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

eingereicht über

das Institut für Veterinär-Physiologie

und

die Klinik für Klauentiere

des Fachbereichs Veterinärmedizin

der Freien Universität Berlin

Experimentelle Infektion mit *Mycoplasma bovis* und Auswirkungen auf die äußere Atmung beim Kalb

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

vorgelegt von
Thomas Reichel
Tierarzt aus Schwedt/Oder

Berlin 2009

Journal-Nr.:
3358

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin

der Freien Universität Berlin

Dekan:	Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter:	PD Dr. Dr. P. Reinhold
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. K. E. Müller
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. H. Hartmann

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):
cattle, calves, respiratory diseases, *Mycoplasma bovis*, lung function, respiration, oscillation, electric impedance (MeSH)

Tag der Promotion: 28.04.2010

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

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

ISBN: 978-3-86664-879-1
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 2010
Choriner Str. 85 - 10119 Berlin
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

An Matthias

Für meine Eltern
und Heike

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6
Tabellenverzeichnis 7
Abbildungsverzeichnis 9
1. Einleitung 10
2. Literaturübersicht 11
2.1 Der Erreger *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) 11
2.1.1 Erstbeschreibung und taxonomische Einordnung von *M. bovis* 11
2.1.2 Morphologie 11
2.1.3 Tenazität 12
2.1.4 Wirtsspezifität 12
2.2 Die *M. bovis* - Infektion des Rindes 13
2.2.1 Vorkommen 13
2.2.2 Klinisches Bild und Prognose 13
2.2.3 Infektionsquellen 14
2.2.4 Übertragungswege 14
2.2.5 Prädisponierende Faktoren 15
2.2.6 Pathologie 15
2.2.7 Pathologische Histologie 16
2.2.8 Immunologie 17
2.2.9 Erregernachweis 17
2.2.9.1 Gewinnung von geeignetem Probenmaterial 17
2.2.9.2 Anzüchtung 18
2.2.9.3 Direkter Erregernachweis mittels PCR 18
2.2.9.4 Indirekter Erregernachweis 19
2.2.10 Bekämpfung des Erregers *M. bovis* 19
2.2.10.1 Therapie 19
2.2.10.2 Vaccinierung 20
2.3 Pathogenese der respiratorischen *M. bovis* - Infektion des Kalbes 21
2.3.1 Molekulare Pathogenese: Erreger-Wirtszelle-Interaktion 21
2.3.2 Pathogenese auf der Gewebsebene 22
2.4 Charakterisierung der Lungenfunktion beim Kalb 23
2.4.1 Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge beim Rind 23
2.4.2 Funktionen der äußeren Atmung beim Kalb 24
2.4.3 Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems zur Lungenfunktionsdiagnostik beim Kalb 28
3. Eigene Untersuchungen 31
3.1 Arbeitshypothesen 31
3.2 Tiere und Versuchsanordnung 32
3.2.1 Tiere 32
3.2.1.1 Einteilung der Tiere für den Vorversuch 33
3.2.1.2 Einteilung der Tiere für den Hauptversuch 33
3.2.1.3 Haltung und Fütterung der Kontroll- und Versuchstiere 33
3.2.2 Versuchsanordnung 34
3.3 Material und Methoden 34
3.3.1 Experimentelle Infizierung 34
3.3.1.1 Charakterisierung der Infektionsstämme 34
3.3.1.2 Herstellung der Infektionskultur 35
3.3.1.3 Erzeugung des Aerosols 35
3.3.1.4 Durchführung der experimentellen Infizierung 35
3.3.2 In vivo erfasste Parameter 36
3.3.2.1 Erfassung der klinischen Daten 36
3.3.2.2 Methode zur Analyse der Atmungsmechanik mittels Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) 37
3.3.2.3 Gewinnung von Probenmaterial in vivo 40
3.3.2.4 Bearbeitung der gewonnenen Blutproben und analytische Methoden 41
3.3.2.5 Sektion der Tiere, Erfassung und Auswertung pathologisch anatomischer Befunde 44
3.3.2.6 Begleitende mikrobiologische und serologische Untersuchungen 45
3.4 Angewandte mathematisch - statistische Verfahren 46
4. Ergebnisse 47
4.1 Vorversuch 47
4.1.1 Klinische Befunde 47
4.1.1.1 Klinischer Gesamtscore 47
4.1.1.2 Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K) 47
4.1.1.3 Rektaltemperatur 47

4.1.2 Lungenfunktionsdiagnostik 51
4.1.2.1 Kenngrößen der Ventilation 51
4.1.2.2 Kenngrößen der Atmungsmechanik 52
4.1.3 Parameter des venösen Blutes 60
4.1.4 Pathologie und pathologische Histologie 64
4.1.5 Indirekter und direkter Erregernachweis 64
4.1.5.1 *M. bovis* 64
4.1.5.2 Sonstige Mykoplasmenspezies 65
4.1.5.3 Quantifizierung des Nachweises von Mykoplasmen 65
4.1.5.4 Begleitende mikrobiologische Untersuchungen 65
4.2 Hauptversuch 67
4.2.1 Klinische Befunde 67
4.2.1.1 Klinischer Gesamtscore 67
4.2.1.2 Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K) 67
4.2.1.3 Rektaltemperatur 67
4.2.2 Lungenfunktionsdiagnostik 72
4.2.2.1 Kenngrößen der Ventilation 72
4.2.2.2 Kenngrößen der Atmungsmechanik 73
4.2.3 Parameter des venösen Blutes 87
4.2.4 Pathologie und pathologische Histologie 92
4.2.5 Indirekter und direkter Erregernachweis 93
4.2.5.1 *M. bovis* 93
4.2.5.2 Sonstige Mykoplasmenspezies 93
4.2.5.3 Quantifizierung des Nachweises von Mykoplasmen 93
4.2.5.4 Begleitende mikrobiologische Untersuchungen 94
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 95
5. Diskussion 98
5.1 Klinisch sichtbare Auswirkungen einer *M. bovis* - Infektion 98
5.2 Auswirkungen einer *M. bovis* - Infektion auf die Lungenfunktion 99
5.2.1 Ventilation 99
5.2.2 Atmungsmechanik 101
5.2.2.1 Respiratorische Resistance 101
5.2.2.2 Respiratorische Reactance 102
5.2.3 Kohärenz 103
5.3 Auswirkungen einer *M. bovis* – Infektion auf die Parameter des peripheren Blutes 103
5.4 Auswirkungen einer *M. bovis* – Infektion auf die strukturellen Veränderungen im Gewebe 107
5.5 Schlussfolgerungen für die Pathogenese einer *M. bovis* – Infektion 108
5.6 Beurteilung des Infektionsmodells 108
5.7 Empfehlungen für weiterführende Arbeiten 111
6. Zusammenfassung 113
7. Summary 115
8. Literaturnachweis 117
9. Anhang 132
Danksagung 186
Selbständigkeitserklärung 187

Abkürzungsverzeichnis

AK ..... Antikörper
AF ..... Atmungsfrequenz
Co ..... Kohärenz
Co ex ..... Kohärenz während der Exspiration
Co ex $_{1...20\ Hz}$ ..... Kohärenz während der Exspiration bei der Frequenz 1 bis 20 Hertz
Co in ..... Kohärenz während der Inspiration
Co in $_{1...20\ Hz}$ Kohärenz während der Inspiration bei der Frequenz 1 bis 20 Hertz
FAMOS ..... Fast Analysis and Monitoring of Signals
FOT ..... Forcierte Oszilloresistometrie (forced oscillation technique)
Hz ..... Hertz
IOS ..... Impuls-Oszilloresistometrie-System
i.v. ..... intravenös
KBR ..... Komplement-Bindungs-Reaktion
KM ..... Körpermasse
kPa ..... Kilopascal
kPa l^{-1} s ..... Kilopascal pro Liter pro Sekunde
KT ..... Kottupfer
M. ..... *Mycoplasma*
M. bovis ..... *Mycoplasma bovis*
Max ..... Maximum, größter gemessener Wert
Min ..... Minimum, kleinster gemessener Wert
n ..... Stichprobenumfang
NT ..... Nasentupfer
p ..... Irrtumswahrscheinlichkeit
P. ..... *Pasteurella*
Pa ..... Pascal
$pvCO_2$ ..... venöser Kohlendioxidpartialdruck
pvO_2 ..... venöser Sauerstoffpartialdruck
p.i. ..... *post infectionem*
R ..... Resistance
Rex ..... Resistance während der Exspiration
Rex $_{1...20\ Hz}$ ..... Resistance während der Exspiration bei der Frequenz 1 bis 20 Hertz
Rin ..... Resistance während der Inspiration
Rin $_{1...20\ Hz}$ ..... Resistance während der Inspiration bei der Frequenz 1 bis 20 Hertz
SD ..... Standardabweichung
W-Test ..... Test nach Mann und Whitney
V_{min} ..... Atemminutenvolumen
V_t ..... Atemzugvolumen
X ..... Reactance
Xex ..... Reactance während der Exspiration
Xex $_{1...20\ Hz}$ ..... Reactance während der Exspiration bei der Frequenz 1 bis 20 Hertz
Xin ..... Reactance während der Inspiration
Xin $_{1...20\ Hz}$ ..... Reactance während der Inspiration bei der Frequenz 1 bis 20 Hertz

Tabellenverzeichnis

Tab. I: Signifikante Veränderungen einzelner Parameter der äußeren Atmung von Gruppe I-IV vom Ausgangswert 0 = -3 d *a.i.* zu *p.i.* 96
Tab.II: Signifikante Veränderungen einzelner Blutparameter für die Gruppen I bis IV 97
Tab. 1: Einstallungsmonitoring, direkter und indirekter Erregernachweis und Randomisierung der Gruppen I und II 132
Tab. 2: Einstallungsmonitoring, direkter und indirekter Erregernachweis und Randomisierung der Gruppen III und IV 133
Tab. 3: Zeitpunkte für die Nasentupferentnahme, venöse Blutgewinnung, Anwendung der Methoden IOS/Famos und Sektionstage im Vorversuch und im Hauptversuch 134
Tab. 4: Infizierungsschema der Gruppen I bis IV 135
Tab. 5: Beschreibung der Blutproben, Analysegerät und Zweck 135
Tab. 6: Befunddokumentation mit Auflistung der einzelnen Komplexe und Werteskalen zur Benotung 136
Tab. 7: Entnahmezeitpunkt und Aufteilung der gewonnenen Blutproben im Vorversuch und Hauptversuch 138
Tab. 8: Aufteilung der Proben bei der Sektion 139
Tab. 9: Differentialdiagnostik durch indirekten Erregernachweis gegen respiropathogener Viren der Gruppen I bis IV 140
Tab.10: Methoden des indirekten Erregernachweises im peripheren Blut 141
Tab.11: Methoden des direkten Erregernachweises 141
Tab.12: Kenngrößen der Ventilation vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II 142
Tab.13: Die inspiratorische Resistance (Rin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II 143
Tab.14: Die exspiratorische Resistance (Rex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II 144
Tab.15: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand (Rz; Rp) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II [Mittelwerte] 145
Tab.16: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand pro Kilogramm Körpermasse (Rz /kg KM; Rp /kg KM) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II [Mittelwerte] 145
Tab.17: Differenzwerte der inspiratorischen und der exspiratorischen Resistance des Frequenzwertes bei 5 Hz minus des Frequenzwertes bei 10 Hz (Rin 5 Hz – Rin 10 Hz; Rex 5 Hz – Rex 10 Hz) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II [Mittelwerte] 145
Tab.18: Die inspiratorische Reactance (Xin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II 146
Tab.19: Die exspiratorische Reactance (Xex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II 147
Tab.20: Die inspiratorische Kohärenz (Co in) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II 148
Tab.21: Die exspiratorische Kohärenz (Co ex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II 149
Tab.22: Die Blutparameter pH, Blutgase, Säuren-Basen-Status und Metabolite vom Zeitpunkt 0 (-1h *a.i.*) bis Zeitpunkt 8 (10 Tage *p.i.*) bei den Gruppen I und II 150

Tab.23: Die Blutparameter der Oximetrie, der Elektrolyte, des Blutbildes und der Akute-Phase-Proteine vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 8 (10 Tage *p.i.*) bei den Gruppen I und II 153
Tab.24: Direkter Erregernachweis von *Mycoplasma, Pasteurella und Chlamydia spp.* aus Nasentupfern, Gewebeproben und BALF von den Gruppen I und II am Tag der Sektion 156
Tab.25: Kenngrößen der Ventilation vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV 157
Tab.26: Die inspiratorische Resistance (Rin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV 158
Tab.27: Die exspiratorische Resistance (Rex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV 160
Tab.28: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand (Rz; Rp) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV [Mittelwerte] 162
Tab.29: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand pro Kilogramm Körpermasse (Rz /kg KM; Rp /kg KM) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV [Mittelwerte] 163
Tab.30: Differenzwerte der inspiratorischen und der exspiratorischen Resistance (Rin + Rex) des Frequenzwertes bei 5 Hz minus des Frequenzwertes bei 10 Hz vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV [Mittelwerte] 164
Tab.31: Die inspiratorische Reactance (Xin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV 165
Tab.32: Die exspiratorische Reactance (Xex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV 167
Tab.33: Die inspiratorische Kohärenz (Co in) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV 169
Tab.34: Die exspiratorische Kohärenz (Co ex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV 171
Tab.35: Die Blutparameter pH, Blutgase, Säuren-Basen-Status und Metabolite vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*) bei den Gruppen III und IV 173
Tab.36: Die Blutparameter der Oximetrie, der Elektrolyte, des Blutbildes und der Akute-Phase-Proteine vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*) bei den Gruppen III und IV 177
Tab.37: Die mittels Durchflusszytometrie gemessenen Leukozyten aus venösem Blut vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*) bei den Gruppen III und IV 181
Tab.38: Direkter Erregernachweis von *Mycoplasma, Pasteurella und Chlamydia spp.* aus Nasentupfern, Gewebeproben und BALF von den Gruppen III und IV am Tag der Sektion 183
Tab.39: Zeitliche Erregerexposition bei den Gruppen II und III aufgrund unterschiedlicher Aerosolvolumina bei gleichem Erregerstamm 185
Tab.40: Vergleich der zeitlichen Erregerexposition bei den Gruppen II und III aufgrund unterschiedlicher Aerosolvolumina bei gleichem Erregerstamm 185

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Durchführung einer lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchung mittels IOS an einem Kalb 39
Abb. 2: Klinischer Gesamtscore der Gruppen I und II 48
Abb. 3: Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K) der Gruppen I und II 49
Abb. 4: Rektaltemperaturen der Gruppen I und II 50
Abb. 5: Spektraler Verlauf von inspiratorischer Resistance (Rin) und Reactance (Xin) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen I und II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte] 54
Abb. 6: Spektraler Verlauf von exspiratorischer Resistance (Rex) und Reactance (Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen I und II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte] 55
Abb. 7: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe I vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte] 56
Abb. 8: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte] 57
Abb. 9: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe I vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte] 58
Abb. 10: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte] 59
Abb. 11: Klinischer Gesamtscore der Gruppen III und IV 69
Abb. 12: Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K) der Gruppe III und IV 70
Abb. 13: Rektaltemperaturen der Gruppen III und IV 71
Abb. 14: Spektraler Verlauf von inspiratorischer Resistance (Rin) und Reactance (Xin) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen III und IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte] 75
Abb. 15: Spektraler Verlauf von exspiratorischer Resistance (Rex) und Reactance (Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen III und IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte] 77
Abb. 16: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe III vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte] 79
Abb. 17: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte] 81
Abb. 18: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe III vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte] 83
Abb. 19: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte] 85

1. Einleitung

Infektionen mit Mykoplasmen, vor allem *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) bilden in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung einen oft unterschätzten Faktor, welcher meist unerkannt zu hohen wirtschaftlichen Verlusten führt. Durch die Pathogenität von *M. bovis* kommt es vor allem in Rinderbeständen mit Intensivhaltung zu Milchrückgang bei an Mastitiden erkrankten Hochleistungsmilchkühen. Bei Kälbern führt sie zu verminderten Mastleistungen [hervorgerufen durch Pneumonien und Arthritiden] oder gar zu Totalverlusten (Nicolet 1994). Das Anliegen dieser Arbeit zielte darauf, nach einer experimentellen Infizierung des Respirationstraktes von Kälbern mit *M. bovis* die Art und Weise der Beeinträchtigungen klinischer Parameter, Kenngrößen von Lungenfunktion und Atmungsmechanik sowie des Blutes einschließlich der Blutgase und die Pathologie zu studieren. Es galt die Folgen einer Monoinfektion mit *M. bovis* beim Kalb unter den Bedingungen einer kontrollierten Studie im klimatisierten Infektionsstall darzustellen und bisher unbekannte Wirkmechanismen zu beschreiben. Diese Grundvoraussetzung einer respiratorischen Mykoplasmose erlaubte es, erst durch gezielte lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen an der Kälberlunge vor und nach der Infizierung mit *M. bovis* zu eruieren, ob dieser Erreger überhaupt in der Lage ist, einen signifikanten Einfluss auf Kenngrößen der Lungenfunktion auszuüben. Insbesondere war zu überprüfen, ob bezüglich der Belüftung der Lunge obstruktive und/oder restriktive Beeinträchtigungen der Ventilation im Zusammenhang mit einer akuten Infektion durch *M. bovis* entstehen. Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit bestand darin, ein Infektionsmodell am Großtier zu etablieren, welches vor allem durch die aerogene Art der Infizierung zur Klärung der Pathogenese von durch *M. bovis* oder andere Erreger hervorgerufenen Erkrankungen dienen soll und zur Entwicklung innovativer Therapieansätze genutzt werden kann.

Aufgrund der Aufgabenstellung und der methodischen Voraussetzungen waren im Rahmen der vorliegenden Arbeit lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen an Kälbern über einen festen Zeitraum durchzuführen. Zur Analyse von Lungenfunktionsstörungen an nichtsedierten Kälbern bedarf es spezieller Methoden, welche mitarbeitsfrei und unter Spontanatmung anwendbar sind. Für die am Tierversuchsvorhaben teilnehmenden Kälber stand für die durchzuführenden Untersuchungen das zuvor für Kälber validierte Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) zur Verfügung. Mit Hilfe dieses Systems können die Kenngrößen der Lungenfunktion (Ventilation und Atmungsmechanik) zuverlässig erfasst und charakterisiert werden.

2. Literaturübersicht

2.1 Der Erreger *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*)

2.1.1 Erstbeschreibung und taxonomische Einordnung von *M. bovis*

Historie

Mykoplasmen sind die kleinsten, sich selbstständig reproduzierenden Organismen. Es ist ihnen aufgrund ihrer geringen Größe möglich, durch bakteriendichte Filter zu gelangen, weshalb sie am Ende des 19. Jahrhunderts fälschlicherweise den Viren zugeordnet wurden (Nocard und Roux 1898). Sabin (1941) erkannte, dass es sich um eine besondere Gruppe von Mikroorganismen handelte. Sie wurden nun „Pleuropneumonia-like organisms“ (PPLO) genannt (aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum ersten Isolat, dem Erreger der Pleuropneumonie des Rindes). Edward und Freundt (1956) ordneten die etwa 50 serologisch unterscheidbaren Isolate von verschiedenen Tieren taxonomisch in die neue Gattung Mycoplasma ein. Aufgrund vermehrter Forschung auf dem Gebiet der Mykoplasmen wurden zahlreiche Isolate nicht nur bei Säugern, sondern auch bei Reptilien, Vögeln, Insekten, Fischen und Pflanzen entdeckt. Eine neue taxonomische Einordnung war notwendig. Die Mykoplasmen nahmen lange Zeit eine Zwischenstellung ein, da sie weder den Bakterien noch den Viren zugeordnet werden konnten (Kirchhoff und Runge 1998).

Taxonomie

Die Mykoplasmen werden taxonomisch den echten Bakterien (Eubakterien) zugeordnet. Das Subkomitee für Mykoplasmentaxonomie etablierte 1993 eine eigene Division für die 160 verschiedenen Isolate, die Division Tenericutes mit der einzigen Klasse Mollicutes. Diese gliedert sich in die vier Ordnungen Mycoplasmatales, Acholeplasmatales, Anaeroplasmatales und Entomoplasmatales. In die Ordnung Mycoplasmatales gehört die Familie der Mycoplasmataceae mit der Gattung **Mycoplasma** und der Spezies ***Mycoplasma bovis*** (Tully *et al*. 1993).

2.1.2 Morphologie

Mykoplasmen besitzen keine klassische Bakterienwand, sondern nur eine Zellmembran. Dies ermöglicht ihnen die typische pleomorphe Gestalt anzunehmen (Razin 1992). Es liegt überwiegend eine kokkoide Zellmorphologie vor, aber es können auch verzweigte und unverzweigte Zellen bzw. Zellverbände bis zu einer Länge von 150 µm vorkommen (Razin 1981). Mit einer Größe von 0,3 bis 0,8 µm sind die Mykoplasmen die kleinsten selbstständig vermehrungsfähigen Prokaryonten. Durch ihre parasitäre oder kommensale Lebensweise

durchliefen sie einen reduktiven Evolutionsprozess, welcher zu einer geringen Genomgröße führte (Razin 1992). Mykoplasmen entledigten sich ihrer Zellstrukturen und Gene, die sie als Parasiten oder Kommensalen nicht benötigten. Die geringe Genomgröße resultiert aus einem geringen Gehalt der Ribonucleinsäurebasen Guanin und Cytosin innerhalb der DNA. Die Virulenzfaktoren sind weitgehend unbekannt. Auf der Zellmembran vorhandene variable Oberflächenproteine stellen etwa 20% der Oberflächenantigene dar (Sachse, persönliche Mitteilung 2005). Die Vermehrung erfolgt extrazellulär in den Interzellularräumen und Vertiefungen der Zelloberflächen.

2.1.3 Tenazität

M. bovis ist hochempfindlich gegenüber Trockenheit. Es besitzt bei einer Temperatur von +4 °C eine Überlebensfähigkeit von 57 Tagen im Schwamm, 54 Tagen in der Milch, 20 Tagen im Stroh und 17 Tagen im Wasser und im Holz. Bei einer Temperatur von 20 °C überlebt der Erreger ein bis zwei Wochen und bei einer Temperatur von 37 °C beträgt seine Tenazität eine Woche. Seine Überlebensfähigkeit in tiefgefrorenem Bullensperma beträgt über zwei Jahre. Sehr effektive Desinfektionsmittel gegen *M. bovis* sind Formalin und Peressigsäure, wenn sie in folgenden Medien verwendet werden: Nährlösung, Milch und Wasser. Iodophore werden beim Zitzendippen wirkungsvoll eingesetzt. Ungeeignet sind Desinfektiva basierend auf Hypochloriden, da sie hochkonzentriert bei einer langen Einwirkungszeit aufgetragen werden müssen (Pfützner und Sachse 1996).

2.1.4 Wirtsspezifität

Der Erreger *M. bovis* ist hochadaptiert an das Rind. Seine hohe Wirtsspezifität lässt nur sehr seltene Fälle von Mykoplasmosen bei kleinen Wiederkäuern zu. Eine Pneumonie wurde nach Inokulation des Erregers in den Respirationstrakt von SPF-Lämmern (spezifisch-pathogen-freien Lämmern) erzeugt sowie eine Mastitis nach Erregerinokulation in das Euter von Mutterschafen (Pfützner und Sachse 1996). Experimentell können auch Ziegen mit *M. bovis* infiziert werden (Rodriguez *et al*. 2000). Die experimentelle Infizierung von Mäusen und SPF-Ferkeln mißlang. Es traten keine Anzeichen einer Erkrankung auf und eine Kolonisierung des Erregers fand nicht statt (Pfützner und Sachse 1996).

2.2 Die *M. bovis* - Infektion des Rindes

2.2.1 Vorkommen

Der Erreger *Mycoplasma bovis* kommt weltweit vor; er ist in Mitteleuropa einschließlich Deutschland weit verbreitet (Binder 1990). *M. bovis* zählt neben *M. mycoides* zu den Mykoplasmenspezies beim Rind, welche die schwerwiegendsten Schäden verursachen (Nicolet 1994). Somit ist *M. bovis* in Deutschland ursächlicher Auslöser für die Entstehung einer hochpathogenen Mykoplasmenerkrankung (Mykoplasmose) des Rindes (Kirchhoff und Runge 1998). Der Erreger tritt endemisch in intensiv geführten Rinder haltenden Betrieben, bevorzugt im Zusammenhang mit Überbelegung auf. Er kommt nicht ubiquitär vor, ist aber oft in Rinderherden vorhanden, welche sich in enzootisch infizierten Regionen befinden (Pfützner und Sachse 1996). Das Auftreten von *M. bovis* - Infektionen mit Erregerisolierung ist für Holland (ter Laak *et al.* 1992), die Schweiz (Nicolet 1994), Belgien (Thomas *et al*. 2002), Frankreich (Poumarat *et al*. 1986), Ungarn (Bashiruddin *et al.* 2001), Dänemark (Kusiluka *et al*. 2000), Nordirland (Ball *et al*. 1994, Brice *et al*. 2000), Irland (Byrne *et al*. 2001), Nordamerika (Adegboye *et al*. 1996, Rosenbusch *et al.* 2005), Japan (Hirose *et al.* 2003) und Großbritannien (Ayling *et al.* 2004). Die erste Erregerisolierung von *M. bovis* in der Bundesrepublik Deutschland erfolgte am Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Tierärztlichen Hochschule Hannover im Jahr 1980. Untersuchungen in Dänemark zeigten einen Anstieg im Vorkommen von *M. bovis* in Rinderlungen mit klinischer Pneumonie beginnend von 2% in den Jahren 1993/1994 auf 24% zwischen den Jahren 1997 und 1999 (Tegtmeier *et al*. 1999, Kusiluka *et al*. 2000). Die Erregerisolierung erfolgte in allen Altersklassen (Vogel *et al*. 2001), vor allem trat ein gehäuftes Vorkommen bei jüngeren Kälbern (Bocklisch *et al*. 1983) mit klinischer Pneumonie auf (Vogel *et al*. 2001).

2.2.2 Klinisches Bild und Prognose

Das klinische Bild einer Mykoplasmose der Lunge beim Kalb zeigt einen langsamen Krankheitsverlauf mit progredientem, trockenem, unproduktivem Husten, Nasenausfluss unterschiedlicher Stärke, Dyspnoe, subfebriler Temperatur, Abgeschlagenheit und Inappetenz. Einzelne Todesfälle sind beschrieben worden (Bocklisch *et al*. 1983, Stipkovits *et al*. 2000). Es kann zu weiteren Organmanifestationen kommen. Der Erreger gelangt hämatogen in die Gelenke und kann dort eine **Arthritis** verursachen (Hewicker-Trautwein *et al*. 2003, Gagea *et al.* 2006), welche sich zu einer **pyogranulomatösen Tenosynovitis** verkomplizieren kann (Adegboye *et al.* 1996). Für dieses Krankheitsbild wurde die Bezeichnung „Pneumonie-

Arthritis-Syndrom“ eingeführt (Romvăry *et al*. 1979). Durch die Überwindung der Blut-Milch-Schranke können **Mastitiden** beim Rind ausgelöst werden. Des Weiteren wurde *M. bovis* als Primärerreger einer **eitrigen Otitis media** (Maeda *et al*. 2003) und einer **Keratokonjunktivitis** (Levisohn *et al*. 2004, Alberti *et al*. 2006) sowie von **Dekubital-abszessen** (Kinde *et al.* 1993) isoliert. *M. bovis* wurde ebenso aus dem **Gehirn** von Kälbern isoliert (Ayling *et al.* 2005).
Die Prognose einer Infektion mit *M. bovis* ist im Falle einer Monoinfektion günstig. Auch ohne Behandlung kommt es zu einem Abklingen der Symptome nach zwei Wochen. Je höher das Risiko einer bakteriellen Sekundärinfektion ist, umso ungünstiger wird die Prognose.

2.2.3 Infektionsquellen

Eine Ausscheidung des Erregers *M. bovis* erfolgt über das **Nasensekret** klinisch gesunder Kälber und Jungrinder und kann über Monate und Jahre erfolgen. Weitere Infektionsquellen stellen der männliche und weibliche **Genitaltrakt** dar. Infiziertes **Bullensperma** und sporadische Ausscheidungen über **Milch/Kolostrum** können ebenfalls als Infektionsquellen fungieren. Das **Schaf** gilt als lebender Vektor. Die Umgebung als weiteres Reservoir ist hinsichtlich der Kontamination von Luft, Werkzeugen und Gegenständen nicht untersucht. Es erfolgt eine Erregerausscheidung aus dem Euter von klinisch eutergesunden Kühen. Diese isolierten *M. bovis* – Stämme besaßen eine hohe Virulenz für das Rindereuter (Pfützner und Sachse 1996). Aufgrund dessen stellen infiziertes **Melkzeug** während des Melkvorganges eine unterschätzte Infektionsquelle dar (Rabeling 1998).

2.2.4 Übertragungswege

Unter natürlichen Bedingungen erfolgt die Erregerübertragung von *M. bovis* aerogen, oral, intrauterin, über den Strichkanal und über Sperma. Die aerogene Übertragung erfolgt durch das Aushusten von Erregern aus den Atemwegen von infizierten Tieren sowie über die inhalative Aufnahme erregerbesetzter Staubpartikel. Die orale Übertragung findet beim Saugakt des Kalbes am infizierten Euter des Muttertieres statt. Eine vertikale Übertragung wurde nachgewiesen durch das Vorkommen von *M. bovis* - Isolaten in Feten und in Gelenken von Neonaten (Grunert *et al*. 1992).
Während des Melkvorganges erfolgt eine Übertragung über infizierte Melkbecher von den infizierten Kuheutern mit Erregerausscheidung auf nicht-infizierte Kuheuter (Rabeling 1998). Die Verbreitung auf Mykoplasmen - freie Bestände findet bei unkontrolliertem Handel mit infizierten Kälbern und Jungrindern statt. Als Konsequenz daraus werden die Rinderherden in

einer zuvor freien Region nach und nach infiziert (Pfützner und Sachse 1996). Infiziertes Bullensperma trägt ebenfalls zur Verbreitung des Erregers bei (Pfützner und Sachse 1996). Experimentell sind *M. bovis* - Isolate aus Nasenschleimhaut, Lunge und Gelenken übertragbar auf das Euter (Pfützner und Sachse 1996). Bei erfolgreicher Übertragung kolonisieren die freigewordenen Mykoplasmen wieder das Euter, den Respirationstrakt und den Genitaltrakt im neu infizierten Wirtstier.
M. bovis hat eine hohe Affinität zu bronchoalveolären Epithelzellen des Respirationstraktes. Dies zeigten experimentelle Versuche, bei denen *M. bovis* in den Nasensekreten von Kälbern auftraten, welche 24 Stunden vorher Erstkontakt mit infizierten Tieren hatten. Feldstudien belegen, dass sieben Tage nach dem ersten Auftreten von *M. bovis* in einer Herde das infektiöse Agens mittels Nasentupfern von den meisten anderen Kälbern isoliert werden konnte (Pfützner und Sachse 1996).

2.2.5 Prädisponierende Faktoren

Der Erreger *M. bovis* selbst ist **nicht** hochpathogen. Nur in Verbindung mit prädisponierenden Faktoren kommt es zu einer klinisch manifesten Mykoplasmose. Deshalb ist die Mykoplasmose in die Gruppe der **Faktorenkrankheiten** einzuordnen. Die Entwicklung und der Schweregrad von Mykoplasmosen wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Die Faktoren auf Seiten des Wirtes sind eine Abwehrschwäche des Immunsystems sowie Koinfektionen mit Viren oder Bakterien. Zu den Umweltfaktoren zählen vor allem eine ungenügende Stallhygiene, Mangelernährung und ungünstige Witterungsbedingungen (Kirchhoff und Runge 1998). Die Folgen von Infektionen mit *M. bovis* bei Kälbern reichen von Wachstumsdefiziten bis zu Totalverlusten. Aus diesem Grund stellt *M. bovis* einen nicht zu unterschätzenden Faktor für wirtschaftliche Verluste in der Kälberaufzucht dar (Nicolet 1994).

2.2.6 Pathologie

M. bovis besitzt eine starke Affinität zu den Schleimhäuten des Respirationstraktes (Hewicker-Trautwein *et al*. 2003). Der Erreger *M. bovis* kann die Funktion eines „Bystanders“ einnehmen. Das ist eine Erregerbeherbergung durch den Wirt (z. B. im Respirationstrakt) bei absoluter Symptomlosigkeit (Pfützner und Sachse 1996). *M. bovis* kann aufgrund seiner pathogenen Eigenschaften aber auch katharrhalische Pneumonien mit fibrinösem Exsudat (Binder 1990) oder Bronchopneumonien in den Spitzenlappen hervorrufen (Gagea *et al.* 2006). Neben anderen Erregern ist *M. bovis* in der Lage, als

wichtigstes Einzelpathogen die akute Form der enzootischen Pneumonie beim Rind zu induzieren, da es invasiver ist als andere *Mycoplasma* spp. (Jubb *et al.* 1993). In *M. bovis* infizierten Lungen wurden Superinfektionen mit *Pasteurella* spp. und *Arcanobacterium pyogenes* nachgewiesen. Synergie-Effekte wurden bei Mischinfektionen von *M. bovis* und *Pasteurella multocida* nachgewiesen (Virtala *et al*. 1996). Infolge dieser Funktion als Wegbereiter entstehen schwere eitrige Bronchopneumonien (Hewicker-Trautwein *et al*. 2003). Eine Koinfektion mit synergistischen Effekten zwischen BVD-Virus und *M. bovis* ist möglich (Shahriar *et al*. 2002).

2.2.7 Pathologische Histologie

Im Parenchym der Lunge sind charakteristische submukosale und peribronchiale Infiltrate anzutreffen; bestehend aus Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen. Von *M. bovis* - assoziierten **Lungenabszessen** wird wie folgt berichtet. In der Lungenperipherie wurden abszedierte Luftwege gefunden, welche ihre Epithelschicht verloren hatten. Lungenläsionen, die allein durch *M. bovis* produziert wurden, stellten sich als fokale Gebiete von Gerinnungsnekrosen umgeben von mononukleären Zellen und eitriger Bronchiolitis mit unterschiedlichen Graden von lymphoretikulärer Hyperplasie dar (Adegboye *et al*. 1995). Die Nekroseherde, welche von *M. bovis* induziert wurden, sind von den Nekroseherden, welche von *Pasteurella* spp. induziert wurden, unterscheidbar, da sie weniger ausgeprägt sind und keine Formveränderung bei den Leukozyten bestand (im Gegensatz zu der fusiformen Form unter Einwirkung von *Pasteurella* – Toxin). Des Weiteren erstrecken sich die Nekrosezonen nicht über die Interlobularsepten heraus, sondern verbleiben im bindegewebigen Septum (Jubb *et al.* 1993). Es wurden Zilienverluste und degenerative Veränderungen von zilientragenden Epithelzellen der Trachea beobachtet (Stipkovits *et al.* 2000). Rodriguez *et al*. (1996) beobachteten nach experimentellen Infektionen eitrige Bronchiolitis sowie unterschiedliche Grade von peribronchiolärer mononukleolärer Bildung von zellulären Manschetten. In Untersuchungen von Gagea *et al.* (2006) zeigten sich bei Kälberlungen, welche einer natürlichen Infektion mit *M. bovis* ausgesetzt wurden, im Lungenparenchym Atelektasen und multifokale weiße Knoten mit käsigem Exsudat im kranioventralen Lungengebiet. Weiterhin war ein Lungenlappen eines Tieres an einigen Stellen von käsiger Nekrose mit Sequestrierung der größten Läsion versehen. Hewicker-Trautwein *et al*. (2006) unterteilte basierend auf Sektionsbefunden die experimentelle Infizierung mit *M. bovis* in eine akute Phase (2.-7. Tag *p.i.*), in eine subakute Phase (7.-14. Tag *p.i.*) und in eine chronische Phase (14.-21.Tag *p.i.*). In der letzten Phase kommt es zur Bildung schwerer nekrotischer

Lungenläsionen, welche in eine chronische Fibrose übergehen. In einigen Fällen gehen diese nekrotischen Läsionen mit Bronchiolitis einher, welche aus der Zerstörung der Epithelien der Luftwege resultiert (Hewicker-Trautwein *et al*. 2006).

2.2.8 Immunologie

Die Anwesenheit von *M. bovis* löst eine zelluläre und eine humorale Immunantwort aus. Die unspezifische zelluläre Abwehr wird von den Alveolarmakrophagen, eosinophilen Granulozyten und den Mastzellen übernommen. Dahingegen sind für die spezifische zelluläre Abwehr die T- und B-Lymphozyten verantwortlich. Da vor allem die B-Lymphozyten in der Lamina propria der Rinderlunge physiologisch weniger deutlich ausgeprägt sind, kommt ihrer Hauptaufgabe der Bildung von B-Memory-Zellen für Immunglobulin-A-bildende Plasmazellen eine hohe Bedeutung zu. Vanden Bush und Rosenbusch (2002) beobachteten, dass *M. bovis* eine gezielte Apoptose von bovinen Lymphozyten induzierte, wodurch die Abwehr geschwächt wird. Die Immunglobuline gehören der humoralen spezifischen Abwehr an. Es kommt zur Induktion von unspezifischen polyklonalen Antikörpern. Eine hohe Immunglobulinkonzentration im Blut (durch Aufnahme von Kolostrum bzw. durch die Impfung) korrelierte negativ mit dem Auftreten von Kälberpneumonien und positiv mit der Wachstumsrate. Ein geringer Immunglobulinlevel bewirkte eine höhere Pneumoniegefahr mit längerer Erkrankungsdauer sowie eine höhere Respirationsmorbidität (Ames 1997). Bei Ausbruch einer Pneumonie kommt es zu einem Triggereffekt in der Produktion von humoralen Antikörpern, welche in Blut und Milchserum nachweisbar sind. Es entsteht jedoch keine Schutzimmunität gegenüber *M. bovis* aufgrund der Änderung seiner variablen Oberflächenantigene (Pfützner und Sachse 1996).

2.2.9 Erregernachweis

2.2.9.1 Gewinnung von geeignetem Probenmaterial

Die Entnahme von Probenmaterial (Nasensekret, verändertes Gewebe) muss sorgfältig erfolgen, da aus kontaminiertem Probenmaterial eine *M. bovis* - Anzüchtung unmöglich ist. Der Transport zum Labor sollte sofort und direkt erfolgen, wobei in den Sommermonaten die Proben gekühlt werden sollten. Im Labor sollte möglichst sofort nach Eintreffen der Sendung eine Erregerisolierung durchgeführt werden, da eine spätere Bearbeitung der Proben den Tod des Erregers zur Folge haben kann. Des Weiteren sollte das Material von Organen mit krankhaften Veränderungen nur in einem frischen Zustand auf *M. bovis* untersucht werden. Als Transportmedium muss für die Proben Flüssigbouillon benutzt werden, Nasalabstriche

sind sofort in Nährlösung zu inokulieren. Nasen- und Rachenabstriche haben bei positivem Befund verminderte Aussagekraft bezüglich der Beteiligung von *M. bovis* an der Entstehung von Kälberpneumonien, da sich der Erreger auch bei klinisch gesunden Tieren im oberen Atmungstrakt befindet, jedoch nicht zwingend in den unteren Atemwegen. Daher ist die Bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) zur eindeutigen Diagnostik vorzuziehen (Vogel *et al*. 2001). Selbst in klinisch erkrankten Pneumoniefällen wurden durch die Auswertung der BALF signifikant mehr Tiere diagnostiziert, welche an *M. bovis* infiziert waren als durch die Verwendung von Nasen-Rachen-Abstrichen (Allen *et al.* 1991). Daher sollte eine BALF durchgeführt werden (Sanchez-Nieto und Alcaraz 1995; Zündel *et al*. 1985; Espinasse 1991; Pringle 1992; modifiziert nach Vogel *et al*. 2001).

2.2.9.2 Anzüchtung

Der kulturelle Nachweis von *M. bovis* benötigt eine Anzüchtungszeit von 3-5 Tagen, er ist hochspezifisch und hochsensitiv bei einer Kolonienanzahl von 10^1-10^2 Kolonienbildenden Einheiten je Milliliter (KbE/ml) (Pfützner und Sachse 1996). Mikroskopisch sind typische „Spiegelei-Formen“ der Kolonien sichtbar. Der Koloniedurchmesser beträgt 50-600 µm, das Zentrum der Kolonie erscheint dunkler als die Peripherie, da sich die Zellen in den Agar einwachsen (Hayflick 1969). Die Anzüchtung des Erregers ist auf Schafblut - Agar, auf PPLO-Agar und in PPLO-Bouillon möglich (Bannerman und Nicolet 1971). *M. bovis* zeigt ein extrem langsames Wachstum auf komplexen Medien aufgrund seines eingeschränkten Stoffwechsels. Dadurch ist die Gefahr der Überwucherung mit anderen schneller wachsenden Bakterien gegeben. *M. bovis* ist Cholesterol - abhängig und benötigt eine optimale Wachstumstemperatur von 37 °C.

2.2.9.3 Direkter Erregernachweis mittels PCR

Der direkte Erregernachweis von *M. bovis* aus PPLO-Bouillon durch die Polymerase Ketten-Reaktion (polymerase-chain-reaction = PCR) ist hinsichtlich Spezifität und Differenzierung gegenüber *M. agalactiae* validiert (Bashiruddin *et al*. 2005).

Bei einer weiteren Methode des direkten Erregernachweises mittels PCR aus BALF wird nach dem uvrC - Gen in der *M. bovis* - DNA gesucht bei einer Bearbeitungszeit von nur 7 Stunden (Subramananiam *et al*. 1998). Diese letztere PCR-Methode ist die Methode der Wahl gegenüber der PCR aus PPLO-Bouillon, aber sie wurde bisher nicht validiert (Vogel *et al*. 2001). Eine nested PCR (=geschachtelte PCR) ist bei der mit Konservierungsmitteln behandelten Sammelmilchprobe validiert (Pinnow *et al.* 2001).

2.2.9.4 Indirekter Erregernachweis

Die Komplementbindungs-Reaktion (KBR): Ein positives Ergebnis stellt sich bei der KBR durch einen Antikörper (AK) - Titer nach 1-3 Wochen *p.i.* von einer Verdünnung >1:64 ein oder der Titer steigt innerhalb von drei bis vier Wochen um das Vierfache. Die Sensitivität liegt bei 90 %. Der indirekte Hämagglutinationstest und der ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) sind Methoden, die kommerziell verfügbar sind. Es handelt sich um zeitsparende Methoden bei einer Ergebnisvorlage innerhalb von 2 Tagen. Jedoch ist der Nachweis nicht lückenlos, da eine Immunantwort mit Antikörperbildung erst nach Ablauf von 10 bis 14 Tagen auftritt. Der ELISA zeigt eine gute Spezifität und Sensibilität (Bonnemain 1998). Er ist eine proteinbasierte Methode, hier wird das Agens durch monoklonale AK gebunden. Es entstehen jedoch Kreuzreaktionen mit *Mycoplasma californicum* und *Mycoplasma bovigenitalium*. Deshalb werden polyklonale Fang-Antiseren (capture antisera) eingesetzt (Pfützner und Sachse 1996). Die Antikörperbestimmung ist gut geeignet für das Screening und das Monitoring auf Herdenebene (Pfützner und Sachse 1996).

2.2.10 Bekämpfung des Erregers *M. bovis*

2.2.10.1 Therapie

Aufgrund ihrer extrazellulären Lage in Interzellularräumen und Vertiefungen der Zelloberflächen sind Mykoplasmen generell schwierig zu erreichen (Kirchhoff und Runge 1998). Bei dem Einsatz von antibiotischen Arzneimitteln muss darauf geachtet werden, dass der Erreger *M. bovis* eine natürliche Resistenz gegenüber Penicillinen und anderen β-Lactam-Antibiotika aufgrund seiner fehlenden Zellwand besitzt (Binder 1990).
Die Antibiotika Tetracyclin, Tylosin, Tiamulin, Chinolone (Enrofloxacin) waren Anfang der 1990er Jahre Mittel der Wahl (Hannan *et al*. 1989). Von Francoz *et al.* (2005) wurden jedoch zunehmend Resistenzen bei *In-vitro*-Tests von Isolaten aus Lungengewebe und trans-trachealer Lavage von *M. bovis* gegen Tetracyclin, Spectinomycin, Azythromycin und Clindamycin festgestellt. Bei weiteren *In-vitro*-Versuchen erreichen die Antibiotika Tylosin, Turimycin, Spectinomycin, Lincomycin, Oxytetracyclin, Tiamulin, Danofloxacin und Enrofloxacin sowie Tilmicosin eine ausreichende Empfindlichkeit (Rosenbusch *et al.* 2005), welche jedoch eine ungenügende *in-vivo*-Wirksamkeit zeigten. Daher sollten diese Antibiotika keine Anwendung mehr in der Therapie finden. Effektiver in der Behandlung von experimentell infizierten Kälbern verhielt sich das Valnemulin gegenüber dem Enrofloxacin (Stipkovits *et al*. 2005).

Aktuelle Behandlungsversuche bei experimentell infizierten Kälbern mit dem Antibiotikum Tulathromycin ab dem 5. Tag *post infectionem* verliefen hocheffektiv (Godinho *et al*. 2005). Eine Besserung der Symptomatik durch Unterdrückung von Sekundärinfektionen durch den Einsatz von Antibiotika wird von einigen Autoren beschrieben (Stipkovits *et al*. 2000; ter Laak *et al*. 1992). Eine Eliminierung von *M. bovis* erscheint allerdings nicht möglich (ter Laak *et al*. 1992). Es ist zu beachten, dass nach erfolgreicher Therapie gegen sekundär angesiedelte Bakterien der Erreger *M. bovis* zurückbleibt und eine latente Infektion aufrechterhalten kann (Binder 1990).
Daher sollte an oberster Stelle die Einhaltung strengster Hygienemaßnahmen in allen Stadien der Rinderhaltung stehen (Pfützner und Sachse 1996). Infektionsketten zwischen Muttertier und Kalb sowie zwischen den Kälbern sollten unterbrochen werden (Rabeling 1998). Die Nachzucht ist deshalb rechtzeitig zu isolieren (Binder 1990).
Kontrollmaßnahmen zur Vorbeuge sind anzuraten. Diese Maßnahmen haben das Ziel, eine weitere Ausbreitung des Erregers zu vermeiden sowie das epizootische Vorkommen von Mykoplasmosen zu verhindern. Die Maßnahmen leiten nicht die Tilgung der *M. bovis* - Infektion ein. Diese kann nur erreicht werden bei kompletter Abschaffung der gesamten Herde durch Keulung und Wiederaufbau einer neuen Herde aus Tieren von *M. bovis* -freien Territorien (Pfützner und Sachse 1996).

2.2.10.2 Vaccinierung

Die Anwendung einer *M. bovis* - *Pasteurella multocida* – Kombinationsvakzine wurde in einem Rindermastbestand zur Morbiditätsreduzierung beschrieben (Urbaneck *et al*. 2000). Das angewendete Impfschema in diesem Mastbestand bestand aus einer Grundimmunisierung zweimal im Abstand von zwei bis drei Wochen intranasal und subkutan ab Beginn der ersten Aufstallungswoche bei ca. zwei Wochen alten Kälbern gefolgt von einer Booster-Impfung nach vier Wochen (Urbaneck *et al*. 2000).
Die Ergebnisse dieser Anwendung eines inaktivierten Bakterienimpfstammes waren:

- keine Ausbildung einer vollständigen Infektionsimmunität mit Erregerverdrängung aus der Herde,
- positive Auswirkung auf den Gesundheitszustand der Atmungsorgane,
- keine *M. bovis* - Infektionen nachweisbar,
- *Pasteurella* spp. - Infektionen nachweisbar.

Nebenwirkungen traten bei einigen jüngeren Tieren nach subkutanen Impfungen auf. Die zu beobachtenden allgemeinen Schockreaktionen sind als eine Folge des Endotoxin - Gehaltes in der *Pasteurella* spp. - Komponente anzusehen. Sie traten vor allem bei Rindern auf, welche

durch *Escherichia coli* - Endotoxin vorbelastet waren. Aufgrund dessen sollte die Erstimpfung intranasal erfolgen. Empfohlen wird weiterhin, bei Benutzung eines bestandsspezifischen Impfstoffes aus lipopolysaccharidhaltigen Erregern grundsätzlich eine Vortestung an wenigen Tieren durchzuführen sowie deren Beobachtung für einige Stunden *post injectionem*. Daher sollten Begleitmaßnahmen parallel geschaltet werden. Das Erregerspektrum muss von Zeit zu Zeit geprüft werden, vor allem bei neuen Erkrankungsfällen. Der Bestandsimpfstoff ist hinsichtlich der Antigen-Variation anzupassen. Bester passiver Schutz ist nach wie vor die Muttertierschutzimpfung kurz vor der Geburt. Es gibt keine effektive Immunprophylaxe gegen die durch *M. bovis* induzierten Mastitiden. Unter experimentellen Bedingungen wird von reduzierten Verlusten bei der Vakzination von an Pneumonie erkrankten Kälbern berichtet. Diese Versuche liegen bereits 10-15 Jahre zurück. Bisher gibt es keine Experimente der Impfung unter Feldbedingungen. Nach wie vor sind *M. bovis* – Vakzinen nicht kommerziell erhältlich. Langfristig wäre ein Impfcocktail aus Bestandteilen von aktuellen Strukturen variabler Oberflächenproteine sortiert nach der endemischen Inzidenz vorstellbar (Sachse, persönliche Mitteilung 2005).

2.3 Pathogenese der respiratorischen *M. bovis* - Infektion des Kalbes

2.3.1 Molekulare Pathogenese: Erreger-Wirtszelle-Interaktion

Der Erreger *M. bovis* hat eine hohe Affinität zu den Epithelien der Bronchoalveolarregion. Aufgrund seiner fehlenden Zellwand verfügen Mykoplasmen über die Eigenschaft zur Verformung ihrer Zellmembran. Dadurch ist es ihnen möglich, auf dem Flimmerepithel entlang zu wandern und sich auf der Epithelzelle abzulegen. Durch spezifische Oberflächenantigene kommt es zur Adhäsion, also zum Haften an der Epithelzelle (Thomas *et al*. 2003). Durch Sekretion von Enzymen und durch Produktion von Sauerstoff-Radikalen wird der Ziliarapparat zerstört und es kommt letztendlich zur Lyse der Zelle (Kirchhoff und Runge 1998; Khan *et al.* 2005). Der exakte Mechanismus ist weitgehend unbekannt (Sachse 2010). Es gibt die Theorie über den Pathogenitätsmechanismus mit direkter Anlagerung des Agens an die Epithelzelle und Freilegung bzw. Strukturveränderung von Oberflächenantigenen in der nächsten Generation (phänotypische Variabilität) (Le Grand *et al*. 1996). Dadurch wird das Antigen nicht mehr als „fremd“ erkannt und entzieht sich somit dem Immunsystem (Mimikry-Effekt). Durch diese Antigen-Variation gelingt es dem Erreger, im Wirtsorganismus zu persistieren (Spergser und Rosengarten 2003; Byrne *et al.* 2005). *M. bovis* zeigte die Befähigung zum Haften an neutrophilen Granulozyten und an

bovinen embryonalen Lungenzellen (Thomas *et al*. 2003). Die Primärkultur von bovinen Bronchial - Epithelzellen sowie die Adhärenzmethode wurden standardisiert, wodurch die Zellanhaftung reproduzierbar geworden ist. Faktoren sind identifiziert worden, welche in die Zytoadhärenz involviert sind. Diese Haftung konnte durch Hinzufügen von monoklonalen Antikörpern (mAK) und Trypsin sowie kompetitiv bindenden *M. bovis* - Zellen geringerer Varianz gehemmt werden. Es kam zur Entdeckung einiger Oberflächenlipoproteine, welche im Initialstadium der Infektion involviert sind. Dies sind die variablen Oberflächenproteine C und F, welche nach Hinzufügen ausgewählter monoklonaler Antikörper (2A8 und 9F1) zu einer signifikanten Reduktion der Haftungsrate führen. Eine weitere Erforschung dieser Zellanhaftung ist essentiell für neue Therapieansätze, da sie eine Grundvoraussetzung für eine Kolonisierung am Wirtsgewebe darstellt (Thomas *et al*. 2003). Laut Behrens *et al*. (1994, 1996) haben *In-vitro*-Studien gezeigt, dass es zwei Systeme von Oberflächen-Antigen-Variationen gibt: eine Familie von variablen Oberflächenlipoproteinen und ein davon unabhängiges Membran-Oberflächen-Protein pMB67. Dieses letztgenannte Protein zeigt *in vitro* hochfrequente Phasen und Größenvariationen. Hewicker-Trautwein *et al*. (2003) stellte im Rahmen von histochemischen Studien an Lungen von Kälbern, welche am 21.Tag *p.i.* seziert wurden, fest, dass diese Proteine auch *in vivo* exprimiert wurden und dass sie weitgehend verteilt in den infizierten Lungen vorkamen. Jacobson *et al.* (2006) fand bei Untersuchungen von infizierten Lungen mit *in situ* - Hybridisation mittels Vsp - spezifischen Proben eine Persistenz von *M. bovis* - DNA heraus, welche in über 90 % der nekrotischen Lungengebiete und auch in anderen Lokalisationen vorkam. Diese Erkenntnisse zeigen auf, dass es dem Wirtstier aufgrund der kontinuierlichen Antigenvariation des Erregers nahezu unmöglich ist, diesen direkt zu eliminieren.

2.3.2 Pathogenese auf der Gewebsebene

An den Epithelien der Bronchiolen kommt ein bronchiolus-assoziiertes lymphatisches Gewebe vor (bronchial associated lymphoid tissue = BALT). Das BALT präsentiert aktiv Antigene. Der Erreger *M. bovis* induziert eine lang anhaltende Immunstimulation durch permanenten Antigen-Reiz. Dadurch wird das BALT hochgradig aktiviert und hyperplasiert (Buchenau 2003). Ein vermehrtes Auftreten des BALT in den kranialen Bereichen der Lunge von Kälbern war in Form von lymphoid-zelligen Aggregaten zwischen dem 2. bis 7. Tag *p.i.* zu finden (Buchenau 2003). Infolge dessen wird das Lumen der Bronchiolen durch zelluläre Manschetten eingeengt (cuffing pneumonia). Dadurch entsteht ein erhöhter Atemwegswiderstand. Infolge alveolärer Hypoxie werden nachgeschaltete Alveolen

geschädigt. Hieraus resultieren eine Deckzellhyperplasie und eine Hypertrophie der glatten Atemwegsmuskulatur in den kranialen Lungenbereichen. Ein solches unterversorgtes und vorgeschädigtes Gebiet birgt das Risiko des Enstehens von Sekundärinfektionen, welche eitrige Bronchopneumonien verursachen.

2.4 Charakterisierung der Lungenfunktion beim Kalb

2.4.1 Anatomische und physiologische Besonderheiten der Lunge beim Rind

Die Lungen der Tierart Rind sind nach Mc Laughlin *et al.* (1961) einem Lungentyp I zuzuordnen, welcher durch folgende anatomische und physiologische Besonderheiten gekennzeichnet ist:

Segmentanatomie der Lunge

Die Rinderlunge ist stark segmentiert. Ein Lungensegment wird als kleinster diskreter Teil einer Lunge angesehen, der vom bindegewebigen Septum umgeben ist. Jedes Segment wird durch einen Segmentbronchus beatmet und über ein funktionell zugehöriges System an Blutgefäßen perfundiert. Dadurch bildet es eine makroskopisch abgegrenzte Einheit. Der Vorteil des hohen Segmentierungsgrades ist die Limitierung von Entzündungsprozessen auf das jeweilige Segment (Berg 1990).

Die Segmentanatomie wirkt sich vor allem aufgrund des hohen Bindewebsanteils nachteilig aus, was sich darin widerspiegelt, dass das Rind mehr Atemarbeit verrichten muss um seine Lunge zu belüften als beispielsweise das Pferd mit seiner unsegmentierten Lunge. Auch diagnostisch erweist sich die stark segmentierte Lunge des Rindes als nachteilig, denn die Untersuchungsergebnisse von Lavageflüssigkeit, die im Rahmen einer segmental durchgeführten bronchoalveolären Lavage gewonnen wurden, sind nicht repräsentativ für andere Lungenbezirke. Des Weiteren kommt es bei Verlegung des Lumens größerer Bronchien zum Ausfall des gesamten nachgeschalteten Lungenareals. Auf diese Weise ist das gehäufte Auftreten von Atelektasen zu erklären, welche Ursache für ventilatorische Verteilungsstörungen beim Rind darstellen (Reinhold *et al*. 1997a).

Kollaterale Ventilation

Bei Verteilungsstörungen der inspirierten Luft stellt die kollaterale Ventilation eine Kompensationsmöglichkeit dar. Diese wird durch akzessorische Atemwege ermöglicht:

- Poren nach KOHN (interalveoläre Verbindungen)
- Kanäle nach LAMBERT (alveolo-bronchiale Verbindungen)
- Kanäle nach MARTIN (interbronchiale Verbindungen).

In der Lunge des Kalbes sind diese Verbindungen nicht vorhanden. Daher fehlt beim Auftreten von Ventilationsstörungen ein entscheidender Kompensationsmechanismus, um die alveoläre Ventilation sicherzustellen.

Gasaustauschkapazität

Die Alveolen in der Rinderlunge weisen im Vergleich zu anderen Tierarten nur eine geringe Anzahl von Lungenkapillaren pro Alveoleneinheit auf (Berg 1990). Die reduzierte Lungenkapillarendichte hat zur Folge, dass eine verminderte Gasaustauschfläche pro Einheit Alveolenoberfläche zur Verfügung steht. Zur Deckung des Sauerstoffbedarfs im Organismus müssen folglich bereits unter physiologischen Bedingungen große Anteile des gesamten Lungenvolumens belüftet werden. Daraus entstehende Nachteile sind ein ständiger Kontakt größerer Lungenareale mit der atmosphärischen Luft und ein - verglichen mit anderen Tierarten - geringerer prozentualer Anteil an ventilatorischen Reserven, falls erkrankte Lungenbezirke für den Gasaustausch ausfallen.

Die beschriebenen morphologischen Besonderheiten des respiratorischen Systems:

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

werden beim Rind als wesentliche prädisponierende Faktoren für das gehäufte Auftreten von Atelektasen und einer höheren Empfindlichkeit gegenüber respiratorischen Erkrankungen gesehen (Gustin *et al.* 1987).

2.4.2 Funktionen der äußeren Atmung beim Kalb

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

- Ventilation: Beförderung der Atemluft von der Umwelt bis an die alveolo-kapilläre Membran.

- Diffusion: Übertritt von Sauerstoff bzw. Kohlendioxid an der alveolo-kapillären Membran.
- Perfusion: funktionelle Durchblutung der Lunge zur Aufnahme bzw. Abgabe der Atemgase.
- Distribution: regionale Verteilung und das Zusammenspiel von Ventilation, Diffusion und Perfusion in den verschiedenen Lungenbereichen.

Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit standen Untersuchungen zur Ventilation und Atmungsmechanik, weshalb auf diese Vorgänge nachfolgend detaillierter eingegangen wird.

Ventilation

Die Ventilation wird unterteilt in die der Sauerstoffaufnahme dienenden Inspiration (Einatmung) und die der Kohlendioxidabgabe dienenden Exspiration (Ausatmung). Folgende anatomische Strukturen beeinflussen die Ventilation: Der Transportweg für die Belüftung der Lunge beginnt bei den Nasenöffnungen bzw. bei der Maulöffnung, setzt sich über den Pharynx weiter zum Larynx, der Trachea, den Bronchien und den Bronchiolen fort und endet an der alveolären Membran. Die konduktiven Atemwege haben keine Beziehung zum Pulmonalkreislauf, so dass dort kein Gasaustausch stattfindet. Somit stellen diese den anatomischen Totraum dar. In den Alveolen findet der Gasaustausch statt. Aber auch auf alveolärer Ebene kann es zu einer alveolären Totraumventilation kommen, wenn Alveolen zwar gut belüftet, aber schlecht durchblutet werden oder wenn aufgrund zu hoher Diffusionswiderstände der Gasaustausch für Sauerstoff über die alveolo-kapilläre Membran nicht stattfindet. Die Summe aus dem anatomischen und dem alveolären Totraumvolumen stellt das funktionelle Totraumvolumen dar. Der Anteil des funktionellen Totraumvolumens am Atemzugvolumen beträgt bei kleinen Tierarten wie beim Hund ca. 33 % (Timothy *et al.* 1986). Bei großen Tierarten, insbesondere beim Kalb liegen Werte von 40 bis 55 % vor (Reißig 2007), welche sich beim adulten Rind bis zu 75 % (Gallivan *et al.* 1989a) aufgrund längerer Atemwege erhöhen.

Das **Atemzugvolumen (V_t)** ist das pro Atemzug ein- bzw. ausgeatmete Gasvolumen. Da V_t stark von der Lungengröße abhängig ist, sollte es zur besseren Vergleichbarkeit der Individuen auf Kilogramm Körpermasse (KM) bezogen werden. Elmer (1999) ermittelte für 30 ± 5 Tage alte Kälber ein V_t von 10,12 ± 3,50 ml/kg.

Die **Atmungsfrequenz (f_R)** liegt beim Kalb zwischen 27 (Fenner 1982) und 44 (Lekeux *et al*. 1984a) Atemzügen pro Minute und ist damit sehr weit gestreut. In einigen Dissertationen, welche am FLI Standort Jena durchgeführt wurden, lag die Atmungsfrequenz der

Kontrolltiere unter vergleichbaren Stallbedingungen gemittelt bei 28 (Jäger 2006) bzw. bei 33 (Seifert 2006) Atemzügen pro Minute.
Das Produkt aus Atmungsfrequenz und Atemzugvolumen ergibt das **Atemminutenvolumen (V_{min}).** Es ist das Volumen, welches pro Minute ventiliert wird. Ein Maß für die Effektivität der Ventilation stellt die Beziehung zwischen dem Atemminutenvolumen und dem Sauerstoffverbrauch des Organismus unter definierten Bedingungen dar. Diese Beziehung wird als **spezifische Ventilation** bezeichnet. Sie hängt hauptsächlich vom Verhältnis zwischen alveolärer Ventilation und Totraumventilation ab. Der Wert für die spezifische Ventilation drückt aus, wie viel Milliliter Luft eingeatmet werden müssen, um einen Milliliter Sauerstoff aufzunehmen. Hierzu wurde für das gesunde Kalb ein mittlerer Wert von 33 und für das lungenkranke Kalb ein durchschnittlicher Wert von 37 ermittelt (Reinhold und Födisch 1993). In diesen Untersuchungen wurde gezeigt, dass im Fall respiratorischer Erkrankungen eine zusätzlich erhöhte Ventilationsleistung erforderlich wird, um die Sauerstoffversorgung sicherzustellen.

Atmungsmechanik

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

- Entzündungsbedingte Spasmen der glatten Bronchialmuskulatur
- vermehrte Bildung von Bronchialschleim
- ödematöse Veränderungen in der Bronchialschleimhaut oder
- Kompression der Atemwege durch hyperplastisches BALT.

Durch jegliche Querschnittseinengungen der luftzuführenden Atemwege erhöht sich der Strömungswiderstand erheblich und die Atmung wird erschwert. Folgen können Kollaps der kleinen Atemwege oder Überblähungen bis zum emphysemähnlichen Zustand sein. Bei jeder Ventilationsstörung kommt es letztendlich immer zu einer verminderten Belüftung des Alveolarraumes (alveoläre Hypoventilation) (Reinhold *et al*. 1996a).
Die konventionellen atmungsmechanischen Kenngrößen, welche die alveoläre Belüftung und die Verteilung der ventilierten Luft innerhalb der Lunge beschreiben, sind:

- **Resistance (R)** (Strömungswiderstand in den Atemwegen)
- **Compliance** (Dehnbarkeit des Lungengewebes und der Toraxwand)
- **Inertance** (Trägheitswiderstand der Luftsäule).

Die **Resistance (R)** reflektiert Beziehungen zwischen Druck und Strömung [kPa l^{-1} s] und ist deshalb ein Maß für den Widerstand, den die Atemwege dem Luftstrom entgegensetzen und somit auch ein Maß für die Weite der Atemwege. Atemwegsabschnitte mit relativ geringem Durchmesser weisen einen größeren Strömungswiderstand auf als Abschnitte mit relativ großem Durchmesser. Hierbei ist zu beachten, dass der Durchmesser von einzelnen Atemwegen mit zunehmender Aufzweigung zwar abnimmt, die Summe der Atemwegsquerschnitte nimmt jedoch zu. Dadurch entsteht in Richtung Lungenperipherie eine Verlangsamung des Luftstromes und somit eine Verminderung des gesamten Atemwegswiderstandes. Die Resistance ist ein Indikator für obstruktive Ventilationsstörungen. Sie verhält sich negativ exponentiell alters- bzw. gewichtsabhängig. Mit dem Wachstum vergrößert sich das Lumen der Atemwege, wodurch die Resistance herabgesetzt wird. Ein Abschluss der funktionellen Lungenreife beim Rind ist erst nach einem Jahr bzw. bei 300 kg Körpermasse erreicht (Lekeux *et al*. 1984a).
Die **Compliance** beschreibt Beziehungen zwischen Volumen und Druck [l / kPa] und ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Lunge. Sie ist frequenz- und volumenabhängig. Sie sinkt bei steigender Atmungsfrequenz und bei fallendem Atemzugvolumen (Tammeling und Quanjer 1984). Die Compliance wird durch die Dehnungseigenschaft des Eiweißes Elastin im Lungengewebe und im Alveolarbereich zusätzlich von der Surfactant-abhängigen Oberflächenspannung bestimmt. Die Dehnbarkeit ist der Reziprokwert der Elastizität (Retraktionsvermögen) des Lungengewebes. Die Compliance verringert sich bei allen Gewebeveränderungen, welche die Dehnbarkeit einschränken (z.B. Narben, Fibrinauflagerung, bindegewebiger Ersatz) und auch bei Obstruktionen im Bereich der peripheren Atemwege.
Inertive respiratorische Widerstände (**Inertance**) werden durch die Trägheit der Luftsäule im rohrähnlichen Atemwegssystem hervorgerufen und sind unter den Bedingungen der Ruheatmung zu vernachlässigen.

