

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik  
Professur für Innere Krankheiten der Pferde  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

und

Aus dem Lung Function Laboratory  
Tufts University, School of Veterinary Medicine  
North Grafton, MA 01536, USA

**Das „flow-metrische System“  
eine nicht-invasive Lungenfunktionsmessmethode  
beim Pferd**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von  
**Heike Kühn**

Gießen 2004



Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik  
Professur für Innere Krankheiten der Pferde  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuer: Prof. Dr. H.H.L. Sasse

und

Aus dem Lung Function Laboratory  
Tufts University, School of Veterinary Medicine  
North Grafton, MA 01536, USA  
Betreuer: Prof. Dr. A. M. Hoffman, DVM, DVSc

**Das „flow-metrische System“  
eine nicht-invasive Lungenfunktionsmessmethode  
beim Pferd**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von  
**Heike Kühn**  
Tierärztin aus Ladenburg

Gießen 2004

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

---

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.H.L Sasse
2. Berichterstatter: Prof. Dr. A.M. Hoffman

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2004

Gewidmet meinen  
Eltern

## a. Abkürzungen

ABD	Abdomen
AWHR	Atemwegshyperreagibilität
<i>B</i>	Basislinie = Ruhemessung
<i>BS</i>	Arithmetischer Mittelwert der Ruhemessungen ( <i>B</i> ) und der Initialmessung ( <i>S</i> )
$C_{dyn}$	Dynamische Compliance
COB	chronisch obstruktive Bronchitis
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<i>f</i>	Atemfrequenz
$G_{aw}$	Atemwegsconductance
H2	2 mg Histamin / ml 0.9 % NaCl
H4	4 mg Histamin / ml 0.9 % NaCl
H8	8 mg Histamin / ml 0.9 % NaCl
H16	16 mg Histamin / ml 0.9 % NaCl
H32	32 mg Histamin / ml 0.9 % NaCl
HL	Hemiplegia Laryngis
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Muc	Mucus (Schleim in der Trachea)
NaCl	Natrium Chlorid (Kochsalz)
P	Druck
<i>p</i>	Signifikanz
$P_{ao}$	Druck gemessen an der Atemwegsöffnung
$P_{alv}$	Alveolärer Druck
PK	Provokationskonzentrationswert
PK <sub>20</sub>	PK <sub>FEV120</sub> (siehe unten)
PK <sub>FEV120</sub>	Histaminkonzentration, die eine 20%ige Abnahme des Einsekundenvolumens bedingt
PK <sub>SFEmax35BS</sub>	Histaminkonzentration, die eine 35%ige Zunahme in SFEmax <sub>BS</sub> bedingt

$PK_{SFEmax50BS}$	Histaminkonzentration, die eine 50%ige Zunahme in $SFEmaxBS$ bedingt
$PK_{SFEmax35S}$	Histaminkonzentration, die eine 35%ige Zunahme in $SFEmaxS$ bedingt
$PK_{SFEmax50S}$	Histaminkonzentration, die eine 50%ige Zunahme in $SFEmaxS$ bedingt
PLH	Pharyngeale Lymphoide Hyperplasie
PN	Pneumotachographie
RAO	Recurrent Airway Obstruction
$R_{aw}$	Atemwegswiderstand
RC	Rib Cage (engl. für Brustkorb)
r	Korrelation
R	Strömungswiderstand
RIP	Respiratorische Induktive Plethysmographie
s	Standardabweichung
SUM	Summensignal (Thorax + Abdomen) der Respiratorischen Induktiven Plethysmographie
S	Saline (engl. für 0.9%ige Kochsalzlösung)
SFE	Parameter, der die Differenz zwischen dem differenzierten Summen (RIP) - und dem nasalen <i>Flow</i> signal (Pneumotachographen) in der <i>Ex</i> piration beschreibt
SFEmax	Maximale Differenz zwischen dem Summen- und dem <i>Flow</i> signal in der Expiration (s.o.)
SFEmaxB	SFEmax Ruhewert (Basislinie)
SFEmaxBS	Arithmetischer Mittelwert aus SFEmaxB und SFEmaxS
SFEmaxS	SFEmax Wert der Initialmessung = SFEmax nach Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung
V	Volumen gemessen in Liter (L)
$V_{RC}$	Volumensignal des thorakalen Respitrace Bands. RC → Rib Cage (Brustkorb)
$V_{ABD}$	Volumensignal des abdominalen Respitrace Bands
$V_{PN}$	Volumensignal erhalten durch Pneumotachographie

$V_{\text{SUM}}$	Volumensignal der Summe der beiden Respitrace Bänder Volumensignale
$\dot{V}$	Atemstromstärke gemessen in Litern pro Sekunde (L/sec)
$\dot{V}_{\text{PN}}$	Atemstromstärke gemessen mit dem Pneumotachographen
$\dot{V}_{\text{SUM}}$	RIP-Summenflowsignal = Atemstromstärke gemessen mit der Respiratorischen Induktiven Plethysmographie
$V_{\text{T}}$	Atemzugvolumen
$\bar{x}$	Arithmetischer Mittelwert
$x_g$	Geometrischer Mittelwert
$\Delta P_{\text{plmax}}$	Maximale Intrapleuraldruckdifferenz
$\Delta BS$	Differenz der Messungen von $B$ und $S$ ( $S$ minus $B$ )

## b. Begriffserklärung

Da für einige der englischen Begriffe keine adäquate Übersetzung möglich ist, folgt hier eine Erklärung dieser Begriffe. Alle der bis zum jetzigen Zeitpunkt mit dem flow-metrischen System arbeitenden Gruppen haben sich auf eine Vereinheitlichung der Begriffe geeinigt. Diese Begriffe wurden auch für die hier vorgestellte Arbeit verwendet. Dies betrifft im Besonderen die Bezeichnung der flow-metrischen Parameter.

Basislinie	Ruhelungenfunktion vor Vernebelung der physiologischen Kochsalzlösung.
Flow	Flow ist die engl. Bezeichnung für Atemstromstärke.
Initialmessung	Messung der Lungenfunktion nach Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung.

## Portable Respiratory

### Monitor<sup>1</sup>

Der Portable Respiratory Monitor ist ein kleiner, Batterie betriebener, Induktanz-Plethysmograph. Dieser besteht aus einem Oszillator und einem Umwandler zur Erzeugung und Modifizierung der Signale der Respiratorischen Induktiven Plethysmographie.

## Respiratorische Induktive

### Plethysmographie

Hierzu gehören die als Sensoren fungierenden, um den Körper gelegten Respitrace® Bänder<sup>2</sup> und der Portable Respiratory Monitor<sup>1</sup>. Mit der Respiratorischen Induktiven Plethysmographie wird die Atembewegung (der Atemaufwand) des Thorax und des Abdomens erfasst.

### Ruhewert

Entspricht Messungen der Basislinie ( $SFEmaxB$ )

### SFEmax

Dieser flow-metrische Lungenfunktionsparameter beschreibt die maximale Differenz zwischen  $\dot{V}_{SUM}$  (S) und  $\dot{V}_{PN}$  (F) in der Expiration (E).

### Veterinary Interface<sup>5</sup>

Das Veterinary Interface<sup>5</sup> ist ein Gerät zur Umformung und Verstärkung der von dem Differenzialdruckaufnehmer und dem Portable Respiratory Monitor kommenden Signale.

### Respitrace® Bänder<sup>2</sup>

Die Respitrace® Bänder<sup>2</sup> sind zwei elastische, ca. 5 cm breite Kunstfaserstreifen, die um den Körper des Pferdes gelegt werden. In diese Streifen eingelegt ist ein dünnes in Schlangenlinien gelegtes Kabel, das als Induktionsschleife dient.

## RIP-Summenflowsignal

Die Differenzierung des Volumen Signals aus der Summe der beiden einzelnen Volumensignale der Resptrace® Bänder ( $V_{RC}$  und  $V_{ABD}$ ) ergibt das RIP-Summenflowsignal ( $\dot{V}_{SUM}$ ).

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
a. Liste der verwendeten Abkürzungen	i
b. Begriffserklärungen	iii
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>I. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>II. Literatur</b>	<b>3</b>
II.1. Pneumotachographie	3
II.2. Die klassische Lungenfunktionsprüfung beim Pferd (Iso-Volumen-Methode)	4
II.3. Plethysmographie	7
II.3.1. Ganzkörper-Plethysmographie	8
II.3.2. Barometrische Ganzkörper-Plethysmographie	9
II.3.3. Doppelkammer-Plethysmographie	11
II.3.4. Respiratorische Induktive Plethysmographie (RIP)	15
II.3.5. RIP in Kombination mit Pneumotachographie	18
II.4. Das flow-metrische System	19
II.5. Der Bronchoprovokationstest beim Pferd	21
II.5.1. Atemwegshyperreagibilität	22
II.5.2. Interpretation der Histamin Dosis-Wirkungskurve	24
II.6. Die Reproduzierbarkeit von Lungenfunktionsprüfungen	29
II.6.1. Reproduzierbarkeit von Ruhelungenfunktionsparametern	29
II.6.2. Reproduzierbarkeit der Reaktion der Atemwege auf die Bronchoprovokation	30
II.7. Langzeitstudien zur Atemwegsreagibilität	31
II.8. Der Gebrauch von Sedativa für die Lungenfunktionsprüfung beim Pferd	32

<b>III.</b>	<b>Eigene Untersuchungen</b>	33
III.1.	Material und Methoden	33
III.1.1.	Versuchsplan	33
III.1.2.	Versuchspferde	35
III.1.3.	Untersuchungsraum	36
III.1.4.	Umweltbedingungen	37
III.1.5.	Tracheo-Bronchoskopie	40
III.1.6.	Das Messsystem (flow-metrische System)	41
III.1.6.1.	Die Hardware des flow-metrischen Systems	41
III.1.6.2.	Pneumotachographie	42
III.1.6.3.	Respiratorische Induktive Plethysmographie (RIP)	43
III.1.6.4.	Aufbau des flow-metrischen Systems	45
III.1.6.5.	Datenverarbeitung	47
III.1.6.6.	Flow-metrische Parameter	49
III.1.6.7.	Kalibrierung des flow-metrischen Systems	53
III.1.7.	Durchführung der Lungenfunktionsprüfung	54
III.1.8.	Histamin-Bronchoprovokation	55
III.1.9.	Datenanalyse	57
III.1.10.	Erstellen der Histamin Dosis-Wirkungskurve und Berechnung der $PK_{SFEmax}$ Werte	59
III.1.11.	Statistische Methodik	63
<b>III.2.</b>	<b>Ergebnisse</b>	65
III.2.1.	Allgemeine Beobachtungen	65
III.2.2.	Klinische Nebenwirkungen der Lungenfunktionsmessung und der Histamin-Bronchoprovokation	65
III.2.3.	Stichprobengrößen	66
III.2.3.1.	Stichprobengrößen der statistischen Auswertung der endoskopischen Untersuchung	66
III.2.3.2.	Stichprobengrößen der statistischen Auswertung der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung	67

III.2.3.3.	Stichprobengrößen der statistischen Auswertung der Histamin-Bronchoprovokation	67
III.2.4.	Ergebnisse der Tracheo-Bronchoskopie	69
III.2.5.	Einteilung der Ergebnisse der Reagibilitätsmessungen in Kategorien	71
III.2.6.	Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung	72
III.2.6.1.	Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung	72
III.2.6.2.	Veränderung in SFEmax als Folge der Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung (Initialmessung)	74
III.2.6.3.	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung (SFEmaxB) und der Initialmessung (SFEmaxS)	78
III.2.6.4.	Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation	79
III.2.6.5.	Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Indizes der Atemwegsreagibilität	84
III.2.6.6.	Reproduzierbarkeit der Reaktion der Atemwege auf die Histamin-Bronchoprovokation nach einem Jahr	88
<b>IV.</b>	<b>Diskussion</b>	93
IV.1.	Diskussion der Methoden	93
IV.1.1.	Versuchsplan	93
IV.1.2.	Versuchspferde	94
IV.1.3.	Tracheo-Bronchoskopie	95
IV.1.4.	Das Messsystem (flow-metrische System)	96
IV.1.5.	Lungenfunktionsprüfung	98
IV.1.6.	Histamin-Bronchoprovokation	99
IV.1.7.	Datenanalyse	100
IV.1.8.	Erstellen der Histamin Dosis-Wirkungskurve und Berechnung der $PK_{SFEmax}$ Werte	100

IV.2.	Diskussion der Ergebnisse	101
IV.2.1.	Klinische Nebenwirkungen	101
IV.2.2.	Ergebnisse der Tracheo-Bronchoskopie	102
IV.2.3.	Einteilung der Ergebnisse der Reagibilitätsmessungen in Kategorien	105
IV.2.4.	Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung	106
IV.2.4.1.	Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung	106
IV.2.4.2.	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung (SFEmax $B$ ) und der Initialmessung (SFEmax $S$ )	107
IV.2.4.3.	Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation	108
IV.2.4.4.	Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Indizes der Atemwegsreagibilität innerhalb eines Monats	110
IV.2.4.5.	Reproduzierbarkeit der Reaktion der Atemwege auf die Histamin-Bronchoprovokation nach einem Jahr	111
V.	Zusammenfassung	113
VI.	Summary	115
VII.	Literaturverzeichnis	117

		Anhang Seite
<b>VIII.</b>	<b>Anhang</b>	1
VIII.1.	In der Arbeit angegebenen Fußnoten	1
VIII.2.	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	2
VIII.2.1.	Tabellenverzeichnis	2
VIII.2.2.	Abbildungsverzeichnis	5
VIII.3.	Histamin Dosis-Wirkungskurven	10
VIII.4.	Tabellarischer Anhang der Provokationskonzentrationswerte	21
VIII.5.	Tabellarischer Anhang der Einzelergebnisse der Lungenfunktionsprüfung	25
VIII.6.	Danksagung und Acknowledgement	45

## I. Einleitung

Neben Lahmheiten sind Atemwegserkrankungen ein weitverbreitetes Problem in der Pferdepraxis. So schätzt man bei Pferden, die älter als 8 Jahre sind, den Anteil der an einer chronischen Erkrankung der Atemwege leidenden Tiere auf 60-80 % (Bracher et al. 1991). Während im Laufe der letzten Jahre mit der Entwicklung kleiner tragbarer Ultraschall- und Röntgengeräte enorme Fortschritte in der Verbesserung der Lahmheitsdiagnostik erreicht wurden, können aussagekräftige Lungenfunktionsprüfungen nur in speziell ausgestatteten Pferdekliniken unter erheblichem Aufwand durchgeführt werden.

Auch im Hochleistungsbereich des Pferdesports (z.B. Renn- und Vielseitigkeitssport) sind Atemwegserkrankungen ein weitverbreiteter, leistungslimitierender Faktor (Morris 1991, Viel 1997). Mit dieser Erkenntnis wächst der Bedarf an zuverlässigen und einfachen Untersuchungsmethoden für die Früherkennung und Feststellung des Schweregrades von Atemwegserkrankungen.

Chronisches oder gelegentliches Husten, Atemnot, Nasenausfluss oder lange Beruhigungszeit nach Belastung sind Hinweise in einer Anamnese, die auf eine fortgeschrittene Erkrankung der Atemwege schließen lässt. Lungenfunktionsprüfungen sollen hierbei eine Differenzierung zwischen restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen ermöglichen. Bei Pferden mit einer offensichtlich obstruktiven Erkrankung der tiefen Atemwege dient die Lungenfunktionsprüfung der Bestimmung des Schweregrades der Obstruktion und der Beurteilung der Effektivität angewandter Therapeutika. Wünschenswert ist aber die frühzeitige Diagnose noch subklinischer Erkrankungen. Empfindliche Lungenfunktionstests können hierbei helfen, Atemwegserkrankungen schon im Frühstadium zu erkennen.

Die Entwicklung eines kleinen mobilen Gerätes zur Durchführung von Lungenfunktionsprüfungen im Feld bedeutet einen entscheidenden Fortschritt in der Atemwegsdiagnostik beim Pferd. Neben dem Nutzen in der Pferdepraxis würde auch die Wissenschaft und Forschung von einer solchen Technologie profitieren. So wären beispielsweise pharmazeutische Studien an einer großen Anzahl Pferde möglich, ohne an den Standort einer Klinik gebunden zu sein.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Eignung eines solchen mobilen Gerätes und die Reproduzierbarkeit der damit erhaltenen Daten in einer Feldstudie überprüft. Dieses Gerät (flow-metrisches System) wurde im September 2001 von Prof. A. Hoffman/Tufts University in den USA patentiert (Patent Nr. 06287264, 11.September 2001, weltweite Patentierung wurde eingereicht).

Das flow-metrische System beruht auf der Kombination zweier in der Humanmedizin bereits etablierter Techniken: der Pneumotachographie und der induktiven Plethysmographie. In Kombination mit einem Histamin-Bronchoprovokationstest erlaubt diese ansonsten nicht-invasive Methode Messungen der Atemwegsreagibilität in einer großen Pferdepopulation.

## II. Literatur

### II.1. Pneumotachographie

Bei einem Pneumotachographen handelt es sich um ein Gerät zur Erfassung einer (Atem-) Luftströmung (Ulmer et al. 1991). Ein kleiner mechanischer Widerstand innerhalb eines Rohrs erzeugt bei der laminar durch das Rohr strömenden Luft ein minimales Druckgefälle. Der Druckunterschied zwischen den beiden Seiten des Widerstands kann mithilfe sensibler Druckaufnehmer gemessen werden. Die Druckdifferenz ist dabei der Atemstromstärke direkt proportional. Durch Integration des Atemstroms über die Zeit erhält man das Atemzugvolumen. Die Erfassung des Atemstroms wird als Pneumotachographie, die des Atemzugvolumens als Spirometrie bezeichnet.

Das erste Modell eines Pneumotachographen wurde von Fleisch im Jahre 1929 vorgestellt. Seither wurden zahlreiche Studien an Mensch und Tier durchgeführt, bei denen mithilfe eines Pneumotachographen die Atemstromstärke und das Atemzugvolumen gemessen wurden. Die Pneumotachographie in Kombination mit Intrapleuraldruckmessungen ermöglichte die Kalkulation wichtiger lungenfunktionsdiagnostischer Parameter, wie dem Atemwegswiderstand ( $R_{aw}$ ) und der dynamischen Compliance ( $C_{dyn}$ ) (Mead 1961). In der Humanmedizin ist Pneumotachographie noch immer die am weitesten verbreitete Technik zur Erfassung von Ventilationsparametern und einfachen diagnostischen Indizes obstruktiver Atemwegserkrankungen.

1964 führten Spörri und Leeman die Pneumotachographie auch für den Gebrauch beim Großtier ein. Seither liefert die Pneumotachographie objektive Daten zur Erfassung von Atemwegserkrankungen beim Pferd (Sasse 1971, Sasse 1973, Denac und Pfister 1981, Klein und Deegen 1985, Sasse et al. 1985, Tesarowski et al. 1996). Zur Messung des Atemstroms wird eine dem Pferd luftdicht anliegende Maske verwendet, welche die Atemluft des Pferdes durch den Pneumotachographen leitet.

## II.2. Die klassische Lungenfunktionsprüfung beim Pferd (Iso-Volumen-Methode)

Die klassischen Verfahren zur Beurteilung der Atemmechanik basieren auf der simultanen Aufzeichnung der Atemströmung mittels Pneumotachographie und einer Intrapleuraldruckmessung (Ambdur und Mead 1958, Ulmer et al. 1991). Beim Pferd wurde der Intrapleuraldruck anfänglich via einer Pleurapunktion gemessen (Spörri und Leeman 1964, Sasse 1971). Später wurde anstelle des Intrapleuraldruckes der Ösophagusdruck (Deegen und Müller 1983, Börma et al. 1985, Klein und Deegen 1985), der annähernd gleich dem Intrapleuraldruck ist, gemessen (von Neergard und Wirz 1927, Fry et al. 1955, Petit 1958, Milic-Emili et al. 1964). Zur Messung des Ösophagusdruckes führt man dem Pferd einen Ballonkatheter über die Nase in den Oesophagus ein. Der Ballon wird im thorakalen Teil des Oesophagus platziert (Sasse 1973, Derksen und Robinson 1980). Diese Ösophagusdrucksonde wird an einen Druckumformer angeschlossen. Der Druckumformer wandelt Druckschwankungen in elektrische Signale um, die an eine Registriereinheit weitergeleitet werden. Mithilfe einer Atemmaske und eines Pneumotachographen werden Atemzugvolumen und Atemstrom gemessen und von der Registriereinheit aufgezeichnet.

Nach einer angemessenen Adaptionszeit wird die Messung so lange durchgeführt, bis ein Minimum von acht aufeinander folgenden gleichmäßigen Atemzügen aufgezeichnet werden kann. Das Verhältnis von Änderungen des transpulmonalen Druckes zu Änderungen der Atemstromstärke zwischen Punkten gleichen Volumens (Iso-Volumen-Methode) ergibt den Atemwegswiderstand ( $R_{aw}$ ) (Comroe et al. 1972, Rodarte und Rehder 1986, Reinhold 1997). Der Atemwegswiderstand erlaubt Rückschlüsse darauf, wie stark die Atemwege verengt sind. Die dynamische Compliance ( $C_{dyn}$ ) wird aus dem Verhältnis der Änderung des Atemzugvolumens zur Änderung des intrapleuralen Druckes zwischen den Punkten berechnet, an denen die Atemstromstärke gleich null ist. Eine Atemstromstärke gleich null liegt am Ende der Inspiration und am Ende der Expiration vor (Cherniack et al. 1955, Spörri und Leeman 1964, Spörri und Zerobin 1964, Reinhold 1997). Diese Parameter ermöglichen eine quantitative Beurteilung der Elastizität ( $C_{dyn}$ ) der Lunge und des Widerstands ( $R_{aw}$ ) der nicht elastischen Teile des Atemapparats.

Weiterhin werden mit der klassischen Lungenfunktionsprüfung folgende Parameter ermittelt: maximale Intrapleuraldruckdifferenz ( $\Delta P_{pl,max}$ ) (Obel und Schmitterlöw 1948, Alexander 1959, Gillespie 1966, Sasse 1971, Rawlings 1975, Derksen 1980), "work of breathing" (W), maximaler expiratorischer Flow und Flow-Volumen bzw. Druck-Volumen Schleifen (Petsche et al. 1994).

Die Iso-Volumen-Methode ist die beim Pferd am häufigsten angewandte Lungenfunktionsprüfung (Spörri und Leeman 1964, Spörri und Zerobin 1964, Purchase 1965 und 1966, Spörri und Denac 1967, Sasse 1971 und 1973, Sasse et al. 1985, Willoughby und McDonell 1979, Derksen und Robinson 1985, Deegen 1981, Stadler und Derksen et al. 1986, Dixon et al. 1995, Mazan et al. 1999).

In der Vergangenheit hat man sich bei der Bestimmung von  $C_{dyn}$  und  $R_{aw}$  mittels klassischer Lungenfunktionsprüfung auf Pferde konzentriert, die mit bereits klinisch erkennbaren Symptomen einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung vorgestellt wurden. Dabei erfüllt die Lungenfunktionsprüfung weniger die Aufgabe, eine Atemwegserkrankung festzustellen, als vielmehr den Schweregrad einer bereits diagnostizierten Erkrankung zu bestimmen. Obwohl  $R_{aw}$  und  $C_{dyn}$  eine breite Anwendung in der Beurteilung der Lungenfunktion beim Pferd finden, sind sie relativ insensitive Parameter in der Erkennung gering- bis mittelgradiger obstruktiver Atemwegserkrankungen. Diese beiden Parameter liegen oft erst dann außerhalb der Referenzbereiche, wenn die Atemwegserkrankung bereits klinisch deutlich erkennbar ist (Derksen et al. 1982, Robinson et al. 2000, Couetil et al. 2001). Das trifft in besonderem Maße zu, wenn eine Obstruktion der überwiegend kleinen Atemwege (kleine Bronchien und Bronchiolen) vorliegt. Obwohl die kleinen Atemwege den Großteil der Atemwege bilden, sind sie für nur ca. 20 % der  $R_{aw}$  verantwortlich (Macklem und Mead 1967). Bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen beim Pferd sind jedoch pathologische Veränderungen hauptsächlich in diesem Bereich der Atemwege zu finden. Daher müssen diese Veränderungen bereits erhebliche Ausmaße annehmen, bevor sie einen signifikanten Anstieg in  $R_{aw}$  bewirken. Da  $C_{dyn}$  mehr die elastischen Eigenschaften der Lunge widerspiegelt, könnte man annehmen, dass dieser Parameter ein besserer Indikator für den Zustand der kleinen Atemwege darstellt. Dieser Parameter wird jedoch stark durch Körpergröße, Lungenvolumen und Atemfrequenz beeinflusst (Otis et al. 1956) und ist daher ebenfalls nur bedingt geeignet für die Beurteilung der kleinen Atemwege.

In der Literatur findet man ein breites Spektrum an Referenzbereichen für die Ergebnisse der klassischen Lungenfunktionsprüfung beim Pferd (Gillespie et al. 1966, Sasse 1971, Sasse und Deegen 1984, Petermann und Deegen 1985, Robinson 2000, Deegen und Klein 1987, LaPointe et al. 1993). Die Erstellung eines eigenen Referenzbereichs für jede lungenfunktionsdiagnostische Einrichtung ist daher essenziell.

Ein entscheidender Nachteil der klassischen Lungenfunktion ist die Notwendigkeit der Verwendung einer Oesophagussonde. Auch wenn der Einsatz einer Oesophagussonde nicht schmerzhaft ist, wird sie nicht von allen Pferden toleriert. Artefakte durch Schluckvorgänge führen dazu, dass viele Atemzüge nicht ausgewertet werden können. Das hat zur Folge, dass zur Berechnung eines repräsentativen Mittelwertes eine hohe Anzahl an Atemzügen aufgezeichnet und ausgewertet werden muss. Der damit verbundene, große technische, personelle und zeitliche Aufwand dieser Methode führt dazu, dass trotz zunehmendem Interesse an der Atemwegsdiagnostik Lungenfunktionsprüfungen überwiegend in der Forschung und in großen, entsprechend gut ausgerüsteten Kliniken durchgeführt werden (Reinhold 1997).

### II.3. Plethysmographie

Die Plethysmographie ist ein Verfahren zur Aufzeichnung von Volumenänderungen. Die Wortteile „plethys“ und „graphie“ leiten sich beide aus dem Griechischen ab. „Plethys“ kann mit Fülle oder Menge und „graphie“ mit Aufzeichnungsverfahren übersetzt werden. Der Begriff Plethysmographie hat seinen Ursprung in der Durchblutungsmessung der Extremitäten. Dabei wurde der venöse Abfluss des Blutes aus der zu untersuchenden Extremität unterbunden und die dadurch verursachte Volumenzunahme gemessen. Zur Messung der Volumenzunahme wird die Extremität von einem Behälter umschlossen (Partsch 1990, Ulmer et al. 1991, Struckmann 1994, Schmidt und Thews 1995, Araki et al. 1996). Dieser Behälter muss luftdicht abgeschlossen und möglichst starr sein. Die Volumenzunahme der Extremität bewirkt unter diesen Bedingungen eine Druckänderung, die proportional zur Blutvolumenzunahme ist. Druckänderungen in einem luftdichten Gefäß können unter Anwendung des physikalischen Boyle-Mariotte Gesetzes in Volumenänderungen umgerechnet werden:

$$P \times V = \text{konstant} = \frac{2}{3} \times N \times \overline{W}_k$$

Boyle-Mariotte-Gesetz:

Bei einer abgeschlossenen Gasmenge ist bei konstanter Temperatur das Produkt aus dem Volumen (V) und den auf die Gefäßwand ausgeübten Druck (P) konstant.

Die Konstante beträgt  $\frac{2}{3}$  des Produktes aus der Gesamtzahl (N) der in der Gasmenge enthaltenen Teilchen und der mittleren kinetischen Translationsenergie der Teilchen ( $\overline{W}_k$ ).

### II.3.1. Ganzkörper-Plethysmographie

Zur Messung des Atemwegswiderstands kann auch die Ganzkörper-Plethysmographie angewendet werden. Bei der Ganzkörper-Plethysmographie befindet sich der zu untersuchende Proband (Mensch oder Tier) in einer starren, luftdicht geschlossenen Kammer (Drourbaughs et al. 1955, Dubois 1956a 1956b). Zur Ermittlung der Atemstromstärke und des Atemzugvolumens atmet der Proband dabei Außenluft durch einen Pneumotachographen. In der Kammer entstehen atmungsbedingte Druckschwankungen. Mithilfe eines Eichverfahrens wird dabei der Druck in den Lungenbläschen (Alveolardruck) ermittelt. Durch gleichzeitige Messung des Atemstroms an der Atemwegsöffnung (Mund/Maul oder Nase) kann unter Anwendung des Ohm-Gesetzes der Atemwegswiderstand ( $R_{aw}$ ) bestimmt werden (DuBois et al. 1956a). Eine zweidimensionale Aufzeichnung der Messwerte mittels eines xy-Schreibers ergibt ein Druck-Volumen-Diagramm (Spörri, H. und Zerobin, K. 1964), die Atemschleife (Abb. 1).

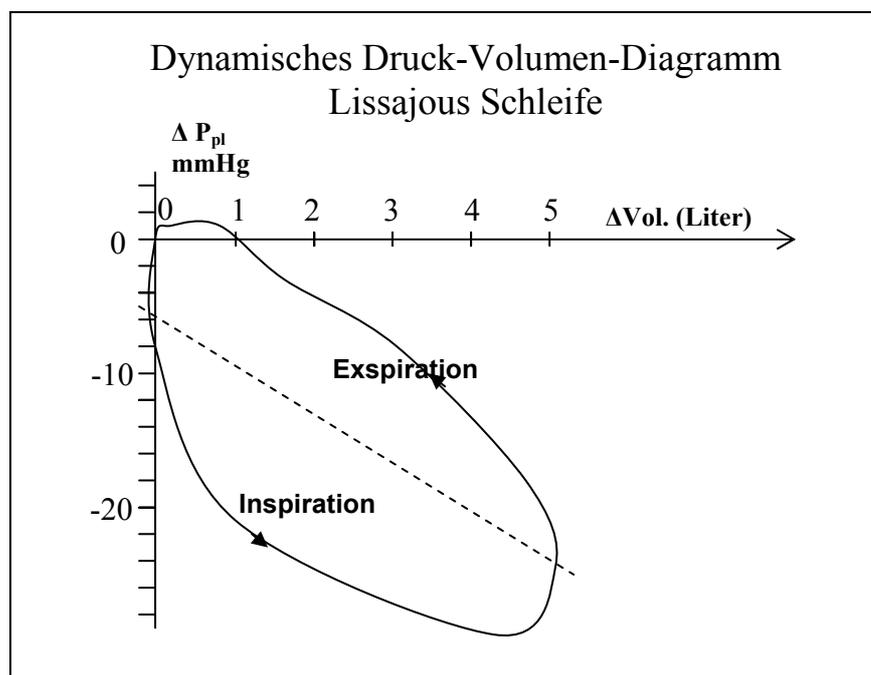


Abb. 1 : Schematische Darstellung eines dynamischen Druck-Volumen-Diagramms (Lissajous Schleife)

Die Ganzkörper-Plethysmographie wird neben der Humanmedizin hauptsächlich für kleinere Labortiere (Ratte, Meerschweinchen, Frettchen, Kaninchen) angewendet (Amdur und Mead 1958, Lucey et al. 1978, Vinegar et al. 1985, Sato et al. 1989). Aber auch bei größeren Tieren wie Hunden (Gillespie und Hyatt 1974), Schafen (Ahmed et al. 1980, Abraham et al. 1983) und Kälbern (Slocombe et al. 1982) wurde diese Technik beschrieben.

### II.3.2. Barometrische Ganzkörper-Plethysmographie

In einer anderen Form der Ganzkörper-Plethysmographie, der barometrischen Ganzkörper-Plethysmographie, atmet der Proband nicht wie bei der oben beschriebenen Ganzkörper-Plethysmographie in ein separates Behältnis, sondern atmet Luft aus der den Körper umschließenden Kammer, dem Ganzkörper-Plethysmographen (Pennock et al. 1979, Dorsch et al. 1981, Silbough und Mauderly 1984, Chand et al. 1992 und 1993, Hamelmann et al. 1997, Hoffman et al. 1999). Bei dieser Methode besteht im Gegensatz zur Ganzkörper-Plethysmographie keine Notwendigkeit eines Mundstücks oder der Intubation. Darüber hinaus kann sich der Mensch oder das Tier frei in dem Plethysmographen bewegen (Pennock et al. 1979). Ein in die Wand des Plethysmographen eingearbeiteter Druckaufnehmer ermöglicht eine Aufzeichnung der durch die Atmung bedingten Druckänderungen (Volumenänderungen) in der Kammer. Hierbei stehen sich zwei Faktoren gegenüber, die diese Druckschwankungen bewirken:

Die Volumenänderung verursacht durch die Ein- und Auswärtsbewegungen des Brustkorbs und des Abdomens (thorakale Volumenänderung).

Die Volumenänderung bedingt durch das ein- und ausgeatmete Atemzugvolumen (nasale Volumenänderung).

Während bei der Ausatmung die Einwärtsbewegung des Brustkorbs und des Abdomens eine Abnahme des Kammerinnendrucks erzeugt, wirkt das ausgeatmete Luftvolumen dieser Druckänderung entgegen. Bei der Inspiration besteht der gleiche

Zusammenhang mit umgekehrten Vorzeichen. Die hieraus resultierende Nettodruckänderung wird nun mit dem in die Wand eingelassenen Druckaufnehmer gemessen. Das mittels barometrischer Ganzkörper-Plethysmographie erhaltene Signal wird auch als Pseudo-Flowsignal bezeichnet (Pennock et al. 1979, Dorsch et al. 1981, Hoffman et al. 1999). Man sollte annehmen, dass die beiden Volumenänderungen (nasal und thorakal) sich ausgleichen. Das würde bedeuten, dass die beiden Signale gleicher Größe mit entgegengesetztem Vorzeichen sind. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die während der Inspiration in den Atemwegen erfolgte Erwärmung und Anfeuchtung der Luft hat zur Folge, dass die thorakale Volumenänderung größer ist als die nasale Volumenänderung (Droubaughs et al. 1955). Die dadurch erzeugten Druckschwankungen und das daraus resultierende Pseudo-Flowsignal zeigen einen sinusförmigen Kurvenverlauf geringer Amplitude (Pennock et al. 1979). Bei in der Lunge vorliegenden erhöhten Atemwegswiderständen nimmt die Amplitude deutlich zu. Diese Amplitudenzunahme ist das Resultat einer Gaskompression in den Atemwegen (Ingram und Schilder 1966, Dorsch et al. 1981). Bei dem Vorliegen einer Bronchokonstriktion oder eines erhöhten Atemwegswiderstands anderen Ursprungs verändert sich daher der Kurvenverlauf des Pseudo-Flows drastisch. Der typische Verlauf beschreibt eine Kurve mit einem steilen Anstieg gefolgt von einem schnellen Abfallen zu einem langsam auslaufenden Plateau. Diese so genannte Ski-Schanzenform konnte in allen mit dieser Methode untersuchten Tierarten festgestellt werden (Pennock et al. 1979, Silbough und Mauderly 1984, Hamelmann et al. 1997, Hoffman et al. 1999).

### II.3.3. Doppelkammer-Plethysmographie

Eine weitere Form der Plethysmographie ist die Doppelkammer-Plethysmographie. Bei dieser Variante der Plethysmographie ist die den Körper umschließende Kammer in zwei Kompartimente unterteilt.

Die so genannte Atmungskammer umschließt dabei ausschließlich den Kopf des Tieres (Menschen), während das Körperkompartiment den Rest des Körpers umschließt. Die beiden Kompartimente sind dabei mit einer luftdichten Gummimanschette, die um den Hals des Probanden gelegt wird, voneinander getrennt (Johanson und Pierce 1971, Wong et al. 1982, Vijayaaghavan et al. 1993). Der Vorteil dieser Technik gegenüber der Ganzkörper-Plethysmographie ist, dass es zur Messung des Atemstroms keines Mundstücks oder Intubation bedarf. Die Doppelkammer-Plethysmographie ermöglicht daher, wie auch die barometrische Ganzkörper-Plethysmographie, Untersuchungen am unsedierten Tier. Hierbei ermöglicht die Doppelkammer-Plethysmographie eine differenzierte Aufzeichnung der Volumenänderung der beiden Kompartimente.

Das Drucksignal der Körperkammer stellt im Prinzip die ventilatorischen Bewegungen des Thorax und des Abdomens dar. Druckänderungen in der Atmungskammer dagegen sind das Resultat des tatsächlich ein- oder ausgeatmeten Atemzugvolumens. Bei einem gesunden Tier oder Menschen sollte während des Atemzyklus eine positive/negative Volumenänderung in der Körperkammer gleich der negativen/positiven Volumenänderung in der Atmungskammer sein. Diese Volumenänderung (Druckänderung) kann unter der Berücksichtigung der Zeit (1. mathematische Ableitung nach der Zeit) in ein Flowsignal ( $\dot{V}$ ) umgewandelt werden. Die Analyse der Volumen- und Flowsignale der beiden Kammern ermöglicht die Berechnung der Atemwegsconductance (Johanson et al. 1971).

Die Atemwegsconductance ( $G_{aw}$ ) wird mit folgender Formel berechnet:

$$G_{aw} = 1/R_{aw}$$

Die allgemeine Formel zur Berechnung des Strömungswiderstands (R) bei bekanntem Druck (P) und bekannter Strömungsgeschwindigkeit ( $\dot{V}$ ) ist:

$$R = P/\dot{V}$$

Diese Formel kann zur Berechnung des Atemwegswiderstands  $R_{aw}$  umgewandelt werden in folgende Gleichung:

$$R_{aw} = (P_{alv} - P_{ao})/\dot{V}$$

da  $P_{ao}$  annähernd gleich null ist, kann die Formel verkürzt werden auf:

$$R_{aw} = P_{alv} / \dot{V}$$

Wobei  $R_{aw}$  der Atemwegswiderstand,  $P_{alv}$  der alveoläre Druck berechnet aus der Volumen- und Druckdifferenz der beiden Kammern,  $P_{ao}$  der Druck an der Atemwegsöffnung und  $\dot{V}$  der in der Atemkammer gemessene Atemstrom ist.

Durch die Anwendung des physikalischen Gasgesetzes (Boyle) ermöglicht jede Form der Plethysmographie weiterhin die Berechnung des thorakalen Gasvolumens.

Wird die Atemwegsconductance unter Berücksichtigung des intrathorakalen Gasvolumens berechnet bezeichnet man diese als spezifische Atemwegsconductance.

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung des intrathorakal komprimierten Gasvolumens ist die Aufzeichnung der Volumenänderungen in einem x-y Diagramm.

Die grafische Darstellung der Volumenänderung in der Atmungskammer gegen die Volumenänderung der Körperkammer bildet dabei eine geschlossene Schleife (Abb. 2), die so genannte „Lissajous Schleife“ (Pennock et al. 1979).

Die von dieser Schleife umschlossene Fläche spiegelt die intrapulmonal „komprimierte Luft“ wieder und ist ein sehr sensibler Parameter in der Beurteilung obstruktiver Zustände der Atemwege (Dorsch et al. 1981).

Die Form, die sich aus dieser grafischen Darstellungsweise ergibt, erlaubt zusätzlich eine Unterscheidung zwischen inspiratorischen und expiratorischen Atemwegsobstruktionen und eine weitere

Aufschlüsselung in Obstruktionen der oberen oder der tiefen Atemwege. Dabei ist der Parameter „komprimierte Luft“ um ein zehnfaches sensitiver in der Erkennung von Obstruktionen als die spezifische Atemwegsconductance (Dorsch et al. 1981).

In der klassischen Darstellung des Druck-Volumen Diagramms, (Mead und Whittenberger 1953) wird der Druck, gemessen mit einer Oesophagussonde, gegen die Volumenänderung, gemessen mit einem Pneumotachographen, dargestellt (Abb. 1). Diese Darstellungsweise vernachlässigt die mechanische Arbeit, die zur Ausdehnung bzw. Kompression des alveolären Gases geleistet werden muss. In der Atemschleife (Lissajous Schleife = x-y Diagramm für Druck, Flow oder Volumen) der plethysmographischen Signale ( $\Delta V_{\text{Atmungskammer}} / \Delta V_{\text{Körperkammer}}$ ) kommt diese Arbeit mit zum Ausdruck (Jäger und Otis 1963). Der Phasenwinkel (siehe II.3.4, Abb. 4: Erläuterung des Phasenwinkels) zwischen den beiden Signalen ist dabei beeinflusst von der Atemfrequenz, dem Atemwegswiderstand und dem Mittelwert des Gasvolumens im Thorax (Pennock et al. 1979).

Dieser Winkel (Phasenwinkel  $\varphi$ ) wird berechnet als (siehe Abb. 2):

$$\varphi = \sin^{-1} (\Delta x_{y=0} / \Delta_{\max})$$

Durch mathematische Umformungen kann hieraus das intrathorakale Gasvolumen berechnet werden, das zur Erstellung eines weiteren Parameters, des spezifischen Atemwegswiderstands ( $sR_{\text{aw}}$ ), dient (Pennock et al. 1979).

Wobei der spezifische Atemwegswiderstand berechnet wird als:

$$sR_{\text{aw}} = R_{\text{aw}} \times \text{thorakales Gasvolumen}$$

Bei Meerschweinchen korreliert der spezifische Atemwegswiderstand sehr gut ( $r = 0.81$ ) mit Widerstandswerten gewonnen mit der Iso-Volumen-Methode (Pennock et al. 1979). Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie im Gegensatz zur Iso-Volumen-Methode keine Katheterisierung bedarf und bei der Berechnung des Atemwegswiderstands das diesen beeinflussende Lungenvolumen berücksichtigt.

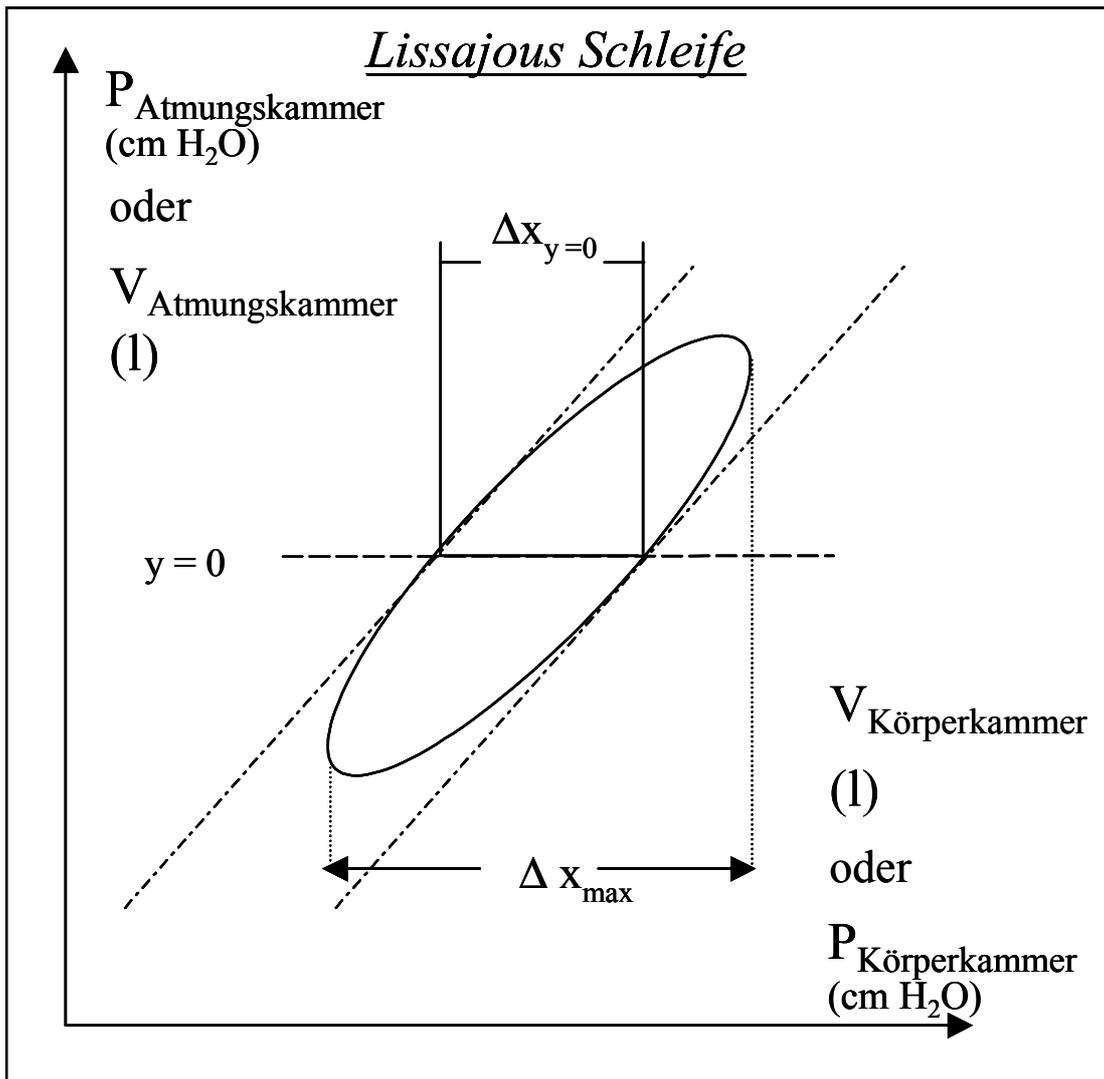


Abb. 2 : Schematische Darstellung einer Lissajous Schleife

#### II.3.4. Respiratorische Induktive Plethysmographie (RIP)

Konno und Mead (1967) beschreiben die Lunge als ein Modell mit 2 Freiheitsgraden bestehend aus zwei Kompartimenten (Thorax und Abdomen). Hierbei spiegelt die Bewegung des Abdomens überwiegend die Aktivität des Diaphragmas wider.

In der Humanmedizin ist die Respiratorische Induktive Plethysmographie (RIP) eine weitverbreitete, nicht-invasive Methode zur Überwachung der Ventilation (Cohn et al. 1978, Duffty et al. 1981, Manczur et al. 1999). Elastische Bänder, die um Thorax (RC für engl. rib cage) und Abdomen (ABD) gelegt werden, ersetzen dabei die Körperkammer der Doppelkammer-Plethysmographie (Konno und Mead 1967). Eine in diese Bänder eingearbeitete Induktionsschleife fungiert als ein Sensor, der die Atembewegungen des Brustkorbs und des Abdomens wahrnimmt. Diese Induktionsbänder sind sehr empfindliche Messaufnehmer zur Erfassung von Volumenänderungen in den von ihnen umschlossenen Körperteilen. Die Prinzipien der RIP sind im Abschnitt III.1.6.3 eingehend beschrieben. In der Humanmedizin findet diese Methode eine breite Anwendung zur Messung von Atemzugvolumen, Atemfrequenz und der Überwachung von Apnoe, Hypo- und Hyperventilation (Adams et al. 1993).

Nur sehr wenige Daten liegen über den Gebrauch dieser Technik in der Veterinärmedizin vor. Die veröffentlichten Daten beschränken sich dabei auf die Beobachtung des Atmungsmusters (Kotebra et al. 1986, Miller et al. 2000).

Cohn et al. (1982) äußerten zum ersten Mal, dass RIP eventuell auch zur Diagnose von Atemwegobstruktionen beim Menschen eingesetzt werden könnte. So bietet diese Technik eine Hilfestellung bei der Diagnose obstruktiver Erkrankungen der tiefen Atemwege. Durch die Darstellung der beiden Volumensignale ( $V_{ABD}$ ,  $V_{RC}$ ) auf einem X-Y Grafen ist eine gute Unterscheidung zwischen gesunden und unter „chronic obstructive pulmonary disease“ (COPD) leidenden Versuchspersonen möglich (Sackner et al. 1984). Kritisch angemerkt werden muss, dass die in diesen Studien untersuchten COPD-Patienten an mittel- bis hochgradigen Obstruktionen litten. Bei Kindern mit akuter Obstruktion der oberen Atemwege erwies sich die Bestimmung des Phasenwinkels (Abb. 3 und Abb. 4) zwischen abdominaler ( $V_{ABD}$ ) und thorakaler Volumenkurve ( $V_{RC}$ ) als eine zuverlässige Methode zur quantitativen Beurteilung des Obstruktionsgrades (Allen et al. 1990). Zur Berechnung des

Phasenwinkels wird angenommen, dass es sich bei dem Volumensignal idealerweise um einen sinusoidalen Kurvenverlauf handelt (Abb. 3). Der Phasenwinkel ist gleichbedeutend mit dem Grad der Phasenverschiebung.

Synchron:

Asynchron:

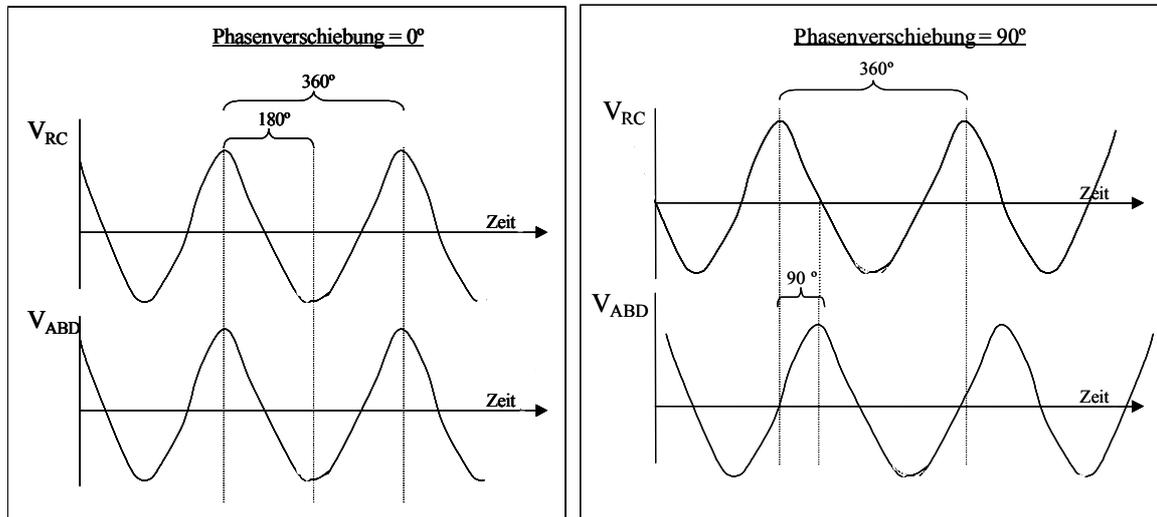


Abb. 3 : Schematisches Beispiel für einen synchronen und einen asynchronen ( $\varphi = 90^\circ$ ) Verlauf der Volumenkurven  $V_{ABD}$  und  $V_{RC}$ .

Dabei erfolgt die Berechnung des Phasenwinkels ( $\varphi$ ) in einem x-y Grafen ( $x = ABD$ ;  $y = RC$ , siehe Abb. 4) nach folgender Gleichung (Agostoni 1966, Sackner 1984, Allen et al. 1990):

für  $\varphi < 90^\circ$  gilt:

$$\sin \varphi = m/s$$

für  $90^\circ < \varphi < 180^\circ$  gilt:

$$\varphi = 180 - \mu$$

wobei  $\mu$  ist

$$\sin \mu = m/s$$

Die Weite der Schleife in der Mitte der  $V_{RC}$  Exkursion ist dabei  $m$ , und  $s$  ist die gesamte Breite der  $V_{ABD}$  Exkursion auf der x-Achse.

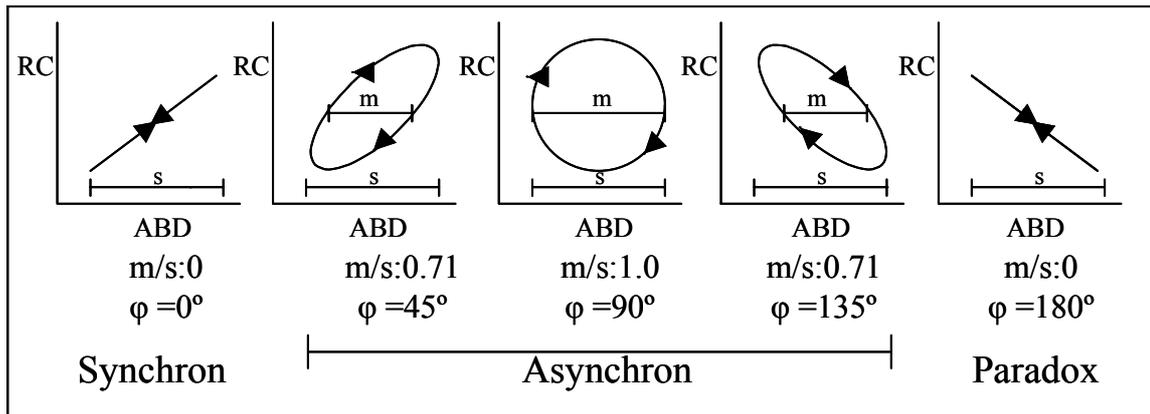


Abb. 4 : Schematisches Beispiel für die Berechnung des Phasenwinkels zwischen abdominalem und thorakalem RIP-Volumensignal.

