

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

eingereicht über das

Institut für Veterinär-Physiologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

**Auswirkungen einer experimentellen Infizierung von
Kälbern mit *Mannheimia haemolytica* A1 auf Funktionen
der äußeren Atmung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Veterinärmedizinische Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jörn Seifert

Tierarzt aus Luckenwalde

Berlin 2006

Journal-Nr.: 3009

**Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Leo Brunberg
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Helmut Hartmann
Zweiter Gutachter:	PD Dr. Dr. Petra Reinhold
Dritter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenberg

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Calves, Respiratory diseases, Mannheimia haemolytica (MeSH), Pasteurella haemolytica

Tag der Promotion: 22.06.2006

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER WICHTIGSTEN ABKÜRZUNGEN	9
VERZEICHNIS DER TABELLEN	14
VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	19
1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG	21
2 LITERATURÜBERSICHT	22
2.1 PATHOGENESE DER <i>MANNHEIMIA HAEMOLYTICA</i> A1 – INFEKTION DES KALBES	22
2.1.1 Prädisponierende Faktoren der Wirtstiere und der Umgebung	22
2.1.1.1 Prädispositionen der Kälber gegenüber respiratorischen Erkrankungen	22
2.1.1.2 Abiotische prädisponierende Faktoren	23
2.1.1.3 Biotische prädisponierende Faktoren	24
2.1.2 Pathogenitätsfaktoren von <i>Mannheimia haemolytica</i> A1	24
2.1.2.1 Endotoxin (LPS)	25
2.1.2.2 Leukotoxin (Lkt)	26
2.1.2.3 Kapselpolysaccharid (CPS)	28
2.1.2.4 Proteine der äußeren Membran (outer membrane proteins, OMP)	28
2.1.2.5 Adhaesine	29
2.1.3 Pathogenetische Reaktionsmechanismen des Kälberorganismus auf die Infektion mit <i>Mannheimia haemolytica</i> A1	29
2.1.3.1 Makrophagen	29
2.1.3.2 Neutrophile Granulozyten	30
2.1.3.3 Zusammenhänge zwischen zellulärer Reaktion und Organfunktion	31
2.2 IMMUNOGENE WIRKUNG VON <i>MANNHEIMIA HAEMOLYTICA</i> A1	32
2.2.1 Immunogenität von <i>Mannheimia-haemolytica</i>-A1-Endotoxin (LPS), Leukotoxin (Lkt) und Kapselpolysaccharid (CPS)	33
2.2.2 Proteine der äußeren Membran (Outer Membran Proteins) (OMP)	33
2.3 PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER ÄUßEREN ATMUNG DES KALBES UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER <i>MANNHEIMIA-HAEMOLYTICA</i>-A1-INFEKTION	34
2.3.1 Physiologie der äußeren Atmung	34

2.3.2	Veränderungen von Funktionen der äußeren Atmung im Zusammenhang mit der <i>Mannheimia-haemolytica</i>-A1-Infektion des Kalbes	36
2.3.2.1	Störungen von Ventilation und Atmungsmechanik	36
2.3.2.2	Störungen der Diffusion	41
2.3.2.3	Störungen der Perfusion	41
2.3.2.4	Störungen der Distribution	42
2.3.3	Auswirkungen einer <i>Mannheimia-haemolytica</i>-A1-Infektion auf die Effizienz der äußeren Atmung	42
2.3.4	Aus dem Stand des Literaturwissens abgeleitete Zielstellungen für die eigenen Untersuchungen	43
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	44
3.1	TIERE UND VERSUCHSANORDNUNG	44
3.1.1	Tiere	44
3.1.2	Haltung und Fütterung der Kontroll- und Versuchstiere	46
3.1.3	Versuchsanordnung	46
3.2	MATERIAL UND METHODEN	48
3.2.1	Immunisierung	48
3.2.2	Experimentelle Infizierung	48
3.2.3	In vivo erfasste Parameter	48
3.2.3.1	Erfassung der klinischen Daten	48
3.2.3.2	Entnahme der Kottupfer und Kotabstriche	49
3.2.3.3	Entnahme von Nasentupfern	49
3.2.3.4	Entnahme und Aufarbeitung von venösen Blutproben während des gesamten Versuchszeitraumes (d1 bis d45)	49
3.2.3.5	Methode zur Untersuchung von Ventilation und Atmungsmechanik (Impuls-Oszillo-resistometrie)	52
3.2.3.6	Blutgasanalyse und Hämoxymetrie (d39 bis d45)	53
3.2.3.7	Sektion der Tiere, Erfassung und Auswertung pathologisch-anatomischer Befunde	55
3.2.3.8	Differenzialdiagnostik durch direkten und serologischen Erregernachweis	56
3.3	ANGEWANDTE STATISTISCHE VERFAHREN, MATHEMATISCHE AUSWERTUNGEN UND DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	57

