannt, dass es nicht ungewöhnlich ist, dass Tiere mit subakuter PRRSV-Infektion, trotz pathologischer Veränderungen, negativ in der IHC sein können (Thacker et al., 1999). Diese Tatsache diene als Erklärung für die Abwesenheit von immunhistochemisch positiven Zellen in den Lungen der PRRSV-EU infizierten Tieren.

Die Annahme, dass es sich um ein falsch negatives Ergebnis handelte, wird durch die Tatsache unterstützt, dass eine Korrelation zwischen der PRRSV-Konzentration im Serum und im Lungengewebe existiert (Doeschl-Wilson et al., 2009). Das heißt, bei Tieren, die eine höhere PRRSV-Konzentration im Blut haben, ist es sehr wahrscheinlich, dass sie auch eine höhere PRRSV-Konzentration in anderen Geweben (im Speziellen der Lunge) aufweisen die *in vivo* schwer bzw. nicht beprobar sind. Da die PRRSV-EU infizierten Tiere zeitweise sogar signifikant erhöhte PRRSV-Konzentrationen im Blut im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren aufwies wäre ein Vorhandensein von IHC positiven Zellen in der Lunge zu erwarten gewesen.

Als weiterer Erklärungsansatz für die Abwesenheit der immunhistochemisch positiven Zellen bei PRRSV-EU infizierten Tieren wäre eine inhomogene Verteilung des Erregers im Lungengewebe denkbar. Es könnte demnach bei der Probenentnahme passieren, dass Regionen des Lungengewebes beprobt wurden, in denen das Virus nicht vorhanden war. Diese Möglichkeit ist nicht auszuschließen, aber es ist sehr unwahrscheinlich, dass sie für alle Tiere gleichermaßen zutrifft.

Für die Bestätigung der Lokalisation von PRRSV in der Lunge sind noch weitere Untersuchungsverfahren, wie z. B. PCR von Lungengewebeproben und die Untersuchung von bronchoalveolärer Spülflüssigkeit (broncho alveolar lavage fluid, BALF), bekannt (Thacker et al., 1999; Beyer et al., 2000; Thanawongnuwech et al., 2004; Große Beilage et al., 2007; Palzer et al., 2007; Doeschl-Wilson et al., 2009). Die Gewinnung von BALF konnte in diesem Versuchsvorhaben nicht erfolgen. *Ex vivo* war sie mit der Fixationsmethode der Lunge (*in toto* im Brustkorb durch intratracheale Instillation von Formalin) nicht kompatibel. Eine broncho-alveoläre Spülung *in vivo* hätte die zu charakterisierende Lungenfunktion beeinträchtigt. Eine nachträgliche Untersuchung des Lungengewebes mittels PCR, um die Hypothese, dass es sich um einen falsch negativen Befund handelte zu bestätigen, war leider nicht mehr möglich.

Abschließend betrachtet, ist der negative immunhistochemische Befund bei den PRRSV-EU infizierten Tieren als falsch negativ zu beurteilen, ohne dass die exakte Ursache hierfür ermittelt werden konnte.

5.1.3.2 Serokonversion

Zur Bestätigung der Serokonversion wurde ein Antikörpernachweis mittels ELISA durchgeführt. Für das in diesem Versuchsvorhaben verwendete kommerzielle ELISA-Kit wurde eine s/p-Ratio (sample to positive ratio) von $\geq 0,4$ als positiv angesehen. Mit diesem Cut-off waren erste Antikörper gegen PRRSV zwischen 10-14 dpi festzustellen. Dies ist in Übereinstimmung mit dem im internationalen Schrifttum angegebenen Zeitraum des Auftretens der ersten Antikörper nach experimenteller PRRSV-Infektion (Yoon et al., 1995; Opriessnig et al., 2002; Johnson et al., 2004; Batista et al., 2004; Opriessnig et al., 2008).

In diesem Versuchsvorhaben wiesen Tiere, die mit PRRSV-EU infiziert waren, eine höhere Antikörperkonzentration als PRRSV-US infizierte Tiere auf. Für die Erklärung wurden Unterschiede in der Infektionsdosis, der Viruslast und der Virulenz der Isolate herangezogen:

- (A) Die initiale Infektionsdosis war bei PRRSV-EU infizierten Tieren geringer als die der PRRSV-US infizierten Tieren. Die Infektionsdosis hat nach anderen Studien (Johnson et al., 2004; Loving et al., 2008) keinen Einfluss auf die s/p-Ratio und auf die Antikörperkonzentration und konnte somit als Ursache eliminiert werden.
- (B) Wie oben bereits erörtert, wiesen die PRRSV-EU infizierten Tiere anfänglich eine signifikant höhere Viruslast im Blut auf als PRRSV-US infizierte Tiere. Von Johnson et al. (2004) wurde eine hochsignifikante Korrelation zwischen Viruslast im Blutserum und Antikörpertiter ermittelt. Somit konnte diese höhere Viruslast als Erklärung der höheren Antikörperkonzentration fungieren.
- (B) Eine weitere mögliche Ursache der höheren Antikörperkonzentration kann eine höhere Virulenz des PRRSV-Isolates 205817 (PRRSV-EU), verglichen mit VR2332 (PRRSV-US) darstellen, da bei virulenten Isolaten die Antikörperkonzentration schneller und stärker ansteigt als bei weniger virulenten bzw. attenuierten Isolaten (Johnson et al., 2004).

Die höhere Antikörperkonzentration bei den PRRSV-EU infizierten Tieren war folglich auf eine höhere Virulenz des Isolates und eine höhere Viruslast im Blut *post inoculationem* zurückzuführen.

5.1.4 Einfluss möglicher Co-Infektionen

Bei mikrobiologischen Untersuchungen auf weitere Pathogene, die zu Erkrankungen des Atmungstraktes führen können (APP, *Bordetella* spp., *Chlamydia* spp., *Haemophilus* spp., *Mycoplasma* spp., *Pasteurella* spp., PCV II, PRCV, SIV, TGEV), wurden keine gravierenden Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen innerhalb der Untersuchungsabschnitte 1 (PRRSV-US und Kontrolle-US) und 2 (PRRSV-EU und Kontrolle-EU) ermittelt.

In Nasen- und Kottupfern mittels PCR detektierte ***Chlamydia* spp.** wurden im Rahmen dieser Studie nicht weiter klassifiziert. In Übereinstimmung mit Reinhold et al. (2010) war die prophylaktische fünftägige antibiotische Versorgung der Tiere mit Enrofloxacin nicht in der Lage, die offenbar spontan erworbenen *Chlamydia* spp. zu eliminieren. Die pathologische Rolle von *Chlamydia* spp. ist für Schweine noch nicht endgültig definiert. Da sie ubiquitär in Schweinherden vorkommen und nur selten über chlamydienassoziierte Krankheitssymptome berichtet wird, werden sie derzeit meist als Kommensalen angesehen. Im Hinblick auf die Auswirkungen spontan erworbener Infektionen mit *Chlamydia* spp. auf die Lungenfunktion von klinisch gesunden Schweinen liegen in der Literatur bereits Daten vor, die belegen, dass eine spontane Besiedlung der Lunge mit *Chlamydia* spp. (im Speziellen *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydophila pecorum*) keinen Einfluss auf Kenngrößen der Lungenfunktion, insbesondere Atmungsfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, respiratorische Resistance und respiratorische Reactance haben (Reinhold et al., 2005). Die chlamydienpositiven Tiere entwickelten keine klinischen Symptome. Lediglich die Rektaltemperatur war bei ihnen signifikant gegenüber den Kontrolltieren erhöht, allerdings lag sie noch im physiologischen Normbereich (Reinhold et al., 2005). Im Gegensatz dazu zeigten experimentell mit *Chlamydia suis* (*C. suis*) infizierte Schweine pathologisch erhöhte Rektaltemperaturen und entwickelten bereits 1 dpi eine klinisch manifeste Erkrankung des Respirationstrakts, welche durch eine erhöhte Atmungsfrequenz, schwere Dyspnoe und Nasenausfluss charakterisiert war (Sachse et al., 2004; Reinhold et al., 2005). Die pulmonalen Dysfunktionen nach experimenteller aerogener Belastung mit *C. suis* manifestierten sich in einer Beeinträchtigung der Ventilation mit Veränderungen des Atmungsmusters und der Strömungswiderstände sowie einem eingeschränkten Übertritt von Sauerstoff von der Lunge ins Blut (Reinhold et al., 2005; Reinhold et al., 2008). Bei der Übertragung der Befunde auf das im Rahmen dieser Studie etablierte PRRSV-Infektionsmodell musste jedoch beachtet werden, dass die oben genannten Befunde aus einer experimentellen Infektion mit einer hohen Infektionsdosis stammen. Zu Interaktionen zwischen PRRSV und *Chlamydia* spp. sind in der Literatur keine Daten verfügbar. Dass keine *Chlamydia* spp. in den Trachealtupfern mittels PCR detektiert wurden, führte zu der

Annahme, dass lediglich die oberen Atemwege mit *Chlamydia* spp. besiedelt waren. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass der Befund keine Relevanz für das weitere Versuchsgeschehen hatte.

PCV II und **PRCV** kommen ubiquitär in Schweinebeständen vor. Infektionen mit PRCV und PCV II führen ebenso wie Infektionen mit PRRSV zu einer interstitiellen Pneumonie. Allerdings sind zu beiden Erregern keine Daten in der Literatur über die Auswirkungen auf die Lungenfunktion bekannt. Interaktionen der beiden Erreger mit PRRSV sind beschrieben (Van Reeth et al., 1996; Rovira et al., 2002). Bei beiden Erregern ließ der positive Antikörpernachweis nicht automatisch auf eine Infektion mit diesen Erregern schließen, da es sich bei jungen Schweinen auch um maternale Antikörper handeln könnte. Für PCV II konnte eine Infektion nahezu ausgeschlossen werden, da im Falle einer Infektion weitaus höhere Antikörpertiter zu erwarten wären als in diesem Versuchsvorhaben beobachtet wurden (Fachinger et al., 2008).

Zusätzlich wurde im Untersuchungsabschnitt 2 eine nasale Besiedlung mit *Bordetella* spp. beobachtet. Diese schien jedoch lokal auf den oberen Atmungstrakt begrenzt gewesen zu sein, da durch Trachealtupfer keine *Bordetella* spp. nachgewiesen werden konnten. Somit konnte davon ausgegangen werden, dass dieser Befund keine Auswirkung auf das Tiermodell hatte.

Ein für das Versuchsgeschehen relevanter Befund war die retrospektiv festgestellte Co-Infektion mit **Mhp** im Untersuchungsabschnitt 2. Mhp ist der Erreger im Komplex der „Enzootischen Pneumonie“ der Schweine. Mögliche Ursachen für die Co-Infektion mit Mhp lagen entweder bei einer bereits aus dem Herkunftsbestand mitgebrachten Infektion mit Mhp, obwohl dieser SPF-Qualität hatte und als frei von Mhp deklariert war, oder bei einer nachträglichen Inokulation mit Mhp während der Infizierung. Zweiteres war unwahrscheinlich, da auch die Kontrolltiere, welche lediglich die physiologische Kochsalzlösung erhielten, Antikörpertiter gegen Mhp aufwiesen. Um eine Kontamination des PRRSV-Inokulums abzuklären, wurde dieses nachträglich mittels indirekter Immunfluoreszenz und DNA-Mikroarraytest auf Mhp untersucht. Hierbei wurde kein Hinweis auf eine Kontamination mit Mhp gefunden. Jedoch war das Inokulum mit *Mycoplasma orale* kontaminiert. Für diesen Erreger sind bislang keine Daten über mögliche Auswirkungen auf den Atmungstrakt des Schweines verfügbar. Die Vermutung, dass die Tiere bereits zum Zeitpunkt der Einnistung mit Mhp infiziert waren, konnte durch die serologische Untersuchung 11 Tage *ante inoculationem* untermauert werden, da hier 13/24 Tiere einen positiven und 4/24 Tiere einen fraglichen Antikörpertiter gegen *Mycoplasma* spp. aufwiesen. Allerdings ließ sich in diesem

Alter der Tiere nicht verifizieren, ob diese Antikörper maternale Antikörper darstellten oder eine Folge einer Auseinandersetzung der Tiere mit einer Mhp-Infektion waren, da maternale Antikörper, je nach initialer Dosis, zwischen 30 und 62 Tagen *post natum* detektiert werden können (Morris et al., 1994). Die Befunde nach pathohistologischen Untersuchungen deuteten jedoch auf eine Infektion mit Mhp hin (persönliche Mitteilung, Prof. Dr. E. Liebler-Tenorio, FLI, Jena). Die fünftägige antibiotische Versorgung mit Enrofloxacin, die im Rahmen des Einstellungsmonitorings erfolgte, konnte erstaunlicherweise die Infektion mit Mhp nicht beenden, obwohl dieser Wirkstoff in der Dosierung von 2,5 mg/kg KM eine mycoplasmacide Wirkung haben sollte (Hannan et al., 1997). Dies wurde auf die, inzwischen in der Literatur beschriebenen, Resistenzen von Mhp gegen Enrofloxacin zurückgeführt (Vicca et al., 2004).

Einflüsse von Mhp auf die Lungenfunktion wurden bereits von Intraraksa et al. (1984) erhoben. Dabei wurden ein signifikanter Anstieg des Atemzugvolumens und eine erhöhte Atmungsfrequenz ermittelt. Ferner wurde ein Abfall der C_{dyn} und eine verringerte Sauerstoffaufnahme beobachtet (Intraraksa et al., 1984).

Bislang wurde die Interaktion zwischen PRRSV und Mhp in mehreren Co-Infektionsmodellen untersucht (Van Alstine et al., 1996; Thacker et al., 1999; Thanawongnuwech et al., 2001; Thanawongnuwech et al., 2004; Escobar et al., 2004; Cho et al., 2006). Die Arbeitsgruppen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnten Van Alstine et al. (1996) keine stärkere klinische Symptomatik einer dualen Infektion mit PRRSV und Mhp beobachten. Die Arbeitsgruppe von Thacker et al. (1999) hingegen legte dar, dass eine Co-Infektion mit Mhp zu einer länger andauernden und schwerwiegenderen Pneumonie führt. Dieses Ergebnis wurde in nachfolgenden Studien reproduziert (Thacker et al., 2000; Thanawongnuwech et al., 2001; Thanawongnuwech et al., 2004; Escobar et al., 2004; Cho et al., 2006). Bei einer Mischinfektion addieren sich die beiden Pathogene. Bei einer initialen Infektion mit Mhp (vergleichbar zu diesem Versuchsvorhaben) ist Mhp fähig, durch Stimulierung der Lymphozyten- und Makrophagenteilung eine vermehrte Anzahl von Wirtszellen für das PRRSV bereitzustellen (Thacker et al., 1999). Zudem führt eine Mhp-Infektion zu einer Verklumpung der Zilien mit anschließender Ziliostase und Deziliation des Flimmerepithels der luftleitenden Atemwege (Debey & Ross, 1994), welches zu einer geringeren unspezifischen Abwehr des Respirationstrakts (verursacht durch verringerte mukoziliäre Clearance) für weitere Pathogene führte und somit zu einem Wegbereiter der anschließenden PRRSV-Infektion werden konnte. Weiterhin musste eine mögliche immunsupprimierende Wirkung von PRRSV (Drew, 2000) betrachtet werden, welche verantwortlich für ein Aufblühen einer bestehenden Mhp-Infektion sein konnte. Pulmonale

Dysfunktionen nach einer dualen Infektion mit PRRSV und Mhp wurden bislang noch nicht charakterisiert.

Der sporadische Nachweis von **Salmonella spp.** im Kot von Einzeltieren beider Untersuchungsabschnitte konnte vernachlässigt werden, da die Tiere keine Anzeichen einer klinischen Salmonelleninfektion zeigten und daher keine Beeinträchtigung des Tiermodells zu erwarten war.

FAZIT ZUR BEURTEILUNG DES INFKTIONSMODELLS:

- Sowohl die Kombination von intranasaler und intramuskulärer Infizierung in den gewählten Dosen ($6,41 \log_{10} \text{TCID}_{50}$ bzw. $5,35 \log_{10} \text{TCID}_{50}$) als auch die beiden PRRSV-Isolate führen zu einer Infektion mit PRRSV, welche durch eine Serokonversion, eine Virämie und die Ausbildung von klinischen Symptomen gekennzeichnet war. Es gelang, ein respiratorisches Infektionsmodell zu etablieren, welches für weitere Studien zu empfehlen ist.
- Dem PRRSV-EU Isolat wird aufgrund der Infektionskinetik eine stärkere Virulenz als dem PRRSV-US Isolat zugeschrieben.
- Die klinischen Symptome und Veränderungen der Lungenfunktion bei PRRSV-US infizierten Tieren können aufgrund pathologischer Veränderungen und begleitender mikrobiologischer Untersuchungen dem Virusisolat PRRSV VR2332 zugeordnet werden. In Untersuchungsabschnitt 2 muss bei der Interpretation der Ergebnisse von eventuellen Interaktionen (potenzierende, synergistische, keine, reduzierende) zwischen PRRSV und Mhp ausgegangen werden.

5.2 Klinisches Bild der experimentell induzierten PRRSV-Infektionen

Im Rahmen dieses Versuchsvorhabens wurden klinische Symptome bis 21 dpi erfasst. Das klinische Bild konnte analog zu dem von Beyer et al. (2002) beschriebenen zweiphasigen Infektionsverlauf der akuten Infektion mit PRRSV in eine frühe akute Phase und eine späte akute Phase eingeteilt werden. In der ersten Woche *post inoculationem* zeigten die infizierten Tiere erste milde klinische Symptome, welche mit einem Anstieg der Atmungsfrequenz und der Körpertemperatur einhergingen. Ebenso entwickelten erste Tiere Husten, Nasenausfluss und Dyspnoe. In diesem Zeitraum (frühe akute Infektion) fanden offenbar die von Beyer et al. (2000) beschriebenen ersten Auseinandersetzungen mit dem Virus, die Virusreplikation mit Infektion der Makrophagen und der lymphatischen Organe statt. Dieser frühen akuten Infektion schloss sich zu Beginn der zweiten Woche *post inoculationem* bis

zum Ende der Studie eine späte akute Infektion an, in der die infizierten Tiere manifeste respiratorische Symptome ausbildeten. So entwickelten die infizierten Tiere in diesem Zeitraum die höchsten Atmungsfrequenzen, die höchsten Körpertemperaturen und zeigten ausgeprägten Husten, Nasen- und Augenausfluss sowie Dyspnoe. Pathophysiologisch waren die beobachteten klinischen Symptome während der späten akuten Infektion vermutlich auf den Eintritt des Virus in den Respirationstrakt durch eine von Beyer et al. (2002) beobachtete Infektion der Alveolarmakrophagen und den von Done (2002) beschriebenen Verlust der respiratorischen Zilien in diesem Zeitraum zurückzuführen.

Allgemeine klinische Symptome

Übereinstimmend zu anderen Studien (Rossow et al., 1995; Opriessnig et al., 2002; Chang et al., 2002), entwickelten die PRRSV-infizierten Tiere bereits in der Auswertungsperiode 1-3 dpi erste Symptome einer Erkrankung des Respirationstrakts, welche durch Dyspnoe, Nasen- und Augenausfluss wie auch Husten gekennzeichnet waren. Im Gegensatz zu anderen Studien (Halbur et al., 1996b; Cho et al., 2006) zeigten die PRRSV-infizierten Tiere in diesem Versuchsvorhaben Husten. Das Vorkommen von Husten bei einer PRRSV-Infektion wird im internationalen Schrifttum kontrovers diskutiert. Er wird in der Regel als Begleitsymptom durch Co-Infektionen mit z. B. PCV II und Mhp angesehen (Thacker et al., 1999; Thacker & Thanawongnuwech, 2002). Jedoch ist zu beachten, dass auch PRRSV-infizierte Tiere in anderen Studien Husten entwickelten (Beyer et al., 2000; Kukushkin et al., 2008; Jung et al., 2009; Ladinig et al., 2009). Durch den gleichen mikrobiologischen Status der Kontrolltiere-US zu PRRSV-US bzw. Kontrolltiere-EU zu PRRSV-EU und der Abwesenheit von Husten bei 23/24 Kontrolltieren wurde der Husten in dieser Studie auf die PRRSV-Infektion zurückgeführt. In der pathohistologischen Untersuchung wurden keine Hinweise auf Tracheitis, Bronchiolitis oder Mukus in den Atemwegen gefunden. Aufgrund dieser Befunde wird der Husten als eine Antwort des Atmungstrakts auf die durch eine PRRSV-Infektion hervorgerufenen Bronchospasmen (Kapitel 5.3.3) interpretiert.

Körpermasse

Die in der Literatur beschriebene verringerte Körpermassenzunahme nach Infektion mit PRRSV (Rovira et al., 2002; Johnson et al., 2004; Escobar et al., 2004; Doeschl-Wilson et al., 2009; Jung et al., 2009) konnte in dieser Studie nicht nachvollzogen werden. PRRSV-infizierte Tiere zeigten zwar einen verringerten Appetit, aber keine signifikante geringere Zunahme der Körpermasse im Vergleich zu den Kontrolltieren. Allerdings wurde andeutungsweise bei PRRSV-EU infizierten Tieren einen Trend zur Retardation der Körpermassenzunahme festgestellt. Eine Verringerung der Körpermassenzubildung nach Infektion mit PRRSV soll zum größten Teil durch eine verringerte Futteraufnahme verursacht werden

(Escobar et al., 2004). Weiterhin wird ein Anstieg von proinflammatorischen Cytokinen (Interleukin (IL) 1 β , IL-6) als Ursache für einen Abnahme der Körpermasse nach Infektion mit PRRSV verantwortlich gemacht, da diese Cytokine einen negativen Effekt auf die Körpermassezunahme, z. B. durch Verminderung des Appetits, haben (Johnson, 1997; Escobar et al., 2004). Ebenfalls führt eine Infektion mit PRRSV zu einem Anstieg der Expression von Myostatin, einem negativen Regulator der Muskelmassezubildung, welche voraussichtlich durch die proinflammatorischen Cytokine aktiviert wird (Escobar et al., 2004).

Mit diesem theoretischen Hintergrund liegt es nahe, dass eine signifikante Verringerung der Körpermassenzunahme nachweisbar gewesen wäre, wenn die Studiendauer einen längeren Zeitraum umfasst hätte.

Körpertemperatur

Die Körpertemperaturen der Kontrolltiere betragen während des gesamten Versuchszeitraums $\leq 39,6$ °C und lagen somit in dem von Plonait (2004) für Absetzferkel angegebenen Normalbereich von $39,3 \pm 0,3$ °C. Im Gegensatz dazu waren die Körpertemperaturen der PRRSV-US und PRRSV-EU infizierten Tiere *post inoculationem* erhöht. Die höchsten Körpertemperaturen waren im Zeitraum 7-9 dpi mit Maxima bis 41,1 °C zu beobachten. In der Literatur sind je nach Isolat geringgradig erhöhte Körpertemperaturen (Halbur et al., 1995a; Cho et al., 2006) bis hin zu 42 °C (Fichtner, 1993; Cho et al., 2006; Jung et al., 2009) genannt. Für das nordamerikanische PRRSV-Isolat VR2332 waren bislang in der Literatur keine erhöhten Körpertemperaturen beschrieben (Rossow et al. 1995; Opriessnig et al., 2002). Allerdings entwickelten die von uns mit PRRSV-US infizierten Tiere bereits im Zeitraum 1-3 dpi eine signifikante Erhöhung der Körpertemperatur, welche bis 15 dpi anhielt. Diese Fieberkurve bei PRRSV-US infizierten Tieren hatte einen biphasischen Charakter mit Höhepunkten 1-3 dpi sowie 13-15 dpi. Ähnliche Beobachtungen wurden für die PRRSV-Isolate ISU 12, I10, VR2385 und Cobbelsdorfer gemacht (Beyer et al., 2000; Opriessnig et al., 2008; Doeschl-Wilson et al., 2009). Dieser biphasische Verlauf der Körpertemperatur spiegelte ebenfalls den zweiphasigen Infektionsverlauf wider, das heißt eine frühe akute Infektion, welche bis Beginn der zweiten Woche *post inoculationem* dauert, und die sich anschließende späte akute Infektion (Beyer et al., 2000). Aber auch die Ausbildung einer monophasischen Fieberkurve, wie sie bei den von uns mit PRRSV-EU infizierten Tieren zu beobachten war, ist in der Literatur beschrieben (Pol et al., 1997; Halbur et al., 1995a). Allerdings ist nicht auszuschließen, dass es infolge der retrospektiv bekannt gewordenen Co-Infektion mit Mhp möglich war, dass es zu einer Überlagerung der Effekte der PRRSV-Infektion und der Mhp-Infektion gekommen sein könnte. Hypothetisch ist anzunehmen, dass es aufgrund der Infektionskinetik von PRRSV ebenfalls zu einer biphasischen Fieberkurve

gekommen wäre, aber der erste Abfall der Körpertemperatur durch die Infektion mit Mhp minimiert wurde.

Erhöhte Körpertemperaturen können durch eine Erhöhung des Sollwertes der Körpertemperatur im hypothalamischen Wärmezentrum entstehen, aber auch bei unverändertem Sollwert der Körpertemperatur. Im Falle einer Sollwerterhöhung der Körpertemperatur spricht man von Fieber. Pathophysiologisch wird die Erhöhung des Sollwerts der Körpertemperatur durch eine Reihe von Cytokinen (z. B. IL-1, IL-6 und Tumornekrosefaktoren [TNF]), welche über die Cyclooxygenase zu der Bildung von Prostaglandin (PG) E₂ führen, bewerkstelligt. Diese endogenen Pyrogene werden durch Bakterien und deren Toxine, immunologische und entzündliche Erkrankungen freigesetzt. Nach einer Infektion mit PRRSV werden proinflammatorische Cytokine, wie z. B. IL-1 und IL-6 und TNF- α exprimiert (Van Gucht et al., 2004), welche als Pyrogene gewirkt und über diesen Mechanismus zu einer Sollwerterhöhung der Körpertemperatur geführt haben können.

Von Fieber im klassischen Sinn war die Hyperthermie abzugrenzen. Bei einer Hyperthermie entsteht – im Gegensatz zum Fieber – die erhöhte Körpertemperatur nicht durch eine hypothalamische Sollwerterhöhung der Körpertemperatur. So kann sich eine erhöhte Körpertemperatur auch durch warme Umgebungsbedingungen und/oder einer fehlende Möglichkeit der Wärmeabgabe ausbilden. Diese Erklärung für die erhöhten Körpertemperaturen der PRRSV-infizierten Tiere wurde ausgeschlossen, da die Kontrolltiere und die PRRSV-infizierten Tiere unter gleichen raumklimatischen Bedingungen gehalten wurden. Auch genetisch bedingte Effekte der Kalziumhomöostase in der Skelettmuskulatur (sprich maligne Hyperthermie) als Ursache für die erhöhten Körpertemperaturen der PRRSV-infizierten Tiere erschienen höchst unwahrscheinlich.

Abschließend betrachtet, ist die erhöhte Körpertemperatur auf eine Auseinandersetzung des Organismus mit dem Erreger PRRSV zurückzuführen und wird als Fieber interpretiert.

Ruheatemungsfrequenz

Die Ruheatemungsfrequenz der Kontrolltiere lag während des gesamten Versuchszeitraums im Median im physiologischen Bereich, welcher für abgesetzte Ferkel mit Atemungsfrequenzen von 26 ± 5 Atemzügen pro Minute angegeben wird (Plonait, 2004). Bei PRRSV-EU infizierten Tieren war die Ruheatemungsfrequenz bereits *ante inoculationem* signifikant höher als bei den Kontrolltieren, lag aber noch im physiologischen Bereich. Eine Ursache für diese erhöhte Ruheatemungsfrequenz *ante inoculationem* konnte nicht ermittelt werden, zumal sich beide Gruppen differentialdiagnostisch nicht voneinander unterschieden und unter gleichen Bedingungen gehalten wurden.

Wie bei einer Atemwegserkrankung zu erwarten, stiegen die Ruheatemungsfrequenzen der PRRSV-infizierten Tiere nach der Infizierung an. Erhöhte Atemungsfrequenzen können durch Thermoregulation, vermehrten Sauerstoffbedarf des Organismus, verstärkte Kohlendioxidabgabe (Hyperventilation), Einschränkungen in der Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes und durch Störungen der Atemungsmechanik hervorgerufen werden. Neben den direkt im Atemungstrakt lokalisierten Faktoren, welche im nachfolgenden Kapitel (5.3) genauer erläutert werden, waren an der Erhöhung der Atemungsfrequenz auch kompensatorische Mechanismen infolge der erhöhten Körpertemperatur beteiligt. Infolge des Anstiegs der Körpertemperatur erhöhte sich die Stoffwechselrate und damit die Bildung von CO₂, welches abgeatmet werden musste.

Neben den respiratorischen Funktionen hat der Atemungsapparat weitere Aufgaben. So hat das respiratorische System die Möglichkeit, regulierend in den Wärmehaushalt des Organismus über Konvektion und Evaporation einzugreifen. Hierbei kann durch eine Steigerung der Atemungsfrequenz, eine Verringerung des Atemzugvolumens und eine Erhöhung des Totraumvolumens Wärme über Konvektion abgegeben werden. Eine Evaporation (Verdunstung) kann kutan durch Schwitzen bewerkstelligt werden und/oder respiratorisch durch Erhöhung der Atemungsfrequenz mit daraus resultierender vermehrter Flüssigkeitsabgabe über die Atemwege erreicht werden. Diese kompensatorischen Mechanismen zur Thermoregulation spiegelten sich ebenfalls in der erhöhten Ruheatemungsfrequenz der PRRSV infizierten Tiere wider. Allerdings war hierbei zu beachten, dass die Mechanismen zur Wärmeabgabe nur bei Hyperthermie und bei abnehmendem Fieber, also nach Sollwertverstellung der Körpertemperatur auf den Normalwert, eintraten. Eine Thermoregulation aufgrund von hohen Umgebungsbedingungen wurde ausgeschlossen, da die Tiere aller Versuchsgruppen unter gleichen Umgebungsbedingungen gehalten wurden.

Des Weiteren hätte eine erhöhte Atemungsfrequenz theoretisch durch Aufregung der Tiere bedingt sein können. Da die Tiere aller Versuchsgruppen jedoch identischen Einflussfaktoren aus der Umgebung ausgesetzt waren, konnte dies nicht ursächlich für die erhöhte Ruheatemungsfrequenz der infizierten Tiere gegenüber den Kontrolltieren sein. Auch Schmerz als Ursache für die erhöhten Atemungsfrequenzen wurde ausgeschlossen, da die Versuchstiere keine Schmerzzeichen zeigten.

Insgesamt ist also einzuschätzen, dass die erhöhte Ruheatemungsfrequenz der PRRSV infizierten Tiere in erster Linie eine Folge der Erkrankung des Respirationstrakts und einer Kompensation der erhöhten Körpertemperaturen war.

FAZIT ZUM KLINISCHEN BILD DER EXPERIMENTELL INDUZIERTEN PRRSV-INFEKTIONEN:

- *Die beiden PRRSV-Isolate verursachten eine Erkrankung des Atmungstrakts, welche klinisch sichtbar durch die Ausbildung von Dyspnoe, Nasen- und Augenausfluss, Husten und erhöhten Atmungsfrequenz gekennzeichnet war und von Fieber begleitet wurde.*
- *Dem klinischen Bild nach Infektion mit PRRSV konnte ein zweiphasiges Geschehen zugeordnet werden. Während der initialen Infektion entwickelten die Tiere eine erhöhte Körpertemperatur und erste milde klinische Symptome am Respirationstrakt. Nach Infektion der Alveolarmakrophagen und dem Zilienverlust waren eine zweite Fieberzacke und deutlichere respiratorische Symptome zu verzeichnen.*
- *Der in der Literatur kontrovers diskutierte Husten stellte sich als eine pathophysiologische Komponente der PRRSV-Infektion heraus, die wahrscheinlich mit dem Auftreten von Bronchospasmen/Bronchokonstriktionen assoziiert ist (Kapitel 5.3.3).*
- *Eine Verringerung der Körpermassezubildung konnte aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums von 21 dpi nicht beobachtet werden.*

5.3 Pulmonale Dysfunktionen nach einer PRRSV-Infektion

5.3.1 Atmungsmuster

Das Atmungsmuster nach Infektion mit PRRSV war durch eine hochfrequente Atmung und flache Atemzüge gekennzeichnet.

In Analogie zu den im Tierraum gezählten Ruheatmungsfrequenzen (Kapitel 5.2) erhöhten sich auch die messtechnisch erfassten Atmungsfrequenzen *post inoculationem*, wobei Maxima um den Zeitpunkt 9 dpi auftraten. Wie im Kapitel 5.2 erörtert, war die erhöhte Atmungsfrequenz vordergründig auf eine Infizierung mit PRRSV im Sinne einer respiratorischen Erkrankung zurückzuführen, stand aber ebenfalls mit der erhöhten Körpertemperatur im Zusammenhang. Durch die differenzierte Erfassung von Parametern der Lungenfunktion wurden die pathophysiologischen Ursachen für die Anhebung der Atmungsfrequenz genauer analysiert. So führten die ermittelten Obstruktionen und Restriktionen (Kapitel 5.3.3) zu einem verringerten Atemzugvolumen und infolge dessen zu einer alveolären Hypoventilation. Die alveoläre Belüftung wird in erster Linie durch den arteriellen Partialdruck für CO₂ (paCO₂) reguliert, welcher bei alveolärer Hypoventilation ansteigt. Um eine adäquate Belüftung der Alveolen zu gewährleisten, war es notwendig, das Atemminutenvolumen durch eine Steigerung der Atmungsfrequenz zu erhöhen. Ferner wurde bei den PRRSV-infizierten Tieren ein Abfall des pH-Wertes im venösen Blut beobachtet (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Der erhöhte paCO₂ und der erniedrigte pH werden über periphere und zentrale Chemorezeptoren wahrgenommen, was theroretisch zu einer

Erhöhung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens führt (Robinson, 2007). Eine Erhöhung der Atemfrequenz wurde in dieser Studie beobachtet, ein tieferes Atemzugvolumen war allerdings wegen der ermittelten verminderten Dehnbarkeitseigenschaften der Lungenperipherie nicht möglich (Kapitel 5.3.3).

Ferner wurde ein erhöhter Sauerstoffbedarf, begründet durch einen Anstieg der Sauerstoffaufnahme (Kapitel 5.3.5), postuliert. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf führte nicht zwangsläufig zu einer Änderung des Atemmusters, da der Organismus auch die Möglichkeit hat, die Utilisation des verfügbaren Sauerstoffs zu verbessern und durch ein Anheben des Herzminutenvolumens die Sauerstoffversorgung der Peripherie pro Zeiteinheit zu steigern. Erst wenn diese Kompensationsmechanismen erschöpft sind, führt ein erhöhter Sauerstoffbedarf zu einem Anstieg der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens. Es war anzunehmen, dass die Kompensationsmechanismen noch nicht erschöpft waren, da sich der venöse Partialdruck für Sauerstoff (p_{vO_2}) nicht verringert hatte (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Weiterhin war durch den verringerten Übertritt von Sauerstoff von der Lunge ins Blut (Kapitel 5.3.5) ein verringerter arterieller Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}) anzunehmen. Dieser wurde allerdings in dieser Studie nicht beurteilt, da dies die Entnahme arterieller Blutproben erfordert hätte. Für die Gewinnung arterieller Blutproben beim Schwein wird in der Literatur meistens die Katheterisierung der *Arteria femoralis* angegeben. Diese Entnahmemethode erfordert allerdings einen chirurgischen Eingriff und ist beim wachen Schwein kaum reproduzierbar. Der angenommene verringerte p_{aO_2} wurde über periphere Chemozeptoren (*Glomera aortica et carotica*) registriert und führte reflektorisch zu einem Anstieg der Atemfrequenz. Als Nebenbefund wurde bei infizierten Tieren eine verringerte Hb-Konzentration festgestellt (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Dies führte eventuell zu einer Einschränkung der Sauerstofftransportfähigkeit, was vermutlich ebenfalls zu einem verringerten p_{aO_2} und dadurch bedingter reflektorischer Atemfrequenzsteigerung beigetragen hat.

Das Atemzugvolumen – bezogen auf die Körpermasse – lag bei den Kontrolltieren im Median stets in dem von Stahl (1967) angegebenen physiologischen Bereich von ≥ 10 ml/kg. PRRSV-infizierte Tiere hingegen zeigten einen Abfall bis auf 70 % des Ausgangswerts. Dieser Abfall war auf die eruierten obstruktiven und restriktiven Veränderungen der Lunge (Kapitel 5.3.3) zurückzuführen und resultierte in einer alveolären Hypoventilation. Auch Schmerzen im thorakalen und abdominalen Bereich können zu einer flacheren Atmung führen. Da die Versuchstiere keine Schmerzzeichen zeigten, wurde dies als Ursache für das verringerte Atemzugvolumen ausgeschlossen.

5.3.2 Effektivität der Ventilation

Ein Maß für die Effektivität der Ventilation ist die spezifische Ventilation. Sie stellt eine Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme dar und unterschied sich, trotz vermehrter Sauerstoffaufnahme, zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den PRRSV infizierten Tieren und den Kontrolltieren. Dies ließ darauf schließen, dass die Anhebung des Atemminutenvolumens vollständig ausreichte, um eine ausreichende Sauerstoffaufnahme des Organismus zu gewährleisten. Um letztendlich zu beurteilen, ob eine adäquate Sauerstoffaufnahme der Tiere erreicht wurde, hätten arterielle Blutgasparameter erfasst werden müssen, was im Rahmen dieser Arbeit aus Gründen der Praktikabilität nicht erfolgte (Kapitel 5.3.1).