Die Korrelation zwischen Phasenwinkel und Atemwegswiderstand konnte im Tiermodell experimentell bestätigt werden (Hammer et al. 1995). Dafür wurde die thorako-abdominale Asynchronie bei anästhesierten und intubierten Rhesusaffen mit unterschiedlich hohen, an den Trachealtubus angeschlossenen, inspiratorischen Widerständen gemessen. Der Grad, der mittels RIP gemessenen Asynchronie (Grad des Phasenwinkels) zwischen  $V_{ABD}$  und  $V_{RC}$  stieg signifikant mit der Größe des experimentellen Widerstands, allerdings ohne dabei eine lineare Abhängigkeit zu demonstrieren. In einer ähnlichen Studie bei leicht sedierten Fohlen gelang es trotz großer Phasenwinkel zwischen  $V_{ABD}$  und  $V_{RC}$  nicht, eine Korrelation zwischen dem Grad der Phasenverschiebung und der Größe des Widerstands festzustellen (Miller et al. 2000). In dieser Studie wurden Widerstände verschiedener Größen an einer luftdicht abgeschlossenen Atemmaske befestigt.

Andere Autoren (Sackner et al. 1982, Stick et al. 1992, Clark et al. 1998) untersuchten den diagnostischen Nutzen des differenzierten Summensignals (Summenflowsignal =  $\dot{V}_{\text{SUM}}$ ) der beiden Bänder.

Dabei wird zunächst die Summe der simultan aufgezeichneten Volumensignale des thorakalen und des abdominalen Bandes berechnet:

$$V_{\text{RC}} + V_{\text{ABD}} = V_{\text{SUM}}$$

Anschließend erfolgt die 1. mathematische Ableitung nach der Zeit des  $V_{\text{SUM}}$  Signals, wodurch das Summenflowsignal ermittelt wird:

$$\dot{V}_{\text{SUM}}$$

Bei schnarchenden Personen zeigte sich  $\dot{V}_{\text{SUM}}$  als ausreichend empfindlich, um zwischen hochgradigen und geringgradigen dynamischen Einschränkungen des inspiratorischen Atemstroms zu unterscheiden. Für eine Identifizierung sehr milder Einschränkungen des inspiratorischen Atemstroms oder fixierter Obstruktionen über die gesamte Dauer der Inspiration war die Sensitivität dieser Methode jedoch nicht zufrieden stellend (Clark et al. 1998).

### II.3.5. RIP in Kombination mit Pneumotachographie

Die meisten Studien, bei denen RIP in Kombination mit der Pneumotachographie angewandt wurde, beschränken sich auf den Vergleich der von diesen beiden Methoden erhaltenen Volumensignale. Dabei dient die Pneumotachographie, als Goldstandard der Volumenmessung, ausschließlich der Überprüfung oder der Kalibrierung der RIP (Jäger 1964, Ingram 1966a und 1966b, MacLeod 1971, Godfrey 1972, Zamel 1973, Duffty et al. 1981, Gonzalez et al. 1984, Stick et al. 1992, Adams et al. 1993, Caretti et al. 1994, Jackson et al. 1995). Nur wenig Aufmerksamkeit wurde der Tatsache geschenkt, dass die Zeit- und Größenunterschiede der pneumotachographisch und mittels RIP erhaltenen Flow- bzw. Volumensignale, ähnlich wie bei der Doppelkammer-Plethysmographie, analysiert und zur Diagnostik

angewendet werden können. So ist zum Beispiel die Zeitverzögerung zwischen dem Atemstrom gemessen an der Atemwegsöffnung ( $\dot{V}_{PN}$ ) und dem Summenflowsignal ( $\dot{V}_{SUM}$ ) Signal, proportional zur mittels Doppelkammer-Plethysmographie gemessenen spezifischen Atemwegsresistance (Pennock et al. 1979 und Pennock et al. 1990).

Eine weitere Möglichkeit zur Analyse der beiden Signale ist eine graphische Darstellung. Hierbei wird  $\dot{V}_{PN}$  gegen die Volumenänderungen gemessen mit RIP ( $V_{RIP}$ ) in einem X-Y Graphen aufgetragen. Bei dieser grafischen Darstellung wird die bei obstruktiven Atemwegserkrankungen typische Verformung der Flow-Volumen Schleife durch die Anwendung von RIP zur Messung des Atemzugvolumens, im Vergleich zu spirometrisch gemessenem Atemzugvolumen noch verstärkt (Zamel et al. 1973). Der Unterschied wird besonders deutlich in der zweiten Hälfte der forcierten Vitalkapazität, in der sich Gaskompression in der Lunge verstärkt erkennbar macht (Pennock et al. 1982, Sackner et al. 1982).

#### II.4. Das flow-metrische System

Das flow-metrische System ist eine neue Methode zur Evaluierung von Atemwegserkrankungen bei Mensch und Tier. Diese Methode beruht auf der Kombination zweier etablierter Techniken: der bereits besprochenen Respiratorischen Induktiven Plethysmographie (RIP) und der Pneumotachographie. Hierbei wird RIP jedoch nicht als ein Ersatz für die Pneumotachographie eingesetzt, sondern fungiert als ein Sensor für den erbrachten Atemaufwand, während die Pneumotachographie zur Erfassung des aus diesem Aufwand resultierenden Ergebnis, dem tatsächlich erzeugten Atemstrom, dient. Mithilfe spezieller Algorithmen werden dabei die von der Pneumotachographie und RIP erhaltenen Volumen- und Flowsignale analysiert. Vereinfacht ausgedrückt findet ein Vergleich des Atemaufwands (Atembewegung) mit dem daraus resultierenden Ergebnis (nasaler Atemstrom) statt (Kühn et al. 2000, Hoffman et al. 2001). Der USA-weiten Patentierung der Technologie und der Algorithmen zum Einsatz bei Mensch und Tier wurde im September 2001 stattgegeben (Hoffman: 06287264). Eine internationale Patentierung ist ebenfalls beantragt. Detailliertere Angaben können der Beschreibung des flow-metrischen

Systems im Abschnitt III.1.6 (Material und Methoden) entnommen werden. Da das System auf dem Vergleich der zeitgleich gewonnen Flowsignale aus RIP und Pneumotachographie beruht, wurde die Bezeichnung flow-metrisches System gewählt.

Hoffman und Kollegen testeten das System im Labor unter drei Versuchsbedingungen am nicht sedierten Pferd (Hoffman et al. 2001):

1. Unter Histamin-Aerosol induzierter Bronchokonstriktion beim Pferd.
2. Unter bronchodilatatorischer Wirkung von Albuterol bei Pferden mit einer obstruktiven Erkrankung der Atemwege.
3. Unter Lobelin® induzierter Hyperventilation beim Pferd.

Hoffman et al. (2001) fanden eine gute Korrelation ( $r = 0.85$ ,  $p < 0.05$ ) zwischen der Histamindosis, die einen Anstieg um 35 % in einer der flow-metrischen Variablen (SFE<sub>max</sub> - siehe Material und Methoden) verursachte und der Histamindosis, die eine Reduktion der dynamischer Compliance um 35 %, gemessen mit der Iso-Volumen-Methode, provozierte.

Die Verabreichung eines Bronchospasmolytikums bewirkte bei Pferden mit einer Atemwegsobstruktion eine prozentuale Abnahme der Lungen Resistance ( $R_L$ ), die mit der prozentualen Abnahme in SFE<sub>max</sub> korrelierte ( $p < 0.05$ ). Hyperventilation war mit einem Anstieg in SFE<sub>max</sub> verbunden. Dieser Anstieg konnte jedoch durch eine zweite flow-metrische Variable (SFE<sub>int</sub> - siehe Material und Methoden) von einem Anstieg bedingt durch erhöhten Atemwegswiderstand abgegrenzt werden. Das flow-metrische System stellt in den Augen der Autoren eine unter Laborbedingungen aussagekräftige, nicht-invasive Methode zur Beurteilung von Atemwegsobstruktionen beim Pferd dar (Hoffman et al. 2001).

## II.5. Der Bronchoprovokationstest beim Pferd

Die Sensitivität der meisten beim Pferd angewandten Lungenfunktionsprüfungen ist nicht ausreichend, um geringgradige Erkrankungen des Atemsystems zu erkennen (Hoffman et al. 1998). Subklinische Erkrankungen der Atemwege sind jedoch vor allem unter den Hochleistungspferden ein weitverbreiteter leistungslimitierender Faktor (Hare et al. 1998).

Auch in der Humanmedizin ist man häufig mit dem Problem konfrontiert, dass bei geringgradigen Obstruktionen, wie sie bei Asthmatikern vorliegen können, die klassischen Lungenfunktionsprüfungen nicht sensitiv genug sind, diese feinen Veränderungen zu erfassen. Hier macht man sich die Bronchoprovokation zunutze, bei der mittels chemischer oder natürlicher Substanzen eine Kontraktion der glatten Muskulatur in der Bronchialwand bewirkt wird. Diese Substanzen haben die Eigenschaft, dass sie in bestimmten Konzentrationen nur bei Pferden mit hyperreagiblen Atemwegen einen Bronchospasmus auslösen, während sie bei Pferden mit normalen Atemwegen einen geringen bis keinen Effekt zeigen. Der durch den Bronchospasmus deutlich erhöhte Atemwegswiderstand kann nun mittels Lungenfunktionsprüfungen gemessen werden.

Die beim Pferd wohl am häufigsten verwendete Substanz zur Durchführung von Bronchoprovokationstests ist Histamin-Diphosphat. Seit der Entwicklung verbesserter Vernebelungsmethoden wird Pferden bevorzugt Histamin in Aerosolform (Derksen et al. 1985, Klein und Deegen et al. 1986, Hoffman et al. 1998, Mazan et al. 1999, Hoffman et al. 1999) verabreicht, während die ersten Studien noch mit intravenös injiziertem Histamin durchgeführt wurden (Obel und Schmitterlöwe 1948, Derksen et al. 1982). Andere Substanzen, die beim Pferd Anwendung fanden, sind Methacholin und zehnprozentige Zitronensäure (Amstrong et al. 1986).

## II.5.1. Atemwegshyperreagibilität

Die Atemwegshyperreagibilität (AWHR) ist in der Humanmedizin ein Kardinalsymptom obstruktiver Atemwegserkrankungen wie Asthma und chronisch obstruktive Bronchitis (COB). Dabei korreliert die Atemwegshyperreagibilität besser mit dem Schweregrad einer Asthmaerkrankung als die Ruhelungenfunktion (Juniper et al. 1981, Murray et al. 1981).

Bei Pferden wurde die Atemwegshyperreagibilität zum ersten Mal von Obel und Schmitterlöwe (1948) beschrieben. Die intravenöse Injektion von Histamin löste bei Pferden, die an einer obstruktiven Erkrankung der Atemwege litten, eine deutliche Bronchokonstriktion aus. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Ponies gemacht, die über einen längeren Zeitraum schimmeligem Heu ausgesetzt waren (Derksen et al. 1985). Bei Pferden mit deutlicher COB/COPD konnte mittels einer mit Histaminaerosol durchgeführten Bronchoprovokation eine erhöhte AWHR nachgewiesen werden (Klein und Deegen 1986, Doucet et al. 1990, Hare et al. 1998). Bei Pferden, die an einer subklinischen obstruktiven Erkrankung der Atemwege leiden, ist die Hyperreagibilität der Atemwege ebenfalls am Krankheitsbild beteiligt (Hoffman et al. 1998).

Eine Vielfalt an Mechanismen wurde für das Phänomen der AWHR verantwortlich gemacht. Neben entzündlich bedingten Veränderungen wie eine vermehrte Permeabilität der Bronchialwand (Boushey et al. 1980) oder einer Umstrukturierung des Bronchialepithels wird auch eine vererbliche Hypersensitivität der glatten Muskelzellen diskutiert. Eine Veränderung in der Acetylcholinfreisetzung, eine Störung des inhibitorischen nicht-adrenergen-nicht-cholinergen Systems (Barnes et al. 1984, Barnes et al. 1986, Robuschi et al. 1988, Robinson et al. 1992, Robinson et al. 1997) und eine Reduktion der inhibitorischen Prostanoidfunktion wurden durch in vitro Studien als Faktoren der Hyperreagibilität bei an COB erkrankten Pferden nachgewiesen (Broadstone et al. 1991, LeBlanc et al. 1991, Yu et al. 1994). Ein erhöhter Leukotrien C4 Spiegel (Hoffman et al. 1998b) und ein erhöhter prozentualer Anteil an Entzündungszellen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit werden ebenso mit AWHR in Verbindung gebracht. Während bei älteren Pferden mit einer offensichtlichen Erkrankung der Atemwege eine Infiltration der Atemwege mit neutrophilen Granulozyten beschrieben wird (Robinson et al. 1986), findet man bei

jüngeren, subklinisch erkrankten Pferden überwiegend eine Erhöhung der Mastzellenzahl (Hoffman et al. 1998b).

Humanmedizinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle in der Entwicklung der AWHR spielen (Peat et al. 1991, Backer et al. 1992, Dirkje et al. 1995). Eine genetische Grundlage sollte auch beim Pferd nicht ausgeschlossen werden, da bereits sehr junge Fohlen eine pathologisch veränderte Atemwegsreagibilität zeigen können (Hoffman et al. 1999). Zusammenfassend muss gesagt werden, dass ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren für das Phänomen der Atemwegshyperreagibilität verantwortlich gemacht werden kann (Hoffman et al. 1998b).

Auch wenn der Hyperreagibilität in der quantitativen Atemwegsdiagnostik eine große Bedeutung zugemessen wird, gibt es immer wieder Individuen mit extremer AWHR und einer geringgradigen Erkrankung der Atemwege und umgekehrt (Chhabra et al. 1989). Bei Pferden kann gelegentlich beobachtet werden, dass sie im Verlauf einer viralen Atemwegsinfektion eine meist vorübergehende AWHR entwickeln (Hoffman et al. 1997). Diese Hyperreagibilität bleibt in manchen Fällen aber über Monate bis Jahre nach der Infektion bestehen. Die gleichen Beobachtungen werden auch in der Humanmedizin gemacht (Warpinski et al. 1990, Wayne et al. 1990). Die Frage, die hierbei aufkommt ist, ob die virale Infektion der Auslöser bei einer bereits bestehenden Prädisposition oder die tatsächliche Ursache (durch Epithelschäden etc.) der AWHR ist (Wayne et al. 1990).

Obwohl die Bronchoprovokation sich als eine sehr nützliche Methode zur Identifizierung von Atemwegserkrankungen beim Pferd erwiesen hat, wird diese bislang vorwiegend in der Forschung angewandt (Derksen et al. 1982, Derksen et al. 1985, Klein und Deegen 1986, Hoffman et al. 1998b, Mazan et al. 1999).

## II.5.2. Interpretation der Histamin Dosis-Wirkungskurve

Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin wird das Ergebnis einer Bronchoprovokation mittels Histaminaerosol üblicherweise durch einen Histamin-Provokationskonzentrationswert (PK) wiedergegeben. Diese Provokationskonzentration stellt die Histaminkonzentration dar, die eine Verschlechterung eines Lungenfunktionsparameters (in der Humanmedizin z.B. des Einsekundenvolumens FEV<sub>1</sub>) um einen bestimmten Prozentsatz bewirkt (Juniper et al. 1978). In vielen Untersuchungen wird der PK<sub>FEV<sub>1</sub>20</sub> (PK<sub>20</sub>) angegeben, d.h. die Histaminkonzentration, die eine 20%ige Abnahme des Einsekundenvolumens bedingt. Dieser Wert wird anhand einer logarithmischen Histamin Dosis-Wirkungskurve durch Interpolation zweier gemessener Werte auf dieser Kurve bestimmt. Anstelle des FEV<sub>1</sub> Wertes, welcher von der Mitarbeit des zu untersuchenden Probanden abhängt, können entsprechend der angewandten Messtechnik, auch andere Lungenfunktionsparameter zur Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve herangezogen werden. Beim Pferd wird meist eine Abnahme der C<sub>dyn</sub> um 35 bis 75 % oder eine Zunahme der R<sub>L</sub> um 75 bis 600 % angestrebt (Derksen et al. 1982, Derksen et al. 1985, Klein und Deegen 1986, Doucet et al. 1991, Hoffman et al. 1998a, Mazan et al. 1999).

Als Ausgangswert wird in der Regel der gemessene Lungenfunktionsparameter nach Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung verwendet (Juniper 1978, Murray et al. 1981, Chhabra et al. 1989, Doucet et al. 1991, Hoffman et al. 1999, Mazan 1999). Von einigen wenigen Autoren wird auch der Ruhewert, das heißt der Wert vor Verabreichung der 0.9%iger Kochsalzlösung, als Ausgangswert (Klein und Deegen 1986) eingesetzt.

Die angestrebte Zu- oder Abnahme des gemessenen Lungenfunktionsparameters kann jedoch nicht bei allen Probanden erreicht werden. Teilweise muss die Bronchoprovokation aufgrund klinischer Symptome frühzeitig abgebrochen werden oder aber die Reaktion erreicht ein Plateau, welches niedriger liegt als der angestrebte Endpunkt. Beim Menschen ist es nicht ungewöhnlich, dass eine Abnahme des FEV<sub>1</sub> um 20 % klinische Symptome auslöst, die von einem einengenden Gefühl im Brustkorb, Hiemen und Giemen bis zu Husten und schwerer Atemnot reichen (Aalderen et al. 1989). Einige dieser Symptome können auch beim Pferd als

Nebenwirkungen einer Bronchoprovokation beobachtet werden (Doucet et al. 1991). Mit sensitiveren Messtechniken und einem dadurch ausreichenden geringeren Prozentsatz in der angestrebten Verschlechterung eines Lungenfunktionsparameters könnte man diese Nebenwirkungen vermeiden. Aalderen und Mitarbeiter (1989) untersuchten beim Menschen aus diesem Grund die Eignung einer 10 und 15%igen Abnahme des  $FEV_1$  zur Identifizierung hyperreagibler Atemwege. In der Studie konnte gezeigt werden, dass mit sensitiven Messmethoden sowohl der  $PK_{15}$  als auch der  $PK_{10}$  für die quantitative Beurteilung der Atemwegshyperreagibilität bei asthmatischen Kindern geeignet sind.

Neben der Bestimmung eines PK-Wertes wurde in mehreren Studien auch die Steigung der Dosis-Wirkungskurve untersucht (Orehek et al. 1977, Cockcrofts et al. 1983, O'Connor et al. 1987, Peat et al. 1991). Ein Vorteil der Verwendung der Steigung ist, dass eine angestrebte Steigung (siehe Abb. 5b) der Dosis-Wirkungskurve in einem größeren Prozentsatz der Probanden erreicht werden kann als eine definierte Zunahme (Abb. 5a) des gemessenen Lungenfunktionsparameters (O'Connor et al. 1987). Bei gleicher Reproduzierbarkeit und Sensitivität in der Identifizierung der Atemwegshyperreagibilität sind beide Methoden (PK- und Steigungsberechnung) nach der Meinung einiger Autoren auswechselbar (Cockcrofts et al. 1983).

Studien, die sich mit der Pathophysiologie der Atemwegshyperreagibilität beschäftigen, unterscheiden jedoch zwischen dem Phänomen der Sensitivität und der Reaktivität der Atemwege (Orehek et al. 1977). Hierbei wird die Sensitivität aus dem PK-Wert abgeleitet. Je niedriger der Wert, desto ausgeprägter ist die Sensitivität, während ein hoher Wert gleichbedeutend ist mit geringer Sensitivität. Die Reaktivität spiegelt sich in der Steigung der Dosis-Wirkungskurve wider. Eine geringe Steigung bedeutet eine schwache Reaktivität und eine große Steigung ist gleichbedeutend mit einer Hyperreaktivität. In mehreren Studien an Mensch und Pferd konnte nachgewiesen werden, dass zwischen dem Schwellenwert (PK) und der Steigung kein Zusammenhang besteht. Dies bestätigt die Theorie, dass der Sensitivität und der Reaktivität tatsächlich unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen (Beaupre et al. 1981, Neijens et al. 1982 bei Menschen; Derksen et al. 1982 bei Pferden).

Eine weitere Möglichkeit zur Analyse der Dosis-Wirkungskurve wurde von Hopp et al. (1987) vorgestellt. Sie berechneten dabei die Fläche (Abb. 5c) unter der Dosis-

Wirkungskurve. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie bei allen untersuchten Patienten eine quantitative Datenerfassung ermöglicht, auch wenn die Reaktion bereits nach geringem Anstieg ein Plateau erreicht.

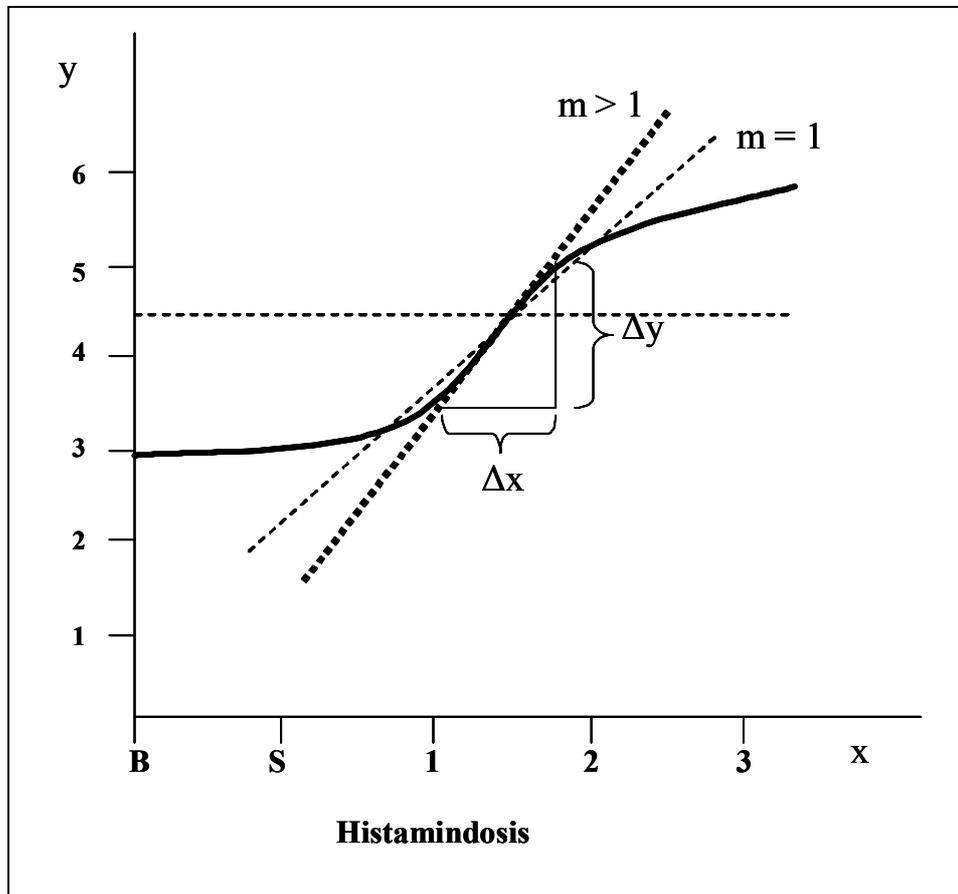


Abb. 5a : Schematische Darstellung einer Histamin Dosis-Wirkungskurve, in der sowohl ein angestrebter prozentualer Anstieg (z.B. 50 %) in einem gemessenen Lungenfunktionsparameter (y) als auch eine definierte Steigung (m) erreicht wird (z.B.  $m = 1$  dargestellt durch die gestrichelte 45° Linie).  $m = \Delta y / \Delta x$   
x-Achse: B = Ruhewert (Basislinie); S = 0.9%ige Kochsalzlösung;  
1, 2, 3 = Histamindosen, y-Achse: Lungenfunktionsparameter

In diesem Beispiel (5a) ist der Post-0.9 % NaCl y-Wert = 3.0. Der angestrebte Anstieg um 50 % ergibt somit 4.5 (gestrichelte horizontale Linie).

Die maximale Steigung in dieser Kurve ist zwischen der ersten und zweiten Histamindosis (gepunktete Linie,  $m > 1$ ).

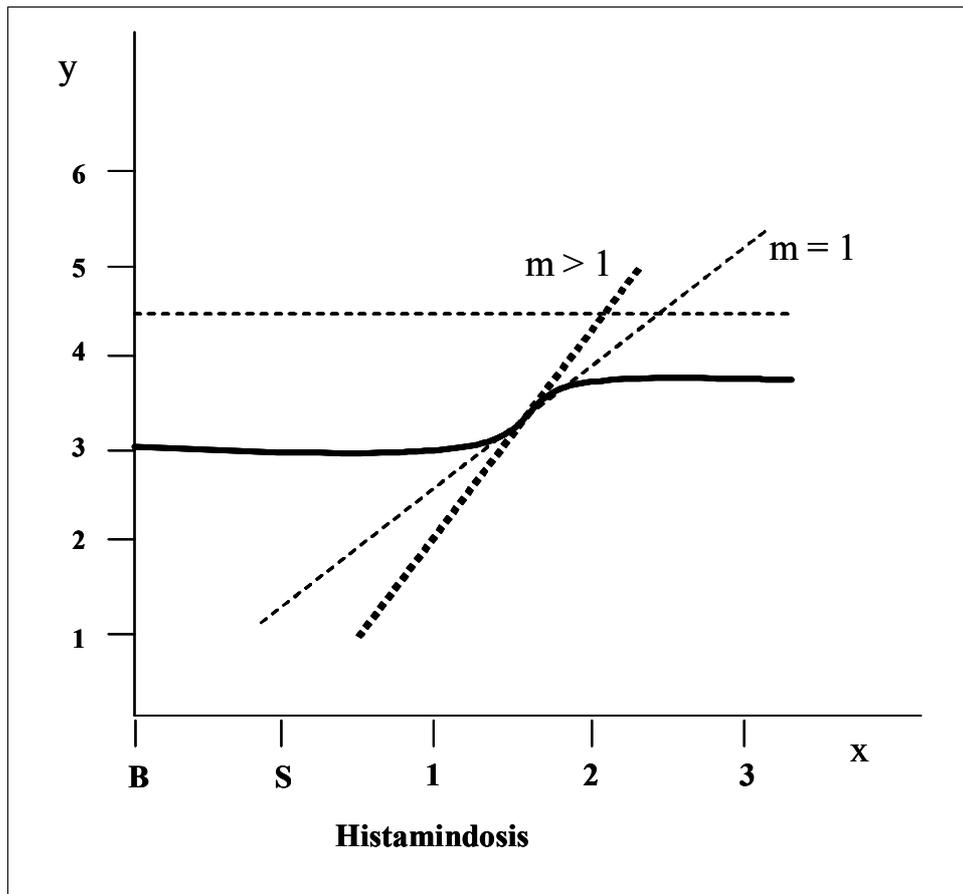


Abb. 5b : Schematische Darstellung einer Histamin Dosis-Wirkungskurve in der nur eine definierte Steigung ( $m$ ) erreicht wurde (z.B.  $m = 1$  dargestellt durch die gestrichelte  $45^\circ$  Linie,  $m = \Delta y / \Delta x$ ).  
 Der angestrebte prozentuale Anstieg (50 %) des gemessenen Lungenfunktionsparameters ( $y = 4.5$ ) wird hier nicht erreicht.  
 x-Achse: B = Ruhewert (Basislinie); S = 0.9%ige Kochsalzlösung;  
 1, 2, 3 = Histamindosen, y-Achse: Lungenfunktionsparameter

In Beispiel (5b) ist der Post-0.9 % NaCl y-Wert = 3.0. Der angestrebte Anstieg um 50 % ergibt einen y-Wert von 4.5 (gestrichelte horizontale Linie). Dieser Wert wird nicht erreicht. Die definierte Steigung ( $m$ ) wird auch hier mit der Gabe der zweiten Histamindosis erreicht.

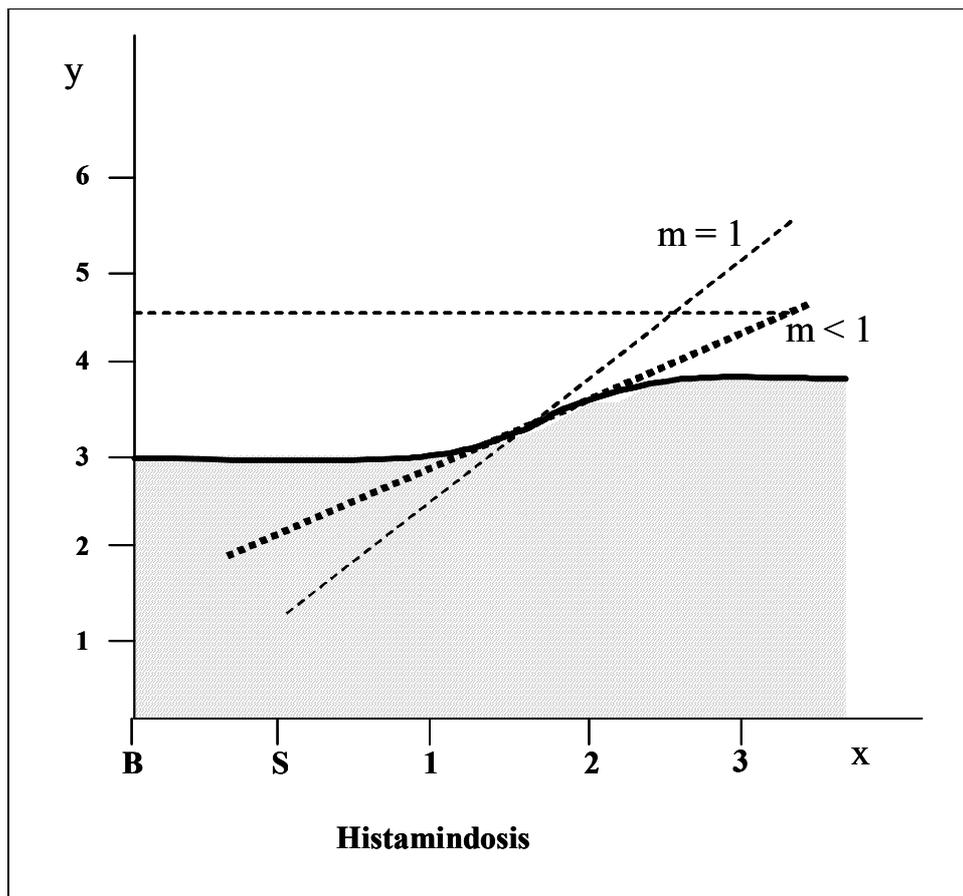


Abb. 5c : Schematische Darstellung einer Histamin Dosis-Wirkungskurve in der weder eine definierte Steigung ( $m = 1$  dargestellt durch die gestrichelte  $45^\circ$  Linie,  $m = \Delta y/\Delta x$ ) noch der prozentuale Anstieg (z.B. 50 %) des gemessenen Lungenfunktionsparameters ( $y = 4.5$ ) erreicht wird.  
 x-Achse: B = Ruhewert (Basislinie); S = 0.9%ige Kochsalzlösung;  
 1, 2, 3 = Histamindosen, y-Achse: Lungenfunktionsparameter

In diesem Beispiel (5c) wird weder der gewünschte prozentuale Anstieg noch eine definierte Steigung erreicht. Die erwünschte Steigung ist dargestellt als gestrichelte Linie  $m = 1$ ; die erreichte maximale Steigung ist jedoch kleiner als 1 (gepunktete Linie  $m < 1$ ).

Eine definierte Zunahme der Fläche unter der Kurve wird bei fortgeführter Bronchoprovokation auf jeden Fall erreicht (Fläche unter der Kurve = grau schraffiert)

## II.6. Reproduzierbarkeit von Lungenfunktionsprüfungen

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen ist zum einen abhängig von der angewandten Methode (Derksen und Robinson 1980), zum anderen haben physiologische Schwankungen der Lungenfunktion (Stadler 1983, Stadler et al. 1985, Stadler und Deegen 1986, Jean et al. 1999) Auswirkungen auf die Reproduzierbarkeit.

### II.6.1. Reproduzierbarkeit der Ruhelungenfunktionsparameter

Um anhand einer Lungenfunktionsprüfung über einen Therapieerfolg oder den Verlauf einer Atemwegserkrankung eine Aussage treffen zu können, ist die Reproduzierbarkeit der angewandten Messmethode von entscheidender Bedeutung. Bei wiederholten Messungen der Lungenfunktion können Veränderungen der erfassten Parameter sowohl durch Veränderungen in der Methode der Lungenfunktionsprüfung als auch durch eine tatsächliche Änderung der Lungenfunktion bedingt sein.

So beeinflussen der Totraum der Atemmaske und die Position der Oesophagussonde bei der klassischen Lungenfunktionsprüfung entscheidend das Ergebnis der Messung von  $C_{\text{dyn}}$  und  $R_L$  (Derksen und Robinson 1980). Zudem üben die Kopf- und Halshaltung (Lavoie et al. 1992) einen großen Einfluss auf die Widerstandsmessung aus. Auch bei absolut akkurater Reproduktion der Versuchsbedingungen sind bei wiederholten Messungen Schwankungen der Lungenfunktion zu erwarten. So unterliegt beispielsweise die Lungenfunktion von Asthmatikern Schwankungen im zirkadianen Rhythmus (DeVries et al. 1962). Das Gleiche gilt für Resistancewerte bei Pferden mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (Stadler 1983, Stadler et al. 1985). Aufregung und körperliche Bewegung haben ebenso einen beträchtlichen Einfluss auf die Lungenfunktion bei Mensch (Art et al. 1988) und Pferd (Müller et al. 1983, Lorenz et al. 1987). Eine Verbesserung des Atemwegswiderstands durch körperliche Belastung ist besonders bei Pferden mit erhöhten Ausgangswerten der Resistance erkennbar. Der bronchodilatierende Effekt der körperlichen Aktivität und Aufregung kann durch Adrenalininjektion simuliert werden (Deegen et al. 1987).

## II.6.2. Reproduzierbarkeit der Reaktion der Atemwege auf die Bronchoprovokation

Die Reproduzierbarkeit der Reaktion der Atemwege auf eine Bronchoprovokation wird in der Humanmedizin seit langer Zeit diskutiert und findet auch in der Veterinärmedizin zunehmend Interesse. Die Atemwegsreagibilität unterliegt, wie auch die Ruhelungenfunktion (s.o.), zirkadianen Schwankungen. In einer Gruppe von an Asthma oder Bronchitis leidenden Patienten kann eine maximale Reagibilität der Atemwege zwischen 20.00 Uhr und 4.00 Uhr festgestellt werden. Die maximale Histamintoleranz hingegen liegt zwischen 8.00 Uhr und 12.00 Uhr (DeVries et al. 1962). Für akkuratere Ergebnisse werden aus diesem Grund wiederholte Messungen idealer Weise zur gleichen Tageszeit durchgeführt (Aalderen et al. 1989). Juniper et al. (1977) führten bei Asthmatikern zwei standardisierte Histamin-Bronchoprovokationen im Abstand einer Woche durch. Die Ergebnisse dieser beiden Untersuchungen, die zur gleichen Tageszeit durchgeführt wurden, zeigten eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit ( $r^2 = 0.994$ ).

Die Untersuchung der Atemwegsreagibilität innerhalb einer gemischten Population von Asthmatikern und lungengesunden Personen zeigte eine etwas schwächere Reproduzierbarkeit. Dennoch war der Unterschied der  $PK_{FEV120}$  Werte zwischen zwei Messungen bei allen getesteten Personen geringer als ein zweifacher Histamin-Konzentrationsunterschied (Cockcroft et al. 1983).

Auch für mit Methacholinaerosol durchgeführte Bronchoprovokationen bei Kindern mit gering- bis hochgradigem Asthma zeigten sich sehr gute Korrelationen zwischen den PK-Werten wiederholter Messungen, die im Abstand eines Tages ( $r = 0.98$ ,  $p < 0.05$ ), einer Woche ( $r = 0.95$ ,  $p < 0.05$ ) und eines Monats ( $r = 0.96$ ;  $p < 0.05$ ) durchgeführt wurden (Weiss et al. 1989).

Nur wenige Studien dieser Art wurden am Pferd durchgeführt. Derksen et al. (1982) konnten in einer Bronchoprovokationsstudie mit Histaminaerosol eine gute Reproduzierbarkeit der PK-Werte darstellen. In einer anderen Studie (Cockcroft et al. 1983) mit intravenös verabreichtem Histamin wurde ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit erreicht. Im Abstand von jeweils einer Woche wurden dafür drei Bronchoprovokationen an leicht sedierten, tracheotomierten Ponys durchgeführt. Die

anhand von Dosis-Wirkungskurven für  $R_L$  und  $C_{dyn}$  berechneten PK-Werte zeigten eine signifikante Korrelation von  $r = 0.81$  für  $R_L$  und  $r = 0.84$  für  $C_{dyn}$ .

## II.7. Langzeitstudien zur Atemwegsreagibilität

Eine der wenigen Langzeitstudien der Atemwegsreagibilität wurde bei Angestellten eines Sägewerkes durchgeführt (Vedal et al. 1988). Der feine Staub der Hölzer (Western Red Cedar), die in diesem Sägewerk verarbeitet werden, ist dafür bekannt, Allergien und bei vielen Asthmatikern Atemnotattacken auszulösen. Für diese Studie wurden wiederholte Histamin-Bronchoprovokationen im Abstand eines Jahres durchgeführt. Bei der ersten Untersuchung konnte bei circa 18 % der untersuchten Arbeiter eine Atemwegshyperreagibilität diagnostiziert werden. Von diesen als positiv getesteten Arbeitern verloren ca. 15 % im Verlauf des Jahres ihre Hyperreagibilität. Umgekehrt entwickelten im gleichen Zeitraum ca. 15 % der ursprünglich negativ getesteten Personen eine deutliche Hyperreagibilität der Atemwege. Ein Zusammenhang zwischen Alter, Atopie oder Dauer der Beschäftigung im Sägewerk und Atemwegshyperreagibilität konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden.

In den meisten veterinärmedizinischen Studien, bei denen die Reagibilität der Atemwege über einen längeren Zeitraum durch wiederholte Messungen beobachtet wurde, handelt es sich um Studien, bei denen der Effekt einer Behandlung im Vordergrund stand (Derksen et al. 1985a, Derksen et al. 1985b). Eine derartige Versuchsgestaltung lässt keine Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der natürlichen Veränderungen der Atemwegsreagibilität zu.

## II.8. Der Gebrauch von Sedativa für die Lungenfunktionsprüfung beim Pferd

Ein ruhiges kooperatives Pferd ist Grundvoraussetzung für eine aussagekräftige Lungenfunktionsprüfung. Bei vielen Pferden ist daher die Verabreichung eines Beruhigungsmittels unumgänglich. Xylazin-Hydrochlorid, ein  $\alpha_2$ -adrenerger Agonist, ist ein beim Pferd hochwirksames Sedativum, das weitverbreitet Anwendung findet. Xylazin-Hydrochlorid hat aufgrund seiner Wirkung auf das neuromuskuläre, endokrine, kardiovaskuläre und das respiratorische System nicht zu vernachlässigende Auswirkungen auf das Ergebnis einer Lungenfunktionsprüfung.

Die Kopf- und Halshaltung eines mit Xylazin-Hydrochlorid sedierten Pferdes variiert stark mit dem Grad der Sedation. Eine gesenkte Kopfhaltung, wie sie in einer tieferen Sedation zu beobachten ist, verursacht dabei einen deutlichen Anstieg des transpulmonalen Drucks und damit der pulmonalen Resistance (Lavoie et al. 1992). Diese Veränderungen können größtenteils durch ein Anheben des Kopfes vermieden werden. Die auch bei angehobener Kopfhaltung erhöhte Resistance in den oberen Luftwegen beruht zum Großteil auf einer reduzierten Bewegung der Alae nasi und einer Abnahme des Muskeltonus im Kopfbereich (Robinson et al. 1975). Diesen die Resistance erhöhenden Faktoren steht die bronchodilatierende Wirkung des Xylazins bei Pferden mit erhöhtem Bronchialtonus gegenüber. So bewirkt die Verabreichung von Xylazin-Hydrochlorid bei Pferden die an einem Bronchospasmus leiden eine deutliche Abnahme der Resistance (Broadstone et al. 1991) und eine signifikante Zunahme der dynamischen Compliance (Reitmeyer et al. 1986). Bei lungengesunden Pferden sind diese Veränderungen von nicht signifikantem Ausmaß.

Weiterhin ist innerhalb weniger Minuten nach Injektion des Xylazins eine Zunahme des Atemzugvolumens ( $V_T$ ) und eine Abnahme der Atemfrequenz ( $f$ ) zu beobachten (Lavoies et al. 1992). Dies muss bei allen Lungenfunktionsmessungen, deren Ergebnis durch diese beiden Parameter beeinflusst wird (z.B.  $C_{dyn}$ ), berücksichtigt werden.

Eine für die hier vorgestellte Arbeit wichtige Eigenschaft des Xylazins besteht darin, dass es trotz seiner bronchodilatierenden Wirkung (Watney 1988) keinen Einfluss auf das Ergebnis der Bronchoprovokation mit Histaminaerosol hat (Hoffman et al. 1998b).

### III. Eigene Untersuchungen

#### III.1. Material und Methoden

##### III.1.1. Versuchsplan

Die hier vorgestellte Studie besteht aus zwei Abschnitten. Im ersten Teil wird eine technische Fragestellung zu beantworten versucht, während der zweite Teil eine physiologische Fragestellung verfolgt.

Das erste Ziel dieser Studie war es, die Eignung des flow-metrischen Systems als ein im Feld einsetzbares, nichtinvasives Gerät zur Bestimmung der Lungenfunktion beim bezüglich dieser Methode untrainierten Pferd zu überprüfen. Genauer untersucht wurde hierbei die Reproduzierbarkeit der Ruhelungenfunktionsprüfung und der gemessenen flow-metrischen Parameter während einer durch Histaminaerosol induzierten Bronchokonstriktion.

Nachdem eine gute Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Daten unter Feldbedingungen nachgewiesen werden konnte, war das zweite Ziel der Studie die Veränderungen der Atemwegsreagibilität nach Ablauf eines Jahres durch eine weitere Messung zu untersuchen. Hierbei steht die Frage der physiologischen Schwankungen der Atemwegsreagibilität beim unter konstanten Bedingungen gehaltenen, nicht therapierten Pferd im Vordergrund.

Für die Validierung der flow-metrischen Parameter wurden zwei Lungenfunktionsmessungen innerhalb eines kurzen Zeitraums (< 1 Monat) in einer willkürlich ausgewählten Pferdepopulation (n = 21) durchgeführt.

Ein Jahr später wurde eine dritte Messung in der gleichen Population (n = 17 der ursprünglich 21 Pferde) vorgenommen. Dies ermöglichte eine Untersuchung der Veränderungen der Atemwegsreagibilität über einen längeren Zeitraum.

Die ersten Messungen der Ruhelungenfunktion und Reagibilität der Atemwege erstreckten sich vom 17. bis 25. Mai 2000, im weiteren Text als Messung A bezeichnet. Die zweiten Messungen wurden vom 19. bis 21. Juni 2000 (Messung B)

durchgeführt. Am 14. und 15. Juni 2001 (Messung C) wurden die Pferde einer dritten Lungenfunktionsprüfung und Histamin-Bronchoprovokation unterzogen.

Mindestens sechs Stunden vor jeder Messung der Lungenfunktion durften die Pferde nicht gearbeitet werden. Allen Messungen gingen eine allgemeine klinische Untersuchung und eine spezielle klinische Untersuchung der Atemwege voraus. Nach einer mindestens zweiminütigen Aufzeichnung der Ruhelungenfunktion (Basislinie) wurden die Pferde einer Histamin-Bronchoprovokation ausgesetzt. In Messung A der Studie wurden die Pferde zusätzlich einer Tracheo-Bronchoskopie unterzogen. Da die Messungen nicht in einem klimatisierten Raum durchgeführt wurden, sollte die stündliche Aufzeichnung von Luftdruck, Luftfeuchtigkeit und Temperatur Aufschluss über eventuelle Witterungseinflüsse geben. Aufgrund der Teilnahme im Schulbetrieb des Reitstalls konnten die Pferde nicht bei allen Messungen (A, B, C) in der gleichen Reihenfolge und zu jeweils gleichen Tageszeiten getestet werden. Die Haltungs- und Fütterungsbedingungen der Pferde wurden während der gesamten Studiendauer nicht verändert.

### III.1.2. Versuchspferde

Für die Durchführung der Arbeit standen 21 Schulpferde (siehe Tabelle 1) im Besitz der Universität von New Hampshire (USA) zur Verfügung. Es handelte sich dabei um 6 Stuten und 15 Wallache unterschiedlicher Rassen (9 Vollblüter, 1 Warmblüter, 7 Morgan, 4 Quarter Horses) mit einem Durchschnittsalter von 14.7 Jahren (3 bis 25 Jahre). Der Umfang des Brustkorbs, gemessen in der Sattelturlage, reichte von 160 cm bis 221 cm (Mittelwert 189 cm). Vier Pferde (Nr. 10, 15, 17 und 21) wurden innerhalb des Versuchszeitraumes verkauft und standen daher für Messung C nicht mehr zur Verfügung. Von den ursprünglich 21 getesteten Pferden wurden 16 in gut belüfteten Innenboxen mit täglich mehrstündigem Weidegang gehalten, während sich die verbleibenden fünf Pferde (Nr. 6, 12, 13, 15, 16) ganzjährig in Offenstallhaltung befanden. Abgesehen von wenigen Pferden mit geringgradiger Lahmheit befand sich der gesamte Bestand in einem ausgezeichneten Gesundheitszustand. Die Pferde erhielten dreimal täglich trockenes Grasheu guter Qualität und zweimal täglich pelletiertes Kraftfutter. Die Einstreu bestand aus Hobelspänen. Weitere Angaben zu den einzelnen Pferden sind in Tabelle Nr. 1 aufgeführt. Mit der Ausnahme eines Pferdes (Nr. 8) wurden mindestens drei Wochen vor jeder Testreihe keinem der Pferde Medikamente verabreicht. Versuchspferd Nr.8 wurde seit ca. zwei Jahren mit einem oral verabreichten Antihistaminikum (TriHist<sup>®</sup>, Brompheniramin/Dextromethorphan/ Phenylpropanolamin) gegen Hautallergien behandelt. Auf den Einfluss dieses Medikaments auf die Lungenfunktionsprüfung wird in der Diskussion erörtert. Über den gesamten Zeitraum der Studie wurden bei keinem der Pferde Medikamente zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt.

Der gesamte Bestand wurde vorschriftsmäßig entwurmt und geimpft (Tetanus, Tollwut, Influenza, Equines Herpes Virus 1 und 4, Streptococcus Equi, Potomac Horse Fever, Eastern und Western Equine Encephalomyelitis). Im Rahmen eines Feldversuches einer pharmazeutischen Gesellschaft wurden die für Messung C verbleibenden 17 Pferde zehn Tage vor der dritten Lungenfunktionsmessung mit einem intramuskulären West-Nile-Virus Testimpfstoff inokuliert.

Tab. 1 : Alter, Geschlecht, Rasse, Brustumfang und Haltungsbedingung der 22 getesteten Pferde (Q- Horse = Quarter Horse)

Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	Rasse	Brustumfang in cm	Haltung	Teilnahme an Messung
1	20	Stute	Morgan	160	Innenstall	A B C
2	17	Wallach	Vollblut	203	Innenstall	A B C
3	20	Wallach	Vollblut	160	Innenstall	A B C
4	20	Wallach	Vollblut	193	Innenstall	A B C
5	8	Wallach	Q-Horse	205	Innenstall	A B C
6	6	Wallach	Morgan	173	Offenstall	A B C
7	19	Wallach	Vollblut	198	Innenstall	A B C
8	25	Wallach	Morgan	195	Innenstall	A B C
9	18	Stute	Q-Horse	197	Innenstall	A B C
10	13	Wallach	Q-Horse	160	Innenstall	A B
11	9	Wallach	Vollblut	188	Innenstall	A B C
12	3	Wallach	Morgan	187	Offenstall	A B C
13	4	Stute	Morgan	189	Offenstall	A B C
14	11	Stute	Vollblut	206	Innenstall	A B C
15	20	Stute	Morgan	202	Offenstall	A B
16	19	Wallach	Vollblut	191	Offenstall	A B C
17	17	Wallach	Morgan	178	Innenstall	A B
18	18	Wallach	Warmblut	200	Innenstall	A B C
19	20	Stute	Vollblut	190	Innenstall	A B C
20	15	Wallach	Q-Horse	163	Innenstall	A B C
21	6	Wallach	Vollblut	221	Innenstall	A B

### III.1.3. Untersuchungsraum

Als Untersuchungsraum diente ein offener Seitendurchgang des Reitstallgebäudes. Dieser ca. 3 x 4 Meter große Platz gewährleistete eine ausgezeichnete Belüftung. Staubentwicklung durch den täglichen Stallbetrieb wurde so minimal wie möglich gehalten, indem das Fegen der Stallgasse und die Fütterung von Heu im gesamten Stallgebäude während den Messungen eingestellt wurden.

Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck wurden stündlich von einem Messgerät abgelesen und registriert (siehe III.1.4.).

### III.1.4. Umweltbedingungen

Alle Messungen wurden in einem nicht klimatisierten Raum durchgeführt, so ist nicht auszuschließen, dass Schwankungen in Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck die Versuchsbedingungen beeinflusst haben. Während der im Untersuchungsraum herrschende atmosphärische Druck (Tab. 2), mit Schwankungen zwischen 1010 und 1017 Kilopascal (Mittelwert Messung A = 1015.7, Messung B = 1012.3, Messung C = 1012.9) relativ konstant blieb, waren die Schwankungen in Temperatur (Tab. 4) und Luftfeuchtigkeit (Tab. 3) nicht unerheblich.

Die gemessenen maximalen Temperaturen unterlagen mit einer annähernden Verdreifachung von 12 °C während Messung A auf 35 °C bei Messung C den extremsten Schwankungen. Die arithmetischen Temperaturmittelwerte der drei Messzeitpunkte sind: Messung A 15.7 °C; Messung B 23 °C; Messung C 31.5 °C.

Die relative Luftfeuchtigkeit stieg von 34 % während Messung A bis auf 85 % während Messung C an, wobei die Mittelwerte der drei Messzeiträume mit 58.6 % für Messung B am höchsten und mit 51.2 % für Messung A am niedrigsten waren. Für Messung C wurde ein Mittelwert der relativen Luftfeuchtigkeit von 55.35 % verzeichnet. Grundsätzlich war ein deutlicher Anstieg der Luftfeuchtigkeit und der Temperatur im Laufe eines Tages zu verzeichnen.

In Tabelle Nr. 5 ist die Tageszeit, an der jedes einzelne Pferd getestet wurde, erkennbar. Der Einfluss der Umweltbedingungen auf die gemessenen Lungenfunktionsparameter wird in Kapitel IV.2.4. diskutiert.

Tab. 2 : Atmosphärischer Druck [kPa]

Tab. 3: Relative Luftfeuchtigkeit [%]

Pferd Nr.	Messung A	Messung B	Messung C		Messung A	Messung B	Messung C
1	1016	1012	1011	/	41	65	72
2	1016	1012	1013	/	45	62	61
3	1016	1013	1010	/	45	40	85
4	1014	1013	1013	/	44	62	65
5	1015	1014	1015	/	47	62	54
6	1017	1011	1014	/	59	64	39
7	1017	1012	1012	/	46	58	55
8	1014	1013	1014	/	44	66	68
9	1012	1011	1012	/	83	66	56
10	1014	1012	entfällt	/	38	65	entfällt
11	1017	1011	1013	/	47	59	65
12	1012	1013	1011	/	82	43	43
13	1017	1010	1015	/	54	59	39
14	1017	1014	1014	/	58	38	54
15	1017	1013	entfällt	/	42	46	entfällt
16	1017	1013	1012	/	59	39	43
17	1016	1012	entfällt	/	45	82	entfällt
18	1017	1013	1013	/	48	58	43
19	1017	1011	1013	/	47	62	51
20	1014	1014	1014	/	43	64	48
21	1017	1012	entfällt	/	59	70	entfällt
				/			
				/			
$\bar{x}$	<b>1015.67</b>	<b>1012.33</b>	<b>1012.88</b>	/	<b>51.24</b>	<b>58.57</b>	<b>55.35</b>
$s$	<b>1.68</b>	<b>1.11</b>	<b>1.41</b>	/	<b>12.11</b>	<b>11.25</b>	<b>12.76</b>

Tab. 4 : Temperatur in Grad Celsius [°C]

Tab. 5: Tageszeit der Messung

Pferd Nr.	Messung A	Messung B	Messung C		Messung A	Messung B	Messung C
1	20	23	26	/	11.00	11.00	9.45
2	18	24	29	/	10.00	14.00	17.15
3	17	26	25	/	9.00	14.00	9.00
4	18	24	30	/	16.00	13.00	11.00
5	14	22	31	/	9.00	10.00	16.30
6	13	23	35	/	16.00	10.00	17.00
7	14	24	32	/	9.00	17.00	12.00
8	18	20	30	/	15.00	9.00	10.30
9	13	21	31	/	9.00	10.00	14.15
10	21	22	entfällt	/	14.00	11.00	entfällt
11	14	24	29	/	12.00	15.00	18.00
12	12	25	34	/	11.00	12.00	16.00
13	13	25	35	/	14.00	11.00	18.00
14	13	27	33	/	15.00	15.00	12.15
15	20	24	entfällt	/	15.00	11.00	entfällt
16	13	26	35	/	17.00	15.00	15.00
17	17	12	entfällt	/	11.00	9.00	entfällt
18	13	24	35	/	10.00	16.00	13.30
19	14	24	32	/	11.00	15.00	15.15
20	18	23	34	/	17.00	11.00	13.00
21	13	20	entfällt	/	15.00	9.00	entfällt
				/			
				/			
$\bar{x}$	<b>15.77</b>	<b>22.95</b>	<b>31.53</b>	/	<b>12.64</b>	<b>12.18</b>	<b>13.94</b>
$s$	<b>3.04</b>	<b>3.05</b>	<b>3.10</b>	/	<b>2.80</b>	<b>2.52</b>	<b>2.96</b>

### III.1.5. Tracheo-Bronchoskopie

Die endoskopische Untersuchung der Atemwege wurde direkt im Anschluss an die erste Lungenfunktionsmessung unter Anwendung eines flexiblen Fiberendoskopes vorgenommen. Die für die Lungenfunktionsprüfung durchgeführte Sedation war bei den meisten Pferden noch ausreichend wirksam, um eine problemlose Tracheo-Bronchoskopie durchführen zu können. Nur in wenigen Fällen musste eine Oberlippenbremse angelegt werden. Vorgenommen wurde eine visuelle Beurteilung des Larynx, Pharynx, der Trachea, der Carina tracheae sowie der Hauptbronchien.