Konventionelle Untersuchungsmethoden zur Messung ventilatorischer und atmungsmechanischer Kenngrößen waren invasiv und basierten auf der Kombination von Pneumotachographie und Ösophagusdruckmessung (Lekeux *et al.* 1984b).
Moderne, nicht-invasive Untersuchungstechniken basieren auf dem Verfahren der forcierten Oszillationstechnik (FOT) bzw. Oszilloresistometrie. Hierbei unterscheidet man folgende

Methoden:

- **Monofrequente** Oszilloresistometrie (Frequenz 10 Hz)
- **Polyfrequente** Oszilloresistometrie; diese teilt sich nochmals auf in
- „random noise“ Technik (Zufallsgemisch) und
- „pseudo random noise“ Technik (scheinbares Zufallsgemisch von Frequenzen gleicher Amplitude)
- **Multifrequente** Oszilloresistometrie (Frequenzbereich 0-100 Hz)

2.4.3 Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems zur Lungenfunktionsdiagnostik beim Kalb

Das in dieser Arbeit angewandte **Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS)** stellt ein spezielles Verfahren der multifrequenten Oszilloresistometrie dar.
Der theoretische Hintergrund sowie der Stand der klinischen Anwendungen der Impuls-Oszilloresistometrie für die Human- und Veterinärmedizin wurde von Smith *et al.* (2005) zusammengefasst. Des Weiteren wurde diese Lungenfunktionsmethode bereits an klinisch gesunden Kälbern validiert (Reinhold *et al*. 1996a, b, 1998a, b). Selbst unter Praxisbedingungen konnte die Anwendbarkeit dieses Messverfahrens am Kalb von mehreren Autoren belegt werden (Strie *et al.* 1997; Uystepruyst *et al.* 2000; Lawnick *et al.* 2005).
Durch die Studien zur Validierung der Impuls-Oszilloresistometrie wurde deutlich, dass lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen an Kälbern vom Zeitpunkt der Geburt an bis zu einer Körpermasse von 150 kg mit hoher Präzision möglich sind. Die Anwendung erfordert keinerlei Mitarbeit des Patienten in Form von Atemmanövern. Das IOS ist ein nicht-invasives Verfahren und entspricht somit den Anforderungen des Tierschutzes. Es ist bei Spontanatmung unter Ruhebedingungen am unsedierten Tier anwendbar. Das IOS-Gerät ist transportabel und somit direkt im Stall anwendbar.
Der apparative Aufbau des IOS-Messplatzes wurde für die Anwendung am Kalb modifiziert durch einen flexiblen Faltenschlauch zwischen Atemmaske und Messkopf, da bei unsedierten Tieren mit Abwehrbewegungen zu rechnen ist. Der Einfluss des Faltenschlauchs auf die Messergebnisse ist vernachlässigbar und die Messung am unsedierten stehenden Kalb ist möglich (Reinhold *et al*. 1996a).
Mit Hilfe des IOS können verschiedene Kenngrößen beurteilt werden, die für die Belüftung der Lunge diagnostisch relevant sind. Neben den Kenngrößen der Ventilation (Atmungsfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen) werden mit diesem Verfahren

insbesondere Parameter der Atmungsmechanik erfasst. Der bei der Untersuchung erfasste Parameter ist die **komplexe respiratorische Impedanz**. Sie besteht aus zwei Komponenten, der respiratorischen Resistance (R) und der respiratorischen Reactance (X) und ermöglicht Aussagen über resistive, kapazitive und induktive Eigenschaften des untersuchten Respirationstrakts. Die Impedanz wird im Frequenzbereich zwischen 3 Hz und 35 Hz ermittelt. Jedem einzelnen Impuls folgt prinzipiell eine separate Analyse nach Fourier. Alle Impulse werden gemittelt, um unterschiedliche Strömungsverhältnisse und Luftvolumina, welche während der Inspiration und während der Exspiration innerhalb der Atemwege vorherrschen, auszugleichen. Demzufolge sind Resistance und Reactance Durchschnittswerte für das betreffende Tier.

Innerhalb des betrachteten Frequenzspektrums ist die Resistance weitgehend unabhängig vom Frequenzverlauf. Da die Reactance jedoch aus der Compliance und der Inertance besteht, setzt sie sich im Diagrammverlauf folgendermaßen zusammen: der niederfrequente und im Idealfall langsam aus dem negativen Bereich frequenzabhängig ansteigende Kurvenverlauf verdeutlicht den Dehnungszustand der Lungenperipherie und ist somit der Compliance zuzuordnen. Der sich anschließende eher im positiven Bereich befindliche Kurvenverlauf ist aussagekräftig für die Trägheit der Luftsäule und charakterisiert eher die Inertance.

Die komplexe respiratorische Impedanz wird in der Humanmedizin in der Regel innerhalb des Frequenzbereiches zwischen 5 bis 35 Hz betrachtet, da dieser sich für Menschen als relevant erwiesen hat (Smith *et al.* 2005). Als eine Besonderheit bei der Anwendung des IOS am Kalb stellte sich heraus, das die zur Messung notwendige Atemmaske einen kapazitiven Kurzschluss bildet, der die Messergebnisse der respiratorischen Impedanz methodisch beeinflusst. Infolgedessen werden Resistance und Reactance im Frequenzbereich oberhalb von etwa 10 – 15 Hz verfälscht dargestellt (Reinhold *et al.* 1998b). Zur Interpretation der Atmungsmechanik am Kalb kann daher nur der Frequenzbereich < 15 Hz herangezogen werden.

An verschiedenen Tieren durchgeführte Einzelmessungen mittels IOS erwiesen sich aufgrund der relativ hohen interindividuellen Varianz als wenig aussagekräftig für die Diagnostik von Lungenfunktionsstörungen. Verlaufsuntersuchungen am selben Tier hingegen ermöglichten eine präzise Erfassung der Veränderung atmungsmechanischer Parameter (Kaske *et al*. 1998). Veränderungen der Lungenfunktion bei Kälbern mit enzootischer Bronchopneumonie lassen sich mittels IOS näher charakterisieren (Kaske *et al*. 1998).

Zu den Kriterien für die Beurteilung atmungsmechanischer Veränderungen zählen die Veränderungen in den Absolutwerten von der Resistance (R) und der Reactance (X) sowie

das Verhalten von R und X in Abhängigkeit von der Frequenz (Reinhold *et al*. 1998a, b). Im niederfrequenten Bereich < 15 Hz wurde für Kälber experimentell bestätigt, dass sich Obstruktionen im peripheren Bronchialsystem durch einen Anstieg der Resistance bei ≤ 5 Hz darstellen. Parallel dazu zeigt die Reactance eine deutliche Negativierung (Reinhold *et al.* 1996b). Im Gegensatz dazu werden Obstruktionen der extrathorakalen Atemwege eher durch einen Resistance-Anstieg im gesamten Frequenzbereich zwischen 5 – 15 Hz widergespiegelt, wobei sich die Reactance nicht verändert (Reinhold *et al.* 1998b; Smith *et al.* 2005).
Stand bisher der niederfrequente Bereich zwischen 5 bis maximal 15 Hz als ausreichend validiert zur Verfügung, konnte durch Smith *et al.* (2005) das Rekalkulationsprogramm FAMOS entwickelt und von Jäger (2006) für die gezielte Anwendung am Kalb im Frequenzbereich 1 bis 5 Hz validiert werden. Somit ist es möglich die mit dem Verfahren IOS schwer erfassbaren Frequenzanteile unter 5 Hz durch eine Transformation der gemessenen Werte von Druck und Atemstromstärke mittels eines speziellen Algorithmus zu erschließen um an valide Daten bezüglich der Lungenperipherie zu kommen. Daher sind sämtliche im Ergebnisteil dargestellte Daten der Resistance und der Reactance im Frequenzbereich 1 bis 20 Hz mittels FAMOS rekalkulierte Daten.
Der Forschungsansatz dieser Arbeit besteht darin, ob sich Veränderungen der Lungenfunktion bei Kälbern mit experimenteller Infektion von *M. bovis* mittels Impuls-Oszilloresistometrie-System und FAMOS-Analyse innerhalb des Frequenzbereichs 1 - 20 Hz näher charakterisieren lassen.

3. Eigene Untersuchungen

Über die Lungenfunktionsstörungen, welche durch eine *M. bovis* – Infektion hervorgerufen werden, lagen zu Beginn der Studie keine wissenschaftlichen Erkenntnisse vor. Deshalb beinhaltet diese Dissertationsschrift Erstbeschreibungen von Veränderungen der Lungenfunktion vor und nach einer experimentellen Infizierung von Kälbern mit *M. bovis*, welche impuls-oszillometrisch analysiert wurden. Zur zusätzlichen Beurteilung des respiratorischen Systems wurden intravitale und postmortale Untersuchungen durchgeführt.

3.1 Arbeitshypothesen

Klinische Symptome

Aufgrund des bekannten klinischen Erscheinungsbildes einer respiratorischen Mykoplasmose beim Kalb waren klinische Symptome wie Fieber, erhöhte Atmungsfrequenz, Inappetenz, Husten, Augen- und Nasenausfluss, Otitis, Arthritis und Apathie zu erwarten.

Ventilation

Bei Mykoplasmosen bei Kälbern wäre zu erwarten gewesen, dass die Versuchstiere schneller und flacher atmen. In diesen Fällen wäre die **Atmungsfrequenz (AF)** erhöht bei gleichzeitiger Erniedrigung des **Atemzugvolumens/kg Körpermasse (V_t /kg KM)**.

Atmungsmechanik

Beim Vorliegen von Obstruktionen der Atemwege würde sich die Resistance erhöhen, bei Restriktion die Reactance vermindern.

Gasaustausch-Störungen

Wenn die Funktionen der äußeren Atmung (Ventilation, Diffusion, Perfusion, Distribution) nachhaltig gestört wären, käme es zu Veränderungen der Blutgase im Sinne einer Hypoxämie und ggf. zusätzlich zu Hyperkapnie. Hierbei wäre arterielles Blut am aussagekräftigsten. Da in dieser Studie keine arteriellen Blutproben genommen wurden, wurde geprüft, ob gegebenenfalls Veränderungen des Säuren-Basen-Status oder der Blutgase im venösen Blut detektierbar sind.

Ergänzende hämatologische, biochemische und histologische Befunde

Da sich Infektionen und entzündliche Reaktionen in Blutbildveränderungen widerspiegeln, wurde diese Analyse mit ergänzender Bestimmung des CRP in das Methodenspektrum einbezogen. Auf struktureller Ebene des Lungengewebes wären Veränderungen zu erwarten, die von milden katharrhalischen Pneumonien mit fibrinösem Exsudat bis hin zu schweren eitrigen Pneumonien reichen könnten.

3.2 Tiere und Versuchsanordnung

3.2.1 Tiere

Insgesamt wurden 30 männliche Kälber der Rasse Holstein-Schwarzbunte im Alter von 2-3 Monaten in das Tierversuchsvorhaben einbezogen. Die Tiere stammten aus dem Rinderbestand eines landwirtschaftlichen Produktionsbetriebes in Thüringen. In diesem Bestand gab es keine Hinweise auf das Vorkommen des Erregers *M. bovis*. Vorausgehende Untersuchungen von Kühen und Kälbern dieses Bestandes auf das Vorhandensein von *M. bovis* verliefen ausschließlich mit negativem Ergebnis. Dabei wurden Nasentupfer für die Kultivierung des Erregers entnommen und Blutproben für die serologische Untersuchung auf *M. bovis* – Antikörper asserviert und untersucht. Die in das Versuchsvorhaben einbezogenen Kälber wurden sofort bei Einstallung in das Tierhaus des Friedrich-Loeffler-Institutes, Standort Jena, einem Monitoring unterzogen, welches folgende Untersuchungen umfasste:

- Ermittlung der Körpermasse mittels transportabler elektronischer Waage ISI 20 (Wagner Mess- und Wägetechnik, Altenbeichlingen) mit Display (Sartorius, Göttingen)
- Blutentnahme durch Punktion der Vena jugularis zur Bestimmung von Antikörpern gegen *M. bovis* (an 2 aufeinander folgenden Tagen)
- Nasenschleimhautabstriche durch Nasentupfer zur Antigenbestimmung von *M. bovis, Chlamydia* spp. und *Pasteurella* spp./*Mannheimia haemolytica* (an 3 aufeinander folgenden Tagen)
- Kotausstriche zur mikroskopischen Untersuchung auf Kryptosporidien und Parasiten (an 2 aufeinander folgenden Tagen)
- Kottupfer zur Antigenbestimmung von *Chlamydia* spp. (an 3 aufeinander folgenden Tagen)
- Kottupfer zur Antigenbestimmung von *Salmonella* spp. (an 2 aufeinander folgenden Tagen)

- Bioptat vom Ohrknorpel zum Nachweis von BVD-Virusantigen mittels Immunhistochemie (einmalig).

Es wurden nur klinisch gesunde Tiere mit negativen Ergebnissen der serologischen Untersuchung von Antikörpern gegen *M. bovis* sowie der bakteriologischen Untersuchung auf direkte Erregerpräsenz von *M. bovis* in das Versuchsvorhaben einbezogen. Die Gesamtzahl von 30 Versuchstieren unterteilte sich in: 12 Tiere für den Vorversuch und 18 Tiere für den Hauptversuch.

3.2.1.1 Einteilung der Tiere für den Vorversuch

Die Kälber wurden anhand der Auswertung der Befunde des Einstallungsmonitorings in zwei Laufställe zu je 6 Tieren am Tag 13 *ante infectionem* den Versuchsgruppen I und II zugeordnet. Tabelle 1 [Anhang] stellt die Ergebnisse des Einstallungsmonitorings und die daraufhin erfolgte Randomisierung der einzelnen Tiere in die entsprechende Versuchsgruppe dar.

3.2.1.2 Einteilung der Tiere für den Hauptversuch

Die Randomisierung der Kälber erfolgte am Tag 13 *ante infectionem* in die Versuchsgruppe III mit 12 Tieren (n=12) und in die Kontrollgruppe IV mit 6 Tieren (n=6) anhand der Auswertung der Befunde des Einstallungsmonitorings. Tabelle 2 [Anhang] gibt die Ergebnisse des Einstallungsmonitorings und die Randomisierung der Tiere in die Gruppen III und IV wieder.

3.2.1.3 Haltung und Fütterung der Kontroll- und Versuchstiere

Alle Kälber wurden während des Versuchsvorhabens unter vergleichbaren Haltungs- und Fütterungsbedingungen gehalten. Haltung und die Fütterung der Kälber erfolgten entsprechend der Maßgaben der Verordnung zum Schutz von Kälbern bei der Haltung (Kälberhaltungsverordnung) in der Fassung vom 30. Dezember 1997 (Bundesgesetzblatt Jahrgang 1997 Teil 1 Nr.88). Zu den Mahlzeiten wurden die Kälber mit Halsbändern fixiert. Jedes Tier hatte dabei seinen eigenen Tränkplatz. Die Liegeflächen wurden mit Stroh eingestreut und zweimal täglich gereinigt. Die Fütterung erfolgte dreimal täglich (morgens $6.^{\underline{30}}$ Uhr; mittags $14.^{\underline{00}}$ Uhr und abends $20.^{\underline{00}}$ Uhr). Anfangs erhielten die Tiere je Mahlzeit ca. 2 Liter (1-3 l) Milchaustauschfuttermittel bei ca. 100 g Milchpulver/l Wasser. (Kälbersegen 50 16 - F; basu – Mineralfutter GmbH; Bad Sulza). An Durchfall erkrankte Versuchstiere wurden neben zusätzlicher symptomatischer Behandlung ein fettreduzierter Milchaustauscher (Kälbersegen diät 12 - F; basu – Mineralfutter GmbH; Bad Sulza) und eine Diättränke (Glycostar®, WDT, Garbsen; Sanosorb®, Agraria Pharma, Dresden) oder (Bio-Floracid®,

ALBRECHT) angeboten. Zwischen den Mahlzeiten stand den Tieren Heu sowie Wasser aus Selbsttränken *ad libitum* zur Verfügung. Versuchs- und Kontrolltiere wurden von unterschiedlichem Betreuungspersonal versorgt.

3.2.2 Versuchsanordnung

Das Tierversuchsvorhaben „Infektionsversuch mit *Mycoplasma bovis* beim Rind“ war von der zuständigen Tierschutzkommission genehmigt (Registrierungsnummer: 04-02/03, Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, Abteilung Gesundheitlicher Verbraucherschutz, Veterinärwesen, Pharmazie). Die Tiere der Versuchsgruppen I und II des Vorversuches sowie die Tiere der Versuchsgruppe III des Hauptversuches wurden infiziert. Die Kontrolltiere der Gruppe IV des Hauptversuches inhalierten am Tag der Infizierung aus einer erregerfreien PBS-Lösung produziertes Aerosol. An den Tagen 3, 7 und 10 *post infectionem* (*p.i.*) wurden je 4 Tiere des Vorversuches euthanasiert und der Sektion zugeführt. An den Tagen 3, 7, 10, 14, 21 und 35 *p.i.* wurden je 3 Tiere des Hauptversuches euthanasiert und der Sektion zugeführt. Alle Versuchstiere wurden einmal täglich von einem/einer am Tierversuchsvorhaben beteiligten Tierarzt/Tierärztin klinisch untersucht. Lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungen erfolgten bei allen Tieren sowohl *ante* als auch *post infectionem* mittels Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS). Die Kälber wurden jeweils frühestens eineinhalb Stunden nach der Morgenfütterung und stets in der gleichen Reihenfolge untersucht. Es wurden Verlaufsuntersuchungen durchgeführt, bei denen Nasentupfer für bakteriologische Untersuchungen auf *M. bovis* genommen wurden. Der Vorversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 25 Tagen im Juni 2004, der Hauptversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 49 Tagen von August bis September 2004. Aus Tabelle 3 [Anhang] sind die Zeitpunkte der Nasentupferentnahme, der venösen Blutentnahme, der Anwendung der Methode IOS (einschließlich der FAMOS - Berechnung) zu entnehmen sowie die Tage, an denen Sektionen stattfanden.

3.3 Material und Methoden

3.3.1 Experimentelle Infizierung

3.3.1.1 Charakterisierung der Infektionsstämme

Bei dem *M. bovis* -Stamm **981/84** handelte es sich um ein Feldisolat aus der Lunge eines an Pneumonie erkrankten Kalbes aus der ehemaligen DDR von 1984.

Der *M. bovis* -Stamm **Bx 89/97** wurde 1997 im Central Veterinary Research Laboratory in Dublin/Irland aus einer Milchprobe einer an Mastitis erkrankten Milchkuh isoliert.

3.3.1.2 Herstellung der Infektionskultur

Die Infektionskulturen der *M. bovis* - Stämme wurden durch die Arbeitsgruppe „Mykoplasmen“ (FLI, Standort Jena) hergestellt. Der *M. bovis* -Stamm **981/84** wurde bereits in einem anderen Versuch mit anderer Zielstellung im Jahr 1994 verwendet. Da damals die aerogene Applikation einer Dosis von $1x10^8$ Kolonien - bildenden Einheiten (KbE) /ml je Tier zu geringgradigen pneumonischen Veränderungen führte (unveröffentlichte Mitteilung), wurde für den jetzigen Versuch die Dosis von $1x10^9$ KbE/ml pro Tier angestrebt. In Vorbereitung auf die experimentelle Infizierung wurden die Infektionsstämme in Selektivbouillon vermehrt (Laborarbeitsanweisung 416-01), in PBS (phosphate-buffered saline, Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, pH-Wert = 7,2) gewaschen und anschließend für ihre Resuspendierung und für die Infizierung der Kontrolltiere zur Verfügung gestellt. Die Rezeptur für den PBS-Puffer lautet: NaCl 8g; Na_2HPO_4 x 12 H_2O 2,9g; KH_2PO_4 0,2g; KCl 0,2g; Aqua dest. ad 1000 ml.

3.3.1.3 Erzeugung des Aerosols

Unmittelbar vor Infizierung eines Kalbes wurde die Infektionskultur *M. bovis* in PBS in einen Düsenvernebler verbracht (Pari-Provocation Test II; Dr. Beckmann GmbH, Moosdorfstr. 1, D-82229 Seefeld). Die Ausgangskultur betrug $4x10^8$ – $1x10^9$ KbE/ml. Innerhalb von 2 Minuten wurden bei einem Flow von 5,0 l/min 10 l Aerosol produziert und in einem angeschlossenen Aerosolbeutel gesammelt (Pari-Provocation Test II – Aerosolbeutel). Da laut Herstellerangaben das entstandene Aerosol zu 98 % einen Tröpfchendurchmesser < 5 µm und zu 45 % einen Durchmesser von < 2 µm besitzt, war es alveolengängig.

3.3.1.4 Durchführung der experimentellen Infizierung

Die Applikation des Infektionsstammes erfolgte am stehenden Tier durch Inhalation des Aerosols. Im Vorversuch und im Hauptversuch wurde mit 2 Pari-Geräten parallel gearbeitet. Für die Kontrolltiere stand im Hauptversuch zusätzlich ein 3. Pari-Gerät zur Verfügung. Die allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen wurden eingehalten. Für jedes Tier wurden eine individuelle Atemmaske (Narkosemaske groß, Plexiglas, Heiland, Hamburg), ein frischer Aerosolbeutel und ein Exspirationsfilter (Pall Pro-Tec Filter, Pall Medical GmbH, Dreieich) verwendet. Aus Tabelle 4 [Anhang] geht das Infizierungsschema für den Vor- und den Hauptversuch hervor.

Im **Vorversuch** wurden die Kälber der Gruppe I mit dem *M. bovis* -Stamm 981/84 aerogen infiziert, die Kälber der Gruppe II mit dem *M. bovis* -Stamm Bx 89/97. Im Vorversuch wurden aus ca. 9 ml Infektionskultur *M. bovis* in PBS 200 Liter Aerosol produziert. Die Dauer der Inhalation betrug ca. 1 Stunde pro Tier. Die Infizierung der Gruppen I und II mit den zwei unterschiedlichen Stämmen fand zeitlich getrennt mit Zwischendesinfektion statt. Im **Hauptversuch** wurden die Tiere der Gruppe III mit dem *M. bovis* -Stamm Bx 89/97 aerogen infiziert. Die Kontrolltiere (Gruppe IV) inhalierten Aerosol aus erregerfreiem PBS. Im Hauptversuch wurden aus ca. 11-12,5 ml Infektionskultur *M. bovis* in PBS 300 Liter Aerosol produziert. Die Dauer der Inhalation betrug ca. 90 Minuten pro Tier. Die Keimzahl der nicht vernebelten Flüssigkultur im Einfüllbecher des Gerätes am Ende jeder Infizierung betrug $2{,}5 \times 10^6$ bis 1×10^8 KbE/ml. Somit fand im Vernebler durch mechanische Scherkräfte eine Reduktion um 1-2 log-Stufen/ml statt. Zusätzlich wurden jedem Kalb der Gruppe III im Anschluss an jede aerogene Infizierung beidseits je 5 ml Infektionskultur intranasal appliziert. Hierzu wurde eine Dralldüse (ehemaliges Bezirksinstitut für Veterinärwesen, Kälbergesundheitsdienst, in Stendal; Wirtschaftspatent November 1971) verwendet. Die Infizierung der Gruppe III und die inhalative Applikation von PBS an die Kontrolltiere der Gruppe IV fanden in räumlich und lüftungstechnisch getrennten Bereichen des Tierhauses statt.

3.3.2 *In vivo* erfasste Parameter

3.3.2.1 Erfassung der klinischen Daten

Die Ermittlung der klinischen Daten erfolgte zweimal täglich. Dabei wurde darauf geachtet, die klinischen Untersuchungen stets zur gleichen Tageszeit und frühestens 30 Minuten nach der Tränkeaufnahme durchzuführen, um mögliche Einflüsse wie zirkadiane Rhythmen oder Aufregung zu minimieren. Die anerkannten Richtlinien nach Rosenberger (1990) galten hierbei für die allgemeine und spezielle Untersuchung des respiratorischen Systems. Tabelle 6 [Anhang] veranschaulicht die Befunddokumentation in einer modifizierten Form des Punktesystems von Behrmann (1995). Die Befunde wurden 7 Komplexen zugeordnet. Die Befunde am respiratorischen System sowie die Sekretion an Auge und Nase als auch die Rektaltemperatur wurden in den Komplexen I - IV zusammengefasst. Informationen über das Allgemeinbefinden wurden in Komplex V dokumentiert. Die Komplexe VI und VII beinhalteten Befunde über mögliche Erkrankungen anderer Organsysteme des Tieres. Jeder Befund wurde durch eine vorgegebene Bewertungstabelle in einen Scorewert übertragen. Der physiologische Befund wurde stets mit „0“ benotet. In Abhängigkeit vom Schweregrad

wurden für krankhafte Abweichungen vom physiologischen Wert Noten bis zum Wert „4“ erteilt.

3.3.2.2 Methode zur Analyse der Atmungsmechanik mittels Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS)

Verwendete Geräteanordnung und Software

Die Kenngrößen von Ventilation und Atmungsmechanik wurden mittels des Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) „MasterScreen IOS“ des Herstellers VIASYS Healthcare, Höchberg gemessen. Die Daten wurden durch die Software Master Lab® (Version 4.53.2.0) des Geräteherstellers auf einen Personal Computer (Dell™, Langen) übertragen, welcher das Betriebssystem „Windows 98®“ (Microsoft®) nutzte. Jeder durch die IOS-Methode gemessene IOS-Originalfile wurde mittels des PC - Programms FAMOS rekalkuliert (Erstbeschreibung und Validierung bei Jäger 2006). Die Abkürzung **FAMOS** setzt sich zusammen aus den Wörtern **F**ast **A**nalysis and **M**onitoring **O**f **S**ignals. Die Übernahme der rekalkulierten Daten der komplexen respiratorischen Impedanz erfolgte in das Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL® (Version 97, Microsoft®).

Messprinzip IOS

Das Messsignal des IOS ist ein elektrischer Rechteck-Impuls, der durch eine Lautsprechermembran in einen Druckimpuls umgewandelt wird und Frequenzanteile von 0 bis 100 Hz enthält. Diese Impulse werden der Spontanatmung des Tieres aufgeprägt. Die Antwort des respiratorischen Systems wird in Form von Druck und Atemstromstärke registriert. Jedem einzelnen Impuls folgt prinzipiell eine separate Analyse nach Fourier. Die Ergebnisse aller Impulse werden gemittelt, um den Einfluss unterschiedlicher Drücke, Strömungsverhältnisse und Luftvolumina, welche während der Inspiration und während der Exspiration innerhalb der Atemwege vorherrschen, auszugleichen. Die Validierung der IOS-Methode an klinisch gesunden Kälbern wurde in früheren Untersuchungen durchgeführt (Reinhold *et al*. 1996a). Das in dieser Studie angewandte Verfahren der IOS-Messung, die verwendete Atemmaske sowie der Geräteaufbau wurden von Reinhold *et al*. (1996a; 1998a, b) beschrieben.

Methodische Durchführung

Der Messplatz befand sich in einem separaten Untersuchungsraum des Tierhauses. An jedem Messtag wurde das Messsystem mindestens 30 Minuten vor dem Messbeginn eingeschaltet, um die erforderliche Betriebstemperatur des IOS-Systems von 37 °C zu gewährleisten. Anschließend erfolgte die Eichung des Messsystems hinsichtlich der im Messraum herrschenden aktuellen Umgebungsbedingungen (Lufttemperatur, Luftdruck, relative Luftfeuchte). Vor jedem Messzeitpunkt wurde das IOS-Gerät durch eine Handeichpumpe (VIASYS™ Healthcare, Höchberg) geeicht, indem ein definiertes Luftvolumen von zwei Litern in inspiratorischer und exspiratorischer Richtung durch die Messköpfe gepumpt wurde. Die Qualitätskontrolle des Messsystems „MasterScreen IOS“ erfolgte durch Messung eines Referenzwiderstandes (Siebwiderstand) mit einer bekannten Resistance (0,2 kPa l^{-1} s) und Reactance (0,0 kPa l^{-1} s). Nach Aufruf des Messprogramms „Impuls-Oszillometrie“ fand automatisch der Nullpunktabgleich des Pneumotachographen statt. Der Messzeitraum pro Messung erstreckte sich beim Einzeltier auf 60 Sekunden. Innerhalb dieser Messzeit wurden 3 Impulse pro Sekunde appliziert. Somit wurden der Spontanatmung des Versuchstieres insgesamt 180 Impulse innerhalb der 60 Sekunden Messzeit aufgeprägt, wobei der zeitliche Abstand zwischen zwei Impulsen 330 ms betrug. Die Auswertung der Antwortreaktion des respiratorischen Systems auf jeden Impuls erfolgte mit 32 Stützstellen (Abtastpunkten). Da das zeitliche Intervall zwischen zwei Stützstellen 5 ms beträgt, ergibt sich eine Auswertezeit von 160 ms pro Impuls. Pro Messzeitpunkt und Tier wurden 3 repräsentative Messungen in die spätere Auswertung übernommen. Die Ausschlusskriterien für die Auswahl der nicht akzeptierten Messungen waren jegliches Husten, Schlucken, Abwehrbewegungen und Schnarchen des Tieres oder vorzeitiger Abbruch der Messung. Die Messungen wurden bei Spontanatmung vorgenommen. Die Tiere wurden dabei mittels Halsband nur leicht fixiert und die Kopfhaltung (im Winkel von maximal 45° zur Nackenlinie) war standardisiert. Es fand für jedes Tier vor dem Versuchsbeginn zweimal im Abstand von einer Woche ein Training an dem Lungenfunktionsgerät statt. Dies diente der Gewöhnung an das Messgerät und an die Manipulationen wie leichtes Fixieren durch den betreuenden Tierpfleger oder das Aufsetzen der Atemmaske. Der Messplatz ist in Abb. 1 dargestellt.

Abb. 1: Durchführung einer lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchung mittels IOS an einem Kalb (Foto: dpa/FLI)

In die Auswertung wurden für die Gruppen I und II vier Messzeitpunkte (-3 d *a.i.*, +2 d, +4 d und +8 d *p.i.*) einbezogen, für die Gruppen III und IV wurden acht Messzeitpunkte (-3 d *a.i.*, +2 d, +4 d, +8 d, +10 d, +14 d, +17 d und +21 d *p.i.*) einbezogen. Dies ergab einen Stichprobenumfang von 396 IOS-Messungen, aufgeteilt auf 108 Messungen für den Vorversuch (Gr. I und II) und 288 Messungen für den Hauptversuch (Gr. III und IV). Tabelle 3 [Anhang] veranschaulicht die einzelnen Messzeitpunkte für die angewendete Methode IOS und die nachgeschaltete Anwendung des FAMOS - Programms. Folgende Parameter wurden als Mittelwerte über die 3 Einzelmessungen je Zeitpunkt erfasst:

- Atmungsfrequenz (AF) [min^{-1}]
- Atemzugvolumen (V_t = tidal volume) [l]
- spektrale respiratorische Resistance (R) bei 1 - 10, 12, 15, 20 Hz [kPa l^{-1} s]
- spektrale respiratorische Reactance (X) bei 1 - 10, 12, 15, 20 Hz [kPa l^{-1} s]
- Kohärenz (Co) bei 1 - 10, 12, 15, 20 Hz.

Auf der Basis eines in die IOS – Software implementierten Lungenmodells erfolgte die Ableitung nachstehender Modellparameter (als Mittelwerte über die 3 Einzelmessungen je Zeitpunkt):

- zentrale Resistance (R_z) [kPa l^{-1} s]
- periphere Resistance (R_p) [kPa l^{-1} s]

Zur Beschreibung der Frequenzabhängigkeit der spektralen Resistance wurden rechnerisch aus den IOS-Originaldaten die Differenzwerte zwischen R_{5Hz} minus R_{10Hz} ermittelt.

Weiterhin wurde das Atemminutenvolumen ($V_{min} = V_t\ f_R$) berechnet.
Da die Kälber während des Versuches an Körpermasse (KM) zunahmen und die Volumina der Ventilation (V_t und V_{min}) Körpermasse-abhängige Größen sind, erfolgte die Berechnung von V_t/kg KM und V_{min}/kg KM.

Außerdem wurde berechnet:

- die zentrale Resistance je Kilogramm Körpermasse (R_z/kg KM) [Pa/l/s/kg]
- die periphere Resistance je Kilogramm Körpermasse (R_p/kg KM) [Pa/l/s/kg],

um eventuelle Abhängigkeiten der Messwerte von der Entwicklung der Körpermasse der Kälber aus der Auswertung zu eliminieren.

3.3.2.3 Gewinnung von Probenmaterial *in vivo*

Entnahme der Kottupfer und Kotausstriche

Die Kottupfer (KT) und die Kotausstriche (KA) wurden im Rahmen des Einstallungsmonitorings entnommen. Die Ergebnisse sind in Tabellen 1 und 2 [Anhang] für die Gruppen I bis IV dargestellt. Ziel war es, den Gesundheitsstatus der Tiere zum Zeitpunkt der Einstallung vor Versuchsbeginn zu ermitteln. Kottupfer wurden bei allen Tieren zur Antigenbestimmung auf *Chlamydia* spp. an 3 aufeinander folgenden Tagen und zur Antigenbestimmung auf *Salmonella* spp. an 2 aufeinander folgenden Tagen entnommen. Die Kottupferprobennahme wurde morgens vor dem Tränken mit einem sterilen Wattetupfer durchgeführt. Der Kotausstrich zur Antigenbestimmung auf Kryptosporidien und sonstige Darmparasiten wurde an 2 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Der Kotausstrich wurde auf einem Objektträger aufgebracht. Die Untersuchung der entnommenen Kottupferproben bzw. der gewonnenen Kotausstriche erfolgte in den jeweiligen Laboratorien des Friedrich-Loeffler-Institutes Jena (siehe Abschnitt 3.3.2.6).

Entnahme von Nasentupfern

Im Rahmen des Einstallungsmonitorings wurden Nasenschleimhautabstriche mittels Nasentupfer (NT) zur Antigenbestimmung von *M. bovis, Chlamydia* spp. und *Pasteurella* spp./*Mannheimia haemolytica* an 3 aufeinander folgenden Tagen entnommen. Die Zeitpunkte der Probennahme werden in den Tabellen 1 und 2 [Anhang] für die Gruppen I bis IV dargestellt. Während der Versuchszeiträume wurden Nasentupfer entsprechend der durch Tabelle 3 [Anhang] dargestellten Versuchszeitpunkte entnommen. Die Entnahme der

Proben erfolgte morgens nüchtern, nachdem die Tiere an ihrem Tränkplatz fixiert wurden. Mit sterilen trockenen Wattetupfern (Heiland, Hamburg) wurde in die Nasenöffnung eingegangen und Nasensekret gewonnen. Im Anschluss wurden die Tupfer in sterile und verschließbare Reagenzröhrchen (Heiland, Hamburg) verbracht. Es wurden pro Tier und Entnahmezeitpunkt drei Nasentupfer entnommen, da eine bakterielle Untersuchung auf *M. bovis, Chlamydia* spp. und *Pasteurella* spp./*Mannheimia haemolytica* erfolgte. Die Untersuchungen wurden in den zuständigen Laboratorien des Friedrich-Loeffler-Institutes Jena durchgeführt.

Entnahme von Ohrbioptaten

Mit Hilfe einer Kerbzange wurde ein ca. 0,5 x 0,5 cm großes Gewebsstück vom Rand der Ohrmuschel ausgestanzt und auf Anwesenheit von BVD-Antigen untersucht.

Gewinnung von venösen Blutproben während des Versuchszeitraumes

Voraussetzung für die Entnahme venösen Blutes am Kalb war die Nüchternheit des Tieres vor der Morgentränke. Die Zeitpunkte der venösen Blutentnahme sind in Tabelle 3 [Anhang] aufgelistet. Tabelle 5 [Anhang] gibt eine Übersicht über die Art der Blutprobengefäße, das Analysegerät und die Parameter der Blutanalyse. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes erfolgte die Gewinnung des venösen Blutes durch Punktion der *Vena jugularis*. Dazu wurde an den Halsseiten der Tiere ein etwa 8 cm langer Streifen Haut im Bereich der Punktionsstellen beider Drosselvenen rasiert. Vor der Punktion wurde dieser Bereich desinfiziert. Nach dem Anlegen eines Staustrickes erfolgte die Punktion der Vene mit einer Kanüle (STRAUSS®, 1,20 x 43). Zuerst wurden zwei Blutgasspritzen mit Heparinzusatz gefüllt (PICO 50®, Radiometer, 2 ml, 80 i.U. elektrolyt-kompensiertes Trockenheparin), mittels Plastikkappe verschlossen und vorsichtig geschwenkt. Dann wurde ein EDTA-Röhrchen (SARSTEDT®, Nümbrecht, 2 ml, rot, 1,6 mg EDTA/ml Blut) sowie ein Lithium-Heparin-Röhrchen (SARSTEDT®, Nümbrecht, 4 ml, orange) gefüllt. Im Anschluss daran wurden 2 Monovetten (SARSTEDT®, S-Monovette®, Nümbrecht, 9 ml, weiß) zur Serumgewinnung mit 2 x 9 ml Vollblut gefüllt und leicht geschwenkt. Nach Lösen des Staustrickes erfolgte die Entfernung der Kanüle und Kompression der Punktionsstelle.

3.3.2.4 Bearbeitung der gewonnenen Blutproben und analytische Methoden

Im Vollblut wurde eine Leukozytenzählung in Zählkammern vorgenommen. Die in Serummonovetten gewonnenen Blutproben wurden mittels Zentrifuge (Heraeus Labofuge 400R®, Kendro Laboratory Products, Hanau) bei 3118 g max. 15 Minuten bei 15 °C zentrifugiert. Aliquots von mindestens 0,5 ml Serum wurden anschließend mittels Pipetten (Research R®-Pipetten, EPPENDORF, Hamburg) und Pipettenspitzen von SARSTEDT

(Nümbrecht) sowie von Carl Roth (Karlsruhe) in die erforderliche Anzahl von Eppendorfgefäßen pipettiert. Dazu wurden 1500µl Pipetten (Safe-Lock® Reaktionsgefäße EPPENDORF, weiß, Hamburg) oder Biosphere® Micro Tubes (SARSTEDT, Nümbrecht) verwendet. Frischserum wurde unmittelbar am Tag der Entnahme weiterverarbeitet. Zur Konservierung wurden die mit Serum beschickten und beschrifteten Eppendorfgefäße sofort in Styroporbehälter verpackt und bei –20 °C eingefroren. Nach Abschluss des Versuches wurden die Serumproben zusammengestellt und an die entsprechenden Laboratorien verschickt bzw. übergeben. Dieses wurde bei Versendung in mit Kühlakkus gefüllten Styroporkisten per Kurier durchgeführt. Tabelle 7 [Anhang] zeigt die Verteilung der Blutproben bzw. der Eppendorfgefäße an die entsprechenden Laboratorien. Das durch 2 ml Blutgasspritzen aus der *Vena jugularis* gewonnene luftblasenfreie venöse Blut wurde unmittelbar nach Entnahme oder nach Lagerung von maximal 30 Minuten im Kühlschrank (4°C) nachfolgender Analytik unterzogen.

Blutgasanalyse, Hämoximetrie, Säuren-Basen-Haushalt, Sauerstoffstatus, Metabolite, Blutbild und Elektrolyte

Zur Analyse der Blutgaspartialdrücke, der Hämoximetrie, des Säuren-Basen-Haushaltes, des Sauerstoffstatus, der Metabolite, des Blutbildes und der Elektrolyte wurde das Blut aus den Blutgasspritzen im Blutgasautomaten ABL 605® (Radiometer®; Copenhagen) und im OSM 3® (Radiometer®; Copenhagen) gemessen. Die im ABL 605 voreingestellte Analysetemperatur betrug 37 °C. Eine Korrektur der Ergebnisse auf die vor jeder Blutgewinnung gemessene aktuelle Körpertemperatur des Tieres erfolgte automatisch durch die im Messgerät implementierte Software.

In das ABL 605 einzugebende Daten waren:

- die Tiernummer,
- der Zeitpunkt in Tagen bzw. in Stunden vor oder nach der Infektion,
- der Probentyp (venös, arteriell, Mischblut),
- die aktuelle Rektaltemperatur.

Die Hämoximetriedaten wurden mit dem Gerät OSM 3 im Tierblutmodus „Rind“ ermittelt.

In Kombination beider Geräte wurden folgende Parameter bestimmt und auf Körpertemperatur korrigiert:

- der pH-Wert sowie die Blutgaswerte
- venöser Kohlendioxidpartialdruck (p_vCO_2),
- venöser Sauerstoffpartialdruck (p_vO_2).

Die Parameter des Säuren-Basen-Status ergaben sich rechnerisch:

- Standard-Bikarbonat-Konzentration (HCO_3^-c),
- standardisierte Bikarbonat-Konzentration (SBCc),
- Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im Plasma ($tCO_2(P)c$),
- Konzentrationen des aktuellen Basenüberschusses (ABEc),
- Konzentrationen des standardisierten Basenüberschusses (SBEc),
- Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im venösen Blut ($tCO_2(B)c$).

Es wurden weiterhin die Parameter des Sauerstoffstatus untersucht:

- Gesamt-Sauerstoff-Konzentration (tO_2c),
- Sauerstoff-Kapazität (O_2CAP),
- Sauerstoffpartialdruck im venösen Blut bei Halbsättigung bei Patienten-Temperatur (p50(act),T).

Die Parameter des Blutbildes waren:

- Hämatokritwert (Hct),
- Leukozytenzahl (WBC).

Die Parameter der Hämoximetrie wurden bestimmt:

- Gesamt-Hämoglobinkonzentration (tHbc),
- Konzentrationen der oxigenierten Hämoglobin-Fraktion (O_2Hbc),
- Konzentrationen der Carboxyhämoglobin-Fraktion (COHbc),
- Konzentrationen der Methämoglobin-Fraktion (MetHbc),
- Konzentrationen der desoxigenierten (reduzierten) Hämoglobin-Fraktion (RHbc) aus der Gesamt-Hämoglobinkonzentration im venösen Blut.

Weiterhin wurden die Konzentrationen der Elektrolyte im venösen Blutplasma analysiert:

- Natriumkonzentration (cNa^+),
- Kaliumkonzentration (cK^+),
- Calciumkonzentration (cCa^{2+}),
- Chloridkonzentration (cCl^{2-}).

Zusätzlich wurden die Metabolite gemessen:

- Glukosekonzentration (cGlukose),
- Laktatkonzentration (cLaktat).

Des Weiteren wurden am Institut für Bakteriologie und Mykologie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Universität Leipzig folgende Akute-Phase-Proteine untersucht:

- Konzentration C-reaktives Protein (cCRP),
- Konzentration Laktoferrin.

Zusätzlich wurden für die Gruppen III und IV mittels der Durchflusszytometrie die Leukozyten und deren prozentuale Aufteilung in Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten nach Laborarbeitsanweisung 423_66 am FLI Standort Jena unter der AG Immunologie durchgeführt.

3.3.2.5 Sektion der Tiere, Erfassung und Auswertung pathologisch anatomischer Befunde

Sektionszeitpunkte

Während des Vorversuches wurden insgesamt 4 Versuchstiere (je 2 Tiere aus der Gruppe I und II) am 3., 7. und 10. Tag nach der Infizierung der Sektion zugeführt. Im Hauptversuch wurden 3 Versuchstiere (2 Tiere aus der Gruppe III und 1 Tier aus der Kontrollgruppe IV) am 3., 7., 10., 14., 21. und 35. Tag nach der Infizierung euthanasiert. Tabelle 3 [Anhang] gibt die einzelnen Sektionszeitpunkte wider.

Euthanasie

Jedes Tier wurde durch intravenöse Applikation von 20 ml des Narkotikums Trapanal® (2,5%) in die *Vena jugularis* [Dosis 1,5 g/100 kg; Wirkstoff: Thiopental; ALTANA® Pharma Deutschland GmbH, Konstanz] narkotisiert. Nach Eintritt von tiefer Bewusstlosigkeit und Atemstillstand wurde die Trachea frei präpariert und am Übergang zum Larynx mit 2 Arterienklemmen verschlossen, um ein Eindringen von Blut in die Atemwege zu verhindern. Nun erfolgte unverzüglich nach Schnitt durch beide Drosselvenen die Tötung des Tieres durch Blutentzug.

Untersuchung des Tierkörpers

Bei jedem Tier wurde mittels paramedianem Längsschnitt der Bauchraum eröffnet und die Bauchhöhlenorgane makroskopisch beurteilt. Unter Verwendung einer Rippenschere wurde der Thorax eröffnet.

Untersuchung und Dokumentation der pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Organen der äußeren Atmung

Nach der Exenteration der gesamten Lunge einschließlich Trachea und Herz erfolgte eine makroskopische Beurteilung des respiratorischen Systems. Veränderungen wurden bei jedem Tier in ein Stempel-Schema auf Millimeterpapier eingetragen. Vereinzelt erfolgte eine Fotodokumentation der Lunge. Die Trachea wurde kurz oberhalb der Aufzweigung in die Hauptbronchien abgesetzt. Die Hauptbronchien wurden eröffnet, beurteilt und auf eventuell enthaltenes Sekret untersucht. Die Mediastinal-Lymphknoten wurden frei präpariert und asserviert.

Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) und weitere Bearbeitung der BAL-Flüssigkeit (BALF)

Bei jedem Tier wurde nach Eröffnung der Hauptbronchien eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt. Gespült wurde mit insgesamt 180 ml Zellpuffer bei einem pH-Wert von 7,4.

An drei Stellen des Lungenparenchyms (linker und rechter Basislappen und rechter Mittellappen) wurden mittels eines so tief wie möglich eingeführten Katheters je 3x20 ml Zellpuffer eingebracht und sofort wieder aspiriert. Die dadurch gewonnene bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) wurde gepoolt gesammelt in ein Plastikröhrchen (Nunc, 50 ml, Wiesbaden) und auf Eis gestellt. Das Röhrchen wurde mittels Kühlzentrifuge (20 min, 5 °C, 3939 g) zentrifugiert. Aus der portionierten und eingefrorenen BALF wurde der Antikörpertiter gegen *Mycoplasma* spp. bestimmt. Das BALF-Sediment diente der Re-Isolierung des Erregers *M. bovis*.

Probenentnahme zur pathologisch-histologischen und bakteriologischen Untersuchung

Bei jedem Tier erfolgte eine Probenentnahme von Lungengewebe für die bakteriologische Untersuchung (BU) zwecks direkten Erregernachweises auf *Mycoplasma* spp., *Pasteurella* spp./*Mannheimia haemolytica* und *Chlamydia* spp.. Eine Aufteilung der Proben bei der Sektion veranschaulicht Tabelle 8 [Anhang]. Mit in Alkohol desinfizierten und durch einen Bunsenbrenner kurzzeitig erhitzten Scheren und Pinzetten wurden aus jedem Lungenlappen zwei repräsentative Gewebeproben entnommen, des Weiteren aus proximaler, medialer und distaler Trachea, Milz, Tonsilla palatina, Mediastinal- und Popliteallymphknoten. Die Proben wurden für die bakteriologische Untersuchung bzw. PCR einzeln in sterile und beschriftete Petrischalen (SARSTEDT, Nümbrecht) und Safe-Lock-Reaktionsgefäße (1,5 ml, EPPENDORF, Hamburg) verbracht und in den entsprechenden Laboratorien weiter bearbeitet und untersucht. Für die pathologisch-histologischen Untersuchungen wurden die Proben jeweils fixiert in neutral gepuffertem Formalin für die Paraffineinbettung sowie in Glutaraldehyd-(2,5%) oder in Carnoy-Flüssigkeiten oder schockgefroren für weiterführende morphologische Untersuchungen asserviert, welche nicht Bestandteil dieser Arbeit sind.

3.3.2.6 Begleitende mikrobiologische und serologische Untersuchungen

Die Untersuchungen der gewonnenen Tupferproben sowie der Blut- und Gewebeproben erfolgten in den zuständigen Laboratorien des Friedrich-Loeffler-Institutes/Standort Jena nach den laboreigenen Methoden. Die in Tabelle 9 (Anhang) durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich des indirekten Erregernachweises pneumopathogener Viren geschah nach Laborarbeitsanweisung 415_06 für jedes Tier der Gruppen I bis IV zum Tag der Einstallung im Rahmen des Einstallungsmonitorings, zum Tag der Infizierung und zum Tag der Sektion. Zum Nachweis der Antikörper gegen Bovines Virusdiarrhoe Virus (BVDV), Bovines Herpesvirus1 (BHV1), Bovines Respiratorisches Syncytialvirus (BRSV), Parainfluenza-virus 3 (PIV-3) und Adenovirus 3 wurde der Respiratorische Penta-ELISA-Kit® der Firma Bio-X-Diagnostics (5580 Jemelle, Belgien) angewendet. Eine Zusammenfassung der zu

untersuchenden Parameter in den entsprechenden Laboratorien unter der jeweiligen Laborarbeitsanweisung (LA) ist in Tabellen 10 und 11 dargestellt. Die Methode zum indirekten Nachweis von Antikörpern gegen *M. bovis* wurde mittels des ELISA „Mycoplasma bovis“ der Firma MAST Diagnostica (Reinfeld, Deutschland) durchgeführt.

3.4 Angewandte mathematisch - statistische Verfahren

Die mathematisch-statistischen Verfahren erfolgten unter Nutzung kommerziell verfügbarer Software. Dies war EXCEL 97® (Microsoft®, Seattle, USA) sowie das Statistikprogramm STATGRAPHICS Plus® for Windows 4.0 (Statistical Graphics Corp., USA). Zur Darstellung ausgewählter Ergebnisse in Form von Box and Whisker Plots (Box-Plots) wurde das Statistikprogramm SPSS 12.0® (SPSS Inc., Chicago, Illinois) genutzt. Diese Plots repräsentieren Mittelwerte, 25% und 75% Percentile (Box), Reichweite sowie Ausreißerwerte in Form von „o“ (1,5 - 3facher Interquartilsabstand) und Extremwerte in Form von „+“ (>3facher Interquartilsabstand). Es wurden folgende statistische Verfahren angewendet:

Two-Sample Comparison Analysis

Verglichen wurden Unterschiede zwischen zwei Gruppen zu einem Zeitpunkt. Die Merkmale waren unabhängig voneinander. Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurden die „standardized skewness“ (standardisierte Schiefe) und die „standardized kurtosis“ (standardisierte Kurtosis) berechnet. Befanden sich diese Werte innerhalb der Grenzen von -2 bis +2, wurde Normalverteilung angenommen (STATGRAPHICS Plus® for Windows 4.0). Bei dem Vergleich zweier Tiergruppen wurde bei normalverteilten Stichproben der t-Test (Mittelwertvergleich), hingegen bei nicht-normalverteilten Stichproben der Test nach Mann und Whitney (W-Test) angewendet. Dieser vergleicht Medianwerte bei nicht-normalverteilten unabhängigen Stichproben.

Multifactor Analysis of Variance (ANOVA)

Durch die multifaktorielle Varianzanalyse (Multifaktorielle ANOVA, mehrfacher Bereichstest) wurden Unterschiede mehrerer unabhängiger Stichproben innerhalb jeder Tiergruppe verglichen. Wurden mittels multifaktorieller ANOVA signifikante Unterschiede detektiert, so wurde als Anschlußtest der „Fishers least significant difference procedere“ (LSD) gewählt, um einzelne Zeitpunkte miteinander zu vergleichen.

Zur Wertung aller Testergebnisse ist die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) angegeben. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0{,}05$ wurden als statistisch signifikant eingestuft. Bei der Darstellung der Ergebnisse ist das jeweils angewandte statistische Verfahren in den Tabellen und Abbildungen angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Vorversuch

Die Ergebnisse des Vorversuches beziehen sich auf die Gruppe I (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84) und auf die Gruppe II (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97) mit jeweils 6 Versuchstieren.

4.1.1 Klinische Befunde

4.1.1.1 Klinischer Gesamtscore

Abbildung 2 zeigt die klinischen Gesamtscores der Gruppen I und II im Zeitintervall -4 d *a.i.* bis 10 d *post infectionem*. Der klinische Gesamtscore zeigte im Vorversuch weder zwischen den Gruppen I und II noch innerhalb der Gruppen I und II signifikante Unterschiede gegenüber der Zeitperiode vor der Infizierung. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass alle unter 4.1.1.1, 4.1.1.2 und 4.1.1.3 dargestellten Ergebnisse der Zeitperiode 8-10 d *p.i.* aufgrund des zu geringen Stichprobenumfanges von 2 Tieren pro Gruppe nicht in die statistische Auswertung einbezogen wurde.

4.1.1.2 Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K)

Im Rahmen der klinischen Untersuchung im Tierraum wurden Atmungsfrequenzen (AF_K) erhoben, welche für die Gruppen I und II für den gesamten Versuchszeitraum in Abbildung 3 dargestellt sind. Im Vorversuch bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Innerhalb beider Gruppen waren *post infectionem* signifikante Anstiege gegenüber der Situation *ante infectionem* festzustellen.

4.1.1.3 Rektaltemperatur

Die Werte der Rektaltemperatur der Gruppen I und II ist in Abbildung 4 dargestellt. Sie zeigten im Vorversuch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch innerhalb der Gruppen war kein signifikanter Unterschied der Zeitperioden *p.i.* zur Zeitperiode *a.i.* festzustellen.

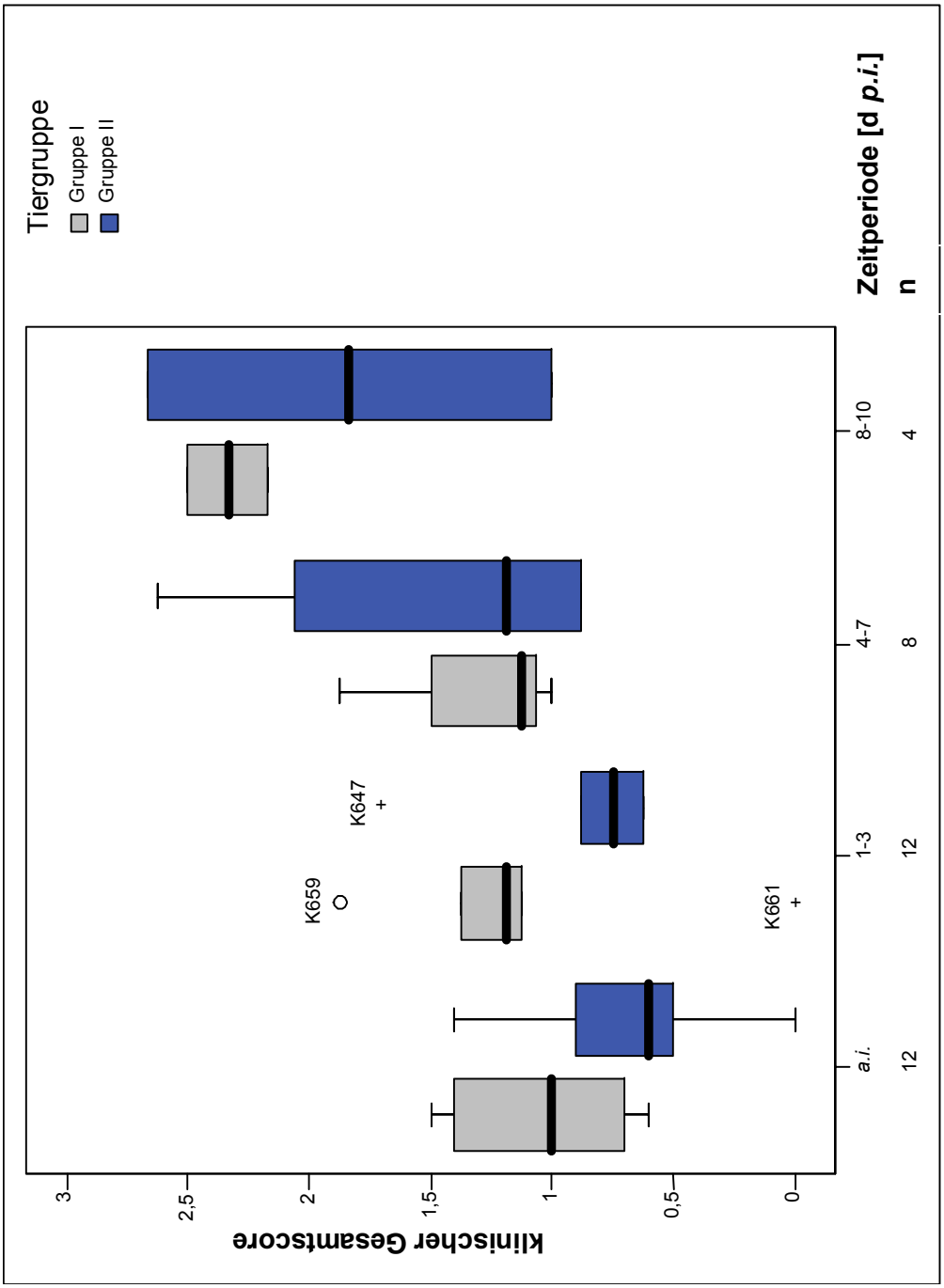


Abb. 2: Klinischer Gesamtscore der Gruppen I und II [Box-Plot-Darstellung]
Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*
n = Stichprobenumfang; o = Ausreißerwerte mit Kälbernummer; + = Extremwerte mit Kälbernummer;
a.i. = -4 d *a.i.* bis -1 h *a.i.*; 1-3 = +1 h *p.i.* bis +1 d *p.i.*; 4-7 = +2 d *p.i.* bis +7 d *p.i.*; 8-10 = +8 d *p.i.* bis +10 d *p.i.*

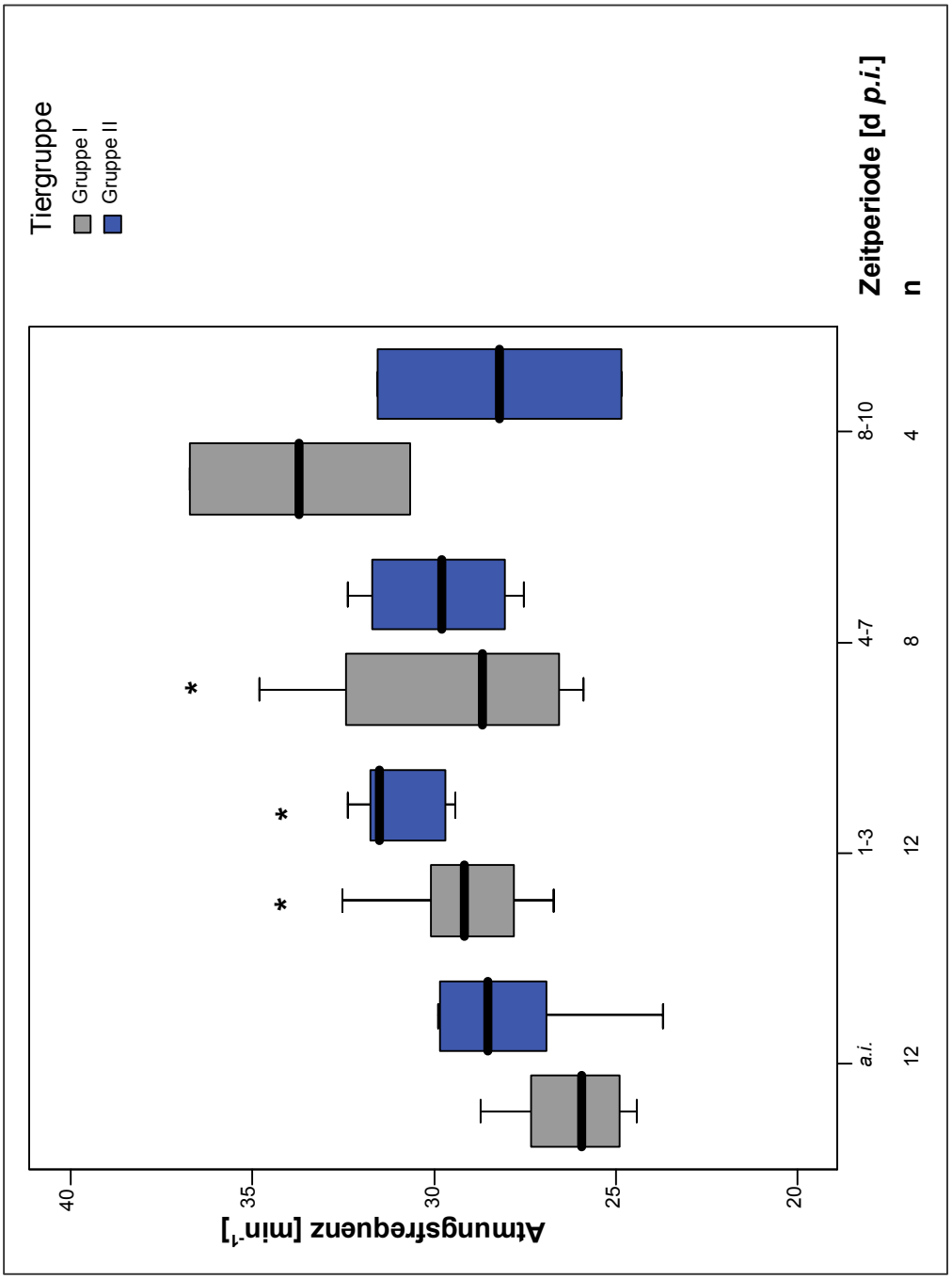


Abb. 3: Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K) der Gruppen I und II [Box-Plot-Darstellung]
Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; n = Stichprobenumfang; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitperiode 0 = *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); *a.i.* = -4 d *a.i.* bis -1 h *a.i.*; 1-3 = +1 h *p.i.* bis +1 d *p.i.*; 4-7 = +2 d *p.i.* bis +7 d *p.i.*; 8-10 = +8 d *p.i.* bis +10 d *p.i.*

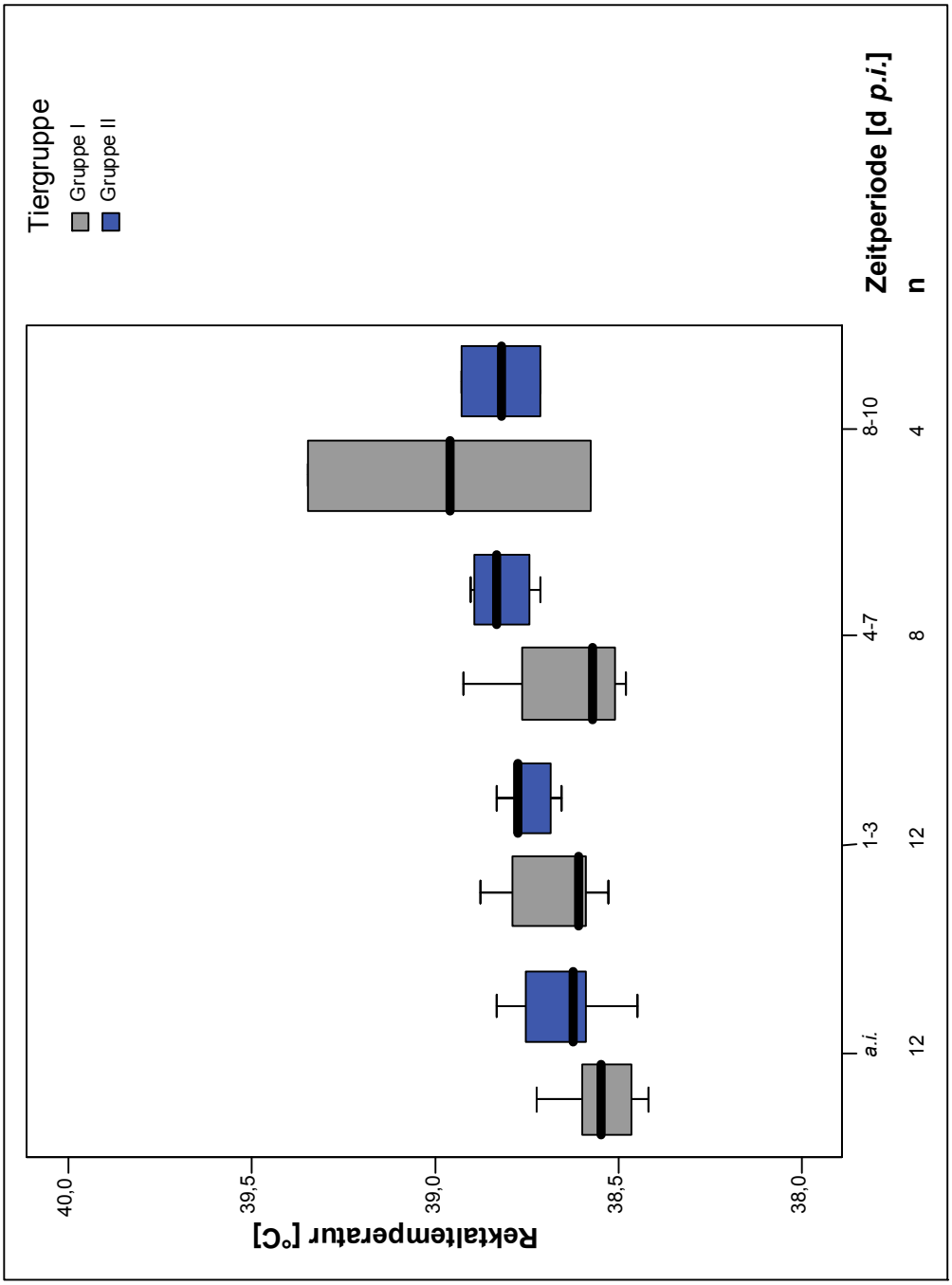


Abb. 4: Rektaltemperatur der Gruppen I und II [Box-Plot-Darstellung]
Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); *a.i.*= *ante infectionem*; *p.i.* = *post infectionem*; n = Stichprobenumfang; *a.i.* = -4 d *a.i.* bis -1 h *a.i.*; 1-3 = +1 h *p.i.* bis +1 d *p.i.*; 4-7 = +2 d *p.i.* bis +7 d *p.i.*; 8-10 = +8 d *p.i.* bis +10 d *p.i.*

4.1.2 Lungenfunktionsdiagnostik

4.1.2.1 Kenngrößen der Ventilation

Tabelle 12 gibt die numerischen Daten folgender ventilatorischer Kenngrößen wider, wobei zum Zeitpunkt Tag 8 *p.i.* aufgrund zu geringen Stichprobenumfangs pro Gruppe (n=2) keine statistische Auswertung möglich war:

Atmungsfrequenz als spirometrische Kenngröße (AF_S)

In Ergänzung zur ermittelten Atmungsfrequenz im Rahmen der klinischen Untersuchung (AF_K) wurde die Atmungsfrequenz als spirometrische Kenngröße (AF_S) im Rahmen der Lungenfunktionstests erhoben. Für die Atmungsfrequenz (AF_S) ergaben sich zwischen den Gruppen I und II keine signifikanten Unterschiede. Auch innerhalb der Gruppen I und II zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert.