Das anfallende CO₂-Volumen pro Zeiteinheit (im Speziellen CO₂-Volumen/min) in der Ausatemluft konnte trotz verringerter CO₂-Abgabe pro Expiration, abgeatmet werden. Dies wurde durch ein Anheben der Atmungsfrequenz gewährleistet. Bei Bezug des pro Minute eliminierten CO₂-Volumens auf die Körpermasse (CO₂-Volumen/kg/min) und den Stoffwechsel (CO₂-Volumen/kg^{0,75}/min) wurden bei PRRSV-US infizierten Tieren ebenfalls keine Veränderungen festgestellt. PRRSV-EU infizierte Tiere wiesen dagegen 4 dpi signifikant höhere CO₂-Volumen/kg/min und CO₂-Volumen/kg^{0,75}/min als Kontrolltiere auf. Dies war wahrscheinlich durch einen vermehrten Anfall von CO₂ im Organismus aufgrund beschleunigter Stoffwechselfvorgänge (z. B. gekennzeichnet durch erhöhte Körpertemperatur) bedingt. Auffallend war jedoch, dass die Kontrolltiere zu diesem Zeitpunkt einen sehr starken Abfall des abgeatmeten CO₂-Volumens (absolut und relativ) aufwiesen.

Numerische Daten für die alveoläre Ventilation (VA) gingen aus dieser Studie nicht hervor. Aufgrund des verringerten Atemzugvolumens und des erhöhten Totraumvolumens war jedoch davon auszugehen, dass die PRRSV-infizierten Tiere eine alveoläre Hypoventilation aufwiesen. Dieser Befund wurde durch ein geringeres abgeatmetes CO₂-Volumen untermauert. Um dieser alveolären Hypoventilation entgegenzusteuern, erhöhten die PRRSV-infizierten Tiere, wie im Kapitel 5.3.1 bereits erörtert, die Atmungsfrequenz. Um den Erfolg dieser Kompensation nachzuweisen, hätte die VA direkt gemessen oder der paCO₂ erfasst werden müssen. Letzterer wäre im Falle einer weiterhin bestehenden alveolären Hypoventilation erhöht gewesen (Hyperkapnie).

5.3.3 Atmungsmechanik

Obstruktive Veränderungen der peripheren Atemwege

Obstruktiven Veränderungen liegt eine Erhöhung des Strömungswiderstandes (Resistance) zugrunde, der durch Verringerungen des Durchmessers der Atemwege bedingt ist. Mit dem Verfahren Impuls-Oszilloresistometrie konnten diese Strömungswiderstände differenziert werden, so dass periphere und extrathorakale Atemwege separat beurteilt werden konnten.

Nach der Infizierung mit PRRSV wurde ein Anstieg der spektralen respiratorischen Resistance bei niedrigen Frequenzen ($R_{3\text{ Hz}} \dots R_{5\text{ Hz}}$) insbesondere im Zeitraum 9-18 dpi festgestellt. Da niedrige Frequenzen ($\leq 5\text{ Hz}$) tiefer in den Respirationstrakt eindringen als hohe ($\geq 10\text{ Hz}$), reflektieren erstere eher die Strömungswiderstände der peripheren Atemwege. Somit waren durch diesen Anstieg der respiratorischen Resistance obstruktive Prozesse in den peripheren Atemwegen durch Infektion mit PRRSV zu ermitteln. Der Anstieg war stärker während der Expiration als während der Inspiration, was für eine stärkere Involvierung der peripheren Atemwege spricht. Das Vorhandensein von Obstruktionen in den peripheren Atemwegen wurde durch einen Anstieg des Modellparameters R_{dist} und eine stärkere negative Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Resistance bei PRRSV-infizierten Tieren untermauert.

Bei der Berechnung der Differenz zwischen der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 5 Hz und von 15 Hz ($R_{5\text{ Hz}} - R_{15\text{ Hz}}$) wurde ein positiver Wert ermittelt. Dies lässt auf einen Abfall der respiratorischen Resistance bei steigender Frequenz schließen und wird als negative Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Resistance bezeichnet. Eine negative Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Resistance wird physiologisch bei gesunden Individuen beobachtet (Gustin et al., 1988a; Reinhold et al., 1996; Stănescu et al., 1979). Allerdings vergrößert sich diese Differenz bei obstruktiven Veränderungen in der Lungenperipherie (Grimby et al., 1968; Gustin et al., 1988a; Clerx et al., 1993; Reinhold et al., 1996; Young et al., 1997). Bei PRRSV-infizierten Tieren stieg die Differenz $R_{5\text{ Hz}} - R_{15\text{ Hz}}$ am Tag der stärksten Ausprägung (12 dpi) um das 1,7fache im Vergleich zu den Kontrolltieren an, was auf obstruktive Veränderungen in den peripheren Atemwegen zurückgeführt werden konnte. Eine etwas stärker ausgeprägte negative Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Resistance wurde bei bronchokonstriktorisches Schweinen infolge einer Exposition mit 0,33%igen Carbachollösung festgestellt (Klein et al., 2003).

Die Annahme von obstruktiven Veränderungen in der Lungenperipherie nach Infektion mit PRRSV wurden durch die volumetrische Kapnographie bestätigt. So wiesen die Schweine *post inoculationem* einen Anstieg von V_{m50-75}/V_{Tin} und der dC/dV_3 auf. Die nicht obstruktiven Atemwege wurden hierbei vor den obstruktiven Atemwegen entleert, was zu einem kontinuierlichen Anstieg der dC/dV_3 führte (Krauss et al., 2005) und sich in einer Vergrößerung des V_{m50-75}/V_{Tin} darstellte.

Als Ursachen für die peripheren Obstruktionen kommen extramurale, intramurale und intraluminal Veränderungen in Betracht (Lekeux, 1993):

- (A) Extramural können Massen (Lymphknoten, Abszesse, Neubildungen) auf luftleitende Wege drücken und dadurch zu einer Verengung dieser führen. Es wurden in der pathohistologischen Untersuchung keine Massen gefunden, die zu einer Einengung der Atemwege führten (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit).
- (B) Intraluminal kann eine vermehrte Mukusbildung zu einer Lumenverlegung und dadurch zu einer peripheren Obstruktion führen. Auch eine Mukusbildung konnte durch die pathohistologische Untersuchung ausgeschlossen werden (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit).
- (C) Intramural können ein Bronchialwandödem oder Bronchospasmen zu einer Verengung der luftleitenden Wege führen. Ein Bronchialwandödem wurde ebenfalls in der pathohistologischen Untersuchung nicht beobachtet (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit).

Die peripheren Obstruktionen waren demnach aufgrund der Abwesenheit von Gewebesubildungen, Mucus oder Bronchialwandödemen bei den pathohistologischen Untersuchungen aller Wahrscheinlichkeit nach durch Bronchokonstriktionen verursacht. Ein morphologisches Korrelat für Bronchokonstriktionen fehlte, da die Kontraktionen bzw. Spasmen der glatten Bronchialmuskulatur nicht über den Tod hinaus fortbestehen und die Fixationsmethode in dieser Studie (intratracheale Instillation mit Formalin) zu einer Aufweitung aller Atemwege, unabhängig davon, ob sie während der Atmung belüftet oder unbelüftet waren, geführt hatte.

Bei der Erklärung der pathophysiologischen Gegebenheiten, die zu den Bronchokonstriktionen nach einer Infektion mit PRRSV führten, ist zu beachten, dass der Bronchialtonus durch drei grundsätzlich separate Systeme, welche eng miteinander interagieren,

gesteuert wird: direkte Innervation der Atemwege, zirkulierende humorale Mediatoren und regionale Sekretion von Gewebshormonen.

(A) Nerval wird der Bronchialtonus vegetativ durch den *Nervus vagus* (parasympathisch) und durch sympathische Fasern vom *Ganglion stellatum* reguliert. Dabei führen eine Aktivierung des Sympathikus zu einer Bronchodilatation und eine Stimulierung des *Nervus vagus* über eine Aktivierung der M₃-Rezeptoren zu einer Bronchokonstriktion. Über einen Einfluss von PRRSV auf die vagale Aktivität ist im internationalen Schrifttum nichts bekannt. Eine systemische Aktivierung des Parasympathikus erschien unwahrscheinlich, da die durch die pulmonalen Störungen hervorgerufene Hyperkapnie und Hypoxämie zu einer Aktivierung des Sympathikus, und damit zu einer Bronchodilatation, führen müssten. Efferente Fasern des *Nervus vagus* können auch lokal durch Rezeptoren aktiviert werden. So ist bekannt, dass die Erregung von „irritant receptors“, welche im respiratorischen Epithel liegen, zu einer Aktivierung des *Nervus vagus* führt. Diese „irritant receptors“ werden z. B. über mechanische Reize aktiviert. Das Vorhandensein von alveolärem Exsudat konnte demzufolge zu einer Erregung dieser Fasern geführt haben. Für die Pathogenese von PRRSV ist bekannt, dass es ab 7 dpi zu einem Zilienverlust des respiratorischen Epithels kommt (Done, 2002). Dies könnte zu einer Freilegung der Rezeptoren und dadurch zu einer vagal vermittelten Bronchokonstriktion geführt haben. Wenn diese Hypothese zutrif, ist allerdings erstaunlich, dass die Aktivierung der parasympathischen Nervenendigungen nicht zu einer vermehrten Muskulbildung führte.

(B) Neben der vegetativen nervalen Regulation existiert eine nichtadrenerge-nichtcholinerge (NANC) nervale Regulation der Bronchialmuskulatur. Das NANC-System kann in ein inhibitorisches und ein exzitatorisches NANC-System unterteilt werden. Hierbei ist das inhibitorische System für die Bronchodilatation und das exzitatorische System für die Bronchokonstriktion zuständig. Beim inhibitorischen NANC-System wird die Bronchodilatation z. B. über vasoaktives intestinales Peptid (VIP) vermittelt. Für die Bronchokonstriktion wirken Tachykinine oder Neurokinine als Mediatoren (u. a. Substanz P, Neurokinin A und Calcitonin-Gen-Related-Peptid [CGRP]). Über die Ausschüttung der bronchokonstriktorischen Mediatoren des exzitatorischen NANC-Systems nach einer Infektion mit PRRSV ist im internationalen Schrifttum bislang nichts bekannt. Eine Rolle des NANC-Systems bei der Ausbildung der Bronchokonstriktionen konnte demzufolge weder ein- noch ausgeschlossen werden.

- (C) Zahlreiche inflammatorische Mediatoren (z. B. Histamin, Serotonin, Plättchen-aktivierender Faktor [PAF], Prostaglandine [PGD₂, PGF_{2α}], Thromboxane [TXA₂] und Leukotriene [Leukotriene C₄, D₄ und E₄]) nehmen direkt auf den Bronchialtonus Einfluss. Über ihren Einfluss während einer PRRSV-Infektion ist in der aktuellen Literatur bislang noch nichts bekannt. Es ist aber anzunehmen, dass es durch die Epithelschädigung (Done, 2002) zu einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren kam, welche lokal auf den Bronchialtonus einen Einfluss ausübten.
- (D) Dem respiratorischen Epithel wird ebenfalls eine Rolle in der Regulation des Bronchialtonus zugesprochen (Stuart-Smith & Vanhoutte, 1988). Eine Epithelschädigung nach einer Infektion mit PRRSV (Done, 2002) führte vermutlich zu einer Verringerung des bronchodilatatorischen Effektes des respiratorischen Epithels und dadurch wahrscheinlich zu einer Verschiebung zu Gunsten des bronchokonstriktorischen Tonus der glatten Bronchialmuskulatur.

Im internationalen Schrifttum ist das Vorkommen von Bronchospasmen nach einer alleinigen Infektion mit PRRSV bislang noch nicht beschrieben. Für ein Co-Infektionsmodell von PRRSV und Lipopolysaccharid (LPS) wurde die Vermutung aufgestellt, dass Bronchospasmen auftraten (Van Gucht et al., 2003). Diese Hypothese wurde jedoch nicht lungenfunktionsdiagnostisch evaluiert. In dem Co-Infektionsmodell von Van Gucht et al. (2003) wurden die Bronchospasmen dem Effekt von LPS zugeschrieben, da die dual infizierten Tiere (PRRSV + LPS) einen größeren respiratorischen Score als die monoinfizierten Tiere (nur PRRSV) bei gleichbleibenden pathologischen Veränderungen aufwiesen. Die Bronchospasmen wurden auf einen Anstieg der Cytokine Interleukin IL-1 und TNF-α zurückgeführt, da bekannt war, dass in Rattenlungen diese beiden Cytokine zu Bronchokonstriktionen führen (Martin et al., 2001). Van Gucht et al. (2004) beschrieben auch einen schwachen Anstieg von IL-1 und TNF-α nach alleiniger Infektion mit PRRSV. Dabei waren ein signifikanter Anstieg von IL-1 ab 1-5 dpi mit einem Peak 9 dpi und ein Anstieg von TNF-α lediglich 14 dpi zu ermitteln (Van Gucht et al., 2004). Mateau & Diaz (2008) erörterten in einem Übersichtsartikel, dass vorläufige Ergebnisse darauf schließen lassen, dass einige europäische Isolate verschiedene Möglichkeiten haben, nicht nur Interferon (INF) α, sondern auch TNF-α, IL-10 und IL-12 in Alveolarmakrophagen und dendritischen Zellen zu induzieren. Eine Evaluierung der proinflammatorischen Cytokine war nicht Bestandteil unserer Studie. Basierend auf der Literatur kann davon ausgegangen werden, dass eine gewisse Induktion dieser Cytokine stattfand, die ihrerseits in die Induktion von bronchospastischen Reaktionen involviert waren.

Zusammenfassend wurden die Bronchokonstriktionen nach Infektion mit PRRSV mit hoher Wahrscheinlichkeit durch 1. die Epithelschädigung und den dadurch bedingten Wegfall der epithelialen Zellformation als Grenzschicht für diffusionsabhängige Substanzen, einem reduziertem Abbau bronchokonstriktorischer Substanzen, die verringerte Synthese bronchodilatatorischer Substanzen und die Freilegung von „irritant receptors“ sowie C-Fasern sowie 2. die Ausschüttung von proinflammatorischen Cytokinen hervorgerufen. Eine Rolle des NANC-Systems und von inflammatorischen Mediatoren ist anzunehmen und sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Obstruktive Veränderungen der Bronchien und Bronchiolen führen in der Schweinelunge aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer kollateralen Ventilation (Mitzner, 1991; Kirschvink & Reinhold, 2008) in der Regel zu einem gestörten Ventilations-Perfusionsverhältnis (V/Q) (Robinson, 1982). Weitere nachgewiesene Konsequenzen obstruktiver Veränderungen waren ein verringertes Atemzugvolumen und eine alveoläre Hypoventilation. Bei starken peripheren Obstruktionen kann das inspirierte Volumen nicht vollständig expiriert werden. Wenn über eine lange Zeit kontinuierlich nicht alle inspirierte Luft ausgeatmet werden kann, kommt es zu ‚gefesselter Luft‘ (Syn. „trapped air“). Bei Vorhandensein von „trapped air“ steigt die FRC an. Die Überblähung der primär obstruktiven Lungenbezirke kann benachbarte Lungenbezirke mit geringeren Obstruktionen ebenfalls an ihrer Entleerung hindern. Tiere, die, wie das Schwein, keine oder nur eine sehr geringe Möglichkeit zu kollateralen Ventilation haben, zeigen dabei eine höhere Prädisposition für eine erhöhte FRC aufgrund von Obstruktionen (Robinson, 1982). Dass die FRC bei den PRRSV-US infizierten Tieren nicht angestiegen war, bedeutet, dass es zu keiner Ausbildung von „trapped air“ kam und dass demzufolge der Schweregrad der Obstruktion nicht stark genug war um die Expiration der gesamten inspirierten Luft zu beeinträchtigen. Anders sah es bei den PRRSV-EU infizierten Tieren aus. Diese Tiere wiesen im Zeitraum 2-12 dpi eine erhöhte FRC auf (4 dpi statistisch gesichert). Auf die möglichen Ursachen wird an späterer Stelle der Diskussion (Kapitel 5.4.2) eingegangen.

Weitstellen der oberen Atemwege

Im Gegensatz zu den obstruktiven Veränderungen der peripheren Atemwege fiel eine Verminderung der Strömungswiderstände der proximalen Atemwege auf, welche durch einen Abfall der respiratorischen Resistance bei Frequenzen ≥ 10 Hz und der proximalen Resistance gekennzeichnet war.

Der Abfall der respiratorischen Resistance in den proximalen Atemwegen wurde als Weitstellung der oberen Atemwege (engl. ‚upper airway opening‘) interpretiert. Aufgrund seines funktionellen Charakters waren keine morphologischen Korrelate vorhanden.

Eine Weitstellung der oberen Atemwege wurde bereits bei verschiedenen Tierarten wie z. B. Hunden, Rindern, Meerschweinchen, Ratten und auch Schweinen beobachtet (Eccles, 1978; McCaffrey & Kern, 1979b; Lung & Wang, 1986; Curran et al., 1998; O’Halloran et al., 1998; Elmer & Reinhold, 2002). Sie ist ein sehr wirkungsvoller Mechanismus, den Gesamtströmungswiderstand zu senken, wenn man bedenkt, dass die oberen Atemwege etwa 50-70 % des Gesamtwiderstands bei der Atmung ausmachen.

Durch verschiedene Mechanismen kann der Strömungswiderstand der oberen Atemwege, welcher sich unter anderen aus Strömungswiderständen in der Nasenhöhle, des Larynx und des Pharynx zusammensetzt, verringert werden:

- (A) Der nasale Strömungswiderstand kann durch eine Weitstellung der externen Nares reduziert werden (Robinson, 2007). Eine Weitstellung der Nasenlöcher fiel bei den PRRSV-infizierten Tieren nicht auf. Ebenfalls wurde nicht zu einer Maulatmung gewechselt, um die nasalen Widerstände zu umgehen.
- (B) Zusätzlich kann der Strömungswiderstand der Nasenhöhle durch ein Anschwellen der Nasenschleimhaut verringert werden. Für Ratten wird angenommen, dass eine α -adrenerge bedingte Vasokonstriktion zu einem Anschwellen der Nasenschleimhaut und dadurch zu einem Abfall des Strömungswiderstands der oberen Atemwege führt (O’Halloran et al., 1998). Diese α -adrenerge bedingte Vasokonstriktion ist durch eine Stimulation der cervicalen sympathischen Nerven bedingt (O’Halloran et al., 1998). Eine Stimulation der cervicalen sympathischen Nerven kann durch eine systemische Hypoxie und Hyperkapnie verursacht werden (Matsumoto et al., 1987). Ähnliche Ergebnisse lieferten Untersuchungen bei Hunden und Menschen. Hier konnten durch eine Hyperkapnie ein sympathikusvermittelter Anstieg der Strömungswiderstände innerhalb der nasalen Gefäße sowie ein Abfall der Strömungswiderstände der oberen Atemwege induziert werden (McCaffrey & Kern, 1979a-b; Lung & Wang, 1985). Somit wird für die von uns untersuchten Schweine geschlossen, dass das verringerte abgeatmete CO_2 -Volumen nach Infektion mit PRRSV theoretisch zu einem Anstieg des Partialdrucks von CO_2 im arteriellen Blut (paCO_2) führte, welcher reflektorisch, über eine Aktivierung von sympathischen Nerven, einen Abfall des nasalen Strömungswiderstands bedingte. Neben einer systemischen Hyperkapnie hat auch Kälte einen Einfluss auf die Strömungswiderstände der oberen Atemwege. So konnte durch ein Abkühlen der

Nasenschleimhäute ein direkter Effekt auf die Durchblutung der Nasenschleimhaut und dadurch bedingtes Anschwellen der Schleimhaut bei Ratten und Meerschweinchen hervorgerufen werden (Curran et al., 1998; O'Halloran et al., 1994). Die gesteigerte Atmungsfrequenz nach PRRSV-Infektion könnte zu einem geringen Maße über Evaporation zu einer Abkühlung der Nasenschleimhaut geführt und dadurch ebenfalls zu deren Anschwellung beigetragen haben.

- (C) Ferner ist bei Mäusen und Ratten eine durch ein Abkühlen der Nasenschleimhäute induzierte gesteigerte Aktivität des *Musculus geniohyoidius*, einem Dilator der oberen Atemwege, beschrieben (Curran et al., 1998; O'Halloran et al., 1996). Eine Abkühlung der Nasenschleimhaut könnte bei PRRSV-infizierten Tieren durch die gesteigerte Atmungsfrequenz bewerkstelligt und dadurch ebenfalls in die Öffnung der oberen Atemwege involviert gewesen sein.
- (D) Weiterhin wurde eine Verringerung des glottalen Strömungswiderstands über eine Weitstellung der Glottisöffnung (*Rima glottidis*) erreicht. Dies ist beim Menschen beim Hecheln (Stănescu et al., 1973) und beim Hund durch ein Ansteigen der Atemstromstärke (Sercarz et al., 1994) beobachtet worden. Die PRRSV infizierten Tiere zeigten ebenfalls eine hochfrequente und flache Atmung, wenn auch kein Hecheln.
- (E) Ein weiterer Mechanismus zur Erleichterung der Atmung durch Weitstellung der oberen Atemwege ist die Veränderung der Körperposition. So kann durch eine gestreckte Kopf-Hals-Haltung durch ein In-die-Länge-ziehen des Nasopharynx und des Larynx der laryngeale Strömungswiderstand verringert werden. Während der Durchführung von lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen jedoch, war die Kopfposition standardisiert (Klein et al., 2003). Eine Veränderung der Körperposition schied daher als Erklärung für die lungenfunktionsdiagnostisch ermittelte Weitstellung der oberen Atemwege aus.

Abschließend betrachtet, wurde die Weitstellung der oberen Atemwege wahrscheinlich durch ein Anschwellen der Nasenschleimhaut, eine gesteigerte Aktivität des *Musculus geniohyoidius* und eine Weitstellung der *Rima glottidis* bewirkt.

Restriktive Veränderungen des Lungengewebes

Tiere, die mit PRRSV infiziert waren, wiesen eine verringerte respiratorische Reactance auf. Eine verringerte Reactance steht für eine verringerte Dehnbarkeit des Lunge-Thorax-Systems. Es konnte davon ausgegangen werden, dass sich die thorakalen Widerstände

zwischen den Gruppen nicht unterschieden. So war die Verschieblichkeit der Lunge zu jeder Zeit gewährleistet, da die Tiere keine Pleuritis aufwiesen (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Es konnten demnach alle Veränderungen der Dehnbarkeitswiderstände auf das Lungengewebe projiziert werden.

Eine verringerte Dehnbarkeit des Lungengewebes kann durch morphologische Veränderungen des Lungengewebes und/oder durch eine Versteifung der Lunge durch die obstruktiven Atemwege verursacht sein (Lekeux, 1993). Ersteres wurde durch pathohistologische Befunde bestätigt. So wiesen die Lungen der PRRSV-infizierten Tiere verdickte interavleoläre Septen und septale Infiltration mit mononukleären Zellen auf (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Ferner wurden obstruktive Veränderungen der peripheren Atemwege nachgewiesen (Kapitel 5.3.3), welche ebenfalls zu einer eingeschränkten Dehnbarkeit des Lungengewebes beigetragen haben.

Durch die reduzierte Dehnbarkeit der Lunge waren die Tiere nicht mehr in der Lage, das Atemzugvolumen konstant zu halten. Um ein ausreichendes Atemminutenvolumen zu gewährleisten, erhöhte sich kompensatorisch die Atmungsfrequenz. Als unmittelbare Folge der verringerten Dehnbarkeit der Lunge entstand demnach eine oberflächliche und hochfrequente Atmung.

5.3.4 Ventilatorische Distribution

Die ventilatorische Distribution war nach der Infektion mit PRRSV beeinträchtigt. Entlüftungsstörungen im Alveolargebiet wurden durch einen Abfall der CO_2 endtidal und des pro Expiration eliminierten CO_2 -Volumens (CO_2 -Volumen) bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren nachgewiesen. Niedrigste Werte wurden um 9 dpi beobachtet. Um den Einfluss auf die Entlüftungsstörungen genauer zu evaluieren, wurde eine Minimierung der Einflüsse der Ventilation (Atemzugvolumen) auf die Parameter der CO_2 -Elimination durchgeführt. Sowohl der Bezug auf das Atemzugvolumen (CO_2 -Volumen/VT) als auch der Bezug auf die Körpermasse (CO_2 -Volumen/kg) und auf den Stoffwechsel (CO_2 -Volumen/kg^{0,75}) bestätigte die expiratorisch reduzierte CO_2 -Abgabe bei den PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Diese reduzierte CO_2 -Abgabe führte theoretisch in der Konsequenz zu einem Anstieg des paCO_2 im Blut und zu einer Ausbildung einer Azidose. Obwohl kein arterielles Blut verfügbar war, konnte durch die Beurteilung des venösen Blutes die Azidose bestätigt werden, da die PRRSV-infizierten Tieren *post inoculationem* einen signifikant erhöhten pvCO_2 und einen signifikanten Abfall des pH-Wertes im Vergleich zu den Kontrolltieren aufwiesen (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit).

Weiterhin zeigten die PRRSV-infizierten Tiere ein erhöhtes Totraumvolumen/Atemzug. Das heißt, dass die alveoläre Ventilation verringert war, und damit insgesamt weniger Atemzugvolumen der alveolären Belüftung diente. Zur Beurteilung des Verhältnisses zwischen Totraumvolumen und Atemzugvolumen wurden fünf verschiedenen Berechnungsmethoden herangezogen, welche sich unterschiedlich gut zu dessen Beurteilung eigneten (Kapitel 5.7.2). Eine Vergrößerung von VD/VT wurde durch einen signifikanten Anstieg von VD_{Langley}/VT und $VD_{\text{Threshold}}/VT$ bestätigt. Ebenso konnte nach der Berechnungsmethode nach Bohr 9 dpi (Zeitraum der stärksten klinischen Ausprägungen) eine Tendenz zu einer Vergrößerung von VD/VT festgestellt werden, welche jedoch statistisch bei $P \leq 0,05$ nicht zu sichern war.

Eine Vergrößerung von VD/VT *post inoculationem* ließ sich auf die pathohistologisch nachgewiesene interstitielle Pneumonie und die daraus resultierenden Gasaustauschstörungen zurückführen. Ein weiterer maßgeblicher Einfluss auf das VD/VT ist dem gestörten Verhältnis von Ventilation und Perfusion (V/Q) zuzuschreiben. Wenn belüftete Alveolen eine eingeschränkte Perfusion aufweisen bzw. wenn gut perfundierte Alveolen hypoventiliert werden, kommt es zu einem vergrößerten Totraumvolumen der Ventilation. Es war anzunehmen, dass das V/Q , wie in Kapitel 5.3.3 schon genauer erörtert, beeinträchtigt war. Es war weiterhin anzunehmen, dass es sich hierbei um ein gestörtes V/Q zu Lasten der Belüftung handelte und daher gut durchblutete Alveolen minderbelüftet waren. Jedoch ist anzunehmen, dass der Organismus das Ausmaß dieser Störung durch die hypoxische Vasokonstriktion gering halten konnte. Schweine zeigen aufgrund ihrer gut ausgebildeten *Tunica muscularis* der Gefäße eine besonders gut ausgeprägte hypoxische Vasokonstriktion. Inwieweit dieser Kompensationsmechanismus Erfolg hatte, konnte im Rahmen dieser Studie allerdings nicht evaluiert werden.

Ein gleich bleibendes VD_{Wolff}/VT zwischen den Versuchsgruppen war zu erwarten, da dieser Berechnungsansatz vornehmlich auf das anatomische Totraumvolumen eingeht. Dieses verändert sich, außer beim Wachstum, in der Regel nicht. Die Tiere dieser Studie wiesen ein vergleichbares Alter auf, so konnte von einer gleichermaßen ausgeprägten Totraumvolumenveränderung in der Wachstumsphase zwischen den Gruppen ausgegangen werden.

5.3.5 Sauerstoffaufnahme des Organismus

In dieser Studie wurden der Gastransfer von der Lunge ins Blut mit Hilfe des Parameters $TLCO$ und die Sauerstoffaufnahme des Organismus mit Hilfe von $V'O_2$ abgeschätzt. PRRSV-infizierte Tiere zeigten einen verringerten Gastransfer von der Lunge ins Blut, welcher durch

einen Abfall des TLCO Hb ab 9 dpi gekennzeichnet war. Zugleich wiesen die PRRSV-infizierten Tiere eine erhöhte Sauerstoffaufnahme ab 4 dpi bis 12 dpi auf (erhöhter $V'O_2/kg^{0,75}$).

5.3.5.1 Sauerstofftransfer von der Lunge ins Blut

Die in dieser Studie beobachtete Verminderung von TLCO *post inoculationem* konnten durch folgende Veränderungen verursacht worden sein:

- (A) Eine Verlängerung der Diffusionstrecke kann zu einer Reduktion des Gastransfers führen. Dies konnte durch die pathohistologisch eruierte interstitielle Pneumonie mit Infiltrationen der Alveolarwände mit mononukleären Zellen (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit) verursacht worden sein. Ebenso führten das vorhandene Alveolarexsudat sowie die Hypertrophie und Hyperplasie der alveolären Epithelzellen (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit) zu einer verlängerten Diffusionsstrecke. Auch durch die Ausbildung von „trapped air“ verlängerte sich die Diffusionsstrecke, da die inspirierte Luft schon weiter entfernt von der Alveolarwand zum stehen kommt und sich der Sauerstoff von dort durch Diffusion zum Alveolarepithel bewegen muss.

- (B) Weiterhin führt eine verringerte Gasaustauschfläche zu einem verringerten TLCO. Die Gasaustauschfläche kann durch eine obstruktive Verteilungsstörung (Kapitel 5.3.1) vermindert sein, da viele Alveolen durch eine Obstruktion der zuleitenden Atemwege nicht oder nur unzureichend ventiliert werden (Atelektasen). Durch die Ausbildung eines Lungenemphysems hätte es ebenfalls zu einer Beeinträchtigung des Gastransfers von der Lunge ins Blut kommen können, da durch die Ausbildung eines Emphysems nur noch wenige große Lungenbläschen und dadurch eine insgesamt kleinere gesamte Gasaustauschfläche als bei vielen kleinen Lungenbläschen für den Gastransfer zur Verfügung steht (Artmann et al., 2009). Pathohistologisch führt eine Infektion mit PRRSV allerdings nicht zu einer Ausbildung eines Emphysems (Halbur et al., 1995b; Rossow, 1998; Beyer et al., 2000). Ein Emphysem konnte für den reduzierten Gastransfer demzufolge ausgeschlossen werden.

- (C) Ferner führt eine geringere Partialdruckdifferenz zwischen Alveole und Blut zu einem geringeren Gasaustausch. Dies konnte durch die hypothetisch postulierte alveoläre Hypoventilation der PRRSV-infizierten Tiere verursacht worden sein, da hierbei ein geringerer alveolärer Partialdruck für Sauerstoff zu verzeichnen ist als bei Normoventilation.

(D) Ein weiterer Einflussfaktor auf den Gastransfer von der Lunge ins Blut stellten Veränderungen auf der Seite des Bluts dar. Der Gastransfer von der Lunge ins Blut ist abhängig von der Hämoglobinkonzentration. So führt eine Absenkung der Hämoglobinkonzentration um 1 g/100 ml Blut zu einer Veränderung des TLCO um 6,5 % (Hilpert, 1971). Bei einer Infektion mit PRRSV sind Veränderungen des roten Blutbildes beschrieben. So führt eine PRRSV-Infektion zu einer verringerten Anzahl von roten Blutzellen (Halbur et al., 2002; Ramírez et al., 2006; Lou et al., 2008), einem erniedrigten Hämatokrit (Rossow, 1998; Halbur et al., 2002) und einer verringerten Hämoglobinkonzentration (Rossow, 1998; Halbur et al., 2002). Auch in dieser Studie verringerte sich die Hämoglobinkonzentration bei PRRSV-infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Durch die Korrektur des TLCO auf die aktuelle Hb-Konzentration in dieser Studie konnte dieser Einfluss standardisiert und somit vernachlässigt werden. Hypothetisch betrachtet, könnte auf der Blutseite noch eine verringerte Affinität von Hämoglobin für Kohlenmonoxid durch eine vermehrte Bildung von Carboxyhämoglobin (COHb), wie sie bei Rauchern in der Humanmedizin beobachtet wird, Ursache für einen verringerten TLCO sein. Gleichzeitig erhöht sich bei einer Kohlenmonoxidexposition vor der Messung der Partialdruck für Kohlenmonoxid im Blut, welcher den Diffusionsgradienten für Kohlenmonoxid durch die alveoläre Membran verringert. Auch eine Methämoglobinbildung, wie sie z. B. bei einer Nitratvergiftung beobachtet wird, kann die Affinität des Hämoglobins für Kohlenmonoxid heruntersetzen. Sowohl die Bildung von COHb als auch von MetHb bei den Versuchstieren können weitgehend ausgeschlossen werden, da die Tiere weder Anzeichen einer Carboxyhämoglobinbildung noch einer Methämoglobinbildung aufzeigten und auch weder Kohlenmonoxid (mit Ausnahme während der Rebreathing-Messung) noch methämoglobinbildenden Substanzen ausgesetzt waren.

Zusammenfassend betrafen die beobachteten Veränderungen des Gastransfers 1. die verlängerte Diffusionstrecke aufgrund der interstitiellen Pneumonie, des alveolären Exsudats und der trapped air, 2. die verringerte Gasaustauschfläche aufgrund von V/Q-Störungen und 3. die reduzierte Partialdruckdifferenz zwischen Alveole und Blut aufgrund der alveolären Hypoventilation.

5.3.5.2 Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus

Die *post inoculationem* beobachtete erhöhte Sauerstoffaufnahme resultierte aus einem erhöhten Bedarf an Sauerstoff in der Peripherie und/oder einer höheren Stoffwechselaktivität. Dies war dadurch begründet, dass zum einen das Atmungsmuster der infizierten Tiere mehr Energie bedurfte und zum anderen die Körpertemperatur erhöht war. So wird in der

Humanmedizin ein Mehrverbrauch von 1 ml/min Sauerstoff der Atmungsmuskulatur pro Liter Anstieg des Atemminutenvolumens angegeben (Larsen, 2006).

Dass die Sauerstoffaufnahme ansteigen konnte, wird so interpretiert, dass die Veränderungen auf der Seite des Gastransfers nicht gravierend genug waren, um einen Übertritt von Sauerstoff in das Blut so weit zu beeinträchtigen, dass eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Organismus nicht mehr gewährleistet werden konnte. Um dies jedoch genauer zu verifizieren, hätten direkte Parameter der Sauerstoffversorgung des Organismus (z. B. paO_2 , Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz) beurteilt werden müssen. Diese Parameter wurden jedoch nicht erhoben, da sie die Gewinnung arterieller Blutproben erfordert hätten, was aus bereits erörterten Gründen nicht möglich war. Prinzipiell hat ein Organismus die Möglichkeit, einen verminderten paO_2 durch eine Erhöhung des Herzminutenvolumens zu kompensieren und damit eine ausreichende Sauerstoffversorgung pro Zeiteinheit in der Peripherie zu gewährleisten. Da in dieser Studie die Herzfrequenz nicht erfasst wurde, sind hierzu keine Aussagen möglich. Weiterhin hat ein Organismus die Möglichkeit, die Utilisation von Sauerstoff zu steigern. In diesem Falle hätte sich der pVO_2 verringert, was in dieser Studie jedoch nicht auftrat (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Es kann also geschlussfolgert werden, dass die infizierten Tiere in der Lage waren, den erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken, so dass die Sauerstoffaufnahme dem Bedarf entsprach.

FAZIT ZU DEN PULMONALEN DYSFUNKTIONEN NACH EINER PRRSV-INFEKTION:

- *Eine Infektion mit PRRSV führte zu Obstruktionen in der Lungenperipherie, welche die Expiration mehr beeinträchtigten als die Inspiration. Diese Obstruktionen waren durch Bronchokonstriktionen beziehungsweise durch Bronchospasmen bedingt. Durch die kompensatorische Öffnung der oberen Atemwege konnten die peripher erhöhten Strömungswiderstände abgemildert werden. Weiterhin waren infolge von Obstruktionen und der nachgewiesenen interstitiellen Pneumonie die Compliance der Lunge nach Infektion mit PRRSV verringert. Die ermittelten Obstruktionen und Restriktionen führten dabei zu ventilatorischen Asynchronismen, welche neben einer schnellen und flachen Atmung zu einer erhöhten Totraumbelüftung führten.*
- *Eine Infektion mit PRRSV führte zu einer Verringerung des Gastransfers von der Lunge ins Blut, welcher durch eine Vergrößerung der Diffusionsstrecke, einer verringerten Gasaustauschfläche und einer reduzierten Partialdruckdifferenz verursacht wurde.*
- *Ferner führte eine Infektion mit PRRSV zu einer erhöhten Sauerstoffaufnahme der Tiere, welche aus einem energieverbrauchendem Atmungsmuster und einer erhöhten Stoffwechselaktivität resultierte.*

5.4 Einfluss des Isolates auf das klinische Bild und die Lungenfunktion

Neben der Charakterisierung der pulmonalen Dysfunktionen nach Infektion mit PRRSV bestand das zweite Ziel dieser Studie darin, den Einfluss des Isolates auf das klinische Bild und die Lungenfunktion zu beurteilen.