Die Quantität des vorhandenen Schleims in den einsehbaren Atemwegen wurde auf einer Skala von 0 bis 3 (0 kein Schleim, 1 geringgradige, 2 mittelgradige und 3 hochgradige Schleimansammlung) eingeteilt. Eine Beurteilung der Schleimqualität wurde nicht durchgeführt.

Follikuläre Hyperplasie im Pharynxbereich wurde mit Werten von 1 bis 4 beurteilt:

1: nur wenige helle inaktive Folikel am Pharynxdach; 2: grössere Anzahl heller inaktiver Folikel im dorsalen und lateralen Pharynxbereich bis auf die Höhe der Luftsacköffnung, dazwischen etliche grössere Folikel von rötlicher Farbe, leicht ödematös; 3: bis auf die dorsale Fläche des weichen Gaumensegels reichende grössere Folikel von rötlicher Farbe; 4: Grosse Anzahl dicht aneinander gereihter grösserer ödematöser Folikel von rötlicher Farbe, welche sich auf den gesamten Pharynx, die dorsale Fläche des weichen Gaumensegels und die Epiglottis ausdehnen (Raker 1978 und Tulleners et al. 1992).

Das eventuelle Vorhandensein einer Hemiplegia laryngis wurde nach Ducharme et al. (1991) und Hackett et al. (1991) ebenfalls mit Schweregraden von 1 bis 4 bewertet:

1: synchron, vollständige Abduktion; 2: geringgradige asynchrone Bewegung aber vollständige Abduktion beim Schluckakt oder forcierter Atmung; 3: asynchrone Bewegung aber noch vollständige Abduktion; 4: deutliche Asymmetrie des Larynx und Fehlen einer deutlichen Bewegung.

Die Bewertung der Untersuchung wurde von zwei Tierärzten durchgeführt, denen das Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung nicht bekannt war.

Ein sichtbarer Nasenausfluss wurde wie folgt beschrieben: 0 für nicht vorhanden; 1 bei geringen Mengen serösen Schleims, 2 für deutlich sichtbaren serösen Schleim und 3 für seromucösen Nasenausfluss.

### III.1.6. Das Messsystem (flow-metrische System)

Das flow-metrische System misst grundsätzlich die Differenz zwischen dem an der Körperoberfläche gemessenen Atemaufwand und dem aus diesem Aufwand resultierenden an der Atemwegsöffnung gemessenen Atemstrom. Die Diskrepanz zwischen Aufwand und Ergebnis wird als ein Indikator für den in den Atemwegen vorliegenden Widerstand gesehen. Zur Erfassung des relativen Atemaufwandes (Atembewegung) wird die induktive Plethysmographie eingesetzt. Die Pneumotachographie dient der quantitativen und qualitativen Messung des Ergebnisses der Atembewegung (Atemzugvolumen und Atemstromgeschwindigkeit).

#### III.1.6.1. Die Hardware des flow-metrischen Systems

Die Hauptbestandteile des flow-metrischen Systems sind:

- Der „Portable Respiratory Monitor<sup>1</sup>“, ein kleiner, Batterie betriebener, Induktanz-Plethysmograph, bestehend aus einem Oszillator und einem elektrischen Umwandler zur Erzeugung und Modifizierung der Signale der Respiratorischen Induktiven Plethysmographie. Hierzu gehören auch die, als Sensoren fungierenden, um den Körper gelegten Resptrace® Bänder<sup>2</sup>. Mit diesem Bestandteil des Gerätes wird die Atembewegung des Thorax und des Abdomens, der Atemaufwand, erfasst (Abb. 7).
- Ein Pneumotachograph<sup>3</sup> (Abb. 8) und ein Druckaufnehmer<sup>4</sup> zur Messung des nasalen Atemstroms, dem Resultat der Atembewegung.
- Das Veterinary Interface<sup>5</sup> zur Umformung und Amplifizierung der von dem Differenzialdruckmesser und dem Portable Respiratory Monitor<sup>1</sup> kommenden Signalen.
- Ein Laptop-Computer<sup>6</sup> mit spezieller Software<sup>7</sup> zur Aufzeichnung und Analyse der Daten.

Eine schematische Darstellung des Systems kann Abbildung Nr. 6 entnommen werden.

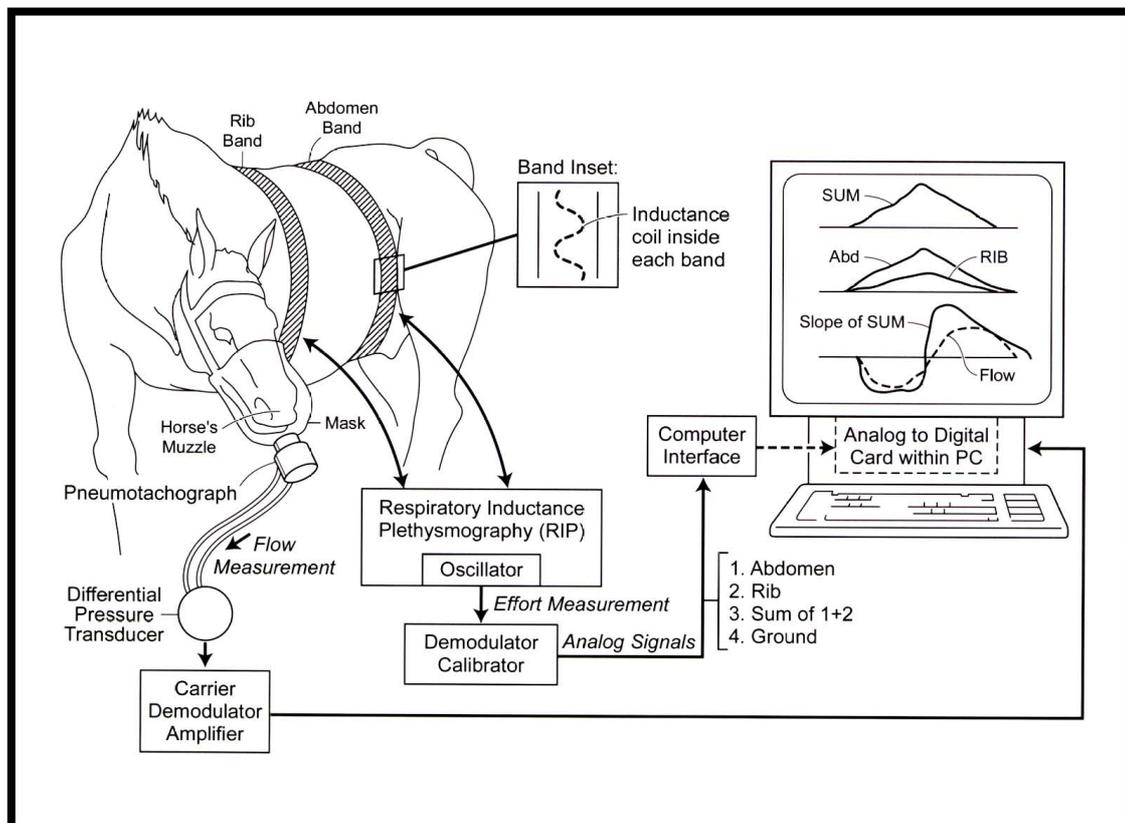


Abb. 6 : Schema des flow-metrischen Systems (Auszug aus Patent Nr. 06287264, mit freundlicher Genehmigung des Patentinhabers Dr. Andrew Hoffman)

### III.1.6.2 Pneumotachographie

Für die Messung der nasalen Atemströmung wurde dem Pferd eine Polyurethan-Maske<sup>8</sup> mit minimalem Totraum über die Nase gestreift. Eine enge Latexmanschette sorgte für einen luftdichten Abschluss am Kopf des Pferdes (Abb.8). Ein speziell angefertigtes Anschlussstück gewährte ein schnelles und akkurates Verbinden der Maske mit dem Pneumotachographen. An das Staudruckrohr angeschlossen ist der Druckaufnehmer. Das von dem Druckaufnehmer<sup>4</sup> erhaltene Signal wird in den Schaltkreis des Veterinary Interface<sup>5</sup> eingespeist.

### III.1.6.3. Der Respiratorische Induktive Plethysmograph (RIP)

Der Portable Respiratory Monitor<sup>1</sup> und die RespiTrace® Bänder<sup>2</sup> zusammen bilden die Einheit der respiratorischen induktiven Plethysmographie (RIP) (Abb. 7).

Mit der induktiven Plethysmographie besteht die Möglichkeit, die relativen Volumenänderungen innerhalb des respiratorischen Systems aus den für die Atmung nötigen Bewegungen an der Körperoberfläche abzuleiten. Dabei wird das Atmungssystem als ein vereinfachtes physikalisches System bestehend aus zwei unabhängigen Kompartimenten betrachtet. Ein Kompartiment ist der Brustkorb (RC, engl. Rib Cage), das zweite Kompartiment ist das Abdomen (ABD). Die um Thorax und Abdomen platzierten Induktionsbänder (RespiTrace® Bänder<sup>2</sup>) registrieren die Umfangsänderungen der beiden Kompartimente. Während der Inspiration nimmt der Umfang durch das Heben des Brustkorbs und der Ausdehnung der Bauchdecke zu, während bei der Expiration der Umfang abnimmt. Die Messung der Umfangsänderung wird durch Aufzeichnung kleiner Änderungen der Spuleninduktion, in den RespiTrace® Bändern erreicht.

Technisch wird dies bewerkstelligt, indem die Induktivität der RespiTrace® Bänder relativ mit dem Umfang des von ihnen umgebenden Körperteils variiert. Die Änderungen der Induktivität werden dann im Veterinary Interface in ein Analogsignal umgewandelt. Das Summensignal (SUM) dieser zwei Einzelkompartimente (ABD + RC) reflektiert die relative Änderung des Luftvolumens in den Atemwegen.

Für qualitative Messungen ist es möglich, die Respiratorische Induktive Plethysmographie so zu kalibrieren, dass das Summensignal von Abdomen und Thorax annähernd gleich dem Atemzugvolumen, gemessen mit einem Pneumotachographen, ist. Bei der qualitativen Messung muss die Respiratorische Induktive Plethysmographie für jedes Individuum neu kalibriert werden um einen unterschiedlichen Körperbau zu berücksichtigen. Da in dieser Arbeit nur relative Volumenänderungen gemessen wurden, wurde eine Individuelle Eichung nicht durchgeführt.

Die in dieser Arbeit angewandte Software führt die Kalibrierung für jeden einzelnen Atemzug durch. Genauer beschrieben ist diese Kalibrierung in Kapitel III.1.6.7.

Zur Berechnung der relativen ventilatorischen Volumenveränderungen kann die Gleichung vereinfacht dargestellt (Konno und Mead 1967) werden als:

$$\Delta V_{RC} + \Delta V_{ABD} = \Delta V_{SUM}$$

$\Delta V_{RC}$  = extern gemessene relative Volumenänderung des Thorax,  $\Delta V_{ABD}$  = extern gemessene relative Volumenänderung des Abdomen,  $\Delta V_{SUM}$  = Gesamtsumme der an der Körperoberfläche (extern) gemessenen relativen Volumenänderung

Die Resptrace® Bänder sind mittels eines kurzen Verbindungskabels an den Respiratory Monitor angeschlossen. Über das Ausgangskabel (3,5 m) werden die beiden Signale vom Respiratory Monitor zum Veterinary Interface übertragen und dort wie bereits erwähnt in Analogsignale umgewandelt. Die im Veterinary Interface erzeugten Analogsignale werden dann durch ein Kabel an die Analog- zu Digitalkarte (A/D-Karte) weitergeleitet. Die in den Laptop-Computer eingeschobene A/D-Karte, wandelt das Analogsignal in ein Digitalsignal um. Das so erzeugte Digitalsignal kann nun vom Computer verarbeitet und auf dem Monitor wiedergegeben werden.

#### III.1.6.4. Aufbau des flow-metrischen Systems

Ein kleiner (70 cm x 45 cm) rollbarer Tisch diente als mobile Lungenfunktions-Messstation. Auf diesem Tisch befand sich eine Box (50 x 40 x 15 cm) in dem sich das speziell angefertigte Veterinary Interface<sup>5</sup>, der Druckaufnehmer<sup>4</sup> (Empfindlichkeitsbereich +/- 2 cm H<sub>2</sub>O) und die Heizeinheit für den Pneumotachographen<sup>3</sup> befand. Auf der Box stand der Laptop-Computer<sup>6</sup>. Zur Datenübertragung von dem Veterinary Interface war der Computer mit einer Analog-Digital Karte<sup>9</sup> ausgestattet. Ein Staudruckrohr (Pneumotachograph) nach Fleisch<sup>4</sup> (Nr.5) diente der Messung des Atemstroms. Der Pneumotachograph war durch zwei 150 cm lange Schläuche (innerer Durchmesser 0.4 cm) mit dem an das Veterinary Interface angeschlossenen Druckaufnehmer verbunden.

Ein 4 m langes Kabel verband das Veterinary Interface mit dem Portable Respiratory Monitor<sup>1</sup> welcher an ein um den Thorax des Pferdes gelegtes, elastisches Klettband geheftet war (Abb. 7). Von dem Portable Respiratory Monitor ausgehend reichten zwei ca. 45 cm lange Kabel zu den Respitrace® Bändern<sup>2</sup>. Bei den Respitrace® Bänder, handelt es sich um zwei elastische, ca. 5 cm breite Kunstfaserstreifen mit einem Klettverschluss. In diese Streifen eingearbeitet ist ein dünnes in Schlangenlinien gelegtes Kabel, das als Induktionsschleife dient. Das thorakale Band wird auf Höhe des 11. Interkostalraums und das abdominale Band unmittelbar hinter der 18. Rippe um den Körper des Pferdes gelegt.

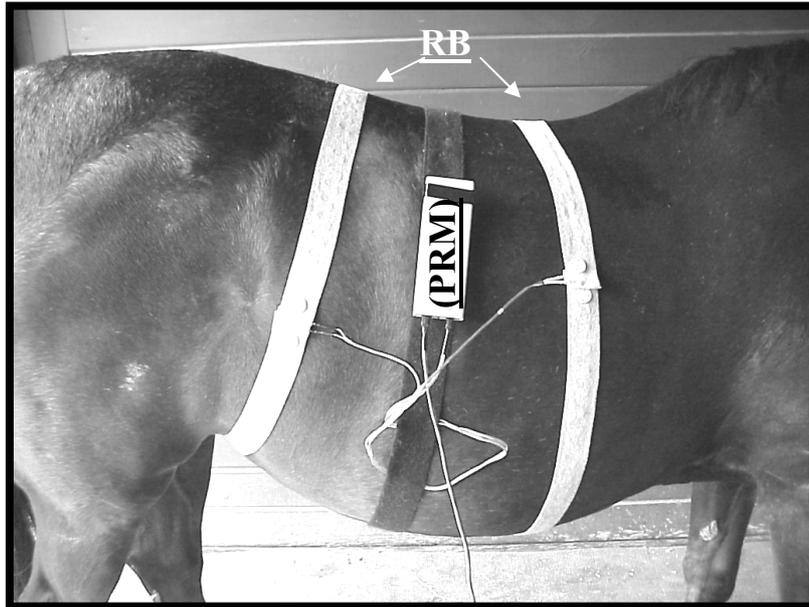


Abb. 7 : Korrekte Platzierung der Respirace® Bänder<sup>2</sup> (RB) und des Portable Respiratory Monitor<sup>1</sup> (PRM)



Abb. 8 : Maske mit angeschlossenem Pneumotachographen<sup>3</sup> (PN)

### III.1.6.5 Datenverarbeitung

In dem Veterinary Interface<sup>1</sup> werden die einzelnen Volumensignale, gemessen mit den beiden Respitrace® Bändern<sup>2</sup> ( $V_{RC}$  und  $V_{ABD}$ ), zusammengefügt (addiert) zu einem dritten Signal. Das dritte Signal, das so genannte Summenvolumensignal ( $V_{SUM}$ ), ist somit die Summe der beiden einzelnen Volumensignale. Diese drei Volumensignale (Abb. 9) werden dann zu einem Laptop-Computer übertragen und protokolliert. Von dem Veterinary Interface<sup>1</sup> wurden folgende vier Signale an den Computer übermittelt:

1. Volumen Signal des thorakalen Bands ( $V_{RC}$ ) (Abb. 10)
2. Volumen Signal des abdominalen Bands ( $V_{ABD}$ ) (Abb. 10)
3. Volumen Signal der Summe der beiden Bänder ( $V_{SUM}$ ) (Abb.10)
4. Flow Signal des Pneumotachographen ( $\dot{V}_{PN}$ ) (Abb. 11)

Die Differenzierung des Summenvolumensignals der beiden Bänder ergibt das RIP-Summenflowsignal ( $\dot{V}_{SUM}$ ) (Abb. 11). Die Differenzierung wird von der Computersoftware durchgeführt.

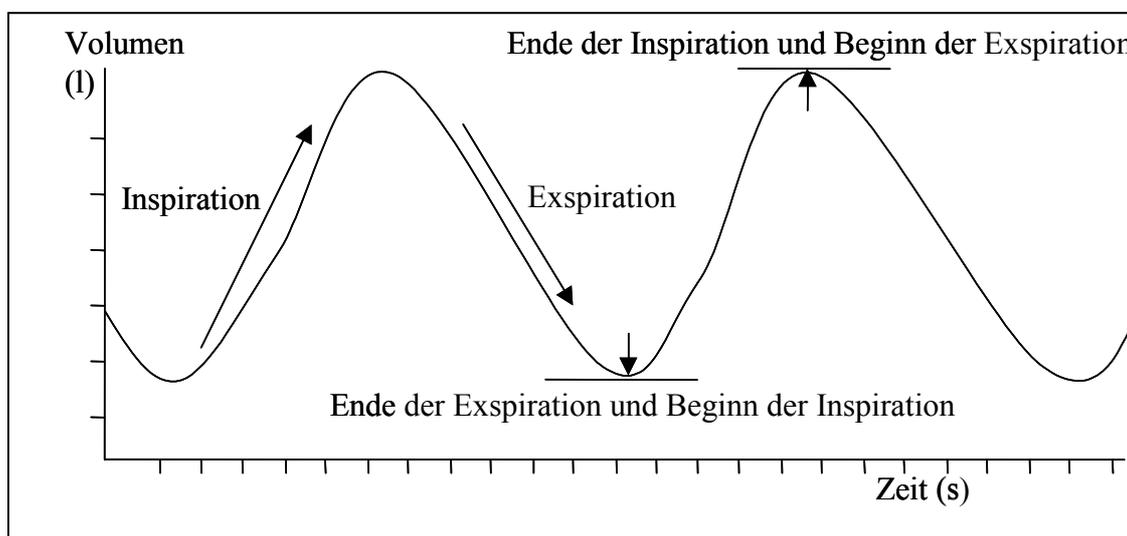


Abb. 9 : Schematische Darstellung einer Volumenkurve gemessen mit einem der Respitrace® Bänder<sup>2</sup>

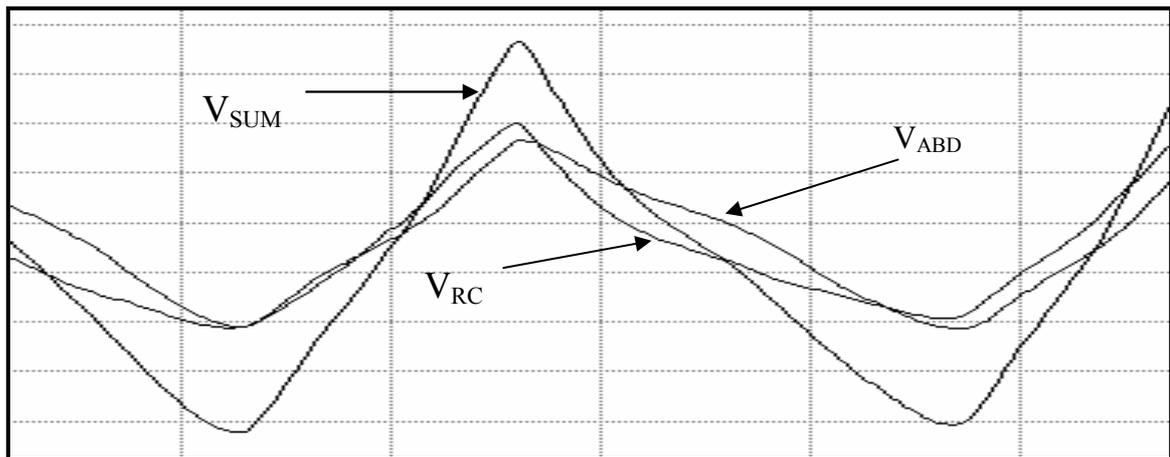


Abb. 10 : Beispiel einer graphischen Darstellung der einzelnen RIP Volumensignale: Abdominales Volumensignal ( $V_{ABD}$ ), Thorakales Volumensignal ( $V_{RC}$ ) und das Summenvolumensignal ( $V_{SUM}$ ).

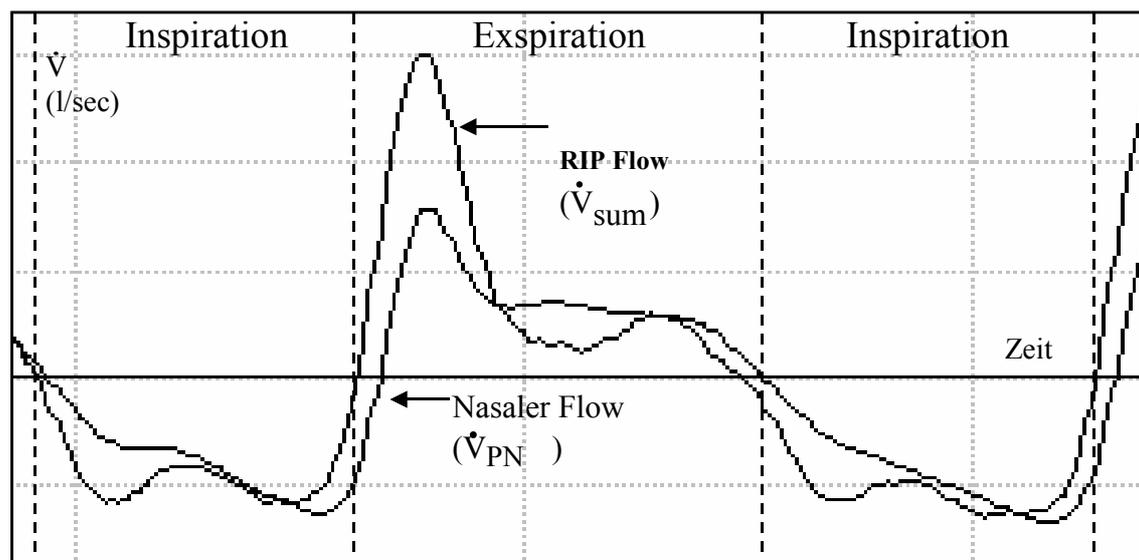


Abb. 11 : Beispiel einer graphischen Darstellung des Flowsignals erhalten durch Pneumotachographie (Nasaler Flow) und das von der Software differenzierte RIP Summenvolumensignal.

Die Differenzierung ergibt das RIP-Summenflowsignal ( $\dot{V}_{SUM}$ ).

### III.1.6.6. Die flow-metrischen Parameter

Die flow-metrischen Parameter werden aus einem Amplituden- und Flächenvergleich des RIP - und des Pneumotachographenflowsignals berechnet. Da unkalibrierte (keine absolute Volumenkalibrierung) RIP angewendet wurde, war es nötig, das RIP-Signal dem Pneumotachographensignal mittels eines Korrekturfaktors anzupassen.

Dieser Korrekturfaktor ist der Faktor, mit dem das RIP-Summenvolumensignal multipliziert werden muss, um die ersten 25 % (zeitlich) des eingeatmeten Volumens der beiden Signale ( $V_{\text{Sum}}$  und  $V_{\text{PN}}$ ) in das Verhältnis 1:1 zu setzen. Bei einer obstruktiven Erkrankung der Atemwege ist eine Beeinflussung der Inspiration nur minimal, aus diesem Grund wurde zur Berechnung des Korrekturfaktors diese Atmungsphase gewählt. In einer vorausgegangenen Studie von Hoffman et al. (2001) wurden die ersten und letzten 25 %, 50 % und 75 % als auch das gesamte inspiratorische Atemzugvolumen hinsichtlich ihrer Eignung zur Berechnung des Korrekturfaktors untersucht. Dabei erwiesen sich die ersten 25 % am geeignetsten.

Die angewandte Software berechnete diesen Korrekturfaktor Atemzug für Atemzug und führt damit die entsprechende Multiplikation des RIP-Summensignals durch. Dieser Vorgang wird als Normalisierung (Hoffman et al. 2001) bezeichnet. Nach der Normalisierung der Kurven wird von der Software die Berechnung der flow-metrischen Parameter durchgeführt.

Zur Kalkulation der flow-metrischen Parameter bestimmte das Überschneiden des RIP-Flowsignal mit der 0-Linie (0 l/sec), den Beginn der Expiration bzw. Inspiration (Abb. 12). Die verwendete Software berechnete diese Daten nach Beendigung jedes einzelnen Atemzugs. Weitere von der Software erfasste ventilatorische Werte sind: Atemfrequenz ( $f$ ), Atemzugvolumen ( $V_T$ ), Minutenventilation (MV), Inspirationszeit ( $T_i$ ), Expirationszeit ( $T_e$ ), maximaler inspiratorischer Flow (PIF) und maximaler expiratorischer Flow (PEF). Diese Parameter wurden mittels Pneumotachographie ermittelt.

Für die Berechnung der flow-metrischen Parameter wurde die Diskrepanz zwischen dem korrigierten  $\dot{V}_{\text{SUM}}$  Signal und dem  $V_{\text{PN}}$  Signal analysiert.

Folgende sechs Parameter, die Aufschluss über Flowlimitationen in den Atemwegen geben, wurden erstellt:

1.  $SFE_{max}$ :  $\underline{S}$  steht hierbei für das RIP –  $\underline{S}$ ummenflowsignal und  $\underline{F}$  für den nasalen  $\underline{F}$ low gemessen mit dem Pneumotachographen. Durch die Subtraktion der zeitgleichen Punkte der  $\dot{V}_{SUM}$ - und der  $\dot{V}_{PN}$ -Kurve wird die Amplitudendifferenz der beiden Signale berechnet.  $\dot{V}_{SUM}$  (S) minus  $\dot{V}_{PN}$  (F) während der Expiration wird als SFE bezeichnet.  $\underline{E}$  steht dabei für  $\underline{E}$ xpiration. Der Parameter  $SFE_{max}$  ist die maximale Differenz zwischen den beiden Kurven ( $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ ) während der gesamten Expiration (Abb. E). Mit diesem Parameter wird eine Flowdifferenz beschrieben. Die Einheit hierfür ist l/sec.

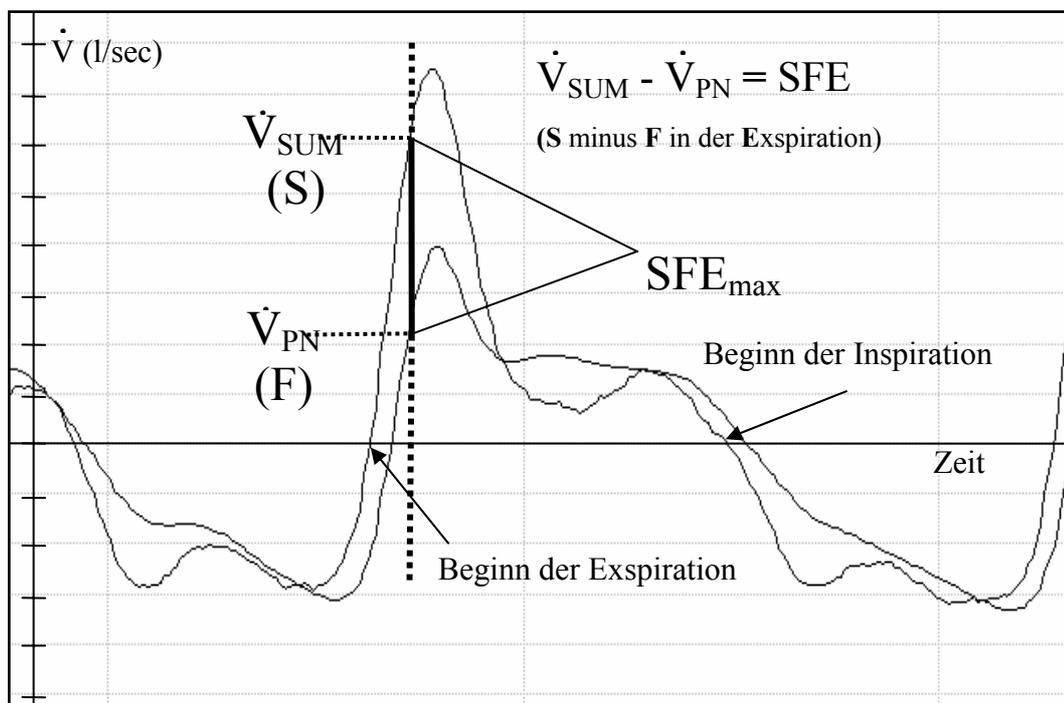


Abb. 12 : Beispiel für die Berechnung von  $SFE_{max}$ . Flowkurve des RIP-Summensignals ( $\dot{V}_{SUM}$ ), Flowkurve des Pneumotachographensignals ( $\dot{V}_{PN}$ ), maximale Differenz zwischen  $\dot{V}_{SUM}$  (S) und  $\dot{V}_{PN}$  (F) in der Expiration (E) ( $SFE_{max}$ ). In dieser Abbildung weiterhin ersichtlich sind der Beginn der Inspiration und der Expiration.

2.  $SFE_{int}$  ist das subtrahierte ***Integral*** ( $_{int} = \text{Fläche}$ ) unter den beiden Kurven ( $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ ) in den ersten 25 % (zeitlich) der Expiration. Da es sich bei der berechneten Differenz um ein Gasvolumen handelt, ist die Einheit dieses Parameters Liter (Abb. 13).

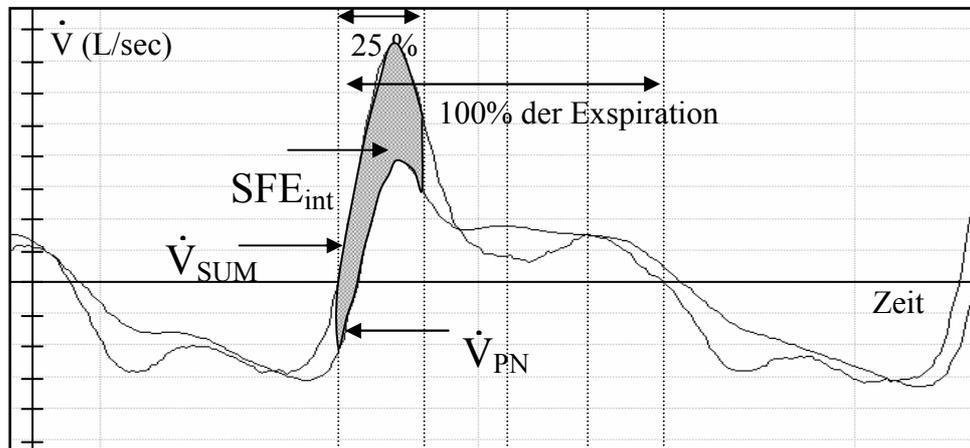


Abb. 13 : Berechnung des Flächenunterschiedes ( $SFE_{int}$ ) unter den Kurven  $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$  in den ersten 25 % der Expiration.

3. Der flow-metrische Parameter  $nSFE_{int}$  ist das subtrahierte Integral (Fläche) unter den beiden Kurven ( $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ ) in den ersten 25 % der Expiration geteilt durch die ersten 25 % des mittels Pneumotachographie gemessenen Gasvolumens ( $V_{PN}$ ), dieses Atemzuges. Die Division wurde durchgeführt um Tiere unterschiedlicher Größen miteinander vergleichen zu können (engl. ***n***ormalized, (n)). Es handelt sich hierbei um eine dimensionslose Größe.

4. Der Parameter  $SFI_{max}$  (Abb. 14) beschreibt die maximale Differenz zwischen den beiden Kurven ( $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ ) während der gesamten Inspiration.  $I$  steht hierbei für  $I_{Inspiration}$ . (Siehe Parameter  $SFE_{max}$ )

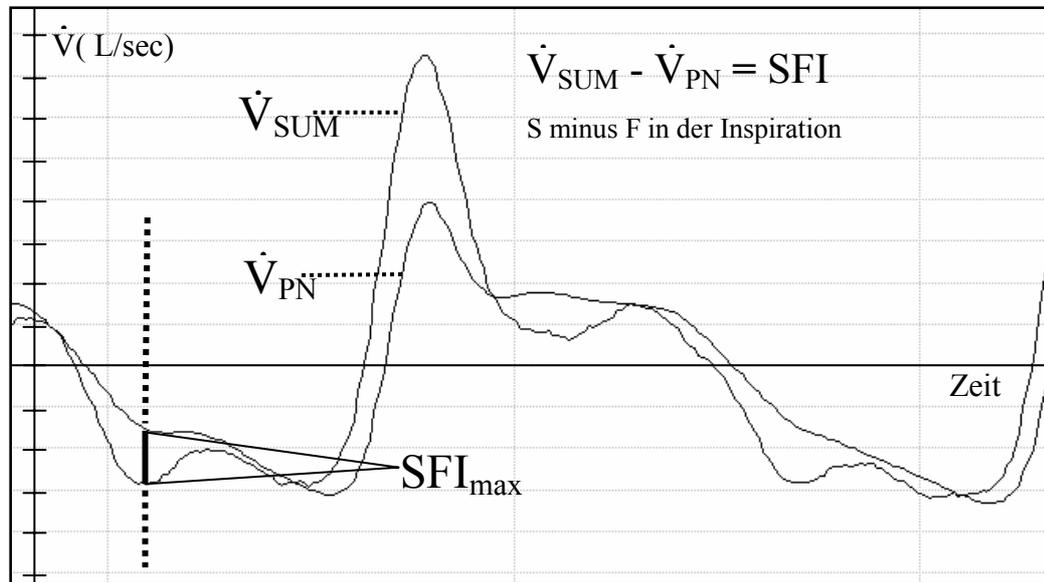


Abb. 14 : Berechnung der maximalen inspiratorischen (I) Amplitudendifferenz ( $SFI_{max}$ ) zwischen den Kurven  $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ .

5. Der Parameter  $SFI_{int}$  (Abb. 15) ist das subtrahierte Integral (Fläche) der beiden Kurven ( $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ ) in den ersten 25 % der Inspiration (siehe  $SFE_{int}$ ).

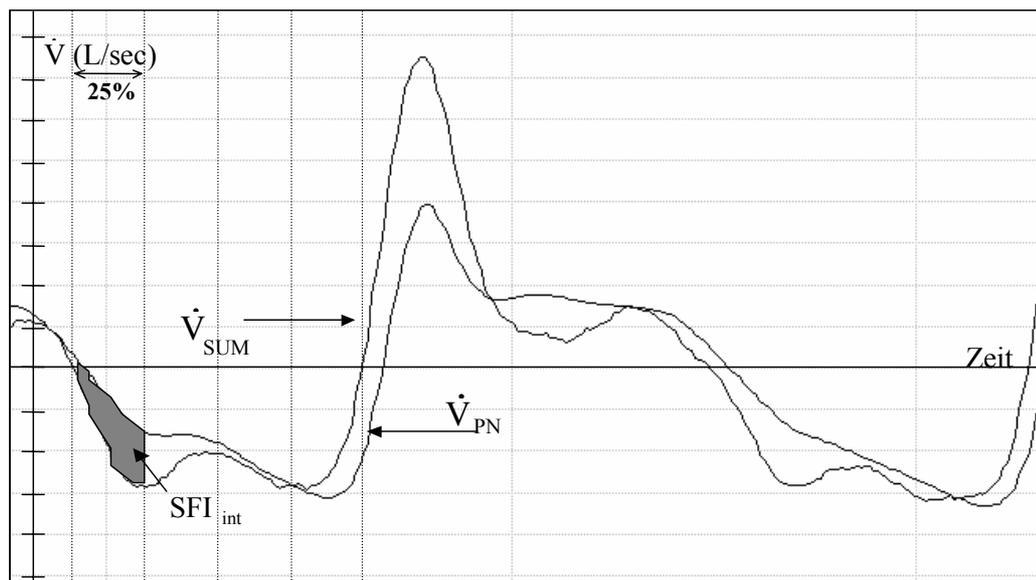


Abb. 15 : Berechnung des Flächenunterschiedes ( $SFI_{int}$ ) unter den beiden Kurven  $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ .

6. Der Parameter  $nSFI_{int}$  ist das subtrahierte Integral (Fläche) unter den beiden Kurven ( $\dot{V}_{SUM}$  und  $\dot{V}_{PN}$ ) in den ersten 25 % der Inspiration geteilt durch die ersten 25 % von  $V_{PN}$  (siehe  $nSFE_{int}$ ).

In der hier vorgestellten Arbeit wurden alle sechs flow-metrischen Parameter erfasst. Einer eingehenden Analyse und statistischen Auswertung wurde jedoch nur der Parameter  $SFE_{max}$  unterzogen da dieser in einer früheren Studie (Hoffman et al. 2001) am besten mit  $C_{dyn}$  und  $R_{aw}$  korrelierte.

### III.1.6.7. Die Kalibrierung des flow-metrischen Systems

Während jeder der Versuchsreihen wurde mindestens zweimal täglich eine Volumenkalibrierung des Pneumotachographen und eine elektronische Kalibrierung der Respitrace® Bänder<sup>2</sup> durchgeführt. Eine zusätzliche Kalibrierung des flow-metrischen Systems wurde bei starken Schwankungen der Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit oder des Luftdrucks vorgenommen. Die Kalibrierung des Pneumotachographen wurde mithilfe einer Präzisionskalibrierpumpe durchgeführt. Dabei wurde ein exakt definiertes Luftvolumen (7 Liter) mit einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von ca. 2 L/sec durch den Pneumotachographen bewegt und das erhaltene Volumensignal von der Software differenziert.

Die Kalibrierung der Respitrace® Bänder ist keine absolute Volumenkalibrierung. Es handelt sich um eine elektronische Kalibrierung. Dies bedeutet, dass eine bestimmte Voltänderung einer beliebigen Literangabe zugeteilt werden kann. In der hier beschriebenen Studie wurden die einzelnen Respitrace® Bänder so kalibriert, dass eine Änderung von plus einem Volt im Analogsignal einer Volumenänderung von + 3.5 Litern entsprach. Dem RIP-Summenvolumensignal wurden für + 2 Volt minus 7 Liter zugeteilt.

### III.1.7. Durchführung der Lungenfunktionsprüfung

Alle Pferde wurden ca. 5 Minuten vor Testbeginn mit 0.5 mg Xylazin-Hydrochlorid /kg KGW i.V. (Rompun®, Bayer Corp., Shawnee Mission, Kan, USA) sediert. Unter leichter Spannung wurden die beiden Resptrace® Bänder<sup>2</sup> dem Pferd angelegt. Die Position des Bandes um den Thorax (RC) ist im Bereich des elften Intercostalraums. Das abdominale Band (ABD) umschließt den Rumpf unmittelbar hinter der 18. Rippe (Abb. 7). Der Respiratory Monitor wurde an das elastische Klettband angesteckt, das dem Pferd wie ein Deckengurt angelegt war. Die Maske wurde über die Nase gestülpt und nach einer kurzen Gewöhnungszeit (ca. 2 Minuten) der Pneumotachograph angeschlossen.

Nach einer mindestens zweiminütigen Aufzeichnung der Ruhelungenfunktion wurde mit dem Histamin-Bronchoprovokationsprotokoll begonnen. Zur Histaminvernebelung wurde der Pneumotachograph entfernt und die Datenaufzeichnung unterbrochen. Bei einigen Pferden führte die Sedation zu einem Absinken des Kopfes. Bei diesen Pferden ruhte der Kopf während des gesamten Vorgangs auf einer gewöhnlichen hölzernen Krücke. Diese Massnahme gewährleistete eine konstante, leicht gestreckte Kopfhaltung. Eine korrekte Positionierung des Kopfes sollte den Effekt der Sedation auf die oberen Atemwege minimieren.

### III.1.8. Die Histamin-Bronchoprovokation

Die Bronchoprovokation mit Histaminaerosol wurde nach der von Derksen (1985), Klein (1986), Hoffman (1998) und Mazan (1999) ausführlich beschriebenen Methode durchgeführt. Zur Erzeugung des Histaminaerosols wurde ein Jet Vernebler<sup>10</sup> (0.340ml/min) mit einem Hochdruck Kompressor<sup>11</sup> (30 psi, 10 l/min), verwendet. Das kontinuierlich erzeugte Aerosol hat nach Herstellerangaben einen mittleren Massendurchmesser von 1.6  $\mu\text{m}$ . Der Vernebler wurde mittels einer Aerosolkammer (Abb. 16) an einen selbst angefertigten Anschluss mit der Atemmaske verbunden.



Abb. 16 : Aerosolkammer (Ae) und Vernebler (Ve)

Die Bronchoprovokation wurde mit physiologischer Kochsalzlösung (0.9 % NaCl) begonnen. Diese Messung wird im Folgenden auch Initialmessung genannt. Dem folgte in 0.9%iger Kochsalzlösung gelöstes Histamin Diphosphat<sup>12</sup> in ansteigenden Konzentrationen (2, 4, 8, 16, 32 mg/ml, später H2, H4, H8, H16, H32 genannt).

Die Vernebelungszeit der physiologischen Kochsalzlösung und der einzelnen Histaminkonzentrationsstufen betrug jeweils exakt zwei Minuten. Jeder dieser zweiminütigen Vernebelungsphasen folgte sofort eine ebenfalls mindestens zweiminütige Aufzeichnung der Lungenfunktion.

Die Aufzeichnung wurde länger fortgesetzt, falls sich einer der flow-metrischen Parameter noch im Ansteigen befand. Die Abbildung 26 im Ergebnisteil zeigt eine typische Veränderung des  $\dot{V}_{\text{SUM}}$  - und des  $\dot{V}_{\text{PN}}$  Signals im Verlauf einer Bronchoprovokation mit Histaminaerosol. Nachdem die Parameter ein Plateau

erreicht hatten oder einen absteigenden Trend zeigten, wurde die Aufzeichnung beendet. Die Pferde wurden solange weiter beobachtet, bis die flow-metrischen Parameter wieder auf das Niveau der Initialmessung zurückgekehrt waren. Ein zeitlicher Abstand von mindestens fünf Minuten wurde zwischen den einzelnen Histaminvernebelungen eingehalten. Dadurch wurde ein eventueller kumulativer Effekt wie er in der Humanmedizin für Methacholin bekannt ist (Juniper et al. 1978), ausgeschlossen. In dieser Zeit wurde nach jeder Histaminkonzentrationsstufe eine Auskultation der Atemwege durchgeführt.

Die Histamin-Bronchoprovokation wurde beendet, sobald mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Erreichen der maximalen Dosis von 32 mg/ml
- Anstieg des flow-metrischen Parameters SFEmax um 100 % gerechnet vom arithmetischen Mittelwert der Initialmessung
- Verdoppelung der Atemfrequenz gemessen während der Ruhelungenfunktionsprüfung
- Auslösen von Husten
- auskultatorisch wahrnehmbares Hiemen und Giemen
- deutlicher abdominaler Atemaufwand, geweitete Nüstern oder andere Anzeichen von Dyspnoe
- Anschwellen des Gewebes im Bereich der Nüstern

Zur Bronchodilatation wurde nach Beendigung der Histamin-Bronchoprovokation jedem Pferd 5 Hübe Albuterol<sup>13</sup>, ein kurzwirksames  $\beta_2$ -Mimetikum, verabreicht. Das Dosieraerosol wurde den Pferden mit einer Aerosolkammer und einer kommerziell erhältlichen Behandlungsmaske<sup>8</sup> zugeführt. Nach Abschluss der Messung wurden die Pferde in ihre Box zurückgebracht, wo sie bis zum gänzlichen Abklingen der Sedation nicht gefüttert wurden. Durch das Abwaschen der Nüstern mit klarem Wasser wurden lokale Reaktionen auf das Histamin verhindert bzw. reduziert.

### III.1.9. Datenanalyse

Die Analyse der gesammelten Daten wurde mithilfe des Softwareprogramms Microsoft Excel durchgeführt.

Für die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte zur Erstellung der Dosis-Wirkungskurve wurden alle Atemzüge ausgeschlossen, bei denen die Atemfrequenz kleiner als 5 Atemzüge/Minute oder größer als 35 Atemzüge/Minute betrug. Für das Atemzugvolumen wurden Grenzwerte von 3 Liter (Minimum) und 11 Liter (Maximum) festgelegt. Die Ausschlusskriterien wurden anhand einer Verteilungskurve für Atemfrequenz (Abb.17) und Atemzugvolumen (Abb.18) von sieben in dieser Studie getesteten Pferden bestimmt (Atemzüge, n = 1530). Die sieben Pferde wurden willkürlich ausgewählt. Die Werte der Ruhelungenfunktionsmessung, Post-0.9 % NaCl und der maximal verabreichten Histamin Dosis wurden dabei für jedes der ausgewählten Pferde analysiert.

Auch Atemzüge mit Artefakten wurden nicht für die Datenanalyse herangezogen. Ausschläge im RIP-Summenflowsignal wurden als Artefakte anerkannt, wenn die Amplitude des Signals mehr als 0.29 Volt (entspricht 1 Liter) und die Frequenz dieses Signals mehr als 3 Hz betrug (Abb.19). Entstanden sind diese Artefakte durch Bewegungen (Anheben eines Beines, Schweifschlagen, Schnauben etc.) des Pferdes.

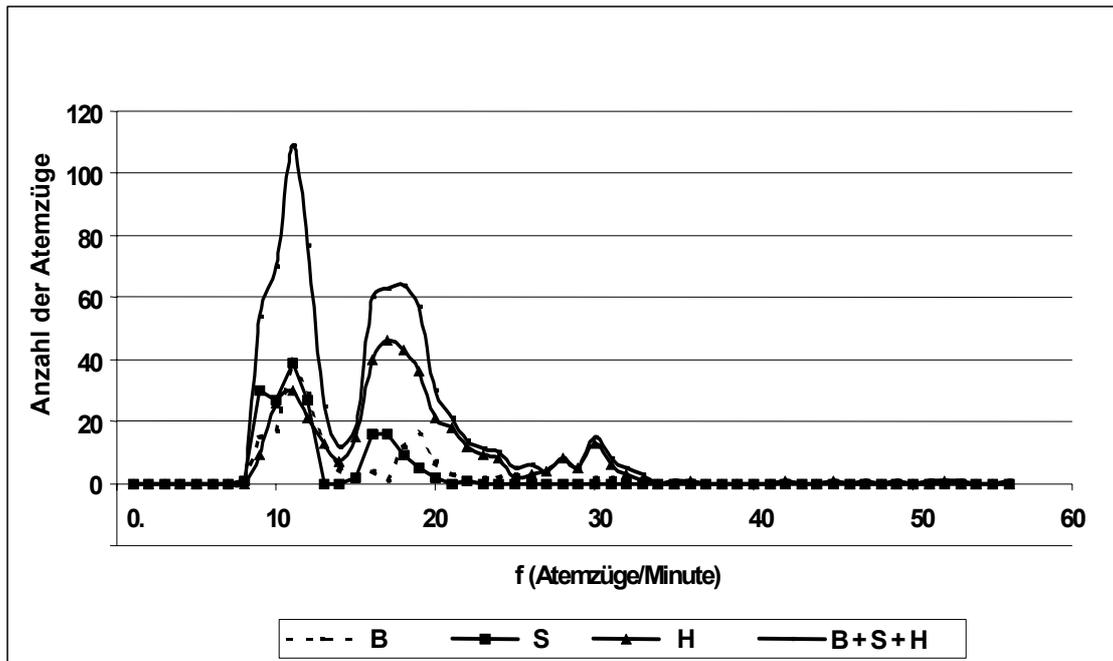


Abb. 17 : Verteilungskurve der Atemfrequenz (f); B = Ruhelungenfunktion, S = Post-0.9 % NaCl, H = höchste erhaltene Histamin Dosis, B+S+H = Summe dieser 3 Messungen (n = 7 Pferde =1530 Atemzüge).

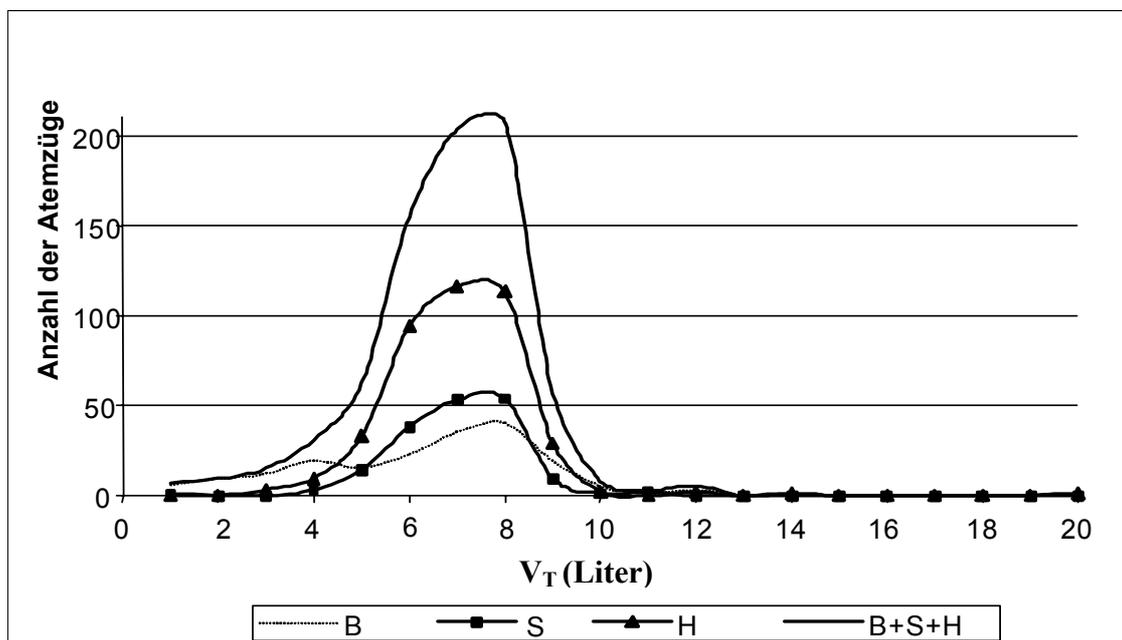


Abb. 18 : Verteilungskurve des Atemzugvolumens ( $V_T$ ); B = Ruhelungenfunktion, S = Post-0.9 % NaCl, H = höchste erhaltene Histamin Dosis, B+S+H = Summe dieser 3 Messungen (n = 7 Pferde = 1530 Atemzüge).