Atemzugvolumen V_t

Die Atemzugvolumina waren im Vorversuch zwischen den Gruppen I und II nicht signifikant verschieden. Innerhalb der Gruppe I war ein signifikanter Anstieg um 80 ml zum Tag 2 *p.i.* im Vergleich zum Ausgangswert festzustellen. Innerhalb der Gruppe II zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert.

Atemzugvolumen pro Kilogramm Körpermasse V_t/kg KM

Bezüglich des Atemzugvolumens pro Kilogramm Körpermasse bestanden im Vorversuch zwischen den Gruppen I und II keine signifikanten Unterschiede. Innerhalb der Gruppe I zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert. Innerhalb der Gruppe II war ein signifikanter Abfall um -0,75 ml/kg zum Tag 4 *p.i.* im Vergleich zum Ausgangswert festzustellen.

Atemminutenvolumen Vmin

Die Atemminutenvolumina wiesen im Vorversuch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen I und II auf. Innerhalb der Gruppe I war ein signifikanter Anstieg um 3,1 l zum Tag 2 *p.i.* im Vergleich zum Ausgangswert festzustellen. Innerhalb der Gruppe II zeigten sich keine signifikanten Unterschiede *p.i.* zum Ausgangswert *a.i.*

Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpermasse V_{min}/kg KM

Das Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpermasse erwies sich im Vorversuch weder zwischen den Gruppen I und II noch innerhalb der Gruppen als signifikant verschieden.

4.1.2.2 Kenngrößen der Atmungsmechanik

Bei der statistischen Auswertung der mittels FAMOS rekalkulierten Werte der respiratorischen Resistance (R) und Reactance (X) innerhalb jeder Atmungsphase (Inspiration, Exspiration) waren folgende Beobachtungen innerhalb des Frequenzspektrums 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis Tag 8 *p.i.* bei beiden Gruppen auffällig, wobei am 8. Tag nach der Infizierung aufgrund zu geringem Stichprobenumfangs pro Gruppe (n=2) keine statistische Auswertung möglich war:

Aus Tabelle 13 im Anhang sind die Ergebnisse der Messung der **inspiratorische Resistance (Rin)** zu entnehmen. Diese unterschied sich zwischen den Gruppen I und II zu keinem Zeitpunkt signifikant. Innerhalb der Gruppe I kam es zu signifikanten Abfällen am Tag 4 *p.i.* bei den Frequenzen 2 – 7 Hz gegenüber den Ausgangswerten. Hierbei lag die max. Differenz von –0,12 kPa l^{-1} s bei 2 Hz. Im weiteren frequenzabhängigen Verlauf glichen sich die Mittelwerte immer mehr an die Ausgangswerte an und waren daher nur bis zur Frequenz von 7 Hz statistisch signifikant erniedrigt. Innerhalb der Gruppe II zeigten sich signifikante Abfälle um –0,04 kPa l^{-1} s am Tag 4 *p.i.* bei den Frequenzen 12 und 15 Hz gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle 14 im Anhang präsentiert die **exspiratorische Resistance (Rex)**.

Sie unterschied sich zwischen den Gruppen I und II zu keinem Zeitpunkt signifikant. Innerhalb der Gruppe I kam es zu einem signifikanten Abfall um max. –0,07 kPa l^{-1} s zum Tag 4 *p.i.* bei den Frequenzen 2 – 7 Hz gegenüber den Ausgangswerten. Innerhalb der Gruppe II wurden keine signifikanten Unterschiede konstatiert.

Die **zentralen und peripheren Atemwegswiderstände (R_z; R_p)** der Gruppen I und II sind in Tabelle 15 (Anhang) als numerische Mittelwerte zusammengefasst dargestellt. Weder zwischen den Gruppen I und II noch innerhalb dieser Gruppen waren signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert feststellbar.

In Tabelle 16 (Anhang) sind die **zentralen und peripheren Atemwegswiderstände pro Kilogramm Körpermasse (R_z / kg KM; R_p / kg KM)** der Gruppen I und II als numerische Mittelwerte dargestellt. Weder zwischen den Gruppen I und II noch innerhalb dieser Gruppen waren signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert feststellbar.

Zur Untersuchung der Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Resistance stellt Tabelle 17 (Anhang) die **Differenzwerte der inspiratorischen und der exspiratorischen Resistance zwischen 5 Hz und 10 Hz (Rin 5 Hz – Rin 10 Hz; Rex 5 Hz – Rex 10 Hz)** der Gruppen I und II als numerische Werte dar. Weder zwischen den Gruppen I und II noch innerhalb der Gruppe II waren signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert feststellbar. Es kam

jedoch innerhalb der Gruppe I zu einem signifikanten Abfall der exspiratorischen Resistance von -0,03 kPa l^{-1} s zum Zeitpunkt 4 Tage *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert.
Die Tabelle 18 im Anhang widerspiegelt die **inspiratorische Reactance (Xin)** beider Gruppen. Sie unterschied sich zwischen den Gruppen I und II zu keinem Zeitpunkt signifikant. Innerhalb der Gruppe I kam es zu signifikanten Anstiegen zum Tag 2 *p.i.* bei den Frequenzen 3 – 6 Hz sowie zum Tag 4 *p.i.* bei den Frequenzen 6 – 10 Hz um max. 0,05 kPa l^{-1} s gegenüber den Ausgangswerten. Innerhalb der Gruppe II zeigte sich ein signifikanter Anstieg von 0,01 kPa l^{-1} s zum Tag 4 *p.i.* bei der Frequenz 1 Hz gegenüber dem Ausgangswert.
Tabelle 19 im Anhang stellt die **exspiratorische Reactance (Xex)** beider Gruppen dar. Beim Vergleich von Xex zwischen den Gruppen zeigte die Gruppe I zum Tag 4 *p.i.* bei den Frequenzen 1 bis 8 Hz signifikant positivere Werte um max. 0,05 kPa l^{-1} s gegenüber der Gruppe II. Innerhalb der Gruppe I kam es zu signifikanten Anstiegen (max. 0,05 kPa l^{-1} s) zum Tag 4 *p.i.* bei den Frequenzen 3 – 20 Hz gegenüber den Ausgangswerten. Innerhalb der Gruppe II gab es keine signifikanten Unterschiede der Zeitpunkte *p.i.* gegenüber *a.i.*
Eine Gegenüberstellung der Impedanzparameter Resistance und Reactance zwischen Gruppe I und II während der Inspiration bzw. Exspiration veranschaulichen Abbildungen 5 und 6 auf den folgenden Seiten in Form von Mittelwertdarstellungen der durch FAMOS errechneten Resistance (Rin; Rex) und Reactance (Xin; Xex) innerhalb des Frequenzspektrums 1 – 20 Hz vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.*
In identischer Darstellung veranschaulichen Abbildungen 7 und 8 auf den folgenden Seiten die Frequenz-abhängigen Verläufe der inspiratorisch und exspiratorisch ermittelten respiratorischen Impedanz für jede der in den Vorversuch einbezogenen Gruppen.
Eine Gegenüberstellung der Kohärenz zwischen der Inspiration und der Exspiration innerhalb der Gruppe I und II veranschaulichen Abbildungen 9 und 10 auf den folgenden Seiten in Form von Frequenz-abhängigen Verläufen der **inspiratorischen Kohärenz (CO in)** gegenüber der **exspiratorischen Kohärenz (CO ex)** vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.*
Für die Abbildungen 5 bis 10 gelten folgende Angaben für den Stichprobenumfang:
Tag -3 *a.i.* : Gr. I: n = 6; Gr. II: n = 6;
Tag +2 *p.i.* : Gr. I: n = 6; Gr. II: n = 6;
Tag +4 *p.i.* : Gr. I: n = 4; Gr. II: n = 4;
Tag +8 *p.i.* : Gr. I: n = 2; Gr. II: n = 2;

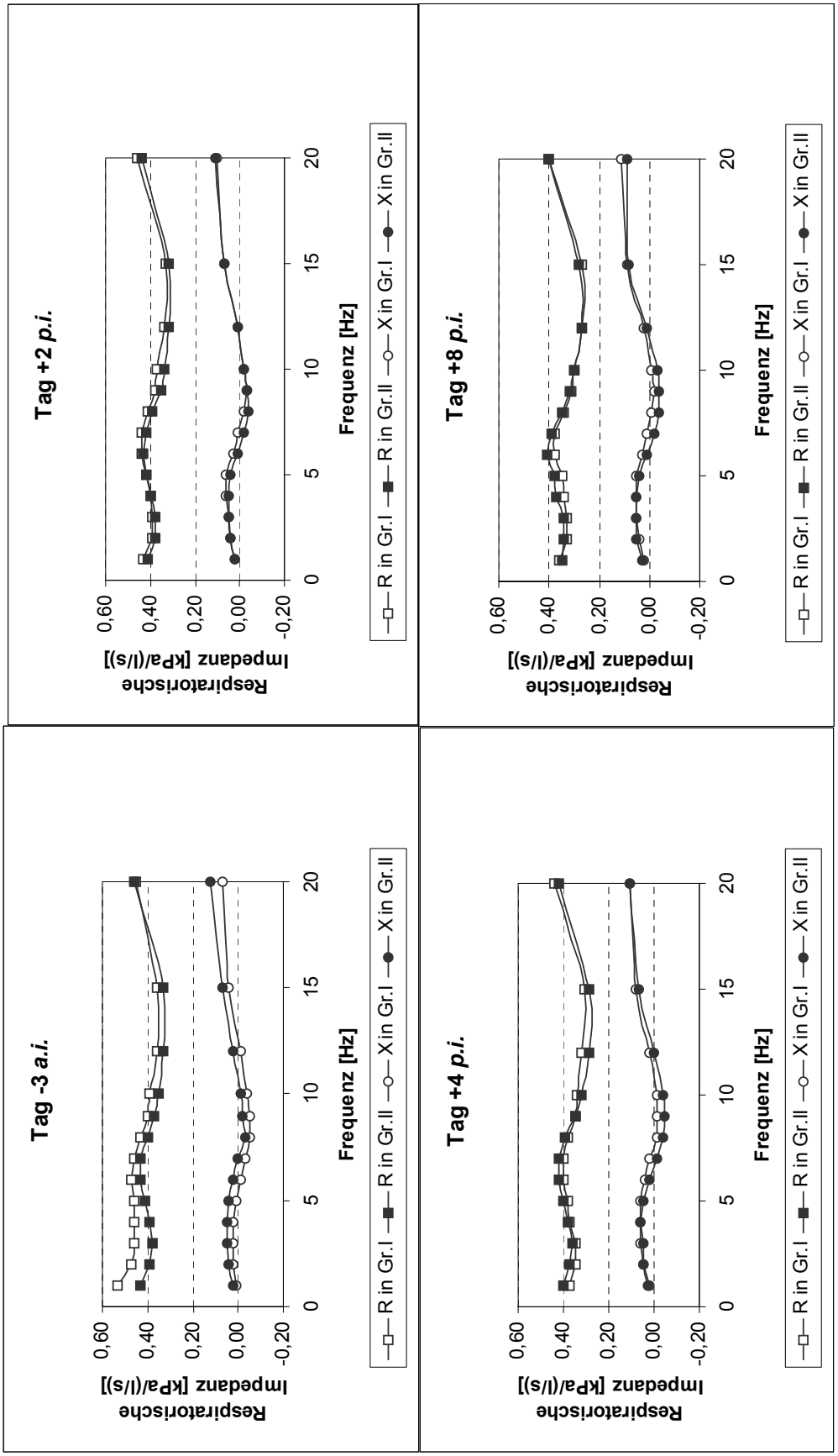


Abb. 5: Spektraler Verlauf von inspiratorischer Resistance (Rin) und Reactance (Xin) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen I und II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

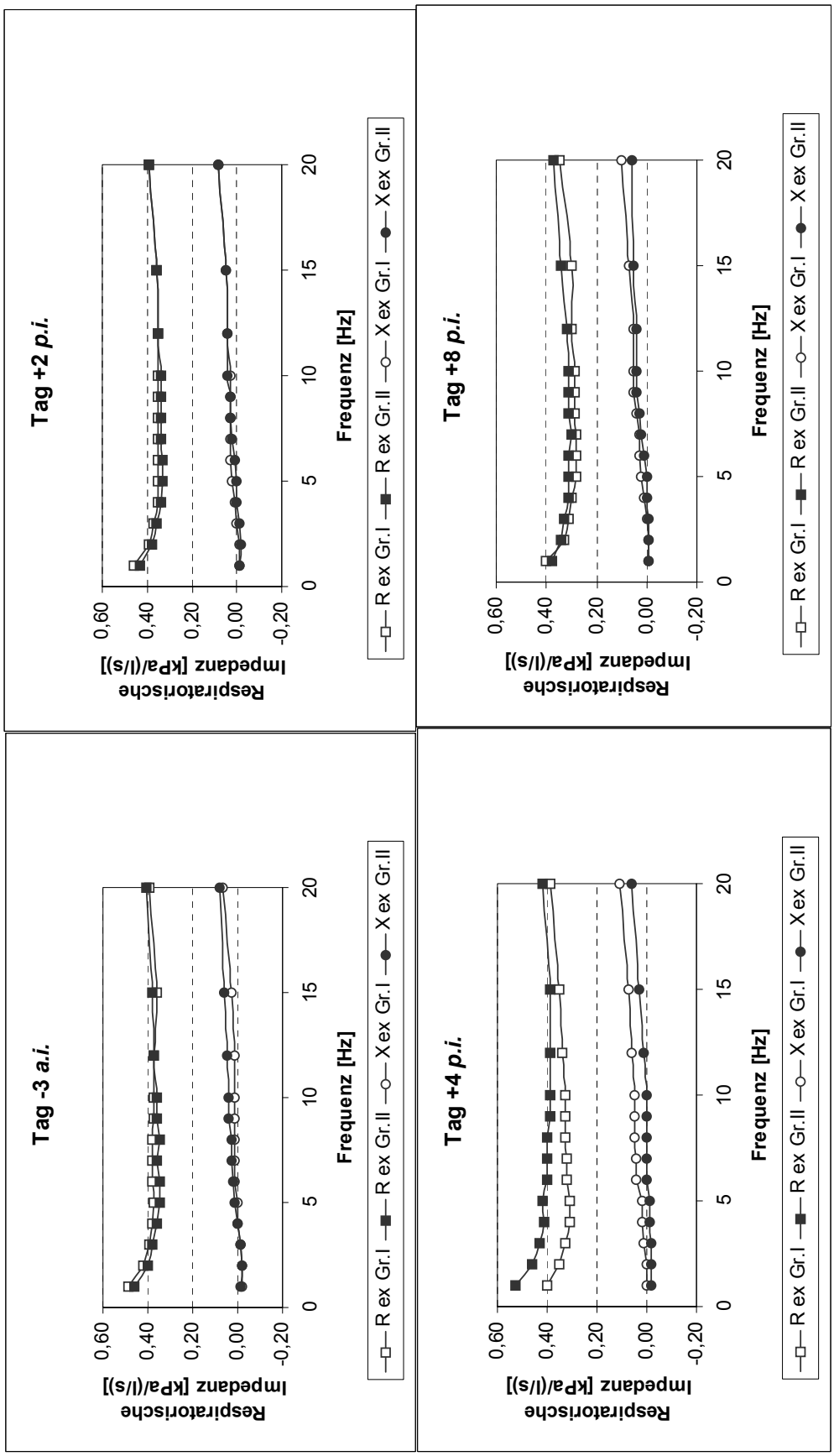


Abb. 6: Spektraler Verlauf von exspiratorischer Resistance (Rex) und Reactance (Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen I und II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

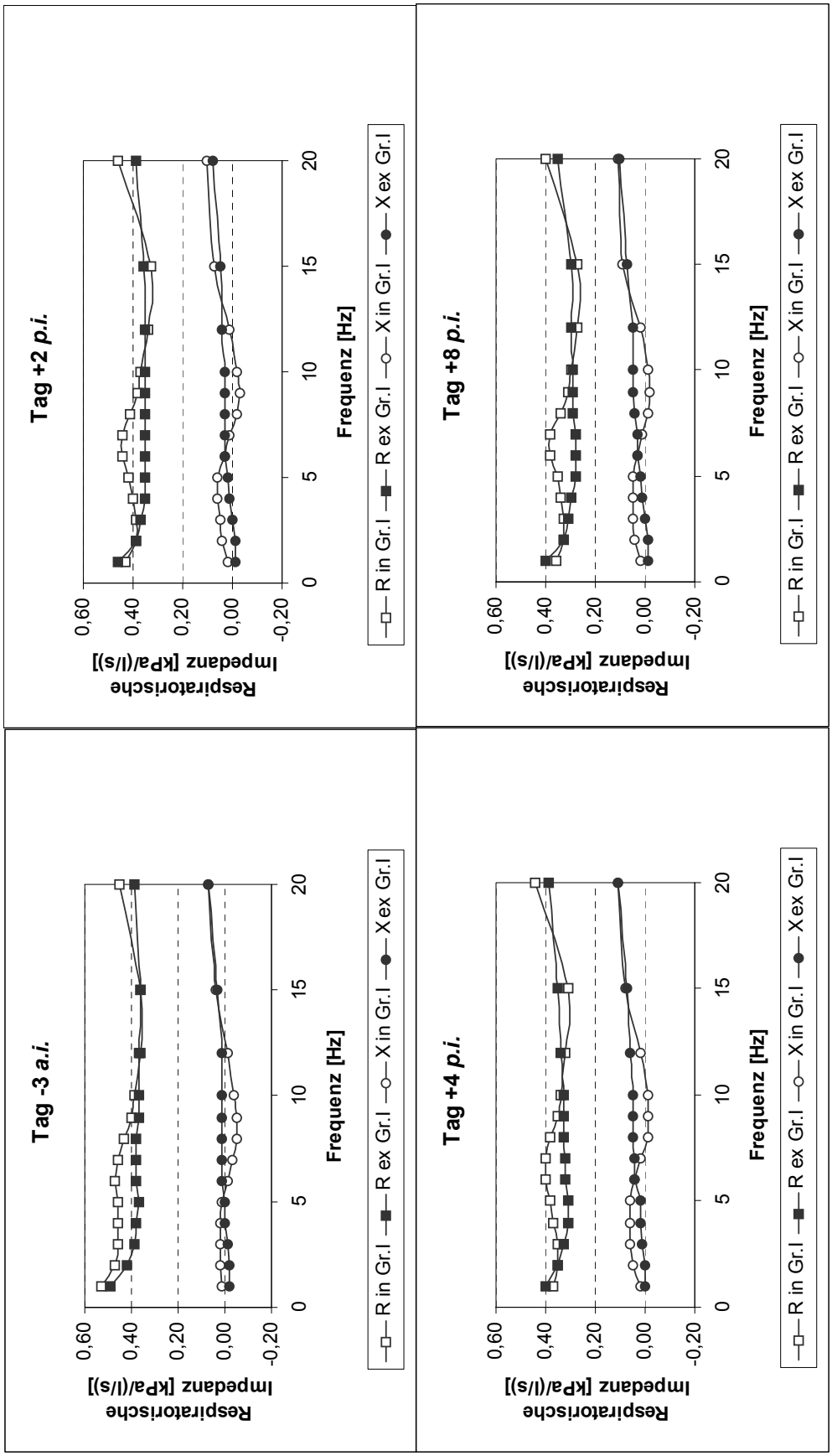


Abb. 7: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe I vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); *a.i.= ante infectionem; p.i. = post infectionem*

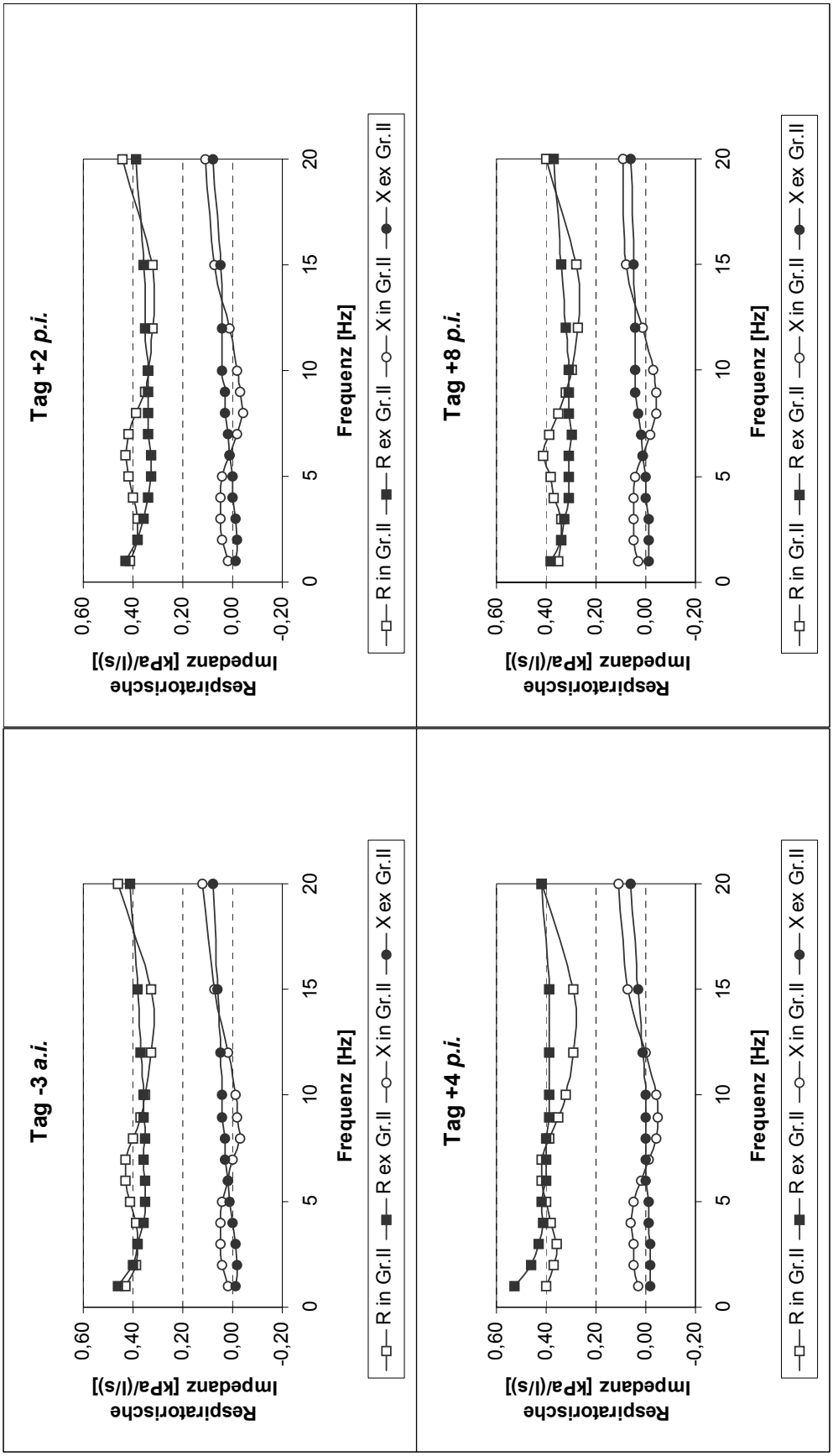


Abb. 8: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

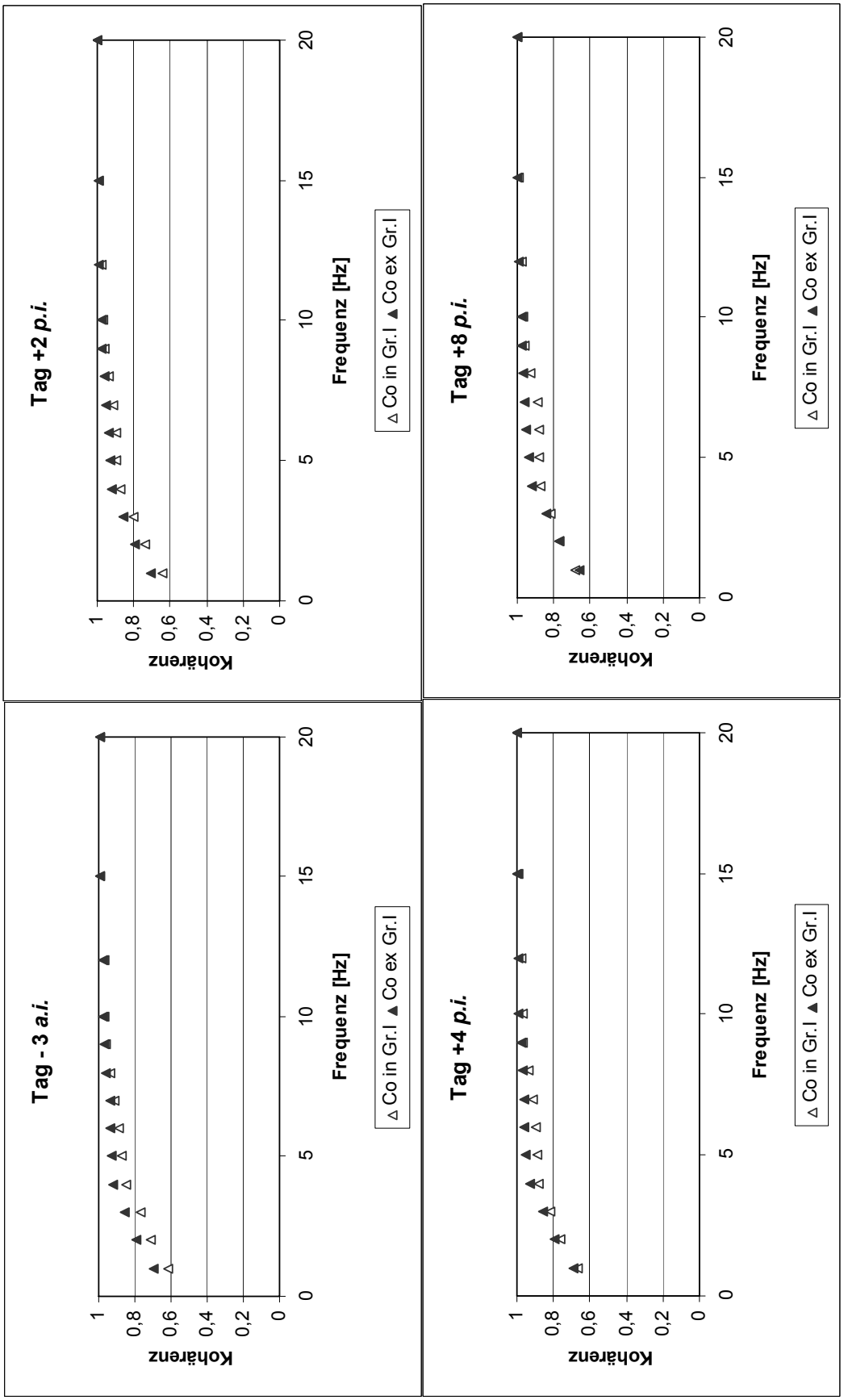


Abb. 9: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe I vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); *a.i.= ante infectionem; p.i. = post infectionem*

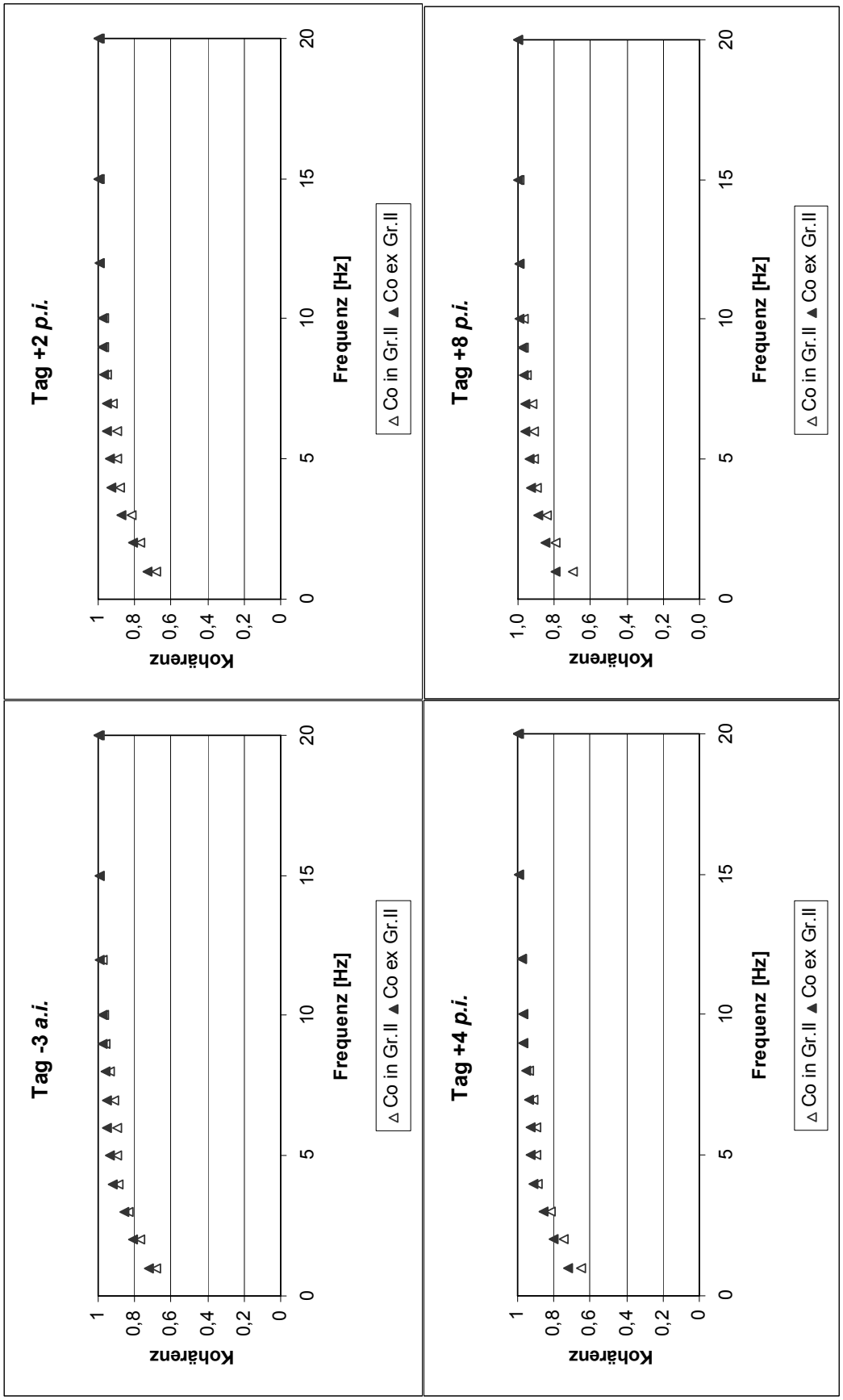


Abb. 10: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe II vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +8 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); *a.i.* = *ante infectionem*; *p.i.* = *post infectionem*

Tabellen 20 und 21 (Anhang) widerspiegeln die inspiratorische und die exspiratorische Kohärenz (Co in; Co ex) innerhalb des Frequenzspektrums 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II. Die Kohärenzwerte während der Inspiration lagen im Bereich von 0,6 bis 1,0, die Werte während der Exspiration im Bereich von 0,7 bis 1,0. Weder bei der Inspiration noch bei der Exspiration wiesen die Kohärenzwerte *p.i.* signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen als auch innerhalb der Gruppen im Frequenzspektrum 1-20 Hz im Vergleich zum Ausgangswert auf.

4.1.3 Parameter des venösen Blutes

Tabellen 22 und 23 (Anhang) widerspiegeln die im venösen Blut erfassten Parameter für die Gruppen I und II vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 8 (10 Tage *p.i.*). Aufgrund eines zu geringen Stichprobenumfangs pro Gruppe von n=2 zum Zeitpunkt 8 (10 d *p.i.*) wurden statistische Auswertungen nur bis zum Zeitpunkt 7 (7 d *p.i.*) vorgenommen. Die wesentlichsten Befunde werden nachfolgend zusammengefasst.

pH-Wert

Die pH-Werte des venösen Blutes lagen *ante infectionem* bei der Gruppe I im Mittel bei 7,35 und bei der Gruppe II im Mittel bei 7,36. Sie unterschieden sich zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt 7 signifikant um 0,03 voneinander. Innerhalb beider Gruppen wurden signifikante Anstiege zum Zeitpunkt 1 um 0,03 bzw. 0,04 festgestellt. Weiterhin kam es innerhalb der Gruppe II zu einem signifikanten Abfall zum Zeitpunkt 3, allerdings im Mittel nur um 0,01.

Blutgase

Venöser Kohlendioxid-Partialdruck (p_vCO_2)

Die Konzentrationen des venösen Kohlendioxid-Partialdruckes (p_vCO_2) unterschieden sich weder zwischen den Gruppen I und II noch innerhalb der Gruppe II signifikant gegenüber den Ausgangswerten. Innerhalb der Gruppe I war p_vCO_2 zu den Zeitpunkten 3 bis 6 mit Werten von 6,8 – 7,1 kPa signifikant niedriger als der Ausgangswert 7,6 kPa.

Venöser Sauerstoff-Partialdruck (p_vO_2)

Die Konzentrationen des venösen Sauerstoff-Partialdruckes (p_vO_2) waren zwischen den Gruppen I und II nicht signifikant verschieden. Innerhalb der Gruppe I mit Ausnahme der Zeitpunkte 4 und 8 stiegen die Konzentrationen zu allen Zeitpunkten *p.i.* um bis zu 1,9 kPa gegenüber dem Ausgangswert signifikant an. Die Konzentrationen stiegen innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 2 um 0,6 kPa gegenüber dem Ausgangswert signifikant an.

Säuren-Basen-Status nach Henderson-Hasselbalch

Bikarbonat-Konzentration (HCO_3^-c)

Die Werte der Bikarbonat-Konzentration (HCO_3^-) waren vor der Infizierung zwischen beiden Gruppen um 1,7 mmol/l signifikant verschieden. Die Konzentrationen waren innerhalb der Gruppe I zu den Zeitpunkten 3, 5 sowie 7 um bis zu -1,9 mmol/l signifikant vermindert gegenüber dem Ausgangswert. Des Weiteren stieg die Konzentration innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 1 um 2,5 mmol/l gegenüber dem Ausgangswert an.

Standardisierte Bikarbonat-Konzentration (SBCc)

Die Werte der standardisierten Bikarbonat-Konzentration (SBC) waren zwischen den Gruppen I und II nicht signifikant verschieden. Die Konzentrationen stiegen signifikant innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt 1 um 1,2 mmol/l sowie innerhalb der Gruppe II zu den Zeitpunkten 1, 2 und 7 um bis zu 1,9 mmol/l gegenüber den Ausgangswerten an. Des Weiteren erniedrigten sich die Konzentrationen signifikant innerhalb der Gruppe I zu den Zeitpunkten 3, 4 und 7 um bis zu -1,2 mmol/l gegenüber dem Ausgangswert.

Aktueller Basenüberschuss (ABE)

Die Werte des aktuellen Basenüberschusses (ABE) waren zum Zeitpunkt 7 zwischen den Gruppen I (3,0 mmol/l) und II (4,6 mmol/l) im Mittel um 1,6 mmol/l signifikant verschieden. Des Weiteren stiegen die Werte dieser Gruppen zum Zeitpunkt 1 gegenüber dem Ausgangswert signifikant an um 1 mmol/l (Gr. I) bzw. um 2 mmol/l (Gr. II). Demgegenüber verminderten sich die Werte innerhalb der Gruppe I signifikant zu den Zeitpunkten 3, 4 und 7 gegenüber dem Ausgangswert um max. -1,6 mmol/l.

Standardisierter Basen-Überschuss (SBE)

Die Werte der Konzentrationen des standardisierten Basen-Überschusses (SBEc) waren zum Zeitpunkt 7 zwischen den Gruppen I (3,4 mmol/l) und II (4,9 mmol/l) signifikant verschieden. Es verminderten sich die Werte innerhalb der Gruppe I signifikant zu den Zeitpunkten 3, 4 und 7 gegenüber dem Ausgangswert um max. -1,8 mmol/l und verhielten sich somit zu diesen Zeitpunkten ähnlich wie die Werte des aktuellen Basenüberschusses. Zu einem signifikanten Anstieg um 2 mmol/l kam es innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 1 (5,7 mmol/l) gegenüber dem Ausgangswert (3,7 mmol/l).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Konzentrationsverläufe von Bikarbonat, SBC, ABE und SBE innerhalb beider Gruppen Übereinstimmungen aufwiesen. Deutlich wird dies durch übereinstimmende signifikante Verminderungen der Werte innerhalb der Gruppe I zu den Zeitpunkten 3, 4 und 7 gegenüber den Ausgangswerten. Demgegenüber bestanden ähnliche Verläufe zum Zeitpunkt 1 mit signifikanten Anstiegen einiger Parameter innerhalb

der Gruppe I (ABE und SBC) sowie mit deutlicheren signifikanten Anstiegen aller o.g. Parameter innerhalb der Gruppe II.

Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im Plasma ($tCO_2(P)c$) sowie

Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im Blut ($tCO_2(B)c$)

Die Werte für die Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im Plasma sowie im venösen Vollblut wiesen folgende Gemeinsamkeiten auf:

Für die beiden Gruppen bestanden bezüglich der Ausgangswerte bereits vor der Infizierung um 4,1 Vol% signifikant verschieden. Des Weiteren war die Konzentration innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 1 signifikant erhöht um max. 4,3 Vol%. Im Gegensatz dazu waren die Konzentrationen beider Parameter innerhalb der Gruppe I zu den Zeitpunkten 3, 4, 5 sowie 7 gegenüber den Ausgangswerten signifikant erniedrigt um max. -4,7 Vol%.

Metabolitanalyse

Glukose

Die Konzentrationen der Glukosegehalte im venösen Blut waren zwischen den Gruppen I und II signifikant verschieden um max. 0,7 mmol/l zu den Zeitpunkten 4 und 5. Zusätzlich waren die Konzentrationen innerhalb beider Gruppen zu den Zeitpunkten 1 und 2 gegenüber den Ausgangswerten signifikant erhöht um max. 1,6 mmol/l.

Laktat

Die für das venöse Blut ermittelten Laktat-Konzentrationen zeigten sich zum Zeitpunkt 3 zwischen den Gruppen I (0,7 mmol/l) und II (0,5 mmol/l) signifikant verschieden um 0,2 mmol/l. Zusätzlich waren die Konzentrationen innerhalb beider Gruppen zu fast allen Zeitpunkten nach der Infizierung gegenüber den Ausgangswerten signifikant vermindert. Die Unterschiede betrugen im Mittel max. -0,7 mmol/l (Gr. I) bzw. -0,3 mmol/l (Gr. II).

Oximetrie

Gesamt-Hämoglobin (tHb)

Die Werte der Gesamt-Hämoglobinkonzentration im venösen Blut (tHbc) waren zwischen den Gruppen I und II nicht signifikant verschieden. Es kam zu signifikanten Minderungen bis -0,3 mmol/l innerhalb der Gruppe I zu den Zeitpunkten 1 bis 3 und 5 gegenüber dem Zeitpunkt vor der Infizierung sowie innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 1 gegenüber dem Zeitpunkt *a.i.*.

Bei der Betrachtung des Verhältnisses der **oxigenierten Hämoglobin-Fraktion (O_2Hb)** zur Fraktion des **desoxigenierten (reduzierten) Hämoglobins (RHb)** lässt sich folgende Veränderung erkennen: Sobald sich die Mittelwerte der O_2Hb – Fraktion signifikant zum Ausgangswert erhöhten, fand bei der RHb - Fraktion eine signifikante Minderung der

Mittelwerte statt. Dieses Verhältnis wirkte sich innerhalb der Gruppe I auf alle Zeitpunkte nach der Infizierung aus (Ausnahme: Zeitpunkt 4). Ebenfalls konnte dieses Verhältnis innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 2 beobachtet werden.
Während die Mittelwerte der **Carboxyhämoglobin-Fraktion (COHb)** sowohl zwischen als auch innerhalb der Gruppen I und II nicht signifikant verschieden waren, traten bei den Mittelwerten der **Methämoglobin-Fraktion (MetHb)** signifikant verschiedene Werte zwischen den Gruppen I und II zu den Zeitpunkten 0 bis 3 und 5 auf. Zu signifikanten Anstiegen kam es innerhalb der Gruppe I zwischen den Zeitpunkten 3 bis 7 (1,44 - 1,55 %) gegenüber dem Zeitpunkt 0 (1,29 %) sowie zu einem signifikanten Abfall innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 5 (1,33 %) gegenüber dem Zeitpunkt 0 (1,47 %).

Elektrolytkonzentrationen

Die Mittelwerte der **Natrium-Ionen (Na^+)** Konzentration im venösem Blut verhielten sich zwischen den Gruppen I und II signifikant verschieden zu den Zeitpunkten 0 bis 2 sowie 5 und 6. Die wesentlichen Veränderungen nach der Infizierung zeigten sich innerhalb beider Gruppen durch signifikante Verminderungen um max. -9,1 mmol/l bei der Gr. I bzw. -7,2 mmol/l bei der Gr. II ab dem Zeitpunkt 3 bzw. 5.
Bei den Mittelwerten der Konzentrationen der **Kalium-Ionen (K^+)** sowie der **Kalzium-Ionen (Ca^{2+})** bestanden gemeinsame signifikante Minderungen innerhalb der Gruppe II zu den Zeitpunkten 1, 2 sowie 5 bis 7 gegenüber den Ausgangswerten.
Die Mittelwerte der Konzentration an **Chlorid-Ionen (Cl^{2-})** verhielten sich ähnlich den Werten der Kalium- und Kalziumkonzentrationen innerhalb der Gruppe II. Hierbei verminderten sich die Werte zu den Zeitpunkten 1 und 5 bis 7 gegenüber dem Ausgangswert um max. -7,6 mmol/l.

Blutbild

Hämatokrit (Hct)

Der Hämatokritwert (Hct) wies zwischen den Gruppen I und II keine signifikanten Unterschiede auf. Zu signifikanten Abfällen um max. -0,02 l/l kam es innerhalb der Gruppe I zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 gegenüber dem Ausgangswert sowie zur signifikanten Minderung um max. -0,01 l/l innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 1 gegenüber dem Ausgangswert.

Leukozyten (White-Blood-Cells (WBC))

Die Mittelwerte der Leukozytenzahlen verhielten sich zwischen den Gruppen signifikant verschieden zu den Zeitpunkten 2 und 3 um max. 2,7 G/l. Des Weiteren verminderten sie sich

signifikant um max. -3,5 G/l innerhalb der Gruppe I zu den Zeitpunkten 2, 3 und 5 bis 7 und um max. -2,2 G/l innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt 7 gegenüber dem Ausgangswert.

Akute-Phase-Proteine

C-reaktives Protein (CRP)

Die Mittelwerte des C-reaktiven-Proteines (CRP) verhielten sich innerhalb der Gruppe II signifikant vermindert um max. -14,4 µg/ml zu den Zeitpunkten 6 und 7 gegenüber dem Ausgangswert.

Laktoferrin [µg/ml]

Die Mittelwerte des Laktoferrins zeigten sich innerhalb der Gruppe I signifikant vermindert um max. -0,06 µg/ml zum Zeitpunkt 7 gegenüber dem Ausgangswert.

4.1.4 Pathologie und pathologische Histologie

Makroskopisch konnten an den Lungen der Versuchstiere keine Veränderungen festgestellt werden. Bei der pathologischen Histologie fiel auf, dass beide Tiere der Gruppe I und ein Tier der Gruppe II zum Sektionszeitpunkt +3 Tage *p.i.* als auch je eines der euthanasierten Kälber beider Gruppen zum Sektionszeitpunkt Tag +7 *p.i.* eine milde eitrige broncho-interstitielle Pneumonie aufwiesen. Keines der am Sektionstag +10 *p.i.* euthanasierten Kälber hatte histologisch nachweisbare Läsionen. Sowohl bei den Tieren der Gruppe I als auch bei denen der Gruppe II wurden Mikrogranulome festgestellt, welche mit ihrer kristallinen Form als Hintergrundläsionen sichtbar waren. Verdickte Alveolarsepten wurden bei den Tieren aller Gruppen festgestellt.

4.1.5 Indirekter und direkter Erregernachweis

Die Ergebnisse des indirekten Erregernachweises (Antikörper) und des direkten Erregernachweises (Antigen) werden für die Versuchstiere der Gruppen I und II in Tabelle 1 (Einstallungsmonitoring), Tabelle 9 (virologische Differentialdiagnostik) sowie in Tabelle 24 (Zeitpunkt der Sektion) im Anhang detailliert dargestellt und werden nachfolgend für die verschiedenen Erreger zusammengefasst.

4.1.5.1 *M. bovis*

Zum Zeitraum der Durchführung des Einstallungsmonitorings und vor der Infizierung waren sämtliche Versuchstiere der Gruppe I und II frei von *M. bovis*. Bis 10 Tage *p.i.* reagierte keines der Versuchstiere der Gruppe I und II mit einem bedeutsamen Antikörpertiteranstieg gegen *M. bovis*. Zum Zeitpunkt der Sektion gelang eine Erreger-Reisolierung von *M. bovis* aus den Tracheen, den Tonsillen, den Lungenlymphknoten, den Lungenlappen und dem

BALF-Sediment von allen Versuchstieren beider Gruppen mit Ausnahme von einem Versuchstier aus der Gruppe I.

4.1.5.2 Sonstige Mykoplasmenspezies

Die Auswertung im Rahmen des Einstallungsmonitorings ergab, dass bei je einem Versuchstier beider Gruppen *Mycoplasma bovirhinis* isoliert wurde. Die zum Sektionszeitpunkt erfolgte Isolierung von sonstigen *Mycoplasma* spp. ergab einen Nachweis von *Mycoplasma bovirhinis* in der Trachea eines Versuchstieres der Gruppe I sowie aus den Tonsillen beider Versuchstiergruppen. Ebenfalls wurde *Mycoplasma alkaleszens* aus den verschiedenen Gewebeproben von Versuchstieren beider Gruppen isoliert. Zusätzlich konnte *Mycoplasma arginini* im Lungengewebe eines Versuchstieres der Gruppe II isoliert werden.

4.1.5.3 Quantifizierung des Nachweises von Mykoplasmen

Um zum Zeitpunkt der Sektion eine Aussagekraft über das Vorkommen von *Mycoplasma* spp. zu treffen, fand eine statistische Auswertung dahingehend statt, dass es zu einer Erhebung von Rangzahlen kam, die je nach Häufigkeit der Anwesenheit von *Mycoplasma* spp., insbesondere *M. bovis* beruhte. Hierbei wurde das Vorhandensein von *M. bovis* mit der Zahl 2 und andere *Mycoplasma* spp. mit der Zahl 1 versehen und diese Zahlen je Tier additiv berechnet. Wie aus Tabelle 24 im Anhang zu entnehmen ist wurde bei der Gruppe I ein Mittelwert von 8,33 und bei der Gruppe II ein Mittelwert von 9,66 erhoben. Zwischen den Gruppen I und II wurden keine signifikanten Unterschiede im Vorhandensein der Erregerpräsenz von *Mycoplasma* spp. festgestellt (t - Test).
Die Ergebnisse der pathologischen Histologie hinsichtlich des Vorkommens einer vereinzelt milden eitrigen broncho-interstitiellen Pneumonie konnten nicht in Abhängigkeit zu den erhobenen Rangzahlen in Verbindung gebracht werden.

4.1.5.4 Begleitende mikrobiologische Untersuchungen

Mannheimia haemolytica

Mannheimia haemolytica wurde im Rahmen des Einstallungsmonitorings aus dem Nasensekret eines Kalbes aus der Gruppe I isoliert.

Pasteurella multocida

Zum Sektionszeitpunkt wurde der Erreger *Pasteurella multocida* in den Tonsillen von je 2 Versuchstieren beider Gruppen als auch im Nasensekret eines Versuchstieres der Gruppe II isoliert.

Chlamydia psittaci

Chlamydia psittaci wurde im Rahmen des Einstallungsmonitorings im Nasensekret eines Versuchstieres der Gruppe I nachgewiesen. Kein Versuchstier hatte einen positiven Antikörpertiter gegen *Chlamydia* spp. über den gesamten Versuchszeitraum.

***Salmonella* spp.**

Salmonella spp. wurden im Rahmen des Einstallungsmonitorings weder aus Probenmaterial von Kälbern der Gruppe I noch der Gruppe II isoliert.

Kryptosporidien

Im Kotausstrich von drei Versuchstieren wurden vereinzelt Kryptosporidien im Sichtfeld bei 400facher Vergrößerung beobachtet. Zusätzlich wurde bei einem dieser Tiere zu einem anderen Zeitpunkt 2-5 Kryptosporidien im Sichtfeld bei 400facher Vergrößerung beobachtet.

Kokzidien

Kokzidien wurden im Kotausstrich nicht nachgewiesen.

BVD-Virus

Im Rahmen des Einstallungsmonitorings wurde bei keinem der Versuchstiere der Gruppen I und II im Ohrbioptat BVD-Virus nachgewiesen.

In Tabelle 9 (Anhang) wird der indirekte Erregernachweis der Gruppen I bis IV durch den Antikörpertiteranstieg im Serum des jeweiligen Tieres zu den 3 Zeitpunkten der Einstallung, vor der Infizierung und zur Sektion präsentiert.

Gegen die fünf pneumopathogenen Viren waren keine konsistent positiven Antikörpertiter im Blutserum der Versuchstiere der Gruppe I und II nachweisbar. Zwei Ausnahmen stellten die Antikörpertiteranstiege gegen Adenovirus bei Kälbern der Gruppe I dar.

4.2 Hauptversuch

Die Ergebnisse des Hauptversuches beziehen sich auf die Gruppe III (Infektionsstamm *M. bovis* Bx 89/97) mit einem Stichprobenumfang von n = 12 Versuchstieren und auf die Gruppe IV als Kontrolltiere mit einem Stichprobenumfang von n = 6.

4.2.1 Klinische Befunde

4.2.1.1 Klinischer Gesamtscore

Abbildung 11 zeigt die klinischen Gesamtscores der Gruppen III und IV in dem Zeitraum -4 Tage *ante infectionem* bis 35 Tage *post infectionem.* Es wurden signifikante Unterschiede des klinischen Gesamtscores im Hauptversuch zwischen den Gruppen III und IV an den Tagen 4-7 *p.i.* (Gr. III: 2,2; Gr. IV: 1,0) und 8-10 d *p.i.* (Gr. III: 3,3; Gr. IV: 0,8) festgestellt. Innerhalb der Gruppe III waren signifikante Anstiege im Zeitraum 4-10 Tage *p.i.* (2,2 bzw. 3,3) gegenüber dem Ausgangswert (0,9) zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu war bei den Kontrolltieren (Gr. IV) kein signifikanter Unterschied gegenüber den Ausgangswerten festzustellen. Für alle unter 4.2.1.1, 4.2.1.2 und 4.2.1.3 dargestellten Ergebnisse wurden die Daten der Tage 22-35 d *p.i.* aufgrund des zu geringen Stichprobenumfanges nicht statistisch bearbeitet (selbiges betraf die Kontrolltiere ab dem Zeitraum 15-21 d *p.i.*).

4.2.1.2 Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K)

Abbildung 12 zeigt die Atmungsfrequenzen der Gruppen III und IV in dem Zeitraum -4 Tage *ante infectionem* bis 35 Tage *post infectionem*. Obwohl die Ausgangswerte für AF_K innerhalb der Gr. III vor der experimentellen Infizierung signifikant geringer als die der Kontrolltiere waren (Gr. III: 23,5 AZ/min; Gr. IV: 26,5 AZ/min), wurden *post infectionem* bis zum Tag 21 *p.i.* signifikant höhere Atmungsfrequenzen bei den mit *M. bovis* infizierten Kälbern ermittelt als bei den Kontrolltieren. Zum Zeitpunkt der maximalen Anstiege von AF_K (4-10 d *p.i.*) atmeten die Tiere der Gr. III im Mittel 1,3 mal häufiger pro Minute als vor der Infizierung. Dieser Anstieg war signifikant (26,11 bis 30,08 AZ/min), während in der Gr. IV keine signifikanten Veränderungen gegenüber *ante infectionem* zu konstatieren waren.

4.2.1.3 Rektaltemperatur

Die Rektaltemperatur der Tiere der Gruppen III und IV ist in Abbildung 13 dargestellt. Die innere Körpertemperatur war vor der Infizierung signifikant verschieden zwischen den Gruppen III (38,7 °C) und IV (38,9 °C). Die normale Rektaltemperatur liegt bei Kälbern zwischen 38,5 °C und 39,5 °C. Innerhalb der Gruppe III waren *post infectionem* signifikante Anstiege in dem Zeitraum 4-10 d *p.i.* (bis 39,0 °C) gegenüber dem Ausgangswert (38,7 °C)

festzustellen. Solch eine Reaktion nach der Infizierung deutet auf eine subfebrile Temperaturerhöhung hin. Bei einem Kalb stellte sich Fieber als Symptom dar (Maximum von 40,0 °C zum Zeitpunkt 10). Innerhalb der Gruppe IV waren *post infectionem* signifikante Abfälle im Zeitraum 8-14 d *p.i.* (38,7 °C) gegenüber dem Ausgangswert (38,9 °C) festzustellen.

Die nachfolgende Übersicht verdeutlicht die in den Abbildungen 11 - 13 zusammengefassten Zeiträume hinsichtlich der dazugehörigen Zeitpunkte sowie die Tieranzahl je Gruppe:

a.i. = -4 d *a.i.* bis -1 h *a.i.* (Gr. III: n = 12; Gr. IV: n = 6);
1-3 = +1 h *p.i.* bis +1 d *p.i.* (Gr. III: n = 12; Gr. IV: n = 6);
4-7 = +2 d *p.i.* bis +7 d *p.i.* (Gr. III: n = 10; Gr. IV: n = 5);
8-10 = 8 bis 10 d *p.i.* (Gr. III: n = 8; Gr. IV: n = 4);
11-14 = 11 bis 14 d *p.i.* (Gr. III: n = 6; Gr. IV: n = 3);
15-21 = 15 bis 21 d *p.i.* (Gr. III: n = 4; Gr. IV: n = 2);
22-35 = 22 bis 35 d *p.i.* (Gr. III: n = 2; Gr. IV: n = 1).

Für jedes Tier liegt innerhalb der jeweiligen Zeitperiode ein aus den Einzelwerten pro Tag gemittelter Wert zugrunde.

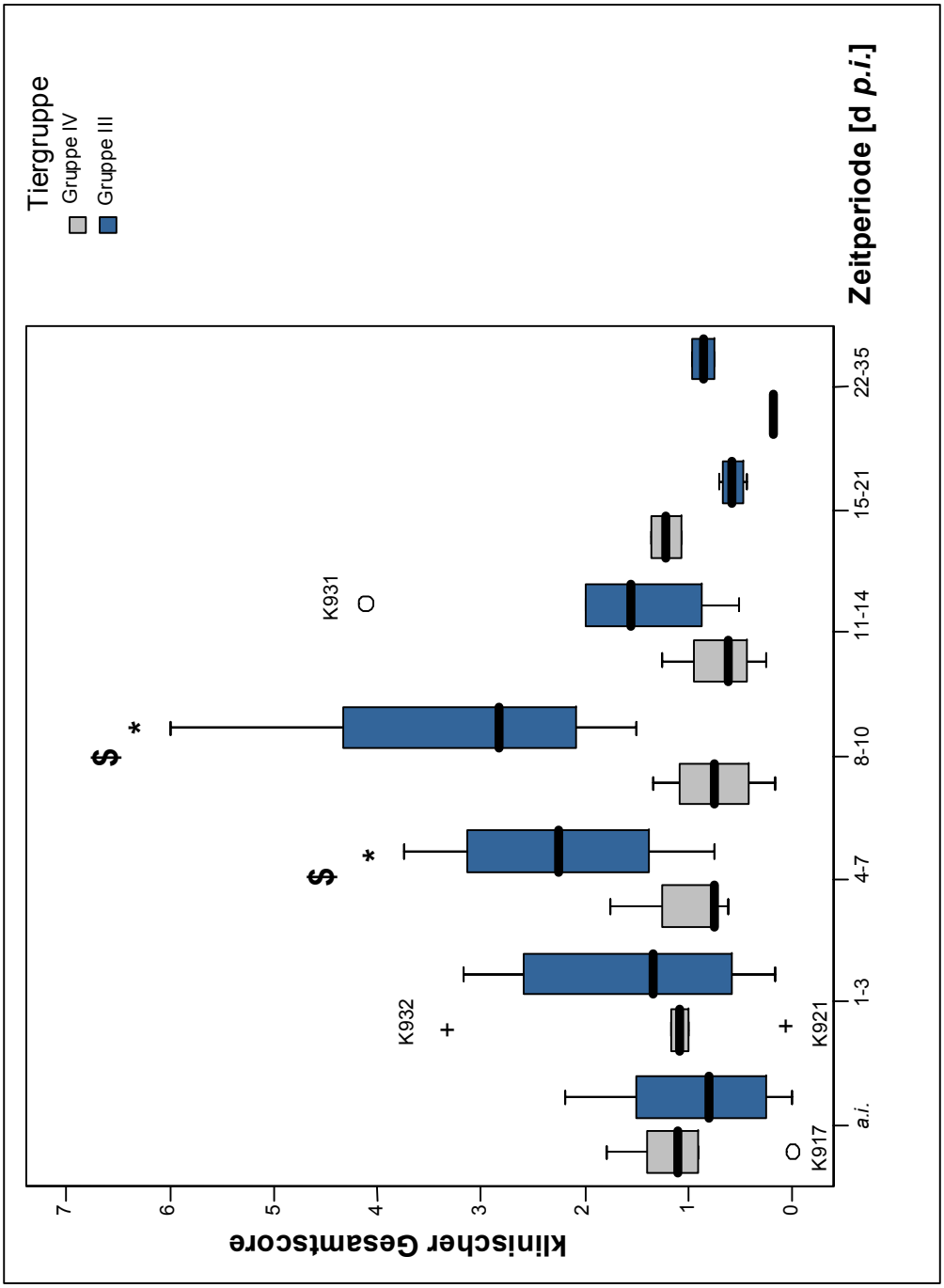


Abb. 11: Klinischer Gesamtscore der Gruppen III und IV [Box-Plot-Darstellung]
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Stichprobenumfang zu den Zeitperioden s. Seite 68; $ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einer Zeitperiode ($p \leq 0,05$; t-Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitperiode 0 = *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); o = Ausreißerwerte mit Kälbernummer; + = Extremwerte mit Kälbernummer;

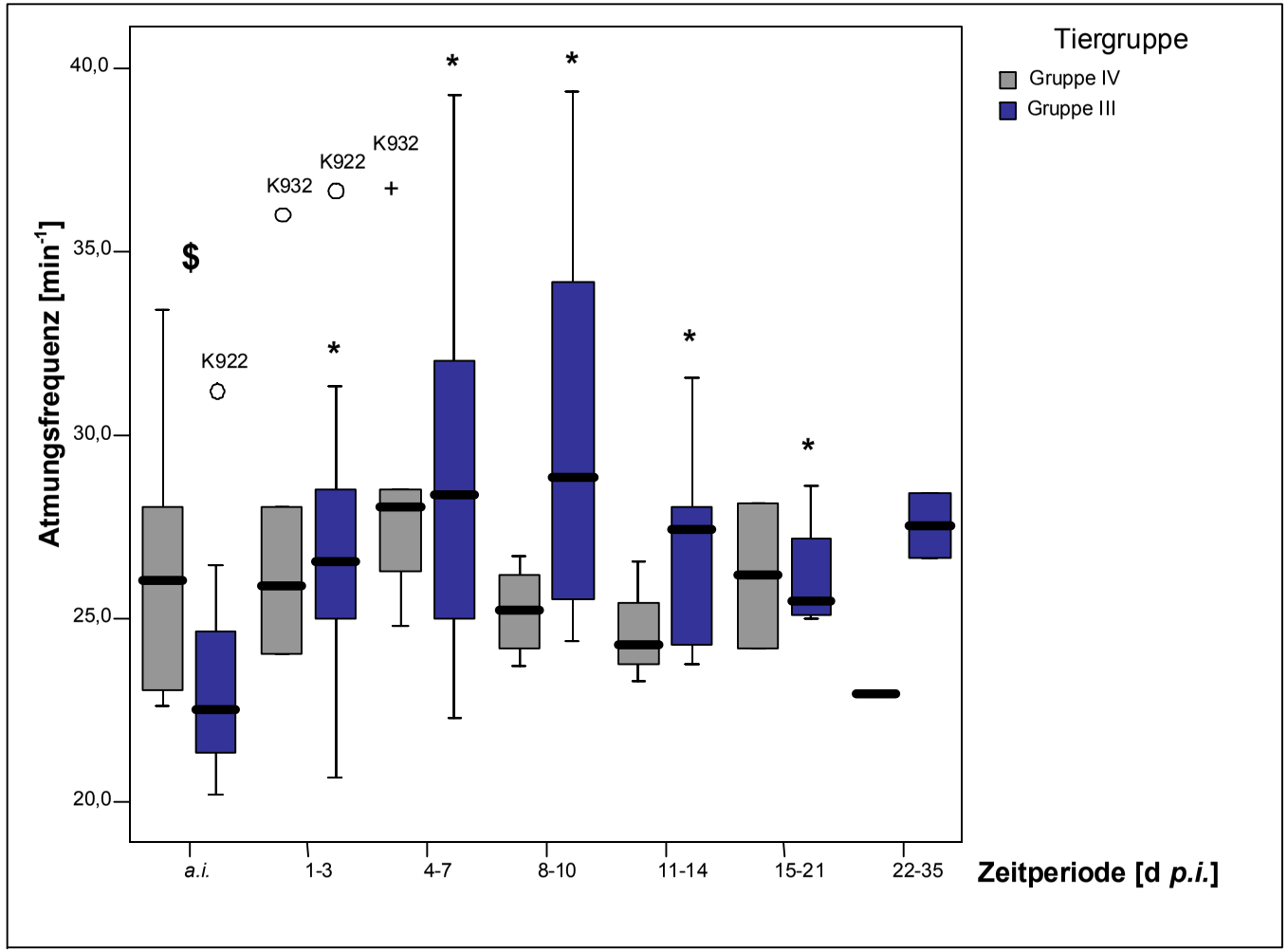


Abb. 12: Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung (AF_K) der Gruppe III und IV [Box-Plot-Darstellung]
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Stichprobenumfang zu den Zeitperioden s. Seite 68; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einer Zeitperiode ($p \leq 0{,}05$; t-Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitperiode 0 = *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$); o = Ausreißerwerte mit Kälbernummer; + = Extremwerte mit Kälbernummer;

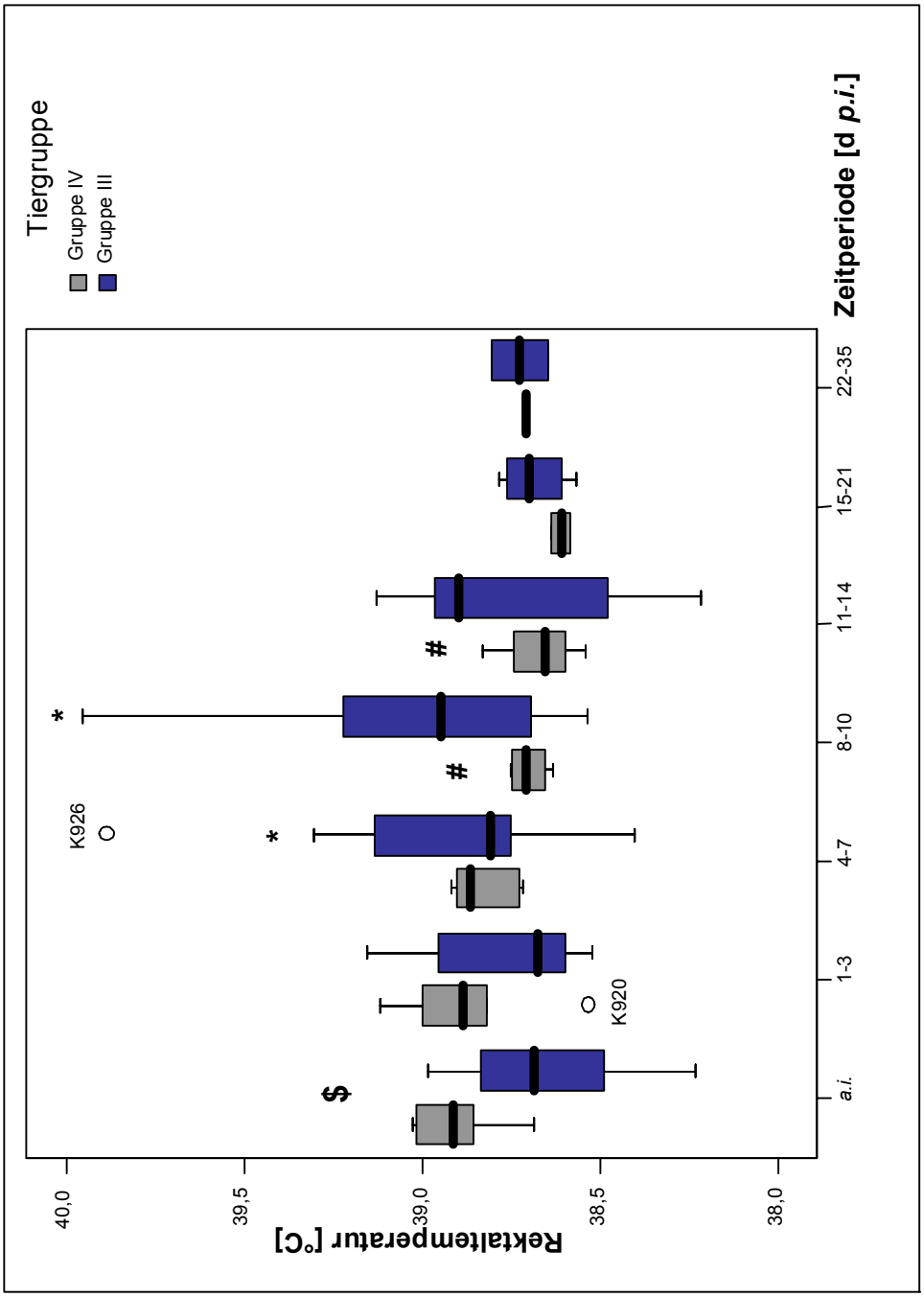


Abb. 13: Rektaltemperatur der Gruppen III und IV [Box-Plot-Darstellung]
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Stichprobenumfang zu den Zeitperioden s. Seite 68; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einer Zeitperiode ($p \leq 0,05$; t-Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitperiode 0 = *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitperiode 0 = *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); o = Ausreißerwerte mit Kälbernummer;

4.2.2 Lungenfunktionsdiagnostik

4.2.2.1 Kenngrößen der Ventilation

Tabelle 25 (Anhang) präsentiert die numerischen Daten folgender ventilatorischer Kenngrößen, wobei ab dem Zeitpunkt Tag 17 *p.i.* bei den Kontrolltieren aufgrund eines zu geringen Stichprobenumfanges von n=2 keine statistische Auswertung möglich war:

Atmungsfrequenz als spirometrische Kenngröße (AF_S)

Die Atmungsfrequenz (AF_S) erwies sich im Hauptversuch als nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen III und IV. Innerhalb der Gruppe III war ein signifikanter Abfall zum Tag 2 *p.i.* zu verzeichnen, welcher ab dem Tag 8 *p.i.* bis zum Versuchsende gegenüber dem Ausgangswert um max. -6,2 min^{-1} anhielt. Innerhalb der Gruppe IV war ein signifikanter Abfall zum Tag 10 *p.i.* um -8,4 min^{-1} gegenüber dem Ausgangswert festzustellen.