Eine eindeutige Aussage über den Einfluss des Isolates nach einer Infizierung mit PRRSV kann nicht gegeben werden, da im Untersuchungsabschnitt 2 (PRRSV-EU) eine nicht vorhersehbare und erst retrospektiv detektierte Kontamination mit Mhp vorlag und eine Wiederholung des Untersuchungsabschnittes 2 aufgrund von Kapazitätsgründen innerhalb der verfügbaren Projektzeit nicht realisierbar war.

5.4.1 Einfluss des Isolates auf das klinische Bild

Das klinische Bild variierte analog zu anderen Studien (Rossow et al., 1995; Hirose et al., 1995; Duan et al., 1997; Beyer et al., 2000; Opriessnig et al., 2002; Cho et al., 2006; Prieto et al., 2008) in Abhängigkeit vom Isolat. So zeigten Tiere, die mit PRRSV-EU infiziert waren, im Vergleich zu PRRSV-US infizierten Tieren einen früheren Beginn und ein stärkeres Ausmaß von Husten und Dyspnoe. Zudem war das Allgemeinbefinden gegenüber den PRRSV-US infizierten Tieren reduziert.

Eine geringere Körpermassenzunahme von im Median 65 g/Tag der PRRSV-EU infizierten Tiere im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren kann sowohl durch eine stärkere Virulenz des PRRSV-Isolates als auch durch potenzierende Wirkungen der Co-Infektion mit Mhp verursacht sein. Für stark virulente Isolate ist eine geringere Gewichtszunahme als bei weniger stark virulenten Isolaten beschrieben (Johnson et al., 2004). Wie im Kapitel 5.1.3 bereits erörtert, ließen der Antikörperverlauf, die höhere Viruslast im Blut und das gerade beschriebene stärkere klinische Bild eine höhere Virulenz des PRRSV-EU Isolates vermuten. Diese Hypothese wird für die Erklärung der geringeren Körpermassezunahme herangezogen. Dies wird dadurch untermauert, dass ein Einfluss der Co-Infektion mit Mhp ausgeschlossen werden konnte, da für eine duale Infektion von Mhp und PRRSV keine Veränderung der Körpermassezunahme im Vergleich zu nichtinfizierten Kontrolltieren beschrieben ist (Roberts & Almond, 2003; Escobar et al., 2004).

PRRSV-EU infizierte Tiere wiesen höhere Körpertemperaturen im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren auf. Dies konnte zum einen durch eine stärkere Virulenz des PRRSV-EU Isolates und zum anderen durch die Effekte einer Co-Infektion mit Mhp (Thacker

et al., 1999) verursacht sein. Einen weiteren Einfluss auf die Körpertemperatur könnte durch die Infektionsdosis bedingt sein. So führt eine höhere Infektionsdosis zu einer höheren Körpertemperatur (Loving et al., 2008). Hierbei war zu beachten, dass die Infektionsdosis bei PRRSV-EU infizierten Tieren mit $5,35 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{Tier}$ allerdings geringer war als bei PRRSV-US infizierten Tieren ($6,41 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{Tier}$). Somit konnte die Infektionsdosis nicht als Erklärung für die höheren Körpertemperaturen der PRRSV-EU infizierten Tiere fungieren.

Die beim Vergleich der Isolate beobachteten höheren Absolutwerte bei der Ruheatemungsfrequenz bei PRRSV-EU infizierten Tieren (bis 128 %, 7-9 dpi) können ihren Ursprung in der höheren Körpertemperatur (Anstieg bis $0,53 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 7-9 dpi) und dadurch bedingten stärkeren Stoffwechselaktivität der PRRSV-EU infizierten Tiere im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren haben. Viel wahrscheinlicher jedoch waren die Ursachen in einer stärkeren Pneumovirulenz des PRRSV-EU Isolates (Kapitel 5.4.2) und eine dadurch hervorgerufene stärkere Schädigung der Lunge zu suchen.

5.4.2 Einfluss des Isolates auf pulmonale Dysfunktionen

Atmungsmuster und Effektivität der Ventilation

Die PRRSV-EU infizierten Tiere wiesen höhere Atmungsfrequenzen und höhere Körpertemperaturen als die PRRSV-US infizierten Tiere auf. Daraus resultierte ein erhöhter Sauerstoffbedarf dieser Tiere im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tiere. Dieser konnte durch eine kompensatorische Atmungsfrequenzerhöhung gedeckt werden. Die Effektivität der Ventilation war bei beiden Isolaten gewährleistet und vergleichbar.

Atmungsmechanik und ventilatorische Distribution

Bei der vergleichenden Betrachtung der Stärke der peripheren Obstruktionen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Isolaten festgestellt. Dennoch wiesen $R_{3 \text{ Hz}} \dots R_{5 \text{ Hz}}$ bei den PRRSV-US infizierten Tieren prozentual, bezogen auf die Ausgangswerte (7-3 Tage *ante inoculationem*), einen stärkeren Anstieg als bei PRRSV-EU infizierten Tieren auf. Diese Beobachtungen erklären den signifikant steileren Anstieg der Phase III während des gesamten Versuchsabschnitts der PRRSV-US infizierten Tiere im Vergleich zu den PRRSV-EU infizierten Tieren, sind aber widersprüchlich zu der nur bei den PRRSV-EU infizierten Tieren erhöhten FRC, welche als eingeschlossene Luft aufgrund von Obstruktionen interpretiert wurde. Bezogen auf die erhöhte FRC bei den PRRSV-EU infizierten Tiere konnte 2 dpi kein funktionelles und morphologisches Korrelat ermittelt werden. Anders sah es mit dem geringgradig erhöhten FRC 9-12 dpi aus. In diesem Zeitraum waren bei den PRRSV-EU infizierten Tieren Obstruktionen zu messen. Erstaunlich war

hierbei allerdings, dass sich sowohl die respiratorische Resistance als auch der V_{m50-75}/V_{Tin} zwischen den beiden Versuchsgruppen nicht unterschieden und dadurch von gleichschweren Obstruktionen ausgegangen werden konnte.

PRRSV-EU infizierte Tiere zeigten eine stärkere Öffnung der oberen Atemwege als PRRSV-US infizierte Tiere. Dies wurde durch eine verringerte $R_{10\text{ Hz}} \dots R_{15\text{ Hz}}$ ermittelt. Beim Vergleich der $R_{10\text{ Hz}} \dots R_{15\text{ Hz}}$ und der R_{prox} war zu beachten, dass die spektrale Resistance ein sensitiverer Parameter als der Modellparameter ist. Somit war das Ergebnis der spektralen Parameter stärker zu wichten. Eine mögliche Ursache für die verringerte respiratorische Resistance bei hohen Frequenzen der PRRSV-EU infizierten Tiere im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren konnte in einer größeren Sauerstoffschuld der PRRSV-EU infizierten Tiere gegenüber den PRRSV-US infizierten Tieren gesucht werden. Dies hätte allerdings einen stärker verringerten pH-Wert und eine größere Zunahme des $paCO_2$ der PRRSV-EU infizierten Tiere im Vergleich zu den PRRSV-US infizierten Tieren zur Folge. Der pH-Wert war aber weniger stark verringert als bei PRRSV-US infizierten Tieren (Daten nicht Bestandteil dieser Arbeit). Einen weiteren Erklärungsansatz konnte das Atmungsmuster der PRRSV-EU infizierten Tiere bieten. Sie zeigten ein schnelleres und weniger tiefes Atmungsmuster als PRRSV-US infizierte Tiere auf. Dies führte wahrscheinlich zu einem größeren Stimulus für die Weitstellung der Glottisöffnung.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Dehnbarkeit der Lunge zwischen den Isolaten wurde festgestellt, dass die Lunge der Tiere der PRRSV-EU infizierten Tiere weniger dehnbar war als die der PRRSV-US infizierten Tiere. Stärkere Entzündungen der Lunge können zu stärkeren Restriktionen führen. Morphologisch zeigten die PRRSV-EU infizierten Tieren zusätzlich zu der interstitiellen Pneumonie peribronchiale Infiltrationen mit Lymphozyten und Hyperplasie des Epithels von Bronchien, Bronchiolen sowie BALT (persönliche Mitteilung, Prof. Dr. E. Liebler-Tenorio, FLI, Jena). Ätiologisch könnte die Co-Infektion mit Mhp eine Rolle gespielt haben, da bei lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen bei allein mit Mhp infizierten Tieren ebenfalls ein Abfall der dynamischen Compliance beobachtet wurde (Intraraksa et al., 1984).

Die PRRSV-EU infizierten Tieren wiesen eine höhere Totraumventilation als PRRSV-US infizierte Tiere auf. Da sich das Atemzugvolumen zwischen beiden Gruppen nicht unterschied, war die Veränderung des Verhältnisses VD/V_T durch ein erhöhtes alveoläres Totraumvolumen bedingt. Dies kann auf die pathohistologisch eruierten Veränderungen der Alveolen und die gestörte V/Q zurückgeführt werden.

Sauerstoffaufnahme des Organismus

Die Sauerstoffaufnahme war bei den PRRSV-EU infizierten Tieren signifikant gegenüber den PRRSV-US infizierten Tieren erhöht. Auch zeigten nur die PRRSV-EU infizierten Tiere eine signifikante Erhöhung der Sauerstoffaufnahme gegenüber den Kontrolltieren. Die erhöhte Sauerstoffaufnahme der PRRSV-EU infizierten Tiere sprach für einen höheren Bedarf an Sauerstoff in der Peripherie und/oder eine höhere Stoffwechselintensivität bei den PRRSV-EU infizierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren.

FAZIT ZUM EINFLUSS DES ISOLATES AUF DAS KLINISCHE BILD UND DIE LUNGENFUNKTION:

- *Insgesamt zeigten die PRRSV-US infizierten Tiere und die PRRSV-EU infizierten Tiere vergleichbare klinische und funktionelle Veränderungen, jedoch mit unterschiedlichen Schweregraden.*
- *Bei der vergleichenden Betrachtung konnte differenziert werden, dass eine Infizierung mit dem PRRSV-EU Isolat zu einer stärkeren Ausbildung des klinischen Bildes als eine Infizierung mit dem PRRSV-US Isolat führte.*
- *Das PRRSV-EU Isolat erscheint auch bei der lungenfunktionsdiagnostischen Betrachtungsweise stärker virulent als das PRRSV-US Isolat. Differenzierter betrachtet wurden Unterschiede zwischen den beiden Isolaten bei der Atmungsmechanik und der ventilatorischen Distribution ermittelt. So hatte das Isolat einen Einfluss auf den Schweregrad der peripheren Obstruktionen. Es fiel dabei auf, dass die PRRSV-US infizierten Tiere, im Gegensatz zu den PRRSV-EU infizierten Tieren, in der Lage waren, die gesamte inspirierte Luft, bei vergleichbaren Strömungswiderständen in der Lungenperipherie, wieder auszuatmen. Eine Erklärung konnte hierfür nicht gefunden werden. Die Lungendehnbarkeit war bei den PRRSV-EU infizierten Tieren entzündungsbedingt geringer als bei den PRRSV-US infizierten Tieren. Weiterhin entwickelten PRRSV-EU infizierte Tiere aufgrund der höheren Stoffwechselrate infolge der erhöhten Körpertemperatur einen höheren Sauerstoffverbrauch, eine höhere Atemfrequenz und kompensatorisch eine stärkere Öffnung der oberen Atemwege als die PRRSV-US infizierten Tiere.*
- *Inwieweit die Präsenz von Mhp bei den PRRSV-EU infizierten Tieren einen Einfluss auf den Schweregrad der pulmonalen Dysfunktionen hatte wurde im Rahmen dieser Studie nicht evaluiert und muss offen bleiben.*

5.5 Zusammenhang zwischen klinischen, funktionellen und strukturellen Veränderungen

Bei der Zusammenführung der Betrachtung der klinischen, funktionellen und strukturellen Veränderungen nach einer Infektion mit PRRSV ist zu beachten, dass ein Organsystem auf verschiedenen Ebenen erkrankt sein kann. So waren subklinische Veränderungen von den klinisch fassbaren Veränderungen abzugrenzen. Eine klinische Veränderung tritt nur dann auf, wenn das Organsystem nicht mehr in der Lage ist Funktionsstörungen, welche das Resultat aus zellulären und strukturellen Veränderungen darstellen, zu kompensieren. Weiterhin gilt, dass die Ergebnisse pathologischer Untersuchungen, also die Beurteilung der Organstruktur, in dieser Studie lediglich Momentaufnahmen 10 bzw. 21 dpi darstellen und nicht zeitgleich zu lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen durchgeführt werden konnte. Dennoch wird nachfolgend versucht, den den funktionellen Veränderungen ein morphologisches Korrelat zuzuordnen.

Kurz nach der Infektion der Alveolarmakrophagen, welche in der Literatur auf den Beginn der zweiten Infektionswoche datiert wird (Beyer et al., 2000), zeigten die infizierten Tiere die stärksten klinischen, funktionellen und strukturellen Veränderungen.

Der Schwerpunkt der klinischen respiratorischen Symptome lag im Zeitraum von 7-18 dpi, wobei zu Beginn v. a. die Körpertemperatur, die Atmungsfrequenz, der Appetit und das Allgemeinbefinden betroffen waren. Im Zeitraum 13-18 dpi wurden dann deutliche Symptome einer respiratorischen Erkrankung (Husten, Dyspnoe, Augen- und Nasenausfluss) beobachtet. Ebenso fiel das stärkste Ausmaß der mittels lungenfunktionsdiagnostischen Messungen, ermittelten funktionellen Veränderungen des Organsystems in diesen Zeitraum (6-18 dpi). So wurden die stärksten Veränderungen des Atmungsmusters 6-18 dpi festgestellt. Gleichmaßen war die ventilatorische Distribution 9-12 dpi am stärksten beeinträchtigt. Weiterhin traten funktionelle Einschränkungen in der Atmungsmechanik (Restriktionen und Obstruktionen) v. a. im Zeitraum 9-18 dpi auf. Die eingeschränkte Dehnbarkeit der Lunge wurde auf die lungenfunktionsdiagnostisch ermittelten Obstruktionen und die pathohistologisch festgestellte Ausbildung einer interstitiellen Pneumonie zurückgeführt. Die Obstruktionen wurden durch Bronchospasmen ausgelöst, welchen aufgrund ihres funktionellen Charakters kein morphologisches Korrelat zugeordnet werden konnte. In der Konsequenz äußerten sich die Bronchospasmen mit der Ausbildung von Husten. Funktionell führten die Obstruktionen bei einem Teil der Tiere zu eingeschlossener Luft und dadurch bedingtem Anstieg der FRC. Bei allen PRRSV-infizierten Tieren resultieren aus den ermittelten Obstruktionen eine alveoläre Hypoventilation und,

wegen des Nichtvorhandenseins einer kollateralen Ventilation bei Schweinen, vermutlich ein gestörtes V/Q-Verhältnis. Die alveoläre Hypoventilation sowie die Asynchronitäten zwischen Ventilation und Perfusion, die verdickten Interavleolaresepten und das Alveolarexsudat führten zu einem Abfall von TLCO Hb. Ein verringerter Übertritt von Sauerstoff von der Lunge ins Blut führte vermutlich zu einem verringerten paO_2 und die alveoläre Hypoventilation vermutlich zu einem erhöhten $paCO_2$ und verringerten pH. Das Sauerstoffdefizit und der Kohlendioxidüberschuss im Blut führte wahrscheinlich kompensatorisch *via* atmungsregulatorischen Mechanismen im klinischen Bild zu einer erhöhten Atemfrequenz und funktionell zu einer Weitstellung der oberen Atemwege.

FAZIT ZUM ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KLINISCHEN, FUNKTIONELLEN UND STRUKTURELLEN VERÄNDERUNGEN:

- *Die klinischen Symptome, insbesondere die Dyspnoe und der Husten, resultieren aus multiplen pulmonalen Dysfunktionen die mindestens drei der vier Teilfunktionen der äußeren Atmung betreffen (Ventilation, Diffusion, Distribution). Diesen Dysfunktionen liegen sowohl funktionelle (Bronchospasmen) als auch strukturelle (interstitielle Pneumonie) Veränderungen zugrunde.*
- *Der Schwerpunkt der respiratorischen Veränderungen kann auf den Zeitraum 6-18 dpi datiert werden. Aus früheren Studien ging hervor, dass in diesem Zeitraum die Infektion der Alveolarmakrophagen mit PRRSV (Beyer et al., 2000) und der Verlust des respiratorischen Epithels (Done, 2002) stattfindet. Die in dieser Studie erhobenen funktionellen und klinischen Veränderungen ließen sich demzufolge in das pathogenetische Geschehen einer PRRSV-Infektion einordnen.*

5.6 Zusammenfassende Schlussfolgerungen für die Pathogenese der pulmonalen PRRSV-Infektion

Im Rahmen dieser Studie wurde ein Infektionsmodell für PRRSV mit Schwerpunkt auf die Lungenfunktion etabliert. Dieses Infektionsmodell kann für weitergehende Studien empfohlen werden. Die erhobenen Daten waren reproduzierbar und durch klinische und histologische Befunde erklärbar.

In dieser Studie wurden die Effekte einer PRRSV-Infektion auf die äußere Atmung (im Speziellen: Ventilation, ventilatorische Distribution und Diffusion) evaluiert. Die Beurteilung der vierten Teilfunktion der äußeren Atmung, der Perfusion, war nicht Bestandteil dieser Arbeit. Der Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Lungenfunktion infolge einer PRRSV-Infektion ist in Abb. 36 dargestellt. Zusammenfassend kam es zu folgenden Veränderungen der äußeren Atmung nach einer Infizierung mit PRRSV:

- 1) Obstruktionen bzw. Bronchokonstriktionen in den peripheren Atemwegen (erhöhte respiratorische Resistance bei Frequenzen ≤ 5 Hz, erhöhte distale Resistance, erhöhter V_{m50-75}/V_{Tin})
- 2) Weitstellung der oberen Atemwege (verringerte respiratorische Resistance bei Frequenzen ≥ 10 Hz, verringerte proximale Resistance)
- 3) restriktive Ventilationsstörungen (verringerte respiratorische Reactance)
- 4) ventilatorischen Asynchronismen als Folge der Obstruktionen und Restriktionen (Veränderungen der Kurvengestalt des Kapnogramms im Besonderen Anstieg der Phase II und Phase III des Kapnogramms)
- 5) Ausbildung von ‚trapped air‘ bei PRRSV-EU infizierten Tieren als Folge obstruktiver Atemwege (Anstieg von FRC)
- 6) vermehrte Totraumbelüftung (erhöhter VD/VT nach Langley, Threshold und Bohr) und damit einhergehende alveoläre Hypoventilation
- 7) Gasaustauschlimitationen an der Blut-Luft-Schranke (verringertes Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid)
- 8) schnelleres und flacheres Atmungsmuster (erhöhte Atmungsfrequenz, verringertes Atemzugvolumen)

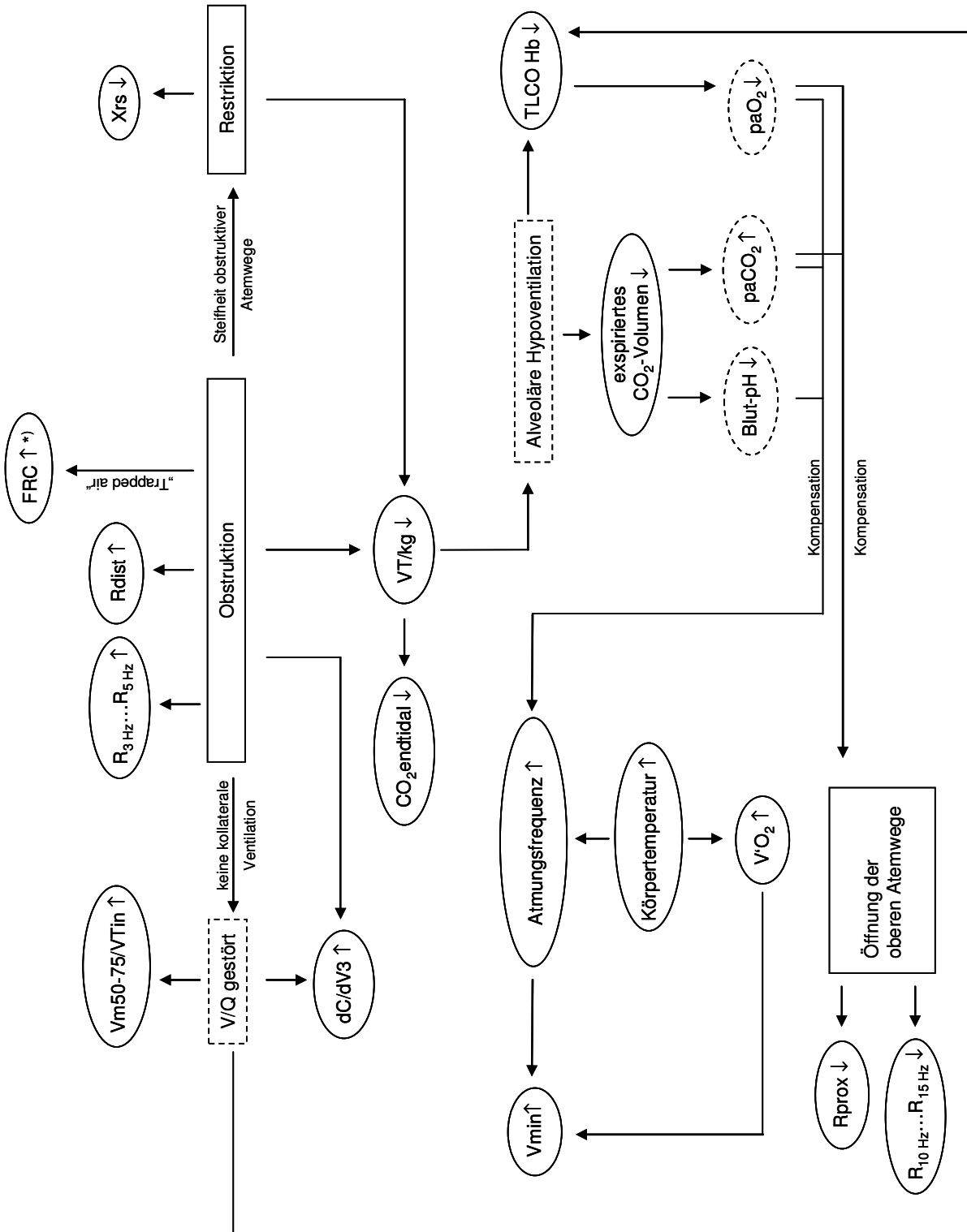






Abb. 36: Zusammenfassung der funktionellen Veränderungen der äußeren Atmung infolge einer PRRSV-Infektion

Legende zu Abb. 36

dC/dV_3 = Anstieg der Phase III des Kapnogramms; $CO_{2\text{endtidal}}$ = endtidale Kohlendioxidkonzentration; $CO_2\text{-Volumen}$ = pro Expiration eliminiertes Kohlendioxidvolumen; FRC = funktionelle Residualkapazität; $TLCO_{Hb}$ = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid, korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration; $paCO_2$ = arterieller Partialdruck für Kohlendioxid, paO_2 = arterieller Partialdruck für Sauerstoff; pH = pH-Wert; $R_{3\text{ Hz}} \dots R_{5\text{ Hz}}$ = respiratorische Resistance bei 3 bis 5 Hz; $R_{10\text{ Hz}} \dots R_{15\text{ Hz}}$ = respiratorische Resistance bei 10 bis 15 Hz; R_{dist} = respiratorische Resistance der distalen Atemwege; R_{prox} = respiratorische Resistance der proximalen Atemwege; $V_{m50-75}/V_{T\text{in}}$ = Quotient aus dem Mischluftvolumenanteil zwischen 50-75 % der endtidalen Kohlendioxidkonzentration und dem vorrausgegangenen Inspirationsvolumen; V_{min} = Atemminutenvolumen; VT/kg = Atemzugvolumen pro kg Körpermasse; V/Q = Ventilations-Perfusionsverhältnis; $V'O_2$ = Sauerstoffaufnahme; X_{rs} = respiratorische Reactance

*) nur PRRSV-EU

-  = dokumentierte pathophysiologische Veränderung
-  = hypothetische pathophysiologische Veränderung
-  = gemessene Kenngröße
-  = hypothetisch veränderte Kenngröße

5.7 Erkenntnisgewinne für lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen an Schweinen

Neben den im Vordergrund gestandenen Erhebungen der Veränderungen der äußeren Atmung nach Infektion mit PRRSV wurde die Lungenfunktionsdiagnostik am Schwein näher evaluiert. Hieraus resultierten neue Erkenntnisse für lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen beim Schwein, welche nicht unerwähnt bleiben sollen, da sie eine Relevanz für zukünftige Lungenfunktionsuntersuchungen am Schwein haben.

5.7.1 Biologische Aspekte

Bei der Betrachtung einschlägiger Literatur zu lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen fiel auf, dass es für das Schwein bislang sehr wenige Daten für Parameter zur Beurteilung der äußeren Atmung gab. Nachfolgend sollen die in dieser Studie ermittelten Kenngrößen mit bekannten Daten des Schweines sowie speziesübergreifend betrachtet werden. Bei der vergleichenden Betrachtung war zu beachten, dass die lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen in dieser Studie an noch nicht ausgewachsenen Schweinen im Alter von 50-80 Tagen mit einer Körpermasse von 13-36 kg durchgeführt wurden. Für die vergleichende Betrachtung wurden nur an den nicht infizierten und folglich den Kontrolltieren ermittelten Werte verwendet.

Alters- bzw. wachstumsabhängige Einflüsse

Im Rahmen dieser Studie konnte für einige Parameter eine Veränderung im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. Dies wurde auf das Alter und das Wachstum der Tiere zurückgeführt. So dauerten die Messungen dieser Studie über einen Zeitraum von ca. einem Monat an, und die Kontrolltiere nahmen dabei im Median 15,1 kg Körpermasse zu. Eine Alters- und Wachstumsabhängigkeit wurden bereits beim Schwein und bei anderen Tierarten (z. B. Katze, Rind, Ziege) für viele Kenngrößen der Lungenfunktion festgestellt (Bakima et al., 1990; Klein & Reinhold, 2001; Kirschvink et al., 2006; Reißig, 2007; Kneucker, 2008). In dieser Studie nahmen das Atemzugvolumen, die FRC und der TLCO mit zunehmendem Alter bzw. Körpermasse zu. Dies bestätigt die am Schwein erhobenen Daten von Klein & Reinhold (2001) sowie die von Kneucker (2008). Da die volumetrische Capnographie in dieser Studie erstmals beim Schwein für diagnostische Zwecke eingesetzt wurde, lagen keine Vergleichsdaten vor. Im Laufe der Studie wurden ein Anstieg des pro Expiration ausgeatmeten CO₂-Volumens und des Vm₂₅₋₅₀/V_{Tin} sowie ein Abfall des Anstiegs der Phasen II und III des Kapnogramms beobachtet. Gleichartige Beobachtungen wurden auch bei wachsenden Kälbern erhoben (Reißig, 2007). Als Erklärung wurde von Reißig (2007) das zunehmende Atemzugvolumen mit steigendem Alter bzw. zunehmende Körpermasse angegeben. Dieses führt zu einem Abfall der Phasen II und III des Kapnogramms und in dessen Folge zu einem vergrößerten Mischluftvolumen. Im Rahmen dieser Studie wurden keine Analysen durchgeführt durch welche Normierung dieser Daten ein Wachstums- bzw. Alterseinfluss ausgeschlossen werden kann. Dies bleibt nachfolgenden Studien vorbehalten.

Atmungsmuster

Die gemessene Atmungsfrequenz_{IOS} war in unserem Versuchsvorhaben im Median 36,4 Atemzüge pro Minute (Range: 37,44 Atemzüge pro Minute) und lag über dem von Plonait (2004) für abgesetzte Ferkel angegebenen Bereich von 26 ± 5 Atemzügen pro Minute. Weiterhin lag in diesem Versuchsvorhaben das VT_{IOS}/kg bei den Kontrolltieren im Bereich von im Median 12,32 ml/kg (Range: 10,29 ml/kg). Dies entsprach dem von Stahl (1967) angegebenen Normbereich für VT/kg von ≥ 10 ml/kg und lag zwischen den für Schweine ermittelten VT/kg von 8,41 ml/kg (Klein & Reinhold, 2003) bzw. 18 ml/kg (Reinhold et al., 2005).

Effektivität der Ventilation

Die spezifische Ventilation der Schweine war mit 71,22 (Range: 148,15) gegenüber anderen Tierarten, z. B. Rind (33; Reinhold & Födisch, 1993), Hund (24,4; Albers, 1961) und dem Menschen (28 ± 3; Rossier, 1958) vergleichsweise hoch. Sie entsprach aber denen von trächtigen Schafen (Hildenbrand, 2010). Schweine müssen offenbar ein relativ hohes V_{min}

aufbringen, um den Organismus mit Sauerstoff zu versorgen. Dies wurde in dieser Studie mit einem $V_{min_{IO_2}}/kg$ von im Median 455,82 ml/kg (Range: 497,05 ml/kg) bestätigt, welches dem in der Literatur für Schweine angegebenen V_{min}/kg entspricht (Klein & Reinhold, 2003; Reinhold et al., 2005; Reinhold et al., 2008). Das V_{min}/kg der untersuchten Schweine war ca. 1,5fach höher als das von gleichaltrigen Rindern (Reißig, 2007; Kneucker, 2008) und 2,5fach höher als das von Menschen (Larsen, 2006). Weiter hängt die spezifische Ventilation von der Sauerstoffaufnahme des Organismus ab. Die $V'O_2/kg^{0,75}$ der Schweine in dieser Studie war mit der von Kälbern und Schafen vergleichbar (Kneucker, 2008; Hildenbrand, 2010), konnte also als ursächliche Größe ausgeschlossen werden. Da die spezifische Ventilation maßgeblich von dem Verhältnis VD/VT abhängig ist, kann die hohe spezifische Ventilation durch ein beim Schwein relativ ungünstiges VD/VT von 46,6 (VD_{Bohr}/VT) begründet sein, welches dem von Kälbern ähnelt (Gallivan et al., 1989b; Reißig, 2007).

Atmungsmechanik

Die respiratorische Resistance, bezogen auf das Körpergewicht war mit 38,0 Pa/l/s/kg (Range: 44,1 Pa/l/s/kg; $R_{5\text{ Hz}}/kg$) bzw. 26,6 Pa/l/s/kg (Range: 28,8 Pa/l/s/kg; $R_{15\text{ Hz}}/kg$) etwas geringer als die von Klein & Reinhold (2003) ermittelte respiratorische Resistance im genannten Frequenzbereich bei Schweinen, welche zwischen 64,14 Pa/l/s/kg ($R_{5\text{ Hz}}/kg$) und 57,8 Pa/l/s/kg ($R_{15\text{ Hz}}/kg$) lagen. Die im Rahmen dieses Versuchsvorhabens ermittelte respiratorische Resistance pro kg Körpermasse bei Frequenzen von 5 und 10 Hz waren viermal so groß wie die bei Rindern (Van Bömmel, 2000). Für Rinder ist bereits bekannt, dass sie eine sehr hohe spezifische pulmonale Resistance haben, welche über der von Pferd, Mensch, Hund und Katze liegt (Gustin et al., 1988b). Dies bedeutet, dass Schweine unter den genannten Spezies physiologisch schwerweise die größten Strömungswiderstände aufweisen.

Die in dieser Studie gemessene R_{dist} von 0,392 kPa/l/s (Range: 0,450 kPa/l/s) lag zwischen den von Klein & Reinhold (2003) und Reinhold et al. (2005) am Schwein erhobenen Daten. Die R_{prox} entsprach annähernd der von Schweinen in anderen Studien und lag bei 0,366 kPa/l/s (Range: 0,406 kPa/l/s) (Klein & Reinhold, 2003; Reinhold et al., 2005).

Zwei weitere Parameter zur Beurteilung der Strömungswiderstände waren der V_{m50-75}/V_{Tin} und der Anstieg der Phase III des Kapnogramms. Der V_{m50-75}/V_{Tin} war ebenfalls gegenüber Kälbern und Pferden geringgradig erhöht (Ohnesorge et al., 1998; Reißig, 2007) und der Anstieg der Phase III des Kapnogramms war dreimal so steil wie bei Kälbern (Reißig, 2007).

Schweine haben demzufolge schon unter Ruheatmung höhere resistive Widerstände als andere Tierarten. Die hohen resistiven Widerstände im Vergleich zu Rinden können teilweise den Messbedingungen zugeschrieben werden. So findet die Messung bei Rindern für gewöhnlich am stehenden Tier statt (Reinhold et al., 1998b; Van Bömmel, 2000). Schweine werden im Gegensatz dazu in eine Art Hängematte verbracht. Dadurch wird ein Druck auf den Thorax ausgeübt, welcher zu höheren Strömungswiderständen führen kann. Erstaunlich ist allerdings, dass die respiratorische Reactance pro kg Körpermasse davon offenbar nicht beeinflusst wurde.

Die respiratorische Reactance pro kg Körpermasse lag zwischen $-7,46 \text{ Pa/l/s/kg}$ (Range: $24,23 \text{ Pa/l/s/kg}$; $X_{5 \text{ Hz/kg}}$) und $-9,23 \text{ Pa/l/s/kg}$ (Range: $21,88 \text{ Pa/l/s/kg}$; $X_{15 \text{ Hz/kg}}$) und war etwas geringer im Vergleich zu den von Klein & Reinhold (2003) am Schwein erhobenen Messwerten. Die respiratorische Reactance pro kg Körpermasse glich der von Kälbern (Van Bömmel, 2000) und war geringer als bei trächtigen Schafen (Hildenbrand, 2010).

Beurteilung der CO₂-Elimination

Die endtidale CO₂-Konzentration betrug in dieser Studie im Median 5,5 %. Diese Konzentration entsprach dem von Alef & Oechtering (1995) angegebenen Normalwert für Hunde und Katzen und stimmt mit den CO₂endtidal-Konzentrationen bei Kälbern überein (Reißig, 2007).

Totraumvolumina

Die Totraumvolumina divergieren zwischen den verschiedenen Tierarten aufgrund von anatomischen Gegebenheiten (z. B. extrathorakale Atemwege, Länge der Trachea). Das Verhältnis von VD/VT beeinflusst die Entstehung von alveolärer Hypoventilation maßgeblich. So weisen Tiere mit einer hohen VD/VT ein höheres Risiko, eine alveoläre Hypoventilation zu entwickeln auf als Tiere mit einer geringeren VD/VT (Kirschvink & Reinhold, 2008).

In dieser Studie wurden fünf verschiedene Berechnungsmethoden für das Totraumvolumen angewandt. Das VD/VT der Kontrolltiere variierte je nach Berechnungsmethode von im Median 14,1 (VD Threshold/VT) bis hin zu 46,6 (VD Bohr/VT). Das VD Bohr/VT ähnelte dem VD Wolff/VT (41,9). Sämtliche in dieser Studie berechneten VD/VT können den von Tusman et al. (2006) angegebenen VD/VT für Schweine von 53-59 nicht bestätigen.

Funktionelle Residualkapazität

Die funktionelle Residualkapazität pro kg Körpermasse war bei den Schweinen mit im Median 16,7 ml/kg (Range: 67,2 ml/kg) ähnlich denen, welche in anderen Studien bei jungen Schweinen ermittelt wurden (Reinhold et al., 2008). Sie war jedoch im Vergleich zu

anderen Tierarten (z. B. Hund, Pferd, Rind, Schaf) um über die Hälfte geringer (Bach et al., 2007; Gallivan et al., 1989a; Denac-Sikirić, 1975; Kneucker, 2008; Hildenbrand, 2010). Dies bedeutet in der Konsequenz, dass Schweine nur ein sehr kleines Volumen haben, welches ihnen für die Konstanthaltung der Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid während der Inspiration und der Expiration zur Verfügung steht.

Gastransfer von der Lunge ins Blut

Die in dieser Studie untersuchten Kontrolltiere wiesen einen TLCO Hb/kg von 0,04 mmol/min/kPa/kg (Range: 0,14 mmol/min/kPa/kg) bzw. einen TLCO Hb/kg^{0,75} von 0,09 mmol/min/kPa/kg^{0,75} (Range: 0,32 mmol/min/kPa/kg^{0,75}) auf. Ähnliche Werte wurden von Reinhold et al. (2008) bei ca. 8 kg schweren Ferkeln ermittelt. Der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid der Schweine entsprach in etwa dem von anderen Tierarten (z. B. Hund, Rind, Schaf) (Bach et al., 2007; Kneucker, 2008; Hildenbrand, 2010). Die in der Literatur beschriebene dickere Luft-Blut-Schranke der Schweine im Vergleich zu anderen Tierarten (Berg, 1982) scheint demnach keinen Einfluss auf den Gasaustausch zu haben.

FAZIT ZU DEN BIOLOGISCHEN ASPEKTEN LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTISCHER UNTERSUCHUNGEN AN SCHWEINEN:

Aufgrund der vergleichenden Betrachtung der Kenngrößen der äußeren Atmung, die in dieser Studie ermittelt wurden, und der anatomischen Besonderheiten der Schweinelunge (Kapitel 2.2.1 Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge beim Schwein) wurde festgestellt, dass das Schwein über eine verminderte Reservekapazität des Atmungstraktes bei Belastungssituationen verfügt. Die hohe spezifische Ventilation spricht für eine bereits unter Ruhebedingung hohe Auslastung der Ventilation. Dies ist begründet durch höhere resistive Widerstände, ein hohes VD/VT und eine verringerte FRC im Vergleich zu anderen Tierarten. Diese funktionelle Benachteiligung gegenüber anderen Tierarten erklärt unter anderem eine erhöhte Anfälligkeit von Schweinen für respiratorische Erkrankungen.