4	ERGEBNISSE	58
4.1	KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN VOR, WÄHREND UND NACH DER EXPERIMENTELLEN INFIZIERUNG	58
4.1.1	Morbidität und Mortalität	58
4.1.2	Nasenausfluss	58
4.1.3	Husten	58
4.1.4	Rektaltemperatur	58
4.1.5	Ruheatemungsfrequenzen	59
4.2	IM VENÖSEN BLUT UNTERSUCHTE PARAMETER EINER AKUTEN ENTZÜNDUNG	62
4.2.1	Rotes Blutbild	62
4.2.1.1	Gesamtzahl der Erythrozyten im venösen Blut	62
4.2.1.2	Hämoglobinkonzentration im venösen Blut (Hb)	62
4.2.1.3	Hämatokrit im venösen Blut (Hct)	62
4.2.1.4	Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV)	65
4.2.1.5	Mittlerer Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (MCH)	65
4.2.1.6	Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC)	65
4.2.2	Thrombozyten	67
4.2.3	Leukozyten	68
4.2.3.1	Gesamtanzahl der Leukozyten	68
4.2.3.2	Segmentkernige neutrophile Granulozyten	69
4.2.3.3	Stabkernige neutrophile Granulozyten	69
4.2.3.4	Eosinophile Granulozyten	69
4.2.3.5	Basophile Granulozyten	69
4.2.3.6	Monozyten	72
4.2.3.7	Lymphozyten	72
4.2.4	Akute-Phase-Proteine	74
4.2.4.1	Haptoglobinkonzentration im peripheren Blut	74
4.2.4.2	Fibrinogenkonzentration im peripheren Blut	74
4.3	VENTILATION UND ATMUNGSMECHANIK	76
4.3.1	Kenngößen der Ventilation	76
4.3.2	Kenngößen der Atmungsmechanik	76
4.3.2.1	Parameter der spektralen Impedanz	76
4.3.2.2	Parameter zur Beschreibung der Frequenzabhängigkeit der Resistance	78

4.3.2.3	Parameter zur Beschreibung der intra-individuellen Variabilität von Resistance (R) und Reactance (X)	78
4.3.2.4	Modellparameter der Atmungsmechanik	79
4.4	BLUTGASANALYSEN UND HÄMOXYMETRIE	80
4.4.1	Sauerstoffpartialdrücke des arteriellen und venösen Blutes (P_aO_2 , P_vO_2)	80
4.4.2	Kohlendioxidpartialdrücke des arteriellen und venösen Blutes (P_aCO_2 , P_vCO_2)	80
4.4.3	Sauerstoffsättigung des arteriellen und venösen Blutes (S_aO_2 , S_vO_2)	82
4.4.4	Sauerstoffpartialdruck bei Halbsättigung (P_{50})	82
4.4.5	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($A-aDO_2$)	82
4.4.6	Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ($a-vDO_2$)	82
4.4.7	Shunt-Blut-Anteil (Shunt)	82
4.4.8	pH-Werte im arteriellen und venösen Blut (pH_a , pH_v)	85
4.4.9	Standardbasenüberschuss im arteriellen und venösen Blut (SBE_a , SBE_v)	85
4.4.10	Aktueller Basenüberschuss im arteriellen und venösen Blut (ABE_a , ABE_v)	85
4.4.11	Bikarbonationenkonzentration bei Standardbedingungen im arteriellen und venösen Blut (SBC_a , SBC_v)	85
4.4.12	Aktuelle Bikarbonationenkonzentration bei aktuellem pH und PCO_2 im arteriellen und venösen Blut (HCO_{3a}^- , HCO_{3v}^-)	85
4.4.13	Untersuchungen zur Hämoxymetrie	89
4.4.13.1	Gesamthämoglobinkonzentration im arteriellen Blut (tHb_a)	89
4.4.13.2	Fraktion des oxygenierten Hämoglobins im arteriellen Blut (O_2Hb_a)	89
4.4.13.3	Karboxyhämoglobinfraktion des arteriellen Blutes ($COHb_a$)	89
4.4.13.4	Methämoglobinfraktion des arteriellen Blutes ($MethHb_a$)	89
4.4.13.5	Fraktion des reduzierten (desoxygenierten) Hämoglobins des arteriellen Blutes (RHb_a)	89
4.5	PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE SOWIE BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	92
4.5.1	Beurteilung von Qualität und Quantität der Lungenveränderungen	92
4.5.1.1	Qualität der Lungenveränderungen	92
4.5.1.2	Quantität der Lungenveränderungen	93
4.5.2	Bakteriologische Untersuchungen des gewonnenen Probenmaterials	95
4.6	AUS DIFFERENZIALDIAGNOSTISCHER SICHT DURCHGEFÜHRTE UNTERSUCHUNGEN	95
4.6.1	Untersuchungen zum indirekten Erregernachweis im peripheren Blut (Serologie)	95
4.6.2	Virologische Untersuchungen	96
4.6.3	Direkte Erregernachweise zur differenzialdiagnostischen Untersuchung	96