Atemzugvolumen V_t

Die Atemzugvolumina erwiesen sich im Hauptversuch als nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen III und IV. Innerhalb der Gruppe III waren ab dem Tag 2 *p.i.* signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert um max. 0,11 l festzustellen, welche bis zum Versuchsende anhielten. Innerhalb der Gruppe IV war ein signifikanter Anstieg am Tag 10 *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert um 0,17 l festzustellen.

Atemzugvolumen pro Kilogramm Körpermasse V_t/kg KM

Das Atemzugvolumen pro Kilogramm Körpermasse erwies sich im Hauptversuch als nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen III und IV. Innerhalb der Gruppe III waren signifikante Abfälle an den Tagen 14 und 21 *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert um max. -0,6 ml/kg festzustellen. Innerhalb der Gruppe IV war ein signifikanter Abfall zum Tag 14 *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert um -1,02 ml/kg zu verzeichnen.

Atemminutenvolumen Vmin

Das Atemminutenvolumen erwies sich im Hauptversuch als nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen III und IV. Innerhalb der Gruppe III waren signifikante Abfälle an den Tagen 10 und 14 *p.i.* (max. -2,25 l) gegenüber dem Ausgangswert festzustellen. Innerhalb der Gruppe IV waren *post infectionem* keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpermasse Vmin/kg KM

Das Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpermasse erwies sich im Hauptversuch als nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen III und IV.

Es waren signifikante Abfälle innerhalb der Gruppe III ab dem Tag 2 *p.i.* (max. -61,6 ml/kg)

als auch innerhalb der Gruppe IV ab dem Tag 10 *p.i.* (max. -82,9 ml/kg) gegenüber den Ausgangswerten festzustellen, welche bis zum Versuchsende anhielten.

4.2.2.2 Kenngrößen der Atmungsmechanik

Bei der separaten Betrachtung von Resistance (R) und Reactance (X) innerhalb jeder Atmungsphase (Inspiration, Exspiration) waren im Hauptversuch folgende Beobachtungen innerhalb des Frequenzspektrums 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei beiden Gruppen auffällig wobei ab dem Tag 17 *p.i.* bei den Kontrolltieren der Gruppe IV aufgrund eines zu geringen Stichprobenumfanges von n=2 keine statistische Auswertung möglich war: Tabelle 26 im Anhang widerspiegelt die **inspiratorische Resistance (Rin)**. Sie zeigte sowohl vor der Infizierung bei der Frequenz 20 Hz als auch nach Infizierung (Tag 2 *p.i.* Frequenzen 9 – 20 Hz; Tag 4 *p.i.* Frequenz 20 Hz) signifikante Unterschiede um max. 0,07 kPa l^{-1} s zwischen den am Hauptversuch teilgenommenen Gruppen. Innerhalb der Gruppe III kam es *post infectionem* zu signifikanten Anstiegen um max. 0,04 kPa l^{-1} s bei Frequenz 15 Hz an den Tagen 10, 14 und 21 *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert. Innerhalb der Gruppe IV kam es *post infectionem* zu signifikanten Anstiegen um max. 0,06 kPa l^{-1} s am Tag 10 *p.i.* bei den Frequenzen 12 - 20 Hz gegenüber den Ausgangswerten.

Tabelle 27 im Anhang widerspiegelt die **exspiratorische Resistance (Rex)**. Sie zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen III und IV innerhalb der Ausgangswerte bei der Frequenz 20 Hz (0,04 kPa l^{-1} s) sowie nach erfolgter Infizierung am Tag 2 *p.i.* bei den Frequenzen 12 und 20 Hz (max. 0,06 kPa l^{-1} s). Innerhalb der Gruppe III kam es *post infectionem* zu einem signifikanten Abfall am Tag 14 *p.i.* bei der Frequenz 5 Hz gegenüber dem Ausgangswert (-0,03 kPa l^{-1} s). Innerhalb der Gruppe IV kam es *post infectionem* zu signifikanten Anstiegen am Tag 10 *p.i.* bei den Frequenzen 15 und 20 Hz (0,05 kPa l^{-1} s) gegenüber den Ausgangswerten.

Die **zentralen und peripheren Atemwegswiderstände (R_z; R_p)** beider Gruppen sind in Tabelle 28 (Anhang) als numerische Werte zusammengefasst dargestellt. Weder zwischen den Gruppen III und IV noch innerhalb dieser Gruppen waren *post infectionem* signifikante Unterschiede gegenüber *ante infectionem* feststellbar.

Die **zentralen und peripheren Atemwegswiderstände pro Kilogramm Körpermasse (R_z/kg KM; R_p/kg KM)** beider Gruppen befinden sich in Tabelle 29 (Anhang). Weder zwischen den Gruppen III und IV noch innerhalb dieser Gruppen waren *post infectionem* signifikante Unterschiede gegenüber *ante infectionem* feststellbar.

Zur Untersuchung der Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Resistance stellt Tabelle 30 (Anhang) die **Differenzwerte der inspiratorischen und der exspiratorischen Resistance**

zwischen 5 Hz und 10 Hz (Rin 5 Hz – Rin 10 Hz; Rex 5 Hz – Rex 10 Hz) beider Gruppen als numerische Werte dar. Weder zwischen diesen Gruppen noch innerhalb der Gruppe IV waren signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert feststellbar. Innerhalb der Gruppe III kam es bei den Differenzwerten der exspiratorischen Resistance zwischen 5 Hz und 10 Hz zu signifikanten Abfällen an den Tagen 2, 8, 10, 14 und 21 *p.i.* um max. -0,03 kPa l^{-1} s gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle 31 im Anhang widerspiegelt die **inspiratorische Reactance (Xin)** beider Gruppen. Sie unterschied sich zwischen den Gruppen III und IV zu keinem Zeitpunkt signifikant. Innerhalb der Gruppe III kam es zu signifikanten Abfällen ab dem Tag 8 *p.i.* im niederfrequenten Bereich (max. bis 5 Hz) gegenüber dem Ausgangswert um max. -0,03 kPa l^{-1} s. Zusätzlich kam es innerhalb der Gruppe III zu signifikanten Anstiegen ab dem Tag 14 *p.i.* ab der Frequenz 7 gegenüber den Ausgangswerten um max. 0,06 kPa l^{-1} s. Innerhalb der Gruppe IV kam es zu signifikanten Anstiegen (Tag 4: 2-6 Hz; Tag 8 bis Tag 14 bei den Frequenzen 8–15 Hz) gegenüber den Ausgangswerten.

Tabelle 32 im Anhang gibt die **exspiratorische Reactance (Xex)** beider Gruppen wieder. Sie unterschied sich zwischen den Gruppen III und IV zu keinem Zeitpunkt signifikant. Innerhalb der Gruppe III kam es zu signifikanten Anstiegen mit den maximalen Ausschlägen ab dem 10. Tag *p.i.* im Frequenzbereich 4–20 Hz bei einer max. Differenz von 0,06 kPa l^{-1} s gegenüber den Ausgangswerten. Innerhalb der Gruppe IV kam es zu einem signifikanten Anstieg zum Tag 10 *p.i.* bei den Frequenzen 6–15 Hz gegenüber den Ausgangswerten um max. 0,06 kPa l^{-1} s.

Eine Gegenüberstellung der Impedanzparameter Resistance und Reactance zwischen den Gruppen III und IV während der Inspiration bzw. Exspiration veranschaulichen nachfolgend dargestellte Abbildungen 14 und 15 in Form von Mittelwertdarstellungen der durch FAMOS errechneten Resistance (Rin; Rex) und Reactance (Xin; Xex) innerhalb des Frequenzspektrums 1 – 20 Hz vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.*

In identischer Darstellung veranschaulichen nachfolgende Abbildungen 16 und 17 die frequenz-abhängigen Verläufe der inspiratorisch und exspiratorisch ermittelten respiratorischen Impedanz für jede der in den Hauptversuch einbezogenen Gruppen.

Eine Gegenüberstellung der Kohärenz zwischen der Inspiration und der Exspiration innerhalb der Gruppe III und IV veranschaulichen Abbildungen 18 und 19 in Form von Mittelwertdarstellungen der durch FAMOS errechneten inspiratorischen Kohärenz (CO in) gegenüber der exspiratorischen Kohärenz (CO ex) innerhalb des Frequenzspektrums 1 – 20 Hz vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.*

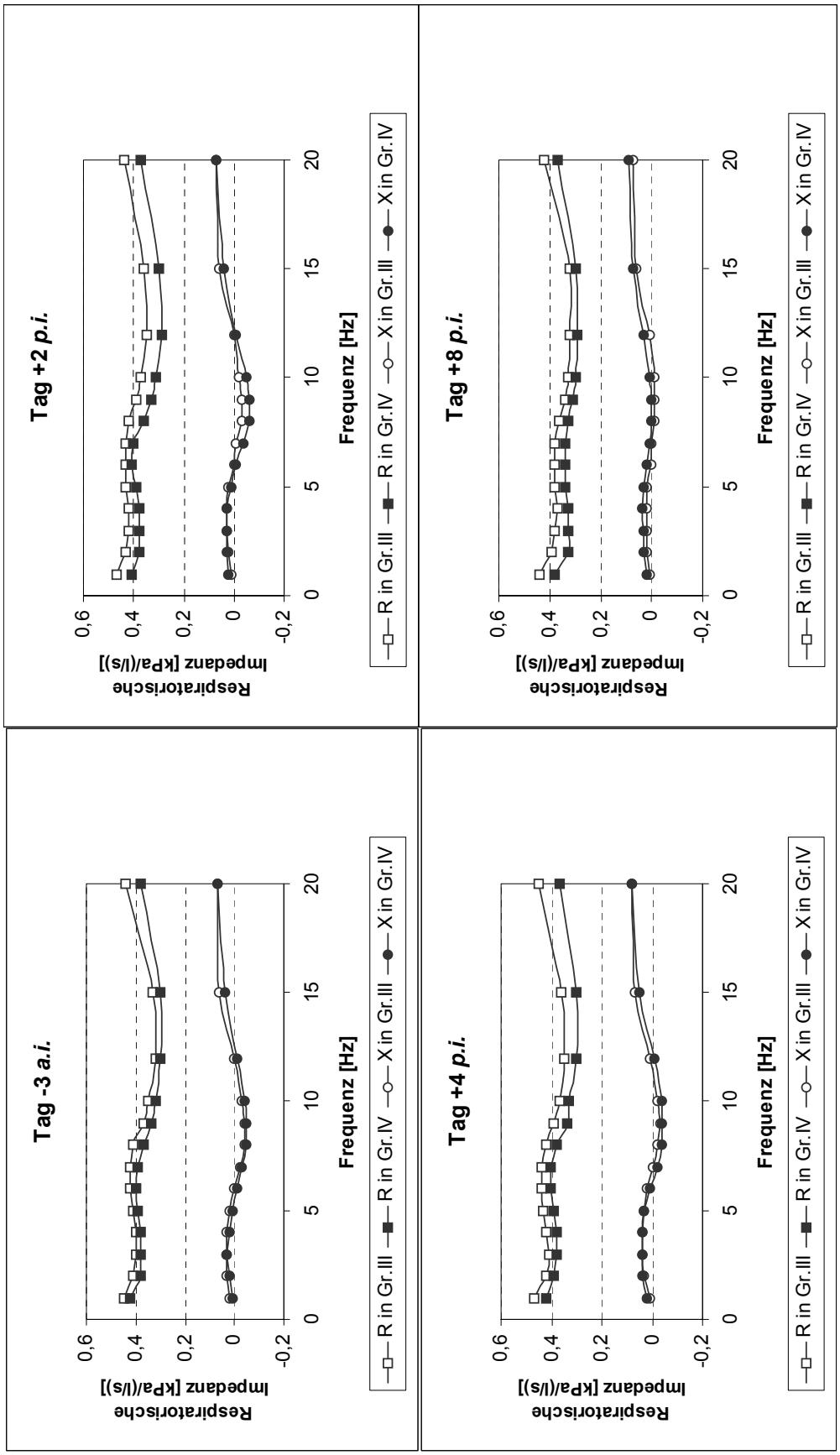
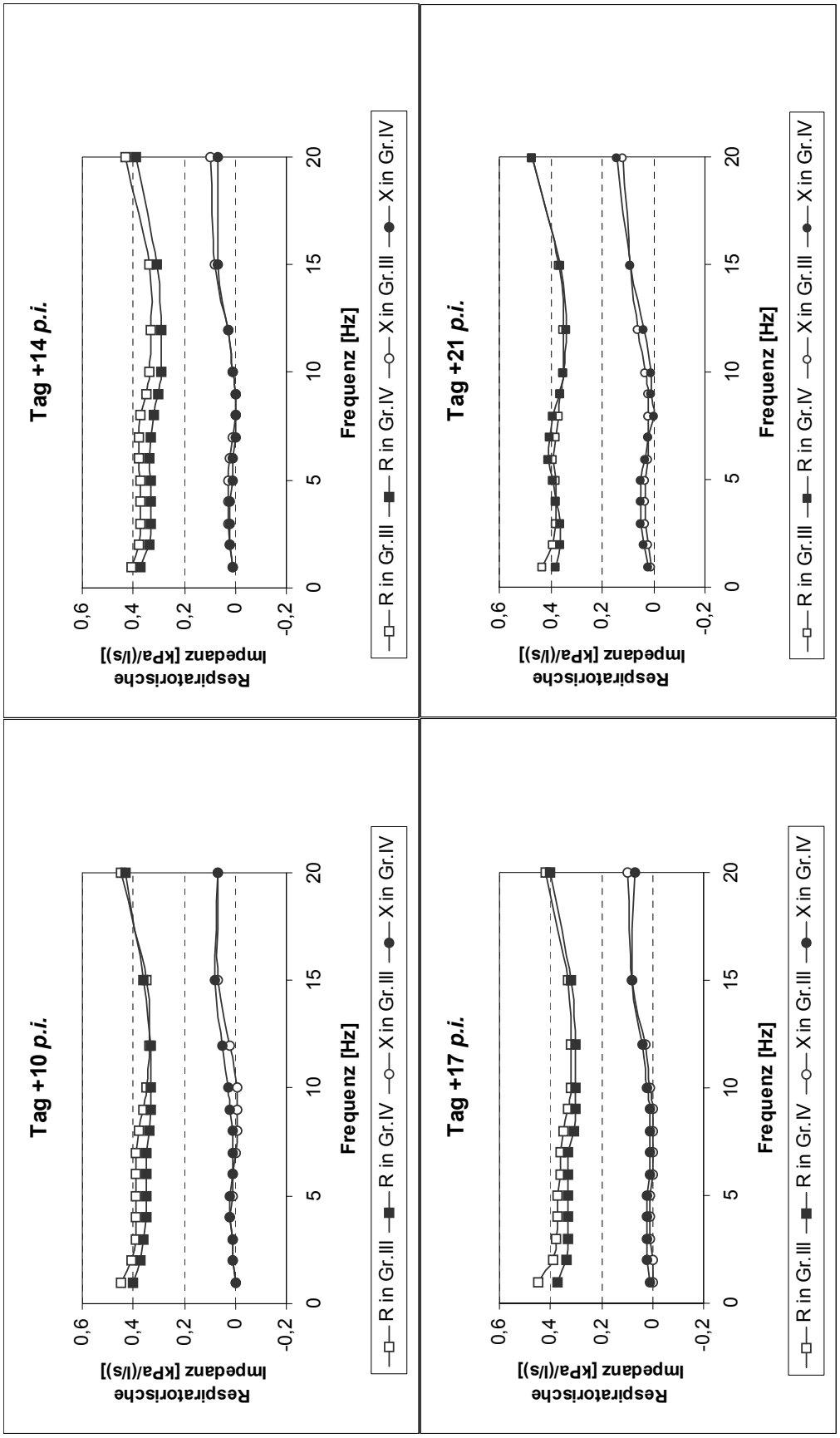


Abb. 14: Spektraler Verlauf von inspiratorischer Resistance (Rin) und Reactance (Xin) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen III und IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*



Fortsetzung Abb. 14
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

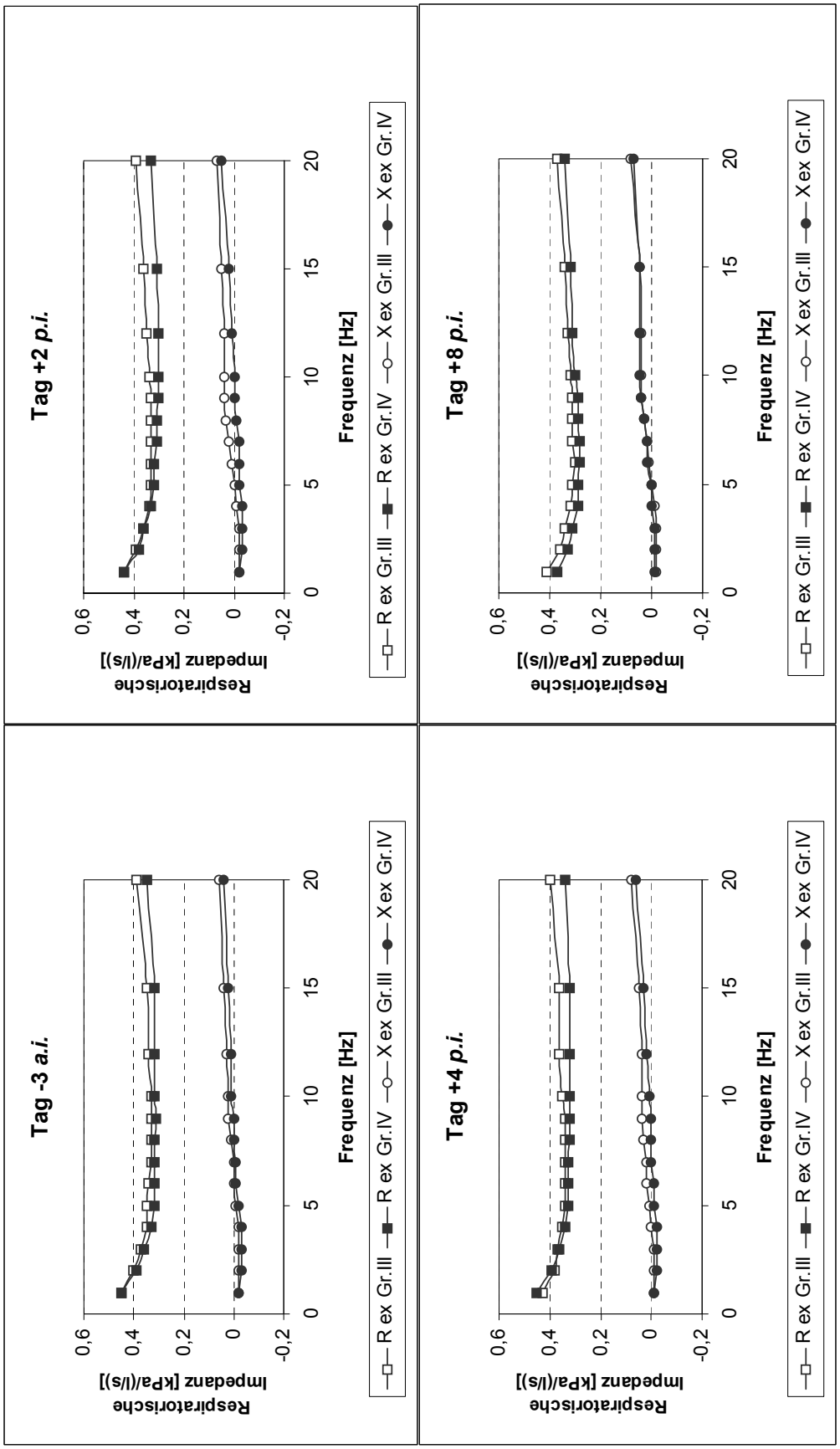
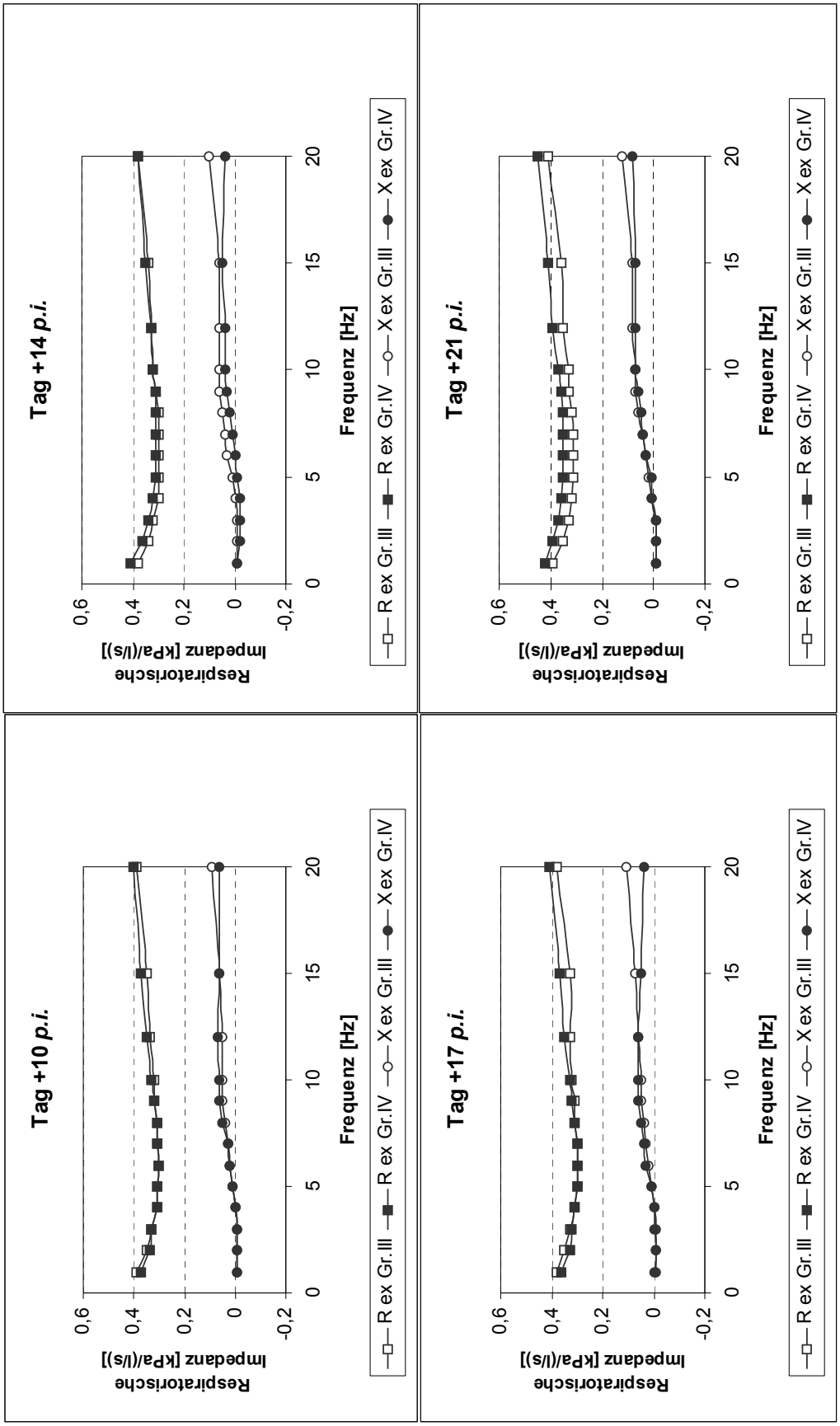


Abb. 15: Spektraler Verlauf von exspiratorischer Resistance (Rex) und Reactance (Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppen III und IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*



Fortsetzung Abb. 15
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

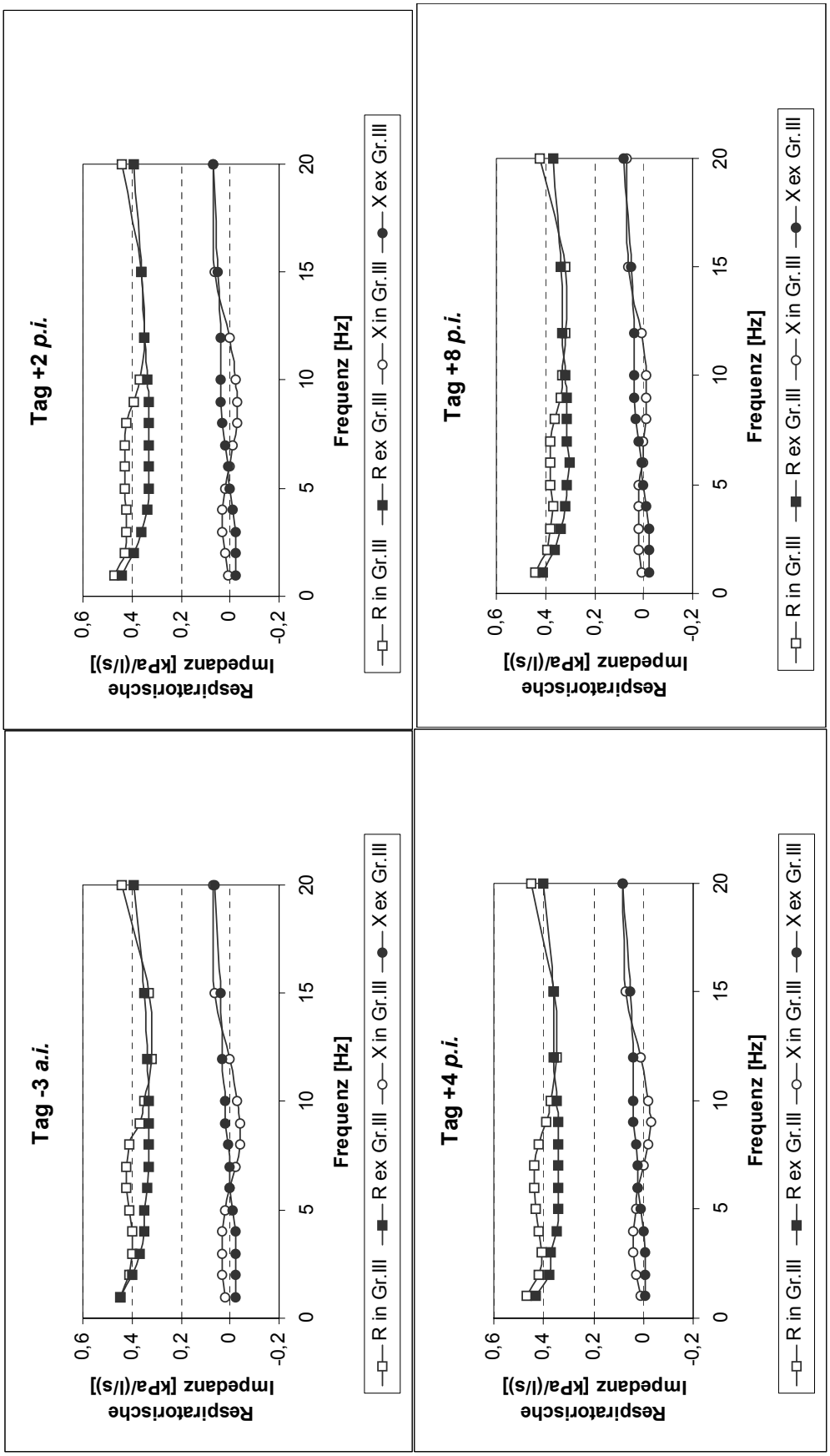
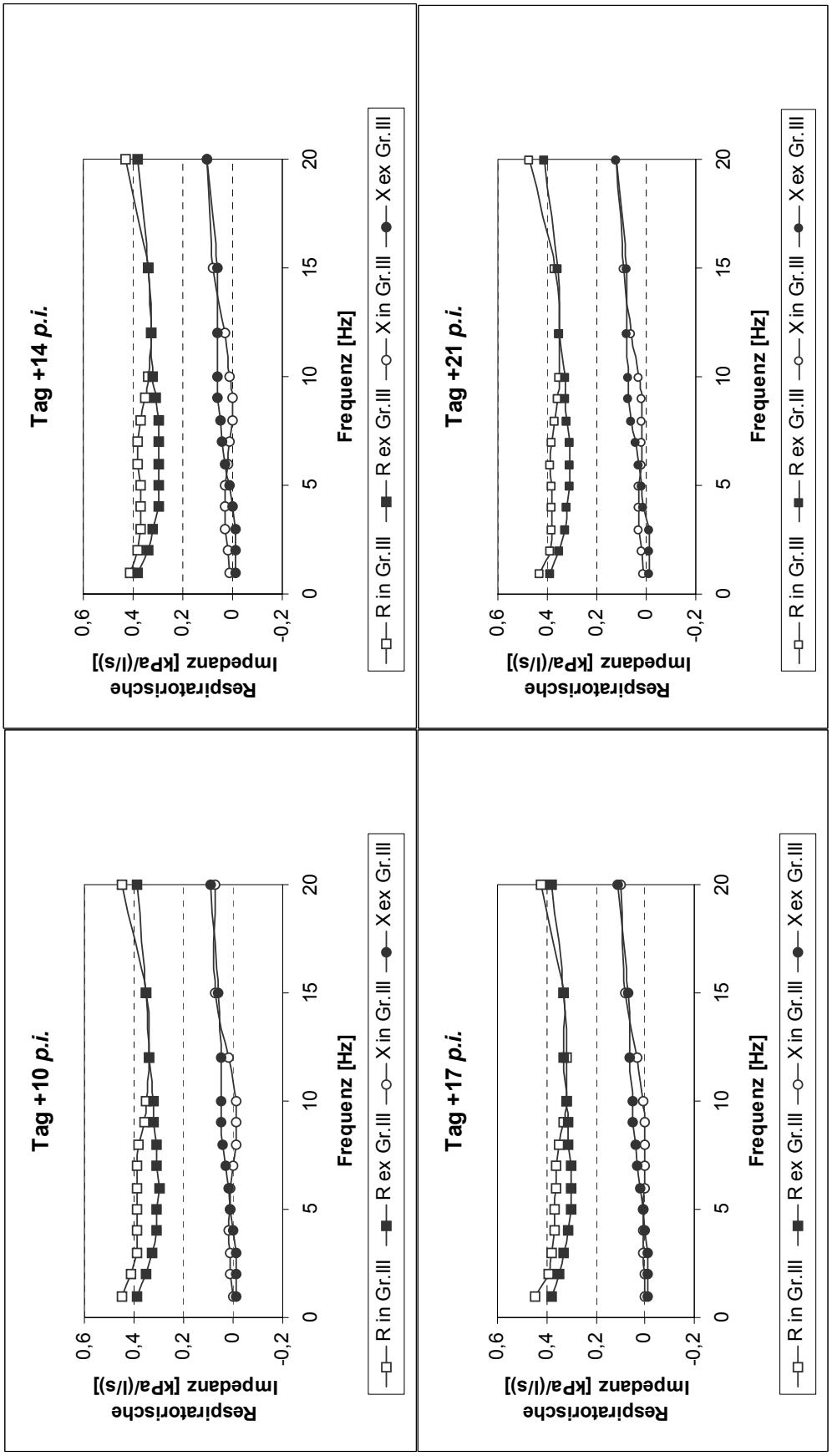


Abb. 16: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe III vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); *a.i.= ante infectionem; p.i. = post infectionem*



Fortsetzung Abb. 16
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); *a.i.= ante infectionem; p.i. = post infectionem*

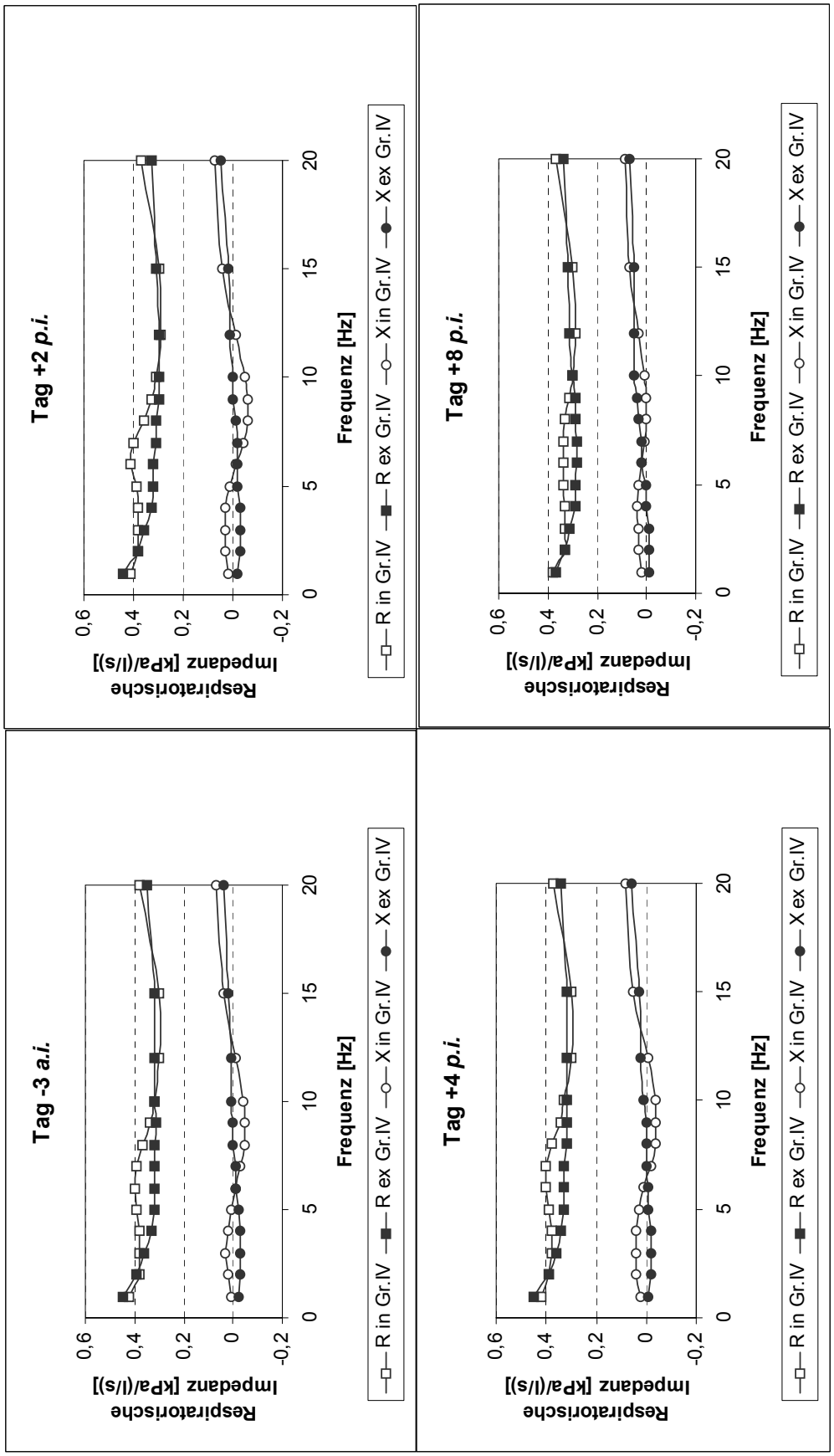
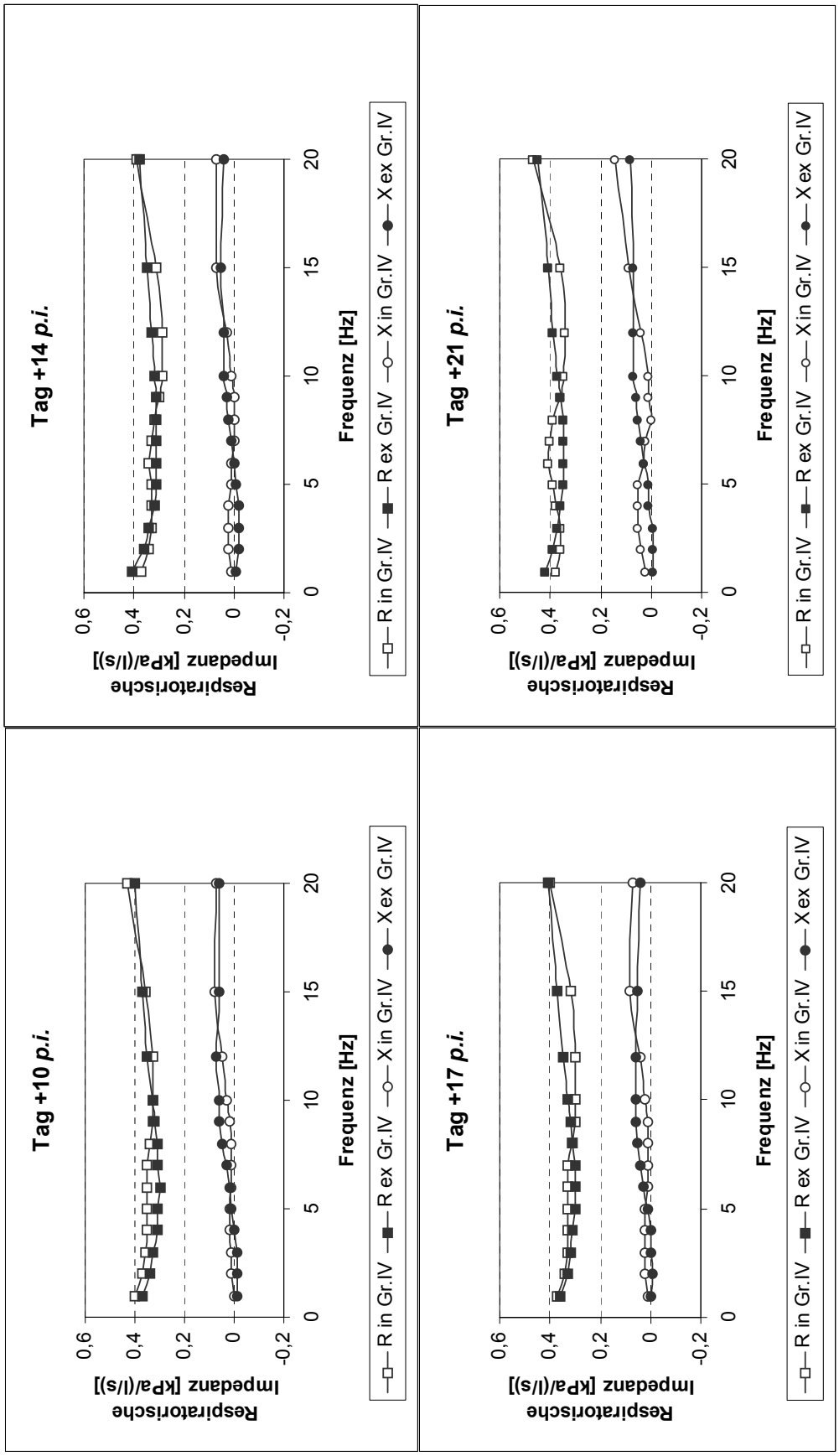


Abb. 17: Spektraler Verlauf von inspiratorischer gegen exspiratorischer Resistance (Rin vs. Rex) und Reactance (Xin vs. Xex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*



Fortsetzung Abb. 17
Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

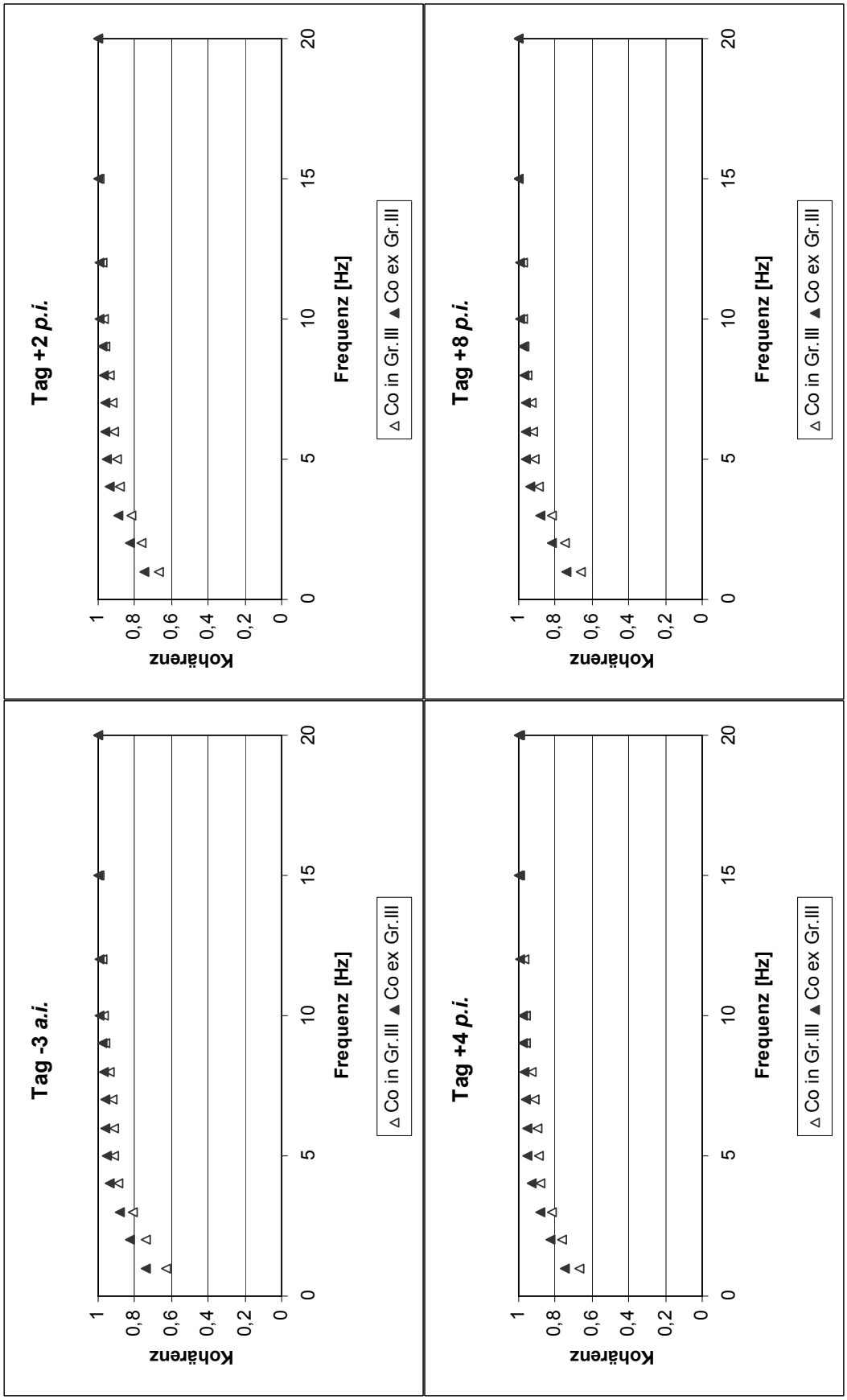
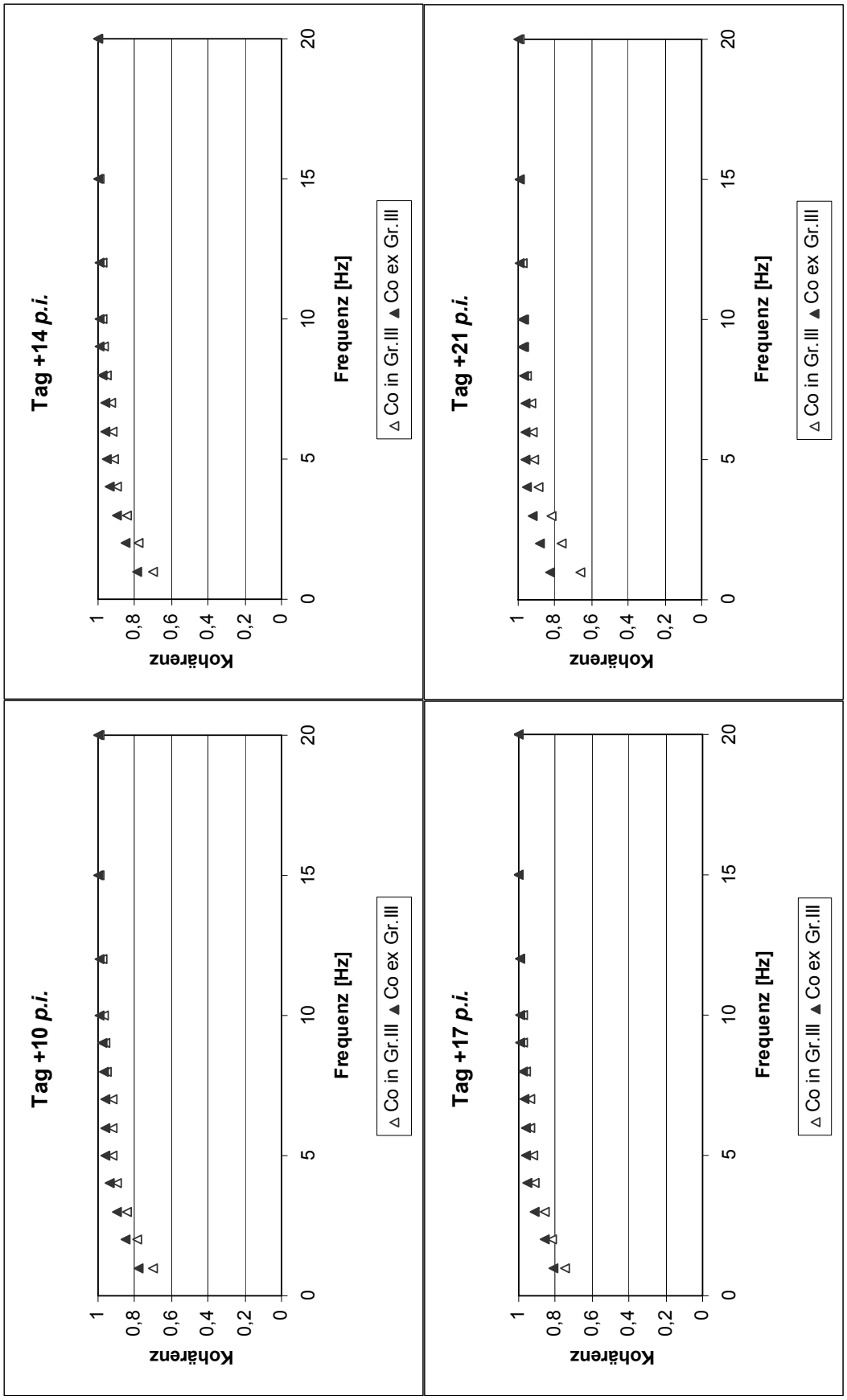


Abb. 18: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe III vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); *a.i.= ante infectionem; p.i. = post infectionem*



Fortsetzung Abb. 18
Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

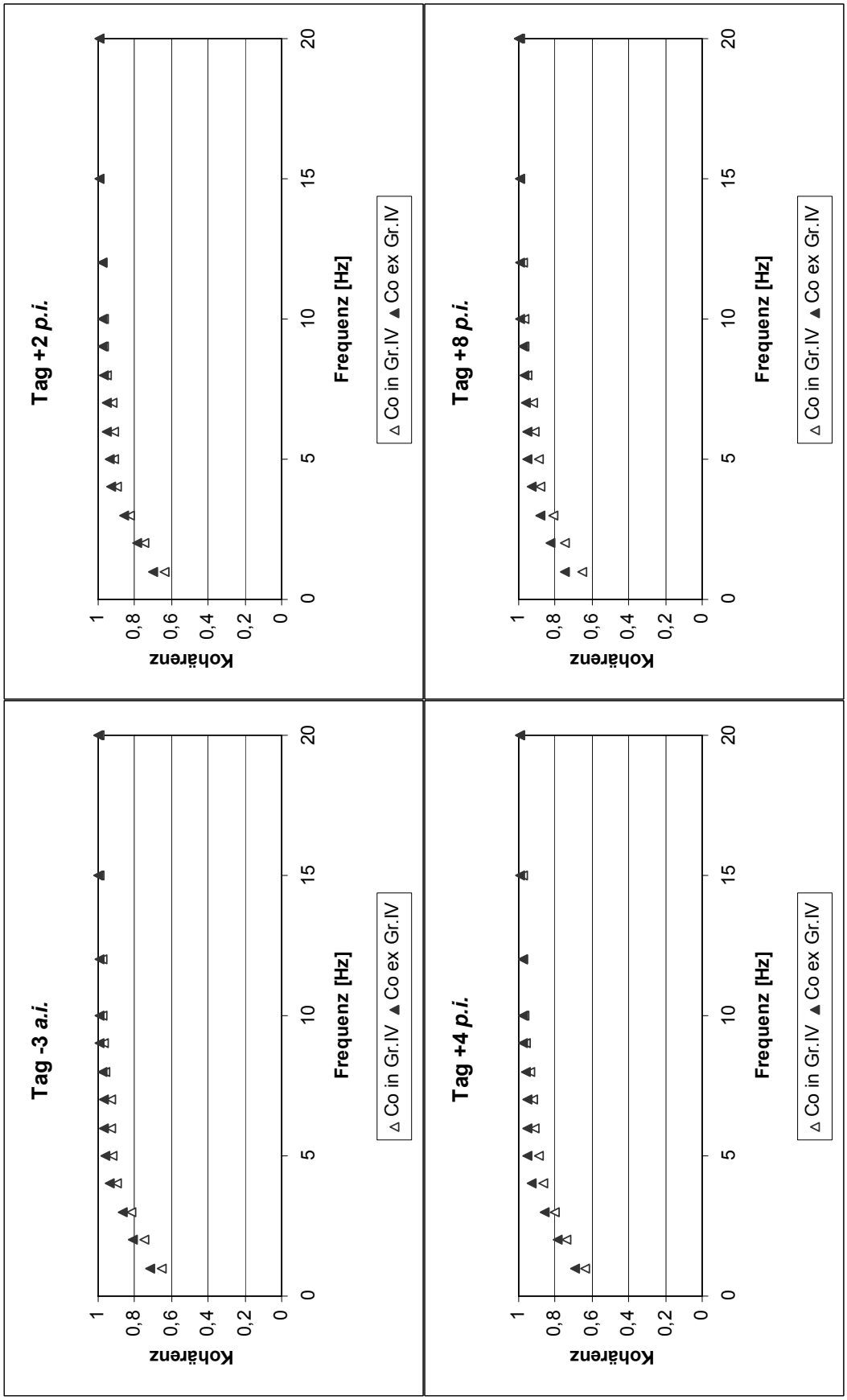
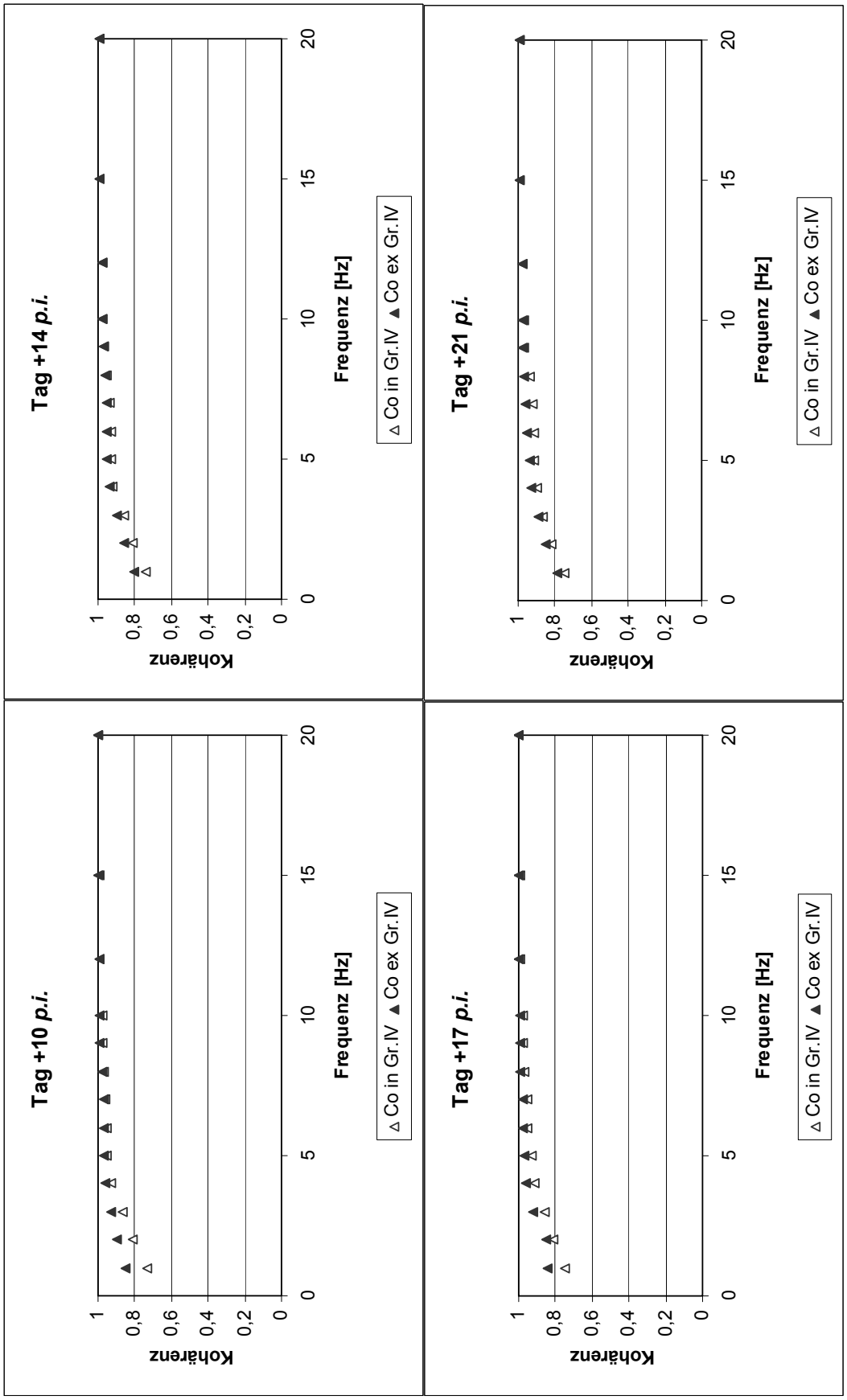


Abb. 19: Spektraler Verlauf von inspiratorischer und exspiratorischer Kohärenz (Co in; Co ex) im Frequenzbereich 1 – 20 Hz der Gruppe IV vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag +21 *p.i.* [Mittelwerte]
Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem; p.i. = post infectionem*



Fortsetzung Abb. 19
Gruppe IV = Kontrolltiere; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*

Für die Abbildungen 14 bis 19 gelten folgende Angaben für den Stichprobenumfang:
Tag -3 *a.i.* : Gr. III: n = 12; Gr. IV: n = 6; Tag +2 *p.i.* : Gr. III: n = 12; Gr. IV: n = 6;
Tag +4 *p.i.* : Gr. III: n = 10; Gr. IV: n = 5; Tag +8 *p.i.* : Gr. III: n = 8; Gr. IV: n = 4;
Tag +10 *p.i.* : Gr. III: n = 6; Gr. IV: n = 3; Tag +14 *p.i.* : Gr. III: n = 4; Gr. IV: n = 2;
Tag +17 *p.i.* : Gr. III: n = 4; Gr. IV: n = 2; Tag +21 *p.i.* : Gr. III: n = 2; Gr. IV: n = 1.
Tabellen 33 und 34 (Anhang) widerspiegeln die **inspiratorische und die exspiratorische Kohärenz (Co in; Co ex)** innerhalb des Frequenzspektrums 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV. Während der Inspiration kam es zu signifikanten Anstiegen der Kohärenzwerte (Co in) innerhalb der Gruppe III bei der Frequenz 1 Hz vom Tag 2 beginnend mit 0,66 ansteigend bis zum Tag 17 mit 0,75 sowie bei den Frequenzen 2 und 3 Hz vom Tag 10 bis zum Tag 17 (0,78 bis 0,86) gegenüber den Ausgangswerten. Des Weiteren kam es zu signifikanten Abfällen der Kohärenzwerte innerhalb der Gruppe IV am Tag 4 und am Tag 8 im Gegensatz zu den Ausgangswerten.
Während der Exspiration kam es zu signifikanten Abfällen der Kohärenzwerte innerhalb der Gruppe III am Tag 4 bei den Frequenzen 10 und 12 gegenüber den Ausgangswerten sowie zu signifikanten Anstiegen ab dem 10. Tag im niederfrequenten Bereich. Des Weiteren wurden innerhalb der Gruppe IV signifikante Abfälle am Tag 2, 4 und 14 sowie signifikante Anstiege am Tag 10 gegenüber den Ausgangswerten festgestellt.

4.2.3 Parameter des venösen Blutes

Tabellen 35 und 36 (Anhang) widerspiegeln die im venösen Blut erfassten Parameter für die Gruppen III und IV vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*). Aufgrund eines zu geringen Stichprobenumfangs bei der Gruppe IV von n=2 ab dem Zeitpunkt 10 (17 d *p.i.*) wurden für diese Gruppe statistische Auswertungen nur bis zum Zeitpunkt 9 (14 d *p.i.*) vorgenommen. Die wesentlichsten Befunde werden nachfolgend zusammengefasst.

pH-Wert

Die pH-Werte des venösen Blutes lagen *ante infectionem* bei beiden Gruppen im Mittel bei 7,37. Sie unterschieden sich zwischen beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 3 und 8 signifikant um max. 0,03 voneinander. Innerhalb der Gruppe III wurde ein signifikanter Anstieg zum Zeitpunkt 1 (7,39) sowie signifikante Abfälle zu den Zeitpunkten 3, 4 und 7 gegenüber dem Ausgangswert festgestellt um max. -0,01. Weiterhin kam es innerhalb der Gruppe IV zu einem signifikanten Abfall zum Zeitpunkt 8 gegenüber dem Ausgangswert um -0,02.

Blutgase

Venöser Kohlendioxid-Partialdruck (p_vCO_2)

Die Konzentrationen des venösen Kohlendioxid-Partialdruckes (p_vCO_2) verhielten sich zwischen den Gruppen signifikant verschieden um 0,4 kPa zum Zeitpunkt 8. Innerhalb der Gruppe III wurde ein signifikanter Anstieg von 0,2 kPa zum Zeitpunkt 1 gegenüber dem Ausgangswert ermittelt. Innerhalb der Gruppe IV war p_vCO_2 zum Zeitpunkt 3 (7,1 kPa) um -0,2 kPa signifikant niedriger als der Ausgangswert 7,3 kPa.

Venöser Sauerstoff-Partialdruck (p_vO_2)

Die Konzentrationen des venösen Sauerstoff-Partialdruckes (p_vO_2) waren zwischen den Gruppen III und IV sowie innerhalb der Gruppe IV nicht signifikant verschieden. Die Konzentrationen stiegen innerhalb der Gruppe III zum Zeitpunkt 5 um 0,5 kPa gegenüber dem Ausgangswert signifikant an.

Säuren-Basen-Status nach Henderson-Hasselbalch

Bikarbonat-Konzentration (HCO_3^-c)

Die Werte der Bikarbonat-Konzentration (HCO_3^-) waren zwischen beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 7 und 9 um max. 2,2 mmol/l signifikant verschieden. Die Konzentrationen waren innerhalb der Gruppe III zum Zeitpunkt 1 signifikant erhöht um 2,1 mmol/l, verminderten sich jedoch signifikant zu den Zeitpunkten 7 und 9 um bis zu -1,7 mmol/l gegenüber dem Ausgangswert. Innerhalb der Gruppe IV verhielten sich die Werte der Zeitpunkte nach der Infizierung nicht signifikant verschieden gegenüber dem Ausgangswert.

Standardisierte Bikarbonat-Konzentration (SBCc)

Die Werte der standardisierten Bikarbonat-Konzentration (SBC) waren zwischen den Gruppen III und IV nicht signifikant verschieden. Die Konzentrationen stiegen signifikant an zum Zeitpunkt 1 innerhalb der Gruppe III um 2,1 mmol/l sowie innerhalb der Gruppe IV um 1,1 mmol/l gegenüber den Ausgangswerten. Des Weiteren erniedrigten sich die Konzentrationen signifikant innerhalb der Gruppe III zu den Zeitpunkten 7 und 9 um max. -1,4 mmol/l sowie innerhalb der Gruppe IV zum Zeitpunkt 8 um -0,8 mmol/l gegenüber den Ausgangswerten.

Aktueller Basenüberschuss (ABE)

Die Werte des aktuellen Basenüberschusses (ABE) waren zum Zeitpunkt 7 zwischen den Gruppen III (3,7 mmol/l) und IV (5,1 mmol/l) um 1,4 mmol/l signifikant verschieden. Die Werte stiegen innerhalb der Gruppe III zum Zeitpunkt 1 signifikant an um 2,2 mmol/l gegenüber dem Ausgangswert. Demgegenüber verminderten sich die Werte innerhalb der Gruppe III signifikant zu den Zeitpunkten 7 und 9 gegenüber dem Ausgangswert um

max. -1,6 mmol/l. Ebenfalls verminderten sich die Werte innerhalb der Gruppe IV signifikant zum Zeitpunkt 8 gegenüber dem Ausgangswert um -0,8 mmol/l.