5.7.2 Methodische Aspekte

Eignung der verwendeten Methoden

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Methoden Impuls-Oszilloresistometrie sowie das Rebreathing-Verfahren konnten bereits als für das Schwein validiert angesehen werden (Klein & Reinhold, 2001; Klein et al., 2003; Reinhold et al., 2005; Reinhold et al., 2008; Kneucker, 2008). Für die Beurteilung der Ergebnisse der volumetrischen Kapnographie (Kurvengestalt des Kapnogramms, Kenngrößen der CO₂-Elimination und funktioneller Totraum) lag zu Beginn dieser Studie keine Validierung für das Schwein vor. Nachfolgend sollen neue Erkenntnisse zu kapnovolumetrischen Messung beim Schwein erörtert werden.

Die in dieser Studie ausgewerteten 20 Atemzüge der capnovolumetrischen Messung hatten für die Unterscheidung infizierter und nichtinfizierter Tiere ausgereicht. Für andere Tierarten sind in der Literatur 30 Atemzüge (Kalb; Reißig, 2007) bzw. 60 Atemzüge (Pferd; Herholz et al., 2003) angegeben.

Bei der Interpretation der Kurvengestalt des Kapnogramms fiel auf, dass die Phase II einen sattelförmigen Anstieg aufwies. Dies wurde ebenfalls in vorhergehenden Studien an Pferden und Kälbern beobachtet (Ohnesorge et al., 1998; Reißig, 2007). Dieser sattelförmige Anstieg der Phase II wird als ein Rückatmungseffekt interpretiert. Dies ist dadurch begründet, dass das in den Masken akkumulierte CO₂ als erstes mit dem Atmungsstrom zur Messzelle gelangt. Der steilere Anstieg der Phase II und der dadurch bedingte verkleinerte Vm₂₅₋₅₀/VT_{in} der infizierten Tiere ließen sich durch das schnellere und flachere Atmungsmuster erklären. Im Rahmen dieser Studie wurden die beiden Parameter als nicht für die Auswertung geeignet angesehen. Im Rahmen weiterführender Studien könnte ermittelt werden, ob ein Anlegen der Regressionsgeraden der Phase II zu einem späteren CO₂endtidal z. B. bei 30 % des CO₂endtidal sinnvoller wäre, um z. B. einen Einfluss der CO₂-Konzentration in der Maske (über Rückatmung) zu vermindern. Ferner könnte ein Mindestatemzugvolumen für die Einbeziehung der Werte in die statistische Auswertung festgelegt werden, um den Einfluss des Gerätetraumvolumens und des Rückatmungseffekts möglichst gering zu halten.

Die Kenngrößen Vm₂₅₋₅₀/VT_{in} und Vm₅₀₋₇₅/VT_{in} hingen – analog zu Mensch (Worth, 1985) und Kalb (Reißig, 2007) – auch beim Schwein vom zuvor inspirierten Atemzugvolumen (VT_{in}) ab (Vm₂₅₋₅₀: $r = 0,79$, $P \leq 0,001$; Vm₅₀₋₇₅: $r = 0,48$, $P \leq 0,001$). Dies bestätigte die Verfahrensweise, die Mischluftvolumina auf das zuvor inspirierte Atemzugvolumen zu normieren.

Bei der Ermittlung der Totraumvolumina lieferten die verschiedenen Berechnungsmethoden der integrierten Software (MasterScreen Capno) verschiedene Ergebnisse. Bei der Beurteilung der Totraumvolumina musste berücksichtigt werden, dass zusätzlich zu dem funktionellen Totraumvolumen des Tieres während der Messung noch das apparative Totraumvolumen (Atmungsmaske, Messkammer, luftleitende Schläuche) durch das Tier mitbeatmet werden musste. Die Diskrepanzen der verschiedenen Berechnungsmethoden resultierten daraus, dass sich die Berechnungsmethoden auf unterschiedliche Phasen des Kapnogramms beziehen. Der Totraum nach Bohr wird als Differenz zwischen dem ausgeatmeten Volumen und dem CO₂-Ausstoß definiert, unter der Annahme, dass die CO₂-Abgabe bei einer konstanten CO₂-Konzentration gleich der der gemessenen

CO₂endtidal ist. Die Berechnungen von Langley richteten sich ebenfalls auf die Phase III des volumetrischen Kapnogramms, wobei durch Integration des CO₂-Ausstoßes das CO₂-Volumen ermittelt und als Funktion des Expirationsvolumens dargestellt wird. Der Totraum nach der Thresholdmethode basiert auf dem Schnittpunkt der Approximationsgeraden der Phase II mit der Volumenachse. Mit allen drei Berechnungsmethoden konnte zum Zeitpunkt der stärksten klinischen Ausprägung ein Anstieg von VD ermittelt werden. Die Berechnung des anatomischen Totraumvolumens nach Wolff und Brunner konzentriert sich auf die Phase II des volumetrischen Kapnogramms und reflektiert im Wesentlichen das anatomische Totraumvolumen. Ein gleichbleibendes anatomisches Totraumvolumen pro Atemzugvolumen entsprach den Erwartungen. Somit lieferten die oben genannten vier Berechnungsmethoden nachvollziehbare Ergebnisse und können für weitergehende Untersuchungen am Schwein empfohlen werden.

Der Totraum nach Fowler ist die Differenz zwischen dem Expirationsvolumen und dem CO₂-Ausstoß unter der Berücksichtigung der Phase III. Der Totraum nach Fowler lieferte *post inoculationem* analog zum Kalb (Reißig, 2007) nicht erklärbare Ergebnisse. Diese Berechnungsmethode wird beim Schwein daher ebenfalls als nicht brauchbar eingestuft.

Ein weiterer Faktor für die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Totraumvolumenberechnung war das biologisch bedingte geringe Atemzugvolumen der Tiere während der Untersuchung. Dadurch war der relative Anteil des apparativen Totraumvolumens am gesamten Totraumvolumen sehr hoch. Durch den relativen Anteil des apparativen Totraumvolumens kann es zu teilweise fehlerhaften Berechnungen des Totraumvolumens gekommen sein. Für weitere Studien wird empfohlen, den Einfluss des apparativen Totraumvolumens des Atemzugvolumens zu verifizieren beziehungsweise ein Mindestgewicht für die Probanden festzulegen.

Einfluss des Untersuchungsortes

Die mittlere gezählte Ruheatemfrequenz im Tierraum lag signifikant unter der mittleren gemessenen Atmungsfrequenz im Lungenfunktionslabor. Erwartungsgemäß hätten die gemessenen Werte durch die Sedation der Tiere mittels Diazepam (Klein & Reinhold, 2001) jedoch geringer sein sollen. Dieser sedative Effekt wurde wahrscheinlich durch eine aufregungsbedingte Atmungsfrequenzerhöhung überdeckt. Die Beobachtung, dass die Mediane der gemessenen Atmungsfrequenzen der Kontrolltiere im Laufe des Versuchs abnahmen und sich den gezählten Atmungsfrequenzen annäherten, spricht dafür, dass die Tiere mit zunehmender Dauer der Studie weniger nervös waren und sich an das Messprozedere gewöhnt hatten. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Schafen gemacht (Hildenbrand, 2010). Für nachfolgende Studien ist zu empfehlen, dass, sofern möglich, eine

längere Trainingsphase vor Versuchsbeginn vorangesetzt wird und mögliche weitere Stressoren für das Tier vermindert werden.

Einfluss des Gerätes

Die spirometrischen Kenngrößen (Atmungsfrequenz, Atemzugvolumen, und Atemminutenvolumen) wurden mit allen drei Messsystemen (MasterScreen IOS, MasterScreen Capno und MasterScreen Diffusion-System) erfasst. Obwohl mit allen drei Messsystemen im Studienverlauf vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Infektion dokumentiert werden konnten, unterschieden sich die Absolutwerte der ermittelten spirometrischen Kenngrößen zum Teil signifikant. Insbesondere die mit MasterScreen Diffusion-System gemessenen Werte (AF, VT/kg und Vmin/kg) lagen signifikant unter denen, welche mit MasterScreen IOS und MasterScreen Capno gemessen wurden. Die Messung mit MasterScreen Diffusion-System hat folgende Unterschiede zu den beiden anderen Messsystemen: Es werden Fremdgase eingesetzt, das apparative Totraumvolumen ist durch zusätzliche Schläuche gegenüber den anderen beiden Messsystemen vergrößert und die Dauer der Messung ist länger.

- (A) Der Einsatz von CO kann zu einer Verdrängung von O₂ vom Hämoglobin führen und damit zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartiadrucks (paO₂). Dies würde allerdings zu einer Anregung der Atmung führen und dadurch bedingter erhöhter Atmungsfrequenz. Es wurde aber eine geringere Atmungsfrequenz beobachtet, so dass der Einsatz von CO als Ursache ausgeschlossen werden kann.

- (B) Weiterhin führt das höhere apparative Totraumvolumen zu einem größeren absoluten Totraumvolumen, welches die Schweine zu beatmen haben. Dies kann zu einem Anstieg des Anteils von CO₂ in der Einatemluft führen. Dies würde allerdings ebenfalls zu einer Anregung der Atmung aufgrund eines erhöhten paCO₂ führen, konnte somit ebenfalls nicht ursächlich für die Unterschiede sein.

- (C) Die längere Messdauer beim MasterScreen Diffusion-System sollte zu stabileren Werten führen. Anhand der vergleichbaren Streuung der Werte konnte dies nicht nachvollzogen werden.

Es konnte keine Ursache für den signifikanten Unterschied zwischen den Geräten ermittelt werden zumal alle der Geräte mit der selben Eichpumpe kalibriert wurden. Anders sah es bei dem Vergleich der Messgeräte MasterScreen Diffusion-System und MasterScreen IOS bei Schafen aus (Hildenbrand et al., 2009). Hier konnte ermittelt werden, dass die Messergebnisse von MasterScreen IOS weniger streuen und somit eine bessere Reproduzier-

barkeit der Daten gewährleisten (Hildenbrand et al., 2009). Um eine Vergleichbarkeit der gemessenen Kenngrößen zu erlangen wird empfohlen, nur Werte gleichartiger Geräte gegeneinander zu stellen, da dadurch garantiert wird, dass die Variabilität der Messdaten biologischer Natur und nicht methodisch bedingt ist.

FAZIT ZU DEN METHODISCHEN ASPEKTEN BEI LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTISCHEN UNTERSUCHUNGEN AN SCHWEINEN:

- *Alle drei verwendeten Methoden haben sich als geeignet herausgestellt, gesunde von kranken Tieren zu unterscheiden. Sie lieferten, bezogen auf den Einfluss der Infektion, für gleiche Kenngrößen vergleichbare Ergebnisse.*
- *Bei der kritischen Betrachtung der methodischen Aspekte hat sich herausgestellt, dass es unbedingt vonnöten ist, gleiche Methoden, gleiche Messbedingungen und gleiche Kenngrößen bzw. standardisierte Kenngrößen zu verwenden, um den tatsächlichen Effekt der Noxe und nicht Effekte der Umwelt und/oder Messmethoden zu ermitteln und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.*
- *Für die volumetrische Kapnographie werden weitere Untersuchungen am Schwein empfohlen, damit diese diagnostisch sehr wertvolle Methode zukünftig einen festen Platz in der diagnostischen Tiermedizin finden und in Ergänzung mit anderen Methoden einen umfassenderen Blick in pulmonale Dysfunktionen beim Schwein bieten kann.*

5.8 Empfehlungen für weiterführende Arbeiten

Im Rahmen dieser Studie wurde ein Infektionsmodell für eine respiratorische PRRSV-Infektion etabliert. Die dabei erhobenen Daten können perspektivisch gesehen für die Entwicklung von effektiven und kostengünstigen Prophylaxe- und Therapiestrategien herangezogen werden, wobei das entwickelte Tiermodell zur Erfolgskontrolle dieser Maßnahmen verwendet werden kann.

Die durchgeführte Studie evaluierte den Einfluss von PRRSV auf die Ventilation, die ventilatorische Distribution und die Diffusion. Um die systemischen Auswirkungen der funktionellen Veränderungen der äußeren Atmung nach Infektion mit PRRSV genauer abzuschätzen, wären weiterführende Untersuchungen bezüglich der arteriellen Blutgase und des Säure-Basen-Status als ergänzendes Kriterium sinnvoll.

In dieser Studie wurden ungeplant Effekte einer Mischinfektion mit Mhp dokumentiert. Weitere Untersuchungen bezüglich der Interaktionen zwischen PRRSV und Mhp bei lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen durch die Etablierung eines Co-Infektionsmodells

könnten zusätzliche Informationen in Bezug auf die Pathogenese des *Porcine Respiratory Disease Complex* (PRDC) liefern.

Im Bezug auf die Methodik der Lungenfunktionsdiagnostik am Schwein sollten lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen in weiteren Studien angewandt werden, um eine hohe Anzahl von biologischen Werten für das Schwein zu erhalten. Es sollte sich weiterhin international geeinigt werden, auf welche Weise lungenfunktionsdiagnostische Kenngrößen zu normieren sind. Dies wäre für die Erstellung von Referenz- bzw. Normwerten für lungenfunktionsdiagnostische Parameter vonnöten und würde eine Vergleichbarkeit der Daten gewährleisten.

6 Zusammenfassung

Einfluss von PRRSV-Infektionen auf die Lungenfunktion des Schweines

Aufgabenstellung: Das PRRS-Virus gilt als einer der bedeutendsten Erreger für Erkrankungen des Atmungsapparates bei Schweinen. Das Ziel dieser Studie war es, Veränderungen der Lungenfunktion nach Infektion mit PRRSV bei spontan atmenden Schweinen und mit nichtinvasiven Methoden zu erfassen.

Studiendesign: In diese negativ kontrollierte Studie wurden insgesamt 48 Tiere der Rasse Deutsches Hybridschwein im Alter von acht Wochen einbezogen. Die Tiere wurden in vier Gruppen unterteilt. Je zwölf Tiere wurden experimentell (intranasal und intramuskulär) mit PRRSV-Isolat VR2332 (Untersuchungsabschnitt 1) beziehungsweise mit PRRSV-Isolat 205817 (Untersuchungsabschnitt 2) infiziert. Den beiden Kontrollgruppen wurde 0,9%ige NaCl-Lösung verabreicht. Neben einer täglichen klinischen Untersuchung aller Tiere wurden bei acht Tieren pro Gruppe lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen bis 18 Tage *post inoculationem* (dpi) durchgeführt mit dem Ziel i) das Atmungsmuster, ii) die Atmungsmechanik, iii) die Diffusionskapazität der Lunge, iv) die funktionelle Residualkapazität und v) Parameter der CO₂-Elimination zu beurteilen. Hierfür wurden die Methoden Impuls-Oszilloresistometrie, ein Rebreathing-System (He, CO) und volumetrische Kapnographie (alle Geräte: Jaeger, Hoechberg, Deutschland) verwendet. Vier Tiere pro Gruppe (ohne Lungenfunktionstests) wurden 10 dpi und acht Tiere pro Gruppe (mit Lungenfunktionstests) wurden 21 dpi einer pathologischen Untersuchung unterzogen. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests ($P \leq 0,05$) ermittelt.

Ergebnisse: PRRSV-infizierte Tiere entwickelten *post inoculationem* Fieber und erhöhte Atemfrequenzen sowie Husten, Dyspnoe und reduziertes Allgemeinbefinden, welches von verringertem Appetit begleitet war.

Im Vergleich zu den Kontrolltieren war die Lungenfunktion bei PRRSV-infizierten Tieren charakterisiert durch:

- Periphere Bronchokonstriktionen (erhöhte respiratorische Resistance bei Frequenzen ≤ 5 Hz, erhöhte distale respiratorische Resistance, erhöhter Quotient aus dem Mischluftvolumenanteil zwischen 50-75 % der endtidalen CO₂-Konzentration und dem vorausgegangenem Inspirationsvolumen)

- Kompensatorische Weitstellung der oberen Atemwege (verringerte respiratorische Resistance bei Frequenzen ≥ 10 Hz, verringerte proximale Resistance)
- Restriktive Ventilationsstörungen (verringerte respiratorische Reactance)
- Ventilatorische Asynchronismen als Folge der Obstruktionen und Restriktionen (Veränderungen der Kurvengestalt des Kapnogramms, im Besonderen Anstieg der Phase II und Phase III)
- Ausbildung von ‚trapped air‘ bei PRRSV-EU infizierten Tieren als Folge der obstruktiven Atemwege (Anstieg der funktionellen Residualkapazität)
- Vermehrte Totraumbelüftung (erhöhtes Verhältnis zwischen Totraumvolumen und Atemzugvolumen nach Langley, Threshold und Bohr) und alveoläre Hypoventilation
- Gasaustauschlimitationen (verringertes Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid) infolge von interstitiellen Pneumonie, alveolärem Exsudat, ‚trapped air‘, Störungen im Ventilations-/Perfusionsverhältnis und alveolärer Hypoventilation
- Schnelleres und flacheres Atmungsmuster (erhöhte Atmungsfrequenz, verringertes Atemzugvolumen)

Tiere, die mit PRRSV-Isolat 205817 infiziert waren, zeigten im Vergleich zu Tieren, die mit PRRSV-Isolat VR2332 infiziert waren, eine stärkere Ausprägung des Krankheitsbildes, wobei nicht auszuschließen ist, dass eine retrospektiv erkannte Co-Infektion mit *Mycoplasma hyopneumoniae* Einfluss auf den Schweregrad des klinischen Bildes und der pulmonalen Dysfunktionen gehabt haben könnte.

Schlussfolgerungen: Eine akute Infektion mit PRRSV führte zu obstruktiven und resistiven Veränderungen, zu ventilatorischen Asynchronismen sowie zu Störungen des pulmonalen Gasaustausches. Diese pulmonalen Dysfunktionen bedingten kompensatorisch Veränderungen des Atmungsmusters und waren prägend für das klinische Bild der Dyspnoe.

7 Summary

Influence of infection with PRRSV at lung function in swine

Objective: PRRSV is one of the most causative agents in respiratory diseases in swine. This study aimed to evaluate respiratory disorders caused by PRRSV in spontaneous breathing pigs using noninvasive methods.

Animals and Methods: In this negative controlled study altogether 48 German Hybrid Pigs at the age of eight weeks were included and divided into four groups. Twelve pigs were experimentally infected (intranasally and intramuscularly) with US PRRSV isolate VR2332 (substudy 1), with EU PRRSV isolate 205817 (substudy 2), respectively, while the two control groups received physiological saline. Beside daily clinical examination of all pigs, pulmonary function tests (PFT) were performed in eight pigs per group until 18 days *post infection* (dpi) to evaluate i) breathing pattern, ii) respiratory mechanics, iii) diffusion of oxygen from the lung into the blood, iv) functional residual capacity and v) parameters of CO₂-elimination. Therefore the methods impulse oscillometry, rebreathing system (He, CO) and capnometry (each Jaeger, Hoechberg, Germany) were applied via a tightly fitting face mask. Four pigs per group (without PFT) were sacrificed at 10 dpi and eight pigs per group (with PFT) at 21 dpi for pathological examination. Differences between groups were analyzed using the Mann-Whitney-Wilcoxon test ($P \leq 0.05$).

Results: Pigs infected with PRRSV developed fever, increased respiratory rates as well as cough, dyspnoea and reduced behavior accompanied of reduced appetite.

Compared to controls, lung functions in pigs challenged with PRRSV were characterized by

- obstructions of peripheral airways due to bronchospasms (increased respiratory resistance at frequencies ≤ 5 Hz, increased resistance of distal airways, increased ratios of the mixing volume expired between 50 and 75% of the end-tidal carbon dioxide concentration and the inspired volume)
- upper airway opening (increased respiratory resistance at frequencies ≥ 10 Hz, decreased resistance of proximal airways)
- restrictions (decreased respiratory reactance)
- ventilatory asynchronisms due to obstructions and restrictions (changes in morphology of the curve of the capnogram, especially increase of slope II and III of the capnogram)
- development of 'trapped air' in pigs challenged with PRRSV-EU due to obstructions (increased functional residual capacity)

- increased death space ventilation (increased ratios of dead spaces and tidal volume according to Langley, Threshold and Bohr)
- deteriorations in pulmonary gas exchange (reduced transferfactor of the lung for carbon monoxide) due to interstitial pneumonia, alveolar exsudate, 'trapped air', disturbances in ventilation to perfusion ratio and reduced alveolar volume
- fast and superficial breathing pattern (increased respiratory rate, reduced tidal volume)

Pigs challenged with PRRSV isolate 205817 developed more severe clinical signs compared to pigs challenged with PRRSV isolate VR2332. It is not excluded if the retrospective determined coinfection with *Mycoplasma hyopneumoniae* had had an influence on the degree of the severity of the clinical pattern and pulmonary dysfunction.

Conclusions: Acute infections with PRRSV were associated with obstructive and restrictive disorders, ventilatory asynchronisms as well as deteriorations in pulmonary gas exchange. These pulmonary dysfunctions are responsible for compensatory changes in breathing pattern and are inducing the clinical symptom dyspnoea.

8 Literaturverzeichnis

Albers, C. (1961)

Der Mechanismus des Wärmeechelns beim Hund - II. Der respiratorische Stoffwechsel während des Wärmeechelns

Pflügers Arch 274, 148-165

Albina, E., Madec, F., Vannier, P. (1992)

Syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP) (PRRS – Maladie Mystérieuse)

Journées rech. porcine en france 24, 115-126

Albina, E. (1997)

Epidemiology of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS): An overview

Vet Microbiol 55, 309-316

Alef, M., Oechtering, G. (1995)

Nichtinvasive Patientenüberwachung in der Tiermedizin: Pulsoxymetrie und Kapnographie.

Teil II: Kapnographie

Tierärztl Prax 23, 1-16

Art, T., Lekeux, P., Gustin, P., Desmecht, D., Amory, H., Paiva, M. (1989)

Inertance of the respiratory system in ponies

J Appl Physiol 67, 534-540

Artmann, F., Hader, C., Rühle, K.H., Rasche, K. (2009)

Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis

Atemw.-Lungenkrkh 35 (1), 10-17

Bach, J.F., Rozanski, E., Bedenice, D., Chan, D.L., Freeman, L.M., Lofgren, J.L.S., Oura, T.J., Hoffman, A.M. (2007)

Association of expiratory airway dysfunction with marked obesity in healthy adult dogs

Am J Vet Res 68 (6), 670-675

Baker, R.B., Yu, W., Fuentes, M., Johnson, C.R., Peterson, L., Rossow, K., Daniels, C.S., Daniels, A.M., Polson, D., Murtaugh, M.P. (2007)

Prairie dog (Cynomys ludovicianus) is not a host for porcine reproductive and respiratory syndrome virus

J Swine Health Prod 15 (1), 22-29

Bakima, M., Lomba, F., Lekeux, P. (1990)

Growth-related changes in the pulmonary function of goats

Vet Res Commun 14, 141-146

Bartels, H., Hilpert, P., Moll, W. (1963)

Die O₂-Diffusionskapazität der Lunge wacher Ziegen vor und während chronischer Anämie

Pflügers Arch 277, 54-60

Baron, T., Albina, E., Leforban, Y., Madec, F., Guilamoto, H., Plana-Duran, J., Vannier, P. (1992)

Report on the first outbreaks of the porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) in France. Diagnosis and viral isolation

Ann Rech Vét 23, 161-166

Batista, L., Pijoan, C., Dee, S., Olin, M., Molitor, T., Joo, H.S., Xiao, Z., Murtaugh, M. (2004)

Virological and immunological responses to porcine reproductive and respiratory syndrome virus in a large population of gilts

Can J Vet Res 68, 267-273

Benfield, D.A., Collins, J.E., Dee, S.A., Halbur, P.G., Joo, H.S., Lager, K.M., Mengeling, W.L., Murtaugh, M.P., Rossow, K.D., Stevenson, G.W., Zimmerman, J.J. (1999)

Porcine reproductive and respiratory syndrome

In: Straw, B.E., D'Allaire, S., Mengeling, W.L., Taylor, D.J. Diseases of Swine, 8th Edition, Blackwell Science, 201-233

Benson, J.E., Yager, M.J., Lager, K.M. (2000)

Effect of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) exposure dose on fetal infection in vaccinated and nonvaccinated swine

J Swine Health Prod 8 (4), 155-160

Berg, R. (1990)

Lehrbuch der Veterinär-Anatomie. Band II Eingeweidelehre

4. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, 233-242

Beyer, J., Fichtner, D., Schirrmeier, H., Polster, U., Weiland, E., Wege, H. (2000)

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV): kinetics of infection in lymphatic organs and lung

J Vet Med B 47, 9-25

Bhavani-Shankar, K., Mosely, H., Kumar, A.Y., Delph, Y. (1992)

Capnometry and anaesthesia

Can J Anaesth 39 (6), 617-632

Bhavani-Shankar, K., Kumar, A.Y., Moseley, H.S., Ahyee-Hallsworth, R. (1995)

Terminology and the current limitations of time capnography: a brief review

J Clin Monit 11 (3), 175-182

Bhavani-Shankar, K., Philip, J.H. (2000)

Defining segments and phases of a time capnogram

Anesth Analg 91, 973-977

Bochev, I. (2007)

Porcine respiratory disease complex (PRDC): A review: I. Etiology, epidemiology, clinical forms and pathoanatomical features

Bulg J Vet Med 10 (3), 131-146

Bohr, C. (1891)

Ueber die Lungenatmung

Skand Archiv Physiol 2, 236-268

Bøtner, A., Nielsen, J., Bille-Hansen, V. (1994)

Isolation of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus in a Danish swine herd and experimental infection of pregnant gilts with the virus

Vet Microbiol 40, 351-360

Brockmeier, S.L., Palmer, M.V., Bolin, S.R. (2000)

Effects of intranasal inoculation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, Bordetella bronchiseptica, or a combination of both organisms in pigs

Am J Vet Res 61, 892-899

Carlsson, U., Elvander, M., Thorén, P., Berndtsson, L., Renström, L., Wallgren, P. (2007)

Introduction and eradication of PRRS in Sweden

Proceedings to International Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) Symposium, Chicago, Illinois, USA, 30.11.2007 - 01.12.2007

Carman, S., Sanford, S.E., Dea, S. (1995)

Assessment of seropositivity to porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus in swine herds in Ontario - 1978 to 1982

Can Vet J 36, 776-777

Cavanagh, C. (1997)

Nidovirales: A new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae

Arch Virol 142 (3), 629-633

Chang, C.C., Chung, W.B., Lin, M.W., Weng, C.N., Yang, P.C., Chiu, Y.T., Chang, W.F., Chiu, R.M. (1993)

Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) in Taiwan. I. Viral isolation

Journal of the Chinese Society of Veterinary Science 19 (4), 268-276

Chang, C.C., Yoon, K.J., Zimmerman, J.J., Harmon, K.M., Dixon, P.M., Dvorak, C.M.T., Murtaugh, M.P. (2002)

Evolution of porcine reproductive and respiratory syndrome virus during sequential passages in pigs

J Virol 76 (10), 4750-4763

Cho, J.G., Dee, S.A. (2006)

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus

Theriogenology 66, 655-662

Cho, J.G., Scott, A.D., Deen, J., Guedes, A., Trincado, C., Fano, E., Jiang, Y., Faaberg, K. (2006)

Evaluation of the effects of animal age, concurrent bacterial infection and pathogenicity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on virus concentration in pigs

Am J Vet Res 67 (3), 489-493

Christianson, W.T., Collins, J.E., Benfield, D.A., Harris, L., Gorcyca, D.E., Chladek, D.W., Morrison, R.B., Joo, H.S. (1992)

Experimental reproduction of swine infertility and respiratory syndrome in pregnant sows

Am J Vet Res 53 (4), 485-488

Christianson, W.T., Choi, C.S., Collins, J.E., Molitor, T.W., Morrison, R.B., Joo, H.S. (1993)

Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in mid-gestation sows and fetuses

Can J Vet Res 57 (4), 262-268

Clercx, C., Gustin, P., Landser, J., Van de Woestijne, K.P. (1993)

Measurement of total respiratory impedance in dogs by the forced oscillation technique

Vet Res Commun 17, 227-239

Collins, J.E., Benfield, D.A., Christianson, W.T., Harris, L., Hennings, J.C., Shaw, D.P., Goyal, S.M., McCullough, S., Morrison, R.B., Joo, H.S., Gorcyca, D., Chladek, D. (1992)

Isolation of swine infertility and respiratory syndrome virus (isolate ATCC VR-2332) in North America and experimental reproduction of the disease in gnotobiotic pigs

J Vet Diagn Invest 4, 117-126

Collins, J., Dee, S., Halbur, P., Keffaber, K., Lautner, B., McCae, M., Rodibaugh, M., Sanford, E., Yeske, P. (1996)

Laboratory diagnosis of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection

J Swine Health Prod 4 (1), 33-35

Cooper, V.L., Doster, A.R., Hesse, R.A., Harris, N.B. (1995)

Porcine reproductive and respiratory syndrome: NEB-1 PRRSV infection did not potentiate bacterial pathogens

J Vet Diagn Invest 7, 313-320

Curran, A.K., O'Halloran, K.D., Bradford, A. (1998)

Upper airway cooling reduces upper airway resistance in anaesthetized young guinea-pigs
Eur Respir J 11, 1257-1262

Dea, S., Bilodeau, R., Athanaseous, R., Sauvageau, R.A., Martineau, G.P. (1992)

PRRS syndrome in Québec: isolation of a virus serologically related to Lelystad virus
Vet Rec 130, 167

Debey, M.C., Ross, R.F. (1994)

Ciliostasis and loss of cilia induced by Mycoplasma hyopneumoniae in porcine tracheal organ culture

Infect Immun 62 (12), 5312-5318

Dee, S.A. (1998)

Pathogenesis and immune response of nonporcine arteriviruses versus porcine arteriviruses
J Swine Health Prod 6 (2), 73-77

Denac, M., Spörri, H., Beglinger, R. (1977)

Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 4. Mitteilung: Atmungsparameter
Res Exp Med 170, 283-288

Denac-Sikirić, M. (1976)

Die funktionelle Residualkapazität und Helium-Einmischzeit gesunder und lungenkranker Pferde

Zbl Vet Med A 23, 193-205

Doeschl-Wilson, A.B., Kyriazakis, I., Vincent, A., Rothschild, M.F., Thacker, E., Galina-Pantoja, L. (2009)

Clinical and pathological responses of pigs from two genetically diverse commercial lines to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection

J Anim Sci 87, 1638-1647

Done, S.H. (1991)

The anatomy of the respiratory system in cattle and pigs with reference to the pathology of respiratory disease

Proceedings of the Royal Veterinary College/Pfizer Ltd symposium on respiratory diseases in cattle and pigs: at the Royal Veterinary College, Hawkhead Campus, 02.07.1991, 17-37

Done, S.H., Brown, I., Paton, D., Higgins, R., Hannam, D. (1994)

Clinical signs in respiratory diseases of neonatal swine with special references to PRRS and swine influenza

The Pig Journal 33, 133-139

Done, S.H., Paton, D.J. (1995)

Porcine reproductive and respiratory syndrome: clinical disease, pathology and immunosuppression

Vet Rec 136 (2), 32-35

Done, S.H., Paton, D.J., White, M.E.C. (1996)

Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS): A review, with emphasis on pathological, virological and diagnostic aspects

Brit Vet J 152, 153-174

Done, S.H. (2002)

Porcine respiratory disease complex (PRDC)

The Pig Journal 50, 174-196

Done, S.H., Drew, T., Gaudie, C., Featherstone, C., Reichel, R., Frossard, J.-P., Ibat, G., Westcott, D., Owen, J., Evans, R., Button, E. (2005)

Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) - is it changing in the UK?

The Pig Journal 55, 230-237

Done, S.H. (2005)

Pathophysiology of the pig lung

The Pig Journal 55, 36-70

Drew, T.W. (2000)

A review of evidence for immunosuppression due to porcine reproductive and respiratory syndrome virus

Vet Res 31 (1), 27-39

Duan, X., Nauwynck, H.J., Pensaert, M.B. (1997)

Virus quantification and identification of cellular targets in the lungs and lymphoid tissues of pigs at different time intervals after inoculation with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

Vet Microbiol 56, 9-19

Eccles, R. (1978)

The domestic pig as an experimental animal for studies on the nasal cycle

Acta Otolaryngol 85, 431-436

Elicker, S., Mayrhofer, E., Scherer, N., Fischer, L., Weissenböck, H., Sipos, W. (2009a)

Retrospective analysis of the aetiology of respiratory diseases of Austrian fattening pigs as well as gilts and sows

Wien Tierärztl Monatschr 96 (9-10), 246-252

Elicker, S., Scherer, N., Sipos, W. (2009b)

Retrospective analysis of the aetiology of respiratory disease in weaned piglets in Austria

Tierärztl Umsch 64 (11), 484-489

Elmer, S. Reinhold, P. (2002)

Consequences of changing ambient temperatures in calves – Part 1: Immediate reactions of the respiratory system, the circulation system, metabolism and thermal regulation

Dtsch Tierärztl Wschr 109 (4), 137-216

Escobar, J., Van Alstine, W.G., Baker, D., Johnson, R.W. (2004)

Decreased protein accretion in pigs with viral and bacterial pneumonia is associated with increased myostatin expression in muscle

J Nutr 134, 3047–3053

Euler, von U.S., Liljestrand, G. (1946)

Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat

Acta Physiol Scand 12, 301-320

Fachinger, V., Bischoff, R., Jedida, S. B., Saalmüller, A., Elbers, K. (2008)

The effect of vaccination against porcine circovirus type 2 in pigs suffering from porcine respiratory disease complex

Vaccine 26, 1488-1499

Fichtner, D., Beyer, J., Leopoldt, D., Schirrmeier, H., Bergmann, S., Fischer, U. (1993)
Experimental reproduction of the respiratory form of infection with the agent of epidemic late abortion of swine

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 106 (5), 145-149

Fleisch, A. (1925)

Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft

Pflügers Arch 209 (1), 713-722

Fowler, W.S. (1948)

Lung function studies. II. The respiratory dead space

Am J Physiol, 154, 405-416

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

Comparative pulmonary mechanics in the horse and the cow

Res Vet Sci 46 (3), 322-330

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

Comparative ventilation and gas exchange in the horse and the cow

Res Vet Sci 46 (3), 331-336

Goodwin, R.F.W. (1985)

Epidemiology of respiratory disease in pig herds

Pig Veterinary Society Proceedings 12, 7-12

Gradil, C., Dubuc C., Eaglesome, M.D. (1996)

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: seminal transmission

Vet Rec 138, 521-522

Grimby, G., Takishima, T., Graham, W., Macklem, P., Mead, J. (1968)

Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease

J Clin Invest 47, 1455-1465

Große Beilage, E. (1995)

*Die Bedeutung des PRRS-Virus für die Erkrankungen des Respirationstraktes beim Schwein
- eine Literaturübersicht*

Dtsch Tierärztl Wochenschr 102 (12), 455-494

Große Beilage, E. (2006)

Literaturübersicht zur Pathogenese und Bekämpfung der Infektion mit dem Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) bei Ebern

Tierärztl Prax 34 (G), 249-255

Große Beilage, E., Bätza, H.-J. (2007)

PRRSV-Eradikation: Eine Option für Schweinebestände in Deutschland?