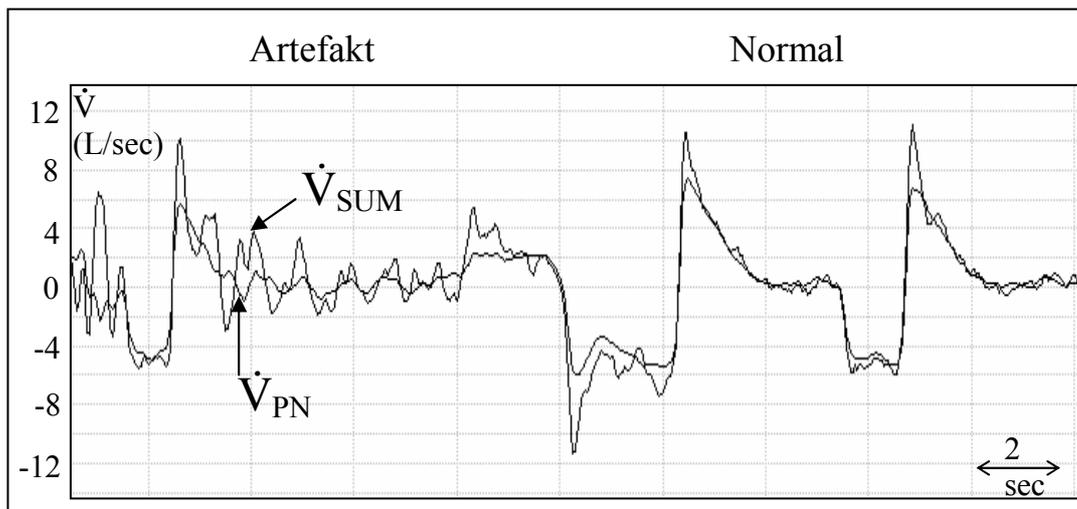


Abb. 19 : Artefakt und normaler Atemzug

### III.1.10. Erstellen der Dosis-Wirkungskurve und Berechnung der $PK_{SFEmax}$ Werte

Zur Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve wurden die arithmetischen Mittelwerte der zweiminütigen Ruhe- und der Post- 0.9 % NaCl Messung berechnet. Der englischen Sprache angepasst wird die Ruhemessung im weiteren Text mit B für Basislinie (Baseline) abgekürzt. Die Messung der Lungenfunktion nach Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung wird auch als Initialmessung (S = Saline = Post- 0.9 % NaCl) bezeichnet. Der arithmetische Mittelwert der Initialmessung ergibt den so genannten Initialwert. Für die einzelnen Histamin-Konzentrationsstufen wurde der arithmetische Mittelwert der fünf aufeinander folgenden Atemzüge (Tab. 6 und Abb. 20) mit dem im Mittel höchsten SFEmax Wert berechnet. Die Auswahl der fünf Atemzüge wurde durch die Untersucherin vorgenommen. Anhand der tabellarischen Auflistung (siehe folgende Seite) wurden die fünf aufeinander folgenden Atemzüge mit dem im Mittel höchsten SFEmax ausgewählt. Aus diesen fünf Atemzügen wurde der arithmetische Mittelwert für jeden der erfassten Parameter berechnet.

Tab. 6 : Per Atemzug erfasste Parameter eines Pferdes nach der Inhalation mit Histaminaerosol (8 mg Histamin /ml). Die fünf optisch hervorgehobenen Zahlenreihen stellen die Atemzüge dar, die zur Berechnung des arithmetischen Mittelwerts für diese Histaminkonzentration (H8) herangezogen wurden. Ausgewählt wurden dafür die fünf aufeinander folgenden Atemzüge mit dem im Mittel höchsten SFEmax (dunkler grau unterlegt). Nicht dargestellt sind die Parameter SFEint, nSFEint, SFIImax, SFIInt und nSFIInt.

<b>Parameter</b>	<b>f</b>	<b>TV</b>	<b>MV</b>	<b>Ti</b>	<b>Te</b>	<b>PIF</b>	<b>PEF</b>	<b>SFEmax</b>
<b>Atemzug</b>								
1	8.28	9.66	80.02	2.24	5.00	6.07	4.69	1.19
2	9.09	9.11	82.79	2.70	3.90	4.92	3.93	1.01
3	11.15	8.87	98.84	2.29	3.10	5.02	4.36	1.01
4	6.73	8.42	56.70	2.85	6.06	4.19	4.26	1.10
5	8.16	4.25	34.68	1.40	5.95	3.73	4.71	1.43
6	11.19	10.72	119.93	2.58	2.78	6.01	5.05	1.61
7	11.48	11.09	127.33	2.11	3.12	6.29	6.29	2.09
<b>8</b>	<b>9.10</b>	<b>11.97</b>	<b>108.96</b>	<b>2.74</b>	<b>3.85</b>	<b>5.76</b>	<b>5.54</b>	<b>3.02</b>
<b>9</b>	<b>8.79</b>	<b>13.05</b>	<b>114.69</b>	<b>2.50</b>	<b>4.33</b>	<b>6.11</b>	<b>5.15</b>	<b>2.89</b>
<b>10</b>	<b>8.79</b>	<b>14.06</b>	<b>123.65</b>	<b>2.70</b>	<b>4.12</b>	<b>6.39</b>	<b>6.04</b>	<b>4.69</b>
<b>11</b>	<b>8.39</b>	<b>13.20</b>	<b>110.73</b>	<b>2.60</b>	<b>4.55</b>	<b>6.17</b>	<b>5.17</b>	<b>4.09</b>
<b>12</b>	<b>7.37</b>	<b>12.66</b>	<b>93.34</b>	<b>2.68</b>	<b>5.45</b>	<b>5.82</b>	<b>5.12</b>	<b>3.50</b>
13	9.71	2.48	24.09	0.66	5.52	5.51	5.10	1.39
14	9.72	11.22	109.13	2.26	3.91	6.88	5.54	1.41
15	7.13	9.46	67.49	2.86	5.55	4.75	6.09	1.34
16	8.15	10.15	82.73	2.63	4.73	5.32	5.64	1.58
17	8.93	9.97	89.07	2.68	4.04	5.54	5.80	1.32
18	9.59	9.62	92.22	2.42	3.84	5.67	5.71	1.14
19	7.12	11.49	81.81	2.87	5.56	5.11	4.74	2.03
20	7.87	10.09	79.42	2.93	4.68	4.45	4.37	1.92
21	8.60	9.67	83.19	2.87	4.11	4.76	4.49	1.14
<b>(8-12) <math>\bar{x}</math></b>	<b>8.49</b>	<b>12.99</b>	<b>110.27</b>	<b>2.65</b>	<b>4.46</b>	<b>6.05</b>	<b>5.40</b>	<b>3.64</b>

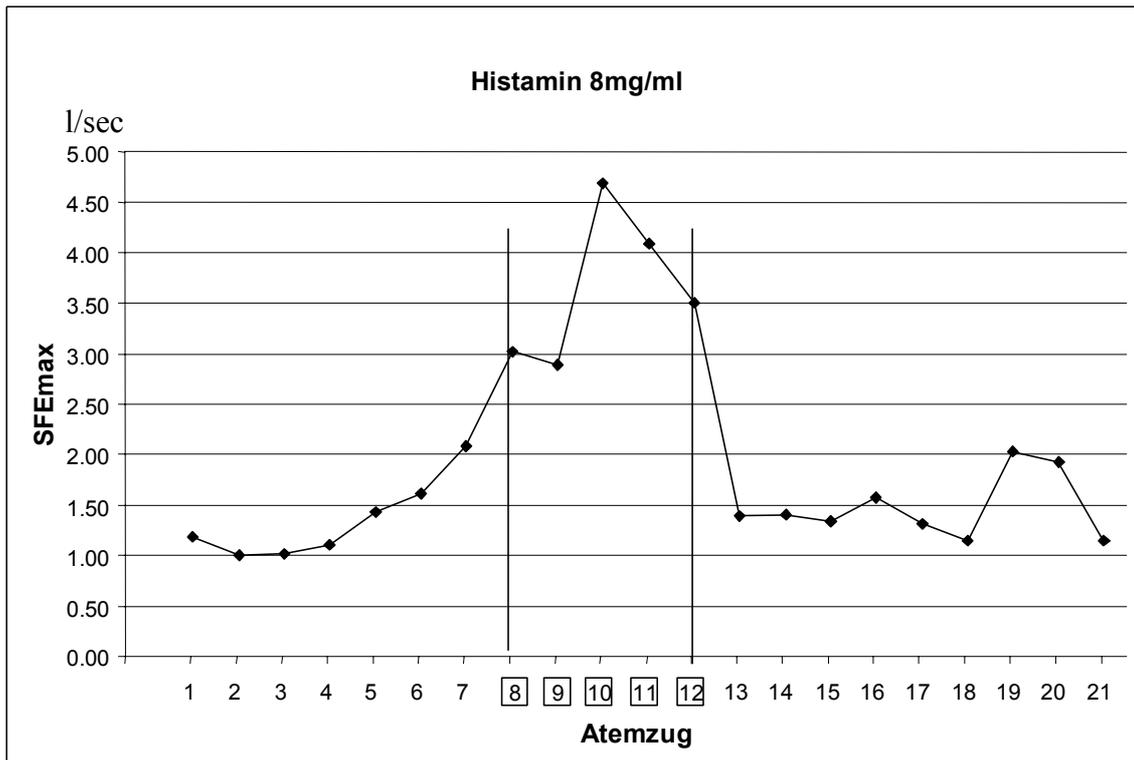


Abb. 20 : Graphische Darstellung des Verlaufs des Parameters SFEmax aus Tab. 6 (Histamin 8 mg/ml). Die umrandeten Atemzüge (8-12) entsprechen den dunkelgrau unterlegten Atemzügen aus Tabelle 6.

Der jeweilige SFEmax Mittelwert der Ruhelungenfunktionsmessungen, der Initialmessung und der verabreichten Histaminkonzentrationen wurden als Funktion des Ruhewerts, Initialwerts bzw. der verabreichten Histamindosis (Ruhewert, Initialwert und Histamindosis = x; SFEmax = y) auf einer logarithmischen Skala (zur Basis 2) aufgetragen (Tab. 7 und Abb. 21).

Auf dieser Dosis-Wirkungskurve wurde mithilfe der Interpolationsfunktion des Softwareprogramms Excel 2000 die Histaminkonzentration berechnet, die einen Anstieg um 35 %, 50 %, 60 %, und 75 % des SFEmax Wertes ( $PK_{SFEmax\ 35}$ ,  $PK_{SFEmax\ 50}$ ,  $PK_{SFEmax\ 60}$ ,  $PK_{SFEmax\ 75}$ ) provozierte. Als Ausgangswert diente sowohl der SFEmax der Initialmessung (SFEmax<sub>S</sub>) als auch der gemittelte SFEmax Wert der Ruhe- und Initialmessung (SFEmax<sub>BS</sub>).

Tab. 7 : Erfaßte Parameter der Ruhemessung (B), Initialmessung (S), Histamin 2 mg/ml (H2), Histamin 4 mg/ml (H4), Histamin 8 mg/ml (H8), Histamin 16 mg/ml (H16). Grau unterlegt ist Parameter SFEmax für

welchen die Histamin Dosis-Wirkungskurve (Abb. 21) erstellt wurde.

	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF
B	10.4	9.4	96.3	2.2	3.7	6.2	8.6
S	8.8	8.8	76.2	2.4	4.5	5.5	5.3
H2	8.7	9.0	76.3	2.0	5.0	7.0	6.4
H4	8.6	10.4	89.8	2.6	4.4	5.7	5.2
H8	8.5	13.0	110.3	2.6	4.5	6.1	5.4
H16	9.6	11.6	112.0	2.5	3.7	5.7	5.6

	<i>SFEmax</i>	SFEint	nSFEint	SFImax	SFlint	nSFlint	
B	<b>1.2</b>	-0.1	0.0	2.1	-0.5	0.3	
S	<b>1.4</b>	0.0	0.0	1.7	-0.3	0.1	
H2	<b>1.8</b>	0.0	0.0	2.2	-0.2	0.1	
H4	<b>1.9</b>	0.1	0.0	1.7	-0.1	0.1	
H8	<b>3.6</b>	0.4	0.1	3.5	-0.8	0.3	
H16	<b>4.3</b>	0.5	0.2	7.4	-0.5	0.2	

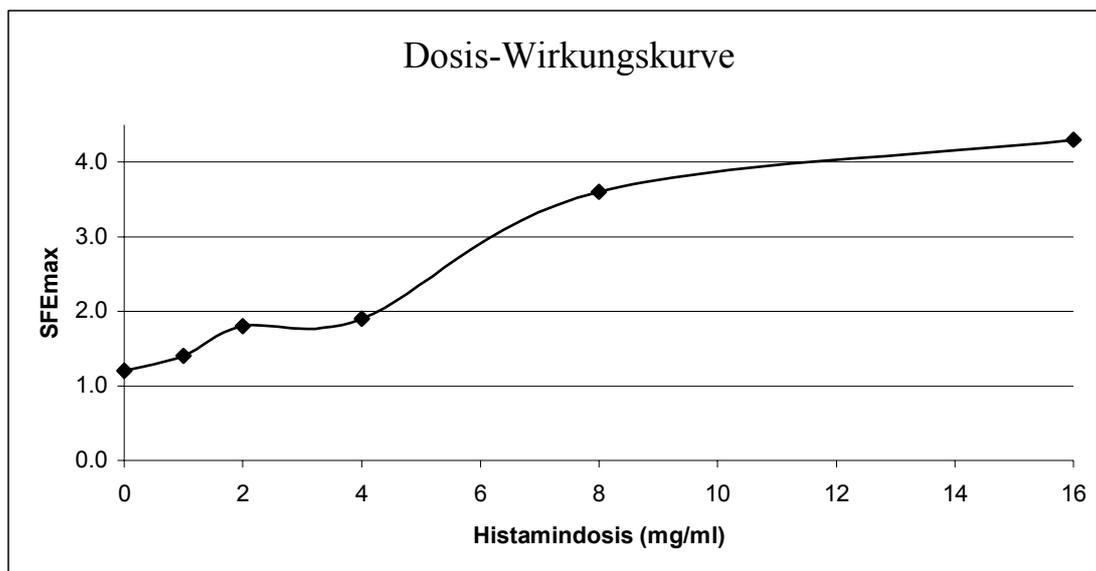


Abb. 21 : Dosis-Wirkungskurve des Parameters SFEmax für Pferd Nr. 2.

### III.1.11. Statistische Methodik

Datenerfassung und grafische Darstellung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2000.

Bei der Auswertung der Indizes für Atemwegsreagibilität wurden ausschließlich  $PK_{SFEmax35B}$ ,  $PK_{SFEmax50B}$  und  $PK_{SFEmax35BS}$ ,  $PK_{SFEmax50BS}$  einer statistischen Auswertung unterzogen. Diese Indizes wurden durch Interpolation der Dosis-Wirkungskurven bestimmt. In die Statistik aufgenommen wurden nur die Messungen, bei welchen durch die Histamin-Bronchoprovokation eine Zunahme von mindestens 35 % bzw. 50 % in  $SFEmaxBS$  bzw.  $SFEmaxS$  erreicht wurde. Extrapolationen bis maximal 15 % wurden nur dann akzeptiert, wenn auch durch die höchste Histamin Konzentration (32 mg/ml) die geforderte Zunahme nicht erreicht wurde.

Eine logarithmische Transformation zur Basis 2 der Histamin PK- Werte ging der statistischen Analyse voraus. Die statistischen Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS-X (SPSS Inc., Chicago, IL).

Die Reproduzierbarkeit von  $SFEmaxB$ ,  $SFEmaxS$  und der Indizes der Atemwegsreagibilität wurden mit dem „Pearson Produkt Moment Korrelations Test“ analysiert. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (Pearson-Test) wurde sowohl für die gesamte Population als auch für die an Tag A als stark hyperreagibel ( $PK_{SFEmax35S} < 2$  mg Histamin/ml) identifizierten Pferden durchgeführt.

Die Signifikanz eventueller Veränderungen der Atemwegsreagibilität zwischen den einzelnen Tagen wurde mittels eines T-Test für gepaarte Observationen überprüft.

Arithmetische und, für logarithmische Angaben geometrische Mittelwerte, Minima, Maxima, und Standardabweichungen der erfassten Werte sind tabellarisch wiedergegeben.

Die Korrelationen zwischen klinischen sowie endoskopischen Befunden (qualitative Daten) und den erhaltenen Lungenfunktionsdaten wurden mit der Spearmans Rank Korrelationskoeffizienten Methode bestimmt.

Die Signifikanzen werden wie folgt beschrieben:

- $p \leq 0.001$  : hoch signifikant
- $p \leq 0.01$  : signifikant
- $p \leq 0.05$  : schwach signifikant
- $p > 0.05$  : nicht signifikant

Für die Korrelationen wurden folgende Bezeichnungen vergeben:

- $r \geq 0.950$  : außergewöhnlich gute Korrelation
- $r \geq 0.800$  : sehr gute Korrelation
- $r \geq 0.750$  : gute Korrelation
- $r \geq 0.600$  : Korrelation
- $r < 0.600$  : keine Korrelation

## III.2. Ergebnisse

### III.2.1. Allgemeine Beobachtungen

Das Anlegen der Ausrüstung sowie die Durchführung der Lungenfunktionsprüfung erfolgten bei allen Pferden unter Sedation. Alle 21 getesteten Pferde tolerierten das Anlegen der Ausrüstung und den gesamten Vorgang der Lungenfunktionsprüfung, einschließlich der Histamininhalation, vollkommen problemlos. Beim Anlegen des thorakalen Bands zeigte keines der getesteten Pferde auch nur das geringste Abwehrverhalten. Das Anlegen des abdominalen Bands löste bei wenigen Pferden ein leichtes Schweifschlagen aus. Die Maske wurde ebenfalls sehr gut toleriert.

### III.2.2. Klinische Nebenwirkungen

Die Ruhelungenfunktionsprüfung und die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung verliefen bei allen durchgeführten Messungen ohne jegliche Nebenwirkungen. Nach Beendigung der Histamininhalation konnte bei fast allen Pferden ein geringer seröser bis seromucöser Nasenausfluss beobachtet werden. Andere Nebenwirkungen traten nur in sehr wenigen Fällen auf. Dabei handelte es sich überwiegend um einen Anstieg der Atemfrequenz und Husten (n = 5 Messungen). Auskultatorisch konnte bei zwei dieser Pferde auch Hiemen und Giemen festgestellt werden. Alle diese Nebenwirkungen waren nur bei hochgradig reagiblen Pferden oder nach Inhalation von 16 mg bzw. 32 mg Histamin/ml Kochsalzlösung zu beobachten. Die Symptome verschwanden in den meisten Fällen innerhalb weniger Minuten ohne jegliche Behandlung. In den Fällen, in denen die Symptome nach fünf Minuten noch wahrnehmbar waren, konnten diese durch die Verabreichung eines Bronchodilatators (5 Hübe Albuterol) behoben werden.

Nur bei zwei der insgesamt 61 Messungen wurde noch zwei Stunden nach Beendigung des Test ein gelegentliches Husten der Pferde wahrgenommen. Diesen beiden Pferden wurde im Rahmen der Bronchoprovokation Histamin in einer Konzentration von 32 mg/ml verabreicht.

Ein leichtes Anschwellen des Gewebes im Bereich der Nüstern war bei drei Pferden zu beobachten. Die Schwellung verschwand spätestens 30 Minuten nach Vernebelung der letzten Histamindosis. Ein Abwaschen der Nüstern mit klarem Wasser unmittelbar nach Beendigung des Tests, konnte diese Reaktion bei den meisten Pferden verhindern.

An dem der Untersuchung folgenden Tag konnten alle Pferde ohne Einschränkung am Reitbetrieb teilnehmen. Nachwirkungen des Tests wurden dabei nicht festgestellt.

### III.2.3. Stichprobengrößen

In der statistischen Auswertung wurden sowohl die Ergebnisse der klinischen Untersuchung als auch der endoskopischen Untersuchung und die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung analysiert. Dabei wurden die Ergebnisse der drei Untersuchungen einander gegenübergestellt sowie die Resultate der Lungenfunktionsprüfung an den drei Versuchstagen miteinander verglichen. Dabei ergaben sich folgende Stichprobengrößen:

#### III.2.3.1. Stichprobengrößen der statistischen Auswertung der Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung

Bei einem der 21 Pferde konnte die endoskopische Untersuchung nicht abgeschlossen werden, da es während dem Einführen des Endoskops starkes Nasenbluten entwickelte. Die anschließende Untersuchung zeigte eine chronische Ulzeration der Nasenschleimhaut im ventralen Bereich des Nasenseptums. Ein weiteres Pferd konnte aufgrund technischer Probleme nicht endoskopiert werden. Somit standen die Ergebnisse von 19 Pferden für die Auswertung der Tracheo-Bronchoskopie zur Verfügung.

### III.2.3.2. Stichprobengrößen der statistischen Auswertung der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung

Für die statistische Auswertung des untersuchten Lungenfunktionsparameters SFEmax der Ruhe- und Initialmessung standen für den Vergleich zwischen Tag A und Tag B die Ergebnisse von 21 Pferden zur Verfügung. Für die Analyse der Reproduzierbarkeit des Parameters SFEmax gemessen an Tag C im Vergleich mit Tag A und B konnten die Ergebnisse von 17 Pferden ausgewertet werden.

### III.2.3.3. Stichprobengrößen der statistischen Auswertung der Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation

Die Korrelation der Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation von Tag A und Tag B wurde untersucht um die Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Methode zu bestimmen. Der Vergleich von Tag A und B mit Tag C wurde durchgeführt, um die Veränderungen der Atemwegsreagibilität in der getesteten Population nach Ablauf eines Jahres zu untersuchen.

Im folgenden Text wird der SFEmax der Initialmessung mit SFEmax $S$  ( $S$  für Saline) abgekürzt. Der Mittelwert aus dem SFEmax $B$  Wert der Ruhelungenfunktionsprüfung ( $B$  für Baseline) und dem SFEmax $S$  Wert der Initialmessung wird als SFEmax $BS$  bezeichnet.

Nicht immer konnte durch die Histamin-Bronchoprovokation der angestrebte Anstieg sowohl in SFEmax $S$  als auch SFEmax $BS$  erreicht werden. Aus diesem Grund werden die jeweiligen Stichprobengrößen für SFEmax $S$  und SFEmax $BS$  getrennt aufgezählt. Hierbei wird zusätzlich zwischen einem 35- und 50%igen Anstieg unterschieden.

Für die berechneten Histamin-Provokationskonzentrationen (hier mit PK abgekürzt) ergeben sich daraus die folgenden vier Reagibilitätsindizes: PK<sub>SFEmax</sub>35 $BS$ , PK<sub>SFEmax</sub>50 $BS$ , PK<sub>SFEmax</sub>35 $S$  und PK<sub>SFEmax</sub>50 $S$ .

Tag A:

An Tag A der Studie wurde durch die Histamin-Bronchoprovokation bei allen 21 getesteten Pferden ein Anstieg von mindestens 50 % in SFEmax*S* und SFEmax*BS* erreicht.

Tag B:

An Tag B wurde PK<sub>SFEmax</sub>50*BS* bei allen 21 Pferden erreicht. Bei Pferd Nr.11 wurde auch mit der höchsten Histamindosis (32 mg/ml) PK<sub>SFEmax</sub>35*S* nicht erreicht, folglich konnte auch PK<sub>SFEmax</sub>50*S* nicht erreicht werden. Ein weiteres Pferd (Nr. 14) zeigte während der Inhalation mit Histamin (16 mg/ml) eine klinische Reaktion (Schnauben und Husten), sodass die Bronchoprovokation vor Erreichen eines 50%igen Anstiegs in SFEmax*S* abgebrochen werden musste.

Tag C:

PK<sub>SFEmax</sub>35*BS* und PK<sub>SFEmax</sub>35*S* wurden auch am dritten Tag (C) der Studie bei allen getesteten Pferden (n = 17) erreicht. Bei einem der Pferde (Nr. 8) konnte auch die höchste Histamindosis keinen Anstieg um 50 % des Parameters SFEmax*S* oder SFEmax*BS* Wert bewirken. Ein deutlicher Anstieg der Atemfrequenz mit Gabe der dritten Histamindosis (8 mg/ml), war bei einem Pferd (Nr. 7) Anlass, die Histamin-Bronchoprovokation vor Erreichen des PK<sub>SFEmax</sub>50*S* abubrechen.

Insgesamt wurden 61 Histamin-Bronchoprovokationen durchgeführt.

Die Stichprobengrößen für PK<sub>SFEmax</sub>35*S*, PK<sub>SFEmax</sub>50*S*, PK<sub>SFEmax</sub>35*BS*, PK<sub>SFEmax</sub>50*BS* können Tabelle 8 entnommen werden.

Tab. 8 : Anzahl der Pferde, die in die statistische Auswertung der Reproduzierbarkeit der Reagibilitätsindizes eingeschlossen wurden.

	PK <sub>SFE<sub>max</sub></sub> 35S	PK <sub>SFE<sub>max</sub></sub> 50S	PK <sub>SFE<sub>max</sub></sub> 35BS	PK <sub>SFE<sub>max</sub></sub> 50BS
A – B (n = 21)	19	19	21	19
A – C (n = 21)	17	17	17	15
B – C (n = 17)	15	15	17	14

### III.2.4. Ergebnisse der Tracheo-Bronchoskopie

Die endoskopische Untersuchung der Atemwege ist eine der am häufigsten angewandten diagnostischen Methoden zur Feststellung von Atemwegserkrankungen in der Pferdepraxis (Fischer und Deegen 1980, Sasse et al. 1985). Endoskopisch sichtbarer Schleim in der Trachea und den einsehbaren Abschnitten der Hauptbronchien wird dabei als ein Indiz für das Vorliegen einer Atemwegserkrankung gewertet (Deegen et al. 1980, Fischer und Deegen 1980, Detlef et al. 1982, Dixon et al. 1995). Weiterhin beurteilt wurde der Schweregrad einer evtl. vorhandenen Hemiplegia Laryngis und einer pharyngealen lymphoiden Hyperplasie. Die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Atemwege sind in Tabelle 9 dargestellt. In diese Tabelle eingeschlossen ist die Beurteilung des sichtbaren Nasenausflusses.

Die Ergebnisse der an Tag A durchgeführten Tracheo-Bronchoskopie wurden mit den an Tag A gemessenen  $\log_2$  PK<sub>SFE<sub>max</sub></sub>35S und  $\log_2$  PK<sub>SFE<sub>max</sub></sub>35BS Werten korreliert.

Für pharyngeale lymphoide Hyperplasie (PLH) ergab sich im Spearman Test eine Korrelation mit  $\log_2$  PK<sub>SFE<sub>max</sub></sub>35BS von  $r = -0.705$ ,  $p < 0.001$ . Zwischen Alter und PLH bestand keine Korrelation. Eine Korrektur für das Alter beeinflusste dadurch auch die Korrelation zwischen PLH und den PK-Werten nicht. Die Schleimmenge (Muc) in der Trachea, Nasenausfluss und Hemiplegia Laryngis (HL) standen in keinem Zusammenhang mit den Reagibilitätsindizes (Tab. 10 und 11).

Tab. 9 : Die Ergebnisse der Tracheobronchoskopie und die Beurteilung des Nasenausflusses:

PLH = pharyngeale lymphoide Hyperplasie (0 -4),

HL = Hemiplegia Laryngis (0-4)

Muc = Schleimmenge in der Trachea (0-3)

Nasenausfluss (0-3)

Genauere Einteilung siehe Kapitel III.1.5

Pferd Nr.	PLH	HL	Nasenausfluss	Muc
1	2	1	2	2
2	1	1	0	1
3	1	2	1	1
4	2	3	0	1
5	3.5	1	1	0
6			0	
7	1	2	1	0
8	1	1	1	1
9	2	3	2	
10	2	2	0	1
11	1	1	0	0
12	4	1	0	1
13	2	1	2	1
14	3	2	0	1
15	2	2	1	2
16	2	1	1	2
17			2	
18	3	1	2	1
19	1	1	0	0
20	2	2	0	2
21	1	2	1	1

Tab. 10 : Korrelationen (Spearman Test) der Schleimmenge in den Atemwegen, pharyngealer lymphoider Hyperplasie (PLH), Hemiplegia Laryngis (HL) und Nasenausfluss mit  $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$ . \* signifikant

$\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$	Korrelation (r)	Signifikanz (p)	Anzahl der Pferde (n)
Schleimmenge	-0.444	0.057	19
PLH	-0.628	0.004*	19
HL	0.744	0.080	19
Nasenausfluss	-0.343	0.127	21

Tab. 11 : Korrelationen (Spearman Test) der Schleimmenge in den Atemwegen, pharyngealer lymphoider Hyperplasie (PLH), Hemiplegia Laryngis (HL) und Nasenausfluss mit  $\log_2 PK_{SFE_{max}35BS}$ . \* signifikant

$\log_2 PK_{SFE_{max}35BS}$	Korrelation (r)	Signifikanz (p)	Anzahl der Pferde (n)
Schleimmenge	-0.499	0.030	19
PLH	-0.705	0.001*	19
HL	0.587	0.133	19
Nasenausfluss	-0.455	0.038	21

### III.2.5. Einteilung der Ergebnisse der Reagibilitätsmessungen in Kategorien

Für einige der graphischen Resultatsdarstellungen wurden die Ergebnisse der 61 Messungen in Kategorien eingeteilt. Dabei wurden Messungen mit einem  $\log_2 PK_{SFE_{max}35S} \leq 0.74$  (niedrigsten 25 % aller Messungen, n = 15) als hochgradig reagibel und Resultate von  $\log_2 PK_{SFE_{max}35S} \geq 2.1$  (höchsten 25 % aller Messungen, n = 15) als schwach reagibel bezeichnet.

### III.2.6. Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung

Bei den Messungen der Lungenfunktion werden zum einen die Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung (nach Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung) und zum anderen die Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation betrachtet. Von besonderem Interesse ist hierbei die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

#### III.2.6.1. Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung

Der niedrigste SFEmax Wert der Ruhelungenfunktionsprüfung (SFEmax $B$ ) wurde mit 1.23 l/sec an Tag A der Studie bei Pferd Nr. 11 gemessen. Den mit 3.76 l/sec höchsten SFEmax $B$  zeigte Pferd Nr.7 an Tag B. Die Mittelwerte für SFEmax $B$  waren für die einzelnen Tage: 2.12 l/sec an Tag A, 2.09 l/sec für Tag B und 2.03 l/sec für Tag C.

Die nach Inhalation von physiologischer Kochsalzlösung (Initialmessung) gemessenen SFEmax Werte (SFEmax $S$ ) ergaben im Mittel: Tag A 2.16 l/sec, Tag B 2.33 l/sec und Tag C 1.92 l/sec. Für SFEmax $S$  wurde das absolute Minimum von 1.13 l/sec an Tag C (Pferd Nr. 16) und der Maximalwert von 3.92 l/sec an Tag A bei Pferd Nr. 21 registriert. Die beschreibende Statistik für die SFEmax Werte der Ruhe- und Initialmessung (Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen) ist in tabellarischer Form dargestellt (Tab. 12).

Sowohl bei der Ruhemessung als auch der Initialmessung zeigen die SFEmax Werte eine normale Verteilung (Abb. 22). Eine signifikante Korrelation zwischen den SFEmax Werten der Ruhe- und Initialmessung mit den Indizes der Atemwegsreagibilität war bei den in dieser Studie untersuchten Pferden nicht erkennbar.

An Tag B der Studie zeigte sich für SFEmax $B$  ein signifikanter negativer Zusammenhang ( $r = -0.701$ ,  $p < 0.018$ ) mit dem gemessenen Brustumfang der Pferde. Dieser Zusammenhang konnte jedoch im Vergleich mit den Ergebnissen an Tag A und Tag C nicht bestätigt werden.

Einflüsse von Raumtemperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit auf die Ruhelungenfunktion oder das Ergebnis der Inhalation mit physiologischer

Kochsalzlösung konnten in dieser Studie statistisch nicht nachgewiesen werden. Auch das Alter oder Geschlecht der Pferde zeigte keine Korrelation mit SFEmax $B$  oder SFEmax $S$ .

Tab. 12 : Minima, Maxima, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen für SFEmax $B$  und SFEmax $S$  (Tag A, B und C für alle Pferde).

SFEmax (l/sec)	SFEmax $B$ Tag A	SFEmax $S$ Tag A	SFEmax $B$ Tag B	SFEmax $S$ Tag B	SFEmax $B$ Tag C	SFEmax $S$ Tag C
n	21	21	21	21	17	17
Minima	1.23	1.17	1.46	1.61	1.26	1.13
Maxima	3.26	3.92	3.76	3.62	2.79	3.62
$\bar{x}$	2.12	2.16	2.09	2.33	2.03	1.92
s	0.64	0.76	0.58	0.65	0.41	0.68

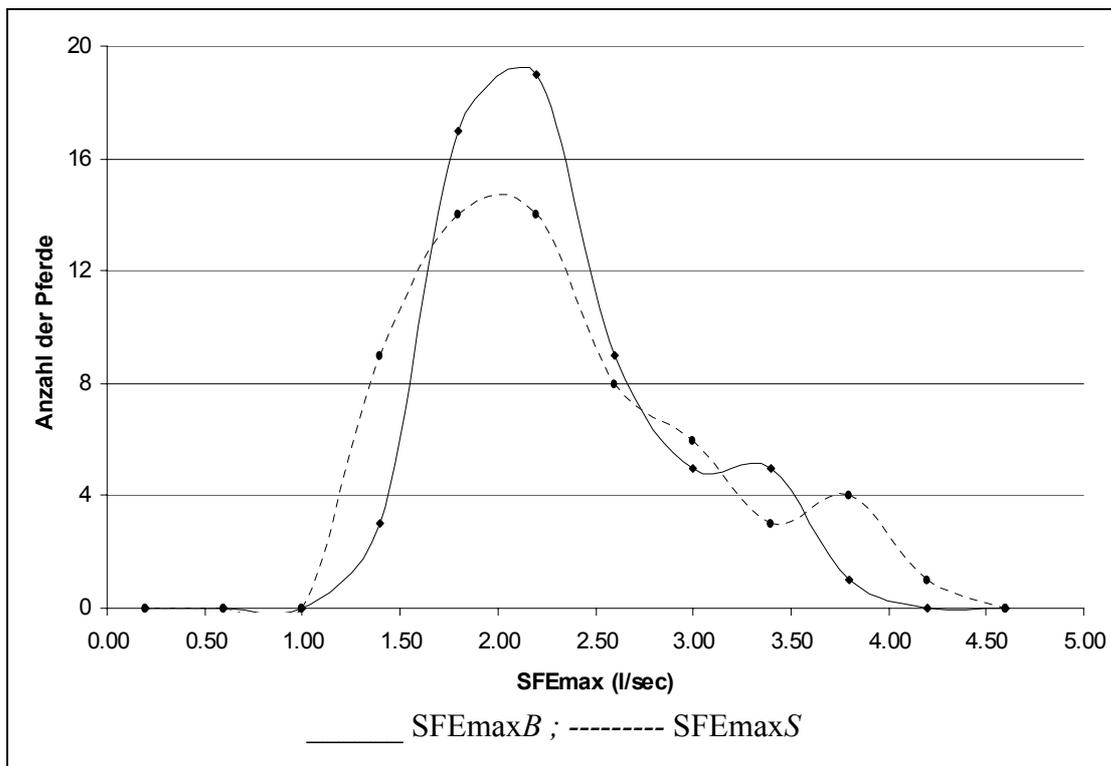


Abb. 22 : Verteilungskurve für SFEmax $B$  und SFEmax $S$  (n = 61)

III.2.6.2. Veränderung in SFEmax als Folge der Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung (Initialmessung)

Um die Frage zu beantworten, ob zwischen den drei Testtagen ein Unterschied in der Reaktion der Atemwege der Pferde auf die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung bestand, wurde die beschreibende Statistik von SFEmax $B$  und SFEmax $S$  nochmals gesondert für die Pferde ( $n = 17$ ) bestimmt, die an allen drei Versuchstagen getestet wurden (Tab. 5). Innerhalb der drei Testtage zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Reaktion auf die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung (Abb. 23 + 24).

Tab. 13 : Minima, Maxima, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen für SFEmax $B$  und SFEmax $S$  der Pferde, die an allen drei Versuchstagen getestet wurden.

SFEmax $n = 17$	SFEmax $B$ Tag A	SFEmax $S$ Tag A	SFEmax $B$ Tag B	SFEmax $S$ Tag B	SFEmax $B$ Tag C	SFEmax $S$ Tag C
Minima	1.38	1.17	1.47	1.61	1.26	1.13
Maxima	3.20	3.39	3.76	3.62	2.79	3.62
$\bar{x}$	2.13	2.13	2.08	2.24	2.03	1.92
s	.59	.67	.55	.61	.41	.68

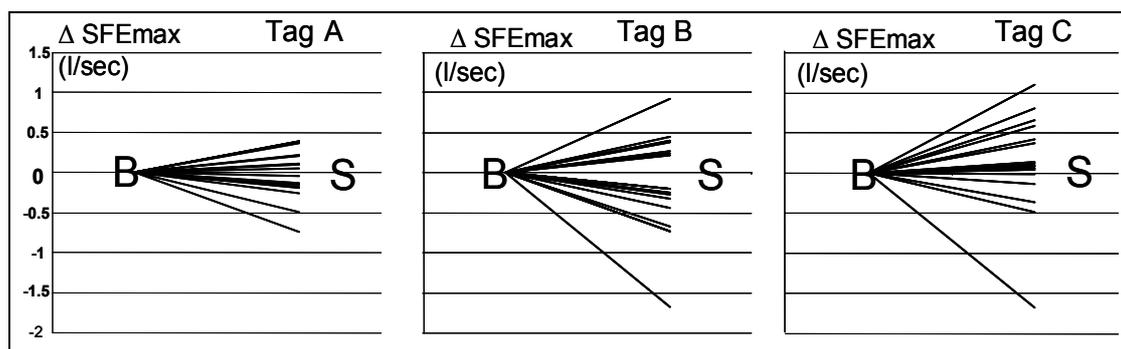


Abb. 23 : Absolute Zu- oder Abnahme in SFEmax (l/sec) für die einzelnen Pferde die dreimal getestet wurden ( $n = 17$ ). SFEmax $B$  (B) wurde gleich null gesetzt. S entspricht dem absoluten Wert von SFEmax $B$  minus SFEmax $S$ .

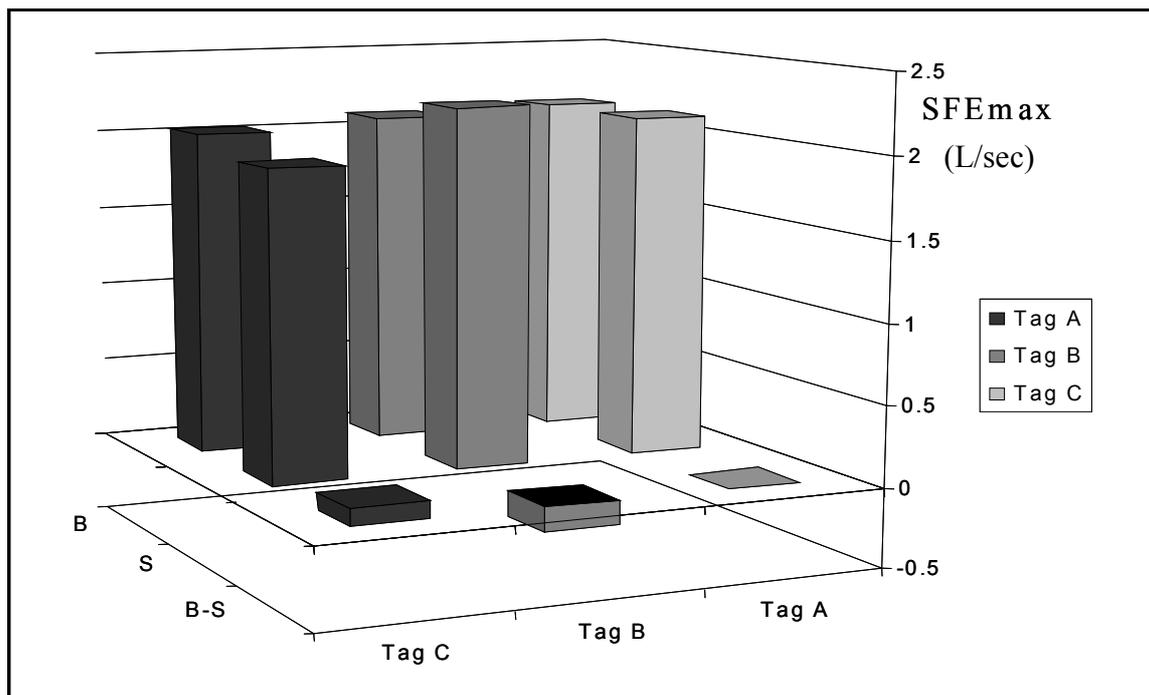


Abb. 24 : Mittelwerte von  $SFEmax_B$  (B),  $SFEmax_S$  (S) und  $SFEmax_B$  minus  $SFEmax_S$  (B-S) der an den Versuchstagen A, B und C getesteten Pferde (n = 17).

Weiterhin wurde untersucht, ob Pferde mit hyperreagiblen Atemwegen mit einer stärkeren Veränderung des  $SFEmax$  Wertes ( $\Delta SFEmax_{BS}$ ) auf die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung reagieren als Pferde mit einer normalen Atemwegsreagibilität. Statistisch war kein Zusammenhang zwischen der Reaktion auf physiologische Kochsalzlösung und dem Grad der Atemwegsreagibilität festzustellen. Auch bei einer Einteilung in zwei Reagibilitätsgruppen (normal und hyperreagibel, siehe Einteilungskriterien III.2.5.) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Reaktion auf die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung (Tab. 14 und Abb. 25). Ein intraindividuellem Vergleich der  $\Delta SFEmax_{BS}$  zeigte, dass die einzelnen Pferde keine Beständigkeit in der Reaktion auf Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung hatten (Tab. 15). Man kann zusammenfassend feststellen, dass die Pferde als Gruppe betrachtet keinen Unterschied auf die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung zwischen den drei Testtagen zeigten. Betrachtet man jedoch das individuelle Pferd, bestand für  $\Delta SFEmax_{BS}$  keine Korrelation innerhalb der drei Messungen.

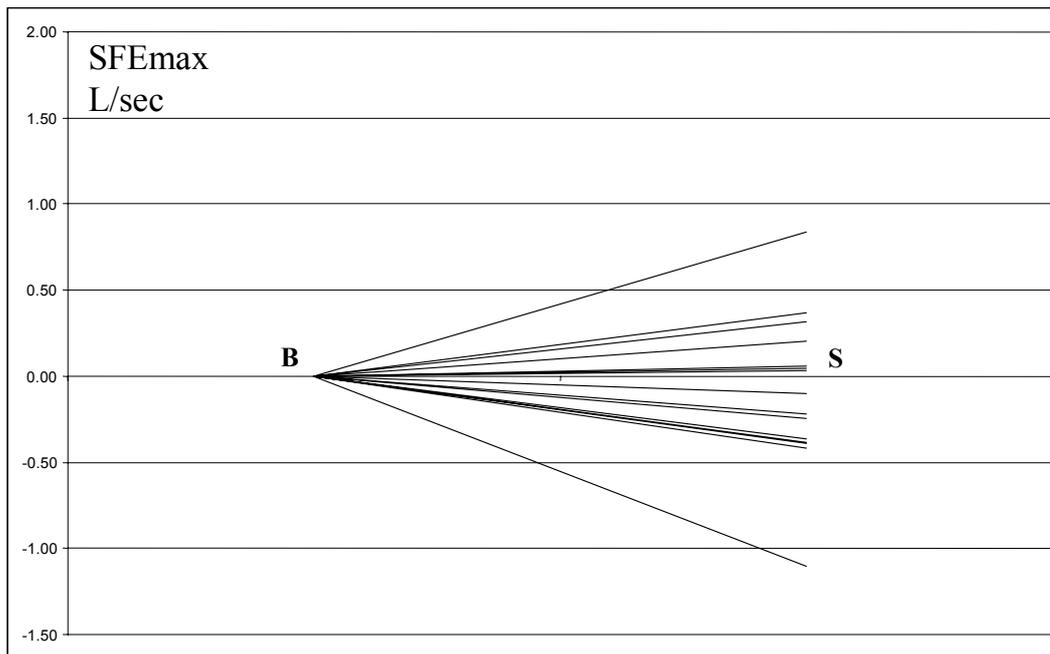
Tab. 14 : Beschreibende Statistik für die Veränderungen in SFEmaxB zu SFEmaxS ( $\Delta$  SFEmax BS) als Folge der Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung. Betrachtet wurden dabei alle Messungen ( $n = 61$ ), Messungen die eine starke Reagibilität ergaben ( $\log_2 PK_{SFEmax35S} \leq 0,74$ ) und Messungen die eine schwache Reagibilität ergaben ( $\log_2 PK_{SFEmax35S} \geq 2.1$ ).

$\Delta$ SFEmaxBS	Alle Messungen	Messungen mit $\log_2 PK_{SFEmax35S} \leq 0.74$	Messungen mit $\log_2 PK_{SFEmax35S} \geq 2.1$
n	61	15	15
Minima	-2.02	-1.11	-.26
Maxima	1.11	0.84	1.11
$\bar{x}$	-0.09	-0.08	0.33
s	0.58	0.45	0.50

Tab. 15 : Die intraindividuelle Korrelationen von  $\Delta$  SFEmax BS innerhalb der drei Testepisoden.

	Tag A – Tag B n = 21	Tag A – Tag C n = 17	Tag B – Tag C n = 17
$\Delta$ SFEmax BS	r = 0.393 p = 0.078	r = -0.369 p = 0.145	r = 0.466 p = 0.059

a.) Messungen mit einem  $\log_2 PK_{SF_{E_{max}}} 35S \leq 0.74$  (n = 15)



b.) Messungen mit einem  $\log_2 PK_{SF_{E_{max}}} 35S \geq 2.10$  (n = 15).

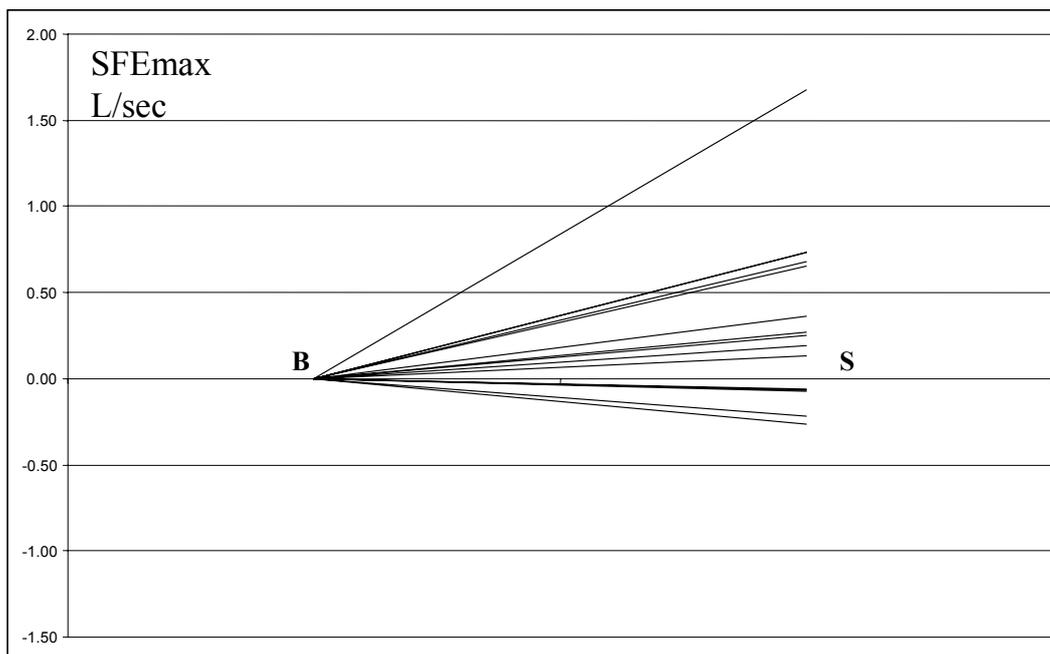


Abb. 25 : Absolute Änderung in SFEmax durch Inhalation von physiologischer Kochsalzlösung. (a.) Bei Messungen die eine starke Reagibilität ergaben und (b.) bei Messungen mit der schwächsten Reagibilität. SFEmax<sub>B</sub> (B) wurde zur besseren Darstellung gleich null gesetzt. (S = SFEmax<sub>S</sub>)

III.2.6.3. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung (SFEmax $B$ ) und der Initialmessung (SFEmax $S$ )

Die Reproduzierbarkeit von SFEmax $B$  (Tab. 16) und SFEmax $S$  (Tab. 17) ist tabellarisch dargestellt. Für einige Berechnungen wurde auch der Mittelwert aus SFEmax $B$  und SFEmax $S$  als Ausgangswert herangezogen. Aus diesem Grund wurde auch die Reproduzierbarkeit dieses Wertes (SFEmax $BS$ ) ermittelt (Tab. 18). Für keinen dieser Werte konnte eine gute Reproduzierbarkeit mittels zweifaktorieller Pearson Varianzanalyse nachgewiesen werden.

Tab. 16 : Reproduzierbarkeit von SFEmax $B$  (zweifaktorielle Pearson Varianzanalyse).

SFEmax $B$	Korrelation (r)	Signifikanz (p)	Anzahl der Pferde (n)
Tag A - Tag B	0.396	0.075	21
Tag A - Tag C	0.487	0.048	17
Tag B - Tag C	0.492	0.045	17

Tab. 17 : Reproduzierbarkeit von SFEmax $S$  (zweifaktorielle Pearson Varianzanalyse)

SFEmax $S$	Korrelation (r)	Signifikanz (p)	Anzahl der Pferde (n)
Tag A - Tag B	0.560	0.008	21
Tag A - Tag C	0.252	0.328	17
Tag B - Tag C	0.595	0.017	17

Tab. 18 : Reproduzierbarkeit des Mittelwertes (SFEmax $BS$ ) von SFEmax $B$  und SFEmax $S$  (zweifaktorielle Pearson Varianzanalyse)

SFEmax $BS$	Korrelation (r)	Signifikanz (p)	Anzahl der Pferde (n)
Tag A - Tag B	0.521	0.015	21
Tag A - Tag C	0.469	0.058	17
Tag B - Tag C	0.581	0.014	17

#### III.2.6.4. Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation

Die Histamin-Bronchoprovokation bewirkte bei allen Pferden einen messbaren Anstieg der gemessenen Lungenfunktionsparameter.

Der maximale Anstieg des Parameters SFEmax wurde bei Pferd Nr. 5 an Tag B erreicht. Ausgehend von einem SFEmax Ruhewert von 2.21 l/sec und einem SFEmaxS von 1.76 l/sec provozierte die Gabe von 8 mg Histamin/ml einen Anstieg auf 7.75 l/sec (Faktor 4.4). Ein exemplarischer Verlauf der Kurvenveränderung und dem daraus resultierenden Anstieg in SFEmax ist in Abb. 26 dargestellt.

Die Reagibilität der an Tag A getesteten Pferde lag zwischen einem  $\log_2 PK_{SFEmax}35S$  von 0.33 (Pferd Nr.15) und 3.89 (Pferd Nr.20). An Tag B war der niedrigste  $\log_2 PK_{SFEmax}35S$  0.31 (Pferd Nr. 21) und der höchste  $\log_2 PK_{SFEmax}35S$  wurde mit 3.56 wieder bei Pferd Nr. 20 gemessen. Das  $\log_2 PK_{SFEmax}35S$  Minimum an Tag C war 0.30 (Pferd Nr. 16). Für Pferd Nr. 19 wurde ein Maximum von 3.63 aufgezeichnet. Bei den in dieser Studie untersuchten Pferden wurde keine Korrelation mit dem Alter oder den Ruhelungenfunktionsparametern (SFEmaxB, SFEmaxS) festgestellt. In den Tabellen 19 bis 22 sind Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für die untersuchten Reagibilitätsindizes gemessen an den drei Studientagen aufgelistet ( $\log_2 PK_{SFEmax}35S$ ,  $\log_2 PK_{SFEmax}50S$ ,  $\log_2 PK_{SFEmax}35BS$ ,  $\log_2 PK_{SFEmax}50BS$ ). Die Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation für die einzelnen Pferde sind im Anhang in tabellarischer Form dargestellt.