Standardisierter Basen-Überschuss (SBE)

Die Werte der Konzentration des standardisierten Basen-Überschusses (SBEc) waren zum Zeitpunkt 7 und 9 zwischen den Gruppen III und IV um max. 2,2 mmol/l signifikant verschieden. Die Werte stiegen signifikant an innerhalb der Gruppe III und IV zum Zeitpunkt 1 um 2,2 mmol/l (Gr. III) bzw. um 1,1 mmol/l (Gr. IV) gegenüber den Ausgangswerten. Demgegenüber verminderten sich die Werte innerhalb der Gruppe III signifikant um max. -1,7 mmol/l zu den Zeitpunkten 7 und 9 gegenüber dem Ausgangswert. Ebenfalls verminderten sich die Werte innerhalb der Gruppe IV signifikant um –0,7 mmol/l zum Zeitpunkt 8 gegenüber dem Ausgangswert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Konzentrationsverläufe von Bikarbonat, SBC, ABE und SBE innerhalb beider Gruppen Übereinstimmungen aufwiesen. Deutlich wird dies durch übereinstimmende signifikante Erhöhungen der Werte innerhalb der Gruppe III zum Zeitpunkt 1 gegenüber den Ausgangswerten. Demgegenüber bestanden ähnliche Verläufe zu den Zeitpunkten 7 und 9 mit signifikanten Verminderungen aller o.g. Parameter innerhalb der Gruppe III sowie der Parameter SBC, ABE und SBE innerhalb der Gruppe IV zum Zeitpunkt 8.

Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im Plasma ($tCO_2(P)c$) sowie

Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im Blut ($tCO_2(B)c$)

Die Werte für die Gesamt-Kohlendioxid-Konzentration im Plasma sowie im venösen Vollblut wiesen vergleichend folgende Gemeinsamkeiten auf: Die Konzentrationen waren innerhalb der Gruppe III zum Zeitpunkt 1 signifikant erhöht um max. 5,0 Vol%. Im Gegensatz dazu waren die Konzentrationen beider Parameter signifikant erniedrigt innerhalb der Gruppe III zu den Zeitpunkten 7 und 9 um max. –3,7 Vol% gegenüber den Ausgangswerten und wiesen damit Übereinstimmungen im zeitpunktabhängigen Verhalten o.e. Säuren-Basen-Parameter auf.

Metabolitanalyse

Glukose und Laktat

Während die Konzentrationen der venösen Blutglukosewerte zwischen den Gruppen III und IV nicht signifikant verschieden waren, wiesen die Laktatkonzentrationen zwischen beiden Gruppen signifikant verschiedene Werte zum Zeitpunkt 1 von max. 0,2 mmol/l auf. Zusätzlich waren die Konzentrationen sowohl der Glukose als auch des Laktats innerhalb beider Gruppen zum Zeitpunkt 1 gegenüber den Ausgangswerten signifikant erhöht um

1,5 mmol/l Glukose sowie max. 0,15 mmol/l Laktat.

Oximetrie

Gesamt-Hämoglobin (tHb)

Die Werte der Gesamt-Hämoglobinkonzentration im venösen Blut (tHbc) waren zwischen den Gruppen III und IV nicht signifikant verschieden. Es kam sowohl zu einer signifikanten Verminderung innerhalb der Gruppe III zum Zeitpunkt 1 um –0,2 mmol/l gegenüber dem Zeitpunkt vor der Infizierung sowie zu signifikanten Anstiegen innerhalb beider Gruppen ab dem Zeitpunkt 9 um max. 0,3 mmol/l gegenüber den Ausgangswerten.

Bei der Betrachtung des Verhältnisses der **oxigenierten Hämoglobin-Fraktion (O_2Hb)** zur Fraktion des **desoxigenierten (reduzierten) Hämoglobins (RHb)** ließen sich aufgrund nichtsignifikanter Veränderungen keine Abhängigkeiten feststellen.

Die Mittelwerte der **Carboxyhämoglobin-Fraktion (COHb)** waren zwischen den Gruppen III und IV nicht signifikant verschieden, wiesen jedoch signifikante Abfälle innerhalb beider Gruppen ab dem Zeitpunkt 9 gegenüber den Ausgangswerten auf.

Bei den Mittelwerten der **Methämoglobin-Fraktion (MetHb)** wurden keine signifikant verschiedenen Werte zwischen den Gruppen III und IV festgestellt. Zu signifikanten Abfällen kam es innerhalb der Gruppe III zu den Zeitpunkten 4 und 5 (max. -0,12 Vol%) gegenüber dem Ausgangswert sowie innerhalb der Gruppe IV zu den Zeitpunkten 1, 4 und 8 (max. -0,15 Vol%) gegenüber dem Ausgangswert.

Elektrolytkonzentrationen

Die Mittelwerte der Konzentrationen von **Natrium-Ionen (Na^+)** aus venösem Blut verhielten sich zwischen den Gruppen III und IV vor der Infizierung um 1,2 mmol/l signifikant verschieden. Die wesentlichen Veränderungen nach der Infizierung zeigten sich nur innerhalb der Gruppe III durch signifikante Anstiege um max. 1,4 mmol/l zu den Zeitpunkten 1 bis 3, 6 und 7 sowie ab Zeitpunkt 9.

Bei den Mittelwerten der Konzentrationen der **Kalium-Ionen (K^+)** sowie der **Chlorid-Ionen (Cl^-)** konnten gemeinsame signifikante Minderungen innerhalb beider Gruppen zum Zeitpunkt 1 gegenüber den Ausgangswerten errechnet werden.

Die Mittelwerte der Konzentrationen von **Kalzium-Ionen (Ca^{2+})** waren zwischen den Gruppen III und IV signifikant verschieden zum Zeitpunkt 6 um 0,05 mmol/l. Nur innerhalb der Gruppe III verhielten sich die Kalzium-Werte signifikant erhöht ab dem Zeitpunkt 3 bis zum Versuchsende außer zum Zeitpunkt 8 gegenüber dem Ausgangswert bei max. 0,06 mmol/l.

Blutbild

Hämatokrit (Hct)

Das aus venösem Blut gemessene Hämatokrit (Hct) war zwischen den Gruppen III und IV nicht signifikant verschieden. Innerhalb der Gruppe III kam es zu einem signifikanten Abfall zum Zeitpunkt 1 um -0,01 l/l sowie zu signifikanten Anstiegen beider Gruppen ab dem Zeitpunkt 9 um max. 0,02 l/l (Gr. III) bzw. 0,03 l/l (Gr. IV) gegenüber dem Ausgangswert.

Leukozyten (White-Blood-Cells (WBC))

Die Werte der im venösen Blut bestimmten Leukozytenzahlen zeigten zwischen den Gruppen III und IV signifikant verschiedene Werte zu den Zeitpunkten 2 von 2,2 G/l und 5 von 2,5 G/l. Es wurden innerhalb der Gruppen III und IV nicht signifikant verschiedene Werte der Zeitpunkte *p.i.* gegenüber den Ausgangswerten gemessen.

Analyse der Leukozyten mittels Durchflusszytometrie

Tabelle 37 (Anhang) gibt die im venösen Blut mittels der Durchflusszytometrie erfassten Parameter Leukozyten einschließlich der relativen und der absoluten Werte der Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten der Gruppen III und IV vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*) wieder.

Leukozyten

Die absoluten Werte der Leukozyten waren zwischen den Gruppen III und IV signifikant verschieden zum Zeitpunkt 3 von 1,7 G/l. Innerhalb der Gruppe III waren diese absoluten Werte signifikant erhöht zu den Zeitpunkten 7 und 8 um max. 2,1 G/l gegenüber dem Ausgangswert. Innerhalb der Gruppe IV verhielten sich diese Absolutzahlen nicht signifikant verschieden zu den Zeitpunkten *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert.

Granulozyten

Die absoluten Werte der Granulozyten waren zwischen den Gruppen III und IV nicht signifikant verschieden. Innerhalb der Gruppe III waren sie signifikant erniedrigt zu den Zeitpunkten 2 bis 5 um max. 0,9 G/l bei einer prozentualen Abweichung von 33 auf 19 % gegenüber dem Ausgangswert. Innerhalb der Gruppe IV waren sie signifikant erniedrigt zu den Zeitpunkten 1, 2, 4 und 5 um max. 0,6 G/l bei einer prozentualen Abweichung von 34 auf 23 % gegenüber dem Ausgangswert.

Monozyten

Die absoluten Werte der Monozyten waren zwischen den Gruppen III und IV signifikant verschieden zum Zeitpunkt vor der Infizierung um 0,1 G/l bei einer prozentualen Abweichung von 19 auf 15 %. Innerhalb der Gruppe III und IV waren die absoluten Werte signifikant erniedrigt zum Zeitpunkt 2 um 0,4 G/l bei der Gr. III und somit eine prozentuale Abweichung

von 19 auf 13 % sowie um 0,2 G/l bei der Gr. IV mit einer Abweichung von 15 auf 12 % gegenüber den Ausgangswerten.

Lymphozyten

Die absoluten Werte der Lymphozyten waren zwischen den Gruppen III und IV nicht signifikant verschieden. Innerhalb der Gruppe III waren die absoluten Werte signifikant erhöht zu den Zeitpunkten 2, 4 sowie ab 7 bis zum Versuchsende um max. 1,7 G/l bei einer prozentualen Abweichung von 48 auf max. 56 % gegenüber dem Ausgangswert als auch bei der Gruppe IV zu den Zeitpunkten 2, 4, 7 und 9 um max. 1,3 G/l bei einer prozentualen Abweichung von 51 auf max. 53 % gegenüber dem Ausgangswert.

Akute-Phase-Proteine

C-reaktives Protein (CRP)

Die Mittelwerte des C-reaktiven-Proteines (CRP) verhielten sich zwischen den Gruppen III und IV signifikant verschieden zum Zeitpunkt 9 um 46,3 µg/ml. Nur innerhalb der Gruppe III waren die Mittelwerte des CRP signifikant erniedrigt zum Zeitpunkt 9 von -30,4 µg/ml gegenüber dem Ausgangswert.

Laktoferrin

Die Mittelwerte des Laktoferrins waren zwischen den Gruppen III und IV signifikant verschieden zu den Zeitpunkten 5 (0,1 µg/ml) und 9 (0,2 µg/ml). Innerhalb der Gruppe III waren sie signifikant erniedrigt zum Zeitpunkt 9 (-0,1 µg/ml) gegenüber dem Ausgangswert. Innerhalb der Gruppe IV waren sie nicht signifikant verschieden zu den Zeitpunkten *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert.

Eine Zusammenfassung der signifikanten Veränderungen einzelner Blutparameter für die Gruppen I bis IV befindet sich unter Tabelle II.

4.2.4 Pathologie und pathologische Histologie

Tabelle 38 veranschaulicht die pathologisch-histologischen Veränderungen bei den Tieren der Gruppe III und IV. Bei den Versuchstieren der Gruppe III und den Kontrolltieren der Gruppe IV waren makroskopisch keine Lungenläsionen sichtbar. Vereinzelt wurden kleine umschriebene Atelektasen mit einer Ausdehnung von 1 bis 2 cm beobachtet. Bei der pathologischen Histologie fiel auf, dass in der Gruppe III ein Kalb zum Sektionszeitpunkt +3 Tage *p.i.*, zwei Kälber zum Sektionszeitpunkt +7 Tage *p.i.* und je eines der am Sektionstag +14 und +21 *p.i.* euthanasierten Kälber eine milde eitrige broncho-interstitielle Pneumonie aufwiesen. Ebenfalls zeigten sich diese pneumonischen Veränderungen bei dem Kalb aus der Gruppe IV, welches am Sektionstag +21 *p.i.* der Sektion zugeführt wurde. Keines der am

Sektionstag +35 *p.i.* euthanasierten Kälber hatte histologische Läsionen. Sowohl bei den Tieren der Gruppe III als auch bei den Kontrolltieren der Gruppe IV wurden Mikrogranulome festgestellt, welche mit ihrer kristallinen Form als Hintergrundläsionen sichtbar waren. Verdickte Alveolarsepten wurden bei den Tieren jeder Gruppe festgestellt.

4.2.5 Indirekter und direkter Erregernachweis

Die Ergebnisse des indirekten Erregernachweises (Antikörper) und des direkten Erregernachweises (Antigen) sind für die Versuchstiere der Gruppe III und die Kontrolltiere der Gruppe IV in Tabelle 2 (Einstallungsmonitoring) zusammenfassend dargestellt. Des Weiteren gibt Tabelle 9 im Anhang einen Überblick über die Ergebnisse hinsichtlich der Differentialdiagnostik von pneumopathogenen Viren und letztendlich Tabelle 38 eine Übersicht über die Reisolierung von *Mycoplasma* spp. und sonstiger relevanter Erreger zum Sektionszeitpunkt.

4.2.5.1 *M. bovis*

Zum Zeitraum der Durchführung des Einstallungsmonitorings bzw. vor der experimentellen Infizierung waren sämtliche Tiere der Gruppen III und IV frei von *M. bovis*. Keines der Versuchstiere der Gruppe III reagierte im Versuchszeitraum (bis 35 Tage *p.i.*) mit einem bedeutsamen Antikörpertiteranstieg gegen *M. bovis*. Zum Zeitpunkt der Sektion gelang eine Erreger-Reisolierung von *M. bovis* bei allen Versuchstieren der Gruppe III. Die Kontrolltiere der Gruppe IV waren bis Versuchsende **frei** von *M. bovis*.

4.2.5.2 Sonstige Mykoplasmenspezies

Die Auswertung im Rahmen des Einstallungsmonitorings ergab, dass bei keinem Versuchstier beider Gruppen *Mycoplasma* spp. isoliert wurden.
Die zum Sektionszeitpunkt erfolgte Isolierung von sonstigen *Mycoplasma* spp. ergab ein Vorkommen von *Mycoplasma bovirhinis* aus den Tonsillen bei einem Tier der Gruppe III und bei drei Kontrolltieren.

4.2.5.3 Quantifizierung des Nachweises von Mykoplasmen

Die statistische Auswertung hinsichtlich der Rangzahlenwerte zum Vorkommen von *Mycoplasma* spp. für die Gruppen III und IV innerhalb Tabelle 38 (Anhang) ergab einen Mittelwert von 7,25 für die Gruppe III und einen Mittelwert von 0,5 für die Gruppe IV. Zwischen den Gruppen III und IV wurde ein signifikanter Unterschied im Vorhandensein des Erregers bei der Gruppe III festgestellt.

Die Ergebnisse der pathologischen Histologie hinsichtlich des Vorkommens einer vereinzelt milden eitrigen broncho-interstitiellen Pneumonie konnten nicht in Abhängigkeit zu den erhobenen Rangzahlen gebracht werden.

4.2.5.4 Begleitende mikrobiologische Untersuchungen

Mannheimia haemolytica

Mannheimia haemolytica konnte im Rahmen des Einstallungsmonitorings bei den Versuchstieren beider Gruppen nicht isoliert werden.

Pasteurella multocida

Zum Sektionszeitpunkt wurde der Erreger *Pasteurella multocida* in den Tonsillen von drei Versuchstieren der Gruppe III und einem Kontrolltier der Gruppe IV als auch im Lungengewebe eines Kontrolltieres der Gruppe IV isoliert.

***Chlamydia* spp.**

Kein Versuchstier hatte im Hauptversuch einen bedeutsamen Antikörpertiteranstieg gegen *Chlamydia* spp. über den gesamten Versuchszeitraum vom Tag der Einstallung über die Infizierung bis zur Sektion. Aus dem Kot wurde bei einem Kontrolltier der Gruppe IV am zweiten und dritten Tag der Probenentnahme *Chlamydia pecorum* detektiert. *Chlamydia psittaci* wurden in den Nasentupferproben von je zwei Tieren der Gruppe III und IV zu unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesen.

***Salmonella* spp.**

Salmonella spp. wurden im Rahmen des Einstallungsmonitorings aus keinem Kottupfer der Kälber der Gruppe III und IV isoliert.

Kryptosporidien

Im Kotausstrich von je einem Versuchstier beider Gruppen wurden vereinzelte Kryptosporidien im Sichtfeld bei 400facher Vergrößerung beobachtet.

Kokzidien

Kokzidien wurden im Kotausstrich nicht nachgewiesen.

BVD-Virus

Im Rahmen des Einstallungsmonitorings wurde bei keinem der Versuchstiere der Gruppen III und IV BVD-Virus im Ohrbioptat festgestellt.

In Tabelle 9 (Anhang) wird der indirekte Erregernachweis der Gruppen I bis IV durch den Antikörpertiteranstieg im Serum des jeweiligen Tieres zu den 3 Zeitpunkten der Einstallung, vor der Infizierung und zur Sektion präsentiert.

Bezogen auf die fünf pneumopathogenen Viren waren keine konsistent positiven Antikörpertiter im Blutserum der Versuchstiere der Gruppe III und der Kontrolltiere der

Gruppe IV nachweisbar. Eine Ausnahme stellte der Antikörpertiteranstieg gegen Adenovirus bei einem Kalb der Gruppe IV dar.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Tabelle I werden die signifikanten Veränderungen einzelner Parameter der äußeren Atmung von Gruppe I – IV von *ante infectionem* zu *post infectionem* zusammenfassend dargestellt.

Eine Zusammenfassung der signifikanten Veränderungen einzelner Blutparameter für die Gruppen I bis IV befindet sich unter Tabelle II.

Tab. I: Signifikante Veränderungen einzelner Parameter der äußeren Atmung von Gruppe I – IV vom Ausgangswert 0 = -3 d *a.i.* zu *p.i.*

Gruppe	Infektionsstamm	Klin. Score	RT	AF_K	AF_S	V_t	V_t/kg KM	V_{min}	V_{min}/kg KM
I	*M. bovis* 981/84	n.s.	n.s.	↑	n.s.	(↑)	n.s.	↑	n.s.
I vs. II		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
II	*M. bovis* Bx89/97	n.s.	n.s.	↑	n.s.	n.s.	↓	n.s.	n.s.
III	*M. bovis* Bx89/97	↑	↑	↑	↓	↑	(↓)	↓	↓
III vs. IV		**$**	**$**	**$**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IV	Kontrolltiere	n.s.	(↓)	n.s.	↓	(↑)	(↓)	n.s.	↓

Gruppe	Rin	Rex	R_Z	R_P	R_Z/kg KM	R_P/kg KM	Rin 5-10 Hz	Rex 5-10 Hz	Xin	Xex
I	↓	↓	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	(↓)	↑	↑
I vs. II	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**$**
II	(↓)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	(↑)	n.s.
III	(↑)	(↓)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	↓	↓(↑)	↑
III vs. IV	**$**	**($)**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IV	(↑)	(↑)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	↑	(↑)

Klin. Score = Klinischer Gesamtscore; RT = Rektaltemperatur; AF_K = Atmungsfrequenz bei klinischer Untersuchung; AF_S = Atmungsfrequenz als spirometrische Kenngröße; V_t = Atemzugvolumen; V_t/kg KM = Atemzugvolumen pro Kilogramm Körpermasse; V_{min} = Atemminutenvolumen; V_{min}/kg KM = Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpermasse; Rin = inspiratorische Resistance; Rex = exspiratorische Resistance; R_Z = zentrale Resistance; R_P = periphere Resistance; R_Z/kg KM = zentrale Resistance pro Kilogramm Körpermasse; R_P/kg KM = periphere Resistance pro Kilogramm Körpermasse; Rin 5 Hz-10 Hz = Differenz der inspiratorischen Resistance bei 5 Hz minus 10 Hz; Rex 5 Hz-10 Hz = Differenz der exspiratorischen Resistance bei 5 Hz minus 10 Hz; Xin = inspiratorische Reactance; Xex = exspiratorische Reactance; n.s. = nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); ↑ = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -3 d *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); ↓ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -3 d *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); ( ) = keine biologische Relevanz;

Tab. II: Signifikante Veränderungen einzelner Blutparameter für die Gruppen I bis IV

Gruppe	pH	p_vCO_2	p_vO_2	HCO_3^-c	SBCc	ABEc	SBEc	$tCO_2(P)c$	$tCO_2(B)c$	cGlukose	cLaktat
I	↑	↓	↑	↓	↑↓	↑↓	↓	↓	↓	↑	↓
I vs II	**$**	n.s.	n.s.	**$**	n.s.	**$**	**$**	**$**	**$**	**$**	**$**
II	↑↓	n.s.	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓
III	↑↓	↑	↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑
III vs IV	**$**	**$**	n.s.	**$**	n.s.	**$**	**$**	**$**	**$**	n.s.	**$**
IV	↓	↓	n.s.	n.s.	↑↓	↓	↑↓	n.s.	n.s.	↑	↑

Gruppe	tHbc	O_2Hbc	COHbc	MetHbc	RHbc	cNa^+	cK^+	cCa^{2+}	cCl^-	Hct	WBC	cCRP	cLaktoferrin
I	↓	↑	n.s.	↑	↓	↓	(↓)	n.s.	↑↓	↓	↓	n.s.	(↓)
I vs II	n.s.	n.s.	n.s.	**$**	n.s.	**$**	**$**	**$**	**$**	n.s.	**$**	n.s.	n.s.
II	(↓)	(↑)	n.s.	(↓)	(↓)	(↑)↓	↓	↓	↓	↓	(↓)	↓	n.s.
III	↓↑	n.s.	↓	↓	n.s.	↑	↓	↑	↓	↓↑	n.s.	(↓)	(↓)
III vs IV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**$**	n.s.	**$**	n.s.	n.s.	**$**	**$**	**$**
IV	↑	n.s.	↓	↓	n.s.	n.s.	↓	n.s.	↓	↑	n.s.	n.s.	n.s.

Gruppe	Leukozyten	Granulozyten	Monozyten	Lymphozyten
III	↑	↓	↓	↑
III vs IV	**$**	n.s.	**$**	n.s.
IV	n.s.	↓	↓	↑

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II und III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; n.s. = nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0{,}05$; t - Test); **$** = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0{,}05$; t - Test); ↑ = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$); ↓ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$); ↑↓ = signifikanter Anstieg mit späterem signifikantem Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$); ↓↑ signifikanter Abfall mit späterem signifikantem Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$); ( ) = keine biologische Relevanz;

5. Diskussion

Anliegen dieser Arbeit war es, die Auswirkungen einer experimentellen Infizierung von Kälbern mit *M. bovis* auf die ventilatorischen Funktionen der äußeren Atmung zu untersuchen. Um die Konsequenzen dieser Infizierung für den gesamten Kälberorganismus darzustellen, war es weiterhin notwendig,

- klinische Symptome
- Parameter des peripheren Blutes sowie
- das pathomorphologische Bild in die Betrachtungen mit einzubeziehen.

Somit gibt es 3 Diskussionsebenen:

- Vergleich der Effekte der zwei Infektionsstämme *M. bovis* 981/84 vs. *M. bovis* Bx 89/97 (Gruppe I vs. Gruppe II),
- Reproduzierbarkeit der Infizierung mit einem Infektionsstamm (*M. bovis* Bx 89/97) bei leichter Modifikation der Dosis (Gruppe II vs. Gruppe III),
- *M. bovis* – infizierte Versuchstiere vs. nicht – infizierte Kontrolltiere (Gruppe III vs. Gruppe IV).

5.1 Klinisch sichtbare Auswirkungen einer *M. bovis* - Infektion

Das klinische Bild einer Mykoplasmose der Lunge beim Kalb zeigt nach Beschreibungen in der Literatur einen langsamen Krankheitsverlauf mit progredientem trockenem unproduktivem Husten, Nasenausfluss unterschiedlicher Stärke, Dyspnoe, subfebriler Temperatur, Abgeschlagenheit und Inappetenz (Bocklisch *et al*. 1983, Stipkovits *et al*. 2000 und 2005, Brys *et al.* 1989). Einzelne Todesfälle wurden ebenfalls beschrieben. In unseren Studien konnten wir gelegentlichen trockenen unproduktiven Husten, gelegentlichen serösen Nasenausfluss und subfebrile Temperatur bestätigen. Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Inappetenz und Todesfälle wurden jedoch nicht beobachtet. Die Rektaltemperatur bewegte sich bei den meisten Versuchstieren im subfebrilen Bereich. Ausnahmen von Einzeltieren innerhalb der Gruppe I sowie Fieber um ca. 40 Grad Celsius innerhalb der Gruppe III deutete darauf hin, dass sich die Versuchstiere im Zeitraum nach der Infizierung aktiv mit dem Erreger auseinander setzten. Bei den Kontrolltieren kam es im Versuchsverlauf zu einem Absinken der rektalen Temperatur, was bei älter werdenden Kälbern als physiologisch zu werten ist, zumal die Kälber sich aufgrund optimaler Haltungsbedingungen keiner weiteren Erregerabwehr unterziehen mussten. In den leicht erhöhten klinischen Gesamtscore bei den infizierten Tieren spielten neben den vermehrten Symptomen wie gelegentliches Husten, seröser Nasenausfluss, seröser Augenausfluss und breiige Kotkonsistenz auch erhöhte

Rektaltemperatur und die erhöhte Atmungsfrequenz mit hinein. Die Gesamtscorewerte aus gebündelten Befundaufnahmen lassen den Schluss zu, dass es bei den infizierten Tieren zu einem milden Krankheitsverlauf mit vagen Symptomen zwischen dem 4. und dem 10. Tag nach der Infizierung kam, wobei es unter den optimalen Haltungsbedingungen ohne weitere Erregerdisposition ab dem 10 Tag *p.i.* zu einem Abklingen der Symptome kam. Die Kontrolltiere blieben über den gesamten Versuchszeitraum symptomfrei. Die Ergebnisse der kaum veränderten klinischen Gesamtscores der Gruppen I und II stehen in Übereinstimmung mit Berichten von Sachse und Pfützner (1996), die bei Kälbern trotz Erregerdisposition keine Symptome beobachteten. Jedoch stehen die Ergebnisse der Gesamtscores der Gruppe III im Gegensatz zu den Ergebnissen von Brys *et al.* (1989) hinsichtlich ihrer schwächeren klinischen Ausprägung. Auch im Vergleich der Gesamtscores der Gruppen II und III stehen sie im Gegensatz trotz gleichen Erregerstammes sowie Haltungsbedingungen. Eine intensivere Diskussion zu Applikationsart und –dosis befindet sich am Ende des Kapitels unter dem Gliederungspunkt 5.7.1.

5.2 Auswirkungen einer *M. bovis* - Infektion auf die Lungenfunktion

5.2.1 Ventilation

Zur Veranschaulichung der nachfolgend diskutierten Parameter wird der Referenzbereich nach Collie (1992b) in Tab. 12 und 25 zugrunde gelegt.

Die Kenngrößen der Ventilation sind die Atmungsfrequenz (AF), das Atemzugvolumen (V_t) und das Atemminutenvolumen (V_{min}). Da unterschiedliche Körpermasse auch unterschiedliche Atemvolumina bedingt, wurden das Atemzugvolumen und das Atemminutenvolumen jeweils auf ein Kilogramm Körpermasse (KM) bezogen (V_t/kg KM und V_{min}/kg KM).

Folgende Abhängigkeiten sind bei der Diskussion dieser Parameter zu beachten:

Ziel von Änderungen der Atmungsfrequenz und des Atemzugvolumens ist es, das je Zeiteinheit ventilierte Volumen (Atemminutenvolumen V_{min}) dem Sauerstoffbedarf des Organismus anzupassen, um einen optimalen Gasaustausch zu gewährleisten. Tritt ein erhöhter Sauerstoffbedarf im Organismus auf, wird durch Steigerung der Atmungsfrequenz und/oder des Atemzugvolumens das Atemminutenvolumen erhöht, um den vermehrten Sauerstoffbedarf zu decken. Folgende Bedingungen könnten für einen erhöhten Sauerstoffbedarf eines Organismus in Frage kommen:

- körperliche Arbeit / ergometrische Belastung (Höchel 2004)

- erhöhte metabolische Leistungen (zum Beispiel Fieber)
- erhöhter Energieaufwand für Thermoregulation (z. B. wechselnde Umgebungstemperatur).

Alle drei Bedingungen würden zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens führen. Da in unserem Versuch weder zusätzliche körperliche Arbeit verrichtet wurde, klinisch manifestes Fieber nur bei Einzeltieren innerhalb der Gruppe III festgestellt wurde und wechselnde Umgebungstemperaturen durch die vorhandene Raumklimatisierung weitgehend ausgeschlossen werden konnten, ist folgendes Fazit zu ziehen: Wenn ein Anstieg der Ventilationsleistung pro Minute zu beobachten gewesen wäre, so würde dieser höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit Veränderungen der Lungenfunktion stehen.
In dieser Studie waren die Verhältnisse folgendermaßen: Die Atmungsfrequenzen lagen in allen Gruppen *a.i.* ähnlich wie die Referenzwerte von Jaeger *et al.* 2007 bei vergleichbarer Altersgruppe (2-3 Lebensmonat) sowie gleicher Rasse.
Beobachtete Anstiege des absoluten Atemzugvolumens sowie des Atemminutenvolumens (Gruppen I und III) sind als wachstumsbedingte Veränderungen zu bewerten, da diese Entwicklung bei der Betrachtung dieser Parameter pro Kilogramm Körpermasse sich nicht bestätigten. Ein vermindertes Atemzugvolumen pro Kilogramm Körpermasse (Gruppe II) kann hingegen für eine schlechtere Dehnbarkeit des Lungengewebes oder für eine Dämpfung der zentralen Atmungsregulation (Atmungszentrum) sprechen. Diese Hypothese konnte allerdings im Hauptversuch nicht bestätigt werden. Verminderungen des Atemminutenvolumens (Gruppe III) als auch des Atemminutenvolumens pro Kilogramm Körpermasse (Gruppen III und IV) waren nicht durch eine geringere Atemtiefe (Vt/kg KM) sondern durch eine niedrigere Atmungsfrequenz (AF_S) bedingt. Diese Versuchstiere haben somit langsamer geatmet, aber es kam zu keiner ausgeprägten Hypoventilation, so dass die Aktivierung des Atmungszentrums nicht erforderlich wurde. Befunde der klinisch beobachteten Atmungsfrequenzen (AF_K) konnten sich gegenüber den am Spirometriegerät gemessenen Atmungsfrequenzen (AF_S) nicht bestätigen und müssen deshalb vorsichtig betrachtet werden. In dem einen Fall überprüfte der zuständige Tierpfleger mittels Stoppuhr unbemerkt durch ein Sichtfenster die Auszählung der Ruheatmungsfrequenz, im anderen Fall wurden die Tiere am Gerät mit einer ungewohnten Umgebung konfrontiert, was nicht den Bedingungen absoluter Ruheatmung entspricht. Insgesamt ist zu konstatieren, dass die *M. bovis* – Exposition in den dargestellten Untersuchungen keine pathophysiologisch relevanten Effekte auf das Atmungsmuster und die ventilatorischen Kenngrößen der Kälber hatte.

5.2.2 Atmungsmechanik

Die im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik gemessenen Werte der komplexen respiratorischen Impedanz mittels des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems erfolgten pro Messung mit der Einstellung 3 Impulse pro Sekunde über 60 Sekunden mit der Auswertung von 32 Stützstellen (Abtastpunkte). Diese Einstellungswerte waren im Gegensatz zu den Einstellungen von 5 Impulsen pro Sekunde über 60 Sekunden mit der Auswertung von 16 Stützstellen in früheren Untersuchungen durch einen Informationsgewinn als bisheriges Optimum angesehen worden (Reinhold *et al.* 1997 und 1998a, b). In eigenen Untersuchungen wurden Messdaten erhoben, welche als Einstellungen 2 Impulse pro Sekunde über 60 Sekunden mit der Auswertung von 64 Stützstellen ermittelt wurden. Diese Studie diente dazu einen weiteren Informationsgewinn bezüglich der Impedanz zu erreichen. Diese Einstellungen waren durch die Erniedrigung der Kohärenz im betreffenden Frequenzbereich 3 und 5 Hz gekennzeichnet und zeigten somit eine Verschlechterung der Qualität. Daher wird die Kombination 3 Impulse/s und 32 Stützstellen als optimale Variante für IOS-Messungen angesehen (Reichel *et al.* 2004). Die für diese Studie erhobenen Messwerte erfolgten innerhalb der Trainingsphase an zwei Messzeitpunkten vor dem Untersuchungszeitraum des Vorversuches an den Versuchstieren der Gruppe I und II. Es wurden an 15 Kälbern insgesamt 90 IOS-Messungen erhoben, welche nicht in die Auswertung des Ergebnisteiles eingegangen sind und deshalb auch nicht Bestandteil dieser Dissertation sind.

5.2.2.1 Respiratorische Resistance

Die Kenngrößen Resistance (R) und Reactance (X) stellen Widerstände des respiratorischen Systems dar. Die Resistance repräsentiert hierbei den Strömungswiderstand in den Atemwegen des respiratorischen Systems. Eine Erhöhung der Resistance spricht demnach für eine Querschnittsverminderung der luftführenden Wege des Respirationstraktes, z. B. im Sinne einer konstriktiven Veränderung. Eine Verminderung der Resistance weist auf eine Weitstellung konduktiver Atemwege hin. Die von uns mittels des Lungenfunktionstestgerätes IOS ermittelten Werte sowie durch das Rekalkulationsprogramm FAMOS rekalkulierten Werte der spektralen Resistance umfassten die Frequenzbereiche 1 – 10, 12, 15 und 20 Hz getrennt nach der Atmungsphase Inspiration und Exspiration. Für Kälber gilt, dass niedrigere Frequenzen bis 5 Hz die peripheren Atemwegswiderstände und höhere Frequenzen zwischen 5 und 20 Hz eher die zentralen und extrathorakalen Atemwegswiderstände repräsentieren (Reinhold *et al.* 1998b, Uysteprust *et al.* 2000).

Ein Abfall der Resistance in unserer Studie weist auf eine wachstumsbedingte Zunahme der Atemwegsquerschnitte hin. Sporadische Anstiege der inspiratorischen und exspiratorischen

Resistance in den Gruppen III und IV liegen erst ab 12 Hz vor und betreffen somit eher die oberen Atemwege, was zum Beispiel durch eine schwierig zu standardisierende Kopfhaltung während der IOS-Messungen verursacht worden sein könnte.
Bei der Betrachtung der Abb. 5 fällt am Tag 4 *p.i.* rein optisch eine erhöhte exspiratorische Resistance der Gruppe II gegenüber der Gruppe I im niederfrequenten Bereich auf. Dieser Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht sichern; vermutlich aufgrund der hohen Streuung der Werte. Somit wurde in vorliegender Studie kein nachweisbarer Anstieg der Resistance im niederfrequenten Bereich gemessen. Obstruktionen der peripheren Atemwege nach Infektion mit *M. bovis* konnten demzufolge nicht bestätigt werden.

5.2.2.2 Respiratorische Reactance

Eine weitere Kenngröße der Atmungsmechanik ist die respiratorische Reactance (X), die sich aus der Summe der Compliance (C) als Volumendehnbarkeit der Lunge und aus der Inertance (I) als Trägheit der Luftsäule zusammensetzt. Der Frequenzbereich ≤ 5 Hz ist weitgehend aussagekräftig für die Lungendehnbarkeit. Wenn die Absolutwerte in diesem Bereich abnehmen, führt man dies ursächlich auf eine schlechtere Dehnbarkeit der Lunge zurück oder dass die Lunge weniger gedehnt ist.
In unserer Studie kam es zu einem leichten Abfall der inspiratorischen Reactance innerhalb der Gruppe III im Frequenzbereich ≤ 5 Hz zu den Zeitpunkten 8, 10, 14 und 17 Tage *post infectionem* gegenüber den Ausgangswerten *a.i.* (ANOVA). Somit haben die Versuchstiere flacher und niedriger geatmet. Dieser Effekt war vermutlich durch ein schlechter aufdehnbares Lungengewebe während der Inspiration bedingt, so dass es zu einer Abnahme der Atmungsfrequenz (AF_S) und in der Folge zu einer Abnahme der Atemminutenvolumina (V_{min}; V_{min}/kg KM) kam.
Wenn die Absolutwerte der Reactance im niederfrequenten Bereich zunehmen, lässt dies Rückschlüsse zu auf eine erhöhte Volumendehnbarkeit der Lunge aufgrund von Wachstumsprozessen. In dieser Studie kam es zu Anstiegen der Absolutwerte der Reactance in fast allen Gruppen, welche auf eine physiologische Volumendehnbarkeit zurückzuführen sein können. Die Zunahme der Absolutwerte im Frequenzbereich ≤ 5 Hz kann auch ein Anzeichen auf ein tieferes Einatmen sein. Dies ist in unserer Studie auszuschließen, da keine Erhöhung des Atemzugvolumens pro Kilogramm Körpermasse zu beobachten war.

5.2.3 Kohärenz

Die Kohärenz als Maß für die Messgenauigkeit belegt die Qualität der Messung (Linearität der Strömungen) und erlaubt somit eine Einschätzung, ob die Befunde von Resistance und Reactance valide sind. In anderen Studien kam es zu signifikanten Abfällen der Kohärenz durch Störungen der Atmungsmechanik hinsichtlich obstruktiver (Jäger 2006) und restriktiver Art (Seifert 2006). In der vorliegenden Arbeit wurden diesbezüglich nur biologisch nicht relevante Minimalveränderungen der Kohärenz beobachtet, so dass in allen Teilversuchen von einer sehr guten Qualität der IOS-Messungen ausgegangen werden kann, die durch die experimentelle Infizierung mit *M. bovis* nicht negativ beeinträchtigt wurde.

5.3 Auswirkungen einer *M. bovis* – Infektion auf die Parameter des peripheren Blutes (venös)

Um Funktionsstörungen der äußeren Atmung anhand der im venösen Blut messbaren Kenngrößen diagnostizieren zu können, wäre die Analyse arterieller Blutproben nötig gewesen. In dem Versuch wurden aber aus Gründen des Tierschutzes und der Praktikabilität keine arteriellen Gefäße punktiert oder katheterisiert, so dass lediglich Kenngrößen venöser Blutproben vorliegen. Die pH-Werte des Blutes der Gruppen I bis IV befanden sich während der gesamten Versuchsdauer innerhalb des Referenzbereiches von 7,35 bis 7,45 (Berchtold *et al*. 2000). Somit stellten sich weder Azidosen noch Alkalosen bei den Versuchstieren ein. Die pH-Werte erhöhten sich zwar innerhalb der Gruppen I bis III signifikant 1 h *p.i.* gegenüber den Ausgangswerten 1 h *a.i.*, blieben aber noch innerhalb des Referenzbereichs.
Leicht erhöhte und leicht erniedrigte venöse Kohlendioxid-Partialdrücke von 6,82 bis 7,56 kPa waren in den Gruppen I, III und IV bei einem Referenzbereich von 7,0 bis 7,4 kPa (Elmer 1999) gemessen worden. Bei der Gruppe II waren leicht erniedrigte venöse Kohlendioxid-Partialdrücke von bis zu 6,82 kPa anzutreffen. Die erhöhten sowie auch die erniedrigten venösen Kohlendioxid-Partialdrücke hatten jedoch bei allen Gruppen keinen pathophysiologisch relevanten Einfluss auf den pH-Wert. Aufgrund des erhöhten venösen Kohlendioxid-Partialdruckes kam es in den Gruppen III und IV zur signifikanten Erhöhung der Bikarbonat-Konzentration von bis zu 32,01 mmol/l eine Stunde *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert 1 Stunde *a.i.* und somit zu einer Überschreitung des Referenzbereiches von 22 bis 30 mmol/l (Berchtold *et al*. 2000). Diese signifikanten Veränderungen könnten zusammenhängen mit einer erhöhten CO_2 Abatmung infolge leichter Hyperventilation während der Infizierung (Abatmung des Aerosols).

Die venösen Blutgase widerspiegeln hauptsächlich die metabolische Gewebeaktivität. Dabei wird der venöse Sauerstoff-Partialdruck sowohl vom Sauerstoffverbrauch in der Peripherie (Metabolismus des Gewebes) als auch vom Sauerstoffangebot des arteriellen Blutes (arterielle Oxigenierung) beeinflusst. Die Aussagekraft des venösen Sauerstoff-Partialdruckes zur Beurteilung der arteriellen Oxigenierung des Blutes ist sehr stark abhängig vom Sauerstoffverbrauch (Brandt 1988). Der venöse Sauerstoffpartialdruck [p_vO_2] dient der Erfassung von systemischen O_2-Mangelzuständen (Hypoxie) im Organismus, wobei ein $p_vO_2 < 4{,}0$ kPa einen anaeroben Zellstoffwechsel im Gewebe mit Anstieg des Laktat, ein Metabolit bei der anaeroben Glykolyse, signalisiert (Marshall 1995). Da in allen Gruppen Laktatwerte unterhalb des Referenzbereiches von 1 bis 2,2 mmol/l (Berchtold *et al*. 2000) gemessen wurden, lässt dies die Vermutung zu, dass durch die Inaktivierung der intrazellulären anaeroben Glykolyse unter Bildung des Metaboliten Laktat keine Sauerstoffunterversorgung im Organismus bestand. Im Gegenteil, der venöse Sauerstoffpartialdruck (p_vO_2) mit einem Referenzbereich von 3,3 bis 4,7 mmol/l (Elmer 1999) war innerhalb aller Gruppen sogar erhöht und es lag kein vermehrter Sauerstoffbedarf im Organismus vor. Weiterhin bedeutet es, dass keine mangelnde Sauerstoff-Transportfähigkeit des Blutes vorlag. Die Versuchstiere wurden keiner motorischen Belastung ausgesetzt und es erfolgte auch kein zusätzlicher Energieaufwand für die Wärmeproduktion. Dies wurde durch eine konstante Raumtemperatur abgesichert, an die sich die Thermoregulation nicht anpassen musste. Diese Betrachtungen zeigen auf, dass eine *M. bovis* – Infektion keinen eindeutigen Einfluss auf die venösen Blutgase hatte.

Bei den Hämoglobin-Werten kam es innerhalb der Gruppen I, II und III zu signifikanten Abfällen eine Stunde *p.i.* gegenüber dem Ausgangswert eine Stunde *a.i.* und sogar bei der Gruppe III zu einem niedrigen Wert von 5,37 mmol/l, der sich unter dem Referenzbereich von 5,6 bis 8,7 mmol/l (Berry 2005) befindet. Bei den Hämatokrit-Werten kam es ebenfalls zu signifikanten Abfällen innerhalb der Gruppen I, II und III eine Stunde *p.i.* gegenüber einer Stunde *a.i.*, wobei hier die Werte sich noch im normalen Bereich befanden gegenüber dem Referenzbereich von 0,25 bis 0,34 l/l (Berry 2005). Dies kann eventuell mit der Blutentnahme vor der Infizierung zusammenhängen, da pro Blutentnahme-Zeitpunkt ca. 50 ml Vollblut gewonnen werden mussten. Dieser Blutverlust kann kurzfristig durch einen Flüssigkeitseinstrom eine Stunde *p.i.* ausgeglichen sein, wobei die korpuskulären Bestandteile noch vermindert sind. Grund zu dieser Annahme gibt auch der Umstand, dass bereits sechs Stunden *p.i.* sowohl die Hämatokrit- als auch die Hämoglobin-Werte fast wieder ausgeglichen

waren. Ein nachhaltiger Einfluss der *M. bovis* – Infektion auf die Hämatokrit- und Hämoglobinwerte wurde nicht festgestellt.

Die Leukozytenzahlen (WBC = White-Blood-Cell-Count) lagen im Normalbereich bei einem Referenzbereich von 4 bis 12 G/l (Kraft und Dürr 1999). Dies zeigt weder einen Verbrauch der Leukozyten noch eine überschießende Produktion von Entzündungszellen aufgrund eines akuten entzündlichen Geschehens an. Anders verhielt es sich bei der Auswertung der Blutproben der Gruppen III und IV mittels Durchflußzytometrie. Bei der Gruppe III lag vor der Infizierung ein Wert von 6,0 G/l Leukozyten zugrunde. Diese Werte fielen kontinuierlich bis zum dritten Tag *p.i.* auf 4,94 G/l und wurden am siebenten Tag *p.i.* wieder ausgeglichen. Ursächlich am Abfall der Leukozytenzahl beteiligt waren die Granulozyten. Dieses Abfallen der Granulozytenzahl kann damit zusammenhängen, dass der Erreger *M. bovis* befähigt ist, sich an Granulozyten anzuheften (Thomas *et al*. 2003).

Bei den Gruppen I und II zeigten sich Werte der Natrium-Konzentrationen deutlich unterhalb des Referenzbereiches von 134 bis 147 mmol/l (Berry 2005). Diese hatten ihr Minimum am siebten Tag *p.i.* mit 125,38 mmol/l bei der Gruppe I und mit 124,75 mmol/l bei der Gruppe II. Somit zeigten diese Versuchstiere deutliche Hyponatriämien. Ursache dafür könnte die Infizierung durch *M. bovis* sein. Untermauert wird diese Hypothese durch Studien am aktiven Ionentransport (Siegling-Vlitakis *et al*. 2005), bei denen der apikale Natriumkanal durch *M. bovis* beeinflusst wurde. Weiterhin wurde unter obiger Quelle postuliert, dass respiratorische Erkrankungen eine Veränderung des aktiven Ionentransports bewirken können. Mit den Veränderungen der Elektrolytwerte hinsichtlich signifikanter Verminderung der Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Chloridspiegeln im venösen Blut der Versuchstiere der Gruppen I und II zum Zeitpunkt 7 Tage nach der Infizierung bedürfen diese ersten Beobachtungen weitere Abklärung im Zusammenhang mit den Vorgängen an den einzelnen Elektrolytkanälen. Zusätzlich zu diesen Beobachtungen kam es weiterhin zu einem erhöhten Wert der Kalium-Konzentration bei zwei Kontrolltieren der Gruppe IV am 17. Tag *p.i.* (4,85 mmol/l) bei einem Referenzbereich von 3,85 – 4,80 mmol/l (Berry 2005) und somit zu einer leichten Hyperkaliämie. Da sich diese Beobachtungen nur auf einen Stichprobenumfang von 2 Tieren beziehen, ist dieser Befund nicht statistisch gesichert und lediglich hypothetisch zu diskutieren.
Der Referenzbereich der Kalziumkonzentration im Blut umfasst Werte von 2,3 bis 2,8 mmol/l (Kraft und Dürr 1999). Dabei ist zu beachten, dass freies Kalzium zu 55 % in ionisierter Form

anzutreffen ist. Da das verfügbare Analysegerät nur diese Form gemessen hat, muss man die Werte unter dem errechneten Referenzbereich von ca. 1,15 bis 1,4 mmol/l betrachten. Hierbei war festzustellen, dass die gemessenen Werte im Referenzbereich lagen, wobei die Werte der Gruppe III sich am oberen Referenzbereich befanden.

Ein leicht erniedrigter Wert der Chloridkonzentration lag für die Tiere der Gruppe II einmalig zum Zeitpunkt 7 Tage *p.i.* mit 89,63 mmol/l vor in Bezug zu den Referenzwerten 90 – 101 mmol/l (Berry 2005). Diese leichte Hypochloridämie wird biologisch als nicht relevant eingestuft.

Das CRP (Kapsel-reaktives Protein) wird in der Leber gebildet und gehört zu der Gruppe der Akute-Phase-Proteine. Durch schnelles Ansteigen im Blut 12 bis 24 Stunden nach einer Infektion lässt der CRP-Wert Aussagen über die Schwere einer Erkrankung zu. Bei unseren Untersuchungen lagen die CRP-Konzentrationen vor der Infizierung bei der Gr. III bei 50,26 µg/ml und bei der Gr. IV bei 66,98 µg/ml und somit auf höherem Niveau als die CRP-werte bei den 10 Tage alten Versuchskälbern in der Arbeit von Schroedl *et al.* (2003). In unseren Untersuchungen veränderte sich der CRP-Wert bei den Gruppen III und IV nach der Infizierung nicht signifikant zum Ausgangswert vor der Infizierung. Nur in der Gruppe III kam es zu einem signifikanten Abfall am 14. Tag *p.i.* (19,87 µg/ml). Somit konnte das CRP nicht zur Klärung des Schweregrades der Erkrankung beitragen. In Übereinstimmung mit Schroedl *et al.* (2003) eignet sich CRP nicht als Entzündungsmarker beim Rind.

Laktoferrin gehört ebenfalls zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine, ist in polymorphkernigen Leukozyten enthalten und wird bei deren Aktivierung durch eine Entzündung freigesetzt. Bei unseren Untersuchungen lagen die Laktoferrin-Werte vor der Infizierung bei der Gruppe III bei 0,28 µg/ml und bei der Gruppe IV bei 0,31 µg/ml und somit auf ähnlichem Niveau wie die Laktoferrinwerte bei den 10 Tage alten Kälbern von Schroedl *et al.* (2003). Die Laktoferrin-Werte verhielten sich in unserem Versuch nach der Infizierung nicht signifikant verschieden zu den Ausgangswerten vor der Infizierung und zeigten somit kein entzündliches Geschehen auf. Nur in der Gruppe III kam es zu einem signifikanten Abfall am 14. Tag *p.i.* (0,22 µg/ml), dessen Ursachen nicht bekannt sind.

Zusammenfassend ist für die beiden Akute-Phase-Proteine CRP und Laktoferrin folgendes zu konstatieren: Das CRP wurde der Vollständigkeit halber mitgeführt, obwohl bekannt war, dass es für Kälber ein nicht so sensitives Akute-Phase-Protein zu sein scheint wie für Mensch und Hund. Zum Zeitpunkt der Studie hatte sich Laktoferrin als interessanter Marker herauskristallisiert. Aufgrund des milden Verlaufes kam es jedoch zu keiner Reaktion. Es waren lediglich ergänzende Untersuchungen mit dem Ziel das Laktoferrin zu bewerten.

5.4 Auswirkungen einer *M. bovis* – Infektion auf die strukturellen Veränderungen im Gewebe (Pathologie)

Da *M. bovis* eine starke Affinität zu den Schleimhäuten des Respirationstraktes bei Kälbern besitzt (Hewicker-Trautwein *et al*. 2003), fanden wir den verwendeten Infektionsstamm in dieser Studie bei fast allen Infektionstieren (2 Tiere reagierten negativ) *post infectionem* in der Trachea, dem Lungengewebe, den Lungenlymphknoten oder den Tonsillen, und zwar über einen Zeitraum bis zu 35 Tagen nach der Infizierung. Dass der Erreger *M. bovis* eine Bystander - Funktion einnehmen kann, zeigte sich in dieser Studie (kaum vorhandene klinische Symptome). Es kann eine Erregerbeherbergung im Respirationstrakt bei absoluter Symptomlosigkeit stattfinden (Pfützner und Sachse 1996). Dass *M. bovis* aufgrund seiner pathogenen Eigenschaften katharrhalische Pneumonien mit fibrinösem Exsudat (Binder 1990) bewirkt, konnten wir in dieser Studie nicht feststellen. Durch die reine Monoinfektion mit *M. bovis* kam es im Lungenparenchym zu keiner Superinfektion mit weiteren Erregern. Synergie-Effekte durch eine Mischinfektion von *M. bovis* und *Pasteurella multocida* (Virtala *et al*. 1996) war nicht der Ansatz dieser Untersuchung. Bei den untersuchten Kälbern erwiesen sich nur die Tonsillen von 7 Versuchstieren mit *Pasteurella multocida* infiziert, jedoch nicht deren Lungengewebe. Dadurch kam es in dieser Studie auch zu keinen schweren eitrigen Bronchopneumonien, die durch die Wegbereiterfunktion für höher pathogene Erreger entstehen (Hewicker-Trautwein *et al*. 2003). *M. bovis* - assoziierte Lungenabszesse wurden in diesem Versuch nicht festgestellt. Die direkte Induktion von Lungenläsionen durch *M. bovis* (Adegboye *et al.* 1995) konnte nicht bestätigt werden. Zilienverluste und degenerative Veränderungen von zilientragenden Zellen des Epithels wie von Stipkovits *et al.* (2000) beschrieben wurden nicht beobachtet. Selbst die Ergebnisse der Studien von Rodriguez *et al.* (1996) und Gagea *et al.* (2006) konnten nicht bestätigt werden. Die als Mikrogranulome oder auch Hintergrundläsionen beschriebenen kristallinen Strukturen, welche bei allen Versuchstieren, also auch bei den Kontrolltieren vorkamen, können mit der Art der aerogenen Infizierung als Reaktion auf das inhalierte PBS-Aerosol zurück zuführen sein. Eine Reaktion auf die Heuaufnahme durch hochhängende Heuraufen und somit inhaliertes Heustaub käme ebenfalls in Betracht. Das Auftreten von kollabierten Alveolarsepten war eher auf die Tötung des Tieres durch den seitlichen Fall hervorgerufen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es trotz Erregerpräsenz zwar zu einer geringgradigen eitrigen broncho-interstitiellen Pneumonie kam, welche jedoch makroskopisch nicht sichtbar war und generell nur eine Diagnose auf rein histologischer Ebene darstellt. Durch diese minimalen Gewebsreaktionen mit einer nur geringen Anzahl von neutrophilen

Granulozyten waren mit dem bloßen Auge weder Eiteransammlungen oder Exsudat anzutreffen noch nekrotische oder durch Fibrin verklebte Bereiche der Lunge aufzufinden.

5.5 Schlussfolgerungen für die Pathogenese einer *M. bovis* – Infektion

Die Tatsache, dass eine Erregerisolierung von *M. bovis* bei der Trachea und den Tonsillen bei fast allen infizierten Tieren gelang, spricht dafür, dass diese Zielorgane ein Reservoir für *M. bovis* darstellen. Da in Studien von Hagedorn-Olsen *et al.* (1999) bei der Tierart Schwein ein Carrier für *Mycoplasma hyosynoviae* an den Tonsillen entdeckt wurde, lässt dieser Befund ebenso die Vermutung zu, dass auch beim Rind solch ein Carrier an den Tonsillen existent sein könnte. Von diesem Organ aus kann es innerhalb des oberen Atmungstraktes zu einem Abwandern der Mykoplasmen zu den Zilien der Trachea kommen und zu einem Anheften des Erregers an das Zilienepithel. Durch Verlangsamung des Zilienschlages und einer einhergehenden Abnahme der Flimmerbewegung würde es zu einem verminderten Abtransport des bronchialem Mukus kommen. Dieser Zustand macht sich durch vermehrtes Husten als klinisches Symptom bemerkbar. Zusätzlich kann es zu Zilienverlusten kommen. Unter Stallbedingungen können höherpathogene Erreger sich hier schnell ansiedeln und zu schwerwiegenden Superinfektionen führen. Bei ungünstiger Abwehrlage des Wirtstieres kann *M. bovis* in den unteren Atmungstrakt gelangen und dort invasiv wirken. Bei den verwendeten *M. bovis* – Stämmen Bx 89/97 als auch 981/84 handelte es sich aufgrund der milden Auswirkungen eher um wenig invasiv wirkende Stämme, da in der Literatur postulierte Ergebnisse deutlich invasiver wirkende Veränderungen des tracheobronchialen Systems hervorgerufen haben (Stipkovits *et al.* 2000). Die bei dem Versuch gefundene Form der eitrigen broncho-interstitiellen Pneumonie kann prinzipiell nicht der Spezifität des *M. bovis* – Erregers zugeordnet werden. Dies wird durch die fehlende Korrelation zwischen der Erregerpräsenz in den Lungenlappen einerseits und des Vorhandenseins dieser Pneumonieform andererseits untermauert. Bei den Lungenparenchymen, aus denen eine Erregerisolierung gelang, traten keine histologischen Veränderungen des Interstitiums auf. Umgekehrt wurde beim Auftreten der Pneumonie-Form nicht zwingend eine Erregerpräsenz nachgewiesen.

5.6 Beurteilung des Infektionsmodells

Für die Erforschung der Auswirkungen von *M. bovis* auf die äußere Atmung der Lunge von Kälbern wurde ein Großtiermodell gewählt, da *In-vitro*-Modelle nicht in gleicher Weise auf den Gesamtorganismus projizierbar sind. Es gelang uns eine Monoinfektion mit *M. bovis* in

der Kälberlunge *intra vitam* zu erreichen unter Verhinderung der Ansiedlung von Sekundärerregern. Dieses Ergebnis konnte nur mit strenger räumlicher Trennung zwischen den Infektionsgruppen als auch zur Kontrollgruppe hin erzielt werden. Kontamination und Infizierung mit anderen pneumopathogenen Erregern wurden durch strenge Desinfektion der Räume und Arbeitskleidung sowie durch Desinfektionswannen für die Stiefeldesinfektion vor jedem Versuchsraum erreicht. Eine Stallklimatisierung garantierte gleich bleibende Eigenschaften der Inspirationsluft. Aufgrund des ubiquitären Vorkommens von pneumopathogenen Erregern in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung wäre eine Mykoplasmose als Monoinfektion unter praxisrelevanten Stallbedingungen sehr unwahrscheinlich gewesen. Die in dem Tierversuchsvorhaben verwendeten Bullenkälber stammen aus einem nachweislich *M. bovis* - freien Tierbestand und stellten somit geeignetes Tiermaterial dar. Aufgrund der Validierung des IOS am Kalb bot sich die Messung der Kenngrößen für die Atmungsmechanik mittels IOS am Kalb unter standardisierten Bedingungen vor und nach der experimentellen Infizierung von *M. bovis* an. Gerade durch die hohe Wahrscheinlichkeit subklinischer Symptome mit einhergehenden Veränderungen der Resistance in der Lungenperipherie war man auf eine sensitive Meßmethode angewiesen. Auch aus Gründen des Tierschutzes war es geboten, alle Phasen des Versuchsablaufs (Infizierung und Lungenfunktionsmessungen) am wachen Tier unter Spontanatmung durchzuführen.

Infektionsstamm

Die angewendeten *M. bovis* – Infektionsstämme waren *Mycoplasma bovis* 981/84 und Bx 89/97. Bei dem *M. bovis* - Stamm **981/84** handelt es sich um ein Feldisolat aus der Lunge eines an Pneumonie erkrankten Kalbes aus der ehemaligen DDR von 1984. Der *M. bovis* - Stamm **Bx 89/97** ist ein irisches Isolat aus der Milch einer an Mastitis erkrankten Kuh im Jahr 1997. Tabellen I und II (Ergebnisteil) verdeutlichen die Unterschiede zwischen der Gruppe I mit dem Infektionsstamm *M. bovis* 981/84 und der Gruppe II mit dem Infektionsstamm *M. bovis* Bx 89/97 unter gleichen Haltungsbedingungen, gleicher Applikationsart und vor allem gleicher Erregerdosis mit einem inhalierten Aerosolvolumen von 200 Litern. Pathophysiologisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen I und II waren während des Vorversuches nicht zu detektieren. Somit wurde für eine weitere Verwendung des Infektionsstammes *M. bovis* Bx 89/97 plädiert, dem im Vorversuch die Gruppe II ausgesetzt war. Diese Entscheidung wurde durch die Werte der Rangzahlen für ein Vorkommen von Mykoplasmen spp. in den untersuchten Gewebeproben untermauert, die aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich waren. Weitere pathophysiologisch relevante Unterschiede

zwischen diesen beiden Gruppen zeigten sich in einer Reduktion des Atemzugvolumens je kg Körpermasse bei der Gruppe II, da diese Tiere *post inoculationem* flacher und schneller atmeten.

Obwohl der selbe Infektionsstamm *M. bovis* Bx 89/97 experimentell den Versuchstieren der Gruppe II im Vorversuch sowie der Gruppe III im Hauptversuch zugeführt wurde, ergaben sich trotzdem biologisch relevante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen hinsichtlich eines deutlichen Anstieges des klinischen Gesamtscores unter besonderer Berücksichtigung des gleichzeitigen Anstieges der Rektaltemperatur bei der Gruppe III (Ergebnisse konnten aber statistisch nicht abgesichert werden). Des Weiteren kam es zu einer Abnahme der spirometrischen Kenngröße Atmungsfrequenz (AF_S) bei der Gruppe III im Gegensatz zum biologisch nicht relevanten Anstieg in der Gruppe II. Diese variablen Ergebnisse könnten auf die modifizierte Variante der Infizierung bei der Gruppe III zurück zuführen sein, da die Versuchstiere der Gruppe II nur aerogen bei einem Inhalatvolumen von 200 Litern infiziert wurden, jedoch die Versuchstiere der Gruppe III bei einem Inhalatvolumen von 300 Litern und zusätzlich auch intranasal mit der Erregerkultur infiziert wurden.

Da beide unterschiedliche *M. bovis* - Stämme eher wenig invasiv gegenüber den Zielorganen waren, wäre ein invasiver wirkender Stamm empfehlenswert, um deutlichere pathologische und klinische Ergebnisse zu erhalten als auch reproduzierbare Lungenfunktionsparameter zu bekommen.

Erregerdosis

In Tabellen I und II (Ergebnisteil) werden die Unterschiede zwischen den Gruppen II und III verdeutlicht mit gleichem Infektionsstamm *M. bovis* Bx 89/97, gleicher aerogener Applikationsart, jedoch zusätzlicher intranasaler Applikation bei der Gruppe III sowie unterschiedlicher Erregerdosis. Um die unterschiedlichen Erregerdosen bei der Gruppe II mit 200 Litern Inhalat gegen die Dosen der Gruppe III mit 300 Litern Inhalat des selben Stammes vergleichen zu können, wurden diese Aerosolmengen in Relation zum Atemminutenvolumen pro Einzeltier betrachtet. Dadurch konnte beurteilt werden, wie lange jedes Tier der Erregerexposition ausgesetzt war. Tabelle 39 (Anhang) beinhaltet die zeitliche Erregerexposition bei den Gruppen II und III aufgrund unterschiedlicher Aerosolvolumina bei gleichem Erregerstamm. Tabelle 40 (Anhang) widerspiegelt den signifikant längeren Zeitraum der Erregerexposition bei der Gruppe III zur Gruppe II. Neben dieser längeren Kontaktzeit des Erregers mit den Versuchstieren der Gruppe III in Kombination mit der anschließenden zusätzlichen intranasalen Infizierung liegt hier ein Grund dafür vor, dass die Gruppe III klinisch ausgeprägter reagiert hat als die Gruppe II.

Bewertung der Art der Infizierung im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Varianten

Die in der Literatur beschriebenen Varianten einer experimentellen Infizierung für die Erzeugung einer pulmonalen *M. bovis* - Infektion bei Kälbern sind: intranasal z. B. an 5 aufeinander folgenden Tagen (Brys *et al.* 1989), intratracheal (Hewicker-Trautwein *et al.* 2000) und aerogen in Form eines Sprays im Abstand von 10 cm zu den Nasenlöchern über eine Minute (Stipkovits *et al.* 2005) sowie Kombinationen dieser Infizierungsarten wie z.B. intranasal und anschließend intratracheal (Rodriguez *et al.* 1996). Die intramuskuläre/ subkutane Injektion mit späterer intratrachealer Inokulation (Howard *et al.* 1980) ist veraltet, da diese Infizierungsart heute schmerzfreier zum selben Ziel führt.

Die in dieser Studie angewendete Applikationsart war die aerogene Infizierung mittels eines Düsenverneblers, welche bei der Gruppe III ergänzt wurde durch eine einmalige intranasale Applikation mittels Dralldüse in jedes Nasenloch. Diese Variante der Infizierung hatte sich durch Inhalation eines erregerhaltigen Aerosols mittels Atemmaske beim Kalb in früheren Studien als sehr praktikabel erwiesen. Die aerogene Art der Infizierung bewährte sich bereits bei Studien zur RSV-Infektion bei Kälbern (Otto *et al.* 1996). Die Inhalation des Aerosols durch Spontanatmung über einen Düsenvernebler sichert eine komplette und somit dosierte Erregerinokulierung über die ventilierten respiratorischen Epithelien auf natürliche Art. Durch diese Art der Infizierung kommt der Infektionsstamm gerade in der stark segmentierten Kälberlunge auf eine weit größere Kontaktfläche als das bei anderen Infizierungsarten der Fall ist. Vergleichend dazu lässt eine intratracheale Bolus-Applikation eher lokale Reaktionen in einem Lungenlappen oder in wenigen Segmenten erwarten. Demgegenüber wurde in dieser Studie durch die pathologische Histologie bestätigt, dass überwiegend das gesamte Lungengewebe bei den Versuchstieren mit *M. bovis* auf aerogenem Weg erfolgreich infiziert worden war.

5.7 Empfehlungen für weiterführende Arbeiten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein Modell für eine klinisch inapparente bis subklinisch verlaufende *M. bovis* – Infektion des Rindes beschrieben. Das subklinische Modell kann genutzt werden, um Co-Faktoren in wissenschaftlichen Studien zu untersuchen, um neue Erkenntnisse zum Zustandekommen von Faktorenkrankheiten zu gewinnen. Weiterführende Arbeiten könnten nach erfolgter Infizierung die Einwirkung verschiedener Stressfaktoren einbeziehen. Hierbei könnte der Einfluss ungünstiger Haltungsbedingungen untersucht werden insbesondere aber die Effekte von Schwankungen der

Umgebungstemperatur mittels Klimakammer, Änderung der relativen Luftfeuchte sowie Aussetzen der Versuchstiere an Zugluft oder Schadgase. Diese Untersuchungen würden helfen, die bisher im Schrifttum eher hypothetisch formulierten Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad einer *M. bovis* – Infektion und dem Einfluss abiotischer und biotischer Co-Faktoren experimentell aufzuklären.

Zur Erzielung klinischer Symptome einer Erkrankung wird empfohlen, das vorliegende Großtiermodell hinsichtlich des Infizierungsschemas der Versuchstiere der Gruppe III zu modifizieren insbesondere in Bezug auf die Applikationsart. Verbesserungsvorschläge hinsichtlich der aerogenen Infizierung umfassen eine Erhöhung der Konzentration des Erregermediums auf ca. 5×10^9 KbE/ml unter Verwendung des Infektionsstammes *Mycoplasma bovis* Bx 89/97 bei aerogener Infizierung sowie eine nachfolgende mehrmalige intranasale Applikation des Erregers.

Wenn dieses Modell in modifizierter Form zu reproduzierbaren pathophysiologischen Veränderungen führt, wird empfohlen, dieses Großtiermodell als Grundlage zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zu nutzen. Neben der reinen Pharmakologie sowie der pathologischen Histologie des Lungengewebes *per sectionem post mortem* oder mittels bronchoalveolärer Lungenlavage *intra vitam* wird die weitere Analyse dieser therapeutischen Ansätze mittels der Lungenfunktionsanalyse durch das Impuls-Oszilloresistometrie-System empfohlen.