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 120 (11-12), 470-479

Große Beilage, E., Opriessnig, T., Brakmann, B., Nathues, H, Fiebig, K., Greiser-Wilke, I., Baumgärtner, W. (2007)

Die Infektion mit dem EU-Typ des PRRSV als Ursache zentralnervöser Störungen bei Saugferkeln

Tierärztl Prax 35 (G), 294-298

Guenard, H., Varene, N., Vaida, P. (1987)

Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer

Resp Physiol 70, 113-120

Gustin, P., Dhem, A.R., Lomba, F., Lekeux, P., Van de Woestijne, Landser, F.J. (1988a)

Measurement of total respiratory impedance in calves by the forced oscillation technique

J Applied Physiol 64, 1786-1791

Gustin, P., Bakima, M., Art, T., Lekeux, P., Lomba, F. (1988b)

Pulmonary function values and growth in Belgian white and blue double-muscled cattle

Res Vet Sci 45, 405-410

Halbur, P.G., Paul, P.S., Freuy, M.L., Landgraf, J., Eernisse, K., Meng, X.J., Lum, M.A., Andrews, J.J., Rathje, J.A. (1995a)

Comparison of the pathogenicity of two US porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolates with that of the Lelystad virus

Vet Pathol 32 (6), 648-660

Halbur, P.G., Miller, L.D., Paul, P.S., Meng, X.J., Huffmann, E.L., Andrews, J.J. (1995b)
Immunohistochemical identification of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) antigen in the heart and lymphoid system of three-week-old colostrum-deprived pigs

Vet Pathol 32 (2), 200-204

Halbur, P.G., Paul, P.S., Frey, M.L., Landgraf, J., Eernisse, K., Meng, X.J., Lum, M.A., Andrews, J.J., Rathje, J.A. (1996a)

Comparison of the antigen distribution of two US porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolates with that of the Lelystad Virus

Vet Pathol 33 (2), 159-170

Halbur, P.G., Paul, P.S., Meng, X.J., Lum, M.A., Andrews, J.J., Rathje, J.A. (1996b)

Comparative pathogenicity of nine US porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) isolates in a five-week-old cesarean-derived, colostrum-deprived pig model

J Vet Diagn Invest 8, 11-20

Halbur, R.G., Pallares, F.J., Rathje, J.A., Evans, R., Hagemoser, W.A., Paul, P.S., Meng, X.J. (2002)

Effects of different US isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) on blood and bone marrow parameters of experimentally infected pigs

Vet Rec 151 (12), 344-348

Halloy, D.J., Bouhet, S., Oswald, I.P., Goret-Nicaise, M., Kobisch, M., Mainil, J., Gustin, P. (2004a)

Pathophysiological changes occurring during Escherichia coli endotoxin and Pasteurella multocida challenge in piglets: relationship with cough and temperature and predictive value for intensity of lesions

Vet Res 35, 309-324

Halloy, D.J., Kirschvink, N.A., Vincke, G.L., Hamoir, J.N., Delvaux, F.H., Gustin, P.G. (2004b)

Whole body barometric plethysmography: a screening method to investigate airway reactivity and acute lung injuries in freely moving pigs

Vet J 168 (3), 276-284

Halloy, D., Cambier, C., Kirschvink, N., Gustin, P. (2004c)

Evaluation expérimentale de la fonction pulmonaire chez le porc

Ann Méd Vét 148, 91-96

Halloy, D.J., Kirschvink, N.A., Mainil, J., Gustin, P.G. (2005)

Synergistic action of E. coli endotoxin and Pasteurella multocida type A for the induction of bronchopneumonia in pigs

Vet J 169, 417-426

Hannan, P.C., Windsor, G. D., de Jong, A., Schmeer, N., Stegemann, M. (1997)

Comparative susceptibilities of various animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones

Antimicrob Agents Chemother 41 (9), 2037-2040

Heinze, H., Schaaf, B., Grefer, J., Klotz, K., Eichler, W. (2007)

The accuracy of the oxygen washout technique for functional residual capacity assessment during spontaneous breathing

Anesth Analg 104 (3), 598-604

Herholz, C., Straub, R., Imhof, A., Busato, B. (2003)

Early detection of pulmonary dysfunction in the horse – an introduction

Pferdeheilkunde 19 (4), 365-378

Hermann, J.R., Munoz-Zanzi, C.A., Roof, M.B., Burkhart, K., Zimmerman, J.J. (2005)

Probability of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection as a function of exposure route and dose

Vet Microbiol 110 (1-2), 7-16

Hildenbrand, A., Langenberg, A., Reinhold, P. (2009)

Anwendung von Impuls-Oszilloresistometrie-System und Rebreathingverfahren an gesunden Schafen: Vergleich bei spirometrischen Basisdaten

Pneumologie 63, 739

Hildenbrand, A. (2010)

Variabilität und Reproduzierbarkeit lungenfunktionsdiagnostischer Kenngrößen klinisch gesunder Schafe

Berlin, Freie Universität, Dissertation

Hilpert, P. (1971)

Die Änderung der Diffusionskapazität der Lunge für CO durch die Hämoglobinkonzentration des Blutes

Respiration 28, 518-525

Hirose, O., Shibata, I., Kudou, H., Samagai, Y., Yoshizawa, S., Ono, M., Nishimura, M., Hiroike, T., Kageyama, K., Sakana, T. (1995)

Experimental infection of SPF piglets with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus isolates from two farms

J Vet Med Sci 57 (6), 991-995

Intraraksa, Y., Engen, R.L., Switzer, W.P. (1984)

Pulmonary and hematologic changes in swine with Mycoplasma hyopneumoniae pneumonia

Am J Vet Res 45 (3), 474-477

Jung, K., Renukaradhya, G.J., Alekseev, K.P., Fang, Y., Tang, Y., Saif, L.J. (2009)

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus modifies innate immunity and alters disease outcome in pigs subsequently infected with porcine respiratory coronavirus: implications for respiratory viral co-infections

J Gen Virol 90, 2713-2723

Johnson, R.W. (1997)

Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines: an integrated view

J Anim Sci 75, 1244-1255

Johnson, W., Roof, M., Vaughn, E., Christopher-Hennings, J., Johnson, C.R., Murtaugh, M.P. (2004)

Pathogenic and humoral immune responses to porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) are related to viral load in acute infection

Vet Immunol Immunopathol 102 (3), 233-247

Keffaber K.K. (1989)

Reproductive failure of unknown etiology

Am Assoc Swine Pract Newsl 1, 1-19

Kirschvink, N., Leemans, J., Delvaux, F., Snaps, F., Marlin, D., Sparkes, A., Clerx, 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 176, 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

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

Kneucker, A. (2008)

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

Berlin, Freie Universität, Dissertation, ISBN: 978 3 86664 681 0

Kranker, S., Nielsen, J., Bille-Hansen, V., Bøtner, A. (1998)

Experimental inoculation of swine at various stages of gestation with a Danish isolate of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

Vet Microbiol 61, 21-31

Krauss, B., Deykin, A., Lam, A., Ryoo, J.J., Hampton, D.R., Schmitt, P.W., Falk, J.L. (2005)

Capnogram shape in obstructive lung disease

Anesth Analg 100 (3), 884-888

Kroegel, C., Mohorn, M., Grahmann, P.R. (2000)

Pathophysiologie der Lunge

In: Fölsch, U.R., Kochsiek, K., Schmidt, R.F. Pathophysiologie, Springer Verlag, 201-222

Krogh, A. (1919)

The rate of diffusion of gases through animal tissues, with some remarks on the coefficient of invasion

J Physiol 52 (6), 391-408

Kukushkin, S.A., Baybikov, T.Z., Baborenko, E.P., Pronin, I.A. (2008)

Level of pathogenicity for pigs of highly virulent PRRS virus of european genotype depending on an inoculation dose

Proceedings of 20th International Pig Veterinary Society Congress, Durban, South Africa, 22.06.2008-26.06.2008

Ladinig, A., Balka, G., Saalmüller, A., Gerner, W., Käser, T., Rusvai, M., Weißenböck, H., Ritzmann, M. (2009)

Evaluation of clinical signs after PRRSV challenge (type I) in vaccinated and non-vaccinated pigs

Proceedings of 2009 international PRRS Symposium, Chicago, Illinois, USA, 4.12.2009-5.12.2009

Lager, K.M., Mengeling, W.L., Brockmeier, S.L. (1997)

Duration of homologous porcine reproductive and respiratory syndrome virus immunity in pregnant swine

Vet Microbiol 58, 127-133

Lam, T.Y., Leung, F.C.C. (2005)

Origin of PRRSV virus: towards a better understanding beyond the epidemiology

Proceedings of 2005 international PRRS Symposium, St. Louis, Missouri, USA, 2.12.2005-3.12.2005

Langley, F., Even, P., Durox, P., Nicolas, R.L., Cumming, G. (1975)

Ventilatory consequences of unilateral pulmonary artery occlusion

Les Colloques de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale, 51, 209-214

zitiert nach: Wolf, G.; Brunner, J.X. (1984)

Larsen, R. (2006)

Anästhesie

8. Auflage, Elsevier, München, 227-261

Lekeux, P., Art, T., Clerx, C., Gustin, P. (1988)

Influence of inertance on measurements of the mechanical properties of the bovine respiratory system

Vet Res Commun 12, 61-66

Lekeux, P. (1993)

Pulmonary function in healthy, exercising and diseased animals

Pulmonary function in healthy exercising and diseased animals, xvii-402

Lindhaus, W., Lindhaus, B. (1991)

Rätselhafte Schweinekrankheit

Prakt Tierarzt 72 (5), 423-425

Loving, C.L., Brockmeier, S.L., Vincent, A.L., Lager, K.M., Sacco, R.E. (2008)

Differences in clinical disease and immune response of pigs challenged with a high-dose versus low-dose inoculum of porcine reproductive and respiratory syndrome virus

Viral Immunol 21 (3), 315-325

Lou, Z., Wang, T., Yang, X., Liu, S. (2008)

Study on hematopathology of piglets infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (ATTC VR-2332) and porcine circovirus type 2

Southwest China Journal of Agricultural Sciences 21 (4), 1120-1125

Lung, M.A., Wang, J.C. (1986)

Effects of hypercapnia and hypoxia on nasal vasculature and airflow resistance in the anaesthetized dog

J Physiol 373, 261-275

Martin, C., Wohlsen, A., Uhlig, S. (2001)

Changes in airway resistance by simultaneous exposure to TNF- α and IL-1 β in perfused rat lungs

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280, L595–L601

Martínez, J., Peris, B., Gómez, E.A., Corpa, J.M. (2009)

The relationship between infectious and non-infectious herd factors with pneumonia at slaughter and productive parameters in fattening pigs

Vet J 179 (2), 240-246

Mateu, E., Diaz, I. (2009)

The challenge in PRRS immunology

Vet J 177 (3), 345-351

Matsumoto, S., Mokashi, A., Lahiri, S. (1987)

Cervical preganglionic sympathetic nerve activity and chemoreflexes in the cat

J Appl Physiol 62, 1713-1720

McCaffrey, T.V., Kern, E.B. (1979a)

Response of nasal airway resistance to hypercapnia and hypoxia in man

Ann Otol Rhinol Laryngol 88 (2 Pt 1), 247-252

McCaffrey, T.V., Kern, E.B. (1979b)

Response of nasal airway resistance to hypercapnia and hypoxia in the dog

Acta Otolaryngol 87 (5-6), 545-553

McFawn, P.K., Gray, P.R., Thomas, J., Mitchell, H.W. (1999)

Pulmonary inflammation without bronchial hyperresponsiveness in vivo or in vitro after sephadex instillation in pigs

Clin Exp Pharmacol Physiol 26, 105-108

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

Mead, J. (1961)

Mechanical properties of the lung

Physiol Rev 41, 281-329

Meban, C. (1980)

Thickness of air-blood barriers in vertebrate lungs

J Anat 131 (2), 299-307

Mengeling, W.L., Vorwald, A.C., Lager, K.M., Brockmeier, S.L. (1996)

Comparison among strains of porcine reproductive and respiratory syndrome virus for their ability to cause reproductive failure

Am J Vet Res 57 (6), 834-839

Meredith, M.J. (1991)

Blue ear disease epidemic

Pigs news and info 12, 363

Meredith, M.J. (1993)

Porcine reproductive and respiratory syndrome

Pig disease information centre, University of Cambridge

Mitzner, W. (1991)

Collateral Ventilation

In: Crytal, R.B., West, H.B. et al. (eds). *The Lung: Scientific Foundations*, Raven Press, Ltd., New York, 1053-1063

Morris, C.R., Gardner, I.A., Hietala, S.K., Carpenter, T.E., Anderson, R.J., Parker, K.M. (1994)

Persistence of passively acquired antibodies to Mycoplasma hyopneumoniae in a swine herd

Prev Vet Med 21, 29-41

Murtaugh, M.P. (2004)

PRRS immunology: what are we missing?

American Association of Swine Veterinarians, 359-368

Nauwynck, R.M., Easterday, B.C., Pawlisch, R., Walker, G.I. (1999)

Genetic variation in vaccine and field PRRS virus

Proceedings of International PRRS Symposium, Ploufragan, Frankreich, 21.06.1999-22.06.1999

Nelsen, C.J., Murtaugh, M.P., Faaberg, K.S. (1999)

Porcine reproductive and respiratory syndrome Virus comparison: Divergent evolution on two continents

J Virol 73 (1), 270-280

Nielsen, H.S., Liu, G., Nielsen, J., Oleksiewicz, M.B., Botner, A., Storgaard, T., Faaberg, K.S. (2003)

Generation of an infectious clone of VR-2332, a highly virulent North American-type isolate of porcine reproductive and respiratory syndrome virus

J Virol 77, 3702-3711

Nodelijk, G. (2002)

Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) with special reference to clinical aspects and diagnosis - A review

Vet Q 24 (2), 95-100

Nodelijk, G., Nielen, M., Jong, de M.C.C., Verheijden, J.H.M. (2003)

A review of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Dutch breeding herds: population dynamics and clinical relevance

Prev Vet Med 60, 37-52

Nunn, J. F. (2000)

Applied respiratory physiology - Fifth Edition

Butterworths-Heinemann, Oxford, 37-57

O'Halloran, K.D., Curran, A.K., Bradford, A. (1994)

Ventilatory and upper-airway resistance responses to upper - airway cooling and CO₂ in anaesthetised rats

Eur J Physiol 429, 262-266

O'Halloran, K.D., Curran, A.K., Bradford, A. (1996)

Effect of upper airway cooling and CO₂ on diaphragma and genioid muscle activity in the rat

Eur Respir J 9, 2323-2327

O'Halloran, K.D., Curran, A.K., Bradford, A. (1998)

Influence of cervical sympathetic nerves on ventilation and upper airway resistance in the rat

Eur Respir J 12, 177-184

O'Neil, J.J., Raub, J.A. (1984)

Pulmonary function testing in small laboratory mammals

Environ Health Perspect 56, 11-22

Ohnesorge, B., Trötschel, C., Deegen, E. (1998)

Bestimmung von Totraum und expiratorischem Mischluftvolumen zur Diagnostik chronischer Lungenerkrankungen beim Pferd

Pferdeheilkunde 14 (6), 450-455

OIE (2008) WAHID Interface - OIE World Animal Health Information Database. URL: http://www.oie.int/wahis/public.php?WAHIDPHPSESSID=304df6d6ae99224e6f396ac5acad171e&page=disease_immediate_summary&disease_type=Terrestrial&disease_id=76&empty=999999 (Stand: 24.04.2009)

Olsson, K., Jonson, B., Olsson, C.G., Wollmer, P. (1998)

Diagnosis of pulmonary embolism by measurement of alveolar dead space

J Intern Med 244, 199-207

Opriessnig T., Halbur, P.G., Yoon, K.-J., Pogranichniy, R.M., Harmon, K.M., Evans, R., Key, K.F., Pallares, F.J., Thomas, P., Meng, X.J. (2002)

Comparison of molecular and biological characteristics of a modified live porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vaccine (Ingelvac PRRS MLV), the parent strain of the vaccine (ATCC VR2332), ATCC VR2385, and two recent field isolates of PRRSV

J Virol 76 (23), 11837-11844

Opriessnig, T., Madson, D.M., Prickett, J.R., Kuhar, D., Lunney, J. K., Elsener, J., Halbur, P. G. (2008)

Effect of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination on porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and PCV2 coinfection

Vet Microbiol 131 (1-2), 103-114

Palzer, A., Ritzmann, M., Majzoub, M., Wolf, G., Hermanns, W., Heinritzi, K. (2007)

Häufigkeit des Vorkommens pneumonieassoziierter Erreger und deren Korrelation mit klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden bei Schweinen

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 120 (11-12), 483-489

Paton, D.J., Brown, I.H., Sott, A.C., Done, S.H., Edwards, S. (1992)

Isolation of a Lelystad virus-like agent from British pigs and scanning electron microscopy of infected macrophages

Vet Microbiol 33, 195-201

Plana, J., Vayreda, M., Vilarrasa, J., Bastons, M., Rosell, R., Martineu, M., Gabreil, san A., Pujols, J., Badiola, J.L., Ramos, J.A., Domingo, M. (1992)

Porcine epidemic abortion and respiratory syndrome (mystery swine disease). Isolation in Spain of the causative agent and experimental reproduction of the disease

Vet Microbiol 33, 203-211

Plonait, H. (2004)

Fieberhafte Allgemeinerkrankungen

In: Waldmann, K.-H., Wendt, M. Lehrbuch der Schweinekrankheiten, 4. Auflage, Parey Verlag, Stuttgart, 93-110

Pol, J.M.A., van Leengoed, L.A.M.G., Stockhofe, N., Kok, G., Wensvoort, G. (1997)

Dual infections of PRRSV/influenza or PRRSV/Actinobacillus pleuropneumoniae in the respiratory tract

Vet Microbiol 55 (1-4), 259-264

Prieto, C., Castro, J.M. (2005)

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus in the boar: a review

Theriogenology 63, 1-16

Prieto, C., Álvarez, E., Martínez-Lobo, F.J., Simarro, I., Castro, J.M. (2008)

Similarity of European porcine reproductive and respiratory syndrome virus strains to vaccine strain is not necessarily predictive of the degree of protective immunity conferred

Vet J 175, 356-363

Ramirez, E., Ruiz, A., Islas, A., Lecocq, C., Carrasco, L., Quezada, M. (2006)

Haematological and pathological findings of pigs experimentally inoculated with a Chilean isolate of porcine reproductive and respiratory syndrome virus

Arch Med Vet 38 (2), 151-159

Reinhold, P., Födisch, G. (1993)

Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Kälbern

Monatshefte für Veterinärmedizin 48, 113-117

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

Reinhold, P. (1997)

Atmungsmechanik beim Tier. 2. Mitteilung: Die forcierte Oszilloresitometrie – Übersichtsarbeit

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 110, 257-266

Reinhold, P. (1998)

Atmungsmechanik beim Tier. 3. Mitteilung: Methodische und physiologische Aspekte bei der Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS)

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 111, 253-561

Reinhold, P., Smith, H.J., Close, R., Genicot, B., Lekeux, P. (1998a)

Validation of impulse oscillometry in Friesian and Blue Belgian calves with respect to changes in extrathoracic upper airway resistance

Res Vet Sci 65, 93-101

Reinhold, P., Langenberg, A., Lekeux, P. (1998b)

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

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 111, 262-267

Reinhold, P. (2005)

Models of pulmonary infections in large animals - species specific differences

Pneumologie 59, 412-417

Reinhold, P., Jaeger, J., Melzer, F., Sachse, K. (2005)

Evaluation of lung function in pigs either experimentally or naturally infected with Chlamydiaceae

Vet Res Commun 29 Suppl 1, 125-150

Reinhold, P., Kirschvink, N., Theegarten, D., Berndt, A. (2008)

An experimentally induced Chlamydia suis infection in pigs results in severe lung function disorders and pulmonary inflammation

Vet Res 39 (3), doi:10.1051/vetres:2008012

Reinhold, P., Liebler-Tenorio, E., Sattler, S., Sachse, K. (2010)

Recurrence of Chlamydia suis infection in pigs after short-term antimicrobial treatment

Vet J, doi:10.1016/j.tvjl.2010.01.008

Reißig, S. (2007)

Validierung der volumetrischen Kapnographie zur Erfassung klinisch inapparenter Lungenfunktionsstörungen beim Kalb

Berlin, Freie Universität, Dissertation, ISBN: 978 3 86664 345 1

Roberts, N.E., Almond, G.W. (2003)

Infection of growing swine with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and Mycoplasma hyopneumoniae - effects on growth, serum metabolites, and insulin-like growth factor-I

Can Vet J 44 (1), 31-37

Robinson, N.E. (1982)

Some functional consequences of species differences in lung anatomy

Ad Vet Med 26, 1-33

Robinson, N.E. (2007)

Respiratory Function

In: Cunningham, J.G., Klein, B.G. Textbook of Veterinary Physiology, 4th Edition, W.B. Saunders Company, 566-620

Rossier, P.H., Bühlmann, A., Wiesinger, K. (1958)

Physiologie und Pathophysiologie der Atmung

2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg

Rossow, K.D., Bautista, E.M., Goyal, S.M., Molitor, T.W., Murtaugh, M.P., Morrison, R.B., Benfield, D.A., Collins, J.E. (1994)

Experimental porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in one-, four-, and 10-week-old pigs

J Vet Diagn Invest 6 (1), 3-12

Rossow, K.D., Collins, J.E., Goyla, S.M., Nelson, E.A., Christopher-Hennings, J., Benfield, D.A. (1995)

Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in gnotobiotic pigs

Vet Pathol 32 (4), 361-373

Rossow, K.D. (1998)

Porcine reproductive and respiratory syndrome

Vet Pathol 35 (1), 1-20

Rovira, A., Balasch, M., Segales, J., Garcia, L., Plana-Duran, J., Rosell, C., Ellerbrok, H., Mankertz, A., Domingo, M. (2002)

Experimental inoculation of conventional pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus 2

J Virol 76 (7), 3232-3239

Sansom, J.N., de Bruin, T.G., Voermans, J.J., Meulenbergh, J.J., Pol, J.M., Bianchi, A.T. (2000)

Changes of leukocyte phenotype and function in the broncho-alveolar lavage fluid of pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus: a role for CD8(+) cells

J Gen Virol 81, 497-505

Sachse, K., Grossmann, E., Berndt, A., Schütt, C., Henning, K., Theegarten, D., Anhenn, O., Reinhold, P. (2004)

Respiratory chlamydial infection based on experimental aerosol challenge of pigs with Chlamydia suis

Comp Immunol Microbiol Infect Dis 27, 7-23

- Segalés, J., Domingo, M., Solano, G.I., Pijoan, C. (1999)
Porcine reproductive and respiratory syndrome virus and Haemophilus parasuis antigen distribution in dually infected pigs
Vet Microbiol 64, 287-297
- Sercarz, J.A., Berke, G.S., Bielamowicz, S., Kreiman, J., Ye, M., Green, D.C. (1994)
Changes in glottal area associated with increasing airflow
Ann Otol Rhinol Laryngol 103 (2), 139-144
- Shibata, I., Yazawa, S., Ono, M., Okuda, Y. (2003)
Experimental dual infection of specific pathogen-free pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and pseudorabies virus
J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 50 (1), 14-19
- Smith, H.J., Reinhold, P., Goldman, M.D. (2005)
Forced oscillation technique and impulse oscillometry
Eur Resp Mon 31, 72-105
- Snijder, E.J., Meulenbergh, J.J.M. (1998)
The molecular biology of arteriviruses
J Gen Vir 79, 961-979
- Solano, G.I., Segalés, J., Collins, J.E., Molitor, T.W., Pijoan, C. (1997)
Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) interaction with Haemophilus parasuis
Vet Microbiol 55, 247-257
- Spörri, H., Zerobin, K. (1964)
Zur Physiologie und Methodik der Lungenfunktionsprüfung
Tierärztl Umsch 19, 285-292
- Stadejek, T., Stankevicius, A., Storgaard, T., Oleksiewicz, M.B., Belák, S., Drew, T.W., Pejsak, Z. (2002)
Identification of radically different variants of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Eastern Europe: towards a common ancestor for European and American viruses
J Gen Virol 83, 1861-1873

Stadejek, T., Oleksiewicz, M., Scherbakov, A., Timina, A., Krabbe, J., Chabros, K., Potapchuk, D. (2008)

Definition of subtypes in the European genotype of porcine reproductive and respiratory syndrome virus: nucleocapsid characteristics and geographical distribution in Europe

Arch Virol 153, 1479-1488

Stadejek, T., Murtaugh, M.P. (2009)

Origin, evolution and diversification of PRRSV

Proceedings of 2009 international PRRS Symposium, Chicago, Illinois, USA, 4.12.2009-5.12.2009

Stadejek, T., Raika, V., Chabros, K., Rinizin, K., Parcharyanov, S. (2009)

The first case of porcine reproductive and respiratory syndrome in Bhutan

Proceedings of 2009 international PRRS Symposium, Chicago, Illinois, USA, 4.12.2009-5.12.2009

Stahl, E.R. (1967)

Scaling of respiratory variables in mammals

J Appl Physiol 22 (3), 453-460

Stănescu, D.G., Pattijn, J., Clément, J., Van de Woestijnje, K.D. (1973)

Glottis opening and airway resistance

J Appl Physiol 32, 460-466

Stănescu, D., Moavero, N.E., Veriter, C., Brasseur, L. (1979)

Frequency dependence of respiratory resistance in healthy children

J Appl Phys 47, 268-272

Steiß, J.O., Rudloff, S., Landmann, E., Zimmer, K.P., Lindemann, H. (2008)

Capnovolumetry: a new tool for lung function testing in children with asthma

Clin Physiol Funct Imaging 28 (5), 332-336

Stuart-Smith, K., Vanhoutte, P.M. (1988)

Airway epithelium modulates the responsiveness of porcine bronchial smooth muscle

J Appl Physiol 65 (2), 721-727

Sulyma, M.G. (1990)

Lungenfunktion von A bis Z

2. Auflage Medikon-Verlag München

Swenson, J., Henao-Guerrero, P.N., Carpenter, J.M. (2008)

Clinical technique: Use of capnography in small mammal anesthesia

Journal of Exotic Pet Medicine 17 (3), 175-180

Tammeling, G.J., Quanjer, P.H. (1984)

Physiologie der Atmung Band II

Pharm-und-medical-information-Verlag GmbH, 97-114

Terpstra, C., Wensvoort, G., Pol, J.M.A. (1991)

Experimental reproduction of porcine epidemic abortion and respiratory syndrome (Mystery swine disease) by infection with Lelystad virus - Koch postulates fulfilled

Vet Q 13 (3), 131-136

Thacker, E.L., Halbur, P.G., Ross, R.F., Thanawongnuwech, R., Thacker, B.J. (1999)

Mycoplasma hyopneumoniae potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced pneumonia

J Clin Microbiol 37 (3), 620-627

Thacker, E.L., Thacker, B.J., Young, T.F., Halbur, P.G. (2000)

Effect of vaccination on the potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)-induced pneumonia by Mycoplasma hyopneumoniae

Vaccine 18 (13), 1244-1252

Thacker, E.L. (2001)

Porcine respiratory disease complex - What is it and why does it remain a problem?

The Pig Journal 48, 66-70

Thacker, E., Thanawongnuwech, R. (2002)

Porcine respiratory disease complex (PRDC)

Thai J Vet Med 32 (Supplement), 125-134

Thanawongnuwech, R., Brown, G.B., Halbur, P.G., Roth, J.A., Royer, R.L., Thacker, B.J. (2000)

Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced increase in susceptibility to Streptococcus suis infection

Vet Pathol 37, 143-152

Thanawongnuwech, R., Young, T.F., Thacker, B.J., Thacker, E.L. (2001)

Differential production of proinflammatory cytokines: in vitro PRRSV and Mycoplasma hyopneumoniae co-infection model

Vet Immunol Immunopathol 79 (1-2), 115-127

Thanawongnuwech, R., Thacker, B.J., Halbur, P., Thacker, E. (2004)

Increased production of proinflammatory cytokines following infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and Mycoplasma hyopneumoniae

Clin Diagn Lab Immunol 11, 901–908

Timothy, I., Musch, T.I., Friedman, D.B., Haidet, G.C., Stray-Gundersen, J., Waldrop, T.G., Ordway, G.A. (1986)

Arterial blood gases and acid-base status of dogs during graded dynamic exercise

J Appl Physiol 61, 1914-1919

Trincado, C., Dee, S., Rosswo, K., Halvorsin, D., Pijoan, C. (2004)

Evaluation of the role of mallard ducks as vectors of porcine reproductive and respiratory syndrome virus

Vet Rec 154, 233-237

Tusman, G., Suarez-Sipmann, F., Böhm, S., Pech, T., Reissmann, H., Meschino, G., Scandurra, A., Hedenstierna, G. (2006)

Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model

Intens Care Med 32, 1863-1871

Van Alstine, W.G., Stevenson, G.W., Kanitz, C.L. (1996)

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus does not exacerbate Mycoplasma hyopneumoniae infection in young pigs

Vet Microbiol 49 (3-4), 297-303

Van Bömmel, C. (2000)

Untersuchungen an Kälbern mit enzootischer Bronchopneumonie: klinische, labor-diagnostische und impulsoszilloresistometrische Ergebnisse

Hannover, Tierärztliche Hochschule, Dissertation

Van Gucht, S., Van Reeth, K., Penseart, M. (2003)

Interaction between PRRSV and bacterial endotoxin in the lungs of pigs: Potentiation of cytokine production and respiratory disease

J Clin Microbiol 31, 960-966

Van Gucht, S., Labarque, G., Van Reeth, K. (2004)

The combination of PRRS virus and bacterial endotoxin as a model for multifactorial respiratory disease in pigs

Vet Immunol Immunopathol 102, 165-178

Van der Linden, I.F., Van der Linde-Bril, E.M., Voermans, J.J., Van Rijn, P.A., Pol, J.M., Martin, R., Steverink, P.J. (2003)

Oral transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by muscle of experimentally infected pigs

Vet Microbiol 97 (1-2), 45-54

Van Reeth, K., Nauwynck, H., Pensaert, M. (1996)

Dual infections of feeder pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by porcine respiratory coronavirus or swine influenza virus: a clinical and virological study

Vet Microbiol 48 (3-4), 325-335

Van Reeth, K., Nauwynck, H., Pensaert, M. (2001)

Clinical effects of experimental dual infections with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by swine influenza virus in conventional and colostrum-deprived pigs

J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 48 (4), 283-292

Veijalainen, P.M.-L., Tapiovaara, H. (2000)

No Aujeszky's disease or PRRS in Finland

Vet Res 31, 153-154

Vicca, J., Stakenborg, T., Maes, D., Butaye, P., Peeters, J., De Kruif, A., Haesebrouck, F. (2004)

In vitro susceptibilities of Mycoplasma hyopneumoniae field isolates

Antimicrob Agents Chemother 48, 4470-4472

Vogel, J., Smidt, U. (2004)

Impuls-Oszillometrie. Analyse der Atemmechanik in Ambulanz und Klinik, Epidemiologie und experimenteller Forschung

Dustrie-Verlag Dr. Karl Freistel, München-Dreisenhofen

Waibl, H. (2004)

Atmungsapparat

In: Nickel, R., Schummer, A., Seiferle, E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II Eingeweide, 9. Auflage, Parey Verlag, 233-307

Wauer, H.J., Lorenz, B.A., Kox, W.J. (1998)

FRC-Messung bei beatmeten Intensivpatienten

Anaesthesist 47, 844-855

Wensvoort, G., Terpstra, C., Pol, J.M.A., ter Laak, E.A., Bloemraad, M., de Kluiver, E.P., Kragten, C., van Buiten, L., den Besten, A., Wagenaar, F., Broekhuijsen, J.M., Moonen, P.L.J.M., Zetstra, T., de Boer, E.A., Tibben, H.J., de Jong, M.F., van 't Veld, P., Groenland, G.J.R., van Genneep, J.A., Voets, M.T., Verheijden, J.H.M., Braamskamp, J. (1991)

Mystery swine disease in the Netherlands: the isolation of Lelystad virus

Vet Q 13, 121-130

Wensvoort, G (1993)

Lelystad virus and the porcine epidemic and abortion and respiratory syndrome

Vet Res 24 (2) 117-124

Wills, R.W., Zimmerman, J.J., Yoon, K.-J., Swenson, S.L., McGinley, M.J., Hill, H.T., Platt, K.B., Christopher-Hennings, J., Nelson, E.A. (1997)

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: a persistent infection

Vet Microbiol 55, 231-240

Woeste, K., Große Beilage, E. (2007)

Die Übertragung von Erregern des porcine respiratory disease complex (PRDC) zwischen Schweineherden - eine Literaturübersicht. 1. Mitteilung - Diagnostik, Übertragung durch Tierkontakte

Deut Tierärztl Woch 114 (9), 334-337

Wolff, G., Brunner, J.X. (1984)

Series dead space volume assessed as the mean value of a distribution function

Int J Clin Monit Comput 1, 177-181

Worth, H. (1985)

Zur Diagnostik des Lungenemphysems. Analyse des Mischluftanteils expiratorischer

Partialdruckkurven von He, Ar, SF₆, O₂ und CO₂

Georg Thieme, Stuttgart, New York

Yoon K.-J., Zimmerman, J.J., McGinley, M.J., Landgraf, J., Frey, M.I., Hill, H.T., Platt, K.B. (1995)

Failure to consider the antigenic diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus isolates may lead to misdiagnosis

J Vet Diagn Invest 7, 386-387

Yoon, K.J., Zimmerman, J.J., Chang, C.C., Cancel-Tirado, S., Harmon, K.M., McGinley, M.J. (1999)

Effect of challenge dose and route on porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection in young swine

Vet Res 30 (6), 629-638

Young, S.S., Tesarowski, D., Viel, L. (1997)

Frequency dependence of forced oscillatory respiratory mechanics in horses with heaves

J Appl Physiol 82, 983-987

Zimmerman, J.J., Yoon, K.J., Wills, R.W., Swenson, S.L. (1997a)

General overview of PRRSV: A perspective from the United States

Vet Microbiol 55, 187-196

Zimmerman, J.J., Yoon, K.J., Pirtle, E.C., Wills, R.W., Sanderson, T.J., McGinley, M.J. (1997b)

Studies of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus infection in avian species

Vet Microbiol 55, 329-336

Zimmerman, J.J., Benfield, D.A., Murtaugh, M.P., Osorio, F., Stevenson, G.W., Torremorell, M. (2006)

Porcine reproductive and respiratory syndrome (Porcine Arterivirus)

In: Straw, B.E., Zimmerman, J.J., D'Allaire, S., Taylor, D.J. Diseases of Swine, 9th Edition, Blackwell Science, 387-419

9 Anhang

Tab. A 1: Kulturelle Nachweise von *Bordetella* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp. und *Actinobacillus pleuropneumoniae*

	Tiernummer/ Zeitpunkt	NT Tag -5	NT - 1 Stunde	NT Tag +10	NT Tag +21	TT Tag + 10/+21
Kontrolle-US	679	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	680	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	681	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	682	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	683	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	684	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	685	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	686	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	688	neg.	<i>H. parasuis</i>	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	689	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	690	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	705	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
PRRSV-US	692	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	694	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	695	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	696	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	698	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	699	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	700	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	701	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
	702	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	703	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
	704	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
706	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)	

Fortsetzung von Tab. A 1

Tiernummer/ Zeitpunkt	NT Tag -13	NT Tag -12	NT Tag -11	NT - 1 Stunde	NT Tag +10	NT Tag +21	TT Tag +10/+21
70	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg. (+ 21)
71	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.		neg. (+ 10)
72	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
73	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg.		neg. (+ 10)
74	neg.	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.		neg. (+ 10)
75	neg.	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg. (+ 21)
76	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg. (+ 21)
78	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg.	Bordetella spp.	neg. (+ 21)
79	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
80	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg. (+ 21)
81	neg.	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
83	Bordetella spp.	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
84	Bordetella spp.	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
86	neg.	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg. (+ 21)
87	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
88	Bordetella spp.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
89	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
90	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
91	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg. (+ 21)
92	Bordetella spp.	neg.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg.		neg. (+ 10)
93	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg. (+ 21)
94	Bordetella spp.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	Bordetella spp.	Bordetella spp.		neg. (+ 10)
95	neg.	Bordetella spp.	neg.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
96	Bordetella spp.	Bordetella spp.	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)

Kontrolle-EU

PRRSV-EU

NT: Nasentupfer, TT: Trachelatupfer, neg. = negativ

Tab. A 2: PCR-Nachweis von *Chlamydia* spp.

	Tiernummer/ Zeitpunkt	NT/KT Tag -5	NT/KT - 1 Stunde	NT/KT Tag +10	NT/KT Tag +21	TT Tag + 10/+21
Kontrolle-US	679	KT pos.	KT pos.	KT pos.	KT fragl. pos.	neg. (+ 21)
	680	neg.	neg.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
	681	neg.	KT pos.	KT pos.		neg. (+ 10)
	682	neg.	KT pos.	KT pos.	KT fragl. pos.	neg. (+ 21)
	683	neg.	KT pos.	KT fragl. pos.		neg. (+ 10)
	684	neg.	KT fragl. pos.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
	685	neg.	KT fragl. pos.	KT pos.	neg.	neg. (+ 21)
	686	neg.	neg.	KT pos.		neg. (+ 10)
	688	neg.	neg.	KT pos.	neg.	neg. (+ 21)
	689	neg.	neg.	NT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
	690	neg.	neg.	KT pos.		neg. (+ 10)
	705	neg.	KT pos.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
	692	neg.	neg.	NT/KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
	694	neg.	neg.	NT/KT pos.	NT pos.	neg. (+ 21)
695	KT pos.	KT pos.	NT/KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)	
PRRSV-US	696	neg.	neg.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
	698	neg.	neg.	KT pos.		neg. (+ 10)
	699	neg.	neg.	KT pos.		neg. (+ 10)
	700	neg.	neg.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
	701	neg.	KT pos.	KT pos.	NT pos.	neg. (+ 21)
	702	neg.	KT pos.	neg.		neg. (+ 10)
	703	neg.	KT pos.	KT pos.		neg. (+ 10)
	704	KT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.	neg. (+ 21)
	706	neg.	neg.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)

Fortsetzung von Tab. A 2

Tiernummer/ Zeitpunkt	NT/KT Tag -13	NT/KT Tag -12	NT/KT Tag -11	NT/KT - 1 Stunde	NT/KT Tag +10	NT/KT Tag +21	TT Tag +10/+21
Kontrolle-EU							
70	NT/KT pos.	NT/KT pos.	KT pos.	KT pos.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
71	NT pos.	NT pos.	KT pos.	KT pos.	neg.		neg. (+ 10)
72	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	KT pos.	neg.	NT pos.	neg. (+ 21)
73	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
74	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	KT pos.	neg.		neg. (+ 10)
75	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
76	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
78	KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
79	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.		neg. (+ 10)
80	NT pos.	neg.	neg.	neg.	NT pos	neg.	neg. (+ 21)
81	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	NT fragl. pos.	KT pos.	neg.	neg. (+ 21)
83	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
84	NT/KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
86	KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.	neg.	neg. (+ 21)
87	neg	NT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.		neg. (+ 10)
88	KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.	neg.	neg. (+ 21)
89	KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.	KT pos.	neg. (+ 21)
90	KT pos.	NT pos.	neg.	neg.	KT pos.	neg.	neg. (+ 21)
91	neg	NT pos.	KT pos.	KT pos.	KT pos.	neg.	neg. (+ 21)
92	neg	NT pos.	KT pos.	KT pos.	KT pos.		neg. (+ 10)
93	KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
94	KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
95	KT pos.	NT pos.	KT pos.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
96	KT pos.	NT/KT pos.	KT pos.	neg.	KT pos.		neg. (+ 10)
PRRSV-EU							

NT = Nasentupfer, KT = Kottupfer, TT = Trachealtupfer, fragl. = fraglich, neg. = negativ, pos. = positiv

Tab. A 3: Kultureller Nachweis von *Salmonella* spp.