4.7	TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE ZUR BEURTEILUNG DES EINFLUSSES DER EXPERIMENTELLEN INFIZIERUNG VON KÄLBERN MIT <i>MANNHEIMIA HAEMOLYTICA</i> A1	97
5	DISKUSSION	101
5.1	KONSEQUENZEN DER <i>MANNHEIMIA-HAEMOLYTICA-A1</i>-INFEKTION AUF DIE FUNKTIONEN DER ÄUßEREN ATMUNG	101
5.1.1	Auswirkungen der <i>Mannheimia-haemolytica</i>-A1-Infektion auf die Ventilation	102
5.1.1.1	Atmungsfrequenz und Atemzugvolumen (=Atmungsmuster)	102
5.1.1.2	Kenngößen der Atungsmechanik	104
5.2	AUSWIRKUNGEN DER <i>MANNHEIMIA-HAEMOLYTICA-A1</i>-INFEKTION AUF DIE EFFIZIENZ DER ÄUßEREN ATMUNG	106
5.2.1	Einflüsse der <i>Mannheimia-haemolytica</i>-A1-Infektion auf untersuchte Blutgasparameter	107
5.2.2	Auswirkungen der <i>Mannheimia-haemolytica</i>-A1-Infektion auf Parameter des Blutes und die Hämoxymetrie und damit verbundene Konsequenzen für die Effizienz der äußeren Atmung	109
5.2.3	Kompensationsmechanismen zur Reduzierung von Auswirkungen der verminderten Effizienz der äußeren Atmung	110
5.3	PATHOGENESE DER FUNKTIONSSTÖRUNGEN UND KLINISCHES SOWIE PATHOMORPHOLOGISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER <i>MANNHEIMIA-HAEMOLYTICA-A1</i>-INFEKTION BEIM KALB	112
5.3.1	Pathogenitätsfaktoren von <i>Mannheimia haemolytica</i> A1 und ihre Wirkung auf den Kälberorganismus	112
5.3.1.1	Einfluss des Endotoxins von <i>Mannheimia haemolytica</i> A1 auf die Funktionen der äußeren Atmung	113
5.3.1.2	Pathophysiologische Reaktionen des Kälberorganismus auf das Leukotoxin von <i>Mannheimia haemolytica</i> A1 und deren Konsequenzen	114
5.3.1.3	Klinische Reaktionen des Kälberorganismus, Verhalten von Markern einer akuten Entzündung und pathomorphologische Veränderungen in Folge einer experimentellen Infizierung mit <i>Mannheimia haemolytica</i> A1	115
5.4	BETRACHTUNGEN ZU MÖGLICHEN EINFLUSSNAHMEN DIFFERENZIALDIAGNOSTISCH BEDEUTSAMER ERREGER AUF DIE <i>MANNHEIMIA-HAEMOLYTICA-A1</i>-INFEKTION	117
5.5	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM AUSMAß BAKTERIOLOGISCHER KOLONISATION, PATHOMORPHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN DER LUNGE UND DEM SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG	118

6	SCHLUSSFOLGERUNGEN	119
7	ZUSAMMENFASSUNG	122
8	SUMMARY	124
9	LITERATURVERZEICHNIS	126
10	ANHANG	137