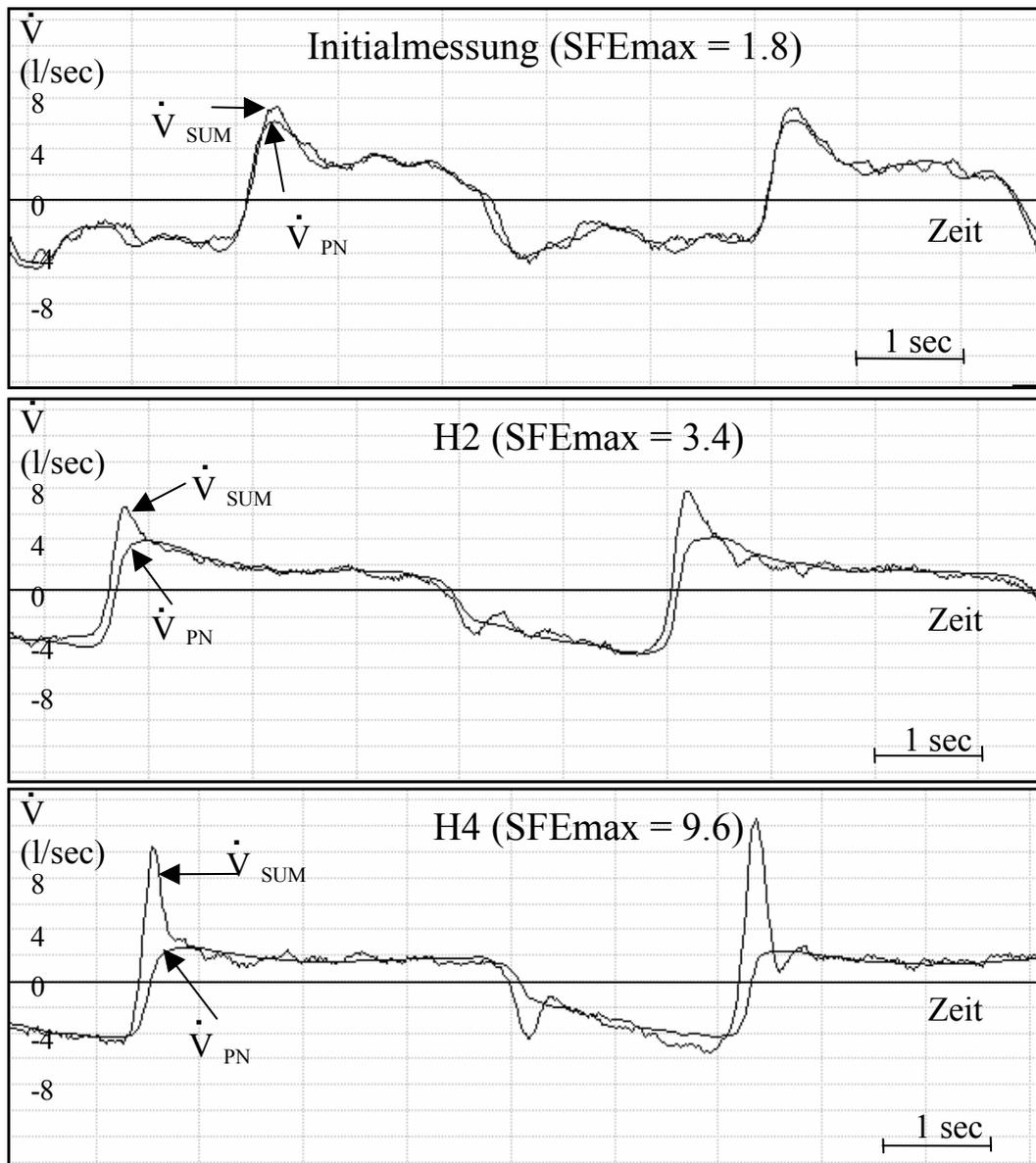


Abb. 26 : Typische Kurvenveränderungen im Verlauf einer Histamin-Bronchoprovokation

Tab. 19 : Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für  $\log_2 PK_{SFEmax35S}$

$\log_2 PK_{SFEmax35S}$	Tag A	Tag B	Tag C
n	21	19	17
Minimum	0.33	0.31	0.30
Maximum	3.89	3.56	3.63
$x_g$	1.41	1.51	1.36
s	0.93	0.89	0.91

Tab. 20 : Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für  $\log_2 PK_{SFEmax50S}$

$\log_2 PK_{SFEmax50S}$	Tag A	Tag B	Tag C
n	21	19	17
Minimum	0.47	0.44	0.47
Maximum	4.59	4.24	4.69
$x_g$	1.75	1.89	1.75
s	1.11	1.08	1.13

Tab. 21 : Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für  $\log_2 PK_{SFEmax35BS}$

$\log_2 PK_{SFEmax35BS}$	Tag A	Tag B	Tag C
n	21	19	17
Minimum	0.28	0.20	0.46
Maximum	3.71	4.13	3.80
$x_g$	1.41	1.53	1.52
s	0.86	0.96	0.84

Tab. 22 : Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für  $\log_2 PK_{SFEmax}50BS$

$\log_2 PK_{SFEmax}50BS$	Tag A	Tag B	Tag C
n	21	19	17
Minimum	0.43	0.44	0.73
Maximum	4.39	3.95	4.87
$x_g$	1.76	1.77	1.91
s	1.01	0.92	1.08

In Abbildung 27 dargestellt sind 3 Histamin Dosis-Wirkungskurve. Jede dieser drei Kurven zeigt für die einzelnen Histaminkonzentrationen den prozentualen Anstieg in  $SFEmax$  ausgehend  $SFEmaxS$ . Der Post-Kochsalzlösung Wert ( $SFEmaxS$ ) wurde zur besseren Darstellung gleich null gesetzt.

Die Werte der Kurve 1 sind dabei die Mittelwerte des prozentualen Anstiegs aller Messungen ( $n = 61$ ). Kurve 2 reflektiert die Ergebnisse der Messungen die eine hochgradige Atemwegshyperreagibilität ( $\log_2 PK_{SFEmax}35S \leq 0.74$ ) ergaben. Kurve 3 sind Messungen mit einer geringen Reagibilität ( $\log_2 PK_{SFEmax}35S \geq 2.1$ ).

Die Aufteilung in diese Gruppen wird in Kapitel III.2.5. (Einteilung der Ergebnisse der Reagibilitätsmessungen in Kategorien) genauer erklärt.

In der Abbildung zeigt sich sowohl ein deutlicher Unterschied in der Steigung als auch in den erreichten Maximalwerten.

Die Steigungen der Kurve 1 (alle Messungen) sind: zwischen Post-Kochsalzlösung (S) und H2 = 29.78°, H2-H4 = 13.67°, H4-H8 = 4.18°, H8-H16 = -0.68°, H16-H32 = 1.21°.

In Kurve 2 (hochgradige Reagibilität) ergaben sich folgende Steigungen: zwischen S und H2 = 77.17°, H2-H4 = 38.21°, H4-H8 = 2.86° und H8-H16 = 2.08°.

In der Kurve 3 (schwache Reagibilität) sind folgende Steigungen zu verzeichnen: zwischen S und H2 = 8.89°, H2-H4 = -0.52°, H4-H8 = 0.24°, H8-H16 = 4.00°, H16-H32 = 2.00°.

Besonders deutlich wird hier der Unterschied zwischen den Gruppen in den Steigungen von S zu H2 und von H2 zu H4, wobei die Kurve der Gruppe 3 von H2 zu H4 sogar abfällt (negative Steigung).

Die Durchschnittswerte für den prozentualen Anstieg des Parameters SFEmax nach Inhalation der einzelnen Histaminkonzentrationen sind:

Kurve 1: H2 = 29.78%, H4 = 57.11%, H8 = 73.81%, H16 = 68.40%, H32 = 87.82%

Kurve 2: H2 = 77.17%, H4 = 153.59%, H8 = 165.02%, H16 = 181.67%

Kurve 3: H2 = 8.89%, H4 = 7.86%, H8 = 8.84%, H16 = 40.85%, H32 = 72.77%

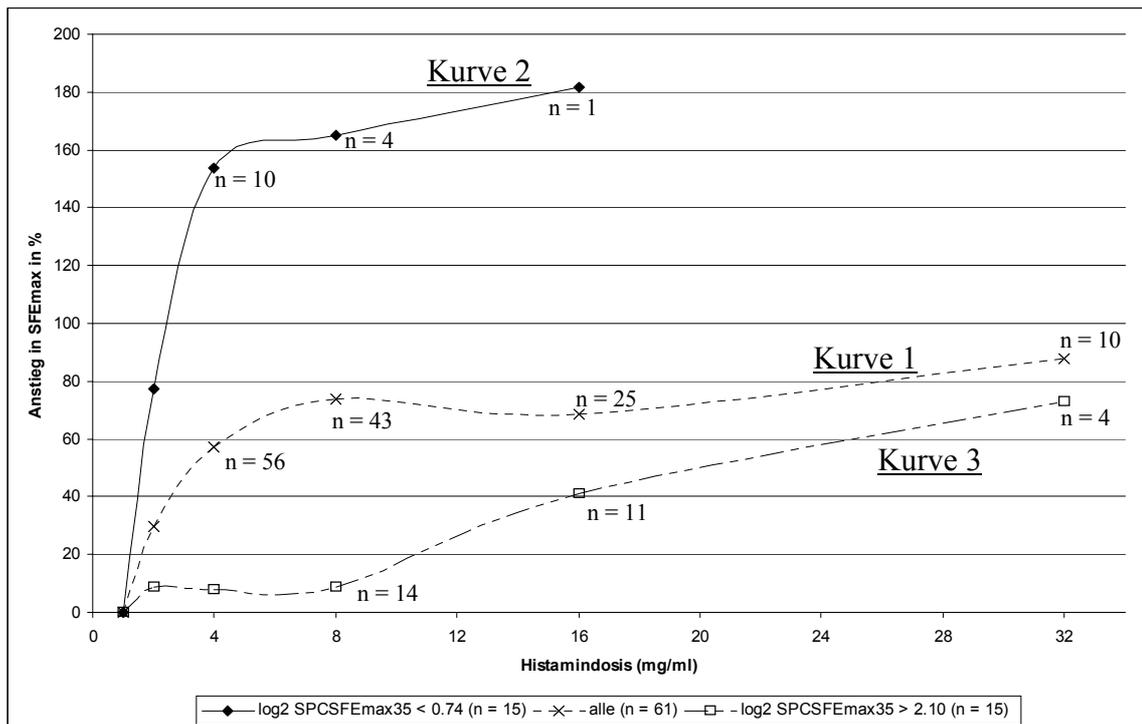


Abb. 27 : Durch Histaminaerosol induzierte Zunahme des Parameters SFEmax in Prozent (%) ausgehend von SFEmax<sub>S</sub>. Die insgesamt 61 Messungen sind dargestellt in 3 Gruppen: Kurve 1.  $\log_2 PK_{SFEmax35S} < 0.74$  (n = 15); Kurve 2. alle Messungen (n = 61); Kurve 3.  $\log_2 PK_{SFEmax35S} > 2.10$  (n = 15);

### III.2.6.5. Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Indizes der Atemwegsreagibilität

Die wiederholte Messung der Atemwegsreagibilität innerhalb eines Zeitraums von drei Wochen ermöglichte eine Beurteilung der Reproduzierbarkeit der flow-metrisch erhaltenen Reagibilitätsindizes ( $PK_{SFEmax35S}$ ,  $PK_{SFEmax50S}$ ,  $PK_{SFEmax35BS}$ ,  $PK_{SFEmax50BS}$ ).

Der statistische Vergleich der Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation von Tag A und Tag B zeigt eine gute Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Messungen. Eine tabellarische Darstellung der mittels Pearsons intraindividuelle Varianzanalyse ermittelten Korrelationen und Signifikanzen für die vier Indizes ist in Tabelle 23 wiedergegeben.

Die beste Reproduzierbarkeit konnte für  $\log_2 PK_{SFEmax35S}$  nachgewiesen werden ( $r = 0.826$ ;  $p < 0.000$ ). In zwei Punktdiagrammen (Abb. 28 und 29) dargestellt ist der Vergleich der Reagibilitätsindizes  $\log_2 PK_{SFEmax35S}$  und  $\log_2 PK_{SFEmax35BS}$  von Tag A mit Tag B.

Wenn die vier Reagibilitätsindizes in der Gruppe der an Tag A als hyperreagibel getesteten Pferde ( $\log_2 PK_{SFEmax35S} \leq 1$ ) auf Reproduzierbarkeit untersucht wurden, erwies sich  $\log_2 PK_{SFEmax35BS}$  als der Indiz mit der besten Korrelation zwischen Tag A und Tag B ( $r = 0.998$ ,  $p < 0.000$ ) (Abb. 30 und Tab. 24).

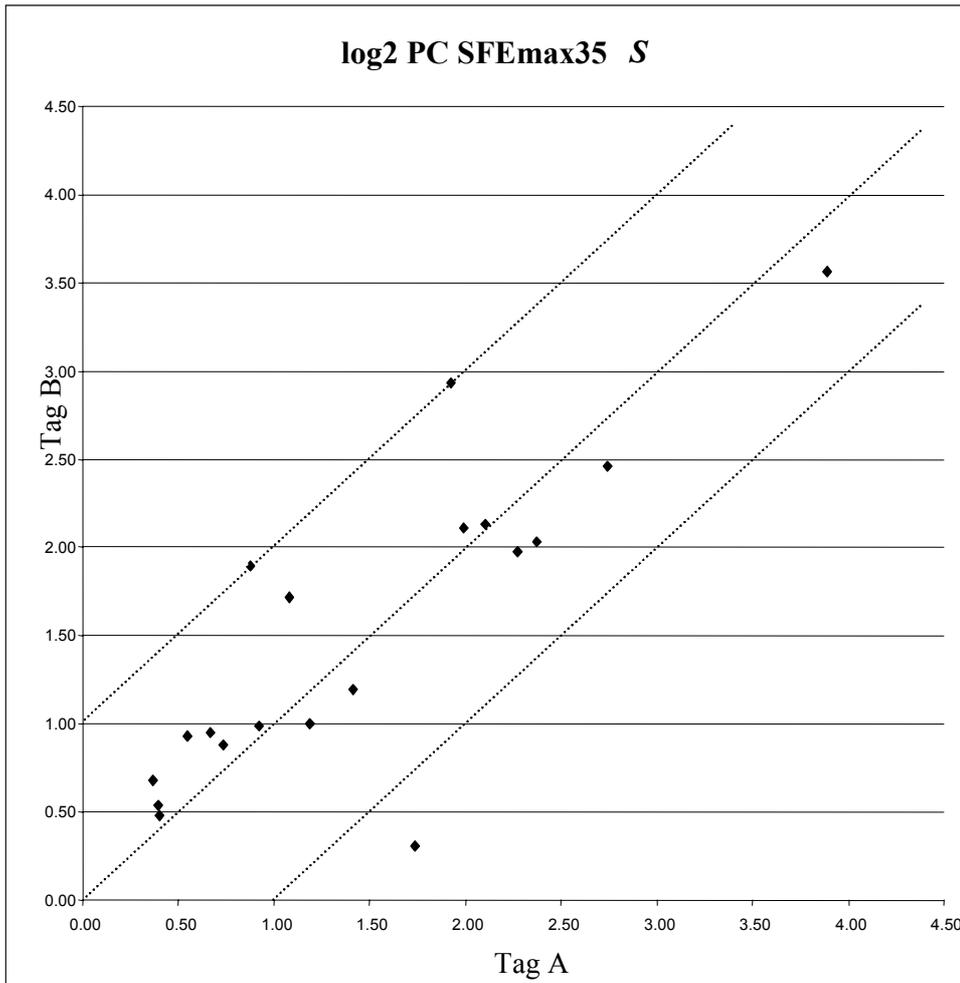


Abb. 28 : Punktdiagramm für  $\log_2 PK_{SFEmax35S}$ , Tag A gegen Tag B (n = 19)

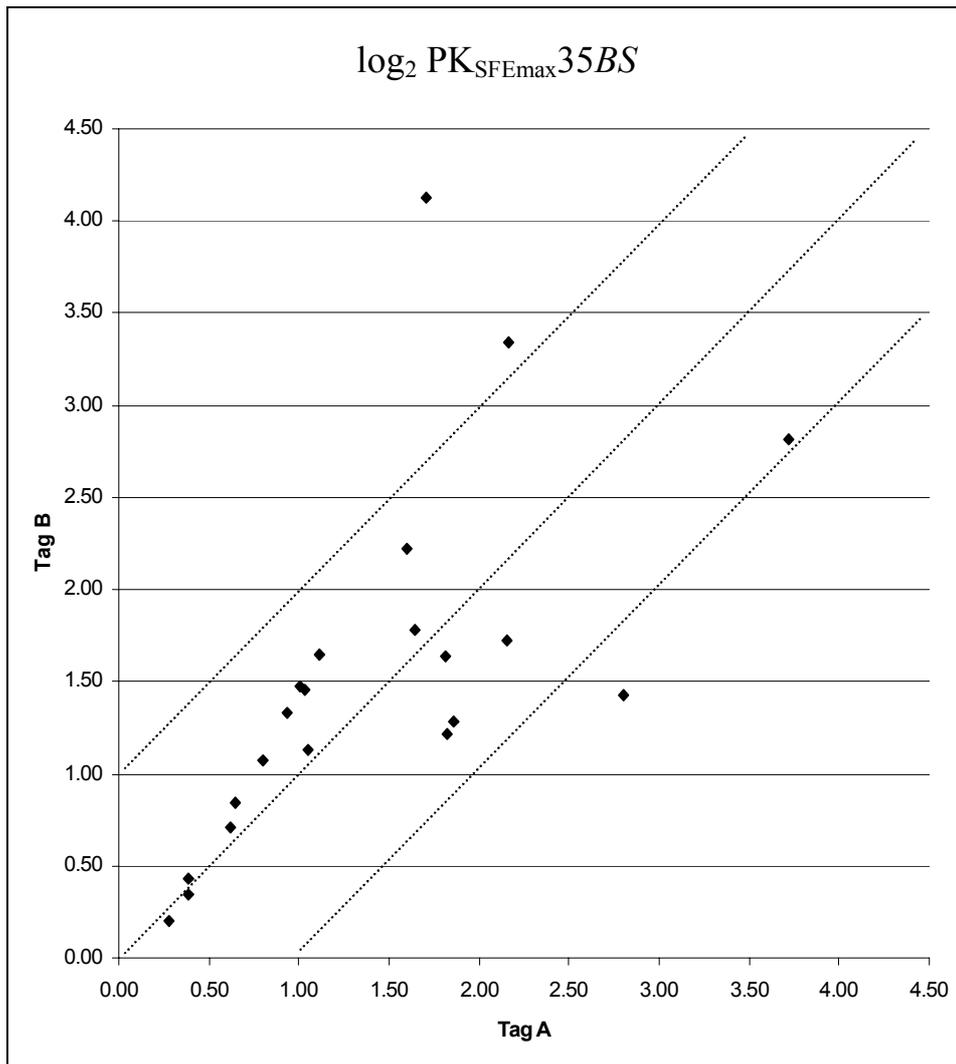


Abb. 29 : Punktdiagramm für  $\log_2 PK_{SFEmax35BS}$ , Tag A gegen Tag B (n = 21)

Tab. 23 : Korrelationen der Indizes für Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag B (Pearson intraindividuelle Varianzanalyse). \* signifikant

Tag A-Tag B (alle Pferde)	Korrelation (r)	Signifikanz (p <)	Anzahl der Pferde (n)
$\log_2 PK_{SFEmax35S}$	0.826	0.000*	19
$\log_2 PK_{SFEmax50S}$	0.816	0.000*	19
$\log_2 PK_{SFEmax35BS}$	0.644	0.002*	21
$\log_2 PK_{SFEmax50BS}$	0.780	0.000*	19

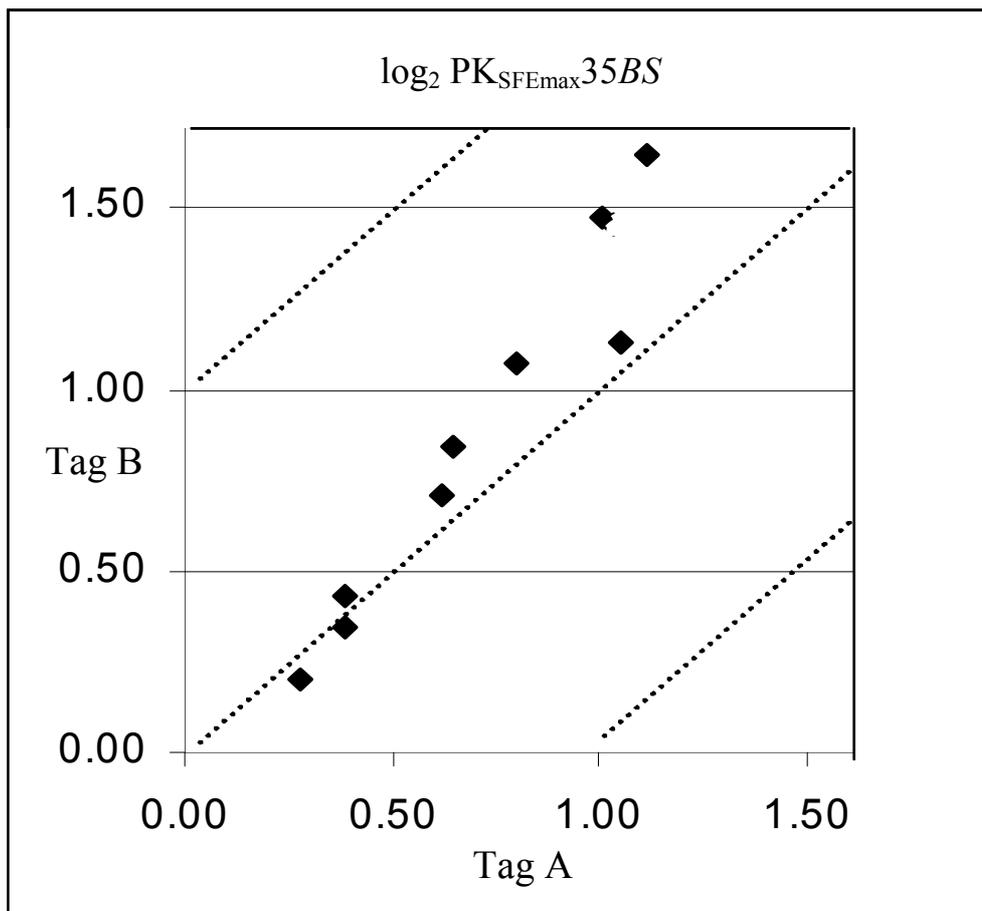


Abb. 30 : Punktdiagramm für  $\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35\text{BS}}$  der an Tag A als hyperreagibel ( $\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35\text{S}} \leq 1$ ) getesteten Pferde gegen Tag B (n = 9)

Tab. 24 : Korrelationen der Indizes für Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag B der an Tag A als hyperreagibel ( $\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35\text{S}} \leq 1$ ) getesteten Pferde (n = 9). (Pearson intraindividuelle Varianzanalyse)  
\* signifikant

Tag A-Tag B Hyperreagible Pferde	Korrelation (r)	Signifikanz (p <)	Anzahl der Pferde (n)
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35\text{S}}$	0.754	0.031*	8
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50\text{S}}$	0.760	0.029*	8
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35\text{BS}}$	0.998	0.000*	9
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50\text{BS}}$	0.982	0.000*	8

Datenpunkte, die außerhalb der zwei äußeren der drei im 45° Winkel durch den Graphen (Abb. 28-34) gezogenen Linien liegen, sind Messungen, deren Ergebnis nicht innerhalb einer Verdoppelungsdosis Histamin zwischen den zwei verglichenen Studientagen liegen. Für die beiden dargestellten Variablen ergibt sich dabei, dass für  $PK_{SFE_{max}35S}$  nur ein Pferd außerhalb dieses Bereichs liegt, während für  $PK_{SFE_{max}35BS}$  drei Pferde deutliche Abweichungen zwischen den beiden Testtagen zeigen. Pferde, deren Datenpunkte exakt auf der mittleren Linie liegen haben in den beiden dargestellten Messungen ein identisches Ergebnis. Die Datenpunkte der Gruppe der hyperreagiblen Pferde (Abb. 30) zeigen dabei eine sehr gute Übereinstimmung. Diese gute Reproduzierbarkeit kommt auch in der guten Korrelation und der hohen Signifikanz zum Ausdruck.

### III.2.6.6. Reproduzierbarkeit der Reaktion der Atemwege auf die Histamin-Bronchoprovokation nach einem Jahr

Im Gegensatz zu dem Vergleich der Bronchoprovokationsergebnisse innerhalb des kurzen Zeitraums von drei Wochen (s.o.), wird hier nicht die Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Methode getestet sondern die natürlichen Veränderungen der Atemwegsreagibilität.

Über den Zeitraum eines Jahres zeigte sich ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit der flow-metrisch erhaltenen Indizes der Atemwegsreagibilität. Für alle ermittelten Parameter ( $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$ ,  $\log_2 PK_{SFE_{max}50S}$ ,  $\log_2 PK_{SFE_{max}35BS}$ ,  $\log_2 PK_{SFE_{max}50BS}$ ) konnte mittels Pearson Varianzanalyse eine hoch signifikante, gute Korrelation festgestellt werden (Tab. 25 und 26). Die beste Korrelation zwischen den Testepisoden wurde auch hier für  $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$  gefunden. Die statistische Auswertung der Ergebnisse von Tag A im Vergleich mit Tag C ergab für diesen Parameter eine Korrelation von  $r = 0.870$  ( $p < 0.000$ ). Zwischen Tag B und Tag C konnte eine Korrelation von  $r = 0.906$  ( $p < 0.000$ ) ermittelt werden.

Die Tabellen 27 und 28 zeigen die Korrelationen und Signifikanzen für die vier Indizes in der Gruppe der an Tag A als hyperreagibel getesteten Pferde. In dieser Untergruppe zeigte sich eine deutlich schlechtere Korrelation der Indizes der Atemwegsreagibilität als im Vergleich zwischen Tag A und Tag B. Mit der

Ausnahme von  $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$  ( $r = 0.917$ ;  $p = 0.010$ ) und  $\log_2 PK_{SFE_{max}50S}$  ( $r = 0.901$ ;  $p = 0.014$ ) zwischen Tag B und C kann keine signifikante Korrelation der Reagibilitätsindizes gefunden werden.

Im Langzeitvergleich blieb die Reagibilität aller Pferde gemessen an  $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$  innerhalb einer Verdoppelungsdosis Histamin. Wurde die Reagibilität definiert durch  $\log_2 PK_{SFE_{max}35BS}$ , lagen im Vergleich mit Tag A zwei Pferde (Nr. 6 und Nr.18) und im Vergleich mit Tag B ein Pferd (Nr. 6) außerhalb dieses Verdoppelungsbereiches ( $45^\circ$  Linien in XY-Graphen).

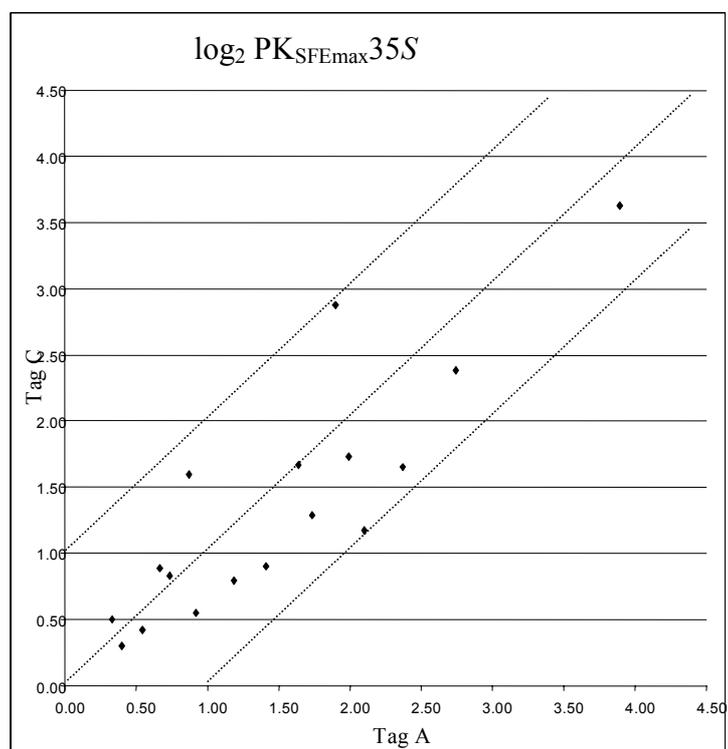


Abb. 31 : Punktdiagramm für  $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$  gemessen an Tag A und Tag C ( $n = 17$ )

Abb. 32 :  
 Punktdiagramm für  $\log_2$   
 $PK_{SFE_{max}35BS}$  gemessen  
 an Tag A und Tag C  
 (n = 17)

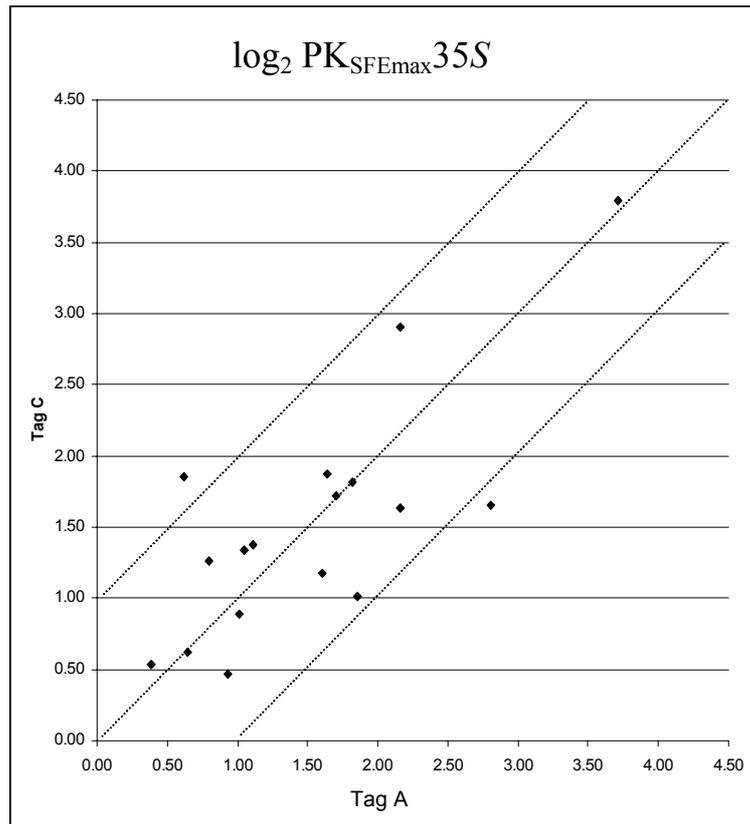
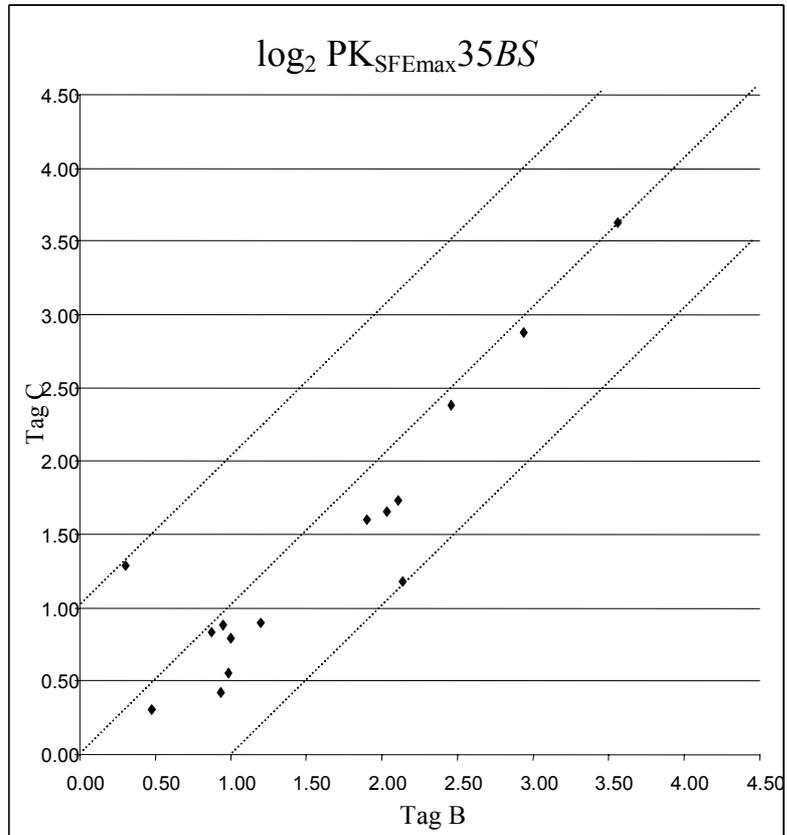


Abb. 33 :  
 Punktdiagramm für  
 $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$   
 gemessen an Tag B  
 und Tag C (n = 15)



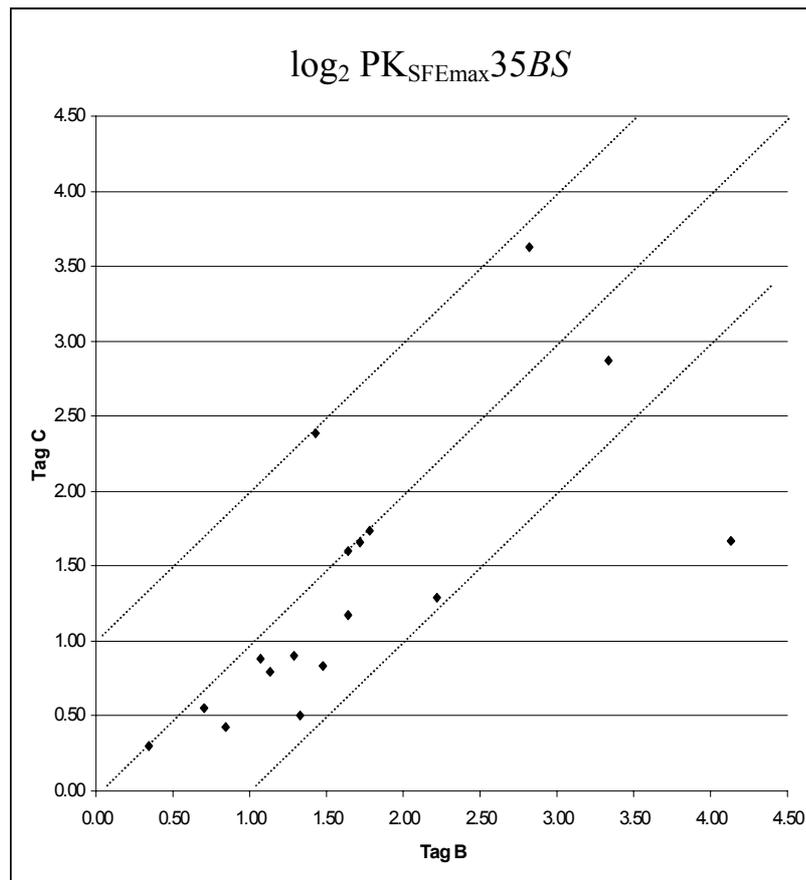


Abb.34 : Punktdiagramm für  $\log_2 PK_{SFEmax35BS}$  gemessen an Tag B und Tag C (n = 17)

Tab. 25 : Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes für Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag C (alle Pferde). \* signifikant

Tag A-Tag C Alle Pferde	Korrelation (r)	Signifikanz (p <)	Anzahl der Pferde (n)
$\log_2 PK_{SFEmax35S}$	0.870	0.000*	17
$\log_2 PK_{SFEmax50S}$	0.888	0.000*	17
$\log_2 PK_{SFEmax35BS}$	0.774	0.000*	17
$\log_2 PK_{SFEmax50BS}$	0.826	0.000*	15

Tab. 26 : Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes der Atemwegsreagibilität zwischen Tag B und Tag C (alle Pferde). \* signifikant

Tag B -Tag C Alle Pferde	Korrelation (r)	Signifikanz (p <)	Anzahl der Pferde (n)
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35S}$	0.906	0.000*	15
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50S}$	0.883	0.000*	15
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35BS}$	0.610	0.009*	17
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50BS}$	0.776	0.001*	14

Tab. 27 : Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes der Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag C für die an Tag A als hyperreagibel ( $\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35S} \leq 1$ ) getesteten Pferde. \* signifikant

Tag A-Tag C Hyperreagible Pferde	Korrelation (r)	Signifikanz (p <)	Anzahl der Pferde (n)
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35S}$	0.628	0.131	7
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50S}$	0.686	0.089	7
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35BS}$	0.752	0.148	7
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50BS}$	0.938	0.041*	6

Tab. 28 : Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes der Atemwegsreagibilität zwischen Tag B und Tag C für die an Tag A als hyperreagibel ( $\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35S} \leq 1$ ) getesteten Pferde. \* signifikant

Tag B-Tag C Hyperreagible Pferde	Korrelation (r)	Signifikanz (p <)	Anzahl der Pferde (n)
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35S}$	0.917	0.010*	6
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50S}$	0.901	0.014*	6
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}35BS}$	0.838	0.096	7
$\log_2 \text{PK}_{\text{SFEmax}50BS}$	0.892	0.085	5

## IV. Diskussion

### IV.1. Diskussion der Methoden

#### IV.1.1. Versuchsplan

Die zeitlichen Abstände zwischen den Versuchstagen mussten mit Rücksicht auf den Reitbetrieb der Universität gewählt werden. Daraus ergab sich zwischen dem ersten und dem zweiten Versuchstag (Tag A und B) der relativ lange zeitliche Abstand von 3 Wochen. Der Vergleich der Ergebnisse des ersten mit den Ergebnissen des zweiten Versuchstages dient der Validierung des flow-metrischen Systems als ein im Feld einsetzbares Lungenfunktionsgerät. Für die hierfür durchgeführte Reproduzierbarkeitsstudie wäre es zweifellos vorteilhafter gewesen, die beiden Messungen in einem kürzeren zeitlichen Abstand durchzuführen.

Es wäre ebenfalls methodisch besser gewesen die zweite Messung an einem Tag durchzuführen, welcher klimatisch dem des ersten Tages glich. Dies war jedoch aufgrund der in diesem geografischen Gebiet im Verlauf eines Tages schnell wechselnden Wetterverhältnissen nicht möglich.

Ein geschlossener Raum hätte ein konstanteres Klima gewährleistet. Allerdings wäre in einem geschlossenen Raum eine Anreicherung der Atemluft mit Histaminaerosol nicht unwahrscheinlich gewesen. Auch aus diesem Grund wurde es vorgezogen die Untersuchungen in einem nicht geschlossenen, nicht klimatisierten Raum durchzuführen, in welchem aber eine hervorragende Ventilation vorhanden war. Weiterhin entsprechen diese Bedingungen mehr den unter Feldbedingungen zu erwartenden. Dies war der entscheidende Faktor bei der Wahl des Untersuchungsraums. In der statistischen Überprüfung konnte gezeigt werden, dass das Klima (Lufttemperatur, -druck und -feuchtigkeit) in dieser Studie keinen messbaren Einfluss auf die Ergebnisse der Lungenfunktion oder der Histamin-Bronchoprovokation hatte.

Die dritte Messung wurde exakt ein Jahr nach der zweiten Messung durchgeführt, um saisonale Einflüsse auf die Atemwege zu minimieren. Die Luftfeuchtigkeit und der Luftdruck ähnelten im Durchschnitt sehr den Klimabedingungen des ersten und des

zweiten Studientages allerdings bestanden deutliche Unterschiede in der Lufttemperatur. Auch hier zeigte eine statistische Analyse keinen messbaren Zusammenhang der Klimabedingungen mit den Messergebnissen.

#### IV.1.2. Versuchspferde

Die Schulpferde der Universität von New Hampshire erschienen aus mehreren Gründen eine geeignete Population für diese Studie zu sein.

Vor allem die in diesem Reitbetrieb gegebene professionelle Haltung der Tiere und die konstante tierärztliche Betreuung sind für eine Reproduzierbarkeitsstudie sehr vorteilhaft. Über jedes der Pferde wurde genau Buch über Fütterung, Krankheiten, Medikamente, Impftermine und tägliches Arbeitspensum geführt. Anhand dieser Unterlagen konnte nahezu ausgeschlossen werden, dass z.B. eine infektiöse Erkrankung der Atemwege eines oder mehrerer Pferde die Ergebnisse der Reagibilitätsmessung beeinflusste.

Im Tiermodell wurde gezeigt, dass Haltungs- und Fütterungsbedingungen erkennbare Auswirkungen auf die Lungenfunktion von an RAO leidenden Ponys haben (Derksen et al. 1985). Von großem Vorteil war daher die Möglichkeit, die Haltungsbedingungen und Futterqualität der Pferde über den gesamten Verlauf des Projekts konstant zu halten.

Das Durchschnittsalter der Versuchspferde liegt mit 14.7 Jahren relativ hoch. Dieses hohe Durchschnittsalter muss jedoch bei der mit dieser Studie verfolgten Zielsetzung nicht als negativ beurteilt werden.

#### IV.1.3. Tracheo-Bronchoskopie

Da in der hier diskutierten Studie die Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Histamin-Bronchoprovokation im Vordergrund standen, wurde die Tracheo-Bronchoskopie bewusst im Anschluss an die Messung der Atemwegsreagibilität durchgeführt. Damit sollte vermieden werden, dass eine mechanische Stimulation der Atemwege durch das Endoskop einen Bronchospasmus oder eine Veränderung der Reagibilität verursachte.

Durch die vorausgegangene Histamin-Bronchoprovokation besteht die Möglichkeit, dass eine Reizung der Atemwege durch das Histaminaerosol eine Verfälschung der Endoskopiebefunde verursachte. Um dies zu beweisen, hätte man die Pferde in einem ausreichenden zeitlichen Abstand zur Bronchoprovokation wiederholt endoskopieren müssen. Da das Ergebnis der endoskopischen Untersuchung jedoch nicht den Interessensschwerpunkt der Studie darstellt, wurde darauf verzichtet.

Ebenso wahrscheinlich ist, dass die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer Verflüssigung eventuell vorhandenen Schleims führte. Aus diesem Grund wurde keine Beurteilung der Schleimkonsistenz durchgeführt.

Für jedes Pferd wurde die Bewertung der Schleimmenge, einer eventuell vorhandenen follikulären lymphoiden Hyperplasie im Pharynxbereich und das eventuelle Bestehen einer Hemiplegia laryngis von zwei Tierärzten anhand einer Notenskala durchgeführt. Um eine Beeinflussung der untersuchenden Tierärzte bezüglich der Einteilung auf der Notenskala zu vermeiden, wurden den beiden Untersuchern die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung erst nach Abschluss der endoskopischen Beurteilung der einzelnen Pferde mitgeteilt. Dennoch kann bei der Beurteilung ein gewisser Grad an Subjektivität der Untersucher nicht ausgeschlossen werden.

#### IV.1.4. Das Messsystem (flow-metrische System)

Das Prinzip des flow-metrischen Systems ist auch für den auf diesem Gebiet nicht vorgebildeten Pferdebesitzer einfach verständlich zu machen. Die optische Darstellung des Atemaufwandes und des daraus resultierenden Ergebnisses gibt dem Pferdebesitzer und anderen Betrachtern die Möglichkeit eine Messung auf dem Bildschirm des Laptop Computers live zu verfolgen. Der Betrachter erkennt dabei meist selbst die im Verlauf einer Bronchoprovokation oder einer Bronchodilatation auftretenden Veränderungen. Die einfache Verständlichkeit verbessert die Akzeptanz beim Besitzer enorm. Dies ist ein klarer Vorteil des flow-metrischen Systems gegenüber anderen Lungenfunktionsmessmethoden, welche für den Laien oft nur schwer zu verstehen sind.

Ein weiterer Vorteil des Systems gegenüber der klassischen Iso-Volumen Methode ist die Nichtinvasivität der Methode. Wenn sich auch bei vielen Pferden das Legen einer Oesophagussonde unproblematisch gestaltet, gibt es immer wieder Pferde, bei welchen dieser Vorgang nur unter großen Mühen und mit gutem Hilfspersonal zu bewerkstelligen ist. Als eine unerwünschte Komplikation beim Legen einer Sonde in den Oesophagus, kann es beim Passieren der Nase zu Blutungen kommen, die den Abbruch der Untersuchung erforderlich machen. Des Weiteren kommt es bei der klassischen Iso-Volumen Methode durch den Schluckakt und den daraus resultierenden Druckschwankungen in der Messsonde immer wieder zu Fehlern in der Datenaufzeichnung.

Die bronchokonstriktorische Wirkung des Histaminaerosols hält bei vielen Pferden nur wenige Atemzüge an (siehe Abb. Nr.20). Das bedeutet, man muss in einer relativ kurzen Zeit, möglichst viele aussagekräftige Atemzüge zur Bestimmung der Lungenfunktion aufzeichnen können. Da bei der klassischen Iso-Volumen-Methode ein Minimum von 8 aufeinander folgenden artefaktfreien Atemzügen für eine gute Auswertung erforderlich ist, können einzelne Schluckbewegungen eine Beurteilung der Histaminaerosolwirkung sehr schwer bis unmöglich machen. Diese Problematik tritt bei der flow-metrischen Methode nicht auf.

Abgesehen von dem Vorteil der Nichtinvasivität, bietet das flow-metrische System zusätzlich die Möglichkeit die beiden Kompartimente (Thorax und Abdomen) einzeln zu analysieren. Diese Betrachtungsweise kann Aufschluss über eine etwaige

Ermüdung der zur Atmung rekrutierten Muskulatur (Diaphragma, Zwischenrippenmuskulatur etc.) oder thorakoabdominale Asynchronie geben (Bedenice et al. 2002). Bei besonderen Krankheitsprozessen kann diese Unterscheidungsmöglichkeit von großem Nutzen sein.

Besonders hervorzuheben ist, dass mit dem flow-metrischen System im Vergleich zur Iso-Volumen-Methode besonders die krankhaften Veränderungen in den kleinsten Bronchie nachgewiesen werden können (Hoffman et al. 2001). Besonders bei der Frühdiagnostik von Atemwegserkrankungen ist dies von entscheidendem Vorteil. Zur Erkennung von Veränderungen in den Endaufzweigungen der Lunge würden sich ebenso Methoden wie die Oszillations-Lungenfunktionsmessmethode (Hoffman et al. 1998a, Hoffman et al. 1999, Mazan et al. 1999) oder forcierte Atemmanöver (Leith 1971, Gillespie 1988, Couetil 2000, Couetil 2001) eignen. Jedoch sind diese Methoden entweder invasiv oder noch nicht für den mobilen Einsatz in der Pferdepraxis geeignet.

Trotz der relativ einfachen Methode wird dieses Gerät wahrscheinlich von nur einigen wenigen Spezialisten wie Rennbahntierärzten oder in größeren Pferdekliniken eingesetzt werden, wo sich die verhältnismäßig hoch liegenden Anschaffungskosten von ca. 15.000,00 \$ (US) durch ein hohes Patientenaufkommen relativieren. Eine vereinfachte Form dieses Systems soll bis Ende des Jahres 2003 für den allgemeinen Pferdepraktiker zu einem Preis von ca 7.000,00 bis 9.000,00 \$ (US) erhältlich sein. Bei diesen Kosten wäre das Gerät mit seinen sehr niederen laufenden Kosten ein großer Fortschritt in der Atemwegsdiagnostik beim Pferd.

#### IV.1.5. Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung wurde nach einer zuvor im Labor erprobten und standardisierten Methode durchgeführt (Hoffman et al. 2001).

Bei der Durchführung der Studie wurde besonders Wert auf eine exakte und reproduzierbare Platzierung der Ausrüstung und der Einhaltung der gewünschten Kopfhaltung gelegt. Durch die möglichst genaue Reproduzierung des Messvorgangs wurde versucht, Unterschiede in den Messergebnissen durch methodische Fehler so gering wie möglich zu halten.

Die Dosierung der verabreichten Sedation wurde ebenfalls notiert und wenn möglich bei jeder der drei Messungen eingehalten. Dies war jedoch nicht in jedem Fall möglich, da die Pferde nicht immer gleich auf die Sedation ansprachen. Daher war in einigen Fällen eine Nachdosierung nötig. Die Tiefe der Sedation beeinflusst die Atemfrequenz, Atemzugtiefe und den Atemtyp (LaVoie et al. 1992) was sich wiederum auf das Messergebnis der Lungenfunktion auswirken kann. Eine Messung der Lungenfunktion ohne Sedation wäre sicherlich in den meisten Fällen möglich gewesen und Studien haben bewiesen, dass diese Methode auch am unседierten Pferd durchführbar ist und aussagekräftige Daten liefert (Riedelberger, noch nicht veröffentlichte Daten).

Die durchschnittliche Dauer eines Messvorgangs betrug jedoch ca. 35 Minuten. In dieser Zeit können auch sehr ruhige Pferde ungeduldig werden und die daraus resultierenden Körperbewegungen würden zu Ungenauigkeiten in den Messergebnissen führen. Für die klinische Diagnostik wären diese Störungen tolerierbar gewesen nicht jedoch für eine Reproduzierbarkeitsstudie. Eine für den klinischen Einsatz besser geeignete Verkürzung des Messvorgangs auf maximal 15 Minuten durch eine Änderung der Histamin Vernebelungsschritte (z.B. 3mg/ml, 6 mg/ml, 12mg/ml) wäre ohne Probleme möglich. Für die präzise Berechnung einer Histamin Dosis-Wirkungskurve sind jedoch besonders im niederen Konzentrationsbereich des Histamins kleine Schritte in der Konzentrationserhöhung vorteilhafter. Eine gröbere Einteilung der Vernebelungsschritte würde dabei zu Ungenauigkeiten führen. Da die Erstellung der Histamin Dosis-Wirkungskurven für die Berechnung der PK-Werte essenziell ist, konnte in diesem Projekt eine Verkürzung der Histamin Vernebelungsschritte nicht akzeptiert werden.

Das Anlegen der Atemmaske und des Pneumotachographen hatte bei einigen Pferden erheblichen Einfluss auf die ventilatorischen Parameter Frequenz und Atemzugvolumen. Die Veränderungen der Ventilation wurden bereits von Holcombe et al. (1996) beschrieben und es ist bekannt, dass diese Atemcharakteristika Einfluss auf die meisten Lungenfunktionsparameter haben. Diese Tatsache wäre bei einer ausschließlichen Messung der Ruhelungenfunktion stärker zu berücksichtigen als bei einer Bronchoprovokationsstudie. Es ist anzunehmen, dass die Alterationen der Ventilationsparameter mit jedem Anlegen der Ausrüstung aufgetreten sind. Somit sollten den Provokationstests immer die annähernd gleichen Ausgangsbedingungen zugrunde gelegen haben.

#### IV.1.6. Histamin-Bronchoprovokation

Die durchgeführte Histamin-Bronchoprovokation folgte einem sowohl in der Human- als auch der Veterinärmedizin etablierten Verfahren. Die Effektivität der Methode wurde anhand der klassischen Iso-Volumen-Lungenfunktionstechnik und der Oszillations-Lungenfunktionsmessmethode überprüft (Klein und Deegen 1986, Hoffman et al. 1998a, Hoffman et al. 1999, Mazan et al. 1999). Eine Diskussion der Vor- und Nachteile der verschiedenen Vernebelungstechniken, -methoden und -substanzen wie z.B. der Ultraschallvernebelung, der Kontinuierlichen- und der Volumeninhalation, würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten (Willson und LaMer 1948, Spengler 1956, Pickroth 1963, Gottschalk et al. 1979, Brain und Valberg 1979, Köhler et al. 1983, Theodorakis et al. 1983, Kabaker 1987, Goossens und Callaghan 1991).

#### IV.1.7. Datenanalyse

Die einfach zu berechnenden und zuverlässigen Veränderungen des SFEmax Wertes als Reaktion auf die Histamin–Bronchoprovokation waren der Grund diesen flow-metrischen Parameter für die Erstellung der Dosis-Wirkungskurve und der Berechnung der Provokationskonzentrationswert auszuwählen. In einer früheren Bronchoprovokationsstudie beim Pferd konnten Hoffman et al. (2001) eine gute Korrelation zwischen den Veränderungen in  $C_{dyn}$  und SFEmax nachweisen.

Für die Ermittlung der Dosis-Wirkungskurve wurde bewusst nur die prozentuale Zunahme des gemessenen Lungenfunktionsparameters ausgewählt. Zweifellos könnte die Berechnung der Steigung oder der Fläche unter der Kurve zusätzliche Informationen liefern. Da in dieser Arbeit vorwiegend die Eignung des Systems als ein für den Praktiker im Feld einsetzbares Gerät diskutiert wird, soll dies jedoch einer späteren Auswertung vorbehalten bleiben.

#### IV.1.8. Erstellen der Histamin Dosis-Wirkungskurve und Berechnung der $PK_{SFEmax}$ Werte

Um die Objektivität der Untersucherin bei der Datenanalyse zu gewährleisten, wurden bei der Auswertung der Daten die Messergebnisse der drei Studientage von einer unbeteiligten Person in willkürlicher Reihenfolge nummeriert. Erst nach vollständiger Auswertung der Daten wurden den Nummern wieder die Pferde und die Untersuchungstage zugeordnet. Diese sicherlich aufwendige Methode ist für wiederholte Messungen beim täglichen Einsatz in der Pferdepraxis (z.B. Erfolgskontrolle einer Therapie) sicher nicht praktikabel. Allerdings ist in der Praxis ein weniger präziser Vergleich wiederholter Messungen akzeptabel, da es sich hierbei überwiegend um Messungen handelt, bei welchen eine deutliche Verbesserung oder Verschlechterung zu erwarten ist. Die Software des serienreifen Gerätes wird auch über die Option einer Kurven- und PK-Berechnung verfügen, womit die Auswertung einer Lungenfunktion deutlich vereinfacht werden wird.

## IV.2. Diskussion der Ergebnisse

### IV.2.1. Klinische Nebenwirkungen

Allgemein kann gesagt werden, dass bei keiner der in dieser Studie durchgeführten Histamin-Bronchoprovokationen Nebenwirkungen aufgetreten sind, die in der Praxis nicht toleriert werden könnten.

Die meisten der beobachteten Nebenwirkungen traten bei einer Histaminkonzentration (32mg/ml) auf, die für eine routinemäßige Untersuchung nicht eingesetzt werden würde. In der Pferdepraxis ist es von Interesse ob ein Pferd hyperreagible Atemwege hat oder nicht. Für diese Fragestellung ist eine Maximaldosis von 8mg/ml absolut ausreichend, da alle Pferde mit einem PK<sub>100</sub> Wert  $\geq 8\text{mg/ml}$  (Hoffman et al. 1989) als normal reagibel bezeichnet werden können. Der PK<sub>100</sub> ist dabei die Histamindosis welche eine Verdoppelung des gemessenen Lungenfunktionsparameters bewirkt. Da es sich hier um ein Forschungsvorhaben handelte, wurde zum Erreichen des angestrebten Anstiegs in SFEmax die Bronchoprovokation bis zu einer Maximaldosis von 32mg/ml durchgeführt.

Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass keines der in dieser Studie getesteten Pferde offensichtlich unter einer Erkrankung der Atemwege litt. Bei einem Pferd, das bereits eine deutlich abdominal betonte Atmung zeigt oder auskultatorisch Hiemen und Giemen wahrnehmbar ist, muss dringend von der Durchführung eines Bronchoprovokationstests abgeraten werden. Es ist ebenso zu empfehlen die Pferde während der eigentlichen Vernebelung gut zu beobachten um diese im Bedarfsfall, das heißt bei Auftreten von Nebenwirkungen, abubrechen.

Die wenigen bei den insgesamt 61 Messungen aufgetretenen Nebenwirkungen verschwanden sehr schnell und hatten keinerlei einschränkende Auswirkungen auf den Einsatz der Pferde am folgenden Tag. Diese Tatsache ist besonders für den Einsatz im Sportpferdebereich nicht zu vernachlässigen, da die meisten der zu untersuchenden Pferde an Wettkämpfen teilnehmen und ein Trainingsausfall von den Ausbildern oder Besitzern nur schlecht akzeptiert wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Methode bei sachgemäßer Anwendung sicher und gut durchführbar ist.

#### IV.2.2. Ergebnisse der Tracheo-Bronchoskopie

Das Vorhandensein von Schleim in der Trachea und den Hauptbronchen wird als ein Indiz für das Vorliegen einer Erkrankung der Atemwege gewertet, daher wäre anzunehmen, dass bei einer pathologischen Veränderung der Atemwegsreagibilität auch eine vermehrte Schleimmenge in den Atemwegen erkennbar sein sollte.

Statistisch konnte entgegen aller Erwartungen kein Zusammenhang zwischen in den Atemwegen erkennbarem Schleim und dem Grad der Atemwegsreagibilität nachgewiesen werden. Betrachtete man jedoch den durchschnittlichen Reagibilitätswert der Pferde ohne Schleim, mit wenig und mit viel Schleim als Gruppen lässt sich ein Unterschied erkennen (Abb. 35 und Tabelle 29). Dieser Unterschied muss bei der hier vorliegenden Gruppengröße ebenfalls als statistisch nicht signifikant beurteilt werden. Bei einer größeren Pferdezahl in den einzelnen Gruppen könnte der Zusammenhang zwischen Mucus in den Atemwegen und Reagibilitätswert statistische Signifikanz annehmen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Atemwegshyperreagibilität (AH) größer ist, wenn Schleim in den Atemwegen sichtbar ist. Im Gegensatz dazu kann ein negatives Tracheo-Bronchoskopieergebnis eine Atemwegshyperreagibilität nicht ausschließen. Es ist nicht ungewöhnlich, dass auch bei an RAO erkrankten Pferden in Ruhe kein Schleim sichtbar ist. Für eine aussagekräftige Untersuchung wäre es günstig gewesen die Pferde nach einer ausreichenden Belastungsphase zu endoskopieren. Es ist jedoch bekannt, dass auch nach angemessener Bewegung nicht bei allen an RAO erkrankten Pferden eine diagnostisch aussagekräftige Schleimmenge sichtbar ist. In dieser Studie war eine Endoskopie nach Belastung nicht praktikabel da die Pferde vor der Lungenfunktionsprüfung nicht bewegt werden durften und direkt nach der Lungenfunktionsprüfung noch eine leichte Sedierung der Pferde vorlag die eine körperliche Belastung ausschloss. Somit hätte die Endoskopie der Pferde an einem anderen Versuchstag stattfinden müssen.

Es stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit die vorausgehende Histamin-Bronchoprovokation eine Schleimproduktion verursachte und ob diese Stimulation bei Pferden mit einer hohen Atemwegshyperreagibilität eine verstärkte Reaktion (z.B. Sekretion) zur Folge hat.

Es ist ebenso wahrscheinlich, dass allein die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung eine Verflüssigung des in den Atemwegen sitzenden Schleims verursachte, der dadurch erst sichtbar wurde. Dies würde die Ergebnisse der Tracheo-Bronchoskopie im Anschluss an die Bronchoprovokation aussagekräftiger erscheinen lassen als eine endoskopische Untersuchung vor der -Bronchoprovokation.

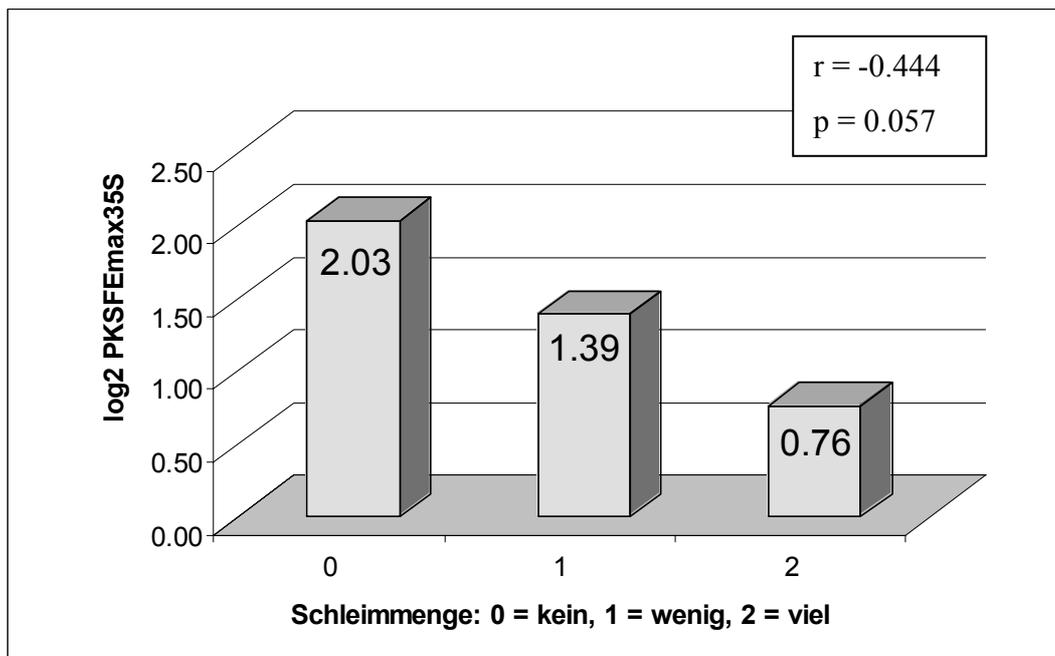


Abb. 35: Der durchschnittliche  $\log_2$  PK<sub>SFEmax35S</sub> der untersuchten Pferde, eingeteilt in drei Gruppen (kein Schleim = 0, wenig Schleim = 1, viel Schleim = 2)

Tab. 29: Auflistung der einzelnen  $\log_2$  PK<sub>SFEmax35S</sub> der in Abb. 35 dargestellten Gruppen

Schleimmenge	0	1	2
$\log_2$ PK <sub>SFEmax35S</sub>	0.67	0.33	0.37
	0.88	0.74	0.40
	1.99	0.92	0.55
	2.74	1.08	1.74
	3.89	1.19	
		1.41	
		1.90	
		2.10	
		2.27	
		2.37	
$\bar{x}$ ( $\log_2$ PK <sub>SFEmax35S</sub> )	2.03	1.39	0.76

Im Gegensatz dazu muss festgestellt werden, dass einige der Pferde die einer Histamin-Bronchoprovokation bis zu einer Konzentration von 32mg/ml unterzogen wurden, während oder nach Vernebelung dieser Histamindosis einen starken, zum Teil seromucösen Nasenausfluss zeigten. Es kann also angenommen werden, dass eine hohe Dosis Histamin auch bei gesunden Pferden eine starke Schleimproduktion anzuregen vermag. Das würde dazu führen, dass bei einer endoskopischen Untersuchung der Atemwege nach einer Histamin-Bronchoprovokation gesunde Pferde fälschlicher Weise als schleimpositiv diagnostiziert werden würden.

Bei dem Vorhandensein einer pharyngealen lymphoiden Hyperplasie (PLH) ist statistisch gesehen eine hohe Wahrscheinlichkeit gegeben, dass ein Pferd auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Atemwegshyperreagibilität zeigt. Nicht alle Pferde mit einer Hyperreagibilität der Atemwege hatten jedoch Anzeichen einer pharyngealen lymphoiden Hyperplasie (Abb. 36 und Tabelle 30). Ob das Auftreten einer PLH Ausdruck einer allgemein erhöhte Abwehrlage der Atemwege ist, kann und soll hier nicht diskutiert werden. In dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer PLH und dem Schweregrad der Atemwegshyperreagibilität nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen PLH und einer Erkrankung an RAO wurde in klinischen Studien bereits nachgewiesen. Allerdings ist es nicht

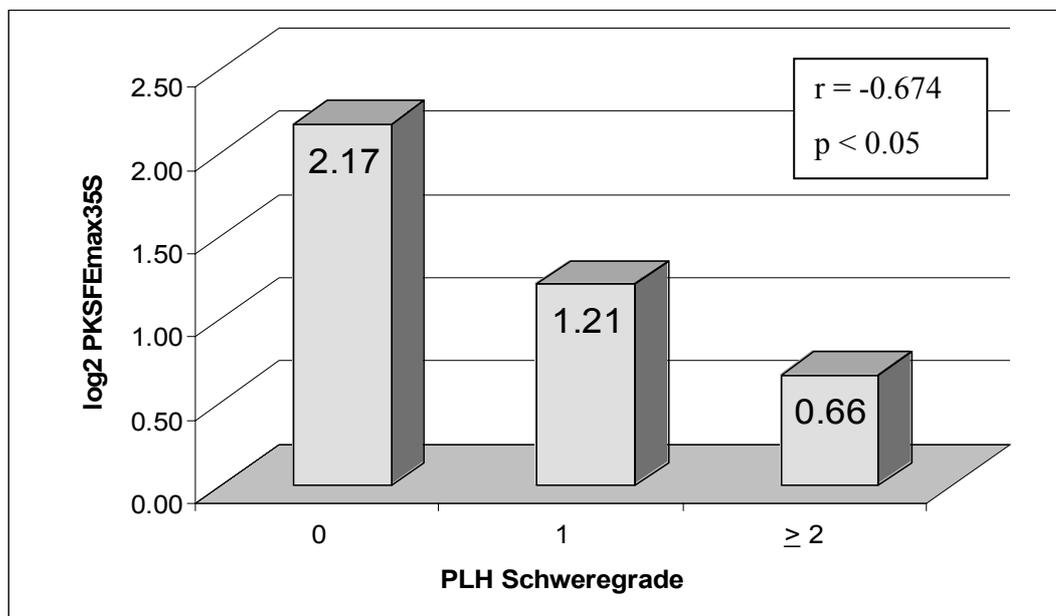


Abb. 36: Der durchschnittliche  $\log_2 PK_{SFE_{max35S}}$  der untersuchten Pferde eingeteilt nach Schweregraden einer evtl. vorhandenen PLH in drei Gruppen (0, 1,  $\geq 2$ )

ungewöhnlich, dass eine PLH auch ohne weitere klinische Anzeichen einer Atemwegserkrankung beobachtet wird. Besonders bei jungen Pferden ist eine PLH ein häufig beobachteter endoskopischer Befund. Im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Pferde und dem Schweregrad einer vorhandenen PLH nachgewiesen werden. Die abweichenden Ergebnisse lagen wahrscheinlich an der kleinen Anzahl junger Pferde in der hier vorgestellten Studie.

Tab. 30: Auflistung der einzelnen  $\log_2$  PK<sub>SFE<sub>max</sub>35S</sub> der in Abb. 36 dargestellten Gruppen

PLH	0	1	2
$\log_2$ PK <sub>SFE<sub>max</sub>35S</sub>	0.88	0.37	0.33
	1.41	0.40	0.67
	1.90	0.55	0.74
	2.10	1.08	0.92
	2.27	1.19	
	2.74	1.74	
	3.89	1.99	
		2.37	
$\bar{x}$ ( $\log_2$ PK <sub>SFE<sub>max</sub>35S</sub> )	2.17	1.21	0.66

#### IV.2.3. Einteilung der Ergebnisse der Reagibilitätsmessungen in Kategorien

Die für einen Teil der Resultatsdarstellungen gewählte Einteilung in Kategorien entspricht einer in der Statistik üblichen Methode (Bailar und Mosteller 1992). Die niedrigsten 25 % und die höchsten 25 % der Ergebnisse der Reagibilitätsmessungen entsprechen dabei den zwei Extremen in der untersuchten Population. Das bedeutet, dass Pferde mit einer Atemwegsreagibilität, die in die unteren 25 % der PK Werte fällt, als hoch reagibel bezeichnet werden können und dass Pferde mit einer Atemwegsreagibilität, welche in die oberen 25 % fällt, als sehr schwach reagibel eingestuft werden können. Diese Einteilung eignet sich besonders dann, wenn die Ergebnisse einer statistischen Normalverteilung nahe kommen. Da in dieser Studie eine Normalverteilung vorlag, wurde diese statistische Methode zur Verdeutlichung der Ergebnisse gewählt.

#### IV.2.4. Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung

Die Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung werden getrennt von den Ergebnissen der Histamin-Bronchoprovokation diskutiert.

##### IV.2.4.1. Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung und der Initialmessung

In der Ruhe- und Initialmessung zeigt der hier gemessene Lungenfunktionsparameter SFEmax eine Spannweite, die vergleichbar ist mit den publizierten Schwankungsbereichen in  $C_{dyn}$  klinisch unauffälliger Pferde (Stadler 1983, Hoffman et al. 2001).

Die gemessenen SFEmax Werte zeigen keinerlei intra- und interindividuellen Korrelation mit den Ergebnissen der Reagibilitätsmessungen.

Die statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem Brustumfang und SFEmax $B$  lässt vermuten, dass die Größe des Pferdes oder besser die daraus resultierende Weite und Länge des Atmungsapparates und das darin eingeschlossene Luftvolumen Einfluss auf diesen Parameter haben könnten. Untersuchungen an einer größeren Anzahl klinisch gesunder Pferde mit deutlicheren Größenunterschieden als es in dieser Gruppe der Fall war, müssten diese Vermutung aber noch bestätigen. Besonders kritisch muss diese Beobachtung bewertet werden, da eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Brustumfang und SFEmax $B$  nur mit den Messergebnissen des Studientages B bestand.

Keines der in dieser Studie untersuchten Pferde zeigte, mit der Ausnahme geringgradigen serösen Nasenausflusses, Anzeichen einer Erkrankung der Atemwege. Aus diesem Grund ist zu erwarten, dass die in Ruhe gemessenen SFEmax Werte nur eine geringe Spannweite aufweisen und die hier gemessenen Werte von 1.23 l/sec bis 3.76 l/sec ( $\bar{x} = 2.08$  l/sec) annähernd dem physiologischen Normalbereich entsprechen. In einer anderen Studie gemessene Werte waren deutlich höher (5-11 l/sec). In dieser Studie von Mazan et al. (2003) handelte es sich um Tiere, die mit abdominal betonter Atmung, geringgradig geweiteten Nüstern und zum Teil auskultatorisch wahrnehmbarem Hiemen und Giemen in einem deutlich fortgeschrittenen Stadium einer RAO vorgestellt wurden.

#### IV.2.4.2. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Ruhelungenfunktionsprüfung (SFEmax $B$ ) und der Initialmessung (SFEmax $S$ )

Leichte, unbemerkte Unterschiede der Kopf- und Halshaltung (Lavoie et al. 1992), Unterschiede in der Sedationstiefe oder Aufregung der Pferde können ausreichend sein, um geringe Abweichungen der SFEmax Ruhewerte zwischen den einzelnen Messungen zu bewirken (Müller et al. 1982, Lorenz et al. 1987, Art et al. 1988, Lorenz et al. 1987).

Da die Pferde nicht immer zur gleichen Uhrzeit getestet wurden, könnte auch die Tageszeit der Messung Einfluss auf die Reproduzierbarkeit gehabt haben, denn die Lungenfunktion unterliegt bei Mensch und Tier einem zirkadianen Rhythmus (Stadler 1983, Stadler et al. 1985). Die statistische Auswertung der intraindividuellen Schwankung zeigte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Tageszeit und SFEmax $B$  oder SFEmax $S$ . Ob dies an der geringen Anzahl Pferde lag die zu unterschiedlichen Tageszeiten getestet wurden, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht beantwortet werden. Schwankungen der Lungenfunktion könnten ebenso durch Umwelteinflüsse wie Lufttemperatur oder Luftfeuchtigkeit hervorgerufen werden. In dieser Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen den registrierten Umweltparametern und den gemessenen Lungenfunktionsparametern demonstriert werden.

Bei einigen Pferden wurde die Beurteilung des Tests durch eine starke Reaktion auf die Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung erschwert. Dabei hatte die Inhalation bei einigen Pferden eine Absenkung in SFEmax zur Folge, während andere Individuen mit einer Erhöhung dieses Wertes reagierten.

Die Änderung in SFEmax durch die Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung ( $\Delta$ SFEmax $BS$ ) hatte jedoch keine Aussagekraft über den Ausgang des Tests. Betrachtet man die gesamte Gruppe der Versuchspferde, bestand kein Unterschied in  $\Delta$ SFEmax $BS$  zwischen den einzelnen Tagen. Für die einzelnen Pferde konnte jedoch keine intraindividuelle Korrelation für  $\Delta$ SFEmax $BS$  festgestellt werden. Das bedeutet, dass die individuellen Pferde nicht immer gleich auf die Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung reagierten aber die Gruppe als Ganzes betrachtet, bei allen drei Messungen eine annähernd gleiche Reaktion zeigte.

Die starke Reaktion einiger Pferde auf die Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung war auch der Anlass gewesen, neben  $SFEmaxB$  den Mittelwert der Ruhe- und der Initialmessung ( $SFEmaxBS$ ) als Ausgangswert zur Berechnung der Dosiswirkungskurven heranzuziehen. Diese Berechnungsart sollte die Beurteilung der Reproduzierbarkeit erleichtern und ist auch in der Humanmedizin eine geläufige Methode.

In der hier untersuchten Pferdegruppe konnte weder für die Ruhe- noch für die Initialmessung eine gute statistische Reproduzierbarkeit demonstriert werden. Begründen könnte man dies mit der relativen Homogenität der getesteten Population. Die Reproduzierbarkeit wäre mit großer Wahrscheinlichkeit besser ausgefallen, wenn sich unter den Versuchspferden auch Tiere mit einer erkennbar abnormalen Ruhelungenfunktion befunden hätten und somit grössere Unterschiede in den Werten vorgelegen hätten. Es könnte auch spekuliert werden ob eine besonders hohe Empfindlichkeit der Methode durch Wahrnehmung tatsächlich vorliegender geringer Schwankungen zu der relativ schlechten Reproduzierbarkeit führte. Diese Frage sollte durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

#### IV.2.4.3. Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokation

Nur bei wenigen Pferden konnte der angestrebte Anstieg von 50 % in  $SFEmaxS$  oder  $SFEmaxBS$  nicht erreicht werden. Das war besonders dann der Fall, wenn bereits ein sehr hoher  $SFEmaxB$  vorlag oder das Pferd auf die Inhalation mit 0.9%iger Kochsalzlösung mit einer starken Veränderung in  $SFEmax$  reagierte.

Zwischen den einzelnen Pferden konnten deutliche Unterschiede in der Atemwegsreagibilität festgestellt werden. Die in der Gruppe gemessene Atemwegsreagibilität deckte bei annähernd normaler Verteilung die gesamte Breite des Reagibilitätsspektrums ab (Mazan et al. 1999).

Eines der Versuchspferde (Nr. 8) stand während allen drei Messungen unter dem Einfluss eines oral verabreichten Antihistaminikums (TriHist<sup>®</sup>, Brompheniramin/Dextromethorphan/ Phenylpropanolamin). Ohne Zweifel hat dieses Medikament einen starken Einfluss auf das Ergebnis der Histamin-Bronchoprovokation. Das Pferd zeigte bei allen drei Messungen eine beinahe identische, sehr schwache Reaktion auf

die Inhalation mit Histaminaerosol. Auch wenn bei diesem Pferd keine Aussage über seine natürliche Reagibilitätslage getroffen werden kann, zeigte sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Eine Einteilung der Messungen in stark ( $\log_2 PK_{SF_{E_{max}35S}} \leq 0.74$ ) und schwach ( $\log_2 PK_{SF_{E_{max}35S}} \geq 2.1$ ) reagible Pferde zeigte sowohl deutliche Unterschiede in den gemittelten SF<sub>E<sub>max</sub>35S</sub> Maximalwerten als auch in den Steigungen der Kurven zwischen den einzelnen Histaminkonzentrationen. Ähnliche Beobachtungen konnten in der Humanmedizin bei einem Vergleich zwischen Asthmatikern und lungengesunden Personen gemacht. Die Einteilung in Reagibilitätsgruppen machte sehr gut deutlich, dass die hochreagiblen Pferde nicht nur eine grössere Sensitivität sondern auch eine ausgeprägtere Reaktivität demonstrieren. Eine weiterführende Interpretation der Zusammenhänge zwischen Reaktivität und Sensitivität soll einer späteren Auswertung dieser Daten vorbehalten bleiben.

Eine Korrelation der Atemwegsreagibilität mit dem Alter, dem Geschlecht oder der Rasse konnte nicht festgestellt werden. Bei den zu erwartenden geringen Unterschieden, wenn überhaupt Unterschiede bestehen, waren die Gruppengrößen für Rasse und Geschlecht zweifellos zu klein um eine statistisch aussagekräftige Beurteilung zu ermöglichen.

Mit dem hohen Durchschnittsalter von 14.7 Jahren und nur sehr wenigen jungen Tieren ist auch die statistische Auswertung der Korrelation zwischen Alter und Atemwegsreagibilität, bei der keinerlei Zusammenhänge erkennbar waren, nicht auf andere Populationen übertragbar. Es ist durchaus vorstellbar, dass sich die Atemwegsreagibilität mit dem Alter verändert. Bei Katzen konnte z.B. mit höherem Alter ein Abnehmen der Atemwegsreagibilität festgestellt werden (Hirt et al. 2003).

Tageszeit, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck zeigten ebenfalls keine Korrelation mit den Ergebnissen der Atemwegsreagibilitätsmessungen. Die Auswirkungen von Umwelteinflüssen ist für die Beurteilung einer Eignung des Flowmetrischen Systems als ein im Feld einsetzbares Gerät von nicht zu vernachlässigender Bedeutung. Wie sich das System bei extremeren Wetterbedingungen bewährt, kann anhand der Ergebnisse dieser Studie nicht beurteilt werden.

#### IV.2.4.4. Die Reproduzierbarkeit der flow-metrischen Indizes der Atemwegsreagibilität innerhalb eines Monats

Die Messung der Atemwegsreagibilität und die Berechnung der flow-metrischen Reagibilitätsindizes ( $PK_{SFEmax35S}$ ,  $PK_{SFEmax50S}$ ,  $PK_{SFEmax35BS}$ ,  $PK_{SFEmax50BS}$ ) erwies sich innerhalb des Zeitraums von drei Wochen (Tag A - Tag B) als hoch reproduzierbar. Der Grad der Reproduzierbarkeit entspricht den Ergebnissen vergleichbarer Studien der Humanmedizin (Juniper et al. 1978, Aalderen et al. 1989). Einzelne Tiere zeigten jedoch deutliche Abweichungen in den flow-metrischen Reagibilitätsindizes zwischen Studientag A und B.

Eine schlechte Reproduzierbarkeit der Indizes, welchen der Durchschnittswert der Ruhe- und der Initialmessung als Ausgangswert diente ( $PK_{SFEmax35BS}$ ,  $PK_{SFEmax50BS}$ ), lag besonders in Fällen vor, wo zwischen Tag A und Tag B bereits deutliche Unterschiede in der Ruhelungenfunktion zu erkennen waren. Dies ist dadurch zu erklären, dass bei einem höheren  $SFEmaxB$  ein wesentlich höherer Anstieg nötig ist, um einen annähernd gleichen PK-Wert zu erreichen. Die möglichen Ursachen für Abweichungen in  $SFEmaxB$  und  $SFEmaxS$  wurden bereits ausführlich in Kapitel IV.2.4.2. diskutiert.

Eine starke Reaktion auf die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung, bei ähnlichem  $SFEmaxB$ , ist eine weitere Erklärung für eine schlechte Reproduzierbarkeit. Die Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung kann sowohl eine Abnahme als auch einen Anstieg in  $SFEmax$  bewirken. Bei einem erhöhten  $SFEmaxS$  und gleicher Reaktion auf die Bronchoprovokation wird der berechnete PK-Wert höher ausfallen, während ein niedriger  $SFEmaxS$  bei gleicher Reagibilität einen niedrigeren PK zur Folge hat. Die Schwankungen in  $SFEmaxS$  haben die gleiche Auswirkungen auf  $PK_{SFEmax35S}$  und  $PK_{SFEmax50S}$ . Bei den wiederholten Messungen konnte aufgrund des Reitbetriebes nur bedingt auf die Uhrzeit an dem die Untersuchung durchgeführt wurde Rücksicht genommen werden. In der hier untersuchten Population war statistisch kein Einfluss der Tageszeit auf die Ergebnisse der Histamin-Bronchoprovokationen erkennbar. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass die Tageszeit sowohl auf die Ruhelungenfunktion (Stadler und Deegen 1986) als auch auf die Atemwegsreagibilität (DeVries et al. 1962) Einfluss hat.

Die gegensätzlichen Ergebnisse der Studien könnten zum einen durch die kleine Anzahl Pferde die in der hier diskutierten Studie zu unterschiedlichen Tageszeiten getestet wurden erklärt werden. Andererseits wurden alle Messungen zwischen 9.00 Uhr und 17.00 Uhr durchgeführt. Nach der Studie von DeVries et al. (1962) ist dies die Phase einer mittleren Reagibilitätslage. Tageszeitliche Schwankungen lassen sich durch Fluktuationen der Entzündungsparameter (z.B. Leukotriene) und endogene Steroide erklären. Dies ist jedoch eher eine Erklärung für gering bis mittelgradige Schwankungen.

Weiterhin beeinflusst z.B. die Atemtiefe nicht unwesentlich die Menge des tatsächlich inhalierten Aerosols und des darin gelösten Histamins. Die Atemtiefe wiederum wird unter anderem von der Tiefe der Sedation beeinflusst (LaVoie et al. 1992). So ist es durchaus möglich, dass eine unterschiedliche Tiefe der Sedation einen messbaren Einfluss auf die PK-Werte hatte.

#### IV.2.4.5. Die Reproduzierbarkeit der Reaktion der Atemwege auf die Histamin-Bronchoprovokation nach einem Jahr

Auch die dritte Messung im Abstand eines Jahres zeigt eine ausgezeichnete statistisch hoch signifikante Reproduzierbarkeit.

Für Abweichungen der Ergebnisse einzelner Pferde können die gleichen Gründe herangezogen werden wie auch bei der Messung im Abstand von drei Wochen. Der Einfluss methodischer Fehler kann von der Gewichtung her gleich bewertet werden wie bei dem Vergleich zwischen Tag A und Tag B. Innerhalb eines Jahres ist die Wahrscheinlichkeit tatsächlicher Veränderungen der Atemwegsreagibilität jedoch deutlich größer als eine messbare Veränderung innerhalb des kürzeren zeitlichen Abstandes zwischen den ersten beiden Versuchstagen.

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass bei einigen Patienten noch viele Monate nach einer Viruserkrankung der Atemwege eine erhöhte Reagibilität messbar ist (Young et al. 1995). Auch wenn nicht bekannt ist, dass eines der Pferde während der Studienzeit erkrankte, ist eine unerkannt gebliebene Infektion nicht vollständig auszuschließen.

Aufgrund des hohen Durchschnittsalters ist eine altersbedingte Veränderung der Reagibilität als unwahrscheinlich anzusehen. Die wenigen jungen Tiere (< 5 Jahre) zeigten keinerlei Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der PK-Werte. Allerdings liegt dies mit hoher Wahrscheinlichkeit an der kleinen Gruppengröße der jungen Pferde ( $n = 2$ ).

## V. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird eine neue nicht-invasive Methode zur Lungenfunktionsprüfung beim Pferd vorgestellt. Diese Methode beruht auf dem Prinzip der Doppelkammer-Plethysmographie. In der Humanmedizin und in der Forschung mit kleinen Labortieren findet die Doppelkammer-Plethysmographie eine breite Anwendung in der Diagnostik von Atemwegserkrankungen. Dabei werden die Volumenänderungen an der Atemwegsöffnung mit den zeitgleich gemessenen Volumenänderungen innerhalb des Atmungsapparates verglichen. Man bezeichnet die erhaltenen Signale als thorakalen und nasalen Flow.

Die hier vorgestellte Technologie basiert auf dem dynamischen Vergleich dieser zwei Flowsignale. Die Methode wird als flow-metrisches System bezeichnet. Die Amplituden- und Phasenunterschiede zwischen den beiden Flowsignalen sind die Folge intrathorakaler Gaskompression sekundär zu einer Atemwegsobstruktion (Dorsch et al. 1981). In einer früheren Publikation wurde das flow-metrische System als eine Plethysmographiemethode vorgestellt, bei der die Körperkammer durch zwei elastische Bänder die den Körper umschließen und die Atmungskammer durch eine Atemmaske ersetzt wird (Hoffman et al. 2001).

Diese Methode ermöglicht eine einfach durchführbare, nicht-invasive Lungenfunktionsprüfung beim Pferd.

Gaskompression, gleichbedeutend mit Atemwegsobstruktion (Dorsch et al. 1981), wird hierbei erfasst, als der maximale Amplitudenunterschied ( $SF_{E_{max}}$ ) zwischen thorakalem ( $\dot{V}_{SUM}$ ) Flow gemessen mit Respiratorischer Induktiver Plethysmographie (RIP) und pneumotachographisch gemessenem nasalem Flow ( $\dot{V}_{PN}$ ).

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der flow-metrisch gemessenen Lungenfunktionsparameter wurden 21 Pferde der Universität von New Hampshire drei Histamin Broncho-Provokationen im Abstand von 3 Wochen und einem Jahr (Tag A, B, C) ausgesetzt. Im Anschluss an die erste Messung wurde eine Endoskopie der Atemwege durchgeführt.

Als Indizes der Atemwegsreagibilität diente die Histamin Konzentration, die einen Anstieg des initialen  $SF_{E_{max}}$  Wertes um 35 % ( $PK_{SF_{E_{max}}35S}$ ) bzw. 50 % ( $PK_{SF_{E_{max}}50S}$ ) bewirkte.

Als eine weitere Bemessungsgrundlage für die Erstellung der Indizes diene der arithmetische Mittelwert der Ruhemessungen und der Initialmessung ( $PK_{SFE_{max}35BS}$ ,  $PK_{SFE_{max}35BS}$ ). Die Reproduzierbarkeit der Indizes der Atemwegsreagibilität war sowohl innerhalb eines Monats als auch nach einem Jahr hoch signifikant. Für  $PK_{SFE_{max}35S}$  innerhalb eines Monats (A-B) ergab sich z.B.:  $r = 0.826$ ;  $p < 0.000$ , über ein Jahr (A-C);  $r = 0.870$ ;  $p < 0.000$ , (B-C);  $r = 0.906$ ;  $p < 0.000$ ).

Das Vorhandensein einer pharyngealen lymphoiden Hyperplasie korrelierte invers mit  $PK_{SFE_{max}35BS}$  ( $r = -0.693$ ,  $p < 0.001$ ).

Das flow-metrische System erwies sich in der durchgeführten Feldstudie als eine zuverlässige und gut reproduzierbare Methode zur Lungenfunktionsdiagnostik beim Pferd. In Kombination mit einem Broncho-Provokationstest bedeutet der Einsatz des flow-metrischen Systems einen enormen Fortschritt gegenüber den herkömmlichen im Feld angewandten diagnostischen Methoden. Besonders im Bereich der Frühdiagnostik erlaubt diese Methode die Identifizierung von Atemwegserkrankungen, die sonst unerkannt geblieben wären.

Weiterhin erlaubt die hohe Reproduzierbarkeit der erhaltenen Daten dem praktischen Tierarzt durch wiederholte Messungen der Lungenfunktion den Erfolg einer durchgeführten Therapie zu überprüfen.

Als ein großer Vorteil des flow-metrischen Systems gegenüber herkömmlichen Lungenfunktionsprüfungen erwies sich die Nichtinvasivität der Methode.

## VI. Summary

In this study Double chamber plethysmography is used to compare thoracic and nasal flow signals. Magnitude and phase difference reflect intra thoracic gas compression secondary to airway obstruction (Dorsch et al. 1981). We previously described a method of measuring gas compression using boxless plethysmography in horses (Hoffman et al, 2001). Gas compression thus airway obstruction was estimated as the peak difference (SFE<sub>max</sub>) and area difference (SFE<sub>int</sub>) between thoracic flow ( $\dot{V}_{SUM}$ ) measured with respiratory inductance plethysmography (RIP) and nasal flow measured with pneumotachography  $\dot{V}_{PN}$ . This flow-based technology, referred to as flow-metric system, allows a completely noninvasive measurement of lung function in horses during tidal breathing.

Horses (n=21) at the University of New Hampshire equine center underwent three bronchoprovocation test using increasing doses of aerosolized histamine solution 3 weeks and one year apart (Day A, B, and C). Immediately after the first lungfunction measurement, endoscopy of the airways was performed.

Although the area difference (SFE<sub>int</sub>) seemed to be a more sensitive variable for measuring bronchoconstriction, the starting value around zero (mean= 0.20 at baseline and 0.09 post-saline) and high CV (0.04 – 0.07) complicated the interpretation of this variable. Thus favoring the peak difference (SFE<sub>max</sub>) as an index to measure airway resistance.

Indices of airway reactivity included the dose of histamine that increased post-saline SFE<sub>max</sub> by 35, and 50% (PK<sub>SFE<sub>max</sub>35S</sub>, PK<sub>SFE<sub>max</sub>50S</sub>) in addition we used the average of post-saline and baseline SFE<sub>max</sub> as starting value (PK<sub>SFE<sub>max</sub>35BS</sub>, PK<sub>SFE<sub>max</sub>50BS</sub>). Repeatability of SFE<sub>max</sub> and these indices of airway reactivity were examined using correlation coefficients. For the short-term repeatability PK<sub>SFE<sub>max</sub>35S</sub> showed a highly significant correlation between day A and day B ( $r = 0.826$ ;  $p < 0.000$ ). For the on day A positive for hyper-reactive tested horses (PK<sub>SFE<sub>max</sub>35S</sub> < 2mg histamine/ml), PK<sub>SFE<sub>max</sub>35BS</sub> proved to be the most repeatable ( $r = 0.998$ ;  $r < 0.000$ ).

The long-term repeatability (day C versus day B and A) in all horses was best illustrated with the PK<sub>SFE<sub>max</sub>35S</sub> (A-C:  $r = 0.870$ ;  $p < 0.000$  / B-C:  $r = 0.906$ ;  $p < 0.000$ ), whereas the correlation within the hyper-reactive group was only significant between day B and day C ( $r = 0.917$ ;  $p = 0.01$ ).

Endoscopic scores for pharyngeal lymphoid hyperplasia correlated inversely with  $PK_{SFE_{max}}$  35*S*.

The flow-metric system demonstrated a sufficient repeatability for clinical application in the field, and therefore should facilitate diagnosis of inflammatory airway disease, and permit studies of airway reactivity and risk factors for airway hyper-reactivity and inflammatory airway disease.

## VII. Literaturverzeichnis

- AALDEREN van, W.M.C.; GERRITSEN, J; KOËTER, G.H.; van der WEELE, L.T.; POSTMAN, D.S.; KNOL, K. (1989):  
The reproducibility and agreement of three indices of airway responsiveness to Histamine in asthmatic children.  
*Pediatr. Pulmonol.* 6, 113-117
- ADAMS, J.A.; ZABALETA, I.A.; STROH, D.; SACKNER, M.A. (1993):  
Measurement of breath amplitudes: comparison of three noninvasive respiratory monitors to integrated pneumotachograph.  
*Pediatr. Pulmonol.* 16, 254-258
- AGOSTONI, E.; MOGNONI, P. (1966):  
Deformation of the chest wall during breathing efforts.  
*J. Appl. Physiol.* 21, 1827-1832
- ALLEN, J.L.; WOLFSON, M.R.; MCDOWELL, K.; SHAFFER, T.H. (1990):  
Thoracoabdominal asynchrony in infants with airflow obstruction.  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 141, 337-342
- AMDUR, M.O.; MEAD, J. (1958):  
Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs.  
*Am. J. Physiol.* 192, 364-368
- ARAKI, C.T.A.; BACK, T.L.; MEYERS, M.G.; HOBSON, II R.W. (1996):  
Indirect noninvasive tests (Plethysmography).  
In: *Handbook of venous disorders.* (Eds Gloviczki P, Yao JST) Chapman & Hall London: 97-111
- ARMSTRONG, P.J.; DERKSEN, F.J.; SLOCOMBE, R.F.; ROBINSON, N.E. (1986):  
Airway responses to aerosolized methacholine and citric acid in ponies with recurrent airway obstruction (heaves)  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 133, 357-361
- ART, T.; LEKEUX, P. (1988):  
Respiratory airflow patterns in ponies at rest and during exercise.  
*Can. Vet. J.* 52, 299-302
- BACKER, V.; GROTH, S.; DIRKSEN, A.; BACH-MOTENSEN, N.; HANSEN, K.K.; LAURSEN, E.M.; WENDELBOE, D. (1991):  
Sensitivity and specificity of the histamine challenge test for the diagnosis of asthma in an unselected sample of children and adolescents  
*Eur. Respir. J.* 4, 1093-1100

- BAILAR, J.C.; MOSTELLER, F. (1992):  
Medical uses of statistics  
Waltham, Mass: NEJM Books,
- BARNES, P.J. (1984):  
Adrenergic and non-adrenergic mechanisms.  
Respiration 46,Suppl. 1, 5
- BARNES, P.J. (1986):  
Adrenergic and non-adrenergic, non-cholinergic control of airways.  
Respiration 50,Suppl. 2, 9-16
- BARNES, P.J. (1986):  
Airway inflammation and autonomic control.  
Eur. J. Respir. Dis. 69, 80-87
- BEAUPRE, A.; MALO, J.L. (1981):  
Histamine dose-response curves in asthma: relevance of the distinction  
between PC<sub>20</sub> and reactivity in characterizing clinical state.  
Thorax 36, 731-736
- BEDENICE, D.; MAZAN, M.R.; KUEHN, H.; HOFFMAN, A.M. (2002):  
Diaphragmatic paralysis due to phrenic nerve degeneration in a lama  
J. Vet. Intern. Med. 16, 603-606
- BRACHER, V.; VON FELLEBERG, R.; WINDER, C.; GRUENIG, G.;  
HERMANN, M.; KRAEHEMANN, A. (1991):  
An investigation on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease  
(COPD) in random populations Swiss horses.  
Equine Vet. J. 23, 136-141
- BRAIN, J. D.; Valberg P. A. (1979):  
Deposition of aerosol in the respiratory tract.  
Am. Rev. Respir. Dis. 120, 1325-1373
- BROADSTONE, R.V.; LEBLANC, P.H.; DERKSEN, F.J. (1991):  
In vitro responses of airway smooth muscle from horses with recurrent airway  
obstruction.  
Pulm. Pharmacol. 4, 191-202
- CARETTI, D.M.; PULLEN, P.V.; PREMO, L.A.; KUHLMANN, W.D. (1994):  
Reliability of respiratory inductance plethysmography for measuring tidal  
volume during exercise.  
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 55, 918-923

- CHAND, N.; NOLAN, K.; PILLAR, J.; LOMASK, M.; DIAMANTIS, W.; SOFIA, R.D. (1992):  
 Characterization of aeroallergen-induced dyspnea in unrestrained guinea pigs by bias-flow-ventilated whole body plethysmography.  
*Allergy* 37, 230-235
- CHERNIAC, R.M.; FARHI, L.E.; ARMSTRONG, B.W.; PROCTOR, D.F. (1955):  
 A comparison of esophageal and intra-pleural pressure in man.  
*J. Appl. Physiol.* 8, 203-211
- CHHABRA, S.K.; GAUR, S.N.; KHANNA, A.K. (1989):  
 Clinical significance on nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma.  
*Chest* 96, 596-600
- CLARK, S.A.; WILSON, C.R.; SATOH, M.; PEGELOW, D.; DEMPSEY, J.A. (1998):  
 Assessment of inspiratory flow limitation invasively and non-invasively during sleep.  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158, 713-722
- COCKCROFT, D.W.; BERSCHIED, B.A. (1983):  
 Slope of the dose-reponse curve: usefulness in assessing bronchial responses to inhaled histamine.  
*Thorax* 38, 55-61
- COHN, M.A.; RAO, A.S.V.; BROUDY, M.; BIRCH, S.; WATSON, H.; ATKINS, N.; DAVIS, B.; STOTT, F.D.; SACKER, M.A. (1982):  
 The respiratory inductive plethysmograph; a new non-invasive monitor of respiration.  
*Bull. Europ. Physiopath. resp.* 18, 643-658
- COMROE, J.H.; FORSTER, R.E.; DUBOIS, A.B.; BRISCOE, W.A.; CARLSEN, E. (1972):  
 Die Lunge: Klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen.  
 3. Aufl., Schattauer Verlag Stuttgart und New York
- COUETIL, L.L.; ROSENTHAL, F.S.; DENICOLA, D.B.; CHILCOAT, C.D. (2001):  
 Clinical signs, evaluation of bronchoalveolar lavage fluid, and assessment of pulmonary function in horses with inflammatory respiratory disease.  
*Am. J. Vet. Res.* 62, 538-46
- DEEGEN, E.; KLEIN, H.J. (1987):  
 Interpleuraldruckmessung und Bronchospasmodietests mit einem transportablen Ösophagusdruckmessgerät beim Pferd.  
*Pferdeheilkunde* 3, 213-221

- DENAC, M.; PFISTER, R. (1981):  
Der Einfluss des  $\beta_2$ -Rezeptoren-stimulierenden Sympathomimetikums Ventipulmin auf die Atemwegsmechanik des Pferdes.  
Tierärztl. Umsch. 36, 188-194
- DERKSEN, F.J.; ROBINSON, N.E.B. (1980):  
Esophageal and intrapleural pressures in the healthy conscious pony.  
Am. J. Vet. Res. 41, 1756-1761
- DERKSEN, F.J.; ROBINSON, N.E.; SLOCOMBE, R.F.; RIEBOLD, T.W.;  
BRUNSON, D.B. (1982):  
Pulmonary function tests in standing ponies: Reproducibility and effects of vagal blockage.  
Am. J. Vet. Res. 43, 598-602
- DERKSEN, F.J.; ROBINSON, N.E.; ARMSTRONG, P.J.; STICK, J.A.;  
SLOCOMBE, R.F. (1985):  
Airway reactivity in ponies with recurrent airway obstruction (Heaves).  
J. Appl. Physio. 58, 598-604
- DE VRIES, K.; GOEL, J.T.; BOOY-NOORD, H.; ORIE, N.G.M. (1962):  
Changes during 24 hours in the lung function and histamine hyperreactivity of the bronchial tree in asthmatic and bronchitic patients.  
Int. Arch. Allergy 20, 93-101
- DOLFIN, T.; DUFFTY, D.; WILKES, D.L.; BRYAN, M.H. (1982):  
Calibration of respiratory inductance plethysmography (Respirace) in infants.  
Am. Rev. Respir. Dis. 126, 577-579
- DORSCH, W.; WALDHERR, U.; ROSMANITH, J. (1981):  
Continuous recording of intrapulmonary "compressed air" as a sensitive noninvasive method of measuring bronchial obstruction in guinea pigs.  
Pflügers Arch. 391, 236-241
- DOUCET, M.Y.; VRINS, A.A.; FORD-HUTCHINSON, A.W. (1991):  
Histamine inhalation challenge in normal horses and in horses with small airway disease.  
Can. J. Vet. Res. 55, 285-293
- DRORBAUGH, J.E.; FENN, W.O. (1955):  
A barometric method for measuring ventilation in newborn infants.  
Pediatrics 16, 81-87
- DUBOIS, A.B.; BOTELHO, S.Y.; COMROE, J.H. (1956a):  
A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease.  
J. Clin. Invest. 35, 327-335

DUBOIS, A.B.; BOTELHO, S.Y.; BEDELL, G.N.; MARSHALL, R.; COMROE, J.H. (1956b):

A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects.

J. Clin. Invest. 35, 322-326

DUCHARME, N.G.; HACKETT, R.P.; FUBINI, S.L.; ERB, H.N. (1991):

The reliability of endoscopic examination in assessment of arytenoids cartilage movement in horses. Part II. Influence of side of examination, reexamination, and sedation.

Vet. Surg. 20, 180-184

DUFFTY, P.; SPRIET, L.; BRYAN, M.H.; BRYAN, A.C. (1981):

Respiratory Inductance Plethysmography (Respirace): An evaluation of its use in infants.

Am. Rev. Respir. Dis. 123, 542-546

ENHORNING, G.; VAN SCHAIK, S.; LUNDGREN, C.; VARGAS, I. (1998):

Whole-body plethysmography, does it measure tidal volume of small animals?

Can. J. Physiol. Pharm. 76, 945-951

FLEISCH, A. (1925):

Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft.

Pflüger. Arch. Ges. Physiol. 209, 713-719

FRY, D.L.; STEAD, W.W.; EBERT, R.V.; LUBIN, R.I.; WELLS, H.S. (1952):

The measurement of intraesophageal pressure and its relationship to intrathoracic pressure.

Lab. Clin. Med. 40, 664-673

GARNER, H.E.; AMEND, J.F.; ROSBOROUGH, J.P. (1971):

Effect of Bay Va 1470 on cardiovascular parameters in ponies.

VM. SAC. 66, 1016-1021

GILLESPIE, J.R.; TYLER, W.S.; EBERLY, V.E. (1966):

Pulmonary ventilation and resistance in emphysematous and control horses.