	Tiernummer/ Zeitpunkt	KT Tag - 15	KT Tag - 5	KT - 1 Stunde	KT Tag + 10	KT Tag + 21
Kontrolle-US	679	S. derby	neg.	neg.	neg.	neg.
	680	S. derby	neg.	neg.	neg.	neg.
	681	neg.	neg.	neg.	neg.	
	682	S. derby	neg.	neg.	neg.	neg.
	683	S. derby	neg.	neg.	neg.	
	684	S. derby	neg.	neg.	neg.	neg.
	685	S. derby	neg.	neg.	neg.	neg.
	686	S. derby	neg.	neg.	neg.	
	688	neg.	neg.	neg.	neg.	S. derby
	689	S. derby	neg.	neg.	neg.	neg.
PRRSV-US	690	S. derby	neg.	neg.	neg.	
	705	S. derby	neg.	neg.	neg.	neg.
	692	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
	694	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
	695	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
	696	neg.	neg.	neg.	S. typhimurium	S. typhimurium
	698	neg.	neg.	neg.	S. typhimurium	
	699	neg.	neg.	neg.	neg.	
	700	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
	701	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
702	neg.	neg.	neg.	neg.		
703	neg.	neg.	neg.	neg.		
704	neg.	neg.	neg.	neg.	S. typhimurium	
706	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	

Fortsetzung von Tab. A 3

Tiernummer/ Zeitpunkt	KT Tag -13	KT Tag -12	KT Tag -5	KT - 1 Stunde	KT Tag +10	KT Tag +21
Kontrolle-EU						
70	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
71	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	
72	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
73	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	
74	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	
75	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
76	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
78	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
79	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	
80	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
81	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
83	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
84	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
86	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	<i>S. typhimurium</i>
87	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	
88	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	<i>S. typhimurium</i>
89	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
90	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
91	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
92	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	
93	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
94	neg.	neg.	neg.	neg.	<i>S. typhimurium</i>	
95	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
96	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	

KT = Kottupfer, neg. = negativ

Tab. A 4: Ergebnisse aus mikrobiologischen Untersuchungen mittels Immunfluoreszenz auf *Mycoplasma* spp.

Tiernummer/ Zeitpunkt	NT Tag -5	NT - 1 Stunde	NT Tag +10	NT Tag +21	TT Tag + 10/+21
679	neg.	neg.	kontaminiert	neg.	neg. (+ 21)
680	kontaminiert	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
681	neg.	kontaminiert	kontaminiert		neg. (+ 10)
682	neg.	neg.	kontaminiert	neg.	neg. (+ 21)
683	neg.	kontaminiert	neg.		neg. (+ 10)
684	neg.	neg.	kontaminiert	neg.	neg. (+ 21)
685	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
686	neg.	kontaminiert	kontaminiert		neg. (+ 10)
688	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
689	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	neg. (+ 21)
690	kontaminiert	kontaminiert	neg.		neg. (+ 10)
705	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	neg.	neg. (+ 21)
692	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
694	neg.	neg.	kontaminiert	kontaminiert	neg. (+ 21)
695	neg.	neg.	neg.	kontaminiert	neg. (+ 21)
696	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	neg.	neg. (+ 21)
698	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert		neg. (+ 10)
699	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert		neg. (+ 10)
700	kontaminiert	neg.	neg.	kontaminiert	neg. (+ 21)
701	kontaminiert	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
702	neg.	neg.	neg.		neg. (+ 10)
703	kontaminiert	neg.	neg.		neg. (+ 10)
704	kontaminiert	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)
706	kontaminiert	neg.	neg.	neg.	neg. (+ 21)

Fortsetzung von Tab. A 4

Tiernummer/ Zeitpunkt	NT Tag -13	NT Tag -12	NT Tag -11	NT - 1 Stunde	NT Tag +10	NT Tag +21	TT Tag +10/ +21
70	kontaminiert	neg.	kontaminiert	neg.	M. hyorhinis	M. hyorhinis	neg. (+21)
71	M. hyorhinis	neg.	M. hyorhinis	M. hyorhinis	M. hyorhinis		M. hyorhinis (+10)
72	neg.	M. hyorhinis	kontaminiert	M. hyorhinis	M. hyorhinis	M. hyorhinis	neg. (+21)
73	kontaminiert	M. hyorhinis	kontaminiert	M. hyorhinis	kontaminiert		neg. (+10)
74	kontaminiert	M. hyorhinis	kontaminiert	neg.	M. hyorhinis		M. hyorhinis (+10)
75	neg.	M. hyorhinis	M. hyorhinis	neg.	kontaminiert	M. hyorhinis	neg. (+21)
76	neg.	kontaminiert	M. hyorhinis	M. hyorhinis	neg.	kontaminiert	neg. (+21)
78	kontaminiert	neg.	neg.	M. hyorhinis	M. hyorhinis	kontaminiert	M. hyorhinis (+21)
79	neg.	neg.	M. hyorhinis	M. hyorhinis	M. hyorhinis		M. hyorhinis (+10)
80	neg.	kontaminiert	kontaminiert	neg.	M. hyorhinis	kontaminiert	neg. (+21)
81	kontaminiert	neg.	kontaminiert	neg.	kontaminiert	M. hyorhinis	neg. (+21)
83	neg.	kontaminiert	kontaminiert	M. hyorhinis	M. hyorhinis	M. hyorhinis	M. hyorhinis (+21)
84	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	neg. (+21)
86	kontaminiert	neg.	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	M. hyorhinis	neg. (+21)
87	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	neg.	kontaminiert		M. hyorhinis (+10)
88	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	M. hyorhinis	M. hyorhinis (+21)
89	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert (+21)
90	kontaminiert	neg.	kontaminiert	kontaminiert	Mycoplasma spp.	kontaminiert	neg. (+21)
91	neg.	kontaminiert	kontaminiert	neg.	kontaminiert	M. hyorhinis	neg. (+21)
92	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	M. hyorhinis	kontaminiert		M. hyorhinis, A. laidlawii (+10)
93	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	neg.	kontaminiert	kontaminiert	neg. (+21)
94	neg.	kontaminiert	neg.	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	M. hyorhinis (+10)
95	kontaminiert	kontaminiert	kontaminiert	M. hyorhinis	M. hyorhinis	M. hyorhinis	neg. (+21)
96	neg.	kontaminiert	kontaminiert	neg.	kontaminiert		M. hyorhinis (+10)

NT = Nasentupfer, TT = Trachealtupfer, neg. = negativ

Tab. A 5: Ergebnisse aus serologischen Untersuchungen auf *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Swine Influenza Virus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Porcine Circovirus II*, *Transmissible Gastroenteritis Virus* und *Porcine Respiratory Coronavirus*

	Tiernummer	Tag	Mhp	SIV	APP	PCV II	TGEV	PRCV
Kontrolle-US	679	- 11	neg.	neg.	neg.	3,107	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
	680	- 11	neg.	neg.	neg.	4,161	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	3,107	neg.	pos.
	681	- 11	neg.	neg.	neg.	2,354	neg.	pos.
		+ 10	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.
	682	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	2,354	neg.	neg.
	683	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
		+ 10	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
	684	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.
	685	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	1,146	neg.	pos.
686	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.	
	+ 10	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.	
688	- 11	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.	
	+ 21	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	neg.	
689	- 11	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.	
	+ 21	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	neg.	
690	- 11	neg.	neg.	neg.	3,258	neg.	pos.	
	+ 10	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.	
705	- 11	neg.	neg.	neg.	2,354	neg.	pos.	
	+ 21	neg.	neg.	neg.	2,053	neg.	pos.	
PRRSV-US	692	- 11	neg.	pos.	neg.	1,903	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	2,656	neg.	pos.
	694	- 11	neg.	neg.	neg.	2,354	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.
	695	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	neg.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.
	696	- 11	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.
		+ 21	neg.	pos.	neg.	2,505	neg.	pos.
	698	- 11	neg.	neg.	neg.	2,354	neg.	pos.
		+ 10	neg.	neg.	neg.	3,107	neg.	neg.
	699	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
		+ 10	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
	700	- 11	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	neg.
	701	- 11	neg.	neg.	neg.	2,656	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.
	702	- 11	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.
		+ 10	neg.	neg.	neg.	3,559	neg.	pos.
703	- 11	neg.	neg.	neg.	1,903	neg.	pos.	
	+ 10	neg.	neg.	neg.	3,709	neg.	pos.	
704	- 11	neg.	neg.	neg.	3,107	neg.	pos.	
	+ 21	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.	
706	- 11	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.	
	+ 21	neg.	neg.	neg.	2,505	neg.	pos.	

Fortsetzung von Tab. A 5

	Tiernummer	Tag	Mhp	SIV	APP	PCV II	TGE	PRCV
Kontrolle-EU	70	- 11	neg.	neg.	neg.	1:20	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	1:20	n.b.	pos.
	71	- 11	pos.	neg.	neg.	1:20	n.b.	pos.
		+ 10	pos.	neg.	neg.	1:20	neg.	pos.
	72	- 11	pos.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.
		+ 21	fragl.	neg.	neg.	1:320	n.b.	pos.
	73	- 11	pos.	neg.	neg.	1:80	neg.	pos.
		+ 10	fragl.	neg.	neg.	1:20	n.b.	pos.
	74	- 11	pos.	neg.	neg.	1:80	neg.	pos.
		+ 10	pos.	neg.	neg.	1:20	neg.	pos.
	75	- 11	pos.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
		+ 21	pos.	neg.	neg.	1:320	n.b.	pos.
	76	- 11	pos.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
		+ 21	fragl.	neg.	neg.	1:20	neg.	pos.
	78	- 11	pos.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.
		+ 21	pos.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.
79	- 11	pos.	neg.	neg.	<1:20	n.b.	pos.	
	+ 10	fragl.	neg.	neg.	<1:20	n.b.	pos.	
80	- 11	neg.	neg.	neg.	<1:20	neg.	pos.	
	+ 21	neg.	neg.	neg.	1:20	n.b.	pos.	
81	- 11	pos.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.	
	+ 21	pos.	neg.	neg.	1:80	neg.	pos.	
83	- 11	pos.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.	
	+ 21	pos.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.	
PRRSV-EU	84	- 11	pos.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.
		+ 21	pos.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.
	86	- 11	neg.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
		+ 21	neg.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.
	87	- 11	neg.	neg.	neg.	1:20	n.b.	pos.
		+ 10	neg.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
	88	- 11	neg.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.
		+ 21	pos.	neg.	neg.	1:80	pos.	pos.
	89	- 11	pos.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
		+ 21	pos.	neg.	neg.	1:20	neg.	pos.
	90	- 11	fragl.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
		+ 21	pos.	neg.	neg.	1:80	neg.	pos.
	91	- 11	fragl.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
		+ 21	pos.	neg.	neg.	1:20	neg.	pos.
	92	- 11	pos.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.
		+ 10	pos.	neg.	neg.	1:80	neg.	pos.
93	- 11	neg.	neg.	neg.	<1:20	neg.	pos.	
	+ 21	neg.	neg.	neg.	<1:20	neg.	pos.	
94	- 11	fragl.	pos.	neg.	1:20	n.b.	pos.	
	+ 21	pos.	neg.	neg.	1:80	n.b.	pos.	
95	- 11	pos.	neg.	neg.	1:20	n.b.	pos.	
	+ 21	pos.	neg.	neg.	1:20	neg.	pos.	
96	- 11	neg.	neg.	neg.	1:320	neg.	pos.	
	+ 10	neg.	neg.	neg.	1:80	neg.	pos.	

APP = *Actinobacillus pleuropneumoniae*, Mhp = *Mycoplasma hyopneumoniae*, PCV II = *Porcine Circovirus II*, PRCV = *Porcine Respiratory Coronavirus*, SIV = *Swine Influenza Virus*, TGEV = *Transmissible Gastroenteritis Coronavirus*;
 neg. = negativ, pos. = positiv, fragl. = fraglich, n.b. = nicht beurteilbar
 PCV II: Kontrolle-US und PRRSV-US in $-\log_{10}$

Tab. A 6: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{3 Hz} [kPa//s]	-7	0,975 [0,833; 1,263]	1,085 [0,843; 1,300]	0,995 [0,683; 1,230]	0,910 [0,580; 1,530]
	-3	1,002 [0,770; 1,300]	0,845 [0,797; 1,110]	1,022 [0,767; 1,193]	1,002 [0,633; 1,253]
	2	0,984 [0,847; 1,103]	0,934 [0,687; 1,180]	0,882 [0,783; 1,163]	0,950 [0,610; 1,287]
	4	0,933 [0,853; 1,093]	1,085 [0,650; 1,197]	0,877 [0,600; 1,077]	0,950 [0,580; 1,247]
	6	0,978 [0,797; 1,140]	0,885 [0,610; 1,117]	1,097 [0,957; 1,240]	1,123 [0,630; 1,353]
	9	0,957 [0,860; 1,097]	1,057 [0,863; 1,400]	0,932 [0,673; 1,050]	1,063 [0,763; 1,420]
	12	0,958 [0,783; 1,033]	1,144 [0,827; 1,323] ↑	0,918 [0,870; 1,153]	1,099 [0,757; 1,447]
	15	1,080 [0,767; 1,257]	1,160 [0,847; 1,377]	0,832 [0,750; 1,047]	1,062 [0,723; 1,347]
	18	0,999 [0,733; 1,077]	1,079 [0,930; 1,350]	0,952 [0,777; 1,203]	0,964 [0,590; 1,350]
R_{in 3 Hz} [kPa//s]	-7	1,004 [0,877; 1,200]	1,105 [0,857; 1,273]	0,907 [0,657; 1,200]	0,872 [0,587; 1,533]
	-3	1,022 [0,853; 1,270]	0,852 [0,773; 1,040] ↓	0,888 [0,717; 1,127]	0,955 [0,633; 1,247]
	2	0,994 [0,833; 1,087]	0,901 [0,647; 1,143]	0,822 [0,710; 1,013]	0,934 [0,603; 1,293]
	4	0,923 [0,793; 1,133]	1,007 [0,607; 1,133]	0,809 [0,567; 0,913]	0,842 [0,560; 1,197]
	6	0,912 [0,797; 1,157]	0,819 [0,570; 1,073]	0,998 [0,860; 1,267]	1,090 [0,610; 1,350]
	9	0,922 [0,823; 1,097]	1,024 [0,733; 1,347]	0,870 [0,673; 0,957]	0,954 [0,720; 1,235]
	12	0,920 [0,833; 1,037]	1,042 [0,733; 1,260]	0,882 [0,747; 1,057]	1,019 [0,693; 1,413]
	15	1,034 [0,707; 1,233]	1,060 [0,780; 1,283]	0,744 [0,643; 0,907]	0,921 [0,617; 1,163]
	18	0,972 [0,687; 1,183]	0,973 [0,870; 1,147]	0,905 [0,687; 1,063]	0,850 [0,523; 1,367]
R_{ex 3 Hz} [kPa//s]	-7	0,923 [0,807; 0,313]	1,072 [0,837; 0,317]	1,072 [0,707; 0,245]	0,940 [0,570; 0,513]
	-3	0,983 [0,663; 0,327]	0,854 [0,780; 0,163]	1,117 [0,780; 0,300]	1,050 [0,630; 0,250]
	2	0,993 [0,807; 0,123]	0,984 [0,687; 0,227]	0,962 [0,817; 1,317]	0,937 [0,613; 1,283]
	4	0,965 [0,860; 1,150]	1,138 [0,697; 1,333] ↑	0,930 [0,627; 1,240]	1,018 [0,600; 1,273]
	6	1,024 [0,790; 1,130]	1,007 [0,650; 1,207]	1,102 [1,003; 1,377]	1,154 [0,650; 1,433]
	9	0,982 [0,840; 1,167]	1,117 [1,043; 1,510] ↑	0,992 [0,670; 1,160]	1,210 [0,773; 1,517] ↑
	12	0,974 [0,740; 1,100]	1,312 [0,980; 1,460] ↑	0,975 [0,907; 1,227]	1,279 [0,817; 1,483]
	15	1,117 [0,823; 1,270]	1,248 [0,917; 1,490]	0,915 [0,800; 1,157]	1,178 [0,763; 1,510]
	18	0,999 [0,773; 1,040]	1,133 [0,947; 1,647] ↑	1,020 [0,830; 1,320]	1,052 [0,667; 1,323]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test), ↑: signifikanter Anstieg zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 7: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{5 Hz} [kPa//s]	-7	0,896 [0,783; 1,057]	0,951 [0,742; 1,069]	0,955 [0,652; 1,116]	0,814 [0,552; 1,406]
	-3	0,930 [0,743; 1,182]	0,775 [0,706; 0,932] ↓	0,968 [0,748; 1,117]	0,869 [0,583; 1,024]
	2	0,902 [0,778; 1,037]	0,825 [0,614; 1,016]	0,843 [0,765; 1,124]	0,858 [0,566; 1,058]
	4	0,877 [0,788; 1,033]	0,967 [0,606; 1,029]	0,818 [0,566; 0,967]	0,852 [0,599; 1,050]
	6	0,885 [0,769; 0,972]	0,785 [0,578; 0,977]	1,032 [0,942; 1,188]	0,963 [0,607; 1,160]
	9	0,867 [0,759; 1,021]	0,953 [0,774; 1,200]	0,883 [0,624; 0,988]	0,924 [0,698; 1,168]
	12	0,888 [0,756; 0,955]	1,014 [0,724; 1,118] ↑	0,886 [0,826; 1,116]	0,930 [0,710; 1,224]
	15	1,001 [0,740; 1,149]	1,026 [0,780; 1,178]	0,809 [0,733; 0,978]	0,934 [0,678; 1,130]
	18	0,943 [0,680; 1,014]	0,975 [0,838; 1,154]	0,941 [0,749; 1,146]	0,875 [0,604; 1,088]
R_{in5 Hz} [kPa//s]	-7	0,945 [0,803; 1,043]	0,980 [0,737; 1,050]	0,894 [0,627; 1,135]	0,782 [0,567; 1,423]
	-3	0,948 [0,770; 1,167]	0,770 [0,687; 0,907] ↓	0,915 [0,697; 1,117]	0,845 [0,583; 0,997]
	2	0,912 [0,777; 1,003]	0,820 [0,583; 0,960]	0,784 [0,743; 1,043]	0,842 [0,570; 1,037]
	4	0,849 [0,750; 1,083]	0,894 [0,573; 0,970]	0,780 [0,533; 0,837]	0,797 [0,537; 1,067]
	6	0,810 [0,763; 0,983]	0,730 [0,540; 0,940]	0,993 [0,900; 1,163]	0,935 [0,587; 1,140]
	9	0,847 [0,770; 1,063]	0,925 [0,663; 1,117]	0,850 [0,630; 0,933]	0,859 [0,680; 1,130]
	12	0,885 [0,790; 0,953]	0,949 [0,653; 1,073]	0,890 [0,710; 1,093]	0,890 [0,633; 1,223]
	15	0,980 [0,707; 1,157]	0,953 [0,727; 1,097]	0,763 [0,660; 0,907]	0,860 [0,633; 1,080]
	18	0,934 [0,627; 1,063]	0,896 [0,837; 1,033]	0,924 [0,673; 1,063]	0,809 [0,560; 1,157]
R_{ex5 Hz} [kPa//s]	-7	0,859 [0,767; 1,067]	0,955 [0,743; 1,087]	0,992 [0,673; 1,117]	0,840 [0,543; 1,390]
	-3	0,915 [0,693; 1,193]	0,770 [0,720; 0,950]	1,000 [0,760; 1,177]	0,889 [0,583; 1,037]
	2	0,904 [0,760; 1,057]	0,859 [0,637; 1,083]	0,890 [0,790; 1,190]	0,837 [0,567; 1,077]
	4	0,911 [0,787; 1,030]	1,015 [0,640; 1,133]	0,834 [0,593; 1,080]	0,887 [0,577; 1,023]
	6	0,926 [0,747; 0,993]	0,870 [0,620; 1,013]	1,010 [0,970; 1,253]	0,985 [0,623; 1,190]
	9	0,912 [0,747; 1,043]	0,997 [0,880; 1,287]	0,907 [0,617; 1,033]	0,982 [0,707; 1,230]
	12	0,904 [0,723; 0,990]	1,097 [0,830; 1,203] ↑	0,908 [0,867; 1,130]	1,043 [0,773; 1,230]
	15	1,045 [0,767; 1,153]	1,109 [0,843; 1,270]	0,857 [0,780; 1,070]	0,994 [0,693; 1,213]
	18	0,957 [0,727; 0,980]	0,999 [0,837; 1,300] ↑	0,959 [0,790; 1,193]	0,935 [0,643; 1,060]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test), ↑: signifikanter Anstieg zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

Tab. A 8: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{10 Hz} [kPa//s]	-7	0,687 [0,647; 0,836]	0,668 [0,509; 0,812]	0,721 [0,546; 0,855]	0,586 [0,501; 1,027]
	-3	0,772 [0,657; 0,952]	0,589 [0,517; 0,628] ↓	0,699 [0,627; 0,853]	0,574 [0,501; 0,688] ↓
	2	0,767 [0,683; 0,869]	0,582 [0,472; 0,709] ↓	0,686 [0,627; 0,824]	0,652 [0,480; 0,719]
	4	0,711 [0,640; 0,923]	0,672 [0,507; 0,752]	0,601 [0,460; 0,679]	0,612 [0,484; 0,680]
	6	0,717 [0,654; 0,811]	0,607 [0,505; 0,700] ↓	0,780 [0,757; 0,897]	0,648 [0,532; 0,812] ↓
	9	0,717 [0,646; 0,904]	0,702 [0,562; 0,851]	0,724 [0,507; 0,797]	0,607 [0,553; 0,802]
	12	0,748 [0,674; 0,831]	0,721 [0,525; 0,777]	0,779 [0,670; 0,883]	0,625 [0,495; 0,797] ↓
	15	0,892 [0,658; 0,968]	0,763 [0,640; 0,821] ↓	0,661 [0,586; 0,731]	0,631 [0,564; 0,768] \$
	18	0,866 [0,639; 0,944]	0,750 [0,614; 0,781] ↓	0,807 [0,634; 0,878]	0,654 [0,575; 0,834] ↓
R_{in10 Hz} [kPa//s]	-7	0,675 [0,627; 0,817]	0,657 [0,507; 0,793]	0,687 [0,537; 0,830]	0,558 [0,477; 1,027]
	-3	0,743 [0,630; 0,947]	0,590 [0,507; 0,620] ↓	0,700 [0,603; 0,850]	0,574 [0,477; 0,673] ↓
	2	0,732 [0,660; 0,807]	0,570 [0,463; 0,683] ↓	0,652 [0,600; 0,810]	0,620 [0,477; 0,707]
	4	0,664 [0,607; 0,900]	0,660 [0,480; 0,740]	0,587 [0,447; 0,633]	0,587 [0,450; 0,700]
	6	0,677 [0,615; 0,783]	0,605 [0,477; 0,700]	0,792 [0,730; 0,897]	0,662 [0,517; 0,830] ↓
	9	0,717 [0,630; 0,827]	0,692 [0,530; 0,827]	0,679 [0,503; 0,767]	0,644 [0,557; 0,825]
	12	0,724 [0,623; 0,813]	0,714 [0,500; 0,803]	0,735 [0,650; 0,840]	0,664 [0,493; 0,843]
	15	0,857 [0,640; 0,937]	0,747 [0,617; 0,823] ↓	0,637 [0,533; 0,740]	0,670 [0,553; 0,787]
	18	0,850 [0,583; 0,933]	0,729 [0,613; 0,793]	0,790 [0,603; 0,860]	0,665 [0,570; 0,857]
R_{ex10 Hz} [kPa//s]	-7	0,700 [0,640; 0,853]	0,680 [0,510; 0,823]	0,748 [0,550; 0,880]	0,609 [0,513; 1,013]
	-3	0,787 [0,653; 0,957]	0,583 [0,523; 0,633] ↓	0,695 [0,617; 0,853]	0,583 [0,510; 0,700] ↓
	2	0,774 [0,700; 0,913]	0,595 [0,480; 0,737] ↓	0,710 [0,640; 0,840]	0,664 [0,480; 0,733]
	4	0,751 [0,667; 0,925]	0,682 [0,533; 0,763]	0,607 [0,477; 0,703]	0,622 [0,497; 0,667] \$
	6	0,739 [0,650; 0,820]	0,617 [0,530; 0,707] ↓	0,812 [0,753; 0,907]	0,652 [0,537; 0,800] ↓
	9	0,715 [0,637; 0,943]	0,714 [0,587; 0,880]	0,743 [0,507; 0,827]	0,602 [0,533; 0,760]
	12	0,765 [0,687; 0,837]	0,706 [0,543; 0,780]	0,807 [0,687; 0,903]	0,647 [0,477; 0,797] ↓
	15	0,900 [0,673; 1,000]	0,762 [0,663; 0,827] ↓	0,684 [0,630; 0,777]	0,615 [0,540; 0,753] ↓ \$
	18	0,874 [0,680; 0,947]	0,746 [0,610; 0,810] ↓	0,809 [0,650; 0,927]	0,632 [0,577; 0,797] ↓ \$

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 9: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{15 Hz} [kPa//s]	-7	0,561 [0,544; 0,677]	0,528 [0,458; 0,676]	0,600 [0,480; 0,672]	0,506 [0,461; 0,722]
	-3	0,652 [0,578; 0,766]	0,499 [0,454; 0,513] ↓	0,542 [0,490; 0,688]	0,492 [0,433; 0,570] ↓
	2	0,646 [0,552; 0,725]	0,510 [0,426; 0,584] ↓	0,580 [0,518; 0,699]	0,552 [0,401; 0,610]
	4	0,595 [0,498; 0,771]	0,562 [0,440; 0,606]	0,519 [0,397; 0,547]	0,498 [0,437; 0,591]
	6	0,645 [0,547; 0,694]	0,524 [0,431; 0,590] ↓	0,682 [0,629; 0,721]	0,534 [0,418; 0,693] ↓
	9	0,598 [0,567; 0,812]	0,600 [0,447; 0,686]	0,595 [0,417; 0,694]	0,524 [0,424; 0,578] \$
	12	0,639 [0,593; 0,721]	0,593 [0,435; 0,636] ↓	0,654 [0,555; 0,700]	0,529 [0,355; 0,636] ↓
	15	0,735 [0,565; 0,881]	0,599 [0,513; 0,648] ↓	0,559 [0,491; 0,600]	0,518 [0,371; 0,594] \$
	18	0,739 [0,590; 0,864]	0,593 [0,511; 0,660] ↓	0,671 [0,526; 0,697]	0,518 [0,424; 0,610] ↓
R_{in 15 Hz} [kPa//s]	-7	0,515 [0,483; 0,640]	0,523 [0,447; 0,663]	0,564 [0,430; 0,670]	0,470 [0,417; 0,690]
	-3	0,590 [0,510; 0,733]	0,470 [0,420; 0,503] ↓	0,523 [0,447; 0,667]	0,470 [0,387; 0,533] ↓
	2	0,572 [0,500; 0,650]	0,480 [0,397; 0,567] ↓	0,553 [0,460; 0,627]	0,520 [0,367; 0,583]
	4	0,525 [0,467; 0,655]	0,540 [0,407; 0,577]	0,502 [0,403; 0,543]	0,484 [0,413; 0,690]
	6	0,575 [0,485; 0,640]	0,504 [0,390; 0,573] ↓	0,675 [0,570; 0,717]	0,524 [0,397; 0,748]
	9	0,557 [0,507; 0,730]	0,579 [0,430; 0,687]	0,549 [0,400; 0,737]	0,505 [0,423; 0,643]
	12	0,584 [0,527; 0,647]	0,557 [0,440; 0,647]	0,587 [0,540; 0,643]	0,529 [0,327; 0,643]
	15	0,637 [0,503; 0,753]	0,554 [0,487; 0,627]	0,525 [0,443; 0,593]	0,485 [0,330; 0,613] \$
	18	0,655 [0,530; 0,783]	0,554 [0,477; 0,696] ↓	0,593 [0,477; 0,683]	0,505 [0,390; 0,600]
R_{ex 15 Hz} [kPa//s]	-7	0,600 [0,563; 0,710]	0,540 [0,467; 0,717]	0,621 [0,517; 0,713]	0,537 [0,503; 0,787]
	-3	0,694 [0,603; 0,800]	0,512 [0,477; 0,537] ↓	0,574 [0,527; 0,713]	0,525 [0,470; 0,607] ↓
	2	0,699 [0,597; 0,793]	0,540 [0,450; 0,637] ↓	0,617 [0,573; 0,767]	0,585 [0,433; 0,637]
	4	0,662 [0,530; 0,845]	0,580 [0,480; 0,693] ↓	0,535 [0,397; 0,580]	0,505 [0,457; 0,583] \$
	6	0,688 [0,583; 0,757]	0,542 [0,477; 0,617] ↓	0,699 [0,630; 0,777]	0,577 [0,477; 0,638] ↓
	9	0,645 [0,593; 0,877]	0,624 [0,477; 0,747]	0,612 [0,433; 0,677]	0,513 [0,437; 0,625] \$
	12	0,694 [0,637; 0,773]	0,600 [0,433; 0,667] ↓	0,735 [0,577; 0,783]	0,569 [0,380; 0,710] ↓
	15	0,820 [0,617; 0,963]	0,652 [0,547; 0,720] ↓	0,582 [0,543; 0,673]	0,533 [0,440; 0,680] \$
	18	0,827 [0,650; 0,927]	0,619 [0,543; 0,680] ↓	0,705 [0,570; 0,807]	0,544 [0,423; 0,667] ↓

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 10: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{3 Hz} [kPa//s]	-7	-0,185 [-0,320; -0,113]	-0,265 [-0,367; -0,177]	-0,138 [-0,230; -0,023]	-0,185 [-0,323; -0,057]
	-3	-0,182 [-0,293; -0,030]	-0,175 [-0,360; -0,120]	-0,132 [-0,200; -0,090]	-0,235 [-0,527; -0,117] ↓
	2	-0,140 [-0,287; -0,093]	-0,177 [-0,323; -0,117]	-0,115 [-0,150; -0,070]	-0,185 [-0,513; -0,107] ↓
	4	-0,144 [-0,257; -0,073]	-0,225 [-0,413; -0,093]	-0,130 [-0,277; -0,077]	-0,224 [-0,300; -0,063]
	6	-0,181 [-0,347; -0,060]	-0,197 [-0,263; -0,077]	-0,120 [-0,233; -0,063]	-0,246 [-0,470; -0,073] ↓
	9	-0,155 [-0,220; -0,087]	-0,230 [-0,323; -0,153] ↓	-0,134 [-0,180; -0,093]	-0,299 [-0,370; -0,145] ↓
	12	-0,133 [-0,203; -0,073]	-0,255 [-0,417; -0,160] ↓	-0,092 [-0,143; -0,047]	-0,328 [-0,443; -0,170] ↓
	15	-0,145 [-0,227; -0,060]	-0,269 [-0,306; -0,130] ↓	-0,085 [-0,143; -0,047]	-0,222 [-0,343; -0,127] ↓
	18	-0,110 [-0,160; -0,050]	-0,170 [-0,327; -0,113] ↓	-0,109 [-0,193; -0,020]	-0,195 [-0,430; -0,027] ↓
X_{in 3 Hz} [kPa//s]	-7	-0,185 [-0,323; -0,080]	-0,267 [-0,357; -0,140]	-0,100 [-0,140; -0,003]	-0,177 [-0,377; -0,010]
	-3	-0,217 [-0,287; -0,123]	-0,222 [-0,380; -0,123]	-0,082 [-0,193; -0,050]	-0,189 [-0,630; -0,117] ↓
	2	-0,214 [-0,333; -0,080]	-0,204 [-0,360; -0,110]	-0,082 [-0,173; -0,003]	-0,179 [-0,587; -0,107] ↓
	4	-0,144 [-0,263; -0,053]	-0,192 [-0,407; -0,077]	-0,077 [-0,190; -0,017]	-0,140 [-0,273; -0,027]
	6	-0,194 [-0,347; -0,023]	-0,182 [-0,247; -0,083]	-0,072 [-0,210; -0,003]	-0,183 [-0,503; -0,063] ↓
	9	-0,154 [-0,267; -0,053]	-0,179 [-0,427; -0,143]	-0,077 [-0,180; -0,013]	-0,185 [-0,277; +0,110] ↓
	12	-0,142 [-0,220; -0,070]	-0,164 [-0,410; -0,117]	-0,053 [-0,143; -0,010]	-0,215 [-0,447; -0,113] ↓
	15	-0,127 [-0,247; -0,050]	-0,225 [-0,490; -0,120] ↓	-0,029 [-0,100; -0,003]	-0,138 [-0,353; -0,113] ↓
	18	-0,127 [-0,277; -0,003]	-0,172 [-0,297; -0,087]	-0,059 [-0,133; -0,027]	-0,145 [-0,387; 0,000] ↓
X_{ex 3 Hz} [kPa//s]	-7	-0,203 [-0,387; -0,090]	-0,249 [-0,403; -0,157]	-0,193 [-0,295; -0,047]	-0,185 [-0,430; -0,063]
	-3	-0,165 [-0,303; +0,003]	-0,147 [-0,360; -0,097]	-0,213 [-0,273; +0,083]	-0,275 [-0,457; -0,117]
	2	-0,122 [-0,250; -0,083]	-0,162 [-0,317; -0,077]	-0,147 [-0,230; -0,060]	-0,180 [-0,453; -0,113]
	4	-0,157 [-0,250; -0,070]	-0,270 [-0,497; -0,113]	-0,209 [-0,397; -0,087]	-0,297 [-0,493; -0,067]
	6	-0,183 [-0,343; -0,097]	-0,217 [-0,357; -0,067]	-0,202 [-0,263; -0,100]	-0,332 [-0,563; -0,077] ↓
	9	-0,154 [-0,260; -0,110]	-0,200 [-0,497; -0,083]	-0,200 [-0,303; -0,137]	-0,384 [-0,643; -0,045]
	12	-0,132 [-0,183; -0,043]	-0,381 [-0,473; -0,157] ↓	-0,149 [-0,190; -0,090]	-0,454 [-0,530; -0,103] ↓
	15	-0,169 [-0,237; -0,067]	-0,250 [-0,447; -0,140] ↓	-0,139 [-0,183; -0,063]	-0,309 [-0,450; -0,130] ↓
	18	-0,102 [-0,123; -0,070]	-0,217 [-0,580; -0,113] ↓	-0,145 [-0,265; -0,077]	-0,240 [-0,513; -0,060]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