6. Zusammenfassung

Aufgabenstellung: Das Ziel der Studie bestand in der Etablierung eines *Mycoplasma-bovis* – Infektionsmodells beim Kalb. Mit Hilfe dieses Infektionsmodells sollten die Auswirkungen einer aerogenen Challenge/Exposition mit *Mycoplasma bovis* auf die Lungenfunktion auf klinische und hämatologische Parameter untersucht und die pathologisch-histologischen Veränderungen beschrieben werden.

Studiendesign: Insgesamt wurden 30 klinisch unauffällige und *M. bovis* freie Kälber in das Versuchsvorhaben einbezogen. Hiervon wurden insgesamt 24 Tiere
(Gr. I: n = 6; Gr. II: n = 6; Gr. III: n = 12) experimentell mit *M. bovis* – haltigem Aerosol infiziert und 6 Tiere (Gr. IV) dienten als nicht infizierte Kontrollgruppe. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bei den Gruppen I und II über 10 Tage *post infectionem* (*p.i.*) und bei den Gruppen III und IV über 35 Tage *p.i.*.
An allen Tieren wurden klinische Symptome erfasst, Erregernachweise durchgeführt, Lungenfunktionen gemessen, venöses Blut entnommen und Organproben *post mortem* untersucht. Die klinischen Symptome wurden anhand einer Scorevergabe systematisiert. Der Erregernachweis wurde mittels PCR in Nasentupfer- und Kottupferproben sowie *post mortem* in Organproben durchgeführt. Für serologische Untersuchungen wurde eine KBR angewandt. Lungenfunktionsdiagnostische Tests wurden mit Hilfe des Systems „Masterscreen-IOS“ (VIASYS Healthcare) durchgeführt. Zur Datenaufbereitung wurde die Software FAMOS eingesetzt. Sie ermöglicht bei lungenfunktionsdiagnostischen Untersuchungen der Lunge von Kälbern eine exaktere Betrachtung der respiratorischen Impedanz im niederfrequenten Bereich. Diese aufbereiteten Daten wurden mittels des Statistikprogrammes Statgraph 4.0 ausgewertet.

Ergebnisse: Alle 24 Versuchstiere wurden erfolgreich mit *M. bovis* infiziert, während bei den 6 Kontrolltieren keine *Mycoplasma bovis* – Infektion nachgewiesen werden konnte. Vage Symptome einer respiratorischen Erkrankung mit subfebriler Temperatur wurden nur an Einzeltieren zu wenigen Zeitpunkten nach der Infizierung beobachtet.
Lungenfunktionsdiagnostische Kenngrößen der Ventilation und der Atmungsmechanik blieben unbeeinflusst. Eine eingetretene Granulozytopenie sowie signifikante Abfälle der Elektrolytkonzentrationen könnte im Zusammenhang mit einer *M. bovis* – Infektion stehen.
Es gelang, eine milde eitrige broncho-interstitielle Pneumonie zu erzeugen.

Schlussfolgerungen: Durch eine experimentelle Infizierung des Respirationstraktes beim Kalb mit *Mycoplasma bovis* wurde eine milde subklinisch verlaufende Mykoplasmose ausgelöst, welche keine signifikanten funktionellen Konsequenzen für die äußere Atmung hatte.

Zur weiteren Optimierung des Infektionsmodelles wird empfohlen, die aerogene Art der Exposition beizubehalten, aber die Keimzahl des Infektionsstammes Bx 89/97 auf ca. 5×10^9 KbE je ml Infektionskultur zu erhöhen. Zusätzlich wird empfohlen, die intranasale Exposition an 2-3 aufeinanderfolgenden Tagen zu wiederholen.

7. Summary

Effects of Experimental Infections with *Mycoplasma bovis* on Lung Function in Calves

Aim: The aim of this study was to establish a *Mycoplasma bovis* infection model in calves. The consequences of the latter infection were studied by use of lung function tests, clinical observations, haematological examinations and subsequent necropsies including pathohistological examinations.

Animals and Methods: In total 30 clinically healthy, *Mycoplasma bovis* - free calves were included in this study. Twenty four calves were experimentally infected with *Mycoplasma bovis* via aerosol whereas 6 calves served as non-infected controls. The observation period was 10 days *post inoculationem* for groups I and II and 35 days *p.i.* for groups III and IV. In all animals, clinical signs, detection of different pathogens, lung function tests and results of the examination of venous blood samples were recorded and analysed. Subsequently *Mycoplasma bovis* DNA was isolated from nasal and rectal swabs as well as from tissue samples using PCR. Serology was performed using CFT. Lung function testing was performed using the system "Masterscreen-IOS" (VIASYS Healthcare). To explore information in the frequency range 1 – 5 Hz, the software FAMOS (Fast Analysis and Monitoring Of Signals) was used for recalculation of original IOS-data. FAMOS allowed evaluation of the respiratory impedance at frequency lower than 5 Hz and facilitated examination of the peripheral respiratory system in calves for further diagnostic purposes. Data were analysed by the statistical program "Statgraph 4.0".

Results: All 24 calves were successfully inoculated with *Mycoplasma bovis*. The 6 control animals remained negative for *Mycoplasma bovis* during the entire study. Subclinical signs of respiratory disease with subfebrile temperatures were observed only in some animals within a few days after inoculation. Lung function parameters of ventilation and respiratory mechanics were not affected by infection with *Mycoplasma bovis*. A granulocytopeny and significant decreases in the concentration of certain electrolytes might be related to a *Mycoplasma bovis* challenge. Histologically, a mild purulent broncho-interstitial pneumonia was observed.

Summary

Conclusions: Using *Mycoplasma bovis* strains and an aerogenous route of inoculation, a mild subclinical *Mycoplasma bovis* infection was induced.
In order to improve the latter model, we recommend to increase the dosage for aerogen infection and to continue with intranasal inoculation for 2-3 consecutive days.

8. Literaturnachweis

ADEGBOYE, D.S.; HALBUR, P.G.; CAVANAUGH, D.L.; WERDIN, R.E.; CHASE, C.C.L.; MISKIMINS, D.W.; ROSENBUSCH, R.F. (1995):
Immunhistochemical and pathological study of *Mycoplasma bovis* associated lung abscesses in calves.
J Vet Diagn Invest 7: 333-337

ADEGBOYE, D.S.; HALBUR, P.G.; NUTSCH, R.G. (1996):
Mycoplasma bovis associated pneumonia and arthritis complicated with pyogranulomatous tenosynovitis in calves.
J Am Vet Med Assoc 209: 647-649

ALBERTI, A.; ADDIS, M.F.; CHESSA, B.; CUBEDDU, T.; PROFITI, M.; ROSATI, S.; RUIU, A.; PITTAU, M. (2006):
Molecular and antigenic characterization of a *Mycoplasma bovis* strain causing an outbreak of infectious keratoconjunctivitis.
J Vet Diagn Invest 18: 41-51

ALLEN, J.W.; VIEL, L.; BATEMAN, K.G.; ROSENDAL, S.; SHEWEN, P.E.; PHYSICK-SHEARD, P. (1991):
The microbial flora of the respiratory tract in feedlot calves: association between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures.
Can J Vet Res 55: 341-346

ALLEN, J.W.; VIEL, L.; BATEMAN, K.G.; ROSENDAL, S. (1992):
Changes in the Bacterial Flora of the Upper and Lower Respiratory Tracts and Bronchoalveolar Lavage Differential Cell Counts in Feedlot Calves Treated for Respiratory Diseases.
Can J Vet Res 56: 177-183

AMES, T.R. (1997):
Dairy calf pneumonia – the disease and its impact.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 13 (3): 379-391

AUTIO, T.; POHJANVIRTA, T.; HOLOPAINEN, R.; RIKULA, U.; PENTIKÄINEN, J.; HUOVILAINEN, A.; RUSANEN, H.; SOVERI, T.; SIHVONEN, L.; PELKONEN, S. (2007):
Etiology of respiratory disease in non-vaccinated, non-medicated calves in rearing herds.
Vet Microbiol 119 (2-4): 256-265

AYLING, R.D.; NICHOLAS, R.A.J.; JOHANSSON, K.E. (1997):
Application of the polymerase chain reaction for the routine identification of *Mycoplasma bovis.*
Vet Rec 141: 307-308

AYLING, R.; BASHIRUDDIN, S.E.; NICHOLAS, R. (2004):
Mycoplasma species and related organisms isolated from ruminants in Britain between 1990 and 2000.
Vet Rec 155 (14): 413-416

AYLING, R.; NICHOLAS, R.; HOGG, R.; WESSELS, J.; SCHOLES, S.; BYRNE, W.; HILL, M.; MORIARTY, J.; O´BRIEN, T. (2005):
Mycoplasma bovis isolated from brain tissue of calves.
Vet Rec 156 (12): 391-392

BALL, H.J.; FINLAY, D.; REILLY, G.A.C. (1994):
Sandwich ELISA detection of *Mycoplasma bovis* in pneumonic calf lungs and nasal swabs.
Vet Rec 135: 531-532

BANNERMAN, E.S.; NICOLET, J. (1971):
Isolation and identification of porcine *Mycoplasma* in Switzerland.
Schweiz Arch Tierheilk 113: 697-710

Literaturnachweis

BASHIRUDDIN, J.B.; DE SANTIS, P.; VARGA, E. ; STIPKOVITS, L. (2001):
Confirmation of the presence of *Mycoplasma bovis* in Hungarian cattle with pneumonia resembling pleuropneumonia.
Vet Rec 148 (24): 743-746

BASHIRUDDIN, J.B.; FREY, J.; HELDTANDER KÖNIGSSON, M.; JOHANSSON, K.-E.; HOTZEL, H.; DILLER, R.; DE SANTIS, P.; BOTELHO, A.; AYLING, R.D.; NICHOLAS, R.A.J.; THIAUCOURT, F.; SACHSE, K. (2005):
Evaluation of PCR systems for the identification and differentiation of *Mycoplasma agalactiae* and *Mycoplasma bovis*: a collaborative trial.
Vet J 169: 268-275

BATES, J.H.T. (2004):
Indications and limitations of current methodologies for the assessment of mechanical changes due to airway remodeling.
Abstract from the 22. Symposium VCRS, Montreal, Quebec, 1.-3.10.2004

BEHRENS, A.; HELLER, M.; KIRCHHOFF, H.; YOGEV, D.; ROSENGARTEN, R. (1994):
A family of phase- and size-variant membrane surface lipoprotein antigens (Vsps) of *Mycoplasma bovis.*
Infect Immun 62: 5075-5084

BEHRENS, A.; POUMARAT, F.; LE GRAND, D.; HELLER, M.; ROSENGARTEN, R. (1996):
A newly identified immunodominant membrane protein (pMB67) involved in *Mycoplasma bovis* surface antigenic variation.
Microbiology 142: 2463-2470

BEHRMANN, K. (1995):
Prophylaktischer, metaphylaktischer und therapeutischer Einsatz des Paramunitätsinducers Baypamun® bei Atemwegserkrankungen von Kälbern unter Praxisbedingungen.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

BERCHTOLD, J.; HARTMANN, H.; HOFMANN, W. (2000):
Bedeutung respiratorischer Kompensationsvorgänge bei Azidosen des Kalbes.
Dtsch tierärztl Wschr 107: 10-16

BERG, R. (1990):
Lehrbuch der Veterinär-Anatomie. Band II Eingeweidelehre.
Gustav Fischer Verlag Jena, 4. Auflage: 233-247

BERRY, C.N. (2005):
Untersuchung von Blutparametern bei Jungrindern der Rassen Deutsche Holsteins und Deutsches Braunvieh.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

BINDER, A. (1990):
Vorkommen und Bedeutung von Mykoplasmen bei Rindern und Schweinen.
Prakt Tierarzt 9: 22-28

BOCKLISCH, H.; PFÜTZNER, H.; ZEPEZAUER, W.; KÜHN, U.; LUDWIG, H.-J. (1983):
Untersuchungen zur Mykoplasmeninfektion des Kalbes.
1. Mitteilung: Mykoplasmennachweise bei Pneumonien und Arthritiden von Kälbern.
Arch Exp Vetmed 37: 435-443

BÖMMEL, C. van (2000):
Untersuchungen an Kälbern mit enzootischer Bronchopneumonie:
klinische, labordiagnostische und impulsoszilloresistometrische Ergebnisse.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

BONNEMAIN, P. (1998):
Etude sur la séroprévalence de *Mycoplasma bovis* chez la vache laitière dans la République et Canton du Jura.
Inaugural-Dissertation, Veterinär-Medizinische Fakultät Bern

Literaturnachweis

BRANDT, L. (1988):
Bedeutung des gemischtvenösen Sauerstoffstatus als Ergänzung zum arteriellen Sauerstoffstatus.
In: ZANDER, R.; MERTZLUFFT, F.O. (Hrsg.):
Der Sauerstoffstatus des arteriellen Blutes.
Karger, Basel, 238-255

BRICE, N.; FINLAY, D.; BRYSON, D.G.; HENDERSON, J.; McCONNELL, W.; BALL, H.J. (2000):
Isolation of *Mycoplasma bovis* from cattle in Northern Ireland 1993-1998.
Vet Rec 146: 643-644

BRYS, A.; GÜNTHER, H.; SCHIMMEL, D. (1989):
Die experimentelle *Mycoplasma-bovis*-Infektion des Respirationstraktes des Kalbes.
Arch exp Vet med 43 (5): 667-676

BRYS, A.; PFÜTZNER, H. (1989):
Prüfung eines Hyperimmunserums bei intranasal mit *Mycoplasma bovis* infizierten Kälbern.
Arch exp Vet med 43 (5): 677-683

BUCHENAU, I. (2003):
Immunhistologische Untersuchungen zur Expression variabler Oberflächenantigene von *Mycoplasma bovis* und zur Immunreaktion in der Lunge von experimentell infizierten Rindern.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

BYRNE, W.; McCORMACK, R.; BRICE, N.; EGAN, J.; MARKEY, B.; BALL, H.J. (2001):
Isolation of *Mycoplasma bovis* from bovine clinical samples in the Republic of Ireland.
Vet Rec 148: 331-333

BYRNE, W.; MARKEY, B.; McCORMACK, R.; EGAN, J.; BALL, H.; SACHSE, K.(2005):
Persistence of *Mycoplasma bovis* infection in the mammary glands of lactating cows inoculated experimentally.
Vet Rec 156: 767-771

CALLAN, R.J.; GARRY, F.B. (2002):
Biosecurity and bovine respiratory disease.
Vet Clin Food Anim 18: 57-77

CASWELL, J.L.; ARCHAMBAULT, M. (2008):
Mycoplasma bovis pneumonia in cattle.
Animal Health Reviews 8 (2): 161-186

CHIMA, J.C.; WILKIE, B.N.; NIELSEN, K.H.; RUHNKE, H.L.; TRUSCOTT, R.B.; MAXIE, G.; CHICK, B. (1981):
Synovial immunoglobulin and antibody in vaccinated and nonvaccinated calves challenged with *Mycoplasma bovis.*
Can J Comp Med 45 (1): 92-96

COLLIE, D.D.S. (1992a):
Pulmonary mechanics measurements in normal calves.
Br Vet J 148: 23-32

COLLIE, D.D.S. (1992b):
Pulmonary function changes and clinical findings associated with chronic respiratory diseases in calves.
Br Vet J 148: 33-40

DONAWICK, W.J.; BAUE, A.E. (1968):
Blood gases, acid-base balance and alveolar-arterial oxygen gradient in calves.
Am J Res 29 (3): 561-567

EDWARD, D.G.; FREUNDT, E.A. (1956):
The classification and nomenclature of organisms of the pleuropneumonia group.
J Gen Microbiol 14: 197-207

ELLIS, J.A. (2001):
The Immunology of the bovine Respiratory Disease Complex.
Vet Clinics of NA: Food Animal Practice 17 (3): 535-550

ELMER, S. (1999):
Auswirkungen der Umgebungstemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit auf den Organismus des Kalbes.
Inaugural-Dissertation, Universität Leipzig, Fachbereich Veterinärmedizin

ESPINASSE, J. (1991):
Use of transtracheal aspiration to identify pathogens in pneumonic calves.
Vet Rec 129: 339

FEENSTRA, A.; BISGAARD M.E.; FRIIS, N.F.; MEYLING, A.; AHRENS, P. (1991):
A field study of *Mycoplasma bovis* infection in cattle.
J Vet Med B 38: 195-202

FENNER, A. (1982):
Atemfrequenz, Atemminutenvolumen und Atemzugvolumen bei klinisch gesunden und bei an Bronchopneumonie erkrankten Mastrindern – unter Berücksichtigung der Wirkung von Clenbuterol.
Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilian Universität, Tierärztliche Fakultät München

FERGUSON, G.T. (2004):
The ins and outs of breathing: an overview of lung mechanics.
Eur Respir Rev 13 (89): 30-34

FRANCOZ, D.; FORTIN, M.; FECTEAU, G.; MESSIER, S. (2005):
Determination of *Mycoplasma bovis* susceptibilities against six antimicrobial agents using the E test method.
Vet Microbiol 105 (1): 57-64

GAGEA, M.I.; BATEMAN, K.G.; SHANAHAN, R.A.; DREUMEL, T. van; McEWEN, B.J.; CARMAN, S.; ARCHAMBAULT, M.; CASWELL, J.L. (2006):
Naturally occurring *Mycoplasma bovis*-associated pneumonia and polyarthritis in feedlot beef calves.
J Vet Diagn Invest 18: 29-40

GALLIVAN, G.J.; McDONELL, W.N.; FOREST, J.B. (1989a):
Comparative ventilation and gas exchange in the horse and the cow.
Res Vet Sci 46: 331-336

GEARY, S.J.; TOURTELLOTTE, M.E. (1981):
Inflammatory Toxin from *Mycoplasma bovis*: Isolation and Characterization.
Science 212: 1032-1033

GEVAERT, D. (2006):
The importance of *Mycoplasma bovis* in bovine respiratory disease.
Tijdschr Diergeneeskd 131 (4): 124-126

GODINHO, K.S.; RAE, A.; WINDSOR, G.D.; TILT, N.; ROWAN, T.G.; SUNDERLAND, S.J. (2005):
Efficacy of tulathromycin in the treatment of bovine respiratory disease associated with induced *Mycoplasma bovis* infections in young dairy calves.
Vet Ther 6 (2): 96-112

GRUNERT, E.; BÖLTING, D.; STOCKHOFE, N.; PICKEL, M. (1992):
Zur Symptomatik der *Mycoplasma bovis* Infektion bei neugeborenen Kälbern.
Tierärztliche Umschau 47: 99-104

GUSTIN, P.; LEKEUX, P.; LOMBA, F.; CLERCX, C. (1987):
Mechanical properties of exercised calf lungs: effects of airway obstruction with beads.
Res Vet Sci 42: 277-279

HAGEDORN-OLSEN, T.; NIELSEN, N.C.; FRIIES, N.F.; NIELSEN, J. (1999):
Progression of *Mycoplasma hyosynoviae* infection in three pig herds. Development of tonsillar carrier state, arthritis and antibodies in serum and synovial fluid in pigs from birth to slaughter.
Zentralbl Veterinarmed A 46 (9): 555-564

HANNAN, P.C.T.; O´HANLON, P.J.; ROGERS, N.H. (1989):
In vitro evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary *mycoplasmas* and porcine respiratory bacterial pathogens.
Res Vet Sci 46: 202-211

HARTMANN, H.; MEYER, H. (1994):
Klinische Pathologie der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart

HAYFLICK, L. (1969):
The *Mycoplasmatales* and the L-phase of bacteria.
Appleton-Century-Crofts Meredith Corporation, New York, 15-47

HEWICKER-TRAUTWEIN, M.; LINKNER, H.; POUMARAT, F.; LE GRAND, D.; BELLI, P.; CITTI, C.; ROSENGARTEN, R. (2000):
Lungenveränderungen und Antigenverteilung nach experimenteller *Mycoplasma bovis*-Infektion beim Rind.
Berl Münch Tierärztl Wschr 113: 471

HEWICKER-TRAUTWEIN, M.; FELDMANN, M.; KEHLER, W.; SCHMIDT, R.; THIEDE, S.; SEELIGER, F.; WOHLSEIN, P.; BALL, H.J.; BUCHENAU, I.; SPERGSER, J.; ROSENGARTEN, R. (2002):
Outbreak of pneumonia and arthritis in beef calves associated with *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma californicum.*
Vet Rec 151 (23): 699-703

HEWICKER-TRAUTWEIN, M.; PETERS, M.; GRUBER, A.; BAUM, B.; LEVERKÖHNE, I.; BUCHENAU, I.; KLEINSCHMIDT, S. (2003):
Bronchopneumonie und Polyarthritis mit Nachweis von *Mycoplasma bovis* bei einem Rind.
Dtsch Tierärztl Wschr 110: 147-150

HEWICKER-TRAUTWEIN, M.; BUCHENAU, I.; LINKNER, H.; LE GRAND, D.; POUMARAT, F.; CITTI, C.; SPERGSER, J.; ROSENGARTEN, R. (2003):
Distribution of *Mycoplasma bovis* membran surface proteins in lungs of experimentally infected calves: an immunohistochemical study.
Poster demonstration at the Meeting on "Mycoplasma Deseases of Ruminants: Diagnosis, Treatment and Control" Instituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia, Mondello/Palermo, Italy, 5.-6.06.2003

HEWICKER-TRAUTWEIN, M. (2006):
Lung injury caused by *Mycoplasma bovis* in Cattle:
Current Knowledge on Pathogenesis.
Proceedings of the 24. Symposium VCRS (=Veterinary Comparative Respiratory Society)
8.-10.10.2006 in Jena

HILDEBRANDT, E. (1999):
Auswirkungen respiratorischer Erkrankungen auf impulsoszilloresistometrisch bestimmte Kriterien der Lungenfunktion bei Zukaufskälbern.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

HIROSE, K.; KOBAYASHI, H.; ITO, N.; KAWASAKI, Y.; ZAKO, M.; KOTANI, K.; OQAWA, H.; SATO, H. (2003):
Isolation of *Mycoplasmas* from nasal swabs of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates.
J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 50 (7): 347-351

HÖCHEL, P. (2004):
Auswirkungen motorischer Belastungen auf den Atemgasaustausch bei klinisch gesunden und respiratorisch erkrankten Kälbern.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin

HOLSTEG, M. (2002):
Softwareadaptation und begleitende Evaluation des Hämatologiesystems ADVIA 120 für die Tierart Rind: Erstellung von hämatologischen Referenzbereichen für die Rinderrassen schwarzbunte Hostein und deutsches Fleckvieh.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin

HOWARD, C.J.; GOURLAY, R.N.; TAYLOR, G. (1980):
Immunity to *Mycoplasma bovis* infections of the respiratory tract of calves.
Res Vet Sci 28 (2): 242-249

HOWARD, C.J.; PARSONS, K.R.; THOMAS, L.H. (1986):
Systemic and local immune responses of gnotobiotic calves to respiratory infection with *Mycoplasma bovis.*
Vet Immunol Immunopathol 11 (3): 291-300

HUMBLET, M.F.; COGHE, J.; LEKEUX, P.; GODEAU, J.M. (2004):
Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions.
Res Vet Sci 77: 41-47

JACOBSEN, B.A. (2006):
Nachweis von *Mycoplasma bovis* in der Lunge von experimentell infizierten Kälbern mittels *in situ* - Hybridisierung.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

JÄGER, J. (2006):
Bewertung von Chlamydien-assoziierten Veränderungen der Lungenfunktion bei Kalb und Schwein mittels Impuls-Oszilloresistometrie und der Software FAMOS.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin

JAEGER, J.; LIEBLER-TENORIO, E.; KIRSCHVINK, N.; SACHSE, K.; REINHOLD, P. (2007):
A clinically silent respiratory infection with *Chlamydophila* spp. In calves is associated with airway obstruction and pulmonary inflammation.
Vet Res 38: 711-728

JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. (1993):
Pathology of Domestic Animals.
4. edition elsevier: Volume 2 Chapter 5: 674

Kälberhaltungsverordnung
Bundesgesetzblatt Jahrgang 1997 Teil 1 Nr. 88: 3221-3364

KASKE, M.; BÖMMEL, C. van; SCHOLZ, H. (1998):
Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und lungenkranken Kälbern mit Hilfe der Impulsoszilloresistometrie.
Klinik für Rinderkrankheiten, Tierärztliche Hochschule Hannover
Vortrag bei der Tagung Jungtierkrankheiten in Gießen 1998

KHAN, L.A.; MILES, R.J.; NICHOLAS, R.A.J. (2005):
Hydrogen peroxide production by *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma agalactiae* and effect of *in vitro* passage on a *Mycoplasma bovis* strain producing high levels of H_2O_2.
Vet Res Comm 29: 181-188

KHODAKARAM-TAFTI, A.; LOPEZ, A. (2004):
Immunohistopathological findings in the lungs of calves naturally infected with *Mycoplasma bovis.*
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 51 (1): 10-14

KLARER, W. (1992):
Wertung des Schrifttums über die Veranlagung des Rindes zu Atemwegserkrankungen sowie über die für das Zustandekommen der enzootischen Bronchopneumonie des Rindes verantwortlichen nicht-mikrobiellen respiro-noziven Faktoren.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

KLEIN, C.; BARNEWITZ, D.; GÜNTHER, M. (2000):
Anwendung der Impuls-Oszilloresistometrie zur Dokumentation des Therapieerfolges bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung des Pferdes.
BMTW 11/12: 471

KLUGE, S.; AZIZI, M.; BAUMANN, H.J.; MEYER, A.; KIRSTEN, D. (2004):
Klinik, Diagnostik und Therapie der Mykoplasmen-Pneumonie.
Pneumologie 58: 733-738

KINDE, H.; DAFT, B.M.; WALKER, R.L.; CHARITON, B.R.; PETTY, R. (1993):
Mycoplasma bovis associated with decubital abscesses in Holstein calves.
J Vet Diag Inv 5: 194-197

KIRCHHOFF, H.; RUNGE, M. (1998):
100 Jahre Mykoplasmen – Pathogenität für Nutz- und Haustiere.
Berl Münch Tierärztl Wschr 111: 387-392

KÖHLER, D. (1991):
Problematik der dosisgenauen Inhalation, dargestellt am Beispiel eines PARI Provokationstestgerätes I.
Pneumologie 45: 659-669

KRAFT, W.; DÜRR, U.M. (1999):
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
Schattauer Verlag, 5. Auflage

KÜHN, H. (2004):
Das „flow-metrische System“, eine nicht-invasive Lungenfunktionsmessmethode beim Pferd.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin

KUNZ, N.A. (2004):
Referenzwerte für 20 klinisch-chemische Parameter im Mischblut von geschlachteten Mastbullen der Rasse Deutsches Fleckvieh.
Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilian Universität, Tierärztliche Fakultät München

KUSILUKA, L.J.M.; OJENIYI, B.; FRIIS, N.F. (2000):
Increasing prevalence of *Mycoplasma bovis* in Danish cattle.
Acta Vet Scand 41: 139-146

LAWNICK, U.; REINHOLD, P.; DOLL, K. (2005):
Therapeutischer Effekt einer Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung bei Kälbern mit Bronchopneumonie.
Tierärztl Praxis G 33: 373-382

LE GRAND, D.; SOLSONA, M.; ROSENGARTEN, R.; POUMARAT, F. (1996):
Adaptive surface antigen variation in *Mycoplasma bovis* to the host immune response.
FEMS Microbiology Letters 144: 267-275

LE GRAND, D.; CALAVAS, D.; BRANK, M.; CITTI, C.; ROSENGARTEN, R.; BÉZILLE, P.; POUMARAT, F. (2002):
Serological prevalence of *Mycoplasma bovis* infection in suckling beef cattle in France.
Vet Rec 150: 268-273

LEKEUX, P.; HAJER, R.; BREUKINK, H.J. (1984a):
Effect of somatic growth on pulmonary function values in healthy Friesian cattle.
Am J Vet Res 45: 2003-2007

LEKEUX, P.; HAJER, R.; BREUKINK, H.J. (1984b):
Elastic properties of the oesophageal wall in the dynamic measurement of intrathoracic pressure in cattle.
Res Vet Sci 37: 366-367

LEKEUX, P. (1993):
Pulmonary function in healthy, exercising and diseased animals.
Sonderheft Vlaams Diergeneek Tijdschr Gent, Belgium

LEVISOHN, S.; GARAZI, S.; GERCHMAN, I.; BRENNER, J. (2004):
Diagnosis of a mixed *mycoplasma* infection associated with a severe outbreak of bovine pinkeye in young calves.
J Vet Diagn Invest 16 (6): 579-581

LIBERAL, M.H.T.; BOUGHTON, E. (1992):
Standardization of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Serodiagnosis of *Mycoplasma bovis.*
Rev Microbiol Sáo Paulo 23 (3): 146-150

LOPEZ, A.; MAXIE, M.G.; RUHNKE, L.; SAVAN, M.; THOMSON, R.G. (1986):
Cellular inflammatory response in the lungs of calves exposed to *bovine viral diarrhea virus*, *Mycoplasma bovis* and *Pasteurella haemolytica*.
Am J Vet Res 47 (6): 1283-1286

LYSNYANSKY, I.; SACHSE, K.; ROSENBUSCH, R.; LEVISOHN, S.; YOGEV, D. (1999):
The *vsp* locus of *Mycoplasma bovis*: gene organization and structural features.
J Bact 181 (18): 5734-5741

MAEDA, T.; SHIBAHARA, T.; KIMURA, K.; WADA, Y.; SATO, K.; IMADA, Y.; ISHIKAWA, Y.; KADOTA, K. (2003):
Mycoplasma bovis-associated suppurative otitis media and pneumonia in bull calves.
J Comp Path 129: 100-110

MARKENDORF, A.; CHRISTIE, P.E.; BRUYNZEEL, P.L.B.; SCHMITZ, M. (1992):
Vergleich einer Reservoir-(Pari Provotest 1-) und Dosimeter-(Jaeger APS-) Methode zur inhalativen Provokation mit Histamin bei Asthmatikern.
Atemw Lungenerkr 18: 265-266

MARSHALL, W.J. (1995):
Hydrogen ion homeostasis, tissue oxygenation and their disorders.
In: MARSHALL, W.J.; BANGERT, S.K. (Hrsg.):
Clinical biochemistry, metabolic and clinical aspects.
Churchill Livingstone, New York, 61-86

MARTEL, J.L.; CHASLUS-DANCLA, E.; COUDERT, M.; POUMARAT, F.; LAFONT, J.P. (1995):
Survey of antimicrobial resistance in bacterial isolates from diseased cattle in France.
Microbial Drug Resistance 1 (3): 273-283

MATTSSON, J.G.; GERSDORF, H.; GÖBEL, U.B.; JOHANSSON, K.-E. (1991):
Detection of *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma agalactiae* by oligonucleotide probes complementary to 16S rRNA.
Molecular Cellular Probes 5: 27-35

MAYR-DEISSER, C. (2003):
Ermittlung von Referenzbereichen für zelluläre Blutbestandteile beim geschlachteten Fleckviehmaststier.
Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilian Universität, Tierärztliche Fakultät München

McLAUGHLIN, R.F.; TYLER, W.S.; CANADA, R.O. (1961):
A study of subgross pulmonary anatomy in various mammals.
Am J Anat 108: 149-165

MÜLLER, E.; HARZENDORF, E.; MERKER, G.; PLEGER, E.; WILKE, A.; VOGEL, J. (1989):
Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz und Vergleichbarkeit oszillationsmechanischer Parameter.
Pneumologie 43: 339-347

NICHOLAS, R.A.J.; AYLING, R.D.; STIPKOVITS, L.P. (2002):
An experimental vaccine for calf pneumonia caused by *Mycoplasma bovis*:
clinical, serological and pathological findings.
Vaccine 20: 3569-3575

NICHOLAS, R.A.; AYLING, R.D. (2003):
Mycoplasma bovis: disease, diagnosis and control.
Res Vet Sci 74 (2): 105-112

NICOLET, J. (1994):
Mycoplasma bovis: Ausbreitung eines neuen pathogenen Erregers beim Rindvieh in der Schweiz?
Schweiz Arch Tierheilk 136: 81-82

NOCARD, E.; ROUX, E.R. (1898):
Le microbe de la peripneumonie.
Ann Inst Pasteur (Paris) 12: 240-262

NOLL, I. (2003):
Diagnose der bakteriellen Sepsis des bovinen Neonaten durch Amplifizierung bakterieller 16S-ribosomaler DNA mittels Polymerasekettenreaktion.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin

OOSTVEEN, E.; MacLEOD, D.; LORINO, H.; FARRÉ, R.; HANTOS, Z.; DESAGER, K.; MARCHAL, F. (2003):
The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments.
ERS Task Force.
Eur Respir J 22: 1026-1041

OTTO, P.; ELSCHNER, M.; REINHOLD, P.; KÖHLER, H.; STRECKERT, H.-J.; PHILLIPPOU, S.; WERCHAU, H.; MORGENROTH, K. (1996):
A model for *Respiratory Syncytial Virus* (*RSV*) infection based on experimental aerosol exposure with bovine *RSV* in calves.
Comp Immun Microbiol inf Deseas 19: 85-97

PESLIN, R. (1989):
Mechanik der forcierten Oszillation – Prinzip und Anwendung.
Pneumologie 43: 320-323

PFÜTZNER, H.; SACHSE, K. (1996):
Mycoplasma bovis as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle.
Rev Sci Tech Off Int Epiz 15 (4): 1477-1494

PINNOW, C.C.; BUTLER, J.A.; SACHSE, K.; HOTZEL, H.; TIMMS, L.L.; ROSENBUSCH, R.F. (2001):
Detection of *Mycoplasma bovis* in preservative-treated field milk samples.
J Dairy Sci 84: 1640-1645

PÖHLER, N. (2004):
Referenzbereiche der klinischen Chemie und des Enzyms Transketolase bei fünf bis vierzehn Tage alten Fleckviehkälbern.
Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilian Universität, Tierärztliche Fakultät München

PORZIG, S. (2004):
Untersuchung zum antioxidativen Status von Kühen und deren neugeborenen Kälbern.
Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilian Universität, Tierärztliche Fakultät München

POUMARAT, F.; PERRIN, M.; MARTEL, J.L. (1986):
Epidémiologie de l'infection á *Mycoplasma bovis* en France.
Rec Méd Vét 162: 1181-1187

POUMARAT, F.; LE GRAND, D.; PHILIPPE, S.; CALAVAS, D.; SCHELCHER, F.; CABANIE, P.; TESSIER, P.; NAVETAT, H. (2001):
Efficacy of spectinomycin against *Mycoplasma bovis* induced pneumonia in conventionally reared calves.
Vet Microbiol 80 (1): 23-35

PRINGLE, J.K. (1992):
Ancillary testing for the ruminant respiratory system.
Vet Clin North Am Food Anim Pract 8 (2): 243-256

RABELING, B. (1998):
Zu einer gegen *Mycoplasma bovis* wirksamen Melkbecherdesinfektion.
Prakt Tierarzt 79 (8): 760-761

RASBERRY, U.; ROSENBUSCH, R.F. (1995):
Membrane-associated and cytosolic species-specific antigens of *Mycoplasma bovis* recognized by monoclonal antibodies.
Hybridoma 14: 481-485

RAZIN, S. (1981):
Mycoplasmas: The smallest pathogenic procaryotes.
Isr J Med Sci 17: 510-515

RAZIN, S. (1992):
Peculiar properties of *Mycoplasmas*: The smallest self-replicating procaryotes.
FEMS Microbiol Lett 100: 423-432

REICHEL, T.; LANGENBERG, A.; SMITH, H.J.; REINHOLD, P. (2004):
IOS: Optimierung von Impulsrate und Anzahl der zur Auswertung verwendeten Stützstellen.
Pneumologie 58 (11): 869-878

REILLY, G.A.C.; BALL, H.J.; CASSIDY, J.P.; BRYSON, T.D.G. (1993):
First reported isolation of *Mycoplasma bovis* from pneumonic calves in Northern Ireland.
Vet Rec 133: 550-551

REINHOLD, P. (1992):
Zur Rolle obstruktiver Mechanismen bei der Pathogenese der Kälberpneumonie.
Mh Vet Med 47: 627-631

REINHOLD, P.; FÖDISCH, G. (1993):
Lungenfunktionsdiagnostik bei gesunden und an Pneumonie erkrankten Kälbern.
Mh Vet Med 48: 113-117

REINHOLD, P.; MacLEOD, D.; LEKEUX, P. (1996a):
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.; GENICOT, B.; LEKEUX, P. (1996b):
Use of the monofrequency forced oscillation technique to measure changes in upper airway resistance in Friesian and Blue Belgian calves.
Res Vet Sci 61: 227-230

REINHOLD, P.; LANGENBERG, A.; SMITH, H.J.; VOGEL, J. (1997):
Beeinflussbarkeit der IOS-Meßergebnisse durch die Frequenz der Impuls-Applikation und die Anzahl der für die Auswertung verwendeten Stützstellen pro Impuls.
Pneumologie 51: 665

REINHOLD, P.; SMITH, H.J.; LANGENBERG, A.; LEKEUX, P. (1998a):
Measurement of Respiratory Impedance in healthy calves using the impulse oscillation technique – physiological and methodological aspects.
Vet J 155: 27-38

REINHOLD, P.; SMITH, H.J.; CLOSE, R.; GENICOT, B.; LEKEUX, P. (1998b):
Validation of Impulse Oscillometry in Friesian and Blue Belgian Calves with respect to changes in extrathoracic upper airway resistance.
Res Vet Sci 65: 93-101

REINHOLD, P. (2001):
Untersuchungen zur Bestimmung pulmonaler Funktionen beim Kalb.
Universität Liége Belgien, Habilitation

REINHOLD, P.; ELMER, S. (2002):
Die Auswirkungen kurzzeitiger Schwankungen der Umgebungstemperatur auf den Kälberorganismus:
1. Mitteilung: Sofortreaktionen des respiratorischen Systems, des Herz-Kreislauf-Systems, des Stoffwechsels und des Wärmehaushaltes. Dtsch tierärztl Wschr 109: 182-192

REINHOLD, P.; ELMER, S. (2002):
Die Auswirkungen kurzzeitiger Schwankungen der Umgebungstemperatur auf den Kälberorganismus:
2. Mitteilung: Auswirkungen auf die Tiergesundheit bis drei Wochen *post infectionem.*
Dtsch tierärztl Wschr 109: 193-200

REINHOLD, P.; RABELING, B.; GÜNTHER, H.; SCHIMMEL, D. (1999):
Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik respiratorischer Erkrankungen beim Kalb.
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 42: 230-231; Springer-Verlag

REINHOLD, P.; RABELING, B.; GÜNTHER, H.; SCHIMMEL, D. (2002):
Comparative evaluation of ultrasonography and lung function testing with the clinical signs and pathology of calves inoculated experimentally with *Pasteurella multocida.*
Vet Rec 150 (4): 109-114

REINHOLD, P.; HÖCHEL, P. (2005):
Pathophysiologische Reaktionen des pulmonalen Kreislaufsystems auf Atemwegs- und Lungenerkrankungen.
Berl Münch Tierärztl Wschr 118 (1+2): 52-66

REINHOLD, P.; ROSENBRUCH, M.; THEEGARTEN, D.; DALHOFF, K. (2005):
Pulmonale Infektionsmodelle.
Pneumologie 59: 411-427

REIßIG, S. (2007):
Validierung der volumetrischen Kapnographie zur Erfassung klinisch inapparenter Lungenfunktionsstörungen beim Kalb.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin

RICHTER, B.R. (2005):
Prognostische Aussagekraft arterieller gegenüber venöser Blutgasparameter im wiederholten Messrhythmus hinsichtlich des Schweregrades des neonatalen Atemnotsyndroms beim Kalb.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin

ROBINO, P.; ALBERTI, A.; PITTAU, M.; CHESSA, B.; MICILETTA, M.; NEBBIA, P.; LE GRAND, D.; ROSATI, S. (2005):
Genetic and antigenic characterisation of the surface lipoprotein P48 of *Mycoplasma bovis.*
Vet Microbiol 109: 201-209

ROCKER, A. (2001):
Sonographische Lungenbefunde bei klinisch gesunden und lungenkranken Kälbern: Beziehungen zu klinischem Bild sowie labordiagnostischen und impuls-oszilloresistometrischen Ergebnissen.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

RODRIGUEZ, F.; BRYSON, D.G.; BALL, H.J.; FORSTER, F. (1996):
Pathological and immunohistochemical studies of natural and experimental *Mycoplasma bovis* pneumonia in calves.
J Comp Path 115: 151-162

RODRIGUEZ, F.; SARRADELL, J.; POVEDA, J.B.; BALL, H.J.; FERNANDEZ, A. (2000):
Immunohistochemical characterisation of lung lesions induced experimentally by *Mycoplasma agalactiae* and *Mycoplasma bovis* in goats.
J Comp Path 123: 285-293

ROMVÁRY, J.; ROZSA, J.; STIPKOVITS, L.; MESZAROS, J. (1979):
Incidence of diseases due to *Mycoplasma bovis* in a cattle herd.
I. Pneumo-arthritis syndrome in calves.
Acta Vet Acad Sci Hung 27: 29-37

ROSENBERGER, G. (1990):
Die klinische Untersuchung des Rindes.
Parey Berlin, Hamburg, 3. Auflage: 271-274

ROSENBUSCH, R.F.; KINYON, J.M.; APLEY, M.; FUNK, N.D.; SMITH, S.; HOFFMAN, L.J. (2005):
In vitro antimicrobial inhibition profiles of *Mycoplasma bovis* isolates recovered from various regions of the United States from 2002 to 2003.
J Vet Diagn Invest 17 (5): 436-441

SABIN, A.B. (1941):
The filterable microorganisms of the pleuropneumonia group.
Bacteriol Rev 5: 1-66

SACHSE, K.; GRAJETZKI, C.; PFÜTZNER, H.; HASS, R. (1992):
Comparison of *Mycoplasma bovis* strains based on SDS-PAGE and immunoblot protein patterns.
J Vet Med B 39: 246-252

SACHSE, K.; HELBIG, J.H.; LYSNYANSKY, I.; GRAJETZKI, C.; MÜLLER, W.; JACOBS, E.; YOGEV, D. (2000):
Epitope mapping of immunogenic and adhesive structures in repetitive domains of *Mycoplasma bovis* variable surface lipoproteins.
Inf Immun 68 (2): 680-687

SACHSE, K.; SALAM, H.S.; DILLER, D.; SCHUBERT, E.; HOFFMANN, B.; HOTZEL, H. (2010):
Use of a novel RT-PCR technique to monitor and quantitate *Mycoplasma bovis* infection in cattle herds with mastitis and respiratory disease.
Vet J doi:10.1016/j.tvjl.2009.10.008.

SANCHEZ-NIETO, J.M.; ALCARAZ, A.C. (1995):
The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14 (10): 839-850

SCHÄFER, M. (2000):
Untersuchung des Antigenprofils von *Mycoplasma bovis* unter besonderer Berücksichtigung der hitzeschock-assoziierten Komponenten.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

SCHROEDL, W.; FUERLL, B.; REINHOLD, P.; KRUEGER, M.; SCHUETT, C. (2001):
A novel acute phase marker in cattle: lipopolysaccharide binding protein (LBP).
J Endotoxin Res 7 (1): 49-52

SCHROEDL, W.; JAEKEL, L.; KRUEGER M. (2003):
C-reactive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose.
J Dairy Sci 86: 3313-3320

SCHULZ, H. (2003):
Aerosole in Medizin und Veterinärmedizin – Partikeldeposition.
Pneumologie 57: 167-168

SEIFERT, J. (2006):
Auswirkungen einer experimentellen Infizierung von Kälbern mit *Mannheimia haemolytica* A1 auf Funktionen der äußeren Atmung.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin

SHAHRIAR, F.M.; CLARK, E.G.; JANZEN, E.; WEST, K.; WOBESER, G. (2002):
Coinfection with *bovine viral diarrhea virus* and *Mycoplasma bovis* in feedlot cattle with chronic pneumonia.
Can Vet J 43: 863-868

SIEGLING-VLITAKIS, C.; MARTENS, H.; HARTMANN, H. (2005):
Einfluss von *Mycoplasma bovis* auf den trachealen Epitheltransport des Kalbes.
39. Atmungsphysiologische Arbeitstagung, Leipzig, 28.-29.01.2005

SMIDT, U.
Impuls-Oszilloresistometrie: Eine Einführung.
Begleitschrift zum Gerät „Master Screen IOS“ Firma Jaeger, 1-7

SMITH, H.J.; EICHLER, R.; VOGEL, J.; ARNOLD, J. (1997):
Technische Adaption der Impuls-Oszilloresistometrie an spezielle Untersuchungsbedingungen.
Pneumologie 51: 465-468

SMITH, H.J.; REINHOLD, P.; GOLDMAN, M.D. (2005):
Forced oscillation technique and impulse oscillometry.
Eur Respir Mon 31: 72-105

SPERGSER, J.; ROSENGARTEN, R. (2003):
Mykoplasmen als Krankheitserreger beim Wiederkäuer.
Vet Med Report Sonderausgabe V4: (11) 27. Jahrgang

STEINHARDT, M.; THIELSCHER, H.-H. (2002):
Hämatologische Variablen und Plasmacortisol bei Milchrindern in Laufstallhaltung nach der Kalbung und bei deren Kälbern. Effekte einiger konstanter und variabler Faktoren.
Arch Tierz Dummerstorf 45 (5): 451-464

STIPKOVITS, L.; RIPLEY, P.; VARGA, J.; PÁLFI, V. (2000):
Clinical study of the disease of calves associated with *Mycoplasma bovis* infection.
Acta Vet Hung 48: 387-395

STIPKOVITS, L.; RIPLEY, P.H.; TENK, M.; GLAVITS, R.; MOLNAR, T.; FODOR, L. (2005):
The efficacy of valnemulin (Econor®) in the control of disease caused by experimental infection of calves with *Mycoplasma bovis.*
Res Vet Sci 78 (3): 207-215

STRIE, R. (1997):
Einfluss verschiedener innerer und äußerer Faktoren auf die Messergebnisse der Lungenfunktionsprüfung mittels multifrequenter Impuls-Oszilloresistometrie bei Kälbern und Jungrindern.
Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

STRIE, R.; DOLL, K.; PÖTTMANN, B.; SCHOLZ, H. (1997):
Einfluss verschiedener Faktoren auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung mittels multifrequenter Impuls-Oszillometrie bei Kälbern und Jungrindern.
Dtsch Tierärztl Wschr 104: 286-290

SUBRAMANIAM, S.; BERGONIER, D.; POUMARAT, F.; CAPAUL, S.; SCHLATTER, Y.; NICOLET, J.; FREY, J. (1998):
Species idendification of *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma agalactiae* based on the uvrC genes by PCR.
Molecular Cellular Probes 12: 161 - 169

SULYMA, M.G. (1987):
Lungenfunktion von A bis Z.
Medikon Verlag München

TAMMELING, G.J.; QUANJER, PH. H. (1984):
Physiologie der Atmung.
Thomae Verlag Frankfurt/Main, Band 1: 10-212; Band 2: 8-254

TEGTMEIER, C.; UTTENTHAL, A.; FRIIS, N.; JENSEN, N.E.; JENSEN, H.E. (1999):
Pathological and microbiological studies on pneumonic lungs from Danish calves.
J Vet Med B 46: 693-700 J Vet Med B 39: 246-252

TEGTMEIER, C.; ANGEN, O.; GRELL, S.N.; RIBER, U.; FRIIS, N.F. (2000):
Aerosol challenge of calves with *Haemophilus somnus* and *Mycoplasma dispar.*
Vet Microbiol 72: 229-239

TENK, M.; STIPKOVITS, L.; HUFNAGEL, L. (2004):
Examination of the role of *Mycoplasma bovis* in bovine pneumonia and a mathematical model for its evaluation.
Acta Vet Hung 52 (4): 445-456

Ter LAAK, E.A.; WENTINK, G.H.; ZIMMER, G.M. (1992):
Increased prevalence of *Mycoplasma bovis* in the Netherlands.
Vet Quart 15: 100-104

THOMAS, A.; BALL, H.; DIZIER, I.; TROLIN, A.; BELL, C.; MAINIL, J.; LINDEN, A. (2002):
Isolation of *Mycoplasma* species from the lower respiratory tract of healthy cattle and cattle with respiratory disease in Belgium.
Vet Rec 151: 472-476

THOMAS, A.; SACHSE, K.; FARNIR, F.; DIZIER, I.; MAINIL, J.; LINDEN, A. (2003):
Adherence of *Mycoplasma bovis* to bovine bronchial epithelial cells.
Micr Pathogen 34: 141-148

THOMAS, A.; MAINIL, J.; LINDEN, A. (2003):
Mycoplasma bovis: Summary of current knowledge.
Ann Méd Vét 147: 23-39

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

TILGER, M. (2005):
Biologische Rhythmen bei Nutztieren: Eine Literaturstudie.
Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilian Universität, Tierärztliche Fakultät München

TSCHOPP, R.; BONNEMAIN, P.; NICOLET, J.; BURNENS, A. (2001):
Epidemiological study of risk factors for *Mycoplasma bovis* infections in fattening calves.
Schweiz Arch Tierheilk 143 (9): 461-467

TULLY, J.G.; BOVÉ, J.M.; LAIGRET, F.; WHITCOMB, R.F. (1993):
Revised taxonomy of the class *Mollicutes*: proposed elevation of a monophyletic cluster of arthropod-associated *Mollicutes* to ordinal rank (*Entomoplasmatales* ord. nov.), with provision for familial rank to separate species with nonhelical morphology (*Entomoplasmaceae* fam. nov.) from helical species (*Spiroplasmaceae*), and emended descriptions of the order *Mycoplasmatales*, family *Mycoplasmataceae*.
Int J Syst Bacteriol 43: 378-85

UHAA, I.J.; RIEMANN, H.P.; THURMOND, M.C.; FRANTI, C.E. (1990):
The use of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in serological diagnosis of *Mycoplasma bovis* in dairy cattle.
Vet Res Comm 14: 279-285

UHAA, I.J.; RIEMANN, H.P.; THURMOND, M.C.; FRANTI, C.E. (1990):
A cross-sectional study of *Bluetongue virus* and *Mycoplasma bovis* infections in dairy cattle: II. The association between a positive antibody response and reproduction performance.
Vet Res Comm 14: 471-480

UHLIG, A.; GORZNY, O. (1993):
Blutgasanalytische Untersuchungen bei lungengesunden Mastkälbern unterschiedlichen Alters.
Mh Vet Med 48: 255-259

ULMER, W.T.; NOLTE, D.; LECHELER, J.; SCHÄFER, T. (2001):
Die Lungenfunktion – Methodik und klinische Anwendungen.
Georg Thieme, Stuttgart - New York; 6. Auflage

URBANECK, D.; LIEBIG, F.; FORBRIG, TH.; STACHE, B. (2000):
Erfahrungsbericht zur Anwendung bestandsspezifischer Impfstoffe gegen respiratorische Infektionen mit Beteiligung von *Mycoplasma bovis* in einem Mastrinderbestand.
Prakt Tierarzt 82 (9): 756-763

UYSTEPRUYST, CH.; REINHOLD, P.; COGHE, J.; BUREAU, F.; LEKEUX, P. (2000):
Mechanics of the respiratory system in healthy newborn calves using impulse oscillometry.
Res Vet Sci 68: 47-55

VANDEN BUSH, T.J.; ROSENBUSCH, R.F. (2002):
Mycoplasma bovis induces apoptosis of bovine lymphocytes.
FEMS Immunol Med Microbio 32: 97-103

VANDEN BUSH, T.J.; ROSENBUSCH, R.F. (2003):
Characterisation of the immune response to *Mycoplasma bovis* lung infection.
Vet Immunol Immunopathol 94 (1-2): 23-33

VIRTALA, A.M.; MECHOR, G.D.; GRÖHN, Y.T.; ERB, H.N.; DUPOVI, E.J. (1996):
Epidemiologic and pathologic characteristics of respiratory tract disease in dairy heifers during the first three months of life.
J Am Vet Med Assoc 208: 2035-2042

VOGEL, J.; SMIDT, U. (1994):
Impuls-Oszillometrie – Analyse der Atemmechanik in Ambulanz und Klinik, Epidemiologie und experimenteller Forschung.
Pmi Frankfurt/Main

VOGEL, G.; NICOLET, J.; MARTIG, J.; TSCHUDI, P.; MEYLAN, M. (2001):
Kälberpneumonien: Aktualisierung des bakteriellen Erregerspektrums und der Resistenzlage gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen.
Schweiz Arch Tierheilk 143 (7): 341-350

WILLECKE, J. (2006):
Einfluss von Umgänglichkeitsmaßnahmen auf das Verhalten von Saugkälbern unter besonderer Berücksichtigung von Alter, Rasse und Geschlecht der Tiere sowie Häufigkeit der Maßnahmen.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin

WOOLUMS, A.R. (2005):
Mycoplasma bovis in bovine respiratory disease.
Proc. 23rd ACVIM 260 Baltimore, MD 2005: 260-262

ZIMMERMANN, D.K. (2006):
Die Behandlung metabolischer Azidosen bei Kälbern durch orale Gabe von Natriumbikarbonat unter Berücksichtigung des Pansensaft-pH-Wertes.
Inaugural-Dissertation, Ludwig Maximilian Universität, Tierärztliche Fakultät München

ZÜNDEL, E.; LAMBLIN, J.; GOUFFE, D.; DALOU, F. (1985):
Prélèvements trachéobronchiques chez les bovins par lavage et aspiration transtrachéale à la seringue. Application au diagnostic bactériologique des maladies respiratoires.
Bull Soc Vét Prat de France 69: 321-330

9. Anhang

Tab. 1: Einstallungsmonitoring, direkter und indirekter Erregernachweis und Randomisierung der Gruppen I und II

Kalb-Nr.	Ge-schl.	Alter in Tagen	Körper-masse in kg	*Mycoplasma* spp.	*M. bovis*-AK	*Chlam.* spp.	*Chlam.* spp.	*Chlam.* spp.	*Past./ Mannh.*	*Salmo.*	Krypto/ Kokz.	BVDV-AG	Rando-misierung	Gr.
				NT	Serum	NT	KT	Serum	NT	KT	KA	Ohr		
				1./2./3.	a./b./c.	1./2./3.	1./2./3.	a./b./c.	1./2./3.	1./2.	1./2.	1.		
Ri 0647	m	31	67,2	ver./ver./-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	II
Ri 0648	m	28	60,0	ver./-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	II
Ri 0649	m	30	62,4	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	+/-/-	-/-/-	-/-	-/+*	-	VT	II
Ri 0653	m	28	61,4	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	I
Ri 0654	m	19	60,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	+/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	II
Ri 0655	m	22	54,6	-/*M.bovirh.*/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	II
Ri 0656	m	23	68,0	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	II
Ri 0657	m	26	67,0	*M.bovirh.*/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	I
Ri 0658	m	17	51,4	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/+*	-	VT	I
Ri 0659	m	16	59,4	-/-/-	-/-/-	-/*C.psitt.*/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	++**/+*	-	VT	I
Ri 0660	m	16	51,0	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/*M.h.*	-/-	-/-	-	VT	I
Ri 0661	m	27	55,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	I

Geschl. = Geschlecht; spp. = subspezies; AK = Antikörper; *M. bovis* = *Mycoplasma bovis*; *Chlam.*= *Chlamydia*; *Past.* = *Pasteurella spp.*; *Mannh.*= *Mannheimia haemolytica*; *Salmo.* = *Salmonella* spp.; Krypto = Kryptosporidien; Kokz. = Kokzidien; BVDV-AG = Bovines Virusdiarrhoe-Virus-Antigen; NT = Nasentupfer; KT = Kottupfer; KA = Kotausstrich; 1. = einmalige Probenentnahme; 1./2. = Probenentnahme an zwei aufeinander folgenden Tagen; 1./2./3. = Probenentnahme an drei aufeinander folgenden Tagen; a./b./c. = Probenentnahme am Tag der Einstallung/Infizierung/Sektion; ver. = verunreinigt; *M. bovirh.* = *Mycoplasma bovirhinis*; *C. psitt.* = *Chlamydia psittaci*; *M.h.* = *Mannheimia haemolytica*; * + = vereinzelte Kryptosporidien im Sehfeld bei 400facher Vergrößerung; ** = 2-5 Kryptosporidien im Sehfeld bei 400facher Vergrößerung; VT = Versuchstier;

Tab. 2: Einstallungsmonitoring, direkter und indirekter Erregernachweis und Randomisierung der Gruppen III und IV

Kalb-Nr.	Ge-schlecht	Alter in Tagen	Körper-masse in kg	*Mycoplasma* spp.	*M. bovis*-AK	*Chlam.* spp.	*Chlam.* spp.	*Chlam.* spp.	*Past./ Mannh.*	*Salmon.*	Krypto/ Kokz.	BVDV-AG	Rando-misie-rung	Gr.
				NT	Serum	NT	KT	Serum	NT	KT	KA	Ohr		
				1./2./3.	a./b./c.	1./2./3.	1./2./3.	a./b./c.	1./2./3.	1./2.	1./2.	1.		
0916	m	21	64,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0917	m	20	57,2	-/-/-	-/-/-	-/+/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	KT	IV
0919	m	19	56,0	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0920	m	22	63,6	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/C.pec.+/+	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	KT	IV
0921	m	20	56,4	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	KT	IV
0922	m	28	62,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	+/+/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0923	m	30	69,0	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	+*/-	-	VT	III
0924	m	21	51,4	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0925	m	30	68,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	+*/-	-	KT	IV
0926	m	21	52,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0927	m	15	46,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0928	m	30	65,4	-/-/-	-/-/-	*C.psitt.*+/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0929	m	26	66,6	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	+/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0930	m	33	67,2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	+/+/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0931	m	33	68,2	-/-/-	-/-/-	-/-/*C.psitt.*+	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III
0932	m	35	61,6	-/-/-	-/-/-	-/-/*C.psitt.*+	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	KT	IV
0933	m	32	77,2	-/-/-	-/-/-	*C.psitt.*+/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	KT	IV
0935	m	34	55,0	-/-/-	-/-/-	-/*C.psitt.*+/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-	-/-	-	VT	III

spp. = subspezies; AK = Antikörper; *M. bovis* = *Mycoplasma bovis*; *Chlam.* = *Chlamydia*; *Past.* = *Pasteurella* spp.; *Mannh.*= *Mannheimia haemolytica*; *Salmon.* = *Salmonella* spp.; Krypto = Kryptosporidien; Kokz. = Kokzidien; BVDV-AG = Bovines Virusdiarrhoe-Virus-Antigen; NT = Nasentupfer; KT = Kottupfer; KA = Kotausstrich; 1. = einmalige Probenentnahme; 1./2. = Probenentnahme an zwei aufeinander folgenden Tagen; 1./2./3. = Probenentnahme an drei aufeinander folgenden Tagen; a./b./c. = Probenentnahme zum Tag der Einstallung/Infizierung/Sektion; *C. psitt.* = *Chlamydia psittaci*; *C. pec.* = *Chlamydia pecatorum*; * + = vereinzelte Kryptosporidien im Sehfeld bei 400facher Vergrößerung;

Tab. 3: Zeitpunkte für die Nasentupferentnahme, venöse Blutgewinnung, Anwendung der Methoden IOS/Famos und Sektionstage im Vorversuch und im Hauptversuch

Vorversuch					**Hauptversuch**				
Versuchstage *a.i. et p.i.*	NT für BU	venöse BP	Lungen-funktion	Sektionen	Versuchstage *a.i. et p.i.*	NT für BU	venöse BP	Lungen-funktion	Sektionen
Tag -13			IOS/FAMOS		Tag -13			IOS/FAMOS	
Tag -11		BP			Tag -11		BP		
Tag -7			IOS/FAMOS		Tag -7			IOS/FAMOS	
Tag -5		BP			Tag -5		BP		
Tag -3			IOS/FAMOS		Tag -3			IOS/FAMOS	
Tag -2	NT				Tag -2	NT			
Tag -1	NT				Tag -1	NT			
Infektionstag					**Infektionstag**				
a.i.	NT	BP			*a.i.*	NT	BP		
+1h *p.i.*		BP			+1h *p.i.*		BP		
+6h *p.i.*		BP			+6h *p.i.*		BP		
Tag +1	NT	BP			Tag +1	NT	BP		
Tag +2	NT	BP	IOS/FAMOS		Tag +2	NT	BP	IOS/FAMOS	
Tag +3	NT	BP		2xGr.I+II	Tag +3	NT	BP		2xGr.III+1xGr.IV
Tag +4	NT		IOS/FAMOS		Tag +4	NT		IOS/FAMOS	
Tag +5	NT	BP			Tag +5	NT	BP		
Tag +6	NT				Tag +6	NT			
Tag +7	NT	BP		2xGr.I+II	Tag +7	NT	BP		2xGr.III+1xGr.IV
Tag +8	NT		IOS/FAMOS		Tag +8	NT		IOS/FAMOS	
Tag +9	NT				Tag +9	NT			
Tag +10	NT	BP		2xGr.I+II	Tag +10	NT	BP	IOS/FAMOS	2xGr.III+1xGr.IV
					Tag +11	NT			
					Tag +12	NT			
					Tag +13	NT			
					Tag +14	NT	BP	IOS/FAMOS	2xGr.III+1xGr.IV
					Tag +15	NT			
					Tag +16	NT			
					Tag +17	NT	BP	IOS/FAMOS	
					Tag +18	NT			
					Tag +19	NT			
					Tag +20	NT			
					Tag +21	NT	BP	IOS/FAMOS	2xGr.III+1xGr.IV
					Tag +28		BP		
					Tag +35	NT	BP		2xGr.III+1xGr.IV

a.i. et p.i. = ante infectionem und *post infectionem*; NT = Nasentupfer; BP = Blutprobe;

Tab. 4: Infizierungsschema der Gruppen I bis IV

Versuch	Gruppe	Infektionsstamm *Mycoplasma bovis*	Dosis in KbE/ml	Infektionsmedium in ml/Tier	Aerosolvolumen in Liter/Tier	Dauer der Infizierung in Stunde / Tier
Vorversuch	Gr. I	981 / 84		9	200	1
	Gr. II	Bx 89/97		9	200	1
Hauptversuch	Gr. III	Bx 89/97	$4x10^8 – 1x10^9$	ca.12 und 2x5 intranasal	300	1,5
	Gr. IV	erregerfreies PBS	0	ca.12 und 2x5 intranasal	300	1,5

KbE = Kolonienbildende Einheit;

Tab. 5: Beschreibung der Blutproben, Analysegerät und Zweck

Anzahl	Blutprobe	Beschreibung	Analysegerät	Zweck
2	heparinisierte Blutgasspritzen	PICO 50, RADIOMETER, 2 ml, 80 i.U. elektrolyt-kompensiertes Trockenheparin	Blutgasautomat ABL 605	Blutgase, Elektrolyte, S-B-Status, O_2-Status, Hämoximetrie, Metabolite
			OSM 3 (Radiometer; Copenhagen)	Hämatokrit
1	EDTA-Röhrchen	SARSTEDT, 2 ml, rot, 1,6 mg EDTA/ml Blut	drei Blutausstriche auf Objektträgern Leukozytenzählung in Zählkammern	Blutbild
1	Lithium-Heparin-Röhrchen	SARSTEDT, 4 ml, orange		m-RNA, Durchflusszytometrie
2	Monovetten	SARSTEDT, S-Monovette, weiß	Zentrifuge, Serum in Eppendorfgefäße	Serologie

S-B-Status = Säuren-Basen-Status;

Tab. 6: Befunddokumentation mit Auflistung der einzelnen Komplexe und Werteskalen zur Benotung (modifiziert nach BEHRMANN (1995))

Komplex	Befunde	Bewertung	Benotung
I	Ruhe-Atmungsfrequenz	< 30 Atmungszüge/min	0
		≥ 30 bis 40 Atmungszüge/min	1
		> 40 bis 50 Atmungszüge/min	2
		> 50 Atmungszüge/min	3
	Atmungstyp	unauffällig	0
		inspiratorische Dyspnoe	1
		gemischte Dyspnoe	2
		exspiratorische Dyspnoe	3
		Maulatmung	4
II	Augensekret	kein	0
		serös, geringes Ausmaß	1
		sero-mukös, mittleres Ausmaß	2
		eitrig	3
	Nasensekret	kein	0
		serös, geringes Ausmaß	1
		sero-mukös, mittleres Ausmaß	2
		eitrig	3
	Husten	kein	0
		gelegentlich	1
		häufig	2
		stark	3
III	Auskultationsbefunde der linken Lungenseite	physiologisch	0
		leicht verschärftes Atmungsgeräusch	1
		deutlich verschärftes Atmungsgeräusch	2
		Atmungsnebengeräusche	3
	Auskultationsbefunde der rechten Lungenseite	physiologisch	0
		leicht verschärftes Atmungsgeräusch	1
		deutlich verschärftes Atmungsgeräusch	2
		Atmungsnebengeräusche	3
IV	Rektaltemperatur	≤ 39,5 °C	0
		> 39,5 bis 40,0 °C	1
		> 40,0 bis 40,5 °C	2
		> 40,5 °C	3

Fortsetzung Tab. 6

Komplex	Befunde	Bewertung	Benotung
V	Haltung und Verhalten	lebhaft	0
		abgeschlagen	1
		träge, liegt viel	2
		apathisch oder festliegend	3
	Tränke- und Futteraufnahme	ungestört	0
		trinkt mit Unterbrechungen	1
		reduzierte Aufnahme	2
		Inappetenz	3
VI	Ruhe-Herzfrequenz	≤ 100 Schläge/min	0
		> 100 bis 120 Schläge/min	1
		> 120 bis 140 Schläge/min	2
		> 140 Schläge/min	3
VII	Kotbeschaffenheit	physiologisch, geformt	0
		breiig	1
		dünnbreiig/suppig	2
		wässrig oder wässrig/blutig	3
	Nabel	physiologisch	0
		Omphalitis	1
		Omphalophlebitis/-urachitis	2
	Gliedmaßen	physiologisch	0
		Arthritis	1
		Polyarthritis	2
	Haut	physiologisch	0
		geringgradige Veränderungen	1
		mittel- bis hochgradige Veränderungen	2
	Kopfbereich	physiologisch	0
		Stomatitis papulosa	1
		Nekrobazillose	2
	Ohren	physiologisch	0
		Verdacht auf Otitis externa/media	1
		Otitis	2

Tab. 7: Entnahmezeitpunkt und Aufteilung der gewonnenen Blutproben im Vorversuch und Hauptversuch

Zeitraum		**Blutgas-automat**	**WBC-Ana-lyse**	**Differential-blutbild**	**Durchfluss zytometrie nur Haupt-versuch**	**Serum (Antikörper-Nachweis)**			
						Frischserum	**(-20 Grad Celsius)**		
						***Mycoplasma* spp.**	**APP**	**Viren**	***Chlamydia* spp.**
Institut		**FLI**	**FLI**	**FLI**	**FLI**	**FLI**	**Leipzig**	**FLI**	**FLI**
Einstallung						x		x	x
Vor Infektion	Tag –11	x	x	x	x		X	x	x
	Tag –5	x	x	x	x		X		
Infektionstag	*a.i.*	x	x	x	x	x	X	x	x
	1h *p.i.*	x	x	x	x		X		
	6h *p.i.*	x	x	x	x		X		
nach Infektion	Tag +1 *p.i.*	x	x	x	x		X		
	Tag +2 *p.i.*	x	x	x	x		X		
	Tag +3 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Tag +5 *p.i.*	x	x	x		x	X		
	Tag +7 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Tag +10 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Sektion VV					x		x	x
	Tag +14 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Tag +17 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Tag +21 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Tag +28 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Tag +35 *p.i.*	x	x	x	x	x	X		
	Sektion HV					x		x	x

APP = Akute-Phase-Proteine; VV = Vorversuch; HV = Hauptversuch; FLI = Friedrich-Loeffler-Institut; WBC = white blood cell count; m-RNA = messenger-RNA; spp. = subspezies; Leipzig = Institut für Bakteriologie und Mykologie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Universität Leipzig

Tab. 8: Aufteilung der Proben bei der Sektion

Organ	***Mycoplasma* spp.**		**Morphologische Untersuchungen**					***Chlamydia* spp.**	**Allgemeine Mikrobiologie**
			Neutr. Formalin	Neutr. Formalin	Carnoy	Schock gefrieren	Glutar-aldehyd(2,5%)		
	Eppendorfgefäß	Petrischale						Eppendorfgefäß	Petrischale
Institut	FLI	FLI	FLI	Hannover	FLI	FLI	FLI	FLI	FLI
Lunge									
SL cranial links	x	x	x	x	x	x	x		
SL caudal links	x		x	x	x	x	x	x	x
BL links	x	x	x	x	x	x	x		
SL cranial rechts	x	x	x	x	x	x	x	x	
SL caudal rechts	x		x		x	x	x		x
BL rechts	x	x	x	x	x	x	x		
Trachea									
Trachea proximal	x	x	x	x	x	x	x		
Trachea medial	x		x	x	x	x	x		
Trachea distal	x		x	x	x	x	x		x
Lymphat. Organe									
Tonsille	x	x	x			x	x	x	x
Milz	x		x			x	x		
Lungen-Lnn. rechts	x	x	x			x	x		x
Lungen-Lnn. links	x		x	x		x	x		
Popliteal-Lnn.	x		x			x	x		

SL = Spitzenlappen; BL = Basislappen; Lymphat. Organe = Lymphatische Organe; Lnn. = Lymphknoten; spp. = subspezies; FLI = Friedrich-Loeffler-Institut; Hannover = Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover;

Tab. 9: Differentialdiagnostik durch indirekten Erregernachweis gegen respiropathogener Viren der Gruppen I bis IV

Gr.	Kalb Nr.	BHV-1-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	BVDV-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	BRSV-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	PIV-3-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	Adenovirus-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	Gr.	Kalb Nr.	BHV-1-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	BVDV-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	BRSV-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	PIV-3-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.	Adenovirus-AK Titeranstieg Serum 1./2./3.
I	**653**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	ja	**III**	**919**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
I	**657**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**924**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
I	**658**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**928**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
I	**659**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	ja	**III**	**929**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
I	**660**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**930**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
I	**661**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**931**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
							III	**916**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
II	**647**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**922**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
II	**648**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**923**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
II	**649**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**926**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
II	**654**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**927**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
II	**655**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	**III**	**935**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
II	**656**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-							
							IV	**917**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
							IV	**920**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
							IV	**933**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
							IV	**921**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
							IV	**925**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
							IV	**932**	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-	ja

BHV-1 = Bovines Herpesvirus 1; BVDV = Bovines Virus-Diarrhoe-Virus; BRSV = Bovines Respiratorisches Synzytial-Virus; PIV-3 = Para-Influenza-Virus 3;
AK = Antikörper; 1./2./3. = Probenentnahme im Rahmen des Einstallungsmonitorings (1.) / am Infizierungstag (2.) / am Sektionstag (3.)