J. Appl. Physiol. 21, 416-422

GONZALES, H.; HALLER, B.; WATSON, H.L.; SACKNER, M.A. (1984):

Accuracy of respiratory inductance plethysmograph over wide range of rib cage and abdominal compartmental contribution to tidal volume in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Am. Rev. Respir. Dis. 130, 171-174

- GOOSENS, L.; O'CALLAGHAN M.W. (1991):  
 Verteilung von Aerosolen in der Lunge beim Pferd: Bewertung eines  
 Ultraschallverneblers mit Hilfe der Lungenzintigraphie.  
 EQUITANA, IX Tagung über Pferdekrankheiten (Essen/Deutschland) 1991
- GOTTSCHALK, B.; LEUPOLD W., WOLLER P. (1979):  
 Grundsätzliche Untersuchungen zur Deponierung von Aerosolen aus  
 radioaktiven Lösungen in den Atemwegen.  
 Z. Erkrank. Atm. Org. 153, 355-366
- HACKETT, R.P.; DUCHARME, N.G.; FUBINI, S.L.; ERB, H.N. (1991):  
 Evaluation of the reliability of endoscopic examination in assessment of  
 arytenoids cartilage movement in horses.  
 Vet. Surg. 20, 174-179
- HAMELMANN, E.; SCHWARZE, J.; TAKEDA, K.; OSHIBA, A.; LARSEN, G.L.;  
 IRVIN, C.G.; GELFAND, E.W. (1997):  
 Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using  
 barometric plethysmography.  
 Am J. Respir. Care Med. 156, 766-775
- HARE, J.E.; VIEL, L. (1998):  
 Pulmonary eosinophilia associated with increased airway responsiveness in  
 young racing horses.  
 J. vet. Int. Med. 12, 163-170
- HIRT, R.; DEDERICHS, D.; BOEHLER, A.; HOFFMAN, A. (2003):  
 Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory  
 variables with airway reactivity in adult cats.  
 Am. J. Vet. Res. 64, 26-31,
- HAMMER, J.; NEWTH, C.J.L.; DEAKERS, T.W. (1995):  
 Validation of the phase angle technique as an objective measure of upper  
 airway obstruction.  
 Pediatric Pulmonology 19, 167-173
- HOFFMAN, A.M.; VIEL, L.; MCDONELL, W.N.; TESAROWSKI, D.B. (1992):  
 Airway hyperresponsiveness in ponies following a naturally-acquired  
 influenza infection.  
 Amer. Rev. Resp. Dis. 145, A432 (Abstract).
- HOFFMAN, A.M. (1997):  
 Outpatient lung function testing and the use of inhaled medications.  
 The Second Dubai Internatl Equine Symposium - Diagnosis and Treatment  
 of Respiratory Diseases. Dubai, UAE, :299-313

- HOFFMAN, A.M.; LILLY, C.M.; UMKAUF, L.; ELLENBERG, S. (1998):  
Elevated leukotriene C4 in BAL fluid from horses with cough and exercise intolerance.  
Proc. World. Eq. Airways Symp. Guelph, Ont Canada, 25 (Abstract).
- HOFFMAN, A.M.; MAZAN, M.R. (1998a):  
Xylazine effects on oscillatory mechanics in horses.  
Proc. World. Eq. Airways Symp. Guelph, Ont Canada, 1-8.
- HOFFMAN, A.M.; MAZAN, M.R.; ELLENBERG, S. (1998b):  
Association between bronchoalveolar lavage cytologic features and airway reactivity in horses with a history of exercise intolerance.  
Am. J. Vet. Res. 59, 176-181
- HOFFMAN, A.M.; COUETIL, L.; MILLER, C. (1999):  
Airway responses to histamine in normal foals.  
Am. J. Vet. Res. 60, 965-968
- HOFFMAN, A.M.; DHUPA, N.; CIMETTI, L. (1999):  
Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats.  
Am. J. Vet. Res. 12, 1487-1491
- HOFFMAN, A.; KUEHN, H.; RIEDELBERGER, K.; KUPCINSKAS, R.; MISKOVIC, M. (2001):  
Flowmetric comparison of respiratory inductance plethysmography and pneumotachography in horses.  
J. Appl. Physiol. 91, 2767-2775
- HOPP, R.J.; WEISS, S.J.; NAIR, N.M.; BEWTRA, A.K.; TOWNLEY, R.G. (1987):  
Interpretation of the result of methacholine inhalation challenge tests.  
J. Allergy Clin. Immunol. 80, 821-830
- INGRAM, R.H.; SCHILDER, D.P. (1966):  
Effect of thoracic gas compression on the flow-volume curve of the forced vital capacity.  
Am. Rev. Resp. Dis. 94, 56-63
- JACKSON, E.; STOCKS, J.; PILGRIM, L.; DUNDAS, I.; DEZATEUX, C. (1995):  
A critical assessment of uncalibrated respiratory inductance plethysmography (Respirace®) for the measurement of tidal breathing parameters in newborns and infants.  
Pediatr. Pulmonol. 20, 119-124
- JACKY, J.P. (1986):  
A plethysmograph for long-term measurements of ventilation in unrestrained animals.  
J. Appl. Physiol. 45, 644-647

- JAEGER, M.J.; OTIS, A.B. (1964):  
Effects of compressibility of alveolar gas on dynamics and work of breathing.  
J. Appl. Physiol. 19, 89-91
- JOHANSON, W.G.; PIERCE, A.K. (1971):  
A noninvasive technique for measurement of airway conductance in small animals.  
J. Appl. Physiol. 30, 146-150
- JUNIPER, E.F.; FRITH, P.A.; DUNNETT, C.; COCKCROFT, D.W.; HARGREAVE, F.E. (1978):  
Reproducibility and comparison of response to inhaled histamine and methacholine.  
Thorax 33, 705-710
- KABAKER, G. (1987):  
Inhalationsgeräte. Funktion und Anwendung.  
Fachwissen MED. TECHNIK, C.Heyer GMBH
- KLEIN, H.J.; DEEGEN, E. (1986):  
Histamine inhalation provocation test: Methode to identify nonspecific airway reactivity in equids.  
Am. J. Vet. Res. 47, 1796-1800
- KLEIN, H.J.; DEEGEN, E. (1987):  
Die interpleurale Druckmessung – eine Methode zur Beurteilung der Lungenmechanik beim Pferd.  
Pferdeheilk. 3, 141-147
- KÖHLER, D.; SIMONIDES, R.; ROTHFUSS, J.; VASTAG, E.; DAIKELER, G.; SIEBOLD, A.; MATTHYS, H. (1983):  
Aerosolverteilungsmuster von 16 handelsüblichen Aerosolgeräten  
Prax. Klin. Pneumol. 37, 922-924
- KONNO, K.; MEAD, J. (1967):  
Measurement of the separate changes in rib cage and abdomen during breathing.  
J. Appl. Physiol. 22, 407-422
- KOTERBA, A.M.; WOZNIAK, J.A.; KOSCH, P.C. (1995):  
Changes in breathing pattern in the normal horse at rest up to age one year.  
Equine Vet. J. 27, 265-74
- KOTERBA, A.M.; KOSCH, P.C.; BEECH, J.; WHITLOCK, T. (1988):  
Breathing Strategy of the Adult Horse (Equus Caballus) at Rest.  
J. Appl. Physiol. 64, 337-46

- KUEHN, H.; BOLTON, E.; BRUNS, S; SWANSON, L.; HOFFMAN, A.M. (2000):  
Repeatability of a large animal flowmetric system (LAFS) for testing airway reactivity in the field.  
Proc. Comp. Resp. Soc. Melbourne Australia, 56
- LAPOINTE, J.M.; LAVOIE, J.P.; VRINS, A.A. (1993):  
Effects of triamcinolone acetonide on pulmonary function and bronchoalveolar lavage cytologic features in horses with chronic obstructive pulmonary disease.  
Am. J. Vet. Res. 54, 1310-1316
- LAVOIE, J.P.; PASCOE, J.R.; KURPERSHOEK, C.J. (1992):  
Effect of head and neck position on respiratory mechanics in horses sedated with xylazine.  
Am. J. Vet. Res. 53, 1652-1657
- LAVOIE, J.P.; PASCOE, J.R.; KURPERSHOEK, C.J. (1992):  
Effect xylazine on ventilation in horses.  
Am. J. Vet. Res. 53, 916-920
- LEBLANC, P.H.; BROADSTONE, R.V.; DERKSEN, F.J.; ROBINSON, N.E. (1991):  
In vitro responses of distal airways in horses with recurrent airway obstruction.  
Am. J. Vet. Res. 52, 999-1003
- LORENZ, V.; DEEGEN, E.; KLEIN, H.J. (1987):  
Einfluß von körperlicher Belastung auf die Lungenfunktion beim Pferd.  
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 94, 165-168
- MACLEOD, J.P.; TAYLOR, N.W.G.; MACKLEM, P.T. (1971):  
Phase differences between gas displacement by the thorax and at the airway opening.  
Bull. Physio-path. Resp. 7, 433-440
- MAZAN, M.R.; HOFFMAN, A.M.; MANJEROVIC, N. (1999):  
Comparison of forced oscillation with the conventional method for histamine bronchoprovocation testing in horses.  
Am. J. Vet. Res. 60, 174-180
- MEAD, J.; WHITTENBERG, J.L. (1953):  
Physical properties of human lungs measured during spontaneous respiration.  
J. Appl. Physiol. 5, 779-796
- MEAD J. (1961):  
Mechanical properties of lungs.  
Physiol. Rev. 41, 281-330
- MILIC-EMILI, J.; MEAD, M.; TURNER, J.M.; GLAUSER, E.M. (1964):  
Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons.  
J. Appl. Physiol. 19, 207-211

- MILLER, C.; HOFFMAN, A.M.; HUNTER, J. (2000):  
Thoracoabdominal asynchrony failed to grade airway obstructions in foals.  
J. Appl. Physiol. 88, 2081-2087
- MORRIS, E. (1991):  
Application of clinical exercise testing for identification of respiratory fitness  
and disease in the equine athlete.  
Vet. Clin. North. Amer: Eq Pract 7, 383-401
- MÜLLER, P.; DEEGEN E.; FISTER, D. (1983):  
Über den Einfluss der Belastung auf die Atemmechanik bei lungengesunden  
und lungenkranken Pferden.  
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 96, 1-4
- MURRAY, A.B.; FERGUSON, A.C.; MORRISON, B. (1981):  
Airway responsiveness to histamine as a test of overall severity of asthma in  
children.  
J. Allergy Clin. Immunol. 68, 119- 124
- NEERGARD, K.V.; WIRZ, K. (1926):  
Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen,  
insbesondere bei Asthma und Emphysem.  
Med Universitätsklinik Basel Stachelin R.
- NEIJENS, H.J.; HOFKAMP, M.; DEGENHART, H.J.; KERREBIJN, K.F. (1982):  
Bronchial responsiveness as a function of inhaled histamine and the methods  
of measurement.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 18, 427-438
- OBEL, N.J.; SCHIMITERLÖW, C.G. (1948):  
The action of histamine and other drugs on the bronchial tree in horses  
suffering from alveolar emphysema (heaves).  
Acta. Pharmacol. Toxicol. 4,71-80
- O'CONNOR, G.; SPARROW, D.; TAYLOR, D.; SEGAL, M.; WEISS, S. (1987):  
Analysis of dose-response curves to methacholine. An approach suitable for  
population studies.  
Am. Rev. Respir. Dis. 136, 1412-1417
- OREHEK, J.; GAYRARD, P.; SMITH, A.P.; GRIMAUD, C.; CHARPIN, J.(1977):  
Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects. Distinction  
between bronchial sensitivity and reactivity.  
Am. Rev. Respir. Dis. 115, 937-943
- PARTSCH, H. (1990):  
Plethysmographische Verfahren.  
In: Funktionelle Phlebologie. (Hrsg: Weber J; May R)  
Thieme Stuttgart, New York: 201-6

- PEAT, J.K.; SALOME, C.M.; BERRY, G.; WOOLCOCK, A.J.; (1991):  
Relation of dose-response slope to respiratory symptoms in a population of  
australian schoolchildren.  
Am. Rev. Resp. Dis. 144, 663-667
- PENNOCK, B.E. (1984):  
Rib Cage and Abdominal Piezoelectric Film Belts to Measure Ventilatory  
Airflow.  
J. Clin. Monit. 6, 276-283
- PENNOCK, B.E.; COX, C.P.; ROGERS, R.M.; CAIN, W.A.; WELLS, J.H. (1979):  
A noninvasive technique for measurement of changes in specific airway  
resistance.  
J. Appl. Physiol. 46, 399-406
- PETERMANN, U.; DEEGEN, E. (1985):  
Zur Wirksamkeit von Theophyllin bei Pferden mit chronisch obstruktiven  
Bronchialerkrankungen.  
Tierärztl. Umsch. 40, 518-526
- PICKROTH, G. (1963):  
Ultraschall- und Düsen-aerosole in der Medizin.  
Fischer Verlag, Jena
- PIPER, J. (1975):  
Physiologie der Atmung:  
In: Gauer, O.H.; Kramer, K.; Jung, R.  
Physiologie des Menschen Bd.6: Atmung  
Urban und Schwarsenberg, München
- PETIT, J.M.; MILIC-EMILI, G. (1958):  
Measurement of endoesophageal pressure.  
J. Appl. Physiol. 13, 481-485
- PETRO, W.; KONIETZKO, N. (1992):  
Lungenfunktionsdiagnostik.  
In: Ferlinz R.; Diagnostik in der Pneumologie.  
Thieme, Stuttgart
- PETSCHKE, V.M.; DERKSEN, F.J.; ROBINSON, N.E. (1994):  
Tidal breathing flow-volume loops in horses with recurrent airway obstruction  
(heaves).  
Am. J. Vet. Res. 55, 885-891
- PURCHASE, I.F.H. (1965):  
Some respiratory parameters in horses and cattle.  
Vet. Rec. 77, 859-860

- PURCHASE, I.F.H. (1965):  
The measurement of compliance and other respiratory parameters in horses.  
Vet. Rec. 78, 613-615
- RAKER, C.W.:(1978):  
The nasopharynx.  
In: Mansmann, R.A.;McAllister, E.S.; Pratt, P.W. (1982)  
Equine medicine and surgery  
American Veterinary Publications, Inc. 3, 747-753
- REINHOLD, P. (1997):  
Atmungsmechanik beim Tier. 1. Mitteilung: Physiologische Grundlagen und  
konventionelle Untersuchungsmethoden – Übersichtsarbeit.  
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 110, 251-256
- REITEMEYER, H.; KLEIN, H.J.; DEEGEN, E. (1986):  
The effect of sedatives on lung function in horses.  
Acta Vet. Scand. 82, 111-120
- ROBINSON, N.E.; SORENSON, P.R.; GOBLE, D.O. (1975):  
Patterns of airflow in normal horses and in horses with respiratory disease.  
Proc. Am. Assoc. Equine Pract. 21, 11-21
- ROBINSON, N.E.; OLSZEWSKI, M.A.; BOEHLER, D.; BERNEY, C.; HAKALA,  
J.; MATSON, C.; DERKSEN, F.J. (2000):  
Relationship between clinical signs and lung function in horses with recurrent  
airway obstruction (heaves) during a bronchodilator trial.  
Eq. Vet. J. 32, 393-400
- ROBUSCHI, M. (1988):  
Control of bronchial tone.  
Respiration 54, 100-107
- RODARTE, J.R.; REHDER, K. (1986):  
Dynamics of respiration.  
In: Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, Volume III,  
Mechanics of Breathing.  
Baltimore: Fischman
- SACKNER, M.A.; WATSON, H.; BELSITO, A.S.; FEINERMAN, D.; SUAREZ,  
M.; GONZALEZ, G.; BIZOUSKY, F.; KREIGER, B. (1989):  
Calibration of Respiratory Inductance Plethysmography during Natural  
Breathing.  
J. Appl. Physiol. 66, 410-420

- SACKNER, M.A.; GONZALEZ, H.; RODRIGUEZ, M.; BELSITO, A.S.; SACKNER, D.R.; GRENVIK S. (1984):  
Assessment of asynchronous and paradoxical motion between rib cage and abdomen in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
Am. Rev. Resp. Dis. 130, 588-593
- SASSE, H.H.L. (1971):  
Some pulmonary function tests in horses. An aid to early diagnosis of chronic pulmonary disease (heaves) in horses.  
Diss. Utrecht (The Netherlands)
- SASSE, H.H.L. (1973):  
Lungenfunktionsprüfung beim Pferd.  
Tierärztl. Prax. 1, 49-59
- SASSE, H.H.L. (1985):  
The relationship between the outcome of pulmonary function tests in horses and the prognosis of coughing.  
R. E., Hippiatrika Verlagsgesellschaft, Calw
- SASSE, H.H.L.; BOERMA, S.; SMOLDERS, F.A.A. (1985):  
The relationship between pulmonary function tests and other parameters. In: Lungfunction and respiratory disease in the horse, Eds.: Deegen, E. u. Beadle R.E.  
Hippiatrika Verlagsgesellschaft, Calw
- SASSE, W.; DEEGEN, E. (1984):  
Zur Wirksamkeit von Sputolysin bei Pferden mit chronischen Bronchialerkrankungen.  
Tierärztl. Umsch. 39, 941-949
- SCHMIDT, R.F.; THEWES, G. (1997):  
In: Physiologie des Menschen.  
Springer Verlag, 26. Auflage
- SILBOUGH, S.A.; MAUDERLY, J.L. (1984):  
Noninvasive detection of airway constriction in awake guinea pigs.  
J Appl Physio 56, 1666-1669
- SPENGLER, G. (1956):  
Vom Wesen und Nutzen des Ultraschalls.  
Zschr. Aerosol-Forsch. 5, 17-30
- SPÖRRI, H.; LEEMAN, W. (1964):  
Zur Untersuchung der Lungenmechanik bei Großtieren.  
Schweiz, Arch. Tierheilk. 106, 699-714

- SPÖRRI, H.; ZEROBIN, K. (1964):  
Zur Physiologie und Methodik der Lungenfunktionsprüfung.  
Tierärztl. Umsch. 19, 285-292
- SPÖRRI, H.; DENAC, M. (1967):  
Lungenfunktionsprüfungen bei Grosstieren.  
Schw. Arch. Tierheilk. 109, 252-259
- STADLER, P. (1983):  
Tagesschwankungen der Atemmechanik beim gesunden und chronisch  
lungenkranken Pferd.  
Hannover, Tierärztl Hochschule, Diss. Med. Vet.
- STADLER, P.; REINHARD, H.J.; DEEGEN, E. (1985):  
Ein varianzanalytisches Modell zur Auswertung von zirkadianen Rhythmen  
der Lungenfunktion beim Pferd.  
Dtsch. Tierärztl. W. 92, 44-46.
- STADLER, P.; DEEGEN, E. (1986):  
Diurnal variation of dynamic compliance, resistance, and viscous work of  
breathing in normal horses and horses with lung disorders.  
Equine Vet. J. 18, 171-78
- STICK, S.M.; ELLIS E., LESOUEF, P.N.; SLY, P.D. (1992):  
Validation of Respiratory Inductance Plethysmography (Respirace) for the  
Measurement of Tidal Breathing Parameters in Newborns.  
Pediatric Pulmonology 14, 187-191
- STRUCKMANN, J. (1994):  
Venous investigations - the current position.  
Angiology; 45(6/2):505-11
- TABACHNIK, E.; MULLER, N.; TOYE, B.; LEVISON, H. (1981):  
Measurement of ventilation in children using the Respiratory Inductance  
Plethysmography.  
J. Pediatr. 99, 895-899
- TESAROWSKI, D.B.; VIEL, L.; McDONNELL, W.N. (1996):  
Pulmonary function measurements during repeated environmental challenge  
of horses with recurrent airway obstruction (heaves).  
Am. J. Vet. Res. 57, 1214-1219
- THEODOROSKIS, M. C.; HILLIGE, C. J.; ALLHANDS R. A. (1983):  
External scintigraphy in evaluating delivery techniques of Sodium Cromolyn-  
[99mTc] Diethylenetriaminepentacetic Acid-Aerosol in the lungs of the horse.  
J. Pharmac. Sci. 72, No.5,

TULLENERS, E.P.; SCHUMACKER, J.; JOHNSTON, J.; RICHARDSON, D.W. (1992):

Pharynx.  
Equine Surgery 45, 446-450

ULMER, W.T.; REICHEL, G.; NOLTE, D.; ISLAM, M.S. (1991):

Die Lungenfunktion.  
Thieme, Stuttgart

VAN AALDEREN, W.M.C.; GERRITSEN, J.; KOËTER, G.H.; VAN DER WEELE, L.T.; POSTMA, D.S.; KNOL, K. (1989):

The reproducibility and agreement of three indices of airway responsiveness to histamine in asthmatic children.  
Pediatric Pulmonology 6, 113-117

VEDAL, S.; ENARSON, D.A.; CHAN, H.; OCHNIO, J.; TSE, K.S.; CHAN-YEUNG, M. (1988):

A longitudinal study of the occurrence of bronchial hyperresponsiveness in Western Red Cedar workers  
Am. Rev. Respir. Dis. 137, 651-655

VIEL, L. (1997):

Small airway disease as a vanguard for chronic obstructive pulmonary disease.  
Vet. Clin. N. Amer. - Large Animal Practice 13, 549-560

VIJAYARAGHAN, R.; SCHAPER, M.R.; THOMPSON, M.F.; STOCK, M.F.; ALARIE, Y. (1993):

Characteristic modifications of the breathing pattern of mice to evaluate the effects of airborne chemicals on the respiratory tract.  
Arch. Toxicol. 67, 478-490

WATNEY, G.C.G.; HALL, L.W.; JORDAN, C. (1988):

Effects of xylazine and acepromazine on bronchomotor tone of anesthetized ponies.  
Equine Vet. J. 20, 185-188

WEISS, M.E.; WHEELER, B.; EGGLESTON, P.; ADKINSON, N.F. (1989):

A protocol for performing reproducible methacholine inhalation tests in children with moderate to severe asthma.  
Am. Rev. Respir. Dis. 139, 67-72

WILLOUGHBY, R.A.; McDONELL, W.N. (1979):

Pulmonary function testing in horses.  
Vet. Clin. North. Am.: Large Anim. Pract. 1, 171-196

WILLSON, I.B.; LAMER, V.K. (1948):

The retention of aerosol particles in the human respiratory tract as a function of particle radius.  
Journ. Industr. Hyg. Toxicol. 30, 265-270

- WONG, K.L.; ALARIE, Y. (1982):  
A method for repeated evaluation of pulmonary performance in unanesthetized, unrestrained guinea pigs and its application to detect effects of sulfuric acid mist inhalation.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63, 72-90
- WOOLCOCK, A.J.; SALOME, C.M.; YAN, K. (1984):  
The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects.  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 130, 71-75
- YOUNG, S.; O'KEEFFE P.T.; ARNOTT J. (1995):  
Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis.  
*Arch. Dis. Child.* 72, 16-24
- YU, F.Y.; WANG, Z.W.; ROBINSON, N.E.; DERKSEN, F.J. (1994):  
Modulation of bronchial smooth muscle function in horses with heaves.  
*J. Appl. Physiol.* 77, 2149-2154
- ZAMEL, N.; KASS, I.; FLEISCHER, G.J. (1973):  
Relative sensitivity of maximal expiratory flow-volume curves using a spirometer versus body plethymography to detect mild airway obstruction  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 107, 861-63

## VIII. Anhang

### VIII.1. In der Arbeit angegebenen Fußnoten

<sup>1</sup> Ambulatory Monitoring PRM-106P USA

<sup>2</sup>Respiband Plus, SensorMedics Corporation, Yorba Linda, CA, USA

<sup>3</sup>Fleisch Pneumotachograph Nr. 5, OEM Medical, Lenoir, NC, USA

<sup>4</sup>SenSym Buxco Electronics, Sharon, CT, USA

<sup>5</sup>Buxco Electronics, Sharon, CT, USA

<sup>6</sup>DELL Inspiron 7500

<sup>7</sup>Buxco XA System, Buxco Electronics, Sharon, CT, USA

<sup>8</sup>Equine Aeromask™, Trudell Medical International, London, Ontario, Canada

<sup>9</sup>DAQ 700 National Instruments, USA

<sup>10</sup>Pari LC JET™, Pari Respiratory Equipment, Inc., Monterey, CA, USA

<sup>11</sup>ProNeb Turbo™, Pari Respiratory Equipment, Inc., Monterey, CA, USA

<sup>12</sup>Histamine Diphosphate, Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA

<sup>13</sup>ProVentil™, Schering-Plough Corp, 450 µg

## VIII.2. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

### VIII.2.1. Tabellenverzeichnis

		Seite
Tab. 1	Alter, Geschlecht, Rasse, Brustumfang und Haltungsbedingung der 22 getesteten Pferde (Q- Horse = Quarter Horse)	36
Tab. 2	Atmosphärischer Druck [kPa]	38
Tab. 3	Relative Luftfeuchtigkeit [%]	38
Tab. 4	Temperatur in Grad Celsius [°C]	39
Tab. 5	Tageszeit der Messung	39
Tab. 6	Per Atemzug erfasste Parameter eines Pferdes nach der Inhalation mit Histaminaerosol	60
Tab. 7	Erfasste Parameter der Ruhemessung, Initialmessung, Histamin 2 mg/ml, Histamin 4 mg/ml, Histamin 8 mg/ml, Histamin 16 mg/ml	62
Tab. 8	Anzahl der Pferde, die in die statistische Auswertung der Reproduzierbarkeit der Reagibilitätsindizes eingeschlossen wurden	69
Tab. 9	Die Ergebnisse der Tracheobronchoskopie und die Beurteilung des Nasenausflusses	70

Tab. 10	Korrelationen (Spearman Test) der Schleimmenge in den Atemwegen, pharyngealer lymphoider Hyperplasie, Hemiplegia Laryngis und Nasenausfluss mit $\log_2 PK_{SFEmax35S}$	71
Tab. 11	Korrelationen (Spearman Test) der Schleimmenge in den Atemwegen, pharyngealer lymphoider Hyperplasie, Hemiplegia Laryngis und Nasenausfluss mit $\log_2 PK_{SFEmax35BS}$	71
Tab. 12	Minima, Maxima, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen für $SFEmaxB$ und $SFEmaxS$ (Tag A, B und C für alle Pferde)	73
Tab. 13	Minima, Maxima, arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen für $SFEmaxB$ und $SFEmaxS$ der Pferde, die an allen drei Versuchstagen getestet wurden	74
Tab. 14	Beschreibende Statistik für die Veränderungen in $SFEmaxB$ zu $SFEmaxS$ ( $\Delta SFEmax BS$ ) als Folge der Inhalation mit physiologischer Kochsalzlösung	76
Tab. 15	Die intraindividuelle Korrelationen von $\Delta SFEmax BS$ innerhalb der drei Testepisoden	76
Tab. 16	Reproduzierbarkeit von $SFEmaxB$ (zweifaktorielle Pearson Varianzanalyse)	78
Tab. 17	Reproduzierbarkeit von $SFEmaxS$ (zweifaktorielle Pearson Varianzanalyse)	78

Tab. 18	Reproduzierbarkeit des Mittelwertes (SFEmaxBS) Von SFEmaxB und SFEmaxS (zweifaktorielle Pearson Varianzanalyse)	78
Tab. 19	Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für $\log_2 PK_{SFEmax35S}$	81
Tab. 20	Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für $\log_2 PK_{SFEmax50S}$	81
Tab. 21	Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für $\log_2 PK_{SFEmax35BS}$	81
Tab. 22	Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und Standardabweichung für $\log_2 PK_{SFEmax50BS}$	82
Tab. 23	Korrelationen der Indizes für Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag B (Pearson intraindividuelle Varianzanalyse)	86
Tab. 24	Korrelationen der Indizes für Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag B der an Tag A als hyperreagibel getesteten Pferde (n = 9). (Pearson intraindividuelle Varianzanalyse)	87
Tab. 25	Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes für Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag C (alle Pferde)	91
Tab. 26	Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes der Atemwegsreagibilität zwischen Tag B und Tag C (alle Pferde)	92

Tab. 27	Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes der Atemwegsreagibilität zwischen Tag A und Tag C der an Tag A als hyperreagibel ( $\log_2 PK_{SFE_{max}35S} \leq 1$ ) getesteten Pferde	92
Tab. 28	Pearson Korrelationskoeffizient der Indizes der Atemwegsreagibilität zwischen Tag B und Tag C der an Tag A als hyperreagibel getesteten Pferde	92
Tab. 29	Auflistung der einzelnen $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$ der in Abb. 35 dargestellten Gruppen	103
Tab. 30	Auflistung der einzelnen $\log_2 PK_{SFE_{max}35S}$ der in Abb. 36 dargestellten Gruppen	105
VIII.2.2.	Abbildungsverzeichnis	
Abb. 1	Schematische Darstellung eines dynamischen Druck-Volumen-Diagramms (Lissajous Schleife)	8
Abb. 2	Schematische Darstellung einer Lissajous Schleife	14
Abb. 3	Schematisches Beispiel für einen synchronen und einen asynchronen ( $\varphi = 90^\circ$ ) Verlauf der Volumenkurven $V_{ABD}$ und $V_{RC}$ .	16
Abb. 4	Schematisches Beispiel für die Berechnung des Phasenwinkels zwischen abdominalem und thorakalem RIP-Volumensignal	17

Abb. 5a	Schematische Darstellung einer Histamin Dosis-Wirkungskurve, in der sowohl ein angestrebter prozentualer Anstieg (z.B. 50 %) in einem gemessenen Lungenfunktionsparameter (y) als auch eine definierte Steigung (m) erreicht wird	26
Abb. 5b	Schematische Darstellung einer Histamin Dosis-Wirkungskurve in der nur eine definierte Steigung (m) erreicht wurde	27
Abb. 5c	Schematische Darstellung einer Histamin Dosis-Wirkungskurve in der weder eine definierte Steigung noch der angestrebte prozentuale Anstieg in dem gemessenen Lungenfunktionsparameter erreicht wird	28
Abb. 6	Schema des flow-metrischen Systems (Auszug aus Patent Nr. 06287264, mit freundlicher Genehmigung des Patentinhabers Dr. Andrew Hoffman)	42
Abb. 7	Korrekte Platzierung der RespiTrace® Bänder (RB) und des Portable Respiratory Monitor (PRM)	46
Abb. 8	Maske mit angeschlossenem Pneumotachographen (PN)	46
Abb. 9	Schematische Darstellung einer Volumenkurve gemessen mit einem der RespiTrace® Bänder	47
Abb. 10	Beispiel einer graphischen Darstellung der einzelnen RIP Volumensignale: Abdominales Volumensignal ( $V_{ABD}$ ), Thorakales Volumensignal ( $V_{RC}$ ) und das Summenvolumensignal ( $V_{SUM}$ )	48

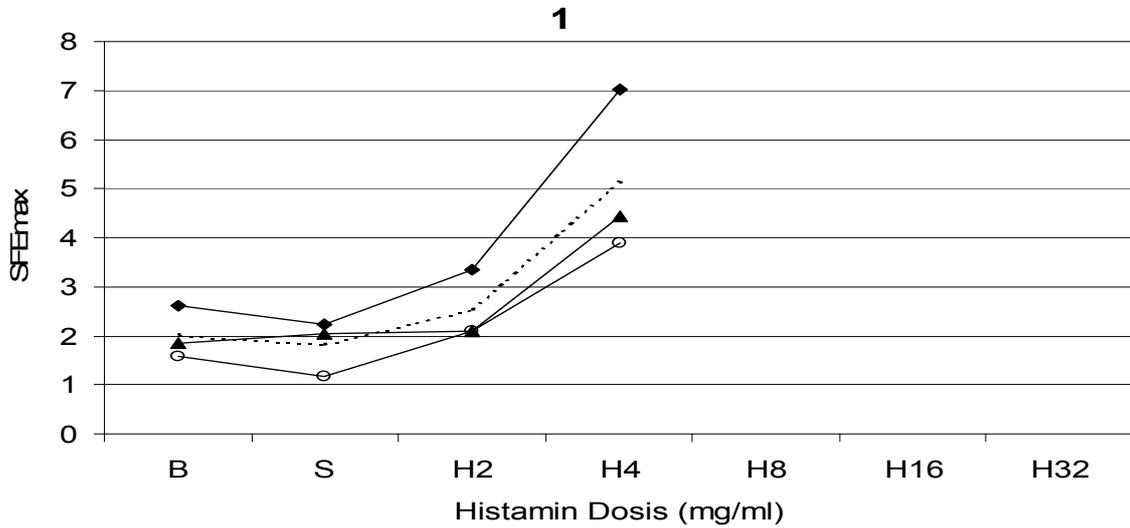
Abb. 11	<p>Beispiel einer graphischen Darstellung des Flowsignals erhalten durch Pneumotachographie (Nasaler Flow) und das von der Software differenzierte RIP Summenvolumensignal. Die Differenzierung ergibt das RIP-Summenflowsignal (<math>\dot{V}_{SUM}</math>)</p>	48
Abb. 12	<p>Beispiel für die Berechnung von <math>SFE_{max}</math></p>	50
Abb. 13	<p>Berechnung des Flächenunterschiedes (<math>SFE_{int}</math>) unter den Kurven <math>\dot{V}_{SUM}</math> und <math>\dot{V}_{PN}</math> in den ersten 25 % der Expiration</p>	51
Abb. 14	<p>Berechnung der maximalen inspiratorischen (I) Amplitudendifferenz (<math>SFI_{max}</math>) zwischen den Kurven <math>\dot{V}_{SUM}</math> und <math>\dot{V}_{PN}</math></p>	52
Abb. 15	<p>Berechnung des Flächenunterschiedes (<math>SFI_{int}</math>) unter den beiden Kurven <math>\dot{V}_{SUM}</math> und <math>\dot{V}_{PN}</math>.</p>	52
Abb. 16	<p>Aerosolkammer (Ae) und Vernebler (Ve)</p>	55
Abb. 17	<p>Verteilungskurve der Atemfrequenz (f);  B = Ruhelungenfunktion, S = Post-0.9 % NaCl,  H = höchste erhaltene Histamin Dosis,  B+S+H = Summe dieser 3 Messungen</p>	58
Abb. 18	<p>Verteilungskurve des Atemzugvolumens (<math>V_T</math>);  B = Ruhelungenfunktion, S = Post-0.9 % NaCl,  H = höchste erhaltene Histamin Dosis,  B+S+H = Summe dieser 3 Messungen</p>	58
Abb. 19	<p>Artefakt und normaler Atemzug</p>	59

Abb. 20	Graphische Darstellung des Verlaufs des Parameters SFEmax aus Tab. 6 (Histamin 8 mg/ml).	61
Abb. 21	Dosis-Wirkungskurve des Parameters SFEmax für Pferd Nr. 2.	62
Abb. 22	Verteilungskurve für SFEmax $B$ und SFEmax $S$ (n = 61)	73
Abb. 23	Absolute Zu- oder Abnahme in SFEmax (l/sec) für die einzelnen Pferde die dreimal getestet wurden (n = 17)	74
Abb. 24	Mittelwerte von SFEmax $B$ (B), SFEmax $S$ (S) und SFEmax $B$ minus SFEmax $S$ (B-S) der an den Versuchstagen A, B und C getesteten Pferde (n = 17)	75
Abb. 25	Absolute Änderung in SFEmax durch Inhalation von physiologischer Kochsalzlösung. (a.) Bei Messungen die eine starke Reagibilität ergaben und (b.) bei Messungen mit der schwächsten Reagibilität.	77
Abb. 26	Typische Kurvenveränderungen im Verlauf einer Histamin-Bronchoprovokation	80
Abb. 27	Durch Histaminaerosol induzierte Zunahme des Parameters SFEmax in Prozent (%) ausgehend von SFEmax $S$ . Die insgesamt 61 Messungen sind dargestellt in 3 Gruppen: 1. $\log_2 PK_{SFEmax}35S < 0,74$ (n = 15); 2. alle Messungen (n = 61); 3. $\log_2 PK_{SFEmax}35S > 2.10$ (n = 15);	83

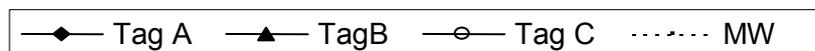
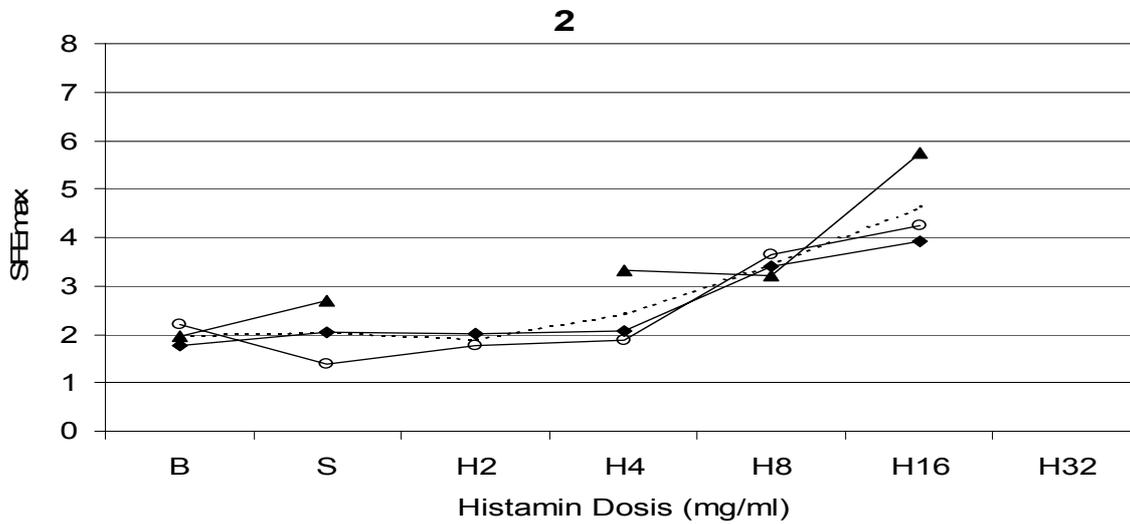
Abb. 28	Punktdiagramm für $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35S}$ , Tag A gegen Tag B (n = 19)	85
Abb. 29	Punktdiagramm für $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35BS}$ , Tag A gegen Tag B (n = 21)	86
Abb. 30	Punktdiagramm für $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35BS}$ der an Tag A als hyperreagibel ( $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35S} \leq 1$ ) getesteten Pferde gegen Tag B (n = 9)	87
Abb. 31	Punktdiagramm für $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35S}$ gemessen an Tag A und Tag C (n = 17)	89
Abb. 32	Punktdiagramm für $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35BS}$ gemessen an Tag A und Tag C (n = 17)	90
Abb. 33	Punktdiagramm für $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35S}$ gemessen an Tag A und Tag B (n = 15)	90
Abb. 34	Punktdiagramm für $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35BS}$ gemessen an Tag B und Tag C (n = 17)	91
Abb. 35	Der durchschnittliche $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35S}$ für die untersuchten Pferde, eingeteilt in drei Gruppen (kein Schleim = 0, wenig Schleim = 1, viel Schleim = 2)	103
Abb. 36	Der durchschnittliche $\log_2 \text{PK}_{\text{SFE}_{\text{max}}35S}$ für die untersuchten Pferde eingeteilt nach Schweregraden einer evtl. vorhandenen PLH in drei Gruppen (0, 1, $\geq 2$ )	104

VIII.3. Tabellarischer Anhang der Histamin Dosis-Wirkungskurven

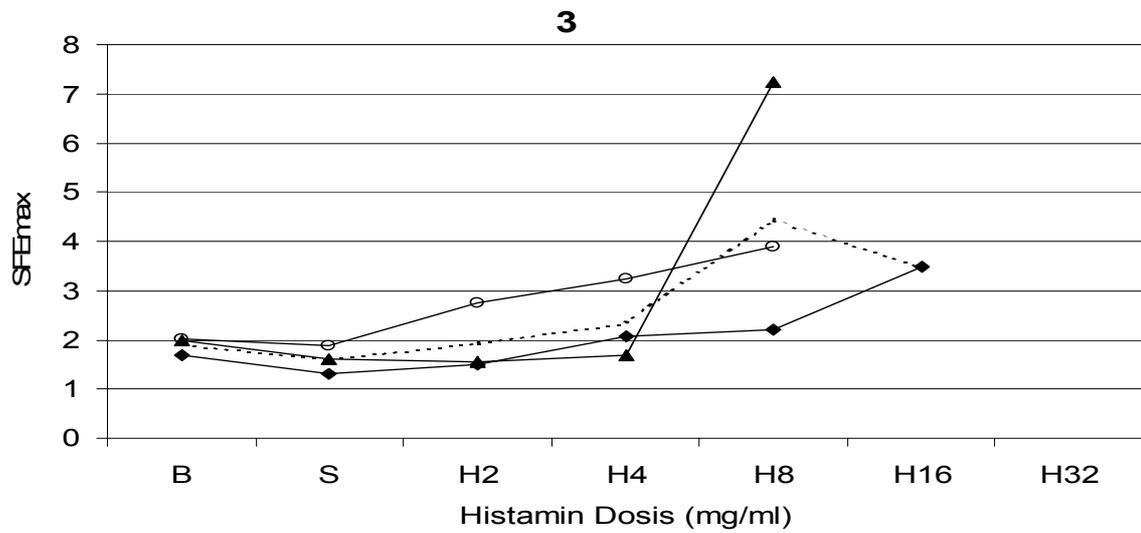
Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.1



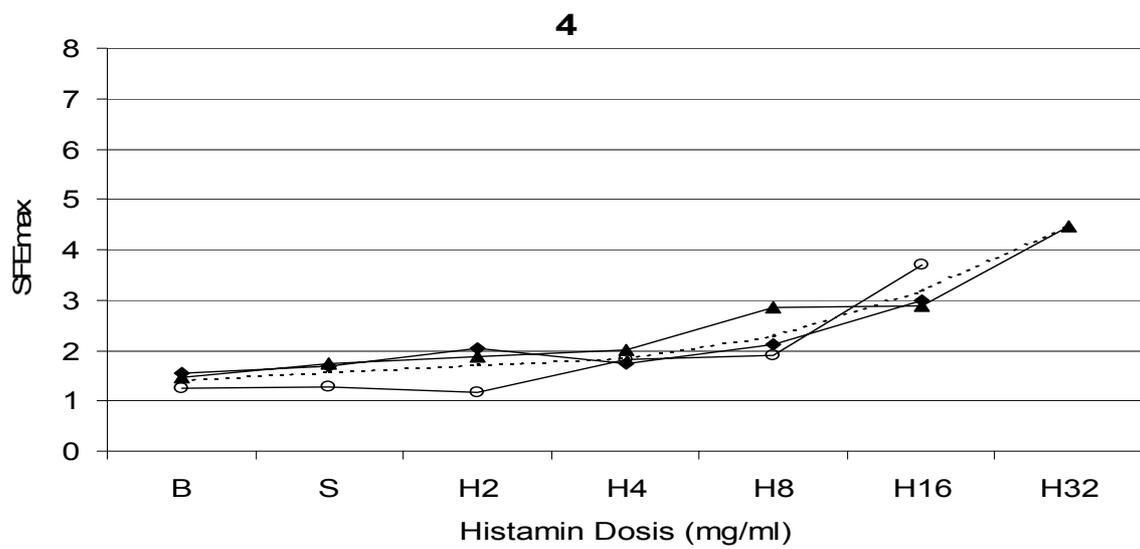
Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.1



Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.3

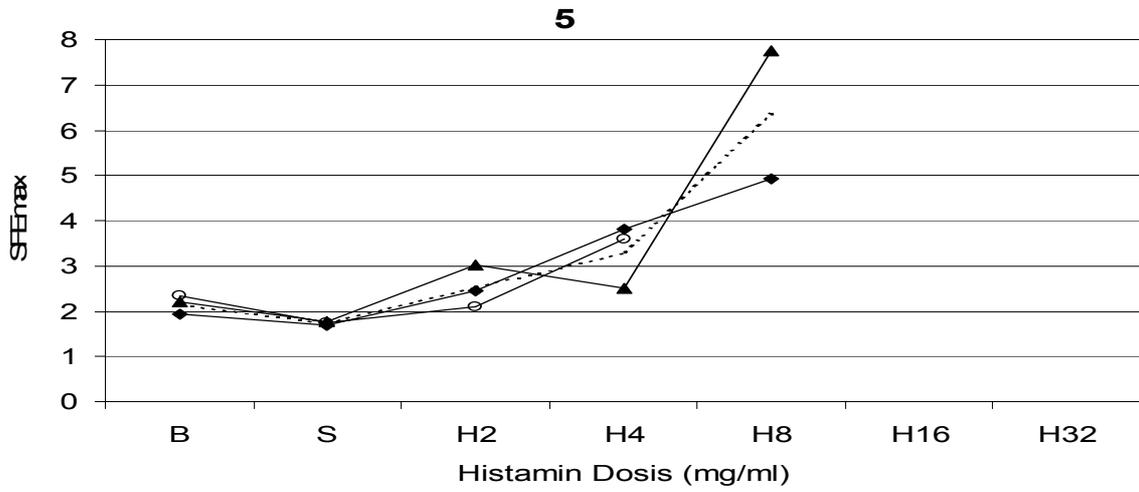


Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.4

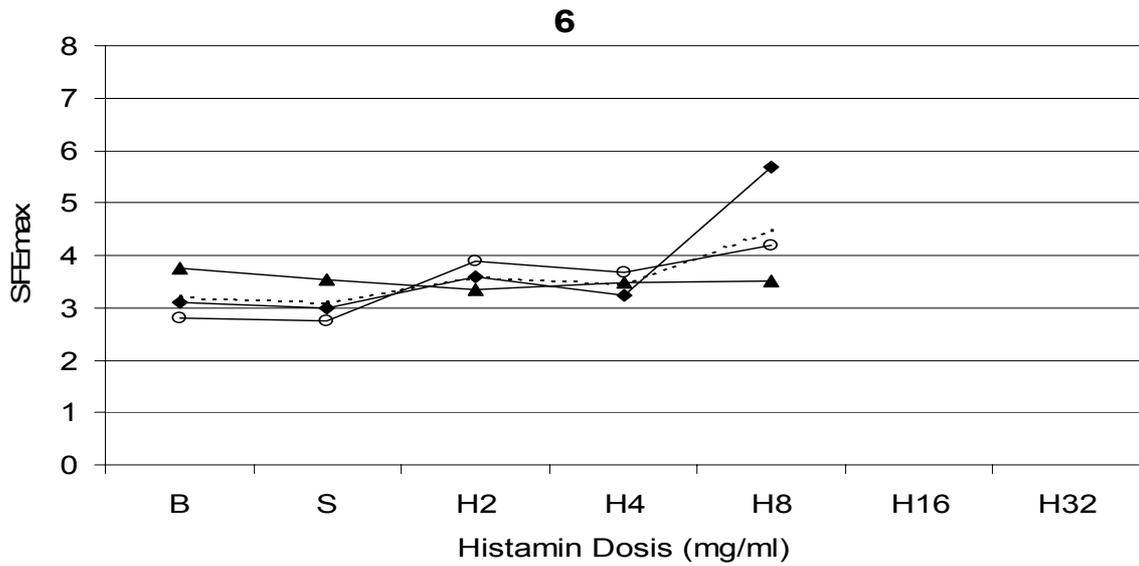


◆ Tag A    ▲ Tag B    ○ Tag C    ⋯ MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.5

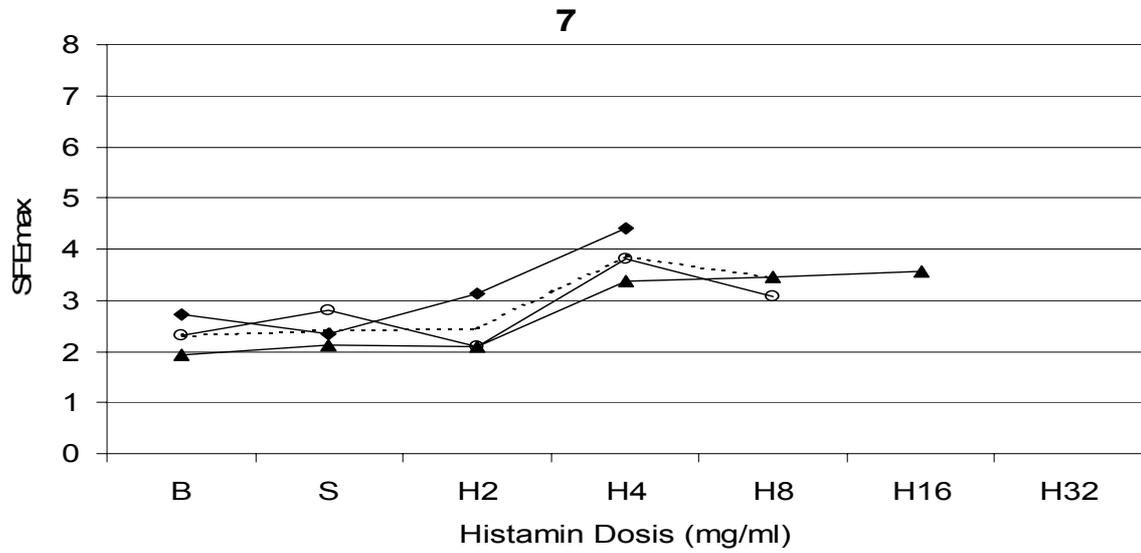


Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.6

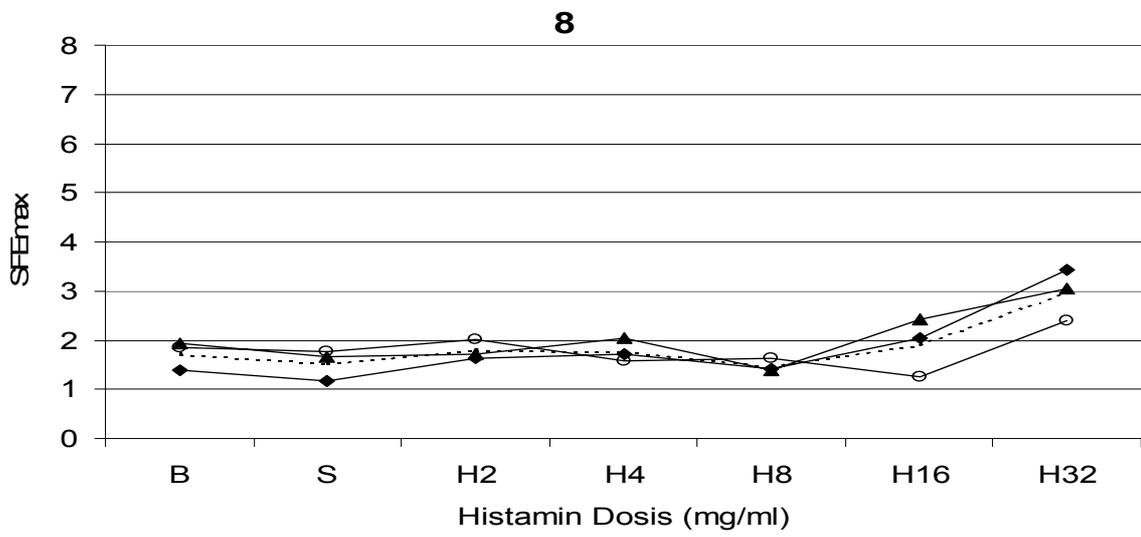


—◆— Tag A    —▲— TagB    —○— Tag C    ..... MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.7

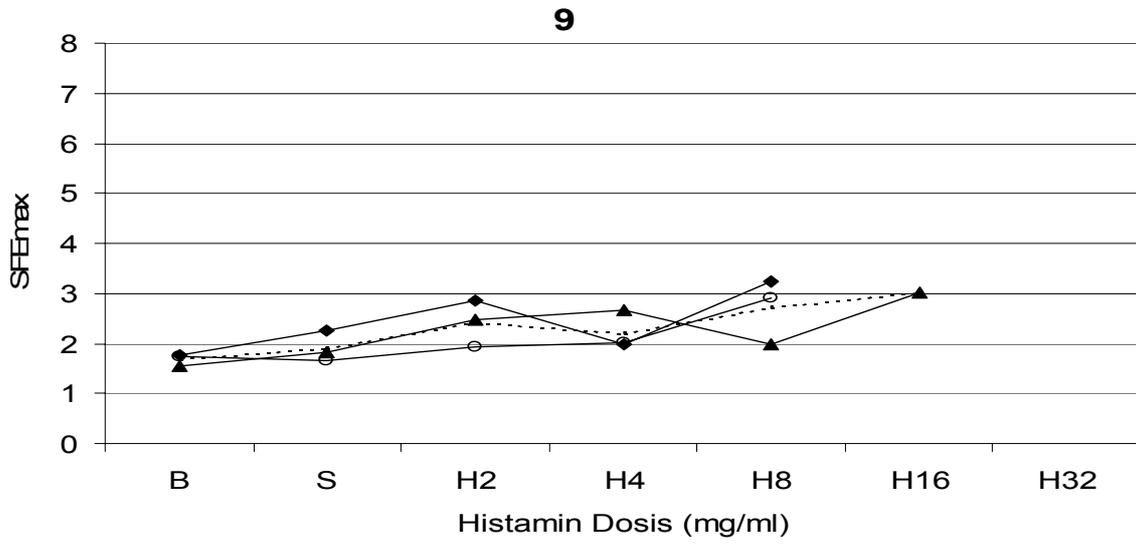


Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.8

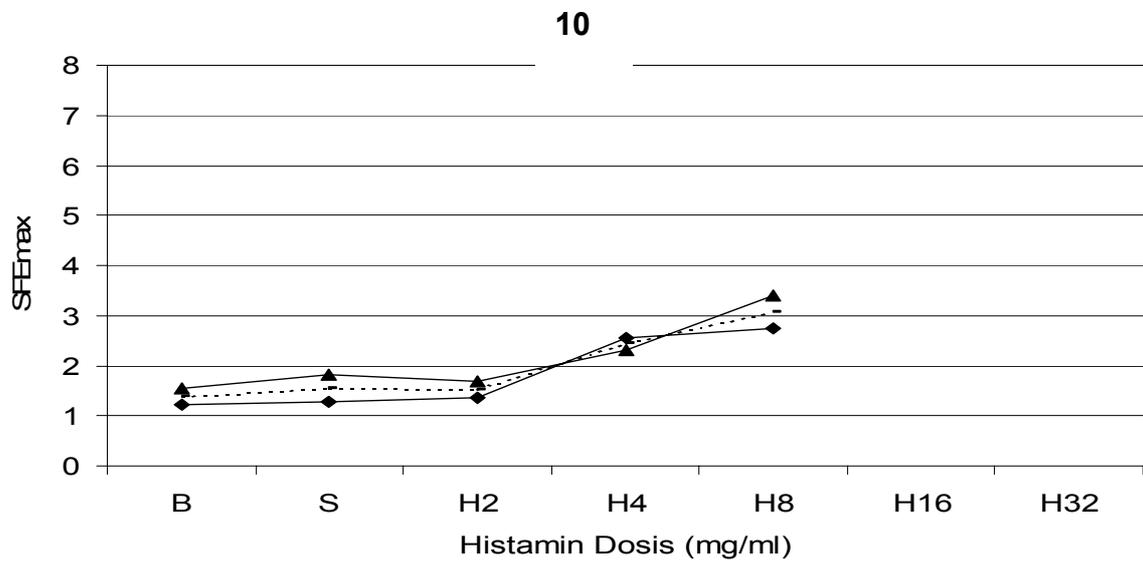


Tag A  
  Tag B  
  Tag C  
 ..... MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.9



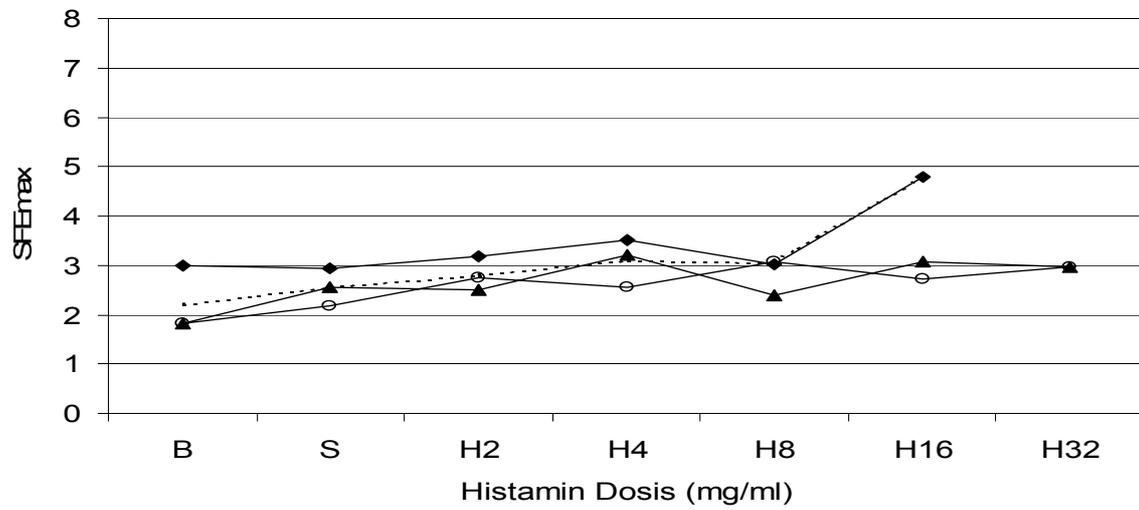
Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.10



—◆— Tag A    —▲— Tag B    —○— Tag C    ..... MW

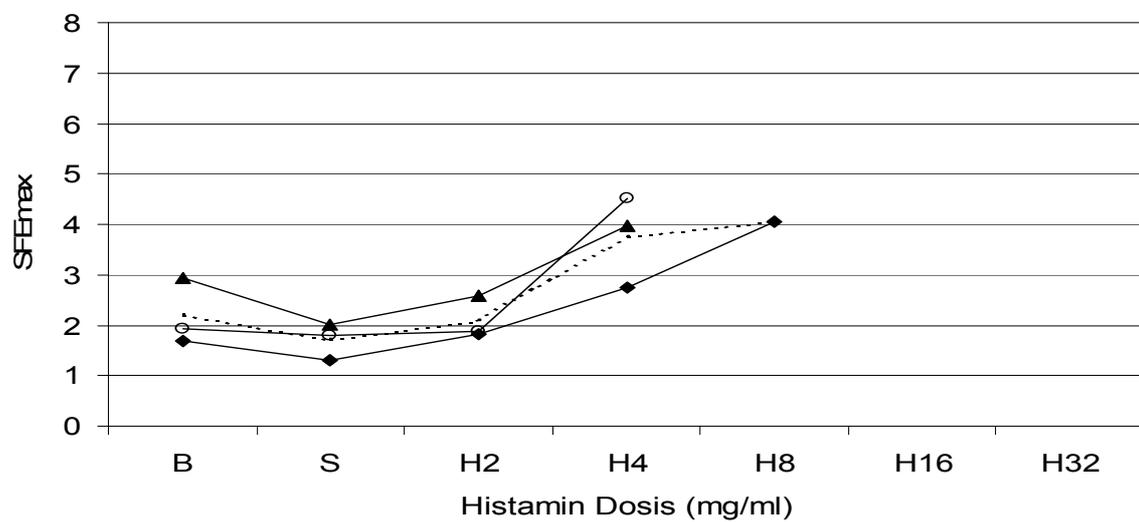
Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.11

11



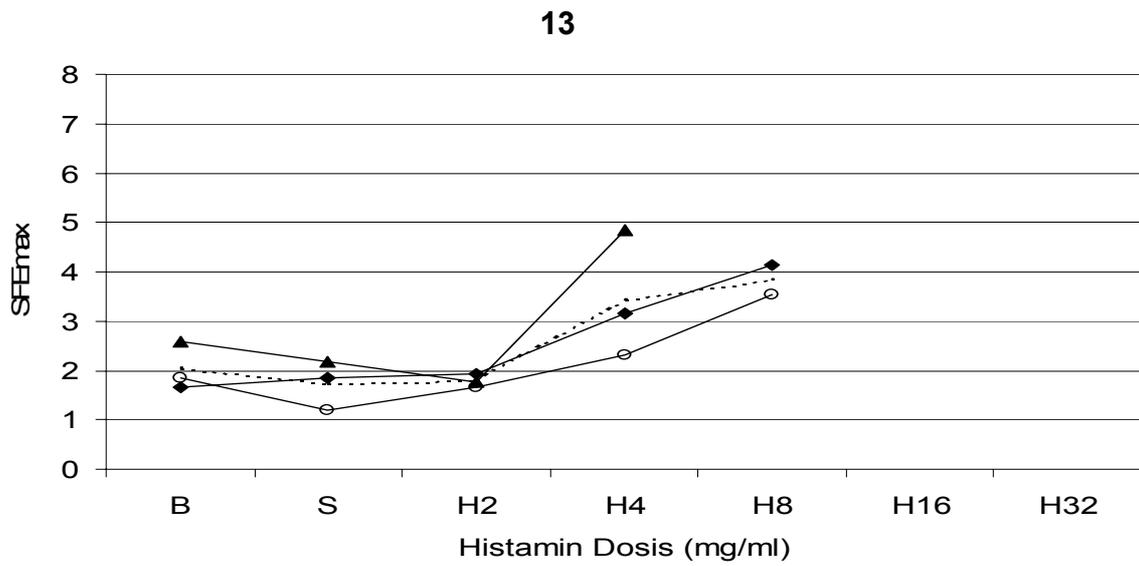
Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.12