Tab. A 11: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{5 Hz} [kPa//s]	-7	-0,231 [-0,428; -0,150]	-0,328 [-0,455; -0,212]	-0,236 [-0,349; -0,088]	-0,261 [-0,463; -0,075]
	-3	-0,198 [-0,333; -0,096]	-0,213 [-0,370; -0,156]	-0,227 [-0,321; -0,126]	-0,324 [-0,565; -0,135]
	2	-0,189 [-0,312; -0,140]	-0,242 [-0,364; -0,149]	-0,177 [-0,274; -0,130]	-0,256 [-0,559; -0,136]
	4	-0,182 [-0,276; -0,134]	-0,297 [-0,432; -0,119] ↓	-0,236 [-0,371; -0,115]	-0,285 [-0,492; -0,096]
	6	-0,211 [-0,337; -0,112]	-0,233 [-0,304; -0,092]	-0,246 [-0,343; -0,150]	-0,353 [-0,556; -0,102]
	9	-0,195 [-0,246; -0,130]	-0,254 [-0,407; -0,229] ↓	-0,199 [-0,239; -0,156]	-0,353 [-0,597; -0,181] ↓
	12	-0,167 [-0,233; -0,093]	-0,339 [-0,435; -0,219] ↓	-0,156 [-0,215; -0,117]	-0,440 [-0,545; -0,141] ↓
	15	-0,190 [-0,262; -0,068]	-0,320 [-0,435; -0,175] ↓	-0,154 [-0,266; -0,088]	-0,362 [-0,511; -0,101] ↓
	18	-0,106 [-0,164; -0,043]	-0,252 [-0,408; -0,190] ↓	-0,144 [-0,298; -0,108]	-0,270 [-0,567; -0,038]
X_{in 5 Hz} [kPa//s]	-7	-0,217 [-0,377; -0,197]	-0,343 [-0,443; -0,183]	-0,184 [-0,305; -0,080]	-0,242 [-0,493; -0,090]
	-3	-0,257 [-0,347; -0,183]	-0,239 [-0,357; -0,183]	-0,150 [-0,257; -0,103]	-0,298 [-0,620; -0,150] ↓
	2	-0,237 [-0,340; -0,167]	-0,238 [-0,373; -0,130]	-0,164 [-0,207; -0,083]	-0,267 [-0,603; -0,133] ↓
	4	-0,197 [-0,257; -0,117]	-0,257 [-0,383; -0,107]	-0,165 [-0,263; -0,103]	-0,215 [-0,450; -0,100]
	6	-0,209 [-0,357; -0,103]	-0,195 [-0,290; -0,093]	-0,174 [-0,387; -0,087]	-0,299 [-0,543; -0,097]
	9	-0,190 [-0,243; -0,093]	-0,244 [-0,437; -0,150]	-0,150 [-0,240; -0,077]	-0,284 [-0,370; -0,120] ↓
	12	-0,185 [-0,247; -0,123]	-0,257 [-0,387; -0,147]	-0,115 [-0,173; -0,067]	-0,315 [-0,510; -0,090] ↓
	15	-0,182 [-0,260; -0,077]	-0,259 [-0,400; -0,150] ↓	-0,095 [-0,200; -0,040]	-0,255 [-0,373; -0,073] ↓
	18	-0,120 [-0,260; -0,047]	-0,209 [-0,287; -0,137] ↓	-0,126 [-0,187; -0,037]	-0,195 [-0,547; +0,013]
X_{ex 5 Hz} [kPa//s]	-7	-0,209 [-0,480; -0,123]	-0,307 [-0,477; -0,230]	-0,273 [-0,375; -0,097]	-0,270 [-0,490; -0,063]
	-3	-0,182 [-0,337; -0,047]	-0,207 [-0,420; -0,137]	-0,313 [-0,387; -0,127]	-0,359 [-0,523; -0,123]
	2	-0,182 [-0,290; -0,107]	-0,247 [-0,357; -0,143]	-0,208 [-0,383; -0,137]	-0,243 [-0,523; -0,137]
	4	-0,167 [-0,290; -0,150]	-0,339 [-0,493; -0,140] ↓	-0,292 [-0,460; -0,130]	-0,350 [-0,567; -0,093]
	6	-0,220 [-0,320; -0,123]	-0,290 [-0,390; -0,093]	-0,295 [-0,387; -0,153]	-0,406 [-0,637; -0,107]
	9	-0,200 [-0,287; -0,123]	-0,322 [-0,560; -0,217] ↓	-0,254 [-0,333; -0,163]	-0,454 [-0,750; -0,190] ↓
	12	-0,154 [-0,240; -0,063]	-0,439 [-0,550; -0,243] ↓	-0,209 [-0,267; -0,123]	-0,535 [-0,627; -0,147] ↓
	15	-0,185 [-0,263; -0,060]	-0,328 [-0,557; -0,203] ↓	-0,197 [-0,317; -0,117]	-0,435 [-0,650; -0,107] ↓
	18	-0,114 [-0,163; -0,033]	-0,278 [-0,650; -0,193] ↓	-0,192 [-0,373; -0,103]	-0,315 [-0,590; -0,090]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 12: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{10 Hz} [kPa//s]	-7	-0,265 [-0,428; -0,213]	-0,369 [-0,426; -0,249]	-0,360 [-0,446; -0,165]	-0,300 [-0,679; -0,096]
	-3	-0,256 [-0,424; -0,174]	-0,264 [-0,357; -0,222]	-0,383 [-0,444; -0,214]	-0,358 [-0,543; -0,154]
	2	-0,251 [-0,348; -0,152]	-0,268 [-0,366; -0,172]	-0,266 [-0,458; -0,227]	-0,287 [-0,546; -0,167]
	4	-0,275 [-0,331; -0,195]	-0,316 [-0,394; -0,152]	-0,270 [-0,449; -0,158]	-0,328 [-0,518; -0,141]
	6	-0,247 [-0,295; -0,137]	-0,245 [-0,343; -0,127]	-0,353 [-0,459; -0,255]	-0,378 [-0,534; -0,163] \$
	9	-0,241 [-0,312; -0,184]	-0,312 [-0,414; -0,257] ↓	-0,296 [-0,324; -0,216]	-0,404 [-0,536; -0,213] ↓\$
	12	-0,203 [-0,265; -0,148]	-0,383 [-0,447; -0,205] ↓	-0,252 [-0,361; -0,191]	-0,420 [-0,566; -0,183]
	15	-0,263 [-0,321; -0,072]	-0,353 [-0,444; -0,229] ↓	-0,256 [-0,365; -0,168]	-0,413 [-0,502; -0,060] ↓
	18	-0,159 [-0,216; -0,023]	-0,302 [-0,418; -0,255] ↓	-0,287 [-0,405; -0,154]	-0,346 [-0,522; -0,150]
X_{in10 Hz} [kPa//s]	-7	-0,325 [-0,430; -0,263]	-0,374 [-0,430; -0,230]	-0,387 [-0,440; -0,177]	-0,274 [-0,773; -0,130]
	-3	-0,312 [-0,457; -0,243]	-0,285 [-0,350; -0,227]	-0,367 [-0,443; -0,180]	-0,342 [-0,570; -0,180]
	2	-0,287 [-0,360; -0,200]	-0,270 [-0,333; -0,163]	-0,269 [-0,457; -0,183]	-0,292 [-0,557; -0,210]
	4	-0,274 [-0,373; -0,240]	-0,298 [-0,377; -0,147]	-0,250 [-0,360; -0,127]	-0,317 [-0,507; -0,143]
	6	-0,242 [-0,350; -0,187]	-0,220 [-0,323; -0,123]	-0,367 [-0,447; -0,213]	-0,337 [-0,533; -0,153]
	9	-0,262 [-0,320; -0,200]	-0,269 [-0,380; -0,203]	-0,254 [-0,367; -0,220]	-0,350 [-0,490; -0,187] \$
	12	-0,240 [-0,277; -0,200]	-0,322 [-0,393; -0,143]	-0,269 [-0,407; -0,143]	-0,320 [-0,607; -0,137]
	15	-0,300 [-0,360; -0,160]	-0,314 [-0,400; -0,200]	-0,259 [-0,360; -0,103]	-0,369 [-0,523; -0,107]
	18	-0,228 [-0,300; -0,073]	-0,288 [-0,360; -0,208] ↓	-0,307 [-0,378; -0,163]	-0,290 [-0,580; -0,167]
X_{ex10 Hz} [kPa//s]	-7	-0,230 [-0,423; -0,180]	-0,342 [-0,453; -0,253]	-0,347 [-0,470; -0,157]	-0,302 [-0,620; -0,060]
	-3	-0,220 [-0,400; -0,130]	-0,248 [-0,363; -0,207]	-0,390 [-0,500; -0,227]	-0,374 [-0,520; -0,130]
	2	-0,250 [-0,337; -0,117]	-0,285 [-0,397; -0,180]	-0,275 [-0,450; -0,180]	-0,263 [-0,533; -0,130]
	4	-0,239 [-0,330; -0,163]	-0,327 [-0,457; -0,157] ↓	-0,282 [-0,510; -0,180]	-0,362 [-0,527; -0,140]
	6	-0,215 [-0,297; -0,103]	-0,287 [-0,363; -0,130]	-0,334 [-0,477; -0,237]	-0,404 [-0,547; -0,173] \$
	9	-0,227 [-0,320; -0,153]	-0,325 [-0,447; -0,263] ↓	-0,297 [-0,373; -0,197]	-0,454 [-0,603; -0,230] ↓
	12	-0,165 [-0,257; -0,107]	-0,387 [-0,613; -0,293] ↓	-0,267 [-0,337; -0,143]	-0,462 [-0,580; -0,210] ↓
	15	-0,254 [-0,300; -0,023]	-0,347 [-0,513; -0,257] ↓	-0,253 [-0,427; -0,203]	-0,416 [-0,597; -0,030] ↓
	18	-0,105 [-0,203; +0,040]	-0,315 [-0,550; -0,260] ↓	-0,265 [-0,437; +0,113]	-0,330 [-0,490; -0,127]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 13: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{15 Hz} [kPa//s]	-7	-0,253 [-0,316; -0,202]	-0,274 [-0,317; -0,178]	-0,282 [-0,420; -0,119]	-0,265 [-0,567; -0,088]
	-3	-0,247 [-0,401; -0,193]	-0,202 [-0,258; -0,155] ↓	-0,248 [-0,338; -0,162]	-0,301 [-0,442; -0,116]
	2	-0,245 [-0,319; -0,185]	-0,193 [-0,283; -0,135] ↓	-0,214 [-0,342; -0,167]	-0,238 [-0,425; -0,090]
	4	-0,264 [-0,318; -0,190]	-0,252 [-0,314; -0,117]	-0,208 [-0,317; -0,112]	-0,265 [-0,414; -0,138]
	6	-0,226 [-0,264; -0,149]	-0,182 [-0,264; -0,102]	-0,261 [-0,380; -0,219]	-0,287 [-0,410; -0,169] \$
	9	-0,210 [-0,286; -0,175]	-0,243 [-0,337; -0,152]	-0,240 [-0,295; -0,179]	-0,284 [-0,405; -0,233] ↓\$
	12	-0,190 [-0,226; -0,144]	-0,279 [-0,311; -0,161] ↓	-0,222 [-0,246; -0,143]	-0,293 [-0,398; -0,170] ↓
	15	-0,225 [-0,298; -0,128]	-0,250 [-0,350; -0,218]	-0,199 [-0,298; -0,147]	-0,272 [-0,349; -0,111]
	18	-0,147 [-0,168; -0,065]	-0,224 [-0,295; -0,201] ↓	-0,221 [-0,266; -0,146]	-0,255 [-0,382; -0,129]
X_{in 15 Hz} [kPa//s]	-7	-0,267 [-0,313; -0,210]	-0,270 [-0,310; -0,173]	-0,244 [-0,410; -0,127]	-0,244 [-0,567; -0,093]
	-3	-0,264 [-0,393; -0,203]	-0,200 [-0,263; -0,160] ↑	-0,222 [-0,323; -0,153]	-0,270 [-0,430; -0,117]
	2	-0,227 [-0,277; -0,200]	-0,190 [-0,263; -0,127] ↑	-0,188 [-0,290; -0,143]	-0,220 [-0,407; -0,103]
	4	-0,238 [-0,295; -0,187]	-0,226 [-0,267; -0,110]	-0,180 [-0,243; -0,093]	-0,247 [-0,407; -0,127]
	6	-0,205 [-0,240; -0,167]	-0,165 [-0,247; -0,097]	-0,240 [-0,383; -0,183]	-0,252 [-0,390; -0,160] \$
	9	-0,193 [-0,247; -0,173]	-0,228 [-0,307; -0,130]	-0,203 [-0,257; -0,167]	-0,257 [-0,407; -0,223] ↓
	12	-0,187 [-0,227; -0,150]	-0,241 [-0,307; -0,137] ↓	-0,180 [-0,203; -0,123]	-0,245 [-0,390; -0,137]
	15	-0,193 [-0,277; -0,150]	-0,222 [-0,330; -0,200]	-0,155 [-0,240; -0,093]	-0,243 [-0,333; -0,127] ↓
	18	-0,132 [-0,157; -0,070]	-0,204 [-0,250; -0,148] ↓	-0,162 [-0,230; -0,107]	-0,225 [-0,390; -0,100]
X_{ex 15 Hz} [kPa//s]	-7	-0,237 [-0,317; -0,190]	-0,272 [-0,317; -0,177]	-0,274 [-0,413; -0,093]	-0,274 [-0,547; -0,077]
	-3	-0,239 [-0,393; -0,173]	-0,200 [-0,273; -0,150]	-0,267 [-0,417; -0,153]	-0,315 [-0,437; -0,100]
	2	-0,257 [-0,347; -0,157]	-0,195 [-0,300; -0,133]	-0,217 [-0,383; -0,150]	-0,220 [-0,427; -0,067]
	4	-0,267 [-0,327; -0,177]	-0,260 [-0,353; -0,123]	-0,225 [-0,383; -0,130]	-0,285 [-0,427; -0,143]
	6	-0,214 [-0,280; -0,133]	-0,212 [-0,280; -0,093]	-0,267 [-0,430; -0,230]	-0,315 [-0,413; -0,170] \$
	9	-0,212 [-0,303; -0,153]	-0,250 [-0,360; -0,160]	-0,279 [-0,333; -0,177]	-0,325 [-0,420; -0,227]
	12	-0,182 [-0,220; -0,127]	-0,300 [-0,370; -0,190] ↓	-0,225 [-0,270; -0,133]	-0,340 [-0,390; -0,190] ↓
	15	-0,235 [-0,310; -0,077]	-0,244 [-0,357; -0,213]	-0,220 [-0,377; -0,173]	-0,302 [-0,382; -0,050]
	18	-0,138 [-0,183; 0,003]	-0,249 [-0,370; -0,190] ↓	-0,248 [-0,313; -0,130]	-0,263 [-0,370; -0,140]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test), ↑: signifikanter Anstieg zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 14: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{3 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	62,37 [50,79; 75,63]	65,04 [48,91; 84,99]	60,74 [45,06; 66,11]	53,82 [37,91; 121,43]
	-3	56,20 [43,02; 67,20]	48,09 [40,00; 59,82]	54,33 [40,41; 59,39]	49,90 [34,97; 88,87]
	2	44,77 [37,31; 60,60]	45,36 [29,87; 51,53]	40,45 [38,10; 54,60]	43,78 [31,94; 82,50]
	4	43,97 [35,06; 50,77]	50,57 [28,51; 57,14]	41,43 [26,79; 48,30]	41,12 [24,37; 70,85]
	6	38,90 [34,30; 55,61]	39,55 [25,21; 48,73]	44,63 [40,28; 62,77]	43,53 [28,13; 69,74]
	9	35,59 [31,99; 44,92]	41,50 [31,89; 54,69]	34,85 [39,27; 40,97]	41,48 [32,89; 61,39]
	12	35,62 [28,06; 39,45]	38,57 [26,51; 50,11]	35,29 [29,49; 43,46]	38,69 [24,66; 66,99]
	15	33,49 [27,30; 47,43]	38,05 [26,39; 42,86]	26,13 [23,15; 39,11]	35,45 [25,82; 52,27]
	18	31,79 [20,65; 35,68]	31,94 [27,32; 44,55]	32,52 [23,45; 36,94]	31,30 [20,49; 45,10]
Rin_{3 Hz}/kg Pa//s/kg	-7	61,57 [53,12; 71,86]	66,18 [48,37; 83,20]	54,37 [43,45; 63,43]	49,10 [38,37; 121,67] \$
	-3	58,55 [46,11; 66,83]	47,91 [39,85; 57,87] ↓	48,90 [37,15; 53,80]	48,38 [34,97; 88,44]
	2	44,85 [39,48; 59,73]	42,76 [27,89; 50,85]	38,01 [33,03; 49,00]	42,51 [31,57; 82,88]
	4	41,64 [33,19; 51,74]	46,73 [26,62; 56,09]	35,84 [25,31; 45,64]	37,75 [23,53; 68,01]
	6	37,96 [33,73; 56,44]	35,31 [23,55; 45,11]	41,18 [36,03; 67,39]	40,70 [27,23; 65,31]
	9	34,03 [28,72; 46,48]	39,71 [27,04; 52,62]	33,61 [24,04; 40,40]	35,30 [31,03; 61,14]
	12	34,15 [29,86; 39,96]	35,49 [23,49; 47,73]	31,01 [26,97; 42,40]	34,72 [22,57; 65,42]
	15	33,77 [25,16; 46,53]	34,22 [24,30; 39,97]	23,19 [19,86; 37,29]	30,72 [22,04; 50,22]
	18	31,98 [19,35; 36,04]	29,26 [24,58; 37,85]	28,46 [19,33; 34,12]	27,74 [18,16; 43,86]
Rex_{3 Hz}/kg Pa//s/kg	-7	61,28 [49,21; 78,62]	64,01 [48,21; 86,08]	63,64 [46,01; 69,33]	54,68 [37,25; 120,08]
	-3	55,81 [37,04; 67,57]	48,18 [38,88; 61,35]	56,98 [44,40; 69,15]	50,58 [34,81; 88,65]
	2	44,61 [35,55; 61,70]	47,84 [32,10; 53,58]	44,02 [41,20; 61,83]	44,74 [32,09; 82,24]
	4	45,91 [36,65; 52,04]	52,34 [30,57; 64,71]	46,44 [27,99; 54,71]	43,98 [25,21; 72,33]
	6	41,82 [34,55; 55,12]	42,95 [26,86; 52,62]	46,50 [40,28; 57,98]	46,26 [29,02; 73,87]
	9	37,97 [31,34; 46,31]	44,58 [37,25; 55,98] ↑	36,98 [33,21; 44,62]	47,63 [33,12; 60,89] ↑
	12	36,12 [26,52; 41,67]	42,82 [31,41; 54,68] ↑	37,45 [31,18; 44,56]	42,65 [26,61; 68,66]
	15	35,43 [29,29; 47,93]	40,47 [28,57; 50,97]	28,99 [25,52; 41,10]	38,32 [28,68; 54,45] ↑
	18	32,18 [21,77; 35,09]	34,89 [28,18; 54,36]	35,20 [26,43; 39,81]	34,78 [23,16; 46,18]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↑: signifikanter Anstieg zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 15: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{5 Hz}/kg [Pa/l/s/kg]	-7	56,06 [47,12; 63,29]	56,35 [42,93; 69,87]	57,05 [45,36; 62,34]	47,54 [36,08; 111,59]
	-3	50,48 [40,16; 62,54]	43,29 [36,78; 49,59]	50,50 [38,86; 56,38]	43,31 [32,21; 72,62]
	2	40,97 [34,27; 55,33]	40,42 [27,33; 44,37]	38,97 [36,80; 52,77]	39,06 [29,63; 67,82]
	4	42,32 [31,39; 47,19]	42,99 [26,58; 49,95]	38,14 [25,27; 42,83]	36,51 [23,49; 59,66]
	6	35,47 [31,52; 47,41]	34,61 [23,88; 43,30]	42,19 [38,71; 55,69]	37,10 [27,10; 59,79] \$
	9	33,90 [28,32; 43,26]	37,72 [28,54; 46,88]	32,24 [28,26; 39,38]	35,91 [30,09; 57,82]
	12	33,01 [36,97; 36,68]	34,50 [23,21; 41,87]	34,40 [28,95; 40,92]	33,36 [23,13; 56,67]
	15	31,95 [26,33; 43,36]	33,74 [24,30; 36,88]	25,68 [22,62; 37,88]	31,16 [23,07; 45,72]
	18	29,69 [19,15; 33,91]	29,36 [24,94; 38,09]	32,09 [23,84; 34,07]	29,29 [20,95; 41,08]
Rin_{5 Hz}/kg Pa/l/s/kg	-7	55,78 [48,96; 62,94]	57,99 [43,64; 68,43]	53,77 [45,06; 61,68]	45,40 [37,06; 112,94]
	-3	52,74 [41,62; 61,75]	42,08 [37,41; 50,00] ↓	49,02 [36,11; 52,54]	42,19 [32,21; 70,71]
	2	41,90 [35,55; 54,56]	37,58 [25,86; 41,92]	38,40 [34,09; 48,97]	38,30 [29,84; 66,47]
	4	38,91 [29,88; 49,45]	41,20 [25,13; 48,02]	33,63 [23,79; 40,22]	35,12 [22,56; 60,63]
	6	35,33 [30,11; 47,95]	31,66 [22,31; 40,72]	42,20 [36,88; 59,73]	34,78 [26,21; 58,09]
	9	32,61 [25,93; 45,04]	35,39 [25,61; 43,63]	31,28 [24,63; 41,10]	32,95 [29,31; 55,94]
	12	32,73 [27,45; 37,23]	32,68 [20,93; 40,64]	31,79 [25,63; 40,23]	30,37 [20,62; 56,62]
	15	32,48 [25,16; 43,13]	30,35 [22,65; 34,42]	23,51 [20,37; 37,58]	28,65 [20,46; 43,97]
	18	30,80 [17,66; 35,55]	26,93 [24,29; 34,09]	30,01 [20,64; 32,27]	26,53 [18,53; 41,62]
Rex_{5 Hz}/kg Pa/l/s/kg	-7	56,01 [45,29; 63,89]	55,91 [42,01; 71,05]	57,17 [45,42; 64,21]	48,72 [35,49; 110,32]
	-3	50,42 [38,72; 63,12]	44,10 [36,10; 51,18]	51,49 [40,72; 62,61]	44,04 [32,21; 73,55]
	2	41,62 [33,48; 56,04]	42,78 [28,88; 47,29]	40,28 [38,43; 55,87]	39,52 [29,69; 69,04]
	4	43,87 [32,79; 46,61]	43,73 [28,07; 55,00]	40,01 [26,47; 46,64]	37,68 [24,24; 58,13]
	6	37,70 [31,56; 46,83]	37,11 [25,62; 45,84]	42,79 [38,96; 51,99]	39,12 [27,81; 61,34]
	9	34,92 [27,87; 41,65]	38,89 [31,43; 50,27]	33,19 [30,85; 39,73]	36,71 [30,47; 60,89]
	12	33,57 [25,91; 37,50]	37,43 [26,60; 45,06]	35,59 [30,07; 41,61]	35,50 [25,18; 56,94]
	15	33,13 [27,30; 43,51]	36,45 [26,26; 41,42]	27,52 [24,07; 37,83]	31,66 [25,86; 47,60]
	18	30,61 [20,48; 33,09]	30,73 [24,91; 42,90]	33,01 [25,16; 35,71]	30,29 [22,33; 40,54]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

Tab. A 16: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{10 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	42,67 [38,09; 52,75]	40,27 [31,09; 56,00]	41,07 [38,51; 48,86]	33,87 [32,47; 81,51] ↓
	-3	41,47 [35,51; 51,05]	31,26 [26,80; 34,18] ↓	38,16 [30,14; 43,51]	29,87 [26,44; 46,67]
	2	34,81 [31,23; 43,23]	28,41 [21,90; 30,96] ↓	32,39 [29,05; 38,69]	30,05 [25,13; 43,91]
	4	34,81 [25,50; 42,34]	30,52 [22,24; 36,19]	26,56 [20,54; 32,23]	26,09 [20,34; 34,26]
	6	30,73 [27,94; 37,07]	25,86 [20,87; 31,67] ↓	33,51 [28,68; 40,48]	26,45 [22,95; 41,86] ↓
	9	28,36 [23,10; 38,31]	25,54 [22,96; 33,24]	27,15 [23,10; 32,20]	23,82 [20,03; 39,70]
	12	27,67 [22,93; 32,46]	25,02 [16,83; 28,83]	27,74 [24,19; 36,91]	22,22 [17,01; 36,90]
	15	29,11 [23,42; 36,42]	24,26 [19,94; 26,93] ↓	22,15 [18,09; 30,97]	20,48 [17,39; 33,54]
	18	27,70 [18,00; 31,36]	23,18 [18,27; 25,78] ↓	25,78 [19,69; 31,18]	20,38 [16,57; 34,61]
R_{in10 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	41,57 [37,47; 52,94]	38,47 [31,36; 54,69]	39,91 [39,92; 48,26]	32,81 [30,51; 81,51] ↓
	-3	39,87 [34,05; 50,11]	31,44 [26,13; 34,29] ↓	38,14 [28,99; 43,50]	28,58 [26,35; 44,68] ↓
	2	33,12 [29,21; 41,04]	27,36 [21,42; 29,83] ↓	30,73 [27,27; 38,03]	29,18 [24,97; 41,86]
	4	32,78 [24,18; 41,28]	29,93 [21,05; 35,15]	25,68 [19,96; 31,68]	26,68 [18,91; 33,49]
	6	28,89 [25,84; 35,46]	25,19 [19,71; 31,67]	33,57 [26,84; 40,80]	25,77 [23,08; 42,78] ↓
	9	27,68 [22,32; 35,04]	25,98 [22,08; 32,30]	25,97 [21,50; 29,96]	24,57 [20,78; 40,84]
	12	26,74 [21,19; 31,76]	25,66 [16,03; 30,42]	26,32 [23,47; 34,70]	22,96 [16,94; 39,03]
	15	27,54 [22,78; 35,36]	23,77 [19,22; 27,63] ↓	20,92 [16,45; 31,36]	21,50 [16,96; 34,37]
	18	26,70 [16,42; 31,00]	22,95 [18,24; 26,17] ↓	24,59 [17,73; 29,92]	21,31 [16,43; 35,56]
R_{ex10 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	43,69 [38,06; 52,09]	41,34 [30,98; 56,76]	41,88 [39,49; 50,29]	34,87 [33,35; 80,40] ↓
	-3	42,31 [35,84; 51,85]	31,19 [27,47; 34,43] ↓	38,66 [31,11; 43,99]	31,45 [25,14; 48,01] ↓
	2	36,37 [31,72; 45,42]	29,22 [22,28; 32,18] ↓	33,43 [30,30; 39,44]	31,57 [25,13; 45,32]
	4	36,10 [26,57; 42,43]	31,01 [23,38; 37,28]	27,12 [21,29; 32,57]	26,51 [21,30; 35,80]
	6	31,14 [28,51; 38,20]	26,52 [21,90; 31,67] ↓	33,37 [29,89; 40,05]	26,61 [22,06; 41,24] ↓
	9	28,49 [23,67; 39,96]	25,71 [22,75; 34,38]	27,88 [24,39; 33,79]	24,05 [19,44; 37,62]
	12	28,34 [23,57; 32,70]	24,72 [17,40; 28,47]	28,64 [24,80; 38,11]	21,99 [16,39; 35,05]
	15	29,75 [23,95; 37,36]	24,47 [20,65; 26,48] ↓	22,89 [19,44; 30,51]	19,29 [18,24; 32,88] \$
	18	27,58 [19,15; 31,46]	23,14 [18,15; 24,92] ↓	25,26 [20,70; 31,76]	20,03 [16,80; 33,07] ↓

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 17: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
R_{15 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	34,76 [32,18; 43,92]	31,07 [26,68; 46,62]	35,25 [29,70; 38,34]	30,56 [26,91; 57,30]
	-3	33,15 [31,24; 41,48]	27,44 [23,40; 29,31] ↓	30,40 [26,30; 32,71]	25,85 [22,32; 34,61]
	2	28,90 [26,40; 36,07]	25,50 [19,57; 26,09] ↓	27,88 [24,20; 30,66]	25,52 [20,99; 33,89]
	4	26,67 [19,84; 35,37]	25,35 [19,30; 29,95]	22,20 [17,72; 27,99]	23,06 [18,36; 29,64]
	6	26,90 [22,98; 33,85]	22,20 [17,81; 24,57] ↓	28,82 [23,13; 35,85]	21,16 [19,50; 29,48] ↓
	9	24,00 [19,09; 34,41]	23,51 [18,39; 26,80]	21,71 [17,70; 26,87]	20,04 [17,84; 28,61]
	12	23,73 [19,87; 27,54]	20,73 [14,26; 23,22]	22,53 [20,04; 30,88]	18,63 [12,20; 28,10] ↓
	15	23,55 [20,11; 30,38]	19,13 [15,98; 21,25] ↓	18,90 [15,15; 23,26]	16,05 [13,25; 24,37]
	18	25,05 [16,62; 28,70]	18,86 [15,21; 20,59] ↓	20,29 [16,16; 26,51]	16,11 [13,54; 24,94] ↓
R_{in15 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	31,60 [28,41; 38,76]	30,62 [26,79; 45,72]	32,88 [26,22; 36,64]	27,56 [25,11; 51,59]
	-3	30,02 [27,57; 38,27]	25,61 [21,65; 29,24] ↓	28,48 [24,38; 31,01]	24,11 [21,86; 30,99] ↓
	2	25,70 [24,31; 32,34]	23,60 [18,23; 24,88] ↓	25,82 [22,08; 30,05]	23,98 [19,21; 32,57]
	4	23,59 [18,61; 30,05]	23,66 [17,85; 28,56]	21,88 [17,99; 27,54]	23,06 [17,35; 30,10]
	6	24,27 [20,38; 31,22]	21,56 [16,12; 23,64] ↓	27,56 [21,58; 37,07]	20,74 [18,55; 28,88]
	9	21,80 [18,52; 30,93]	22,68 [16,07; 25,51]	20,07 [16,62; 28,35]	19,83 [18,08; 27,72]
	12	21,53 [17,93; 24,32]	19,34 [14,43; 24,51]	21,09 [18,68; 26,73]	19,09 [11,24; 26,25]
	15	20,34 [17,90; 26,91]	18,10 [15,17; 20,36] ↓	18,82 [13,67; 21,24]	16,31 [11,79; 22,40]
	18	22,04 [14,93; 26,01]	18,03 [14,20; 21,12] ↓	18,44 [14,76; 23,25]	15,71 [13,34; 23,24]
R_{ex15 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	37,16 [33,71; 46,41]	31,57 [26,47; 47,38]	37,36 [33,50; 40,74]	32,23 [27,98; 62,46]
	-3	35,93 [33,69; 44,44]	28,79 [24,90; 29,26] ↓	32,23 [27,74; 35,48]	28,08 [21,76; 37,59]
	2	31,34 [28,29; 39,45]	26,57 [20,82; 28,95] ↓	30,32 [26,41; 33,94]	27,22 [22,67; 35,90]
	4	29,92 [21,12; 38,76]	27,35 [20,54; 32,03] ↓	23,06 [17,72; 28,66]	23,15 [19,45; 29,23]
	6	29,20 [25,30; 36,24]	23,34 [19,71; 25,66] ↓	29,31 [25,00; 33,51]	22,51 [17,69; 32,11] ↓
	9	25,61 [19,97; 37,16]	23,85 [19,88; 29,18]	23,18 [19,27; 29,52]	20,01 [16,56; 30,94]
	12	25,89 [21,15; 30,20]	21,69 [14,20; 23,83] ↓	24,48 [20,83; 35,35]	18,86 [13,06; 30,42] ↓
	15	26,62 [21,96; 33,21]	20,72 [17,04; 22,89] ↓	19,35 [16,76; 26,14]	16,52 [15,27; 28,08]
	18	27,38 [18,31; 30,80]	20,26 [16,16; 21,22] ↓	21,58 [18,12; 30,08]	16,48 [14,12; 27,68] ↓

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

Tab. A 18: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{3 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-11,09 [-19,16; -6,89]	-15,19 [-23,99; -11,35] ↓	-8,71 [-11,50; -1,37]	-10,64 [-25,63; -3,73] \$
	-3	-9,69 [-16,46; -1,68]	-10,14 [-21,18; -6,34]	-6,68 [-11,17; -4,66]	-11,18 [-37,38; -6,46] ↓
	2	-6,82 [-14,00; -4,27]	-8,62 [-14,85; -5,04]	-5,54 [-6,76; -3,03]	-9,06 [-32,88; -5,60] ↓
	4	-6,48 [-11,63; -3,46]	-10,76 [-17,80; -4,08]	-5,79 [-15,47; -3,44]	-10,10 [-16,48; -2,65]
	6	-7,57 [-16,93; -2,63]	-8,76 [-10,44; -3,18]	-4,75 [-12,39; -2,93]	-10,47 [-21,13; -3,26] ↓
	9	-5,51 [-8,21; -3,40]	-8,29 [-12,62; -5,67] ↓	-5,44 [-6,35; -3,24]	-11,46 [-12,5; -6,47] ↓
	12	-5,17 [-6,51; -2,62]	-8,27 [-15,04; -5,22] ↓	-3,13 [-6,59; -1,97]	-11,49 [-20,23; -3,49] ↓
	15	-5,10 [-8,57; -2,07]	-8,34 [-12,54; -4,05] ↓	-2,71 [-4,66; -1,62]	-7,40 [-14,98; -4,77] ↓
	18	-3,38 [-4,79; -1,57]	-5,16 [-10,79; -3,19] ↓	-3,27 [-5,96; -0,56]	-6,32 [-13,48; -0,94] ↓
X_{in3 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-12,41 [-18,25; -5,06]	-15,77 [-23,33; -7,61]	-6,60 [-7,03; -0,18]	-10,55 [-29,92; -0,52]
	-3	-11,54 [-16,12; -7,59]	-11,69 [-22,35; -6,34]	-3,89 [-10,78; -2,55]	-10,02 [-44,68; -5,42] ↓
	2	-10,48 [-16,24; -3,67]	-9,93 [-18,00; -4,74]	-3,81 [-10,18; -0,13]	-8,49 [-37,63; -5,60] ↓
	4	-6,44 [-11,90; -2,32]	-8,65 [-19,66; -3,38]	-3,52 [-10,61; -0,67]	-7,04 [-14,00; +1,02]
	6	-8,35 [-16,93; -1,01]	-7,84 [-10,21; -3,43]	-2,99 [-11,17; +0,14]	-8,08 [-20,08; -2,81] ↓
	9	-5,59 [-9,96; -2,07]	-7,23 [-16,68; -5,11]	-2,96 [-6,32; -0,50]	-7,63 [-9,90; +3,64] ↓
	12	-5,30 [-7,05; -2,65]	-5,59 [-14,24; -3,75]	-1,72 [-6,59; -0,42]	-8,31 [-20,69; -3,68] ↓
	15	-4,47 [-8,19; -1,68]	-7,59 [-17,07; -3,74] ↓	-0,99 [-3,26; +0,10]	-5,00 [-15,41; -3,59] ↓
	18	-3,78 [-8,29; -0,10]	-5,41 [-9,87; -2,46]	-1,76 [-4,71; +0,95]	-4,71 [-10,72; 0,00] ↓
X_{ex3 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-12,31 [-23,17; -5,49]	-14,95 [-26,34; -10,06]	-12,07 [-14,75; -2,80]	-10,61 [-23,02; -4,12]
	-3	-9,26 [-17,02; -0,17]	-8,32 [-19,82; -5,30]	-11,19 [-12,77; -5,25]	-13,41 [-32,41; -6,46]
	2	-5,90 [-12,20; -4,13]	-7,88 [-14,41; -3,60]	-6,99 [-10,80; -3,53]	-9,22 [-29,04; -5,80]
	4	-7,16 [-11,31; -3,31]	-12,65 [-21,42; -5,26]	-9,93 [-22,18; -3,88]	-13,34 [-28,01; -2,82]
	6	-7,63 [-16,73; -4,25]	-8,57 [-14,17; -2,77]	-7,85 [-13,30; -4,02]	-13,53 [-26,13; -3,44] ↓
	9	-6,18 [-10,32; -3,82]	-7,93 [-18,23; -3,07] ↓	-7,48 [-11,65; -5,34]	-15,13 [-21,29; -2,23]
	12	-5,04 [-6,93; -1,54]	-13,44 [-17,92; -5,73] ↓	-5,18 [-6,77; -3,04]	-16,19 [-20,23; -3,36] ↓
	15	-5,86 [-8,94; -2,31]	-8,05 [-14,98; -4,61] ↓	-4,57 [-6,65; -2,16]	-10,43 [-14,41; -4,89] ↓
	18	-3,17 [-4,11; -2,28]	-6,66 [-19,14; -3,63] ↓	-4,46 [-7,50; -2,16]	-7,80 [-16,08; -2,08]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 19: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{5 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-14,42 [-25,63; -9,15]	-19,67 [-29,74; -13,86]	-14,87 [-17,45; -5,24]	-16,33 [-36,75; -4,90]
	-3	-11,11 [-18,71; -5,36]	-12,32 [-21,76; -8,52]	-12,07 [-17,93; -7,10]	-15,51 [-40,07; -7,46]
	2	-9,18 [-15,22; -6,56]	-11,76 [-16,75; -6,42]	-8,37 [-12,86; -6,74]	-12,32 [-35,83; -7,12]
	4	-8,18 [-12,49; -5,88]	-13,96 [-18,62; -5,21] ↓	-10,58 [-16,64; -5,13]	-12,47 [-27,95; -4,03]
	6	-8,57 [-16,44; -4,91]	-10,57 [-13,12; -3,80]	-9,67 [-18,24; -6,63]	-14,24 [-25,05; -4,55]
	9	-7,29 [-10,09; -5,08]	-9,71 [-15,90; -8,18] ↓	-8,14 [-8,79; -5,75]	-15,30 [-19,77; -7,80] ↓
	12	-6,66 [-7,47; -3,33]	-11,55 [-16,48; -7,02] ↓	-5,67 [-7,37; -4,22]	-14,76 [-25,23; -4,59] ↓
	15	-5,88 [-9,89; -2,34]	-10,27 [-13,41; -5,45] ↓	-4,71 [-8,66; -3,02]	-12,10 [-17,47; -3,80] ↓
	18	-3,52 [-5,75; -1,40]	-7,38 [-13,46; -5,37] ↓	-4,71 [-9,20; -30,3]	-9,05 [-17,77; -1,32]
X_{in5 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-14,32 [-22,57; -11,76]	-20,30 [-28,95; -11,96]	-11,33 [-15,25; -4,76]	-13,33 [-39,13; -5,88]
	-3	-13,75 [-19,49; -10,97]	-13,84 [-21,00; -9,79]	-8,18 [-13,80; -5,34]	-14,84 [-43,97; -8,19] ↓
	2	-10,93 [-16,59; -7,80]	-11,56 [-18,35; -5,60]	-7,45 [-12,18; -4,30]	-12,22 [-38,65; -6,79] ↓
	4	-8,21 [-13,14; -5,13]	-12,04 [-18,50; -4,69]	-7,21 [-12,85; -4,07]	-9,65 [-25,57; -4,20]
	6	-8,29 [-17,41; -4,52]	-8,54 [-11,98; -3,84]	-6,73 [-20,59; -4,05]	-11,95 [-21,81; -4,33]
	9	-7,09 [-10,66; -3,63]	-9,41 [-17,07; -5,36]	-5,73 [-8,42; -2,68]	-10,61 [-17,33; -5,17] ↓
	12	-6,91 [-7,92; -4,41]	-8,99 [-13,75; -4,82]	-4,09 [-7,97; -2,38]	-10,57 [-23,61; -3,50] ↓
	15	-5,80 [-9,81; -2,66]	-8,48 [-13,94; -4,67] ↓	-2,91 [-6,51; -1,32]	-8,51 [-16,29; -2,61] ↓
	18	-3,76 [-7,78; -1,48]	-6,27 [-9,53; -3,87] ↓	-3,61 [-5,77; -1,04]	-6,29 [-17,15; +0,45]
X_{ex5 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-13,37 [-28,74; -7,50]	-17,91 [-31,18; -14,74]	-17,21 [-20,91; -5,77]	-16,57 [-35,48; -4,12]
	-3	-10,31 [-18,71; -2,63]	-11,62 [-22,18; -7,49]	-15,79 [-20,59; -8,04]	-17,49 [-37,09; -6,80]
	2	-8,85 [-14,15; -4,98]	-12,02 [-16,23; -6,68]	-9,57 [-17,98; -7,78]	-12,49 [-33,53; -7,17]
	4	-7,74 [-13,12; -6,58]	-15,24 [-21,25; -6,14] ↓	-13,86 [-20,63; -5,80]	-15,25 [-32,22; -3,91]
	6	-8,98 [-15,61; -5,39]	-11,84 [-15,48; -3,84]	-11,83 [-16,12; -6,14]	-16,11 [-29,38; -4,78]
	9	-7,75 [-11,39; -4,97]	-12,44 [-20,00; -8,04] ↓	-9,21 [-12,81; -6,08]	-18,36 [-24,83; -8,19] ↓
	12	-6,14 [-9,09; -2,26]	-15,22 [-20,60; -8,87] ↓	-7,31 [-8,77; -4,63]	-18,40 [-26,85; -4,79] ↓
	15	-6,25 [-9,92; -2,07]	-10,61 [-19,27; -6,32] ↓	-6,36 [-10,33; -4,02]	-14,86 [-18,73; -4,02] ↓
	18	-3,48 [-5,17; -1,07]	-8,54 [-21,45; -6,21] ↓	-6,20 [-11,51; -4,04]	-11,22 [-18,50; -3,13]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test)