Tab. 10: Methoden des indirekten Erregernachweises im peripheren Blut (Serologie)

Untersuchter Parameter	Labor (Ort)	Methodik
Antikörper gegen *Mycoplasma* spp.	FLI Jena AG Mykoplasmen	LA: 416-25
Antikörper gegen *Chlamydia* spp.	FLI Jena AG Chlamydien	LA: 416_14

FLI = Friedrich-Loeffler-Institut; LA = Laborarbeitsanweisung; AG = Arbeitsgruppe; spp. = subspezies;

Tab. 11: Methoden des direkten Erregernachweises

Untersuchter Parameter	Labor (Ort)	Methodik
Nachweis *Pasteurella* spp./ Mannheimia haemolytica aus NT/ Gewebeproben	FLI Jena ehem. AG Atemwegserkrankung	LA: 16-P01; 16-P02; 16-P03; 16-P04
Nachweis *Mycoplasma* spp. aus NT/ Gewebeproben/ BALF-Sediment	FLI Jena AG Mykoplasmen	LA: 416-01
Nachweis *Salmonella* spp. aus KT	FLI Jena AG Salmonellen	LA: 422-22 422-26
Nachweis Kryptosporidien aus KA	FLI Jena AG Chlamydien	LA: 22.61_3
Nachweis BVDV-Antigen aus Ohrbioptat	FLI Jena AG Pathologie/Histologie	LA: 22.62_1
Nachweis Rota- und Coronaviren aus KT	FLI Jena AG Rota/Noroviren	Rota ELISA-Kit BIO K067 Corona ELISA-Kit BIO K068 Firma Bio-X-Diagnostics, 5580 Jemelle, Belgien
Nachweis *Chlamydia* spp. aus KT/ NT/ Gewebeproben	FLI Jena AG Chlamydien	LA: 425.01

FLI = Friedrich-Loeffler-Institut; LA = Laborarbeitsanweisung; KT = Kottupfer; NT = Nasentupfer;
KA = Kotausstrich; BALF = Broncho-alveoläre Lavage Flüssigkeit; AG = Arbeitsgruppe; spp. = subspezies;

Tab. 12: Kenngrößen der Ventilation vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II

Parameter	**Einheit**	**Referenzbereich**		**Gruppe**	**Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
		Mean	**n**		**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Atmungs-frequenz AF_S	[min^{-1}]	< 30	12	I	22,51	4,47	6	23,85	5,97	6	25,86	4,71	4	23,58	1,38	2
				II	26,79	6,10	6	25,96	6,32	6	26,58	2,60	4	24,71	4,31	2
Atemzug-volumen	[l]			I	0,98	0,10	6	**1,06***	0,09	6	0,96	0,10	4	1,12	0,04	2
				II	0,93	0,09	6	0,97	0,10	6	0,92	0,06	4	1,08	0,02	2
Atemzug-volumen/kg KM	[ml/kg]	10-12	12	I	11,84	1,35	6	11,97	1,67	6	10,51	1,56	4	11,05	1,21	2
				II	10,64	1,38	6	10,64	1,55	6	**9,89#**	0,81	4	10,78	0,95	2
Atemminuten-volumen	[l]			I	21,73	2,98	6	**24,83***	4,72	6	24,43	2,82	4	26,39	0,54	2
				II	24,47	3,81	6	24,86	4,26	6	24,37	2,56	4	26,57	4,21	2
Atemminuten-volumen/kg KM	[ml/kg]	250-320	12	I	262,04	22,93	6	277,44	31,19	6	266,57	14,94	4	259,61	13,29	2
				II	279,12	40,37	6	270,13	46,94	6	261,65	14,01	4	264,24	23,13	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Referenzbereich (Jaeger *et al.* 2007); Mean = Mittelwert; SE = standard error; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; AF_S = Atmungsfrequenz als spirometrische Kenngröße; KM = Körpermasse; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 13: Die inspiratorische Resistance (Rin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rin $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,53	0,19	6	0,43	0,06	6	0,37	0,04	4	0,36	0,01	2
		II	0,43	0,08	6	0,41	0,06	6	0,40	0,03	4	0,35	0,06	2
Rin $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,47	0,14	6	0,39	0,05	6	**0,35**$^{\#}$	0,04	4	0,33	0,02	2
		II	0,39	0,06	6	0,38	0,05	6	0,37	0,01	4	0,34	0,04	2
Rin $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,46	0,12	6	0,39	0,04	6	**0,35**$^{\#}$	0,03	4	0,33	0,03	2
		II	0,38	0,06	6	0,38	0,04	6	0,36	0,01	4	0,34	0,03	2
Rin $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,46	0,10	6	0,40	0,04	6	**0,37**$^{\#}$	0,04	4	0,34	0,05	2
		II	0,39	0,06	6	0,40	0,04	6	0,38	0,03	4	0,37	0,05	2
Rin $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,46	0,10	6	0,42	0,04	6	**0,38**$^{\#}$	0,05	4	0,35	0,07	2
		II	0,41	0,06	6	0,42	0,04	6	0,40	0,03	4	0,38	0,01	2
Rin $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,47	0,09	6	0,44	0,04	6	**0,40**$^{\#}$	0,06	4	0,38	0,08	2
		II	0,43	0,07	6	0,43	0,04	6	0,42	0,03	4	0,41	0,01	2
Rin $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,46	0,09	6	0,44	0,04	6	**0,40**$^{\#}$	0,06	4	0,38	0,08	2
		II	0,43	0,07	6	0,42	0,04	6	0,42	0,03	4	0,39	0,01	2
Rin $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,43	0,08	6	0,41	0,04	6	0,38	0,05	4	0,34	0,07	2
		II	0,40	0,06	6	0,39	0,03	6	0,39	0,02	4	0,35	0,02	2
Rin $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,40	0,08	6	0,38	0,04	6	0,35	0,05	4	0,31	0,06	2
		II	0,37	0,05	6	0,35	0,03	6	0,35	0,02	4	0,32	0,03	2
Rin $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,39	0,08	6	0,37	0,05	6	0,34	0,04	4	0,30	0,05	2
		II	0,35	0,04	6	0,34	0,03	6	0,32	0,02	4	0,30	0,03	2
Rin $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,36	0,07	6	0,34	0,06	6	0,32	0,06	4	0,27	0,03	2
		II	0,33	0,03	6	0,32	0,04	6	**0,29**$^{\#}$	0,03	4	0,27	0,04	2
Rin $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,36	0,06	6	0,33	0,06	6	0,31	0,04	4	0,27	0,02	2
		II	0,33	0,04	6	0,32	0,04	6	**0,29**$^{\#}$	0,04	4	0,28	0,05	2
Rin $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,45	0,03	6	0,46	0,07	6	0,44	0,06	4	0,40	0,01	2
		II	0,46	0,06	6	0,44	0,06	6	0,42	0,04	4	0,40	0,05	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97) ; R = Resistance; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 14: Die exspiratorische Resistance (Rex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rex $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,49	0,11	6	0,46	0,09	6	0,40	0,03	4	0,40	0,02	2
		II	0,46	0,06	6	0,43	0,11	6	0,53	0,15	4	0,38	0,03	2
Rex $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,42	0,08	6	0,39	0,04	6	**0,35**$^{\#}$	0,03	4	0,33	0,03	2
		II	0,40	0,06	6	0,38	0,09	6	0,46	0,13	4	0,34	0,04	2
Rex $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,39	0,07	6	0,37	0,04	6	**0,33**$^{\#}$	0,04	4	0,31	0,04	2
		II	0,38	0,06	6	0,36	0,09	6	0,43	0,12	4	0,33	0,04	2
Rex $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,38	0,07	6	0,35	0,04	6	**0,31**$^{\#}$	0,04	4	0,30	0,06	2
		II	0,36	0,06	6	0,34	0,08	6	0,41	0,12	4	0,31	0,04	2
Rex $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,37	0,07	6	0,35	0,04	6	**0,31**$^{\#}$	0,04	4	0,28	0,06	2
		II	0,35	0,06	6	0,33	0,07	6	0,42	0,12	4	0,31	0,04	2
Rex $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,38	0,07	6	0,35	0,04	6	**0,32**$^{\#}$	0,04	4	0,28	0,06	2
		II	0,35	0,07	6	0,33	0,07	6	0,40	0,12	4	0,31	0,04	2
Rex $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,38	0,07	6	0,35	0,04	6	**0,32**$^{\#}$	0,04	4	0,28	0,06	2
		II	0,36	0,06	6	0,34	0,07	6	0,40	0,12	4	0,30	0,04	2
Rex $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,38	0,06	6	0,35	0,04	6	0,33	0,04	4	0,29	0,06	2
		II	0,35	0,06	6	0,34	0,07	6	0,40	0,12	4	0,31	0,04	2
Rex $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,37	0,06	6	0,35	0,04	6	0,33	0,04	4	0,29	0,05	2
		II	0,36	0,06	6	0,34	0,06	6	0,39	0,12	4	0,31	0,05	2
Rex $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,37	0,06	6	0,35	0,04	6	0,33	0,04	4	0,29	0,04	2
		II	0,36	0,06	6	0,34	0,06	6	0,39	0,12	4	0,31	0,05	2
Rex $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,37	0,05	6	0,35	0,05	6	0,34	0,04	4	0,30	0,03	2
		II	0,37	0,06	6	0,35	0,06	6	0,39	0,11	4	0,32	0,05	2
Rex $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,36	0,04	6	0,36	0,06	6	0,35	0,04	4	0,30	0,00	2
		II	0,38	0,06	6	0,36	0,06	6	0,39	0,11	4	0,34	0,06	2
Rex $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,39	0,03	6	0,39	0,06	6	0,39	0,05	4	0,35	0,00	2
		II	0,41	0,06	6	0,39	0,05	6	0,42	0,09	4	0,37	0,05	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97) ; R = Resistance; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 15: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand (R_z; R_p) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II [Mittelwerte]

Parameter	Einheit	Gruppe	Ausgangswert Tag –3 *a.i.*			Tag 2 *p.i.*			Tag 4 *p.i.*			Tag 8 *p.i.*		
			Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
R_z	kPa l^{-1} s	I	0,21	0,04	6	0,20	0,03	6	0,18	0,02	4	0,17	0,01	2
		II	0,20	0,03	6	0,19	0,03	6	0,20	0,03	4	0,18	0,02	2
R_p	kPa l^{-1} s	I	0,16	0,07	6	0,13	0,03	6	0,11	0,02	4	0,10	0,03	2
		II	0,14	0,05	6	0,13	0,03	6	0,16	0,06	4	0,08	0,01	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert;
SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*;

Tab. 16: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand pro Kilogramm Körpermasse (R_z /kg KM; R_p /kg KM) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II [Mittelwerte]

Parameter	Einheit	Gruppe	Ausgangswert Tag –3 *a.i.*			Tag 2 *p.i.*			Tag 4 *p.i.*			Tag 8 *p.i.*		
			Mean	SD	n	Mean	SD	N	Mean	SD	n	Mean	SD	n
R_z /kg KM	Pa/l/s/kg	I	2,55	0,60	6	2,27	0,42	6	1,98	0,39	4	1,71	0,22	2
		II	2,27	0,38	6	2,08	0,37	6	2,11	0,38	4	1,83	0,29	2
R_p /kg KM	Pa/l/s/kg	I	2,00	0,97	6	1,44	0,37	6	1,25	0,37	4	0,84	0,52	2
		II	1,64	0,56	6	1,36	0,31	6	1,71	0,73	4	1,00	0,07	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert;
SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*;

Tab. 17: Differenzwerte der inspiratorischen und der exspiratorischen Resistance des Frequenzwertes bei 5 Hz minus des Frequenzwertes bei 10 Hz (Rin 5 Hz – Rin 10 Hz; Rex 5 Hz – Rex 10 Hz) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* der Gruppen I und II [Mittelwerte]

Parameter	Einheit	Gruppe	Ausgangswert Tag –3 *a.i.*			Tag 2 *p.i.*			Tag 4 *p.i.*			Tag 8 *p.i.*		
			Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Rin 5 Hz – Rin 10 Hz	kPa l^{-1} s	I	0,08	0,03	6	0,05	0,04	6	0,05	0,04	4	0,06	0,02	2
		II	0,06	0,03	6	0,08	0,04	6	0,07	0,04	4	0,09	0,02	2
Rex 5 Hz – Rex 10 Hz	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,01	6	0,00	0,02	6	**-0,02**[#]	0,00	4	-0,01	0,01	2
		II	-0,01	0,02	6	0,00	0,02	6	0,03	0,04	4	-0,01	0,01	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert;
SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; [#] = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 18: Die inspiratorische Reactance (Xin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Xin $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,02	6	0,02	0,01	6	0,02	0,01	4	0,02	0,01	2
		II	0,02	0,01	6	0,02	0,01	6	**0,03***	0,01	4	0,03	0,01	2
Xin $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,02	0,03	6	0,04	0,01	6	0,05	0,02	4	0,04	0,03	2
		II	0,04	0,02	6	0,04	0,02	6	0,05	0,01	4	0,05	0,02	2
Xin $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,02	0,03	6	**0,05***	0,01	6	0,06	0,03	4	0,05	0,03	2
		II	0,05	0,02	6	0,05	0,02	6	0,05	0,01	4	0,05	0,02	2
Xin $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,02	0,04	6	**0,06***	0,01	6	0,06	0,03	4	0,05	0,04	2
		II	0,05	0,02	6	0,05	0,02	6	0,06	0,01	4	0,05	0,02	2
Xin $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,04	6	**0,06***	0,01	6	0,06	0,02	4	0,05	0,03	2
		II	0,04	0,02	6	0,04	0,02	6	0,05	0,01	4	0,04	0,02	2
Xin $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,01	0,04	6	**0,03***	0,02	6	**0,04***	0,01	4	0,03	0,01	2
		II	0,02	0,03	6	0,01	0,03	6	0,02	0,02	4	0,01	0,00	2
Xin $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,03	0,04	6	0,01	0,03	6	**0,02***	0,02	4	0,01	0,01	2
		II	0,00	0,04	6	-0,02	0,04	6	-0,01	0,03	4	-0,02	0,01	2
Xin $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,05	0,04	6	-0,02	0,04	6	**-0,01***	0,03	4	-0,01	0,03	2
		II	-0,03	0,05	6	-0,04	0,04	6	-0,04	0,03	4	-0,04	0,01	2
Xin $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,05	0,04	6	-0,03	0,04	6	**-0,01***	0,03	4	-0,02	0,04	2
		II	-0,02	0,05	6	-0,03	0,04	6	-0,05	0,03	4	-0,04	0,01	2
Xin $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,04	0,05	6	-0,02	0,04	6	**-0,01***	0,03	4	-0,01	0,04	2
		II	-0,01	0,05	6	-0,02	0,04	6	-0,04	0,02	4	-0,03	0,01	2
Xin $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,01	0,05	6	0,01	0,03	6	0,02	0,03	4	0,02	0,03	2
		II	0,02	0,04	6	0,01	0,03	6	0,00	0,01	4	0,01	0,01	2
Xin $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,04	0,06	6	0,07	0,03	6	0,08	0,02	4	0,09	0,02	2
		II	0,07	0,04	6	0,07	0,02	6	0,07	0,01	4	0,08	0,00	2
Xin $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,07	0,06	6	0,10	0,04	6	0,11	0,02	4	0,11	0,01	2
		II	0,12	0,07	6	0,11	0,06	6	0,11	0,04	4	0,09	0,02	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97) ; X = Reactance; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$);

Tab. 19: Die exspiratorische Reactance (Xex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Xex $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,02	0,02	6	-0,01	0,02	6	**0,00**$^{\$}$	0,00	4	-0,01	0,01	2
		II	-0,01	0,01	6	-0,01	0,02	6	**-0,02**$^{\$}$	0,01	4	-0,01	0,00	2
Xex $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,02	0,02	6	-0,01	0,01	6	**0,00**$^{\$}$	0,00	4	-0,01	0,01	2
		II	-0,02	0,02	6	-0,02	0,03	6	**-0,02**$^{\$}$	0,01	4	-0,01	0,00	2
Xex $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	I	-0,01	0,02	6	0,00	0,01	6	**0,01**$^{\$*}$	0,00	4	0,00	0,01	2
		II	-0,01	0,02	6	-0,01	0,03	6	**-0,02**$^{\$}$	0,01	4	-0,01	0,00	2
Xex $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,00	0,02	6	0,01	0,01	6	**0,02**$^{\$*}$	0,00	4	0,01	0,01	2
		II	0,00	0,02	6	0,00	0,04	6	**-0,01**$^{\$}$	0,01	4	0,00	0,00	2
Xex $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,00	0,02	6	0,02	0,02	6	**0,03**$^{\$*}$	0,01	4	0,02	0,00	2
		II	0,01	0,02	6	0,00	0,04	6	**-0,01**$^{\$}$	0,01	4	0,00	0,00	2
Xex $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,02	6	0,03	0,02	6	**0,04**$^{\$*}$	0,01	4	0,03	0,00	2
		II	0,02	0,03	6	0,01	0,04	6	**0,00**$^{\$}$	0,02	4	0,01	0,00	2
Xex $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,03	6	0,03	0,02	6	**0,04**$^{\$*}$	0,01	4	0,03	0,01	2
		II	0,03	0,03	6	0,02	0,05	6	**0,00**$^{\$}$	0,02	4	0,02	0,00	2
Xex $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,03	6	0,03	0,02	6	**0,05**$^{\$*}$	0,02	4	0,04	0,02	2
		II	0,03	0,04	6	0,03	0,05	6	**0,00**$^{\$}$	0,03	4	0,03	0,00	2
Xex $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,03	6	0,03	0,03	6	**0,05***	0,02	4	0,05	0,03	2
		II	0,04	0,05	6	0,03	0,05	6	0,00	0,04	4	0,04	0,01	2
Xex $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,04	6	0,03	0,03	6	**0,05***	0,03	4	0,05	0,04	2
		II	0,04	0,05	6	0,04	0,05	6	0,00	0,04	4	0,04	0,01	2
Xex $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,01	0,04	6	0,04	0,03	6	**0,06***	0,03	4	0,05	0,04	2
		II	0,05	0,05	6	0,04	0,05	6	0,01	0,05	4	0,04	0,01	2
Xex $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,03	0,04	6	0,05	0,02	6	**0,07***	0,03	4	0,07	0,03	2
		II	0,06	0,05	6	0,05	0,05	6	0,03	0,07	4	0,05	0,00	2
Xex $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	I	0,07	0,04	6	0,08	0,03	6	**0,11***	0,03	4	0,10	0,01	2
		II	0,08	0,06	6	0,08	0,07	6	0,06	0,11	4	0,06	0,01	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97) ; X = Reactance; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$);

Tab. 20: Die inspiratorische Kohärenz (Co in) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II

Parameter	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***		**Tag 2 *p.i.***		**Tag 4 *p.i.***		**Tag 8 *p.i.***	
		Mean	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**
Co in $_{1Hz}$	I	0,62	6	0,64	6	0,67	4	0,68	2
	II	0,68	6	0,68	6	0,65	4	0,70	2
Co in $_{2Hz}$	I	0,71	6	0,74	6	0,76	4	0,77	2
	II	0,77	6	0,77	6	0,75	4	0,79	2
Co in $_{3Hz}$	I	0,77	6	0,80	6	0,82	4	0,82	2
	II	0,83	6	0,82	6	0,82	4	0,84	2
Co in $_{4Hz}$	I	0,85	6	0,87	6	0,88	4	0,87	2
	II	0,89	6	0,88	6	0,89	4	0,90	2
Co in $_{5Hz}$	I	0,87	6	0,90	6	0,89	4	0,88	2
	II	0,90	6	0,90	6	0,90	4	0,91	2
Co in $_{6Hz}$	I	0,89	6	0,90	6	0,90	4	0,88	2
	II	0,90	6	0,90	6	0,90	4	0,91	2
Co in $_{7Hz}$	I	0,91	6	0,91	6	0,91	4	0,89	2
	II	0,91	6	0,92	6	0,91	4	0,92	2
Co in $_{8Hz}$	I	0,94	6	0,94	6	0,94	4	0,93	2
	II	0,94	6	0,95	6	0,94	4	0,95	2
Co in $_{9Hz}$	I	0,96	6	0,96	6	0,97	4	0,96	2
	II	0,96	6	0,97	6	0,97	4	0,97	2
Co in $_{10Hz}$	I	0,97	6	0,97	6	0,97	4	0,97	2
	II	0,97	6	0,97	6	0,97	4	0,97	2
Co in $_{12Hz}$	I	0,97	6	0,98	6	0,98	4	0,98	2
	II	0,98	6	0,99	6	0,98	4	0,99	2
Co in $_{15Hz}$	I	0,99	6	0,99	6	0,99	4	0,99	2
	II	0,99	6	0,99	6	0,99	4	0,99	2
Co in $_{20Hz}$	I	0,99	6	1,00	6	1,00	4	1,00	2
	II	0,99	6	1,00	6	1,00	4	1,00	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Co = Kohärenz; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*;

Tab. 21: Die exspiratorische Kohärenz (Co ex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 8 *p.i.* bei den Gruppen I und II

Parameter	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***		**Tag 2 *p.i.***		**Tag 4 *p.i.***		**Tag 8 *p.i.***	
		Mean	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**
Co ex $_{1Hz}$	I	0,70	6	0,71	6	0,69	4	0,66	2
	II	0,72	6	0,73	6	0,72	4	0,79	2
Co ex $_{2Hz}$	I	0,79	6	0,79	6	0,79	4	0,77	2
	II	0,81	6	0,81	6	0,80	4	0,85	2
Co ex $_{3Hz}$	I	0,86	6	0,86	6	0,86	4	0,84	2
	II	0,86	6	0,87	6	0,86	4	0,89	2
Co ex $_{4Hz}$	I	0,92	6	0,92	6	0,93	4	0,92	2
	II	0,92	6	0,93	6	0,91	4	0,93	2
Co ex $_{5Hz}$	I	0,93	6	0,93	6	0,95	4	0,94	2
	II	0,94	6	0,94	6	0,93	4	0,94	2
Co ex $_{6Hz}$	I	0,94	6	0,94	6	0,96	4	0,95	2
	II	0,95	6	0,95	6	0,93	4	0,96	2
Co ex $_{7Hz}$	I	0,94	6	0,95	6	0,96	4	0,96	2
	II	0,95	6	0,95	6	0,94	4	0,96	2
Co ex $_{8Hz}$	I	0,96	6	0,96	6	0,97	4	0,97	2
	II	0,96	6	0,97	6	0,95	4	0,97	2
Co ex $_{9Hz}$	I	0,97	6	0,98	6	0,98	4	0,98	2
	II	0,98	6	0,98	6	0,97	4	0,98	2
Co ex $_{10Hz}$	I	0,98	6	0,98	6	0,99	4	0,98	2
	II	0,98	6	0,98	6	0,97	4	0,99	2
Co ex $_{12Hz}$	I	0,98	6	0,99	6	0,99	4	0,99	2
	II	0,99	6	0,99	6	0,98	4	0,99	2
Co ex $_{15Hz}$	I	0,99	6	0,99	6	1,00	4	1,00	2
	II	0,99	6	1,00	6	0,99	4	1,00	2
Co ex $_{20Hz}$	I	0,99	6	1,00	6	1,00	4	1,00	2
	II	1,00	6	0,99	6	0,99	4	1,00	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Co = Kohärenz; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*;

Tab. 22: Die Blutparameter pH, Blutgase, Säuren-Basen-Status und Metabolite vom Zeitpunkt 0 (-1h *a.i.*) bis Zeitpunkt 8 (10 Tage *p.i.*) bei den Gruppen I und II

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 0=-1h *a.i.*			Zeitpunkt 1=+1h *p.i.*			Zeitpunkt 2=+6h *p.i.*		
				Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
	pH	7,35-7,45 (Berchtold *et al.* 2000)	I	7,35	0,05	6	**7,38***	0,02	6	7,38	0,01	6
			II	7,36	0,02	6	**7,39***	0,02	6	7,38	0,02	6
Blutgase	p_vCO_2 [kPa]	7,0-7,4 (Elmer 1999)	I	7,56	0,76	6	7,23	0,49	6	7,10	0,28	6
			II	6,95	0,38	6	7,03	0,62	6	6,84	0,23	6
	p_vO_2 [kPa]	3,3-4,7 (Elmer 1999)	I	4,01	0,36	6	**4,59***	0,44	6	**4,63***	0,40	6
			II	4,35	0,31	6	4,48	0,46	6	**4,96***	0,44	6
Säuren-Basen-Status	HCO_3^-c [mmol/l]	22-30 (Berchtold *et al.* 2000)	I	**30,04**$^{\$}$	1,09	6	30,62	0,87	6	29,88	0,89	6
			II	**28,34**$^{\$}$	1,09	6	**30,27***	1,16	6	28,90	1,06	6
	SBCc [mmol/l]		I	27,63	1,49	6	**28,83***	0,70	6	28,19	0,70	6
			II	26,62	1,08	6	**28,53***	0,70	6	**27,45***	1,06	6
	$tCO_2(P)c$ [Vol%]		I	**70,93**$^{\$}$	2,39	6	72,03	2,17	6	70,33	2,11	6
			II	**66,84**$^{\$}$	2,53	6	**71,14***	2,83	6	68,04	2,39	6
	ABEc [mmol/l]		I	4,61	1,55	6	**5,63***	0,64	6	4,96	0,76	6
			II	3,37	1,10	6	**5,37***	0,81	6	4,08	1,07	6
	SBEc [mmol/l]		I	5,13	1,41	6	6,08	0,71	6	5,30	0,82	6
			II	3,73	1,08	6	**5,72***	0,92	6	4,39	1,09	6
	$tCO_2(B)c$ [Vol%]		I	**63,96**$^{\$}$	2,15	6	64,99	2,39	6	63,38	1,82	6
			II	**59,93**$^{\$}$	2,37	6	**63,93***	2,51	6	60,98	2,13	6
Metabolite	cGlukose [mmol/l]	4,4 - 6,9 (Kraft und Dürr 1999)	I	5,13	0,14	6	**6,22***	0,60	6	**6,71***	1,18	6
			II	5,24	0,38	6	**6,23***	1,23	6	**6,24***	1,41	6
	cLaktat [mmol/l]	1-2,2 (Berchtold *et al.* 2000)	I	1,16	0,89	6	**0,60**$^{\#}$	0,13	6	**0,71**$^{\#}$	0,14	6
			II	0,76	0,27	6	**0,54**$^{\#}$	0,14	6	0,64	0,18	6

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 22

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 3=+1Tag *p.i.*			Zeitpunkt 4=+2 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 5=+3 Tage *p.i.*		
				Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
	pH	7,35-7,45 (Berchtold *et al.* 2000)	I	7,36	0,02	6	7,36	0,01	6	7,38	0,01	6
			II	**7,35**$^{\#}$	0,02	6	7,36	0,02	6	7,38	0,01	6
Blutgase	p_vCO_2 [kPa]	7,0-7,4 (Elmer 1999)	I	**7,01**$^{\#}$	0,24	6	**7,09**$^{\#}$	0,30	6	**6,82**$^{\#}$	0,18	6
			II	7,28	0,59	6	7,15	0,35	6	6,82	0,17	6
	p_vO_2 [kPa]	3,3-4,7 (Elmer 1999)	I	**4,87***	0,44	6	4,14	0,19	6	**4,89***	0,36	6
			II	4,34	0,68	6	4,33	0,51	6	4,47	0,60	6
Säuren-Basen-Status	HCO_3^-c [mmol/l]	22-30 (Berchtold *et al.* 2000)	I	**28,07**$^{\#}$	0,99	6	**28,53**$^{\#}$	0,88	6	**28,80**$^{\#}$	0,36	6
			II	28,21	1,37	6	28,76	0,87	6	28,58	1,21	6
	SBCc [mmol/l]		I	**26,48**$^{\#}$	1,07	6	**26,58**$^{\#}$	0,75	6	27,41	0,47	6
			II	26,20	0,86	6	26,83	0,94	6	27,00	1,07	6
	$tCO_2(P)c$ [Vol%]		I	**66,18**$^{\#}$	2,21	6	**67,28**$^{\#}$	2,09	6	**67,79**$^{\#}$	0,81	6
			II	66,65	3,32	6	67,81	2,02	6	67,28	2,77	6
	ABEc [mmol/l]		I	**3,02**$^{\#}$	1,10	6	**3,42**$^{\#}$	0,78	6	3,98	0,46	6
			II	2,94	0,98	6	3,66	1,01	6	3,73	1,25	6
	SBEc [mmol/l]		I	**3,33**$^{\#}$	1,06	6	**3,82**$^{\#}$	0,84	6	4,28	0,42	6
			II	3,38	1,11	6	4,04	0,94	6	4,05	1,27	6
	$tCO_2(B)c$ [Vol%]		I	**59,70**$^{\#}$	2,07	6	**60,80**$^{\#}$	1,86	6	**61,04**$^{\#}$	0,82	6
			II	60,01	3,22	6	60,88	2,12	6	60,37	2,75	6
Metabolite	cGlukose [mmol/l]	4,4 - 6,9 (Kraft und Dürr 1999)	I	5,15	0,21	6	**5,44**$^{\$}$	0,14	6	**5,43**$^{\$}$	0,24	6
			II	5,08	0,64	6	**4,92**$^{\$}$	0,38	6	**4,76**$^{\$}$	0,45	6
	cLaktat [mmol/l]	1-2,2 (Berchtold *et al.* 2000)	I	**0,68**$^{\$\#}$	0,19	6	**0,58**$^{\#}$	0,15	6	**0,52**$^{\#}$	0,08	6
			II	**0,48**$^{\$\#}$	0,10	6	**0,52**$^{\#}$	0,12	6	**0,45**$^{\#}$	0,08	6

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 22

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 6=+5 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 7=+7 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 8=+10 Tage *p.i.*		
				Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
	pH	7,35-7,45 (Berchtold *et al.* 2000)	I	7,38	0,01	4	**7,35**$^{\$}$	0,02	4	7,38	0,01	2
			II	7,37	0,01	4	**7,38**$^{\$}$	0,01	4	7,37	0,01	2
Blutgase	p_vCO_2 [kPa]	7,0-7,4 (Elmer 1999)	I	**6,82**$^{\#}$	0,24	4	7,11	0,18	4	6,87	0,06	2
			II	6,96	0,25	4	6,91	0,13	4	6,99	0,10	2
	p_vO_2 [kPa]	3,3-4,7 (Elmer 1999)	I	**4,76***	0,21	4	**4,77***	0,48	4	4,90	0,01	2
			II	4,57	0,66	4	4,98	0,55	4	5,13	0,18	2
Säuren-Basen-Status	HCO_3^-c [mmol/l]	22-30 (Berchtold *et al.* 2000)	I	29,05	0,92	4	**28,11**$^{\#}$	0,79	4	28,83	0,64	2
			II	28,31	0,76	4	29,30	0,65	4	29,00	0,67	2
	SBCc [mmol/l]		I	27,60	0,77	4	**26,41**$^{\#}$	0,94	4	27,35	0,60	2
			II	26,70	0,67	4	**27,84***	0,68	4	27,54	0,62	2
	$tCO_2(P)c$ [Vol%]		I	68,34	2,18	4	**66,39**$^{\#}$	1,77	4	67,89	1,47	2
			II	66,71	1,80	4	68,90	1,55	4	68,25	1,59	2
	ABEc [mmol/l]		I	4,29	0,85	4	**3,01**$^{\$\#}$	0,94	4	4,00	0,67	2
			II	3,40	0,65	4	**4,56**$^{\$}$	0,67	4	4,17	0,66	2
	SBEc [mmol/l]		I	4,56	0,90	4	**3,39**$^{\$\#}$	0,93	4	4,33	0,67	2
			II	3,73	0,70	4	**4,86**$^{\$}$	0,65	4	4,49	0,69	2
	$tCO_2(B)c$ [Vol%]		I	**61,46**$^{\#}$	2,15	4	**59,83**$^{\#}$	1,56	4	60,98	1,59	2
			II	60,05	1,57	4	61,60	1,26	4	61,26	0,67	2
Metabolite	cGlukose [mmol/l]	4,4 - 6,9 (Kraft und Dürr 1999)	I	5,13	0,15	4	**6,18***	0,13	4	5,70	0,07	2
			II	5,58	0,79	4	5,64	0,81	4	5,28	1,20	2
	cLaktat [mmol/l]	1-2,2 (Berchtold *et al.* 2000)	I	**0,64**$^{\#}$	0,11	4	**0,49**$^{\#}$	0,10	4	0,62	0,09	2
			II	**0,51**$^{\#}$	0,10	4	**0,55**$^{\#}$	0,15	4	0,53	0,18	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 23: Die Blutparameter der Oximetrie, der Elektrolyte, des Blutbildes und der Akute-Phase-Proteine vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 8 (10 Tage *p.i.*) bei den Gruppen I und II

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 0=-1h *a.i.*			Zeitpunkt 1=+1h *p.i.*			Zeitpunkt 2=+6h *p.i.*		
				Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Oximetrie	tHbc [mmol/l]	5,6 - 8,7 (Berry 2005)	I	5,93	0,37	6	**5,66**$^{\#}$	0,39	6	**5,73**$^{\#}$	0,35	6
			II	6,09	0,36	6	**5,83**$^{\#}$	0,32	6	5,98	0,35	6
	O_2Hbc [%]		I	40,63	8,11	6	**51,36***	8,31	6	**51,39***	6,38	6
			II	47,03	6,38	6	51,44	8,57	6	**57,36***	7,64	6
	COHbc [%]		I	3,15	0,24	6	3,17	0,19	6	3,09	0,20	6
			II	3,04	0,15	6	3,05	0,06	6	3,06	0,15	6
	MetHbc [%]		I	**1,29**$^{\$}$	0,06	6	**1,34**$^{\$}$	0,10	6	**1,38**$^{\$}$	0,05	6
			II	**1,47**$^{\$}$	0,08	6	**1,46**$^{\$}$	0,04	6	**1,48**$^{\$}$	0,08	6
	RHbc [%]		I	54,93	8,26	6	**44,13**$^{\#}$	8,32	6	**44,14**$^{\#}$	6,54	6
			II	48,47	6,45	6	44,05	8,57	6	**38,11**$^{\#}$	7,72	6
Elektrolyte	cNatrium [mmol/l]	134-147 (Berry 2005)	I	**134,50**$^{\$}$	0,84	6	**134,50**$^{\$}$	0,84	6	**134,00**$^{\$}$	0,71	6
			II	**131,92**$^{\$}$	2,65	6	**133,08**$^{\$}$	0,66	6	**132,08**$^{\$}$	0,80	6
	cKalium [mmol/l]	3,85-4,80 (Berry 2005)	I	**4,49**$^{\$}$	0,04	6	4,20	0,42	6	4,23	0,24	6
			II	**4,27**$^{\$}$	0,05	6	**4,06**$^{\#}$	0,13	6	**4,01**$^{\#}$	0,14	6
	cKalzium [mmol/l]	ca. 1,15-1,4 (Kraft und Dürr 1999)	I	1,36	0,03	6	1,35	0,04	6	1,35	0,03	6
			II	1,39	0,03	6	**1,34**$^{\#}$	0,02	6	**1,34**$^{\#}$	0,03	6
	cChlorid [mmol/l]	90-101 (Berry 2005)	I	97,08	1,43	6	96,58	1,28	6	97,00	1,58	6
			II	97,25	0,82	6	**95,92**$^{\#}$	1,07	6	96,17	1,03	6
Blutbild	Hct [l/l]	0,25-0,34 (Berry 2005)	I	0,30	0,02	6	**0,28**$^{\#}$	0,02	6	0,29	0,02	6
			II	0,30	0,02	6	**0,29**$^{\#}$	0,02	6	0,30	0,02	6
	WBC [G/l]	4-12 (Kraft und Dürr 1999)	I	12,48	4,02	6	10,88	1,97	6	**10,07**$^{\$\#}$	1,62	6
			II	13,13	2,65	6	11,53	1,69	6	**12,39**$^{\$}$	1,37	6
Akute-Phase-Proteine	cCRP [µg/ml]		I	51,03	14,16	6	Nicht analysiert			52,03	17,34	6
			II	54,73	13,31	6				50,50	22,33	6
	cLaktoferrin [µg/ml]		I	0,33	0,08	6				0,27	0,09	6
			II	0,36	0,10	6				0,32	0,12	6

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 23

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 3=+1Tag *p.i.*			Zeitpunkt 4=+2 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 5=+3 Tage *p.i.*		
				Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Oximetrie	tHbc [mmol/l]	5,6 - 8,7 (Berry 2005)	I	**5,73**$^{\#}$	0,29	6	5,80	0,21	6	**5,72**$^{\#}$	0,22	6
			II	6,00	0,42	6	6,08	0,47	6	6,02	0,45	6
	O_2Hbc [%]		I	**54,04***	7,83	6	42,43	3,80	6	**56,35***	6,01	6
			II	44,17	10,12	6	44,86	8,02	6	49,32	10,11	6
	COHbc [%]		I	3,10	0,17	6	3,13	0,14	6	3,15	0,12	6
			II	3,05	0,18	6	2,99	0,23	6	3,11	0,16	6
	MetHbc [%]		I	**1,52**$^{\$*}$	0,08	6	**1,44***	0,10	6	**1,55**$^{\$*}$	0,07	6
			II	**1,40**$^{\$}$	0,08	6	1,48	0,10	6	**1,33**$^{\$\#}$	0,09	6
	RHbc [%]		I	**41,34**$^{\#}$	7,99	6	52,99	3,87	6	**38,95**$^{\#}$	6,12	6
			II	51,38	10,23	6	50,67	8,18	6	46,24	10,16	6
Elektrolyte	cNatrium [mmol/l]	134-147 (Berry 2005)	I	**133,83**$^{\#}$	0,75	6	**133,50**$^{\#}$	0,77	6	**133,75**$^{\$\#}$	0,99	6
			II	**133,42***	1,77	6	133,17	0,82	6	**129,08**$^{\$\#}$	0,66	6
	cKalium [mmol/l]	3,85-4,80 (Berry 2005)	I	4,28	0,22	6	4,28	0,13	6	4,25	0,24	6
			II	4,19	0,19	6	4,14	0,27	6	**4,05**$^{\#}$	0,19	6
	cKalzium [mmol/l]	ca. 1,15-1,4 (Kraft und Dürr 1999)	I	1,38	0,05	6	1,38	0,04	6	**1,38**$^{\$}$	0,03	6
			II	1,40	0,03	6	1,38	0,04	6	**1,33**$^{\$\#}$	0,04	6
	cChlorid [mmol/l]	90-101 (Berry 2005)	I	**98,42***	1,24	6	97,08	1,50	6	**97,58**$^{\$}$	1,20	6
			II	98,08	1,28	6	96,75	1,08	6	**94,08**$^{\$\#}$	1,59	6
Blutbild	Hct [l/l]	0,25-0,34 (Berry 2005)	I	**0,29**$^{\#}$	0,01	6	0,29	0,01	6	**0,29**$^{\#}$	0,01	6
			II	0,30	0,02	6	0,30	0,02	6	0,30	0,02	6
	WBC [G/l]	4-12 (Kraft und Dürr 1999)	I	**9,42**$^{\$\#}$	2,67	6	11,09	1,21	6	**10,29**$^{\#}$	2,55	6
			II	**12,09**$^{\$}$	0,71	6	11,11	3,05	6	11,59	2,55	6
Akute-Phase-Proteine	cCRP [µg/ml]		I	45,92	11,28	6	48,02	10,43	6	47,27	14,25	6
			II	52,10	21,71	6	48,20	18,45	6	54,60	19,30	6
	cLaktoferrin [µg/ml]		I	0,35	0,09	6	0,34	0,12	6	0,31	0,12	6
			II	0,37	0,11	6	0,33	0,12	6	0,40	0,19	6

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 23

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 6=+5 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 7=+7 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 8=+10 Tage *p.i.*		
				Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Oximetrie	tHbc [mmol/l]	5,6 - 8,7 (Berry 2005)	I	5,78	0,23	4	5,79	0,25	4	5,86	0,25	2
			II	5,89	0,44	4	6,06	0,34	4	5,88	0,53	2
	O_2Hbc [%]		I	**54,39***	4,31	4	**51,31***	8,32	4	55,44	1,12	2
			II	48,81	11,70	4	55,75	7,96	4	57,07	4,97	2
	COHbc [%]		I	3,20	0,17	4	3,15	0,07	4	3,14	0,08	2
			II	3,14	0,22	4	3,19	0,13	4	3,26	0,11	2
	MetHbc [%]		I	**1,53***	0,03	4	**1,55***	0,07	4	1,52	0,02	2
			II	1,54	0,18	4	1,55	0,17	4	1,54	0,20	2
	RHbc [%]		I	**40,89#**	4,49	4	**43,99#**	8,29	4	39,92	1,18	2
			II	46,51	11,76	4	39,51	7,92	4	38,15	4,67	2
Elektrolyte	cNatrium [mmol/l]	134-147 (Berry 2005)	I	**134,25$**	0,50	4	**125,38#**	0,48	4	129,94	0,42	2
			II	**125,13$#**	0,63	4	**124,75#**	1,19	4	124,81	0,78	2
	cKalium [mmol/l]	3,85-4,80 (Berry 2005)	I	**4,35$**	0,30	4	**3,94#**	0,25	4	4,29	0,01	2
			II	**3,90$#**	0,18	4	**3,90#**	0,07	4	3,83	0,11	2
	cKalzium [mmol/l]	ca. 1,15-1,4 (Kraft und Dürr 1999)	I	1,35	0,03	4	1,36	0,05	4	1,34	0,02	2
			II	**1,35#**	0,03	4	**1,33#**	0,04	4	1,33	0,05	2
	cChlorid [mmol/l]	90-101 (Berry 2005)	I	**98,13$**	1,03	4	**90,88#**	0,48	4	94,63	0,53	2
			II	**91,00$#**	0,41	4	**89,63#**	1,49	4	90,88	0,88	2
Blutbild	Hct [l/l]	0,25-0,34 (Berry 2005)	I	0,29	0,01	4	0,29	0,01	4	0,29	0,01	2
			II	0,29	0,02	4	0,30	0,02	4	0,29	0,03	2
	WBC [G/l]	4-12 (Kraft und Dürr 1999)	I	**9,01#**	3,16	4	**9,58#**	2,53	4	9,78	0,04	2
			II	12,65	3,40	4	**10,93#**	0,46	4	10,60	3,89	2
Akute-Phase-Proteine	cCRP [µg/ml]		I	51,03	19,27	4	37,90	17,74	4	32,75	21,00	2
			II	**40,30#**	10,34	4	**43,30#**	12,70	4	39,45	2,76	2
	cLaktoferrin [µg/ml]		I	0,28	0,05	4	**0,27#**	0,09	4	0,35	0,01	2
			II	0,43	0,18	4	0,34	0,14	4	0,34	0,07	2

Gruppe I = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* 981/84); Gruppe II = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 24: Direkter Erregernachweis von *Mycoplasma*, *Pasteurella* und *Chlamydia* spp. aus Nasentupfern, Gewebeproben und BALF von den Gruppen I und II am Tag der Sektion

Gruppe	Tier-Nr.	Sektionstag [d *p.i.*]	*Pasteurella* spp. [Nasentupfer]	*Pasteurella* spp. [SL rechts]	*Pasteurella* spp. [SL links]	*Pasteurella* spp. [Lungen-Lnn.]	*Pasteurella* spp. [Tonsillen]	*Pasteurella* spp. [distaleTrachea]	*Chlamydia* spp.
I	0660	+3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
I	0661	+3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
I	0658	+7	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
I	0659	+7	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
I	0653	+10	negativ	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ
I	0657	+10	negativ	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ
II	0648	+3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
II	0654	+3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
II	0649	+7	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
II	0655	+7	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
II	0647	+10	negativ	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ
II	0656	+10	*P. multocida*	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ

Mycoplasma-spp. [verändertes Gewebe]	*Mycoplasma* spp. [proximale Trachea]	*Mycoplasma* spp. [Tonsillen]	*Mycoplasma* spp. [Lungen-Lnn. rechts]	*Mycoplasma* spp. [SL kranial links]	*Mycoplasma* spp. [Basislappen links]	*Mycoplasma* spp. [SL kranial rechts]	*Mycoplasma* spp. [Basislappen rechts]	BALF-Sediment	Rangzahl[#] *Myco-plasma* spp.	Ergebnis der histolo-gischen Pathologie[+]
negativ	*M. bovirhinis*	*M. bovirhinis*	negativ	negativ	negativ	negativ	*M. a.*	*M. a.*	4	positiv
negativ	negativ	*M. bovirhinis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	1	positiv
negativ	negativ	*M. bovirhinis*	*M. bovis*	negativ	negativ	*M. bovis*	negativ	negativ	5	negativ
negativ	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	14	positiv
positiv*	*M. bovis*	*M. bovis*+*M. a.*	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	16	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. a.*	negativ	*M. bovis*	*M. a.*	negativ	*M. bovis*	10	negativ
negativ	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	*M. bovis*	4	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	*M. arginini*	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	9	positiv
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	10	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovirhinis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	11	positiv
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	10	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. a.*	*M. a.*	*M. bovis*	14	negativ

M. = *Mycoplasma*; spp. = subspezies; *P. multocida* = *Pasteurella multocida*; * Mittellappen: *M. bovis* und *M. alkaleszens* (*M. a.*); [#] Rangzahl: *M. bovis* = 2, andere *Mycoplasma* spp. = 1; Lnn. = Lymphknoten; SL = Spitzenlappen; [+] = Befund: vereinzelt milde eitrige broncho-interstitielle Pneumonie

Tab. 25: Kenngrößen der Ventilation vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV

Parameter	Einheit	Referenzbereich		Gruppe	Tag –3 *a.i.*			Tag 2 *p.i.*			Tag 4 *p.i.*			Tag 8 *p.i.*		
		Mean	n		Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Atmungs-frequenz AF_S	[min^{-1}]	< 30	12	III	26,25	5,53	12	**23,50**$^{\#}$	4,64	12	24,22	6,01	10	**23,16**$^{\#}$	3,47	8
				IV	25,48	5,50	6	25,21	6,38	6	23,78	5,71	5	22,64	4,76	4
Atemzug-volumen	[l]			III	0,81	0,10	12	**0,86***	0,06	12	**0,86***	0,08	10	**0,91***	0,07	8
				IV	0,87	0,14	6	0,89	0,13	6	0,93	0,10	5	0,98	0,14	4
Atemzug-volumen/kg KM	[ml/kg]	10-12	12	III	10,35	1,42	12	10,63	1,14	12	10,32	1,69	10	10,31	1,27	8
				IV	10,58	1,51	6	10,47	0,88	6	10,61	1,33	5	10,63	2,04	4
Atemminuten-volumen	[l]			III	21,10	4,53	12	20,10	4,16	12	20,61	4,79	10	20,87	2,80	8
				IV	21,79	4,78	6	22,44	6,15	6	21,99	5,60	5	22,04	4,85	4
Atemminuten-volumen/kg KM	[ml/kg]	250-320	12	III	265,69	33,91	12	**246,26**$^{\#}$	34,94	12	**242,03**$^{\#}$	38,08	10	**236,55**$^{\#}$	30,65	8
				IV	263,10	30,54	6	260,00	51,26	6	246,27	35,45	5	233,41	12,82	4

Fortsetzung Tab. 25

Parameter	Einheit	Referenzbereich		Gruppe	Tag 10 *p.i.*			Tag 14 *p.i.*			Tag 17 *p.i.*			Tag 21 *p.i.*		
		Mean	n		Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Atmungs-frequenz AF_S	[min^{-1}]	< 30	12	III	**21,77**$^{\#}$	4,63	8	**21,88**$^{\#}$	2,45	6	**20,11**$^{\#}$	4,21	4	**20,87**$^{\#}$	3,36	4
				IV	**17,14**$^{\#}$	2,58	4	18,76	1,75	3	16,23	3,02	2	18,21	0,90	2
Atemzug-volumen	[l]			III	**0,91***	0,08	8	**0,87***	0,08	6	**0,92***	0,07	4	**0,88***	0,08	4
				IV	**1,04***	0,12	4	0,92	0,09	3	1,05	0,11	2	0,95	0,09	2
Atemzug-volumen/kg KM	[ml/kg]	10-12	12	III	10,20	1,31	8	**9,75**$^{\#}$	1,59	6	10,73	1,60	4	**9,79**$^{\#}$	0,77	4
				IV	11,08	2,12	4	**9,56**$^{\#}$	0,59	3	11,88	1,80	2	10,30	1,34	2
Atemminuten-volumen	[l]			III	**19,70**$^{\#}$	3,87	8	**18,85**$^{\#}$	1,34	6	18,33	2,64	4	18,24	1,57	4
				IV	17,63	2,02	4	17,19	2,36	3	16,86	1,36	2	17,33	0,78	2
Atemminuten-volumen/kg KM	[ml/kg]	250-320	12	III	**219,13**$^{\#}$	39,51	8	**211,42**$^{\#}$	26,59	6	**211,78**$^{\#}$	30,87	4	**204,14**$^{\#}$	33,66	4
				IV	**186,41**$^{\#}$	16,53	4	**180,17**$^{\#}$	28,29	3	190,07	6,75	2	187,01	15,26	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Referenzbereich (Jaeger *et al.* 2007); Mean = Mittelwert; SE = standard error; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; AF_S = Atmungsfrequenz als spirometrische Kenngröße; KM = Körpermasse; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 26: Die inspiratorische Resistance (Rin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rin $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,45	0,06	12	0,47	0,09	12	0,47	0,12	10	0,44	0,07	8
		IV	0,42	0,11	6	0,41	0,11	6	0,42	0,13	5	0,38	0,09	4
Rin $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,41	0,05	12	0,43	0,07	12	0,42	0,10	10	0,39	0,05	8
		IV	0,38	0,08	6	0,38	0,09	6	0,39	0,11	5	0,33	0,07	4
Rin $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,40	0,04	12	0,42	0,07	12	0,41	0,09	10	0,38	0,05	8
		IV	0,38	0,08	6	0,38	0,09	6	0,38	0,10	5	0,33	0,06	4
Rin $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,40	0,04	12	0,42	0,06	12	0,42	0,09	10	0,37	0,04	8
		IV	0,38	0,07	6	0,38	0,09	6	0,38	0,10	5	0,33	0,06	4
Rin $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,41	0,04	12	0,43	0,06	12	0,43	0,09	10	0,38	0,04	8
		IV	0,39	0,07	6	0,39	0,10	6	0,39	0,10	5	0,34	0,05	4
Rin $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,42	0,04	12	0,43	0,06	12	0,44	0,09	10	0,38	0,05	8
		IV	0,40	0,08	6	0,41	0,10	6	0,40	0,10	5	0,34	0,05	4
Rin $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,42	0,05	12	0,43	0,07	12	0,44	0,09	10	0,38	0,05	8
		IV	0,39	0,07	6	0,40	0,10	6	0,40	0,10	5	0,34	0,05	4
Rin $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,41	0,08	12	0,42	0,07	12	0,42	0,08	10	0,36	0,05	8
		IV	0,37	0,06	6	0,36	0,07	6	0,38	0,08	5	0,33	0,04	4
Rin $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,37	0,04	12	**0,39**$^{\$}$	0,06	12	0,39	0,07	10	0,34	0,05	8
		IV	0,34	0,06	6	**0,33**$^{\$}$	0,05	6	0,34	0,07	5	0,31	0,04	4
Rin $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,35	0,03	12	**0,37**$^{\$}$	0,06	12	0,37	0,07	10	0,33	0,05	8
		IV	0,32	0,04	6	**0,31**$^{\$}$	0,04	6	0,33	0,06	5	0,30	0,04	4
Rin $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,32	0,03	12	**0,35**$^{\$}$	0,07	12	0,35	0,07	10	0,32	0,05	8
		IV	0,30	0,03	6	**0,29**$^{\$}$	0,03	6	0,30	0,05	5	0,29	0,04	4
Rin $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,33	0,04	12	**0,36**$^{\$}$	0,07	12	0,36	0,07	10	0,32	0,04	8
		IV	0,30	0,04	6	**0,30**$^{\$}$	0,03	6	0,30	0,05	5	0,30	0,05	4
Rin $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,44**$^{\$}$	0,05	12	**0,44**$^{\$}$	0,05	12	**0,45**$^{\$}$	0,06	10	0,42	0,05	8
		IV	**0,38**$^{\$}$	0,04	6	**0,37**$^{\$}$	0,04	6	**0,37**$^{\$}$	0,07	5	0,37	0,06	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; R = Resistance; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test);

Fortsetzung Tab. 26

Parameter	Einheit	Gruppe	Tag 10 *p.i.*			Tag 14 *p.i.*			Tag 17 *p.i.*			Tag 21 *p.i.*		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rin_{1Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,45	0,10	8	0,41	0,05	6	0,45	0,06	4	0,43	0,11	4
		IV	0,40	0,03	4	0,37	0,03	3	0,37	0,03	2	0,38	0,05	2
Rin_{2Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,41	0,08	8	0,38	0,04	6	0,39	0,03	4	0,39	0,09	4
		IV	0,37	0,04	4	0,34	0,04	3	0,34	0,01	2	0,36	0,06	2
Rin_{3Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,39	0,08	8	0,37	0,04	6	0,38	0,02	4	0,38	0,09	4
		IV	0,36	0,04	4	0,33	0,05	3	0,33	0,00	2	0,36	0,07	2
Rin_{4Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,39	0,08	8	0,37	0,05	6	0,37	0,02	4	0,38	0,08	4
		IV	0,35	0,04	4	0,33	0,06	3	0,33	0,02	2	0,38	0,09	2
Rin_{5Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,39	0,08	8	0,37	0,05	6	0,37	0,02	4	0,38	0,07	4
		IV	0,35	0,04	4	0,33	0,06	3	0,33	0,03	2	0,39	0,10	2
Rin_{6Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,39	0,07	8	0,38	0,06	6	0,36	0,03	4	0,39	0,07	4
		IV	0,35	0,04	4	0,34	0,07	3	0,33	0,04	2	0,41	0,12	2
Rin_{7Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,39	0,06	8	0,38	0,06	6	0,36	0,02	4	0,38	0,06	4
		IV	0,35	0,04	4	0,33	0,07	3	0,33	0,04	2	0,40	0,13	2
Rin_{8Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,38	0,06	8	0,37	0,05	6	0,35	0,02	4	0,37	0,05	4
		IV	0,34	0,03	4	0,32	0,06	3	0,31	0,04	2	0,39	0,12	2
Rin_{9Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,36	0,06	8	0,35	0,04	6	0,33	0,01	4	0,36	0,05	4
		IV	0,33	0,03	4	0,30	0,05	3	0,30	0,03	2	0,36	0,11	2
Rin_{10Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,35	0,06	8	0,34	0,03	6	0,32	0,01	4	0,35	0,05	4
		IV	0,33	0,03	4	0,29	0,04	3	0,30	0,03	2	0,35	0,11	2
Rin_{12Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,34	0,06	8	0,33	0,02	6	0,32	0,01	4	0,35	0,05	4
		IV	**0,33***	0,03	4	0,29	0,03	3	0,30	0,02	2	0,34	0,10	2
Rin_{15Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	**0,35***	0,07	8	**0,34***	0,03	6	0,33	0,01	4	**0,37***	0,03	4
		IV	**0,36***	0,04	4	0,31	0,02	3	0,32	0,02	2	0,36	0,09	2
Rin_{20Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,45	0,07	8	0,43	0,04	6	0,42	0,01	4	0,47	0,02	4
		IV	**0,43***	0,02	4	0,39	0,04	3	0,40	0,04	2	0,47	0,10	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; R = Resistance; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 27: Die exspiratorische Resistance (Rex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rex $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,45	0,07	12	0,44	0,09	12	0,43	0,11	10	0,41	0,03	8
		IV	0,45	0,12	6	0,44	0,11	6	0,45	0,16	5	0,37	0,08	4
Rex $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,40	0,06	12	0,39	0,07	12	0,38	0,10	10	0,36	0,03	8
		IV	0,39	0,09	6	0,38	0,08	6	0,39	0,12	5	0,33	0,06	4
Rex $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,37	0,06	12	0,36	0,06	12	0,37	0,10	10	0,34	0,03	8
		IV	0,36	0,07	6	0,36	0,07	6	0,36	0,10	5	0,31	0,05	4
Rex $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,35	0,05	12	0,34	0,06	12	0,35	0,09	10	0,32	0,03	8
		IV	0,33	0,06	6	0,33	0,07	6	0,34	0,09	5	0,29	0,04	4
Rex $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,35	0,05	12	0,33	0,06	12	0,34	0,09	10	0,31	0,03	8
		IV	0,32	0,06	6	0,32	0,07	6	0,33	0,08	5	0,29	0,04	4
Rex $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,34	0,04	12	0,33	0,05	12	0,34	0,08	10	0,30	0,04	8
		IV	0,32	0,06	6	0,32	0,06	6	0,33	0,08	5	0,28	0,04	4
Rex $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,33	0,04	12	0,33	0,05	12	0,34	0,08	10	0,31	0,04	8
		IV	0,32	0,05	6	0,31	0,06	6	0,33	0,07	5	0,28	0,04	4
Rex $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,33	0,03	12	0,33	0,05	12	0,34	0,08	10	0,31	0,04	8
		IV	0,32	0,05	6	0,31	0,05	6	0,32	0,06	5	0,29	0,04	4
Rex $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,33	0,03	12	0,33	0,05	12	0,34	0,08	10	0,31	0,04	8
		IV	0,31	0,04	6	0,30	0,03	6	0,32	0,05	5	0,29	0,03	4
Rex $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,33	0,03	12	0,34	0,06	12	0,35	0,08	10	0,32	0,04	8
		IV	0,32	0,04	6	0,30	0,03	6	0,32	0,05	5	0,30	0,04	4
Rex $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,34	0,03	12	**0,35**$^{\$}$	0,06	12	0,36	0,08	10	0,33	0,04	8
		IV	0,32	0,03	6	**0,30**$^{\$}$	0,03	6	0,32	0,05	5	0,31	0,04	4
Rex $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,35	0,04	12	0,36	0,06	12	0,36	0,07	10	0,34	0,05	8
		IV	0,32	0,03	6	0,31	0,03	6	0,32	0,05	5	0,32	0,05	4
Rex $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,39**$^{\$}$	0,05	12	**0,39**$^{\$}$	0,05	12	0,40	0,05	10	0,37	0,05	8
		IV	**0,35**$^{\$}$	0,03	6	**0,33**$^{\$}$	0,02	6	0,34	0,05	5	0,34	0,05	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; R = Resistance; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test)

Fortsetzung Tab. 27

Parameter	Einheit	Gruppe	Tag 10 *p.i.*			Tag 14 *p.i.*			Tag 17 *p.i.*			Tag 21 *p.i.*		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rex $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,39	0,03	8	0,38	0,04	6	0,38	0,01	4	0,39	0,08	4
		IV	0,37	0,04	4	0,41	0,06	3	0,36	0,02	2	0,42	0,10	2
Rex $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,35	0,02	8	0,34	0,03	6	0,35	0,01	4	0,35	0,06	4
		IV	0,34	0,03	4	0,36	0,05	3	0,33	0,03	2	0,39	0,12	2
Rex $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,33	0,02	8	0,32	0,03	6	0,33	0,01	4	0,33	0,05	4
		IV	0,33	0,03	4	0,34	0,05	3	0,32	0,03	2	0,37	0,13	2
Rex $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,31	0,02	8	0,30	0,03	6	0,31	0,01	4	0,32	0,05	4
		IV	0,31	0,03	4	0,32	0,05	3	0,31	0,04	2	0,36	0,14	2
Rex $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,31	0,02	8	**0,30**$^{\#}$	0,03	6	0,30	0,01	4	0,31	0,04	4
		IV	0,31	0,03	4	0,31	0,05	3	0,30	0,04	2	0,35	0,15	2
Rex $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,30	0,02	8	0,30	0,02	6	0,30	0,01	4	0,31	0,04	4
		IV	0,30	0,03	4	0,31	0,05	3	0,30	0,05	2	0,35	0,15	2
Rex $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,31	0,02	8	0,30	0,02	6	0,30	0,02	4	0,31	0,04	4
		IV	0,31	0,03	4	0,31	0,05	3	0,30	0,05	2	0,35	0,15	2
Rex $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,31	0,02	8	0,30	0,01	6	0,31	0,02	4	0,32	0,04	4
		IV	0,31	0,03	4	0,31	0,05	3	0,31	0,04	2	0,35	0,14	2
Rex $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,32	0,03	8	0,31	0,01	6	0,31	0,02	4	0,33	0,03	4
		IV	0,32	0,03	4	0,31	0,04	3	0,32	0,04	2	0,36	0,14	2
Rex $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,32	0,03	8	0,32	0,02	6	0,32	0,02	4	0,33	0,03	4
		IV	0,33	0,03	4	0,32	0,04	3	0,33	0,03	2	0,37	0,13	2
Rex $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,34	0,05	8	0,33	0,03	6	0,33	0,02	4	0,35	0,03	4
		IV	0,35	0,03	4	0,33	0,03	3	0,35	0,03	2	0,39	0,12	2
Rex $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,35	0,06	8	0,34	0,04	6	0,33	0,02	4	0,36	0,03	4
		IV	**0,37***	0,04	4	0,35	0,02	3	0,37	0,04	2	0,41	0,11	2
Rex $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,39	0,06	8	0,38	0,04	6	0,38	0,02	4	0,41	0,02	4
		IV	**0,40***	0,02	4	0,38	0,02	3	0,41	0,05	2	0,45	0,11	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; R = Resistance; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 28: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand (R_z; R_p) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV [Mittelwerte]

Parameter	Einheit	Gruppe	Ausgangswert Tag –3 *a.i.*			Tag 2 *p.i.*			Tag 4 *p.i.*			Tag 8 *p.i.*		
			Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
R_z	kPa l^{-1} s	III	0,21	0,02	12	0,21	0,04	12	0,20	0,04	10	0,20	0,03	8
		IV	0,20	0,05	6	0,22	0,04	6	0,20	0,07	5	0,19	0,03	4
R_p	kPa l^{-1} s	III	0,12	0,05	12	0,13	0,06	12	0,12	0,06	10	0,09	0,03	8
		IV	0,14	0,09	6	0,12	0,09	6	0,13	0,07	5	0,08	0,02	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 28

Parameter	Einheit	Gruppe	Tag 10 *p.i.*			Tag 14 *p.i.*			Tag 17 *p.i.*			Tag 21 *p.i.*		
			Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
R_z	kPa l^{-1} s	III	0,20	0,02	8	0,18	0,02	6	0,18	0,01	4	0,19	0,04	4
		IV	0,17	0,02	4	0,20	0,02	3	0,18	0,02	2	0,22	0,08	2
R_p	kPa l^{-1} s	III	0,09	0,02	8	0,1	0,02	6	0,09	0,02	4	0,12	0,06	4
		IV	0,1	0,01	4	0,08	0,05	3	0,09	0,01	2	0,13	0,12	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*;

Tab. 29: Zentraler und peripherer Atemwegswiderstand pro Kilogramm Körpermasse (R_z /kg KM; R_p /kg KM) vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV [Mittelwerte]

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
R_z /kg KM	Pa/l/s/kg	III	2,72	0,64	12	2,60	0,73	12	2,52	0,92	10	2,37	0,60	8
		IV	2,52	0,73	6	2,61	0,64	6	2,31	0,89	5	2,05	0,49	4
R_p /kg KM	Pa/l/s/kg	III	1,53	0,75	12	1,62	0,89	12	1,45	0,95	10	1,03	0,33	8
		IV	1,76	1,13	6	1,46	1,09	6	1,48	0,86	5	0,88	0,33	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*;

Fortsetzung Tab. 29

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Tag 10 *p.i.***			**Tag 14 *p.i.***			**Tag 17 *p.i.***			**Tag 21 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
R_z /kg KM	Pa/l/s/kg	III	2,27	0,47	8	2,06	0,48	6	2,11	0,21	4	2,17	0,61	4
		IV	1,86	0,38	4	2,08	0,34	3	2,00	0,14	2	2,39	0,77	2
R_p /kg KM	Pa/l/s/kg	III	0,94	0,17	8	1,14	0,32	6	1,06	0,17	4	1,32	0,77	4
		IV	1,02	0,13	4	0,83	0,54	3	1,03	0,09	2	1,41	1,22	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*;

Tab. 30: Differenzwerte der inspiratorischen und der exspiratorischen Resistance (Rin + Rex) des Frequenzwertes bei 5 Hz minus des Frequenzwertes bei 10 Hz vom Tag –3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* der Gruppen III und IV [Mittelwerte]

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rin 5 Hz – Rin 10 Hz	kPa l^{-1} s	III	0,06	0,04	12	0,05	0,05	12	0,05	0,05	10	0,04	0,02	8
		IV	0,07	0,06	6	0,08	0,06	6	0,07	0,05	5	0,04	0,03	4
Rex 5 Hz – Rex 10 Hz	kPa l^{-1} s	III	0,01	0,04	12	**-0,01**[#]	0,02	12	0,00	0,00	10	**-0,01**[#]	0,02	8
		IV	0,01	0,05	6	0,02	0,05	6	0,02	0,05	5	-0,01	0,02	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; [#] = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 30

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Tag 10 *p.i.***			**Tag 14 *p.i.***			**Tag 17 *p.i.***			**Tag 21 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Rin 5 Hz – Rin 10 Hz	kPa l^{-1} s	III	0,04	0,06	8	0,03	0,04	6	0,04	0,02	4	0,03	0,05	4
		IV	0,02	0,03	4	0,04	0,02	3	0,03	0,00	2	0,04	0,01	2
Rex 5 Hz – Rex 10 Hz	kPa l^{-1} s	III	**-0,02**[#]	0,02	8	**-0,02**[#]	0,03	6	-0,01	0,00	4	**-0,02**[#]	0,02	4
		IV	-0,02	0,02	4	0,00	0,02	3	-0,03	0,01	2	-0,02	0,02	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; [#] = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 31: Die inspiratorische Reactance (Xin) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Xin $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,02	0,02	12	0,01	0,02	12	0,01	0,02	10	**0,01**$^{\#}$	0,02	8
		IV	0,01	0,02	6	0,02	0,01	6	0,02	0,01	5	0,02	0,01	4
Xin $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,03	0,03	12	0,02	0,04	12	0,03	0,03	10	**0,02**$^{\#}$	0,03	8
		IV	0,02	0,03	6	0,03	0,02	6	**0,04***	0,02	5	0,03	0,02	4
Xin $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,03	0,04	12	0,03	0,04	12	0,04	0,04	10	**0,02**$^{\#}$	0,03	8
		IV	0,03	0,03	6	0,03	0,02	6	**0,04***	0,03	5	0,03	0,03	4
Xin $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,03	0,05	12	0,03	0,04	12	0,04	0,04	10	**0,02**$^{\#}$	0,04	8
		IV	0,02	0,04	6	0,03	0,02	6	**0,04***	0,03	5	0,04	0,03	4
Xin $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,02	0,05	12	0,02	0,04	12	0,03	0,04	10	0,02	0,04	8
		IV	0,01	0,05	6	0,01	0,03	6	**0,03***	0,04	5	0,03	0,03	4
Xin $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,00	0,05	12	0,00	0,03	12	0,02	0,03	10	0,00	0,03	8
		IV	-0,01	0,06	6	-0,01	0,04	6	**0,01***	0,04	5	0,02	0,03	4
Xin $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,02	0,05	12	-0,01	0,03	12	0,00	0,03	10	0,00	0,03	8
		IV	-0,03	0,06	6	-0,04	0,06	6	-0,02	0,05	5	0,01	0,03	4
Xin $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,04	0,04	12	-0,03	0,03	12	-0,02	0,03	10	-0,01	0,03	8
		IV	-0,05	0,06	6	-0,06	0,07	6	-0,04	0,05	5	0,00	0,03	4
Xin $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,04	0,04	12	-0,03	0,03	12	-0,03	0,03	10	-0,01	0,03	8
		IV	-0,05	0,06	6	-0,06	0,07	6	-0,04	0,05	5	0,00	0,03	4
Xin $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,03	0,04	12	-0,02	0,03	12	-0,02	0,03	10	-0,01	0,03	8
		IV	-0,04	0,06	6	-0,05	0,07	6	-0,04	0,05	5	0,01	0,03	4
Xin $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,00	0,03	12	0,00	0,03	12	0,01	0,04	10	0,01	0,03	8
		IV	-0,01	0,05	6	-0,01	0,05	6	-0,01	0,04	5	0,03	0,02	4
Xin $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,06	0,04	12	0,06	0,04	12	0,07	0,05	10	0,06	0,03	8
		IV	0,04	0,03	6	0,04	0,03	6	0,05	0,03	5	**0,07***	0,02	4
Xin $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,07	0,05	12	0,07	0,03	12	0,08	0,05	10	0,07	0,04	8
		IV	0,07	0,05	6	0,07	0,04	6	0,08	0,04	5	0,09	0,04	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; X = Reactance; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 31

Parameter	Einheit	Gruppe	Tag 10 *p.i.*			Tag 14 *p.i.*			Tag 17 *p.i.*			Tag 21 *p.i.*		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Xin $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,00**$^{\#}$	0,01	8	**0,01**$^{\#}$	0,01	6	**0,00**$^{\#}$	0,01	4	0,01	0,01	4
		IV	0,00	0,00	4	0,01	0,01	3	0,01	0,02	2	0,02	0,01	2
Xin $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,01**$^{\#}$	0,02	8	0,02	0,02	6	**0,00**$^{\#}$	0,02	4	0,02	0,02	4
		IV	0,01	0,00	4	0,02	0,02	3	0,02	0,03	2	0,04	0,02	2
Xin $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,01**$^{\#}$	0,02	8	0,03	0,03	6	**0,01**$^{\#}$	0,02	4	0,03	0,03	4
		IV	0,01	0,01	4	0,02	0,02	3	0,02	0,03	2	0,05	0,02	2
Xin $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,02**$^{\#}$	0,02	8	0,03	0,03	6	0,01	0,02	4	0,03	0,03	4
		IV	0,02	0,01	4	0,02	0,01	3	0,02	0,03	2	0,05	0,03	2
Xin $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,01**$^{\#}$	0,03	8	0,03	0,03	6	0,01	0,02	4	0,03	0,04	4
		IV	0,02	0,01	4	0,01	0,01	3	0,02	0,03	2	0,05	0,03	2
Xin $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,01	0,03	8	0,02	0,03	6	0,00	0,02	4	0,02	0,05	4
		IV	0,01	0,02	4	0,01	0,00	3	0,01	0,02	2	0,03	0,02	2
Xin $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,00	0,04	8	0,01	0,03	6	0,00	0,02	4	**0,02***	0,05	4
		IV	0,01	0,03	4	0,00	0,01	3	0,01	0,01	2	0,02	0,01	2
Xin $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,01	0,04	8	**0,00***	0,04	6	0,00	0,02	4	**0,02***	0,06	4
		IV	**0,01***	0,03	4	0,00	0,02	3	0,01	0,00	2	0,00	0,00	2
Xin $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,01	0,04	8	**0,00***	0,04	6	**0,00***	0,02	4	**0,02***	0,05	4
		IV	**0,02***	0,03	4	0,00	0,03	3	0,01	0,00	2	0,01	0,01	2
Xin $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,01	0,04	8	**0,01***	0,04	6	**0,01***	0,02	4	**0,03***	0,05	4
		IV	**0,03***	0,03	4	0,01	0,03	3	0,02	0,00	2	0,01	0,01	2
Xin $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,02	0,04	8	**0,03***	0,03	6	**0,03***	0,01	4	**0,06***	0,04	4
		IV	**0,05***	0,03	4	**0,03***	0,03	3	0,04	0,00	2	0,04	0,01	2
Xin $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,07	0,02	8	0,08	0,03	6	0,08	0,01	4	**0,09***	0,04	4
		IV	**0,08***	0,02	4	**0,07***	0,03	3	0,08	0,02	2	0,09	0,01	2
Xin $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,07	0,03	8	0,10	0,05	6	0,10	0,05	4	**0,12***	0,05	4
		IV	0,07	0,06	4	0,07	0,02	3	0,07	0,01	2	0,14	0,01	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; X = Reactance; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 32: Die exspiratorische Reactance (Xex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV

Parameter	**Einheit**	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***			**Tag 2 *p.i.***			**Tag 4 *p.i.***			**Tag 8 *p.i.***		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Xex_{1Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	-0,02	0,01	12	-0,02	0,01	12	-0,01	0,02	10	-0,02	0,01	8
		IV	-0,02	0,02	6	-0,02	0,01	6	-0,01	0,02	5	-0,01	0,02	4
Xex_{2Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	-0,02	0,03	12	-0,02	0,02	12	-0,01	0,03	10	-0,02	0,02	8
		IV	-0,03	0,03	6	-0,03	0,02	6	-0,02	0,03	5	-0,01	0,03	4
Xex_{3Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	-0,02	0,03	12	-0,02	0,02	12	**-0,01***	0,03	10	-0,02	0,02	8
		IV	-0,03	0,04	6	-0,03	0,02	6	-0,02	0,04	5	-0,01	0,03	4
Xex_{4Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	-0,02	0,04	12	-0,01	0,03	12	**0,00***	0,03	10	-0,01	0,03	8
		IV	-0,03	0,04	6	-0,03	0,03	6	-0,02	0,04	5	0,00	0,03	4
Xex_{5Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	-0,01	0,04	12	0,00	0,03	12	**0,01***	0,03	10	0,00	0,03	8
		IV	-0,02	0,05	6	-0,02	0,03	6	-0,01	0,04	5	0,00	0,03	4
Xex_{6Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,00	0,04	12	**0,01***	0,03	12	**0,02***	0,03	10	0,01	0,03	8
		IV	-0,01	0,05	6	-0,02	0,04	6	-0,01	0,05	5	0,02	0,03	4
Xex_{7Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,00	0,05	12	**0,02***	0,03	12	**0,02***	0,04	10	0,02	0,03	8
		IV	-0,01	0,06	6	-0,02	0,05	6	0,00	0,05	5	0,02	0,03	4
Xex_{8Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,01	0,05	12	**0,03***	0,03	12	**0,03***	0,04	10	0,03	0,03	8
		IV	0,00	0,06	6	-0,01	0,06	6	0,00	0,06	5	0,03	0,03	4
Xex_{9Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,02	0,05	12	**0,04***	0,03	12	0,04	0,04	10	0,04	0,04	8
		IV	0,00	0,06	6	0,00	0,06	6	0,00	0,06	5	0,04	0,02	4
Xex_{10Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,02	0,05	12	**0,04***	0,04	12	0,04	0,04	10	0,04	0,04	8
		IV	0,01	0,06	6	0,00	0,06	6	0,01	0,05	5	0,05	0,02	4
Xex_{12Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,03	0,04	12	0,04	0,04	12	0,04	0,05	10	0,04	0,04	8
		IV	0,01	0,05	6	0,01	0,05	6	0,02	0,04	5	0,05	0,02	4
Xex_{15Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,04	0,04	12	0,05	0,04	12	0,05	0,05	10	0,05	0,03	8
		IV	0,02	0,03	6	0,02	0,03	6	0,03	0,03	5	0,05	0,03	4
Xex_{20Hz}	$kPa\ l^{-1}\ s$	III	0,06	0,05	12	0,07	0,03	12	**0,08***	0,05	10	0,08	0,05	8
		IV	0,04	0,04	6	0,05	0,03	6	0,06	0,04	5	0,07	0,05	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; X = Reactance; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i. = ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 32

Parameter	Einheit	Gruppe	Tag 10 *p.i.*			Tag 14 *p.i.*			Tag 17 *p.i.*			Tag 21 *p.i.*		
			Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Xex $_{1Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,01	0,01	8	-0,01	0,01	6	-0,01	0,01	4	-0,01	0,01	4
		IV	-0,01	0,01	4	-0,01	0,00	3	0,00	0,01	2	-0,01	0,01	2
Xex $_{2Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,01	0,01	8	-0,01	0,01	6	-0,01	0,01	4	-0,01	0,01	4
		IV	-0,01	0,02	4	-0,02	0,00	3	-0,01	0,01	2	-0,01	0,02	2
Xex $_{3Hz}$	kPa l^{-1} s	III	-0,01	0,01	8	-0,01	0,02	6	-0,01	0,01	4	-0,01	0,02	4
		IV	-0,01	0,02	4	-0,02	0,00	3	0,00	0,01	2	-0,01	0,02	2
Xex $_{4Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,00	0,01	8	**0,00***	0,02	6	0,00	0,01	4	**0,01***	0,02	4
		IV	0,00	0,02	4	-0,02	0,00	3	0,00	0,01	2	0,01	0,01	2
Xex $_{5Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,01	0,02	8	**0,01***	0,02	6	**0,01***	0,01	4	**0,02***	0,02	4
		IV	0,01	0,02	4	-0,01	0,01	3	0,01	0,01	2	0,01	0,01	2
Xex $_{6Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,02***	0,02	8	**0,03***	0,03	6	**0,02***	0,01	4	**0,03***	0,03	4
		IV	**0,02***	0,02	4	0,00	0,01	3	0,03	0,00	2	0,03	0,01	2
Xex $_{7Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,03***	0,03	8	**0,04***	0,03	6	**0,03***	0,01	4	**0,04***	0,03	4
		IV	**0,03***	0,02	4	0,01	0,02	3	0,04	0,00	2	0,04	0,01	2
Xex $_{8Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,04***	0,03	8	**0,05***	0,03	6	**0,04***	0,01	4	**0,06***	0,03	4
		IV	**0,05***	0,03	4	0,02	0,03	3	0,05	0,00	2	0,05	0,03	2
Xex $_{9Hz}$	kPa l^{-1} s	III	**0,05***	0,03	8	**0,06***	0,04	6	**0,05***	0,01	4	**0,07***	0,03	4
		IV	**0,06***	0,03	4	0,03	0,03	3	0,06	0,01	2	0,06	0,04	2
Xex $_{10Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,05	0,04	8	**0,06***	0,04	6	**0,05***	0,01	4	**0,07***	0,04	4
		IV	**0,06***	0,03	4	0,04	0,03	3	0,06	0,00	2	0,07	0,04	2
Xex $_{12Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,05	0,03	8	**0,06***	0,03	6	**0,06***	0,01	4	**0,08***	0,04	4
		IV	**0,07***	0,03	4	0,04	0,03	3	0,06	0,00	2	0,07	0,05	2
Xex $_{15Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,06	0,02	8	0,06	0,03	6	0,07	0,01	4	**0,08***	0,03	4
		IV	**0,06***	0,03	4	0,05	0,03	3	0,05	0,02	2	0,07	0,04	2
Xex $_{20Hz}$	kPa l^{-1} s	III	0,09	0,02	8	**0,10***	0,04	6	**0,11***	0,03	4	**0,12***	0,01	4
		IV	0,06	0,06	4	0,04	0,03	3	0,04	0,00	2	0,08	0,05	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; X = Reactance; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 33: Die inspiratorische Kohärenz (Co in) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV

Parameter	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***		**Tag 2 *p.i.***		**Tag 4 *p.i.***		**Tag 8 *p.i.***	
		Mean	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**
Co in $_{1Hz}$	III	0,63	12	**0,67***	12	**0,67***	10	**0,66***	8
	IV	0,65	6	0,64	6	0,64	5	0,65	4
Co in $_{2Hz}$	III	0,74	12	0,76	12	0,76	10	0,75	8
	IV	0,75	6	0,75	6	0,74	5	0,75	4
Co in $_{3Hz}$	III	0,81	12	0,82	12	0,82	10	0,82	8
	IV	0,82	6	0,83	6	0,80	5	0,81	4
Co in $_{4Hz}$	III	0,89	12	0,88	12	0,88	10	0,89	8
	IV	0,90	6	0,90	6	**0,87#**	5	**0,88#**	4
Co in $_{5Hz}$	III	0,91	12	0,90	12	0,89	10	0,91	8
	IV	0,92	6	0,91	6	**0,89#**	5	**0,89#**	4
Co in $_{6Hz}$	III	0,91	12	0,91	12	0,90	10	0,92	8
	IV	0,93	6	0,91	6	**0,91#**	5	**0,91#**	4
Co in $_{7Hz}$	III	0,92	12	0,92	12	0,91	10	0,93	8
	IV	0,93	6	0,92	6	**0,92#**	5	0,92	4
Co in $_{8Hz}$	III	0,94	12	0,94	12	0,93	10	0,95	8
	IV	0,96	6	0,95	6	**0,94#**	5	0,95	4
Co in $_{9Hz}$	III	0,96	12	0,96	12	0,96	10	0,97	8
	IV	0,97	6	0,97	6	**0,96#**	5	0,97	4
Co in $_{10Hz}$	III	0,97	12	0,97	12	0,96	10	0,98	8
	IV	0,98	6	0,97	6	0,97	5	0,97	4
Co in $_{12Hz}$	III	0,98	12	0,98	12	0,97	10	0,98	8
	IV	0,98	6	0,98	6	0,98	5	0,98	4
Co in $_{15Hz}$	III	0,99	12	0,99	12	0,99	10	1,00	8
	IV	0,99	6	0,99	6	0,98	5	0,99	4
Co in $_{20Hz}$	III	1,00	12	1,00	12	0,99	10	1,00	8
	IV	0,99	6	0,99	6	0,99	5	0,99	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; Co = Kohärenz; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; ***** = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$); # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$)

Fortsetzung Tab. 33

Parameter	Gruppe	Tag 10 *p.i.*		Tag 14 *p.i.*		Tag 17 *p.i.*		Tag 21 *p.i.*	
		Mean	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**
Co in $_{1Hz}$	III	**0,70***	8	**0,70***	6	**0,75***	4	0,66	4
	IV	0,73	4	0,74	3	0,75	2	0,75	2
Co in $_{2Hz}$	III	**0,79***	8	**0,78***	6	**0,82***	4	0,76	4
	IV	0,81	4	0,81	3	0,81	2	0,82	2
Co in $_{3Hz}$	III	**0,84***	8	**0,84***	6	**0,86***	4	0,82	4
	IV	0,87	4	0,86	3	0,86	2	0,87	2
Co in $_{4Hz}$	III	0,90	8	0,90	6	0,91	4	0,89	4
	IV	0,93	4	0,92	3	0,91	2	0,90	2
Co in $_{5Hz}$	III	0,92	8	0,91	6	0,92	4	0,91	4
	IV	0,95	4	0,93	3	0,93	2	0,91	2
Co in $_{6Hz}$	III	0,92	8	0,92	6	0,94	4	0,92	4
	IV	0,95	4	0,93	3	0,95	2	0,91	2
Co in $_{7Hz}$	III	0,92	8	0,93	6	0,94	4	0,93	4
	IV	0,96	4	0,94	3	0,95	2	0,92	2
Co in $_{8Hz}$	III	0,95	8	0,95	6	0,96	4	0,95	4
	IV	0,97	4	0,95	3	0,97	2	0,94	2
Co in $_{9Hz}$	III	0,96	8	0,97	6	0,98	4	0,97	4
	IV	0,98	4	0,97	3	0,98	2	0,97	2
Co in $_{10Hz}$	III	0,97	8	0,98	6	0,98	4	0,97	4
	IV	0,98	4	0,98	3	0,98	2	0,97	2
Co in $_{12Hz}$	III	0,98	8	0,98	6	0,99	4	0,98	4
	IV	0,99	4	0,98	3	0,99	2	0,98	2
Co in $_{15Hz}$	III	0,99	8	0,99	6	1,00	4	0,99	4
	IV	1,00	4	0,99	3	0,99	2	0,99	2
Co in $_{20Hz}$	III	0,99	8	1,00	6	1,00	4	0,99	4
	IV	1,00	4	0,99	3	1,00	2	0,99	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; Co = Kohärenz; in = inspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$)

Tab. 34: Die exspiratorische Kohärenz (Co ex) im Frequenzspektrum 1-20 Hz vom Tag -3 *a.i.* bis zum Tag 21 *p.i.* bei den Gruppen III und IV

Parameter	**Gruppe**	**Ausgangswert Tag –3 *a.i.***		**Tag 2 *p.i.***		**Tag 4 *p.i.***		**Tag 8 *p.i.***	
		Mean	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**
Co ex $_{1Hz}$	III	0,74	12	0,75	12	0,75	10	0,74	8
	IV	0,72	6	0,70	6	0,69	5	0,75	4
Co ex $_{2Hz}$	III	0,83	12	0,83	12	0,83	10	0,82	8
	IV	0,81	6	0,79	6	0,79	5	0,83	4
Co ex $_{3Hz}$	III	0,88	12	0,89	12	0,88	10	0,88	8
	IV	0,87	6	0,86	6	0,86	5	0,88	4
Co ex $_{4Hz}$	III	0,94	12	0,94	12	0,93	10	0,94	8
	IV	0,94	6	0,93	6	**0,93**$^{\#}$	5	0,93	4
Co ex $_{5Hz}$	III	0,95	12	0,95	12	0,95	10	0,96	8
	IV	0,96	6	0,94	6	0,95	5	0,95	4
Co ex $_{6Hz}$	III	0,96	12	0,96	12	0,95	10	0,96	8
	IV	0,97	6	**0,95**$^{\#}$	6	0,95	5	0,95	4
Co ex $_{7Hz}$	III	0,96	12	0,96	12	0,96	10	0,96	8
	IV	0,97	6	0,95	6	0,95	5	0,96	4
Co ex $_{8Hz}$	III	0,97	12	0,97	12	0,97	10	0,97	8
	IV	0,98	6	0,97	6	0,96	5	0,97	4
Co ex $_{9Hz}$	III	0,98	12	0,98	12	0,98	10	0,98	8
	IV	0,99	6	0,98	6	0,98	5	0,98	4
Co ex $_{10Hz}$	III	0,99	12	0,99	12	**0,98**$^{\#}$	10	0,99	8
	IV	0,99	6	0,98	6	0,98	5	0,99	4
Co ex $_{12Hz}$	III	0,99	12	0,99	12	**0,99**$^{\#}$	10	0,99	8
	IV	0,99	6	0,98	6	0,98	5	0,99	4
Co ex $_{15Hz}$	III	1,00	12	1,00	12	1,00	10	1,00	8
	IV	1,00	6	0,99	6	0,99	5	0,99	4
Co ex $_{20Hz}$	III	1,00	12	1,00	12	1,00	10	1,00	8
	IV	1,00	6	0,99	6	0,99	5	1,00	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; Co = Kohärenz; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 34

Parameter	Gruppe	Tag 10 *p.i.*		Tag 14 *p.i.*		Tag 17 *p.i.*		Tag 21 *p.i.*	
		Mean	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**	**Mean**	**n**
Co ex $_{1Hz}$	III	**0,78***	8	**0,79***	6	0,81	4	**0,83***	4
	IV	**0,85***	4	0,80	3	0,84	2	0,79	2
Co ex $_{2Hz}$	III	**0,85***	8	0,85	6	0,86	4	**0,88***	4
	IV	**0,90***	4	0,86	3	0,85	2	0,85	2
Co ex $_{3Hz}$	III	**0,90***	8	0,90	6	0,91	4	**0,92***	4
	IV	0,93	4	0,90	3	0,92	2	0,89	2
Co ex $_{4Hz}$	III	0,94	8	0,94	6	0,95	4	0,95	4
	IV	0,96	4	0,94	3	0,96	2	0,93	2
Co ex $_{5Hz}$	III	0,96	8	0,95	6	0,96	4	0,96	4
	IV	0,97	4	0,95	3	0,97	2	0,94	2
Co ex $_{6Hz}$	III	0,96	8	0,96	6	0,96	4	0,96	4
	IV	0,97	4	**0,95#**	3	0,98	2	0,95	2
Co ex $_{7Hz}$	III	0,96	8	0,96	6	0,97	4	0,96	4
	IV	0,97	4	0,95	3	0,98	2	0,96	2
Co ex $_{8Hz}$	III	0,97	8	0,98	6	0,98	4	0,97	4
	IV	0,98	4	0,96	3	0,99	2	0,97	2
Co ex $_{9Hz}$	III	0,98	8	0,99	6	0,99	4	0,98	4
	IV	0,99	4	0,97	3	0,99	2	0,98	2
Co ex $_{10Hz}$	III	0,99	8	0,99	6	0,99	4	**0,98#**	4
	IV	0,99	4	0,98	3	0,99	2	0,98	2
Co ex $_{12Hz}$	III	0,99	8	0,99	6	0,99	4	0,99	4
	IV	0,99	4	0,98	3	1,00	2	0,98	2
Co ex $_{15Hz}$	III	1,00	8	1,00	6	1,00	4	0,99	4
	IV	0,99	4	0,99	3	1,00	2	0,99	2
Co ex $_{20Hz}$	III	1,00	8	1,00	6	1,00	4	1,00	4
	IV	1,00	4	0,99	3	1,00	2	0,99	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis Bx89/97*); Gruppe IV = Kontrolltiere; Co = Kohärenz; ex = exspiratorisch; $_{Hz}$ = Hertz; Mean = Mittelwert; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$); # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Tag –3 *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0{,}05$)

Tab. 35: Die Blutparameter pH, Blutgase, Säuren-Basen-Status und Metabolite vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*) bei den Gruppen III und IV

Gruppierte Parameter	**Parameter**	**Referenzbereich**	**Gr.**	**Zeitpunkt 0=-1h *a.i.***			**Zeitpunkt 1=+1h *p.i.***			**Zeitpunkt 2=+6h *p.i.***		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
	pH	7,35-7,45 (Berchtold *et al.* 2000)	III	7,37	0,02	12	**7,39***	0,01	12	7,38	0,02	12
			IV	7,37	0,01	6	7,38	0,01	6	7,37	0,01	6
Blutgase	p_vCO_2 [kPa]	7,0-7,4 (Elmer 1999)	III	7,18	0,35	12	**7,41***	0,28	12	7,25	0,27	12
			IV	7,31	0,30	6	7,37	0,25	6	7,20	0,29	6
	p_vO_2 [kPa]	3,3-4,7 (Elmer 1999)	III	4,49	0,57	12	4,82	0,79	12	4,39	0,36	12
			IV	4,35	0,36	6	4,73	0,33	6	4,29	0,46	6
Säuren-Basen-Status	$HCO_3^-{}_c$ [mmol/l]	22-30 (Berchtold *et al.* 2000)	III	29,86	1,24	12	**32,01***	1,16	12	30,38	1,66	12
			IV	30,29	1,17	6	31,28	0,36	6	29,98	1,36	6
	SBCc [mmol/l]		III	28,12	1,28	12	**30,20***	1,13	12	28,54	1,52	12
			IV	28,42	0,93	6	**29,48***	0,31	6	28,08	1,10	6
	$tCO_2(P)c$ [Vol%]		III	70,32	2,84	12	**75,25***	2,69	12	71,50	3,82	12
			IV	71,35	2,78	6	73,55	0,91	6	70,55	3,14	6
	ABEc [mmol/l]		III	4,83	1,30	12	**6,98***	1,13	12	5,35	1,57	12
			IV	5,23	1,03	6	6,31	0,26	6	4,95	1,25	6
	SBEc [mmol/l]		III	5,18	1,30	12	**7,36***	1,15	12	5,73	1,63	12
			IV	5,62	1,09	6	**6,68***	0,26	6	5,33	1,31	6
	$tCO_2(B)c$ [Vol%]		III	63,57	2,87	12	**68,21***	2,64	12	64,60	3,35	12
			IV	64,49	2,92	6	66,49	1,42	6	63,56	3,07	6
Metabolite	cGlukose [mmol/l]	4,4 - 6,9 (Kraft und Dürr 1999)	III	4,42	0,37	12	**5,94***	1,62	12	4,69	0,62	12
			IV	4,50	0,31	6	**6,00***	1,87	6	4,61	0,58	6
	cLaktat [mmol/l]	1-2,2 (Berchtold *et al.* 2000)	III	0,51	0,10	12	**0,60$***	0,12	12	0,56	0,10	12
			IV	0,48	0,09	6	**0,75$***	0,16	6	**0,67***	0,14	6

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = - 1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 35

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 3=+1Tag *p.i.*			Zeitpunkt 4=+2 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 5=+3 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
	pH	7,35-7,45 (Berchtold *et al.* 2000)	III	**7,36**$^{\$\#}$	0,01	12	**7,36**$^{\#}$	0,01	12	7,36	0,02	12
			IV	**7,38**$^{\$}$	0,01	6	7,37	0,01	6	7,36	0,02	6
Blutgase	p_vCO_2 [kPa]	7,0-7,4 (Elmer 1999)	III	7,35	0,37	12	7,28	0,21	12	7,19	0,30	12
			IV	**7,05**$^{\#}$	0,31	6	7,36	0,40	6	7,28	0,29	6
	p_vO_2 [kPa]	3,3-4,7 (Elmer 1999)	III	4,34	0,37	12	4,51	0,50	12	**5,03***	1,13	12
			IV	4,47	0,46	6	4,14	0,63	6	4,37	0,61	6
Säuren-Basen-Status	$HCO_3^-{}_c$ [mmol/l]	22-30 (Berchtold *et al.* 2000)	III	29,50	1,32	12	29,33	0,78	12	29,30	0,91	12
			IV	29,75	1,14	6	30,07	1,48	6	29,56	1,47	6
	SBCc [mmol/l]		III	27,61	1,19	12	27,47	0,79	12	27,60	0,95	12
			IV	28,13	0,85	6	28,06	1,05	6	27,75	1,46	6
	$tCO_2(P)c$ [Vol%]		III	69,56	3,05	12	69,16	1,81	12	69,07	2,10	12
			IV	69,97	2,69	6	70,89	3,46	6	69,71	3,36	6
	ABEc [mmol/l]		III	4,35	1,30	12	4,17	0,80	12	4,23	0,98	12
			IV	4,85	1,03	6	4,93	1,31	6	4,53	1,52	6
	SBEc [mmol/l]		III	4,72	1,29	12	4,54	0,83	12	4,56	0,96	12
			IV	5,16	1,11	6	5,34	1,43	6	4,86	1,53	6
	$tCO_2(B)c$ [Vol%]		III	63,13	3,07	12	62,70	1,53	12	62,61	2,34	12
			IV	63,28	2,39	6	64,17	2,81	6	63,18	3,11	6
Metabolite	cGlukose [mmol/l]	4,4 - 6,9 (Kraft und Dürr 1999)	III	4,41	0,43	12	4,60	0,31	12	4,52	0,32	12
			IV	4,44	0,43	6	4,52	0,25	6	4,54	0,20	6
	cLaktat [mmol/l]	1-2,2 (Berchtold *et al.* 2000)	III	0,50	0,16	12	0,49	0,07	12	0,44	0,07	12
			IV	0,57	0,14	6	0,46	0,11	6	0,45	0,10	6

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 35

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 6=+5 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 7=+7 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 8=+10 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
	pH	7,35-7,45 (Berchtold *et al.* 2000)	III	7,36	0,02	10	**7,36**$^{\#}$	0,01	10	**7,38**$^{\$}$	0,01	8
			IV	7,37	0,01	5	7,37	0,01	5	**7,35**$^{\$\#}$	0,02	4
Blutgase	p_vCO_2 [kPa]	7,0-7,4 (Elmer 1999)	III	7,13	0,25	10	7,19	0,26	10	**7,07**$^{\$}$	0,25	8
			IV	7,25	0,25	5	7,37	0,34	5	**7,52**$^{\$}$	0,21	4
	p_vO_2 [kPa]	3,3-4,7 (Elmer 1999)	III	4,64	0,47	10	4,55	0,54	10	4,61	0,36	8
			IV	4,34	0,47	5	4,48	0,29	5	4,47	0,27	4
Säuren-Basen-Status	$HCO_3^-{}_c$ [mmol/l]	22-30 (Berchtold *et al.* 2000)	III	28,96	1,07	10	**28,72**$^{\$\#}$	0,91	10	29,59	0,97	8
			IV	29,81	0,52	5	**30,22**$^{\$}$	1,74	5	29,78	1,08	4
	SBCc [mmol/l]		III	27,26	1,04	10	**27,03**$^{\#}$	0,81	10	27,98	0,97	8
			IV	28,08	0,48	5	28,25	1,57	5	**27,56**$^{\#}$	1,22	4
	$tCO_2(P)c$ [Vol%]		III	68,27	2,44	10	**67,68**$^{\$\#}$	2,16	10	69,63	2,22	8
			IV	70,24	1,21	5	**71,21**$^{\$}$	4,03	5	70,30	2,47	4
	ABEc [mmol/l]		III	3,92	1,14	10	**3,72**$^{\$\#}$	0,82	10	4,69	1,04	8
			IV	4,87	0,48	5	**5,08**$^{\$}$	1,69	5	**4,39**$^{\#}$	1,17	4
	SBEc [mmol/l]		III	4,27	1,12	10	**4,04**$^{\$\#}$	0,85	10	5,01	0,98	8
			IV	5,18	0,54	5	**5,50**$^{\$}$	1,71	5	**4,86**$^{\#}$	1,17	4
	$tCO_2(B)c$ [Vol%]		III	61,68	2,39	10	**61,36**$^{\#}$	2,06	10	62,94	2,59	8
			IV	63,76	1,42	5	64,38	3,81	5	63,11	2,72	4
Metabolite	cGlukose [mmol/l]	4,4 - 6,9 (Kraft und Dürr 1999)	III	4,58	0,33	10	4,26	0,38	10	4,43	0,57	8
			IV	4,52	0,27	5	4,43	0,24	5	4,36	0,36	4
	cLaktat [mmol/l]	1-2,2 (Berchtold *et al.* 2000)	III	0,57	0,13	10	0,53	0,16	10	0,53	0,16	8
			IV	0,55	0,11	5	0,50	0,10	5	0,42	0,08	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 35

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 9=+14 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 10=+17 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 11=+21 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
	pH	7,35-7,45 (Berchtold *et al.* 2000)	III	7,36	0,01	6	7,37	0,01	4	7,36	0,02	4
			IV	7,37	0,01	3	7,39	0,01	2	7,38	0,02	2
Blutgase	p_vCO_2 [kPa]	7,0-7,4 (Elmer 1999)	III	6,97	0,41	6	7,27	0,48	4	7,45	0,55	4
			IV	7,46	0,26	3	7,43	0,25	2	6,92	0,21	2
	p_vO_2 [kPa]	3,3-4,7 (Elmer 1999)	III	4,86	0,66	6	4,22	0,64	4	4,66	0,15	4
			IV	4,34	0,54	3	3,98	1,06	2	5,07	0,10	2
Säuren-Basen-Status	$HCO_3^-{}_c$ [mmol/l]	22-30 (Berchtold *et al.* 2000)	III	**28,15**$^{\$\#}$	1,38	6	30,39	2,03	4	30,25	1,05	4
			IV	**30,43**$^{\$}$	0,34	3	32,53	1,59	2	29,63	0,74	2
	SBCc [mmol/l]		III	**26,66**$^{\#}$	1,13	6	28,38	1,57	4	28,16	0,65	4
			IV	28,22	0,31	3	30,10	1,27	2	28,00	0,85	2
	$tCO_2(P)c$ [Vol%]		III	**66,40**$^{\$\#}$	3,27	6	71,60	4,80	4	71,30	2,65	4
			IV	**71,73**$^{\$}$	0,92	3	76,48	3,64	2	69,70	1,70	2
	ABEc [mmol/l]		III	**3,22**$^{\#}$	1,29	6	5,26	1,80	4	4,98	0,73	4
			IV	5,18	0,14	3	7,28	1,67	2	4,75	0,92	2
	SBEc [mmol/l]		III	**3,53**$^{\$\#}$	1,30	6	5,68	1,89	4	5,45	0,82	4
			IV	**5,68**$^{\$}$	0,12	3	7,85	1,63	2	5,13	0,95	2
	$tCO_2(B)c$ [Vol%]		III	**59,91**$^{\$\#}$	3,51	6	64,64	4,64	4	64,09	2,72	4
			IV	**64,17**$^{\$}$	1,63	3	68,20	4,45	2	61,60	0,64	2
Metabolite	cGlukose [mmol/l]	4,4 - 6,9 (Kraft und Dürr 1999)	III	4,29	0,25	6	4,53	0,35	4	4,59	0,70	4
			IV	4,48	0,63	3	4,55	0,85	2	4,88	0,32	2
	cLaktat [mmol/l]	1-2,2 (Berchtold *et al.* 2000)	III	0,52	0,16	6	0,60	0,14	4	0,60	0,14	4
			IV	0,47	0,06	3	0,63	0,04	2	0,65	0,07	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 36: Die Blutparameter der Oximetrie, der Elektrolyte, des Blutbildes und der Akute-Phase-Proteine vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*) bei den Gruppen III und IV

Gruppierte Parameter	**Parameter**	**Referenzbereich**	**Gr.**	**Zeitpunkt 0=-1h *a.i.***			**Zeitpunkt 1=+1h *p.i.***			**Zeitpunkt 2=+6h *p.i.***		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Oximetrie	tHbc [mmol/l]	5,6 - 8,7 (Berry 2005)	III	5,58	0,64	12	**5,37**$^{\#}$	0,59	12	5,62	0,67	12
			IV	5,61	0,93	6	5,53	0,88	6	5,81	0,82	6
	O_2Hbc [%]		III	51,55	10,94	12	54,20	7,36	12	48,91	6,88	12
			IV	48,70	6,50	6	52,64	1,87	6	46,63	7,86	6
	COHbc [%]		III	3,35	0,21	12	3,42	0,26	12	3,34	0,24	12
			IV	3,38	0,30	6	3,43	0,33	6	3,35	0,27	6
	MetHbc [%]		III	1,64	0,17	12	1,61	0,19	12	1,66	0,15	12
			IV	1,69	0,12	6	**1,58**$^{\#}$	0,19	6	1,63	0,13	6
	RHbc [%]		III	43,46	10,81	12	40,77	7,20	12	46,09	6,89	12
			IV	46,23	6,14	6	42,36	1,64	6	48,39	7,96	6
Elektrolyte	cNatrium [mmol/l]	134-147 (Berry 2005)	III	**136,54**$^{\$}$	0,92	12	**137,42***	0,76	12	**137,46***	1,05	12
			IV	**137,67**$^{\$}$	0,98	6	137,83	0,82	6	138,33	0,88	6
	cKalium [mmol/l]	3,85-4,80 (Berry 2005)	III	4,35	0,22	12	**4,10**$^{\#}$	0,35	12	4,40	0,22	12
			IV	4,33	0,16	6	**4,05**$^{\#}$	0,15	6	4,38	0,22	6
	cKalzium [mmol/l]	ca. 1,15-1,4 (Kraft und Dürr 1999)	III	1,36	0,03	12	1,36	0,03	12	1,37	0,04	12
			IV	1,35	0,02	6	1,36	0,02	6	1,37	0,04	6
	cChlorid [mmol/l]	90-101 (Berry 2005)	III	100,46	1,48	12	**98,38**$^{\#}$	1,15	12	99,71	2,18	12
			IV	100,00	1,41	6	**98,58**$^{\#}$	0,74	6	100,33	0,68	6
Blutbild	Hct [l/l]	0,25-0,34 (Berry 2005)	III	0,28	0,03	12	**0,27**$^{\#}$	0,03	12	0,28	0,03	12
			IV	0,28	0,04	6	0,28	0,04	6	0,29	0,04	6
	WBC [G/l]	4-12 (Kraft und Dürr 1999)	III	9,01	1,88	12	9,05	2,03	12	**8,80**$^{\$}$	1,57	12
			IV	10,42	2,49	6	10,71	2,61	6	**10,98**$^{\$}$	1,75	6
Akute-Phase-Proteine	cCRP [µg/ml]		III	50,26	28,14	12	Nicht analysiert			49,04	36,87	12
			IV	66,98	39,86	6				48,93	22,18	6
	cLaktoferrin [µg/ml]		III	0,28	0,07	12				0,24	0,05	12
			IV	0,31	0,07	6				0,30	0,10	6

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 36

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 3=+1Tag *p.i.*			Zeitpunkt 4=+2 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 5=+3 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Oximetrie	tHbc [mmol/l]	5,6 - 8,7 (Berry 2005)	III	5,48	0,68	12	5,50	0,60	12	5,47	0,65	12
			IV	5,53	0,93	6	5,58	0,87	6	5,50	0,78	6
	O_2Hbc [%]		III	47,68	5,96	12	50,29	7,98	12	54,02	7,72	12
			IV	51,10	9,59	6	43,91	12,76	6	47,07	10,54	6
	COHbc [%]		III	**3,25**$^{\#}$	0,22	12	3,32	0,24	12	3,37	0,20	12
			IV	3,28	0,32	6	3,34	0,36	6	3,44	0,27	6
	MetHbc [%]		III	1,62	0,15	12	**1,53**$^{\#}$	0,12	12	**1,52**$^{\#}$	0,15	12
			IV	1,70	0,11	6	**1,58**$^{\#}$	0,08	6	1,61	0,16	6
	RHbc [%]		III	47,45	5,95	12	44,86	7,99	12	41,10	7,50	12
			IV	43,92	9,43	6	51,17	12,82	6	47,88	10,32	6
Elektrolyte	cNatrium [mmol/l]	134-147 (Berry 2005)	III	**137,25***	0,84	12	137,09	0,97	12	136,83	1,25	12
			IV	137,92	0,66	6	138,00	1,05	6	137,83	0,98	6
	cKalium [mmol/l]	3,85-4,80 (Berry 2005)	III	4,43	0,37	12	4,39	0,26	12	4,28	0,17	12
			IV	4,28	0,26	6	4,26	0,26	6	4,32	0,16	6
	cKalzium [mmol/l]	ca. 1,15-1,4 (Kraft und Dürr 1999)	III	**1,39***	0,04	12	**1,40***	0,04	12	**1,39***	0,05	12
			IV	1,37	0,01	6	1,38	0,02	6	1,38	0,02	6
	cChlorid [mmol/l]	90-101 (Berry 2005)	III	100,96	1,29	12	100,83	1,05	12	100,92	1,61	12
			IV	100,67	1,25	6	100,17	1,37	6	100,92	1,24	6
Blutbild	Hct [l/l]	0,25-0,34 (Berry 2005)	III	0,27	0,03	12	0,27	0,03	12	0,27	0,03	12
			IV	0,28	0,04	6	0,28	0,04	6	0,27	0,04	6
	WBC [G/l]	4-12 (Kraft und Dürr 1999)	III	8,88	1,79	12	8,42	1,82	12	**8,52**$^{\$}$	1,80	12
			IV	9,78	2,53	6	10,08	1,42	6	**11,02**$^{\$}$	1,76	6
Akute-Phase-Proteine	cCRP [µg/ml]		III	55,43	48,76	12	47,30	36,45	12	49,93	37,20	12
			IV	60,80	30,07	6	53,40	26,53	6	64,47	36,67	6
	cLaktoferrin [µg/ml]		III	0,28	0,07	12	0,28	0,07	12	**0,28**$^{\$}$	0,07	12
			IV	0,31	0,09	6	0,31	0,05	6	**0,36**$^{\$}$	0,04	6

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 36

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 6=+5 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 7=+7 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 8=+10 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Oximetrie	tHbc [mmol/l]	5,6 - 8,7 (Berry 2005)	III	5,66	0,65	10	5,52	0,60	10	5,58	0,73	8
			IV	5,38	0,93	5	5,64	0,95	5	6,04	0,88	4
	O_2Hbc [%]		III	51,74	8,03	10	47,75	8,84	10	51,41	8,00	8
			IV	46,15	9,31	5	48,06	3,77	5	48,25	5,17	4
	COHbc [%]		III	3,32	0,22	10	3,36	0,19	10	3,34	0,26	8
			IV	3,41	0,32	5	3,35	0,32	5	3,19	0,31	4
	MetHbc [%]		III	1,59	0,09	10	1,59	0,15	10	1,61	0,13	8
			IV	1,65	0,14	5	1,61	0,11	5	**1,54**$^{\#}$	0,03	4
	RHbc [%]		III	43,36	7,87	10	47,30	8,83	10	43,65	7,78	8
			IV	48,79	8,96	5	46,98	4,00	5	47,03	5,13	4
Elektrolyte	cNatrium [mmol/l]	134-147 (Berry 2005)	III	**137,20***	0,82	10	**137,40***	1,05	10	137,06	1,27	8
			IV	137,70	0,84	5	138,40	1,39	5	137,38	0,75	4
	cKalium [mmol/l]	3,85-4,80 (Berry 2005)	III	4,46	0,35	10	4,32	0,20	10	4,20	0,29	8
			IV	4,31	0,25	5	4,34	0,27	5	4,23	0,06	4
	cKalzium [mmol/l]	ca. 1,15-1,4 (Kraft und Dürr 1999)	III	**1,42**$^{\$*}$	0,05	10	**1,40***	0,05	10	1,39	0,05	8
			IV	**1,37**$^{\$}$	0,01	5	1,38	0,03	5	1,39	0,01	4
	cChlorid [mmol/l]	90-101 (Berry 2005)	III	100,25	1,77	10	100,15	1,47	10	**98,88**$^{\#}$	1,06	8
			IV	99,50	0,87	5	99,00	1,73	5	98,63	0,75	4
Blutbild	Hct [l/l]	0,25-0,34 (Berry 2005)	III	0,28	0,03	10	0,28	0,03	10	0,28	0,04	8
			IV	0,27	0,05	5	0,28	0,05	5	0,30	0,04	4
	WBC [G/l]	4-12 (Kraft und Dürr 1999)	III	9,75	3,02	10	8,99	1,78	10	8,94	1,84	8
			IV	10,83	2,46	5	10,14	1,49	5	11,29	2,05	4
Akute-Phase-Proteine	cCRP [µg/ml]		III	53,09	40,54	10	43,57	28,78	10	35,78	19,56	8
			IV	68,60	34,48	5	73,38	25,03	5	64,78	37,42	4
	cLaktoferrin [µg/ml]		III	0,29	0,13	10	0,26	0,05	10	0,23	0,06	8
			IV	0,30	0,04	5	0,29	0,05	5	0,33	0,12	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Fortsetzung Tab. 36

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich	Gr.	Zeitpunkt 9=+14 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 10=+17 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 11=+21 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Oximetrie	tHbc [mmol/l]	5,6 - 8,7 (Berry 2005)	III	**5,70***	0,76	6	**5,75***	0,94	4	**5,93***	0,77	4
			IV	**6,23***	0,68	3	6,38	0,74	2	6,63	0,60	2
	O_2Hbc [%]		III	53,91	8,19	6	45,26	9,97	4	51,70	4,11	4
			IV	45,68	8,59	3	42,13	21,04	2	59,35	3,32	2
	COHbc [%]		III	**3,27#**	0,24	6	**3,20#**	0,34	4	**3,11#**	0,27	4
			IV	**3,18#**	0,23	3	3,18	0,25	2	3,10	0,21	2
	MetHbc [%]		III	1,68	0,14	6	1,57	0,13	4	1,63	0,09	4
			IV	1,62	0,03	3	1,57	0,03	2	1,53	0,11	2
	RHbc [%]		III	41,14	8,08	6	49,90	9,87	4	43,56	3,91	4
			IV	49,52	8,66	3	53,20	20,79	2	36,03	3,01	2
Elektrolyte	cNatrium [mmol/l]	134-147 (Berry 2005)	III	**137,33***	0,61	6	**137,50***	0,71	4	**137,88***	0,63	4
			IV	138,00	1,00	3	138,50	0,71	2	138,25	1,06	2
	cKalium [mmol/l]	3,85-4,80 (Berry 2005)	III	4,21	0,26	6	4,61	0,43	4	4,41	0,10	4
			IV	4,28	0,13	3	4,85	0,92	2	4,45	0,07	2
	cKalzium [mmol/l]	ca. 1,15-1,4 (Kraft und Dürr 1999)	III	**1,41***	0,04	6	**1,41***	0,04	4	**1,41***	0,03	4
			IV	1,37	0,01	3	1,38	0,01	2	1,42	0,01	2
	cChlorid [mmol/l]	90-101 (Berry 2005)	III	100,67	1,91	6	99,50	2,55	4	100,38	1,25	4
			IV	99,33	0,58	3	98,25	1,06	2	100,50	1,41	2
Blutbild	Hct [l/l]	0,25-0,34 (Berry 2005)	III	**0,29***	0,04	6	**0,29***	0,05	4	**0,30***	0,04	4
			IV	**0,31***	0,03	3	0,32	0,04	2	0,33	0,03	2
	WBC [G/l]	4-12 (Kraft und Dürr 1999)	III	8,14	1,89	6	10,31	4,27	4	9,40	1,36	4
			IV	10,78	3,13	3	12,43	3,92	2	14,43	0,46	2
Akute-Phase-Proteine	cCRP [µg/ml]		III	**19,87$#**	6,21	6	Nicht analysiert					
			IV	**66,23$**	21,66	3						
	cLaktoferrin [µg/ml]		III	**0,22$#**	0,07	6						
			IV	**0,36$**	0,08	3						

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; $ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); # = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$)

Tab. 37: Die mittels Durchflusszytometrie gemessenen Leukozyten aus venösem Blut vom Zeitpunkt 0 (-1 h *a.i.*) bis zum Zeitpunkt 11 (21 Tage *p.i.*) bei den Gruppen III und IV

Gruppierte Parameter	**Parameter**	**Referenzbereich (Kraft und Dürr 1999)**	**Gr.**	**Zeitpunkt 0=-1h *a.i.***			**Zeitpunkt 1=+1h *p.i.***			**Zeitpunkt 2=+6h *p.i.***		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Durchfluss-zytometrie	Leukozyten G/l	4 - 12	III	6,00	1,75	12	5,44	2,29	12	5,44	2,22	12
			IV	6,58	1,59	6	5,58	2,88	6	6,83	2,89	6
	Granulozyten G/l [%]	1 - 3,5 [25 - 45]	III	1,99 [33]	0,52	12	1,58 [28]	0,52	12	**1,19**$^{\#}$ [22]	0,65	12
			IV	2,23 [34]	0,51	6	**1,57**$^{\#}$[28]	0,39	6	**1,58**$^{\#}$ [23]	0,50	6
	Monozyten G/l [%]	0 - 0,33 [2 - 6]	III	**1,13**$^{\$}$[19]	0,19	12	0,96 [18]	0,20	12	**0,72**$^{\#}$ [13]	0,22	12
			IV	**0,96**$^{\$}$[15]	0,18	6	0,86 [15]	0,19	6	**0,78**$^{\#}$ [12]	0,27	6
	Lymphozyten G/l [%]	2,5 - 5,5 [45 - 65]	III	2,88 [48]	0,54	12	2,90 [54]	0,55	12	**3,53*** [65]	0,80	12
			IV	3,37 [51]	0,58	6	3,15 [57]	0,37	6	**4,47*** [65]	0,65	6

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *a.i.= ante infectionem*; *p.i. = post infectionem*; [ ] = anteilige Prozentangabe an den Gesamtleukozyten (auf ganze Zahlen gerundet); $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$);

Fortsetzung Tab. 37

Gruppierte Parameter	**Parameter**	**Referenzbereich (Kraft und Dürr 1999)**	**Gr.**	**Zeitpunkt 3=+1Tag *p.i.***			**Zeitpunkt 4=+2 Tage *p.i.***			**Zeitpunkt 5=+3 Tage *p.i.***		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Durchfluss-zytometrie	Leukozyten G/l	4 - 12	III	**5,27**$^{\$}$	1,16	12	5,90	3,22	12	4,94	1,31	12
			IV	**7,00**$^{\$}$	1,70	6	6,92	3,36	6	6,42	1,99	6
	Granulozyten G/l [%]	1 - 3,5 [25 - 45]	III	**1,39**$^{\#}$[26]	0,44	12	**1,11**$^{\#}$[19]	0,45	12	**1,20**$^{\#}$[25]	0,48	12
			IV	2,09 [30]	0,72	6	**1,58**$^{\#}$[23]	0,45	6	**1,67**$^{\#}$[26]	0,57	6
	Monozyten G/l [%]	0 - 0,33 [2 - 6]	III	0,94 [18]	0,17	12	1,03 [18]	0,22	12	0,85 [17]	0,18	12
			IV	1,05 [15]	0,21	6	1,10 [16]	0,21	6	1,00 [16]	0,23	6
	Lymphozyten G/l [%]	2,5 - 5,5 [45 - 65]	III	2,94 [56]	0,51	12	**3,76***[63]	0,54	12	2,89 [58]	0,56	12
			IV	3,86 [55]	0,62	6	**4,24***[61]	0,44	6	3,75 [58]	0,65	6

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i. = post infectionem*; [ ] = anteilige Prozentangabe an den Gesamtleukozyten (auf ganze Zahlen gerundet); $^{\$}$ = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu einem Zeitpunkt ($p \leq 0,05$; t - Test); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$); $^{\#}$ = signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = -1 h *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$);

Fortsetzung Tab. 37

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich (Kraft und Dürr 1999)	Gr.	Zeitpunkt 6=+5 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 7=+7 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 8=+10 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Durchfluss-zytometrie	Leukozyten G/l	4 - 12	III	Nicht analysiert			**7,95***	5,54	10	**8,13***	3,70	8
			IV				7,50	1,22	5	6,75	2,25	4
	Granulozyten G/l [%]	1 - 3,5 [25 - 45]	III				2,30 [29]	0,68	10	2,20 [27]	0,44	8
			IV				1,78 [24]	0,70	5	1,97 [29]	0,48	4
	Monozyten G/l [%]	0 - 0,33 [2 - 6]	III				1,29 [16]	0,17	10	1,37 [17]	0,18	8
			IV				1,13 [15]	0,22	5	0,99 [15]	0,28	4
	Lymphozyten G/l [%]	2,5 - 5,5 [45 - 65]	III				**4,36***[52]	0,66	10	**4,56***[56]	0,50	8
			IV				**4,59***[53]	0,85	5	3,79 [56]	0,70	4

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; [ ] = anteilige Prozentangabe an den Gesamtleukozyten (auf ganze Zahlen gerundet); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$);

Fortsetzung Tab. 37

Gruppierte Parameter	Parameter	Referenzbereich (Kraft und Dürr 1999)	Gr.	Zeitpunkt 9=+14 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 10=+17 Tage *p.i.*			Zeitpunkt 11=+21 Tage *p.i.*		
				Mean	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**	**Mean**	**SD**	**n**
Durchfluss-zytometrie	Leukozyten G/l	4 - 12	III	6,08	1,39	6	6,56	2,13	4	5,94	1,25	4
			IV	8,92	5,63	3	6,13	0,88	2	8,13	2,65	2
	Granulozyten G/l [%]	1 - 3,5 [25 - 45]	III	1,98 [33]	0,45	6	2,19 [33]	0,19	4	1,68 [28]	0,36	4
			IV	2,84 [32]	0,48	3	1,69 [28]	0,20	2	2,32 [28]	0,27	2
	Monozyten G/l [%]	0 - 0,33 [2 - 6]	III	0,97 [16]	0,16	6	1,00 [15]	0,10	4	0,93 [16]	0,13	4
			IV	1,39 [15]	0,50	3	0,97 [16]	0,29	2	1,32 [16]	0,10	2
	Lymphozyten G/l [%]	2,5 - 5,5 [45 - 65]	III	**3,13***[51]	0,47	6	**3,37***[52]	0,18	4	**3,33***[56]	0,33	4
			IV	**4,69***[53]	0,95	3	3,47 [56]	0,49	2	4,49 [56]	0,36	2

Gruppe III = Versuchstiere (Infektionsstamm: *M. bovis* Bx89/97); Gruppe IV = Kontrolltiere; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobenumfang; *p.i.* = *post infectionem*; [ ] = anteilige Prozentangabe an den Gesamtleukozyten (auf ganze Zahlen gerundet); * = signifikanter Anstieg innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert Zeitpunkt 0 = *a.i.* (Multifaktorielle ANOVA, LSD, $p \leq 0,05$);

Tab. 38: Direkter Erregernachweis von *Mycoplasma*, *Pasteurella* und *Chlamydia* spp. aus Nasentupfern, Gewebeproben und BALF von den Gruppen III und IV am Tag der Sektion

Gruppe	Tier-Nr.	Sektionstag [d *p.i.*]	*Pasteurella* spp. [Nasentupfer]	*Pasteurella* spp. [SL rechts]	*Pasteurella* spp. [SL links]	*Pasteurella* spp. [Lungen-Lnn.]	*Pasteurella* spp. [Tonsillen]	*Pasteurella* spp. [distaleTrachea]	*Chlamydia* spp.
III	0929	+3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0916	+3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0924	+7	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0923	+7	negativ	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ
III	0928	+10	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0922	+10	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0931	+14	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0935	+14	negativ	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ
III	0930	+21	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0927	+21	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0919	+35	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
III	0926	+35	negativ	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ
IV	0920	+3	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
IV	0932	+7	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
IV	0933	+10	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
IV	0925	+14	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
IV	0917	+21	negativ	negativ	negativ	negativ	*P. multocida*	negativ	negativ
IV	0921	+35	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

M. = *Mycoplasma*; spp. = subspezies; *P.multocida* = *Pasteurella multocida*; Lnn. = Lymphknoten; SL = Spitzenlappen

Fortsetzung Tab. 38

Mycoplasma-spp. [verändertes Gewebe]	*Mycoplasma* spp. [proximale Trachea]	*Mycoplasma* spp. [Tonsillen]	*Mycoplasma* spp. [Lungen-Lnn. rechts]	*Mycoplasma* spp. [SL kranial links]	*Mycoplasma* spp. [Basislappen links]	*Mycoplasma* spp. [SL kranial rechts]	*Mycoplasma* spp. [Basislappen rechts]	BALF-Sediment	Rangzahl[#] *Myco-plasma* spp.	Ergebnis der patholo-gischen Histologie[+]
negativ	negativ	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	2	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	10	positiv
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	12	positiv
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	6	positiv
negativ	*M. bovis*	*M. bovirhinis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	13	negativ
negativ	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	10	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	4	positiv
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	6	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	6	negativ
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	6	positiv
negativ	*M. bovis*	*M. bovis*	*M. bovis*	negativ	negativ	*M. bovis*	negativ	*M. bovis*	10	negativ
negativ	negativ	*M. bovis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	2	negativ
negativ	negativ	*M. bovirhinis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	1	negativ
negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	0	negativ
negativ	negativ	*M. bovirhinis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	1	negativ
negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	0	negativ
negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	0	positiv
negativ	negativ	*M. bovirhinis*	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	1	negativ

M. = *Mycoplasma*; spp. = subspezies; [#] Rangzahl: *M. bovis* = 2, andere *Mycoplasma* spp. = 1; Lnn. = Lymphknoten; SL = Spitzenlappen; BALF = Bronchoalveoläre Lungenlavage-Flüssigkeit; [+] = Befund: vereinzelt milde eitrige broncho-interstitielle Pneumonie

Tab. 39: Zeitliche Erregerexposition bei den Gruppen II und III aufgrund unterschiedlicher Aerosolvolumina bei gleichem Erregerstamm

Tiernummer	Gruppe	Erregerstamm	Aerosolvolumen in Litern	V_{min} in Liter/min*	Erregerexposition in min
647	II	*M. bovis* Bx 89/97	200	25,61	7,8
648				30,39	6,6
649				20,60	9,7
654				25,74	7,8
655				23,29	8,6
656				24,57	8,1
916	III	*M. bovis* Bx 89/97	300	19,10	15,7
919				17,64	17,0
922				25,70	11,7
923				21,15	14,2
924				12,83	23,4
926				15,85	18,9
927				18,95	15,8
928				22,02	13,6
929				20,61	14,6
930				21,12	14,2
931				26,02	11,5
935				22,01	13,6

V_{min} = Atemminutenvolumen; W-Test = Mann und Whitney - Test; *M. bovis* = *Mycoplasma bovis*; * = Mittelwert aus den drei Messwerten -13, -7 und -3 Tage *ante infectionem*;

Tab. 40: Vergleich der zeitlichen Erregerexposition bei den Gruppen II und III aufgrund unterschiedlicher Aerosolvolumina bei gleichem Erregerstamm

Gruppe	Anzahl	V_{min} in Liter/min*	Median	Varianz	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Range	W-Test p-Wert
II	6	8,1	7,9	1,05	1,02	6,6	9,7	3,1	≤ 0,01
III	12	15,4	14,4	10,7	3,27	11,5	23,4	11,9	

V_{min} = Atemminutenvolumen; * = Mittelwert der Mittelwerte aus den drei Messwerten -13, -7 und -3 Tage *ante infectionem*; W-Test = Mann und Whitney - Test;

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei allen Personen und Institutsmitarbeitern, welche zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere gilt mein Dank Frau Dr. Reinhold, welche mir den Weg aus den nicht ausbleibenden Krisen bei der Anfertigung dieser Arbeit gewiesen hat. Mein weiterer Dank geht an die Mitarbeiter des Tierhauses für die sorgfältige Betreuung der Versuchstiere. Frau Annelie Langenberg sei herzlich gedankt für die praktische Einweisung an den Lungenfunktionsgeräten und an den Blutanalysegeräten sowie für Ihr offenes Ohr bei den täglichen Dingen des Lebens. Frau Dr. Berndt sei gedankt für die Bereitstellung der Daten der Durchflusszytometrie. An dieser Stelle sei Frau Prof. Liebler-Tenorio für Ihre Unterstützung bei der Befundung und Interpretation der histologischen Ergebnisse gedankt. Ich bedanke mich ganz besonders bei meinen Eltern, welche mir durch finanzielle und persönliche Zuwendung erst diese Arbeit ermöglichten. Innigster und herzlichster Dank an meine Heike, welche wunderbarerweise meinen Lebensweg in Jena kreuzte und seitdem gemeinsam beschritt, für Ihre unendliche Geduld und Rücksichtnahme bei der Vollendung der Arbeit.

Selbständigkeitserklärung

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

Angermünde, den 25.11.2009

Thomas Reichel