Tab. A 20: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{10 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-16,43 [-25,63; -12,99]	-21,11 [-27,84; -14,95]	-21,66 [-27,20; -12,31]	-18,52 [-53,89; -6,27]
	-3	-14,55 [-22,43; -9,41]	-14,24 [-19,53; -12,13]	-19,00 [-24,24; -11,09]	-17,04 [-38,51; -8,51]
	2	-11,10 [-18,19; -6,70]	-12,95 [-15,98; -7,41]	-12,63 [-21,50; -10,09]	-13,26 [-35,00; -8,52]
	4	-12,00 [-14,98; -8,59]	-14,71 [-18,84; -6,67]	-13,64 [-20,13; -7,05]	-14,74 [-29,43; -5,92]
	6	-9,70 [-13,51; -5,90]	-10,20 [-15,52; -5,25]	-14,70 [-19,52; -10,24]	-15,50 [-27,53; -7,28] \$
	9	-9,11 [-12,39; -6,87]	-11,65 [-16,17; -9,18]	-11,09 [-13,17; -8,47]	-16,16 [-25,30; -9,18] ↓\$
	12	-8,10 [-10,04; -5,30]	-12,77 [-16,52; -6,57] ↓	-9,73 [-11,50; -6,85]	-14,28 [-26,20; -5,96]
	15	-8,39 [-12,11; -2,48]	-11,36 [-13,41; -7,13]	-7,94 [-13,69; -5,77]	-16,68 [-20,39; -2,26]
	18	-4,90 [-6,95; -0,75]	-8,91 [-13,80; -7,94] ↓	-9,30 [-11,73; -6,04]	-11,47 [-16,36; -5,21]
X_{in 10 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-19,45 [-25,75; -16,04]	-21,46 [-25,69; -14,67]	-23,00 [-25,03; -13,21]	-14,80 [-61,35; -8,50]
	-3	-17,44 [-24,18; -13,14]	-14,68 [-18,39; -13,28]	-19,01 [-25,03; -9,33]	-17,00 [-40,43; -9,94]
	2	-12,87 [-19,62; -9,82]	-12,21 [-15,00; -7,03]	-12,65 [-21,45; -8,13]	-13,27 [-35,71; -10,99]
	4	-12,77 [-17,03; -10,48]	-13,94 [-16,25; -6,45]	-10,95 [-16,14; -5,67]	-13,81 [-28,81; -6,01]
	6	-10,34 [-15,56; -7,15]	-9,11 [-14,62; -5,08]	-15,07 [-21,12; -8,88]	-14,34 [-27,47; -6,83] \$
	9	-10,07 [-12,70; -6,73]	-10,45 [-14,84; -8,46]	-10,02 [-16,17; -7,67]	-12,64 [-24,26; -8,06]
	12	-8,95 [-10,55; -7,17]	-11,41 [-13,97; -4,58]	-9,95 [-12,96; -5,13]	-11,03 [-28,10; -4,56]
	15	-9,80 [-13,58; -5,52]	-10,53 [-12,08; -6,23]	-7,96 [-15,25; -3,54]	-11,69 [-20,22; -4,02]
	18	-7,20 [-10,03; -2,06]	-8,35 [-11,08; -5,86] ↓	-9,40 [-11,90; -5,19]	-9,38 [-18,18; -5,19]
X_{ex 10 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-14,30 [-25,33; -10,98]	-20,39 [-29,61; -15,05]	-20,09 [-28,66; -11,49]	-18,85 [-49,21; -3,92]
	-3	-12,55 [-21,16; -7,03]	-14,10 [-20,76; -11,31]	-18,84 [-26,60; -12,80]	-17,81 [-36,88; -7,18]
	2	-11,06 [-16,87; -5,15]	-14,05 [-17,34; -7,76]	-12,81 [-21,13; -8,47]	-13,04 [-34,17; -6,63]
	4	-10,73 [-14,93; -7,18]	-14,89 [-22,18; -6,89]	-14,20 [-22,87; -8,04]	-15,04 [-29,94; -5,88]
	6	-9,34 [-11,97; -4,51]	-11,90 [-16,43; -5,37]	-14,41 [-19,79; -9,52]	-15,78 [-27,84; -7,72] \$
	9	-8,96 [-12,18; -5,86]	-12,45 [-17,46; -9,39] ↓	-10,86 [-14,57; -7,35]	-18,01 [-27,72; -9,91] ↓
	12	-6,60 [-9,73; -3,84]	-12,95 [-20,10; -9,39] ↓	-9,22 [-11,81; -5,98]	-15,20 [-25,32; -6,84] ↓
	15	-8,39 [-10,57; -0,79]	-11,70 [-17,75; -8,01] ↓	-7,83 [-13,91; -6,98]	-13,24 [-20,66; -1,13] ↓
	18	-3,50 [-6,44; 1,30]	-9,49 [-18,15; -7,74] ↓	-8,04 [-13,49; -4,43]	-11,66 [-16,38; -4,41]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

Tab. A 21: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

	Tag	Kontrolle-US	PRRSV-US	Kontrolle-EU	PRRSV-EU
X_{15 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-15,28 [-18,92; -11,88]	-17,11 [-19,35; -11,36]	-16,10 [-24,00; -8,88]	-15,17 [-45,00; -5,75]
	-3	-14,08 [-21,22; -10,43]	-10,70 [-14,94; -8,40] ↑	-13,92 [-17,98; -7,79]	-14,31 [31,35; 6,55]
	2	-10,84 [-15,88; -8,24]	-9,08 [-12,36; -5,82]	-9,83 [-16,06; -8,65]	-11,07 [-27,24; -4,59]
	4	-12,32 [-14,40; -8,37]	-12,17 [-13,88; -5,13]	-9,86 [-14,22; -5,00]	-11,48 [-23,52; -5,80]
	6	-9,54 [-11,61; -6,53]	-7,84 [-11,95; -4,21]	-10,21 [-17,02; -8,82]	-11,76 [-21,13; -7,54] \$
	9	-8,03 [-11,35; -6,53]	-9,25 [-13,16; -5,43]	-9,40 [-11,52; -8,28]	-11,55 [-19,55; -9,08] ↓\$
	12	-6,99 [-8,59; -5,16]	-9,76 [-11,78; -5,16] ↓	-7,79 [-8,44; -5,88]	-10,13 [-18,43; -5,54] ↓
	15	-7,35 [-11,25; -4,41]	-8,13 [-10,57; -6,79]	-6,16 [-10,97; -4,75]	-9,23 [-15,24; -4,17]
	18	-4,75 [-5,68; -2,12]	-6,95 [-9,74; -5,92] ↓	-6,69 [-7,93; -4,65]	-8,28 [-12,41; -4,48]
X_{in 15 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-16,21 [-18,74; -12,35]	-16,41 [-18,45; -11,09]	-15,23 [-23,43; -9,48]	-14,21 [-45,00; -6,08]
	-3	-15,05 [-20,79; -10,97]	-10,90 [-13,12; -8,25] ↑	-13,12 [-15,08; -7,69]	-13,30 [-30,50; -6,61]
	2	-10,26 [-14,67; -8,81]	-8,50 [-11,48; -5,47] ↑	-8,76 [-13,62; -7,41]	-10,02 [-26,09; -5,26]
	4	-10,96 [-13,53; -8,20]	-10,98 [-12,56; -4,82]	-7,92 [-12,68; -4,15]	-10,68 [-23,13; -5,34]
	6	-8,69 [-11,22; -7,32]	-6,91 [-11,18; -4,01]	-9,25 [-20,37; -8,20]	-10,84 [-20,10; -7,14] \$
	9	-7,47 [-9,80; -6,50]	-8,34 [-11,99; -4,64]	-7,99 [-10,04; -5,82]	-10,13 [-19,06; -7,91] ↓\$
	12	-6,71 [-8,59; -5,34]	-8,69 [-11,63; -4,39]	-6,37 [-7,97; -4,41]	-8,36 [-18,06 -4,46] ↓
	15	-6,54 [-10,45; -5,28]	-7,27 [-9,97; -6,45]	-4,98 [-10,17; -3,08]	-8,13 [-14,54; -4,77] ↓
	18	-4,15 [-5,25; -1,97]	-6,28 [-8,31; -4,17] ↓	-5,44 [-6,78; -3,41]	-7,30 [-12,57; -3,47]
X_{ex 15 Hz}/kg [Pa//s/kg]	-7	-14,67 [-18,98; -11,18]	-16,92 [-20,46; -11,03]	-15,76 [-23,60; -6,94]	-15,74 [-43,41; -5,03]
	-3	-13,52 [-20,79; -9,35]	-10,32 [-16,06; -8,40]	-13,97 [-22,18; -7,36]	-14,98 [-30,99; -5,65]
	2	-11,33 [-16,93; -7,18]	-9,82 [-13,10; -6,03]	-9,49 [-17,98; -8,59]	-11,31 [-27,37; -3,42]
	4	-12,06 [-14,80; -7,80]	-12,26 [-16,02; -5,39]	-10,70 [-17,17; -5,80]	-12,25 [-24,26; -6,01]
	6	-9,20 [-11,37; -5,45]	-8,79 [-12,67; -3,84]	-11,08 [-17,84; -8,46]	-13,07 [-21,29; -7,59] \$
	9	-8,61 [-12,02; -5,71]	-9,73 [-14,06; -5,71]	-10,89 [-13,01; -7,72]	-12,93 [-19,55; -9,78] \$
	12	-6,69 [-8,33; -4,55]	-10,84 [-12,25; -6,09] ↓	-7,72 [-9,57; -5,57]	-11,17 [-18,06; -6,19] ↓
	15	-7,48 [-11,70; -2,66]	-8,12 [-11,66; -6,76]	-7,03 [-12,28; -5,56]	-10,18 [-15,28; -1,88]
	18	-4,51 [-5,81; 0,10]	-7,94 [-12,21; -5,65] ↓	-7,13 [-9,04; -4,87]	-8,29 [-11,60; +4,86]

Daten dargestellt als Median [Minimum; Maximum]; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; ↓: signifikanter Abfall zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); ↑: signifikanter Anstieg zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

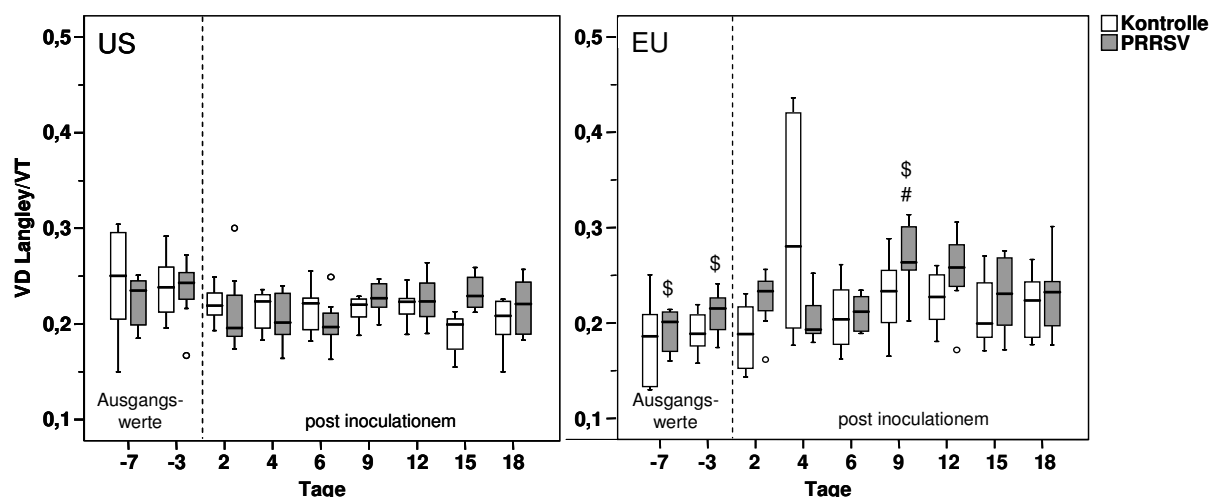


Abb. A 1: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Langley und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

VD Langley/VT = Quotient aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Langley und dem Atemzugvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

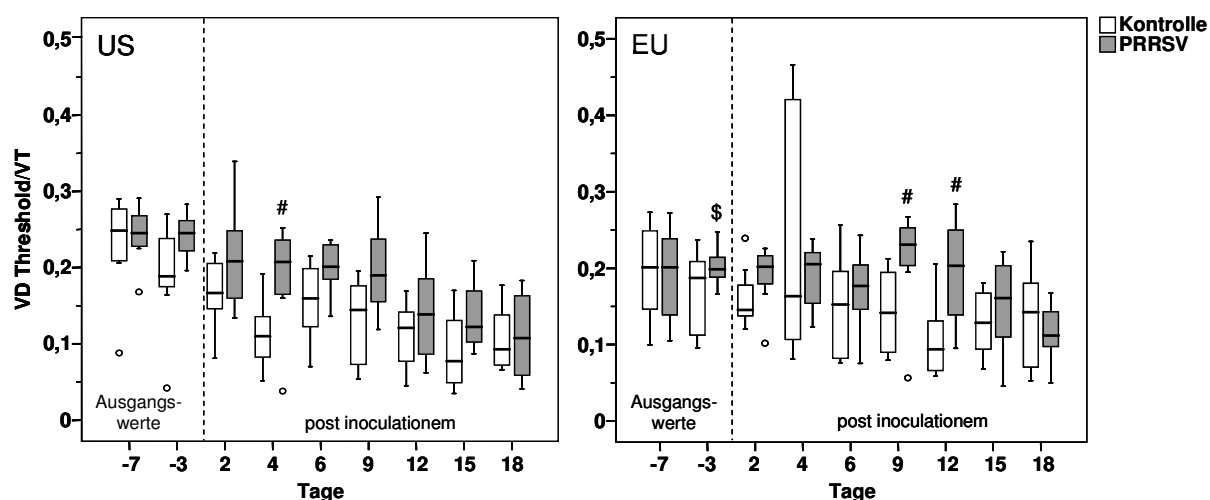


Abb. A 2: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach der Thresholdmethode und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

VD Threshold/VT = Quotient aus dem Totraumvolumen, berechnet nach der Thresholdmethode und dem Atemzugvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

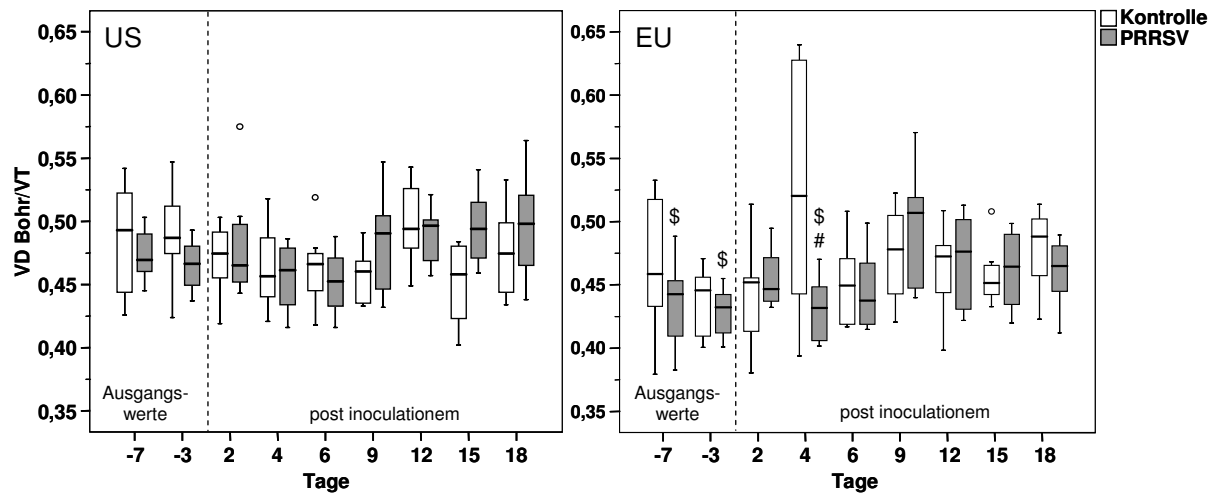


Abb. A 3: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Bohr und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

VD Bohr/VT = Quotient aus dem Totraumvolumen berechnet, nach Bohr und dem Atemzugvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

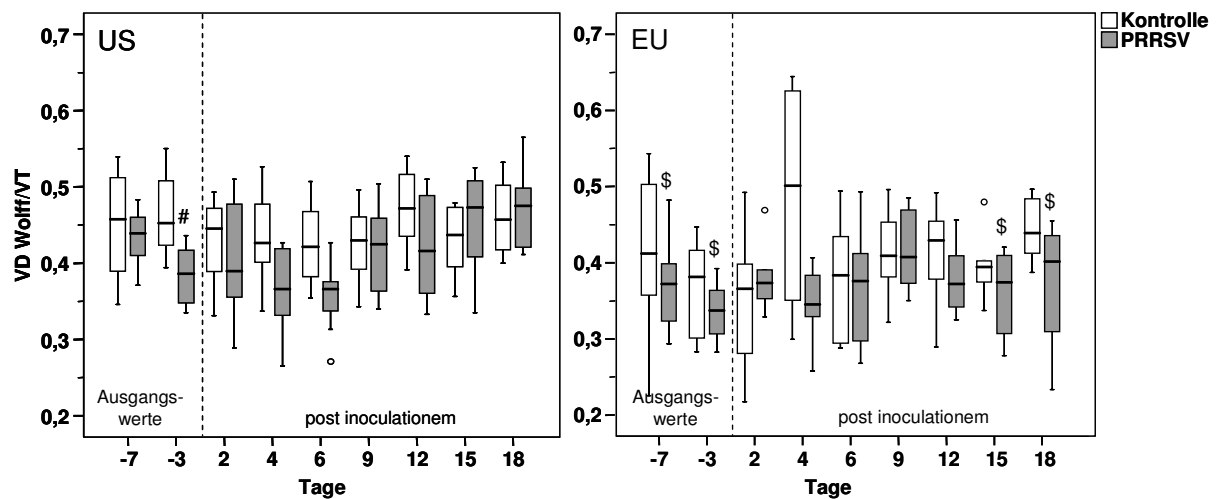


Abb. A 4: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen berechnet, nach Wolff und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

VD Wolff/VT = Quotient aus dem Totraumvolumen berechnet, nach Wolff und dem Atemzugvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

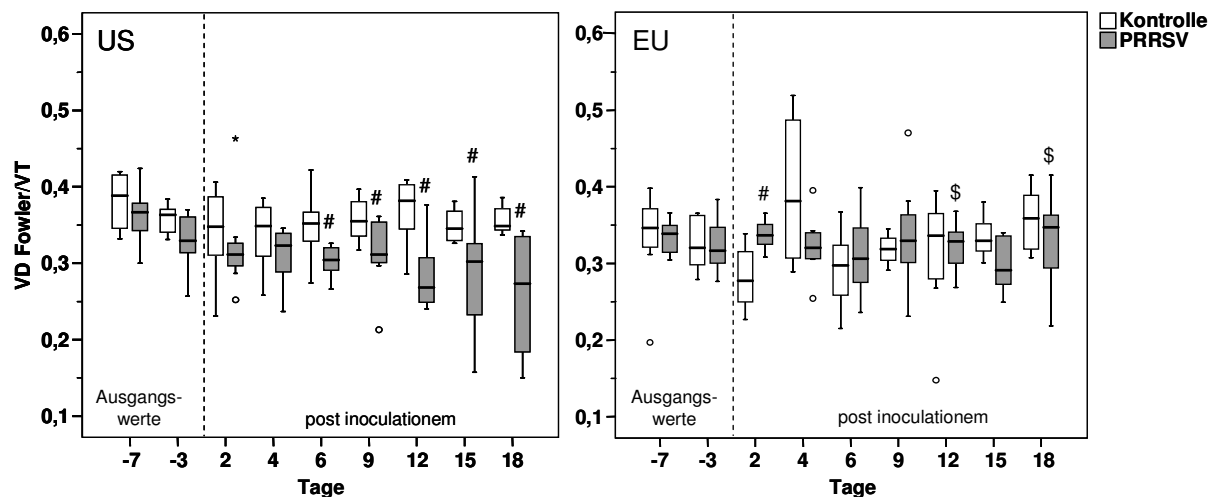


Abb. A 5: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Fowler und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren

VD Fowler/VT = Quotient aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Fowler und dem Atemzugvolumen; Probenumfang (n) = 8 Tiere/Gruppe; #: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren innerhalb eines Untersuchungsabschnittes (W-Test); \$: signifikante Unterschiede zwischen PRRSV-Isolaten (PRRSV-US versus PRRSV-EU)

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung eines PRRSV-Virions.....	4
Abb. 2:	Strukturelle Besonderheiten der Schweinelunge und daraus resultierende funktionelle Konsequenzen (modifiziert nach Angaben aus Berg, 1990; Reinhold, 2005; Kirschvink & Reinhold, 2008)	16
Abb. 3:	Teilfunktionen der äußeren Atmung.....	17
Abb. 4:	Ursachen von Funktionsstörungen der äußeren Atmung und daraus resultierende Konsequenzen	22
Abb. 5:	Aufteilung der respiratorischen Impedanz in ihre Komponenten	27
Abb. 6:	Einfluss der Frequenz auf den Verlauf der respiratorischen Resistance und der respiratorischen Reactance in Anlehnung an Reinhold, 1997	28
Abb. 7:	Schematische Darstellung eines Kapnogramms (modifiziert nach Reißig, 2007)	31
Abb. 8:	Unterteilung der Versuchsgruppen.....	38
Abb. 9:	Schematische Übersicht über den Versuchsablauf	39
Abb. 10:	Ablauf der experimentellen Infizierung	40
Abb. 11:	Abbildung der drei Messsysteme MasterScreen IOS (IOS), MasterScreen Capno (Capno) und MasterScreen Diffusion-System (Rebreathing)	43
Abb. 12:	Schwein während einer IOS-Messung	45
Abb. 13:	Mittelwertbildung je Einzeltier und Messzeitpunkt für die weitere mathematisch-statistische Auswertung	56
Abb. 14:	Vergleichende Darstellung des Verlaufs der Antigenkonzentration (qPCR; A) und des Antikörpertiters (ELISA; B) im Blut bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	58
Abb. 15:	Vergleichende Darstellung der im Tierraum gezählten Ruheatemungsfrequenz (oben) und der Körpertemperatur (unten) von PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	61
Abb. 16:	Vergleichende Darstellung der Körpermasse von PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	62
Abb. 17:	Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atmungsfrequenzen von PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	64

Abb. 18: Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atemzugvolumina pro kg Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	66
Abb. 19: Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atemminutenvolumina pro kg Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	67
Abb. 20: Vergleichende Darstellung der mit MasterScreen IOS (oben), MasterScreen Capno (Mitte) und MasterScreen Diffusion-System (unten) gemessenen Atemminutenvolumina, bezogen auf die metabolische Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	68
Abb. 21: Vergleichende Darstellung der Sauerstoffaufnahme/min/kg metabolische Körpermasse von PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	69
Abb. 22: Vergleichende Darstellung der spezifischen Ventilation zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	70
Abb. 23: Vergleichende Darstellung der Resistance und Reactance bei PRRSV-US infizierten Tieren (oben) und PRRSV-EU infizierten Tieren (unten) mit jeweils dazugehörigen Kontrolltieren 12 dpi.....	74
Abb. 24: Vergleichende Darstellung von volumetrischen Kapnogrammen mit jeweils fünf aufeinanderfolgenden Atemzügen bei einem Kontrolltier-US (links) und einem PRRSV-US infizierten Tier (rechts) 7 Tage <i>ante inoculationem</i> (oben), 9 dpi (Mitte) und 18 dpi (unten)	75
Abb. 25: Vergleichende Darstellung von volumetrischen Kapnogrammen mit jeweils fünf aufeinanderfolgenden Atemzügen bei einem Kontrolltier-EU (links) und einem PRRSV-EU infizierten Tier (rechts) 7 Tage <i>ante inoculationem</i> (oben), 9 dpi (Mitte) und 18 dpi (unten)	76
Abb. 26: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Mischluftanteil zwischen 25 und 50 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	77
Abb. 27: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Mischluftanteil zwischen 50 und 75 % der endtidalen CO ₂ -Konzentration und dem vorausgegangenen Inspirationsvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	78
Abb. 28: Vergleichende Darstellung des Anstiegs der Phase II des Kapnogramms bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	79
Abb. 29: Vergleichende Darstellung des Anstiegs der Phase III des Kapnogramms bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	79

Abb. 30: Vergleichende Darstellung der endtidalen CO ₂ -Konzentration bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	80
Abb. 31: Vergleichende Darstellung des pro Expiration eliminierten CO ₂ -Volumens bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	82
Abb. 32: Vergleichende Darstellung des pro Minute eliminierten CO ₂ -Volumens bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	83
Abb. 33: Vergleichende Darstellung des pro Expiration eliminiertem CO ₂ -Volumens bezogen auf das Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	84
Abb. 34: Vergleichende Darstellung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid (korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration) bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	87
Abb. 35: Vergleichende Darstellung der funktionellen Residualkapazität pro kg Körpermasse bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	88
Abb. 36: Zusammenfassung der funktionellen Veränderungen der äußeren Atmung infolge einer PRRSV-Infektion	126

10.2 Abbildungsverzeichnis des Anhangs

Abb. A 1: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Langley, und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	199
Abb. A 2: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach der Thresholdmethode, und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	199
Abb. A 3: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Bohr, und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	200
Abb. A 4: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Wolff, und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	200
Abb. A 5: Vergleichende Darstellung des Quotienten aus dem Totraumvolumen, berechnet nach Fowler, und dem Atemzugvolumen bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	201

10.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Einige historische Namen für PRRS (alphabetisch geordnet)	3
Tab. 2:	Zusammenfassung der wichtigsten Veränderungen in klinischer Symptomatik, Immunologie, Pathologie, pulmonaler Funktion nach Infektion mit PRRSV	8
Tab. 3:	Klinische Symptome, die im Rahmen ausgewählter Versuche mit experimenteller PRRSV-Infizierung beobachtet wurden.....	10
Tab. 4:	Verfahren zur Beurteilung der äußeren Atmung und deren Aussage	25
Tab. 5:	Kenngößen und diagnostische Aussagen der Verfahren Spirometrie, Impuls-Oszillografie, volumetrische Kapnographie und Rebreathing	34
Tab. 6:	Antibiotische Versorgung in Untersuchungsabschnitt 1 und 2.....	37
Tab. 7:	Gruppierung der Tiere.....	38
Tab. 8:	Bewertungsskala für die klinische Untersuchung	41
Tab. 9:	Anzahl der Datensätze, die durch Lungenfunktionsuntersuchungen mittels IOS, volumetrischer Kapnographie und Rebreathing erhoben wurden	46
Tab. 10:	Gemessene Kenngößen von Ventilation, Atmungsmechanik, volumetrischer Kapnographie und Diffusion (Primärdaten)	46
Tab. 11:	Berechnete Kenngößen von Ventilation, Atmungsmechanik, volumetrischer Kapnographie und Diffusion.....	48
Tab. 12:	Zeitpunkte der Probengewinnung für ergänzende mikrobiologische Untersuchungen	52
Tab. 13:	Untersuchungsmethoden zum Nachweis von bakteriellen und viralen Erregern ..	54
Tab. 14:	Vergleichende Darstellung der Anzahl der Tiere, die klinische Symptome entwickelten (Zeitraum: Infizierung bis Studienende)	59
Tab. 15:	Vergleichende Darstellung der distalen respiratorischen Resistance in kPa/l/s zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	71
Tab. 16:	Vergleichende Darstellung der proximalen respiratorischen Resistance in kPa/l/s zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	71
Tab. 17:	Vergleichende Darstellung des Transferfaktors für Kohlenmonoxids in mmol/min/kPa, korrigiert auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration, bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	86
Tab. 18:	Vergleichende Darstellung der funktionellen Residualkapazität in l bei PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	88
Tab. 19:	Vergleichende Darstellung der Anzahl der Tiere, bei denen im Rahmen der begleitenden mikrobiologischen Untersuchungen Erreger bzw. Antikörper nachgewiesen wurden	90

10.4 Tabellenverzeichnis des Anhangs

Tab. A 1: Kulturelle Nachweise von <i>Bordetella</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp. und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	173
Tab. A 2: PCR-Nachweis von <i>Chlamydia</i> spp.	175
Tab. A 3: Kultureller Nachweis von <i>Salmonella</i> spp.	177
Tab. A 4: Ergebnisse aus mikrobiologischen Untersuchungen mittels Immunfluoreszenz auf <i>Mycoplasma</i> spp.	179
Tab. A 5: Ergebnisse aus serologischen Untersuchungen auf <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , <i>Swine Influenza Virus</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Porcine Circovirus II</i> , <i>Transmissible Gastroenteritis Virus</i> und <i>Porcine Respiratory Coronavirus</i>	181
Tab. A 6: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	183
Tab. A 7: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	184
Tab. A 8: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	185
Tab. A 9: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	186
Tab. A 10: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	187
Tab. A 11: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	188
Tab. A 12: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	189
Tab. A 13: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	190
Tab. A 14: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	191
Tab. A 15: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	192
Tab. A 16: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren	193

Tab. A 17: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Resistance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	194
Tab. A 18: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 3 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	195
Tab. A 19: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	196
Tab. A 20: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 10 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	197
Tab. A 21: Vergleichende Darstellung der respiratorischen Reactance pro kg Körpermasse bei einer Frequenz von 15 Hz zwischen PRRSV-infizierten Tieren und Kontrolltieren.....	198

11 Publikationsverzeichnis

1. Publikationen (peer-reviewed)

Wagner, J., Kneucker, A., Liebler-Tenorio, E., Fachinger, V., Glaser, M., Pesch, S., Murtaugh, M.P., Reinhold, P. (2011)

Evaluation of respiratory dysfunctions and pulmonary lesions induced by porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

The Veterinary Journal 187, 310 - 319, doi:10.1016/j.tvjl.2009.12.022

2. Internationale Tagungsbeiträge

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2010)

Experimental infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) changes pulmonary functions in pigs

ACVIM Forum 2010, 09.06.2010 - 12.06.2010, Anaheim, Californien, USA

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2009)

Pulmonary dysfunctions in pigs experimentally infected with PRRSV

Proceedings of 2009 International PRRS Symposium, 04.12.2009 - 05.12.2009, Chicago, Illinois, USA

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2009)

Changes in lung functions caused by porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

Proceedings of 27th annual Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society, 27.10.2009 - 30.10.2009, Plymouth, Massachusetts, USA

Wagner, J., Kneucker, A., Liebler-Tenorio, E., Reinhold, P. (2008)

Pulmonary dysfunctions in pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

Proceedings of 26th annual Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society, 29.10.2008 - 01.11.2008, Oklahoma City, Oklahoma, USA

3. Nationale Tagungsbeiträge

Wagner, J., Kneucker, A., Reinhold, P. (2010)

Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen klinischem Bild und Lungenfunktion nach experimenteller Infektion von Schweinen mit PRRSV (porcine reproductive and respiratory syndrome virus).

Herbsttagung der Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Arbeitsgruppe Angewandte und Klinische Physiologie sowie Pathophysiologie der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, 29.10.2010 - 30.10.2010, Bochum, Deutschland, Pneumologie 65, 238

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2010)

Akute Infektion mit PRRS-Virus führt zu Veränderungen in Atmungsmuster und Atmungsmechanik

51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., 17.03.2010 - 20.03.2010, Hannover, Deutschland, Pneumologie 64 (S3), 253-254

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2010)

Einfluss von Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) auf lungenfunktionsdiagnostische Kenngrößen

Tagungsband des 19. Symposiums der Fachgruppe Physiologie und Biochemie der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, 14.02.2010 - 16.02.2010, Hannover, Deutschland, ISBN: 978 3 941703 55 1

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2010)

Veränderungen der Lungenfunktion nach viraler Infektion der Lunge bei Schweinen

Vortrag im Rahmen der Atmungsphysiologischen Arbeitstagung, 05.02.2010 - 06.02.2010, Essen, Deutschland

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2009)

Veränderungen im Atmungsmuster und Kenngrößen der Atmungsmechanik nach Infektion mit Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)

Tagungsband des 4. Doktoranden-Symposium am Fachbereich Veterinärmedizin, 06.11.2009, Berlin, Deutschland, ISBN: 978 3 86664 6834

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2009)

Einfluss einer viralen Infektion der Lunge auf die Atmungsmechanik, Ventilation und Diffusionskapazität der Lunge bei Schweinen

Herbsttagung der Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., 09.10.2009 - 10.10.2009, Bochum, Deutschland, Pneumologie 63, 738-739

Wagner, J., Kneucker, A., Glaser, M., Reinhold, P. (2009)

Erfassung lungenfunktionsdiagnostischer Kenngrößen bei Schweinen mit akuter Infektion mit Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)

Vortrag im Rahmen der 17. Tagung der Arbeitsgruppe Angewandte und klinische Physiologie sowie Pathophysiologie der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, 02.10.2009 - 03.10.2009, Jena, Deutschland

12 Danksagung

An dieser Stelle danke ich all denen, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht entstanden wäre.

An erster Stelle bedanke ich mich herzlich bei Frau **PD Dr. Dr. Petra Reinhold** für die Bereitstellung des Themas sowie die exzellente fachliche Betreuung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei **BioScreen EVDMC** (Münster, Deutschland), insbesondere **Dr. S. Pesch**, für die Bereitstellung der Infektionsstämme und die Durchführung von PCRs und Antikörpernachweisen gegen PRRSV, Mhp, SIV, TGEV, PRCV und PCV II. Ferner bedanke ich mich bei den Kollegen und Kolleginnen des FLI für die Durchführung von begleitenden Untersuchungen, namentlich **Dr. U. Methner** (Salmonellen), **Dr. A. Raßbach** (*Pasteurella* spp., *Bordetella* spp., *Haemophilus* spp. und APP), **Dr. K. Sachse** (*Chlamydia* spp.), **R. Haß** (*Mycoplasma* spp.). Ein besonderer Dank gilt Frau **Prof. Dr. E. Liebler-Tenorio** und ihrer Arbeitsgruppe für die Durchführung und Auswertung der pathologischen Untersuchungen.

Ein besonderes Dankeschön gilt **Annelie Langenberg** für die technische Assistenz bei der Anwendung der Messtechnik und ihr immer offenes Ohr für die kleinen und größeren Probleme des Doktorandenalltags. Ein herzliches Dankeschön gilt auch den Veterinäringenieuren **Sylke Stahlberg** und **Ines Lemser** sowie dem gesamten **Team des Tierhauses** für die gute Zusammenarbeit, die sorgfältige Betreuung der Versuchstiere und die angenehme Arbeitsatmosphäre während des Tierversuchsabschnittes. Bei **Annemarie Rohde** bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung in der Literaturbeschaffung. **Dr. Annette Kneucker** danke ich für die Mithilfe während der Tierversuche. Ihr und allen **anderen Mitdoktoranden** am Institut gilt ein herzliches Dankeschön für den Erfahrungsaustausch sowie die fachliche und moralische Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation.

Ein herzliches Dankeschön gilt der **Akademie für Tiergesundheit e.V.** für die Bereitstellung eines Promotionsstipendiums.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner **Familie** und meinen **Freunden** für die moralische Unterstützung während der Erstellung der Dissertation.

13 Selbstständigkeitserklärung

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

Berlin, den 01.09.2010

Judith Wagner