12

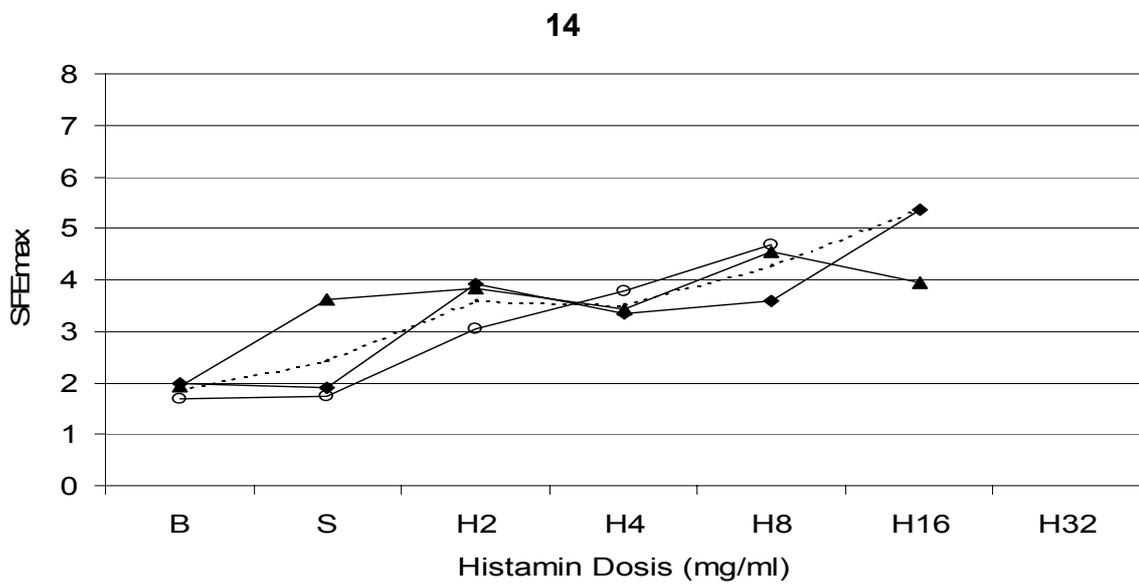


—◆— Tag A    —▲— Tag B    —○— Tag C    ..... MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.13

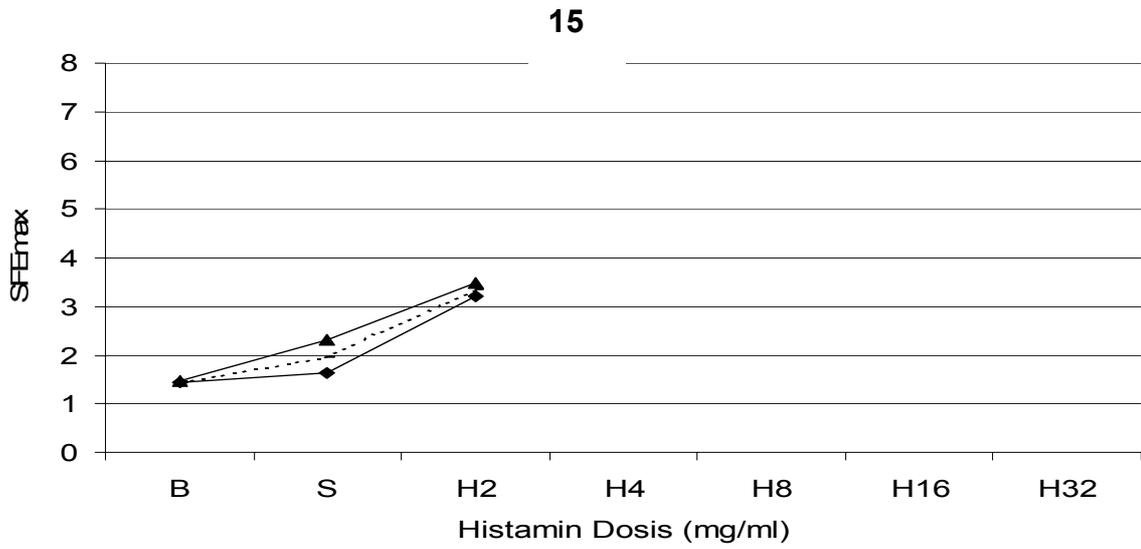


Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.14

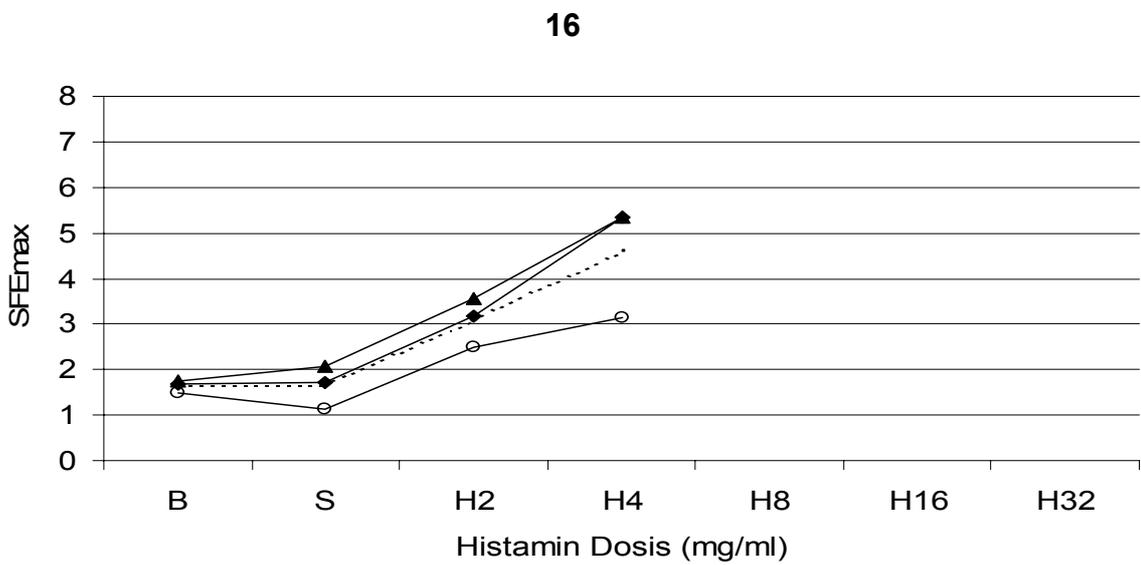


Tag A
Tag B
Tag C
MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.15

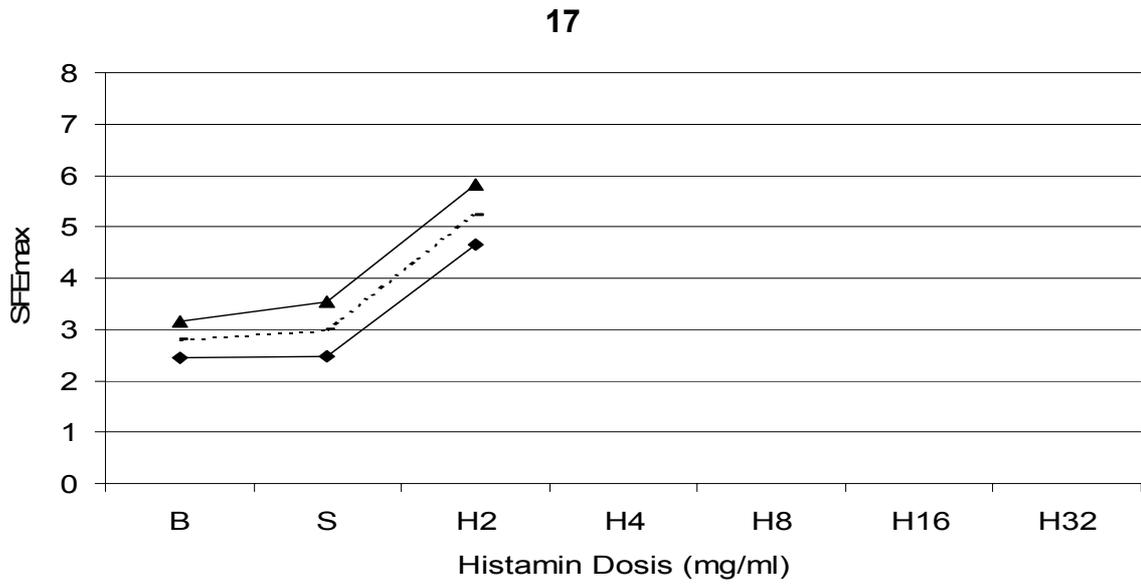


Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.16

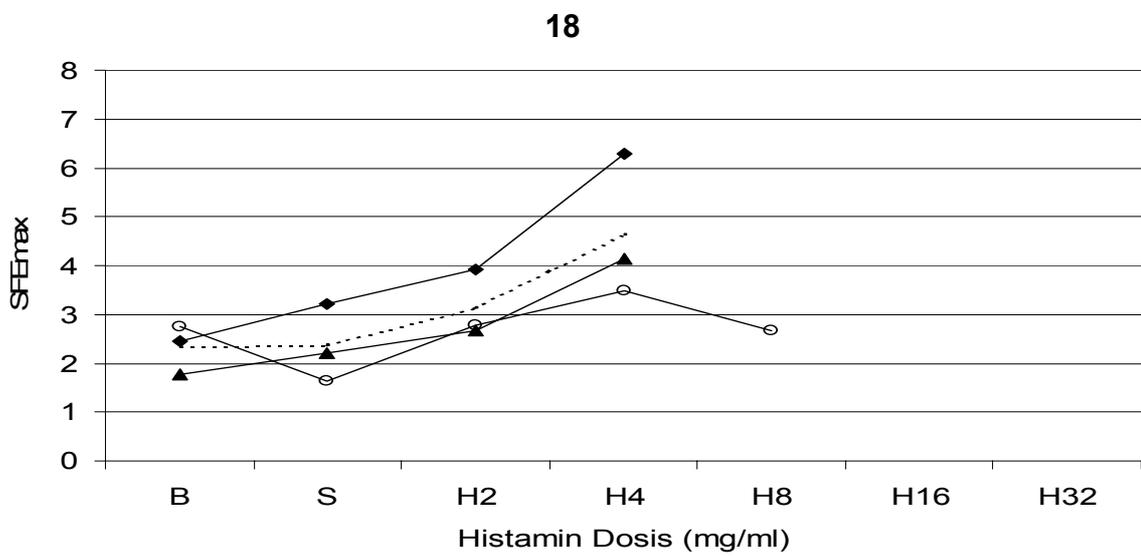


—◆— Tag A    —▲— Tag B    —○— Tag C    ..... MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.17

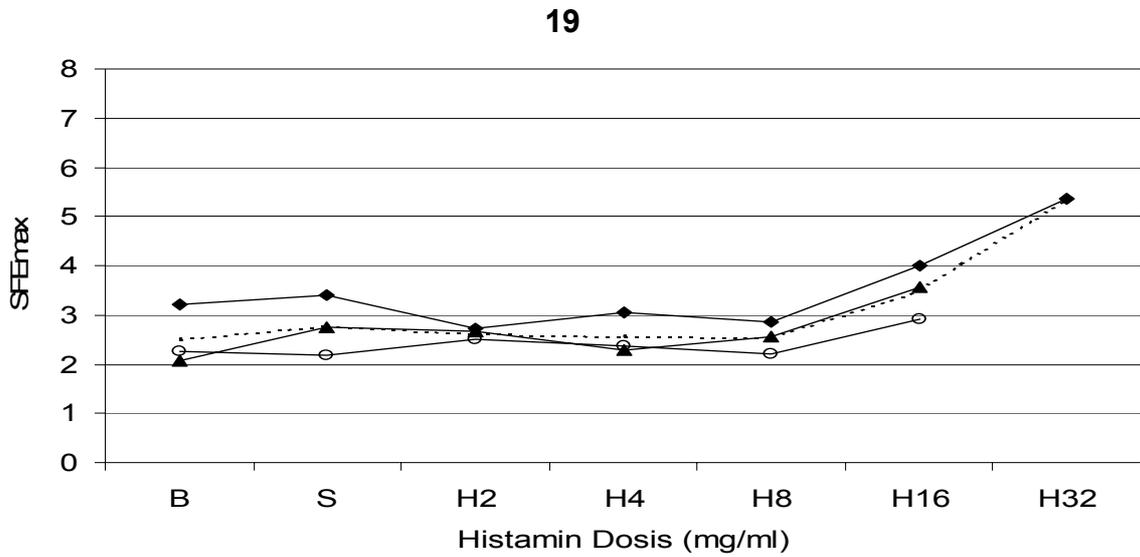


Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.18

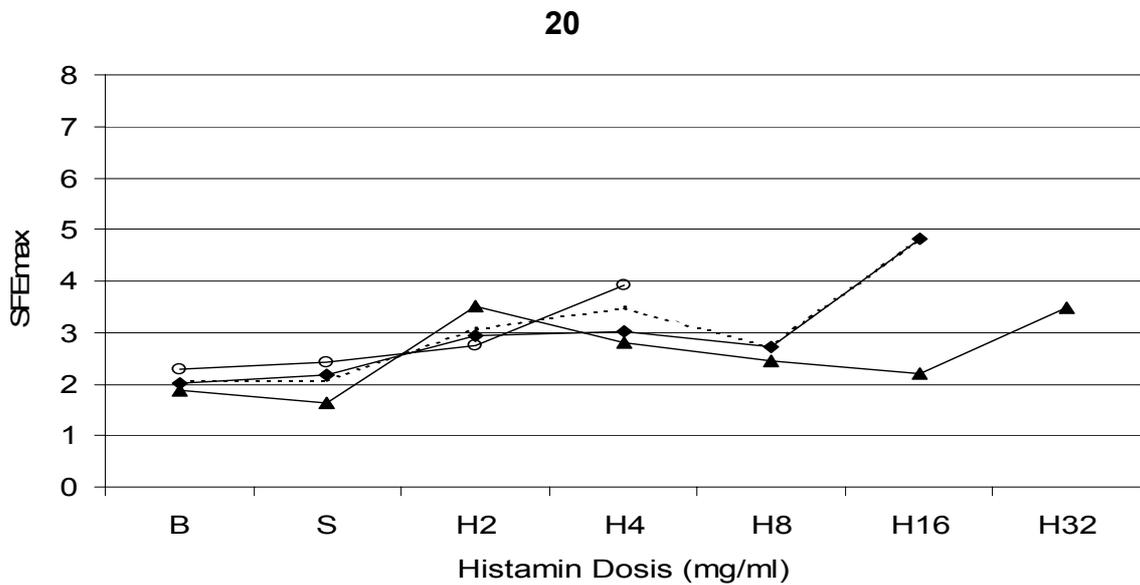


◆ Tag A    ▲ Tag B    ○ Tag C    ..... MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.19

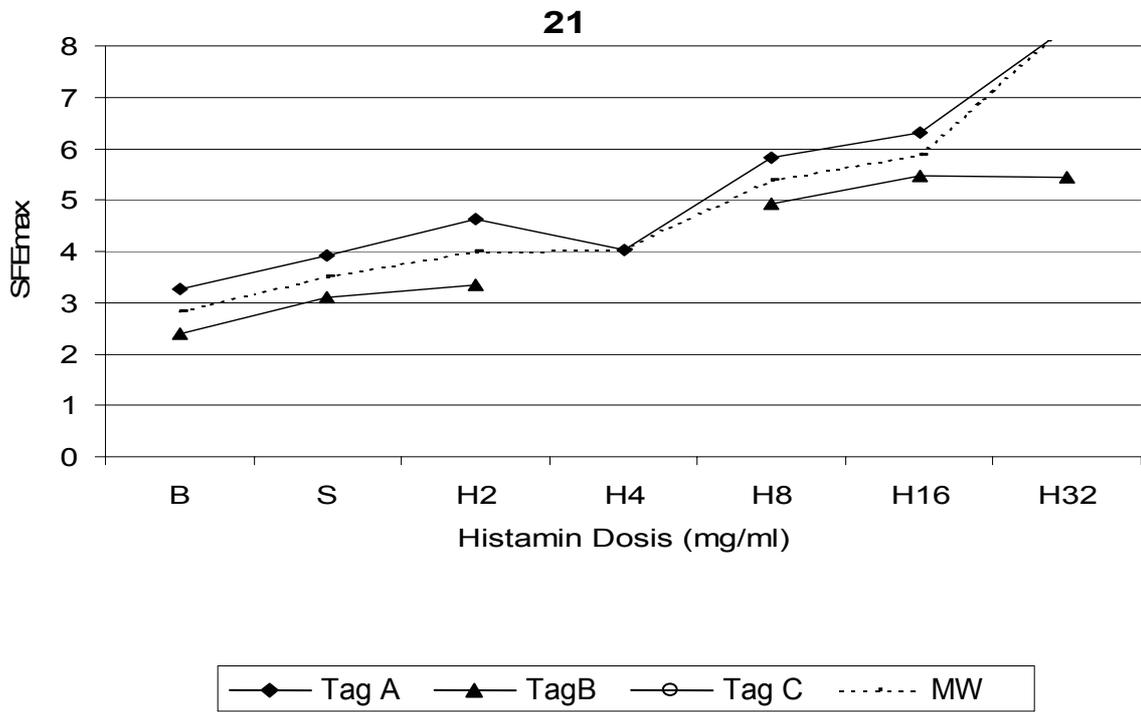


Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.20



—◆— Tag A    —▲— Tag B    —○— Tag C    ..... MW

Histamin Dosis-Wirkungskurve: Pferd Nr.21



#### VIII.4. Tabellarischer Anhang der Provokationskonzentrationswerte

Provokationskonzentrationswerte (PC): Pferd Nr. 1 bis Nr. 6

<b>Nr. 1</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.55	0.67	0.76	0.89	0.65	0.79	0.88	1.02
Tag 2	0.93	1.13	1.26	1.46	0.85	1.03	1.16	1.35
Tag 3	0.42	0.55	0.63	0.76	0.62	0.77	0.87	1.02
MW	0.62	0.77	0.86	1.01	0.69	0.85	0.95	1.11

<b>Nr. 2</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	2.10	2.58	2.90	3.39	1.82	2.27	2.57	3.02
Tag 2	2.13	2.54	2.81	3.21	1.64	1.99	2.22	2.57
Tag 3	1.18	1.42	1.59	1.83	1.81	2.13	2.34	2.66
MW	1.84	2.23	2.49	2.88	1.78	2.17	2.42	2.81

<b>Nr. 3</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	1.41	1.75	1.98	2.32	1.86	2.25	2.51	2.90
Tag 2	1.20	1.28	1.34	1.43	1.29	1.38	1.45	1.55
Tag 3	0.90	1.33	1.61	2.04	1.02	1.46	1.75	2.20
MW	1.33	1.60	1.78	2.05	1.55	1.85	2.04	2.34

<b>Nr. 4</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	2.37	2.99	3.40	4.02	2.16	2.75	3.14	3.74
Tag 2	2.03	2.47	2.77	3.21	1.72	2.13	2.40	2.80
Tag 3	1.66	1.91	2.08	2.34	1.64	1.89	2.06	2.32
MW	1.89	2.25	2.49	2.86	1.74	2.09	2.32	2.66

<b>Nr. 5</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.67	0.90	1.05	1.28	0.80	1.05	1.21	1.45
Tag 2	0.95	1.06	1.13	1.23	1.07	1.19	1.27	1.39
Tag 3	0.88	1.14	1.30	1.55	1.26	1.56	1.75	2.04
MW	0.82	0.98	1.08	1.24	0.99	1.17	1.28	1.46

<b>Nr. 6</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	1.64	2.02	2.27	2.65	1.70	2.09	2.35	2.73
Tag 2	3.86	4.82	5.46	6.42	4.13	5.12	5.78	6.77
Tag 3	1.67	2.41	2.90	3.64	1.72	2.46	2.96	3.71
MW	2.53	3.44	4.05	4.97	2.69	3.62	4.25	5.18

Provokationskonzentrationswerte (PC): Pferd Nr. 7 bis Nr. 12

<b>Nr. 7</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.88	1.21	1.43	1.77	1.11	1.47	1.71	2.07
Tag 2	1.90	2.51	2.92	3.53	1.64	2.23	2.62	3.20
Tag 3	1.60	1.88	2.07	2.35	1.38	1.63	1.81	2.06
MW	1.83	2.35	2.69	3.21	1.73	2.24	2.57	3.08

<b>Nr. 8</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	1.90	2.23	2.45	2.78	2.16	2.52	2.76	3.12
Tag 2	2.94	3.50	3.87	4.44	3.34	3.95	4.35	4.96
Tag 3	2.87	3.03	3.14	3.30	2.90	3.06	3.17	3.33
MW	2.91	3.47	3.85	4.41	3.21	3.80	4.20	4.80

<b>Nr. 9</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	1.99	2.35	2.59	2.95	1.64	1.96	2.17	2.49
Tag 2	2.11	2.65	3.00	3.53	1.78	2.28	2.61	3.10
Tag 3	1.73	2.26	2.61	3.14	1.87	2.41	2.77	3.32
MW	2.41	3.37	4.01	4.98	1.91	2.82	3.43	4.34

<b>Nr. 10</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	1.08	1.38	1.57	1.87	1.03	1.32	1.52	1.81
Tag 2	1.72	2.12	2.39	2.80	1.45	1.83	2.08	2.45
MW	1.40	1.78	2.03	2.41	1.82	1.59	1.82	2.18

<b>Nr. 11</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	2.74	3.42	3.87	4.55	2.80	3.49	3.94	4.63
Tag 2	2.46	3.26	3.79	4.59	1.43	2.11	2.57	3.25
Tag 3	2.38	3.35	4.00	4.97	1.65	2.54	3.14	4.03
MW	2.29	2.87	3.26	3.84	1.94	2.48	2.84	3.38

<b>Nr. 12</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.74	0.94	1.08	1.28	1.01	1.24	1.40	1.63
Tag 2	0.88	1.17	1.36	1.66	1.48	1.84	2.08	2.43
Tag 3	0.83	0.98	1.08	1.24	0.88	1.04	1.15	1.31
MW	0.87	1.14	1.32	1.59	1.22	1.52	1.73	2.03

Provokationskonzentrationswerte (PC): Pferd Nr. 13 bis Nr. 18

<b>Nr. 13</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	1.19	1.50	1.71	2.03	1.05	1.35	1.55	1.85
Tag 2	1.00	1.16	1.26	1.42	1.13	1.30	1.42	1.59
Tag 3	0.79	1.01	1.16	1.38	1.34	1.62	1.80	2.08
MW	1.10	1.39	1.58	1.87	1.32	1.63	1.84	2.15

<b>Nr. 14</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.33	0.47	0.57	1.68	0.93	1.25	1.46	1.77
Tag 2	3.21	4.12	4.72	5.63	1.33	2.02	2.49	3.18
Tag 3	0.50	0.77	0.95	1.22	0.46	0.73	0.91	1.17
MW	1.20	1.72	2.06	2.57	0.69	1.14	1.44	1.90

<b>Nr. 15</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.37	0.52	0.63	0.79	0.28	0.43	0.53	0.67
Tag 2	0.68	0.97	1.17	1.46	0.20	0.44	0.60	0.84
MW	0.50	0.72	0.86	1.08	2.03	0.43	0.56	0.74

<b>Nr. 16</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.40	0.54	0.64	0.78	0.39	0.53	0.62	0.76
Tag 2	0.48	0.67	0.79	0.98	0.35	0.52	0.64	0.81
Tag 3	0.30	0.47	0.57	0.74	0.54	0.73	0.85	1.04
MW	0.40	0.56	0.67	0.84	0.40	0.56	0.67	0.84

<b>Nr. 17</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.40	0.57	0.68	0.85	0.39	0.56	0.67	0.84
Tag 2	0.54	0.77	0.92	1.16	0.43	0.65	0.80	1.02
MW	0.47	0.67	0.81	1.01	3.36	0.60	0.73	0.93

<b>Nr. 18</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	0.92	1.21	1.40	1.69	0.62	0.87	1.04	1.30
Tag 2	0.99	1.30	1.51	1.82	0.71	0.99	1.18	1.46
Tag 3	0.55	0.81	0.99	1.25	1.85	2.21	2.46	2.82
MW	0.84	1.14	1.34	1.64	0.82	1.12	1.32	1.62

Provokationskonzentrationswerte (PC): Pferd Nr. 19 bis Nr. 22

<b>Nr. 19</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	3.89	4.59	5.05	5.75	3.71	4.39	4.84	5.52
Tag 2	3.56	4.24	4.69	5.36	2.82	3.41	3.80	4.40
Tag 3	3.63	4.69	5.39	6.45	3.80	4.87	5.59	6.67
MW	3.15	3.68	4.03	4.56	2.93	3.43	3.77	4.27

<b>Nr. 20</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	1.74	2.15	2.43	2.85	1.60	2.00	2.27	2.67
Tag 2	0.31	0.44	0.53	1.14	2.22	2.46	2.63	2.87
Tag 3	1.29	1.73	2.02	2.46	1.18	1.60	1.89	2.31
MW	1.48	1.86	2.12	2.50	1.46	1.84	2.10	2.48

<b>Nr. 21</b>	<b>PC35S</b>	<b>PC50S</b>	<b>PC60S</b>	<b>PC75S</b>	<b>PC35BS</b>	<b>PC50BS</b>	<b>PC60BS</b>	<b>PC75BS</b>
Tag 1	2.27	2.87	3.26	3.85	1.83	2.37	2.73	3.28
Tag 2	1.97	2.70	3.19	3.91	1.21	1.85	2.28	2.93
MW	2.25	3.02	3.54	4.31	4.66	2.07	2.38	2.84

VIII.5. Tabellarischer Anhang der Einzelergebnisse der Lungenfunktionsprüfung

**An Tag A gemessene Parameter: Pferd Nr.1 bis Nr. 3**

# 1	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	10.41	7.70	2.79	3.04	4.34	6.68	0.02	2.62	0.42	0.26	2.33	-0.28	0.19
S	9.97	7.18	2.85	3.20	4.17	6.69	0.03	2.23	0.40	0.26	2.12	-0.52	0.41
H2	13.24	6.86	2.03	2.53	4.92	6.30	0.03	3.35	0.70	0.56	3.12	-0.36	0.27
H4	27.54	5.38	1.10	1.08	6.41	9.60	0.03	7.01	0.81	1.11	4.62	-0.30	0.32

# 2	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	8.23	9.60	2.82	4.50	5.00	6.91	0.01	1.77	10.06	0.00	2.02	-0.67	0.38
S	10.96	8.45	2.45	3.46	5.13	5.22	0.01	2.04	-0.05	-0.02	2.15	-0.46	0.29
H2	7.74	9.10	3.21	4.54	4.20	4.13	0.02	2.02	0.14	0.05	1.94	-0.47	0.26
H4	8.31	8.21	2.95	4.32	4.63	4.21	0.02	2.07	0.15	0.06	2.07	-0.42	0.25
H8	13.23	8.26	1.97	2.57	5.33	5.69	0.02	3.39	0.34	0.15	3.17	-0.29	0.16
H16	15.98	7.13	1.68	2.10	5.98	7.36	0.02	3.92	0.31	0.16	2.81	-0.29	0.21

# 3	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	10.83	6.83	2.15	3.52	5.40	5.83	-0.01	1.69	-0.08	-0.04	1.13	-0.25	0.21
S	10.75	7.73	2.42	3.23	5.54	5.84	0.00	1.31	0.00	0.00	1.22	-0.35	0.23
H2	8.86	8.05	2.78	4.01	5.36	4.75	0.00	1.50	0.04	0.02	1.14	-0.16	0.09
H4	9.57	6.92	2.37	3.96	5.41	5.26	0.01	2.06	0.06	0.03	1.48	-0.30	0.25
H8	17.28	6.63	1.40	2.08	6.60	6.00	0.01	2.19	0.23	0.15	2.20	-0.35	0.26
H16	19.94	6.94	1.20	1.82	7.63	9.93	0.01	3.58	0.25	0.15	3.90	-0.37	0.34

**An Tag A gemessene Parameter: Pferd Nr.4 bis Nr. 6**

# 4	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	13.23	7.35	1.97	2.58	4.81	6.02	0.01	1.55	0.06	0.03	2.30	-0.76	0.68
S	12.18	7.47	2.04	2.89	4.63	5.15	0.02	1.68	0.10	0.06	2.76	-0.91	0.91
H2	11.14	7.18	2.19	3.19	4.13	4.39	0.04	2.05	0.28	0.19	2.83	-0.97	1.13
H4	12.49	7.19	2.08	2.72	4.43	4.50	0.02	1.73	0.19	0.13	2.40	-0.87	0.89
H8	15.25	6.76	1.80	2.14	5.37	5.05	0.03	2.12	0.12	0.10	2.46	-0.68	0.65
H16	26.43	6.29	1.12	1.15	6.95	7.68	0.02	2.99	0.31	0.27	3.38	-0.41	0.35

# 5	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	13.18	7.74	1.90	2.66	5.42	7.00	0.00	1.92	-0.23	-0.10	2.86	-0.85	0.73
S	14.38	7.38	1.78	2.42	5.72	6.08	0.00	1.70	-0.05	-0.03	2.65	-0.62	0.51
H2	13.57	7.78	1.85	2.59	5.79	5.75	0.02	2.46	0.07	0.04	2.69	-0.74	0.58
H4	20.79	6.27	1.33	1.56	6.38	6.98	0.00	3.80	0.04	0.03	1.81	0.05	-0.02
H8	24.56	7.66	1.06	1.39	9.03	10.90	0.01	4.92	0.32	0.18	3.80	-0.17	0.10

# 6	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	9.68	8.70	2.55	3.67	4.23	3.80	0.05	3.10	0.22	0.12	3.30	-1.01	0.88
S	8.91	7.91	2.71	4.04	3.75	3.19	0.07	2.99	0.37	0.21	2.80	-0.95	0.95
H2	8.85	7.72	2.63	4.15	3.76	3.61	0.08	3.58	0.74	0.54	3.31	-1.05	1.18
H4	9.90	7.73	2.44	3.63	4.13	3.65	0.07	3.23	0.59	0.39	3.24	-1.07	1.25
H8	15.20	7.93	1.74	2.21	5.93	6.13	0.05	5.69	0.88	0.68	4.16	-1.23	1.47

**An Tag A gemessene Parameter: Pferd Nr.7 bis Nr. 9**

# 7	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	8.20	7.98	3.05	4.34	3.57	3.80	0.06	2.72	0.52	0.33	3.15	-0.78	0.81
S	7.71	7.48	2.98	4.82	3.29	3.78	0.07	2.35	0.55	0.30	3.03	-1.03	1.14
H2	9.06	7.41	2.60	4.03	3.96	3.92	0.08	3.14	0.80	0.52	3.08	-1.05	1.21
H4	8.17	6.64	2.58	4.78	3.62	3.37	0.12	4.42	1.22	1.07	2.88	-1.05	1.59

# 8	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	14.78	6.28	1.77	2.32	6.20	6.85	0.00	1.38	0.08	0.05	1.69	-0.03	0.03
S	15.41	6.47	1.58	2.35	6.87	6.97	0.01	1.17	0.12	0.08	1.57	-0.17	0.12
H2	15.05	6.38	1.47	2.52	6.54	6.38	0.02	1.64	0.26	0.19	1.90	-0.02	0.01
H4	14.18	6.21	1.59	2.65	6.01	6.79	0.02	1.72	0.29	0.22	1.91	-0.16	0.12
H8	12.99	7.06	1.86	2.79	7.10	7.20	0.01	1.41	0.20	0.13	2.12	-0.58	0.53
H16	12.81	6.81	2.00	2.71	6.01	7.02	0.02	2.03	0.34	0.26	2.11	-0.11	0.13
H32	13.33	6.49	2.01	2.54	4.75	4.15	0.06	3.43	0.70	0.81	3.06	-0.58	0.55

# 9	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	7.62	8.77	3.31	4.58	3.78	5.43	0.03	1.77	0.31	0.13	2.01	-0.67	0.47
S	7.72	8.19	3.37	4.40	3.59	4.75	0.04	2.26	0.43	0.19	2.44	-0.78	0.62
H2	7.32	8.09	3.44	4.76	3.53	5.60	0.04	2.86	0.50	0.22	2.59	-0.90	0.82
H4	7.47	7.58	3.47	4.60	3.51	4.83	0.04	1.98	0.44	0.19	2.09	-0.73	0.63
H8	14.66	7.22	1.89	2.21	5.31	6.73	0.03	3.25	0.59	0.34	2.65	-0.90	0.90

**An Tag A gemessene Parameter: Pferd Nr.10 bis Nr. 12**

# 10	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	10.24	8.28	2.27	3.61	5.23	4.95	0.01	1.23	0.06	0.04	1.58	-0.20	0.12
S	9.76	8.65	2.45	3.71	5.20	4.89	0.00	1.27	0.09	0.06	1.37	-0.30	0.17
H2	10.72	8.34	2.19	3.41	5.66	4.80	0.01	1.37	0.12	0.08	1.85	-0.32	0.18
H4	10.44	8.67	2.21	3.55	5.84	4.75	0.02	2.57	0.25	0.16	2.72	-0.36	0.20
H8	16.92	7.52	1.50	2.08	6.92	6.01	0.02	2.75	0.42	0.34	2.79	-0.33	0.21

# 11	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	8.67	6.41	2.47	4.49	3.53	4.58	0.05	3.01	0.44	0.24	2.38	-0.65	0.72
S	7.59	6.44	2.60	5.33	3.45	4.29	0.05	2.95	0.47	0.26	3.05	-0.77	2.93
H2	7.72	7.13	2.88	4.90	3.73	4.68	0.04	3.19	0.48	0.26	2.68	-0.83	0.89
H4	7.52	7.00	2.56	5.48	4.40	4.69	0.05	3.51	0.45	0.23	2.76	-0.82	0.89
H8	9.46	6.98	2.35	4.03	4.55	5.55	0.03	3.03	0.37	0.20	2.75	-0.77	0.75
H16	13.05	6.95	1.82	2.78	4.89	5.50	0.05	4.80	0.79	0.54	3.71	-1.06	1.34

# 12	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	9.56	7.42	2.52	3.83	4.24	4.65	0.02	1.68	-0.01	0.00	1.86	-0.48	0.36
S	9.54	6.82	2.55	3.81	4.10	4.13	0.02	1.30	-0.08	-0.04	1.57	-0.41	0.32
H2	7.74	7.25	2.96	4.80	3.54	4.07	0.04	1.81	0.20	0.11	2.01	-0.69	0.62
H4	22.02	4.66	1.36	1.40	5.16	6.07	0.03	2.76	0.37	0.40	2.87	-0.37	0.44
H8	26.00	5.00	1.01	1.35	6.64	8.11	0.03	4.06	0.50	0.50	4.14	-0.64	0.91

**An Tag A gemessene Parameter: Pferd Nr.13 bis Nr. 15**

# 13	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	19.44	6.36	1.39	1.71	6.06	6.70	-0.01	1.67	-0.23	-0.12	1.89	-0.40	0.33
S	19.01	6.00	1.10	2.07	6.83	6.10	0.00	1.85	-0.17	-0.10	2.53	-0.31	0.27
H2	17.39	5.48	1.22	2.23	5.73	5.49	0.00	1.94	-0.03	-0.02	1.96	-0.41	0.42
H4	17.80	5.48	1.25	2.12	5.40	5.57	0.03	3.15	0.22	0.17	2.99	-0.37	0.37
H8	18.63	5.68	1.33	1.90	5.40	4.72	0.07	4.13	0.66	0.67	3.40	-0.68	0.78

# 14	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	7.64	10.48	2.82	5.07	4.70	5.79	0.02	2.00	0.22	0.09	2.43	-0.86	0.53
S	7.02	9.48	3.00	5.57	4.17	4.82	0.02	1.90	0.14	0.06	2.47	-0.98	0.76
H2	7.54	9.20	2.62	5.34	4.52	4.36	0.05	3.91	0.58	0.30	3.03	-0.96	0.75
H4	7.33	9.53	3.32	4.98	3.86	3.13	0.09	3.35	0.77	0.49	3.78	-1.24	1.14
H8	8.39	9.48	2.62	4.55	4.54	4.01	0.06	3.59	0.73	0.39	3.03	-0.89	0.62
H16	10.59	9.07	2.20	3.48	4.95	4.24	0.07	5.35	1.00	0.64	3.52	-1.15	0.99

# 15	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	11.69	9.11	2.15	2.99	5.43	7.46	0.01	1.44	0.14	0.07	1.49	-0.35	0.20
S	11.30	8.43	2.19	3.14	5.24	6.82	0.01	1.64	0.24	0.13	1.52	-0.37	0.26
H2	14.86	8.98	1.76	2.28	6.42	7.28	0.03	3.20	0.62	0.34	3.03	-0.38	0.23

**An Tag A gemessene Parameter: Pferd Nr.16 bis Nr. 18**

# 16	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	10.09	9.49	2.43	3.55	5.22	7.89	0.01	1.67	0.12	0.06	1.93	-0.59	0.34
S	10.04	9.09	2.47	3.51	5.06	7.40	0.01	1.72	0.20	0.10	1.85	-0.63	0.39
H2	11.68	9.39	2.37	2.84	5.51	8.29	0.02	3.18	0.50	0.28	2.98	-0.43	0.24
H4	15.91	8.01	1.66	2.13	5.99	8.27	0.04	5.36	0.94	0.78	3.97	-0.10	0.06

# 17	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	11.26	7.12	2.19	3.21	5.21	6.82	0.03	2.44	0.41	0.22	2.67	-0.07	0.07
S	11.09	6.68	2.34	3.12	4.69	5.90	0.04	2.47	0.58	0.32	2.19	-0.14	0.14
H2	17.16	5.79	1.39	2.11	5.60	6.43	0.05	4.65	0.97	0.84	3.38	-0.17	0.16

# 18	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	8.88	8.59	2.41	4.53	5.77	6.99	0.02	2.46	0.26	0.11	2.56	-0.51	0.36
S	7.83	8.75	2.57	5.12	5.68	6.02	0.03	3.21	0.35	0.14	3.02	-0.48	0.32
H2	8.57	8.65	2.59	4.42	5.47	5.56	0.04	3.91	0.61	0.27	3.50	-0.59	0.41
H4	17.93	8.31	1.40	1.95	8.40	9.64	0.03	6.27	0.97	0.64	4.49	-0.19	0.11

**An Tag A gemessene Parameter: Pferd Nr.19 bis Nr. 21**

# 19	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	7.09	9.31	2.82	5.78	4.53	3.13	0.09	3.20	0.84	0.55	2.58	-0.14	0.07
S	6.72	9.78	2.81	6.15	4.62	3.32	0.07	3.39	0.78	0.44	2.67	-0.30	0.15
H2	6.41	9.30	2.94	6.44	4.26	3.28	0.08	2.73	0.82	0.46	2.40	-0.10	0.05
H4	5.58	8.91	3.19	7.58	4.08	2.67	0.14	3.04	1.07	0.73	2.11	-0.19	0.10
H8	4.77	8.69	3.74	9.11	4.16	2.40	0.14	2.87	1.02	0.69	2.22	-0.05	0.04
H16	5.10	9.62	3.38	8.40	4.75	1.93	0.28	3.99	1.51	1.38	3.10	-0.86	0.58
H32	15.72	7.56	1.66	2.16	5.46	6.18	0.04	5.37	1.14	1.07	3.66	-0.40	0.27

# 20	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	12.65	8.34	2.02	2.74	5.58	10.65	0.00	2.01	-0.01	0.00	1.72	-0.19	0.10
S	14.21	7.50	1.86	2.42	5.85	10.01	-0.01	2.17	-0.13	-0.06	1.79	-0.30	0.23
H2	12.75	8.90	2.05	2.66	7.02	12.44	-0.01	2.94	-0.16	-0.06	2.18	-0.62	0.38
H4	14.30	8.68	1.85	2.35	7.14	12.26	-0.01	3.02	-0.20	-0.08	2.00	-0.57	0.35
H8	24.19	7.49	1.18	1.32	8.06	12.89	0.00	2.73	-0.07	-0.03	2.27	-0.36	0.23
H16	32.05	7.47	0.99	0.89	11.29	15.90	0.01	4.81	-0.04	-0.02	5.67	-0.14	0.12

# 21	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	6.81	10.58	2.88	5.98	4.63	3.63	0.07	3.26	0.49	0.22	3.56	-1.10	0.77
S	6.76	10.88	3.05	5.85	4.77	3.45	0.11	3.92	0.91	0.46	3.47	-1.19	0.77
H2	6.19	9.93	3.33	6.43	4.16	3.86	0.12	4.63	1.40	1.23	2.92	-1.09	0.83
H4	8.12	10.83	2.67	4.74	5.30	4.73	0.07	4.03	0.83	0.41	3.45	-0.90	0.51
H8	7.28	10.20	2.61	5.64	6.41	3.15	0.23	5.83	1.51	0.99	3.74	-1.74	1.83
H16	6.46	10.93	2.59	6.71	5.93	3.14	0.37	6.31	2.12	1.76	5.88	-2.55	4.89
H32	10.18	10.79	1.83	4.12	7.97	4.02	0.16	8.37	1.67	1.17	7.87	-2.76	5.17

An Tag B gemessene Parameter: Pferd Nr.1 bis Nr. 3

# 1	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	12.66	8.25	2.44	2.37	5.31	9.54	0.00	1.85	0.03	0.02	1.73	-0.29	0.18
S	12.08	8.14	2.43	2.57	5.30	8.21	0.01	2.04	0.17	0.11	1.88	-0.26	0.17
H2	11.44	8.30	2.63	2.62	5.48	8.00	0.00	2.11	0.05	0.03	1.65	-0.51	0.32
H4	28.89	5.44	1.05	1.05	7.04	9.08	0.02	4.45	0.31	0.31	3.30	0.00	0.00

# 2	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	14.35	6.84	1.42	3.25	6.05	6.14	0.01	1.95	0.03	0.02	1.97	-0.26	0.15
S	11.85	8.04	1.70	3.87	5.65	6.04	0.01	2.68	0.19	0.13	2.30	-0.40	0.18
H2													
H4	9.06	11.07	2.38	4.27	6.71	4.35	0.03	3.31	0.19	0.09	3.48	-0.64	0.30
H8	9.08	10.22	2.46	4.16	5.58	3.90	0.03	3.22	0.33	0.18	3.09	-0.56	0.28
H16	18.83	8.33	1.41	1.79	8.03	5.86	0.03	5.74	0.82	0.67	5.23	-0.81	0.57

# 3	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	10.44	8.23	2.35	3.45	6.31	7.80	-0.01	1.99	-0.24	-0.10	1.80	-0.60	0.53
S	9.97	7.87	2.43	3.73	6.15	7.10	-0.01	1.61	-0.19	-0.09	2.09	-0.52	0.45
H2	9.25	8.85	2.55	4.02	6.52	6.79	0.00	1.54	-0.02	-0.01	1.81	-0.62	0.85
H4	9.42	8.07	2.19	4.29	6.91	8.04	0.01	1.69	0.05	0.02	1.95	-0.75	1.34
H8	22.74	6.06	0.99	1.70	8.56	9.58	0.01	7.23	-0.16	-0.09	3.40	-0.79	0.90

An Tag B gemessene Parameter: Pferd Nr.4 bis Nr. 6

# 4	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	11.14	7.79	2.22	3.18	4.41	4.19	0.02	1.47	-0.15	-0.07	3.23	-0.99	1.04
S	10.45	7.83	2.28	3.47	4.43	3.69	0.03	1.75	-0.02	-0.01	3.58	-1.18	1.41
H2	10.16	7.76	2.40	3.51	4.10	3.25	0.03	1.88	-0.05	-0.03	3.66	-1.26	1.66
H4	9.99	7.75	2.53	3.48	3.93	3.05	0.04	2.02	0.22	0.13	3.39	-1.28	1.69
H8	10.21	7.19	2.45	3.43	4.52	3.80	0.05	2.86	0.11	0.08	3.16	-1.17	1.52
H16	18.05	6.43	1.53	1.80	5.18	4.30	0.03	2.88	0.41	0.38	3.13	-0.96	1.30
H32	32.49	3.23	0.96	0.88	4.41	4.14	0.05	4.47	0.37	0.87	3.55	-0.71	2.39

# 5	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	19.65	6.40	1.57	2.07	5.70	9.48	-0.01	2.21	-0.25	-0.08	2.48	-0.64	0.60
S	13.79	6.04	1.72	2.67	5.26	7.16	0.01	1.76	-0.02	-0.01	2.51	-0.57	0.81
H2	12.65	6.66	1.92	2.83	4.98	5.98	0.04	3.02	0.34	0.14	2.78	-0.76	0.79
H4	15.57	6.46	1.52	2.34	5.87	6.49	0.02	2.50	0.34	0.15	2.80	-0.56	0.50
H8	28.23	4.68	1.00	1.13	6.42	8.86	0.00	7.75	0.06	0.04	2.10	-0.05	0.06

# 6	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	9.65	8.71	2.47	3.79	4.17	3.82	0.06	3.76	0.12	0.06	3.23	-0.84	0.66
S	9.80	8.02	2.42	3.71	4.18	3.62	0.06	3.54	0.22	0.10	3.33	-0.97	0.93
H2	8.98	8.02	2.50	4.19	4.28	3.87	0.05	3.35	0.15	0.06	3.62	-1.10	1.19
H4	10.98	6.94	2.29	3.19	4.10	4.45	0.05	3.49	0.37	0.18	3.25	-1.01	1.40
H8	16.68	5.81	1.52	2.09	5.40	6.41	0.03	3.52	0.33	0.21	3.11	-0.59	0.67

An Tag B gemessene Parameter: Pferd Nr.7 bis Nr. 9

# 7	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	15.35	3.98	1.17	3.06	4.19	4.06	0.01	1.93	-0.08	-0.02	1.73	-0.16	0.32
S	13.58	7.39	1.91	3.24	4.80	4.10	0.03	2.12	0.13	0.17	2.55	-0.57	0.60
H2	8.76	7.86	2.34	4.63	4.14	3.38	0.07	2.10	0.28	0.18	2.75	-0.71	0.50
H4	8.41	8.26	2.67	4.47	4.03	2.74	0.09	3.36	0.23	0.16	2.53	-1.07	0.96
H8	7.97	8.90	2.65	4.88	4.57	2.64	0.12	3.44	0.54	0.40	2.94	-1.21	1.00
H16	6.92	9.44	2.96	5.72	4.58	2.10	0.14	3.57	0.63	0.48	3.65	-1.65	1.61

# 8	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	12.16	6.66	1.89	3.09	5.44	5.76	0.03	1.92	0.25	0.12	2.22	-0.36	0.32
S	12.59	6.30	1.80	2.97	5.62	6.33	0.02	1.66	0.14	0.07	2.01	-0.44	0.37
H2	12.83	5.36	1.62	3.13	5.21	6.49	0.02	1.71	0.15	0.07	1.94	-0.35	0.45
H4	11.94	5.09	1.72	3.31	4.75	6.54	0.02	2.03	0.25	0.13	2.03	-0.31	0.33
H8	11.65	4.70	1.75	3.40	4.42	6.91	0.02	1.38	0.17	0.08	1.67	-0.47	0.71
H16	16.31	4.83	1.51	2.18	5.39	7.46	0.03	2.43	0.31	0.17	2.51	-0.57	0.81
H32	21.35	3.44	1.13	1.68	4.25	6.64	0.04	3.06	0.34	0.24	2.25	-0.13	0.17

# 9	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	9.75	5.76	2.21	3.96	3.75	6.52	0.00	1.56	-0.03	-0.01	1.86	-0.16	0.20
S	11.44	4.94	1.93	3.46	3.52	5.86	0.02	1.81	0.12	0.05	1.78	-0.12	0.23
H2	9.31	4.97	2.35	4.11	2.89	5.35	0.04	2.47	0.40	0.13	1.83	-0.40	0.49
H4	8.54	3.97	2.59	4.44	2.38	5.17	0.06	2.67	0.46	0.16	1.55	-0.36	0.59
H8	8.50	4.61	2.91	4.16	2.69	5.60	0.03	1.98	0.36	0.11	1.81	-0.29	0.38
H16	8.78	5.22	2.61	4.25	3.00	4.40	0.09	3.03	0.98	0.35	3.11	-1.03	2.17

An Tag B gemessene Parameter: Pferd Nr.10 bis Nr. 12

# 10	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	10.35	5.10	1.92	3.91	4.26	5.54	0.01	1.55	0.29	0.10	1.34	-0.17	0.26
S	10.40	5.01	2.03	3.75	4.07	5.10	0.02	1.82	0.43	0.16	1.58	-0.29	0.31
H2	10.37	4.39	1.86	3.95	3.79	5.06	0.02	1.70	0.43	0.16	1.63	-0.39	0.79
H4	10.40	4.32	1.87	3.91	3.75	5.54	0.04	2.32	0.53	0.22	1.85	-0.27	0.43
H8	18.36	4.56	1.42	1.87	4.51	6.97	0.04	3.40	0.66	0.43	3.46	-0.45	2.18

# 11	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	13.79	6.76	1.84	2.55	5.31	5.72	0.02	1.82	0.17	0.15	1.94	-0.47	0.38
S	11.51	7.70	2.00	3.23	5.61	5.33	0.03	2.56	0.35	0.32	2.53	-0.64	0.48
H2	10.00	8.78	2.26	3.75	5.70	5.77	0.02	2.49	0.22	0.16	2.77	-0.90	0.68
H4	10.28	9.24	2.26	3.58	5.83	5.73	0.03	3.20	0.47	0.34	3.06	-0.70	0.42
H8	13.08	7.23	1.94	2.66	5.37	5.06	0.03	2.38	0.29	0.28	2.47	-0.62	0.50
H16	19.10	6.55	1.29	1.85	6.70	5.85	0.03	3.01	0.38	0.39	3.09	-0.52	0.45
H32	34.61	5.96	0.86	0.88	9.12	11.36	0.01	3.33	-0.06	-0.04	3.31	-0.17	0.13

# 12	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	13.56	7.68	1.78	2.68	5.95	8.21	0.00	2.95	-0.20	-0.09	2.81	-0.57	0.42
S	14.51	6.92	1.73	2.61	5.83	6.59	0.00	2.03	-0.31	-0.15	2.23	-0.57	0.45
H2	13.02	7.90	1.90	2.72	6.51	7.84	0.00	2.58	-0.21	-0.10	2.29	-0.82	0.66
H4	37.54	4.16	0.78	0.82	7.32	8.32	0.01	3.98	0.04	0.04	3.09	-0.02	0.11

An Tag B gemessene Parameter: Pferd Nr.13 bis Nr. 15

# 13	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	24.89	5.95	1.01	1.42	7.74	11.58	-0.02	2.58	-0.42	-0.21	2.27	-0.13	0.11
S	21.22	6.61	1.18	1.67	7.30	10.83	-0.01	2.17	-0.39	-0.19	2.31	-0.38	0.29
H2	18.60	4.67	1.31	1.94	5.19	4.98	0.01	1.77	-0.08	-0.05	1.82	-0.48	0.61
H4	33.21	5.36	0.87	0.95	8.43	8.98	0.01	4.84	0.04	0.04	3.70	0.25	-0.13

# 14	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	10.13	9.64	2.15	3.79	6.14	6.00	0.02	1.94	0.23	0.12	2.51	-0.85	0.57
S	10.30	9.22	2.17	3.67	5.58	4.29	0.06	3.62	0.71	0.49	4.03	-0.74	0.57
H2	8.71	10.21	2.57	4.40	5.32	4.50	0.06	3.85	0.55	0.29	3.14	-1.00	0.64
H4	8.71	11.54	2.57	4.37	5.92	4.95	0.05	3.43	0.69	0.33	3.07	-0.56	0.27
H8	7.85	10.31	2.66	5.02	5.30	3.87	0.08	4.53	1.01	0.67	3.45	-0.70	0.37
H16	14.26	10.37	1.86	2.35	7.01	6.79	0.02	3.95	0.68	0.37	2.68	-0.22	0.10

# 15	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	15.23	8.83	1.66	2.29	7.06	9.33	0.00	1.46	0.03	0.02	1.76	-0.18	0.11
S	14.22	9.02	1.73	2.51	7.11	7.24	0.02	2.30	0.39	0.22	2.60	-0.46	0.27
H2	19.41	7.50	1.36	1.75	7.90	7.66	0.02	3.48	0.37	0.25	3.66	-0.69	0.54

An Tag B gemessene Parameter: Pferd Nr.16 bis Nr. 18

# 16	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	12.91	8.48	2.00	2.67	5.83	9.35	0.01	1.75	0.08	0.04	2.15	-0.62	0.43
S	13.09	8.05	1.89	2.70	6.04	8.03	0.01	2.07	0.24	0.13	2.33	-0.63	0.48
H2	13.53	8.06	1.87	2.57	5.75	7.25	0.03	3.55	0.51	0.33	3.37	-0.52	0.41
H4	25.22	6.58	1.11	1.28	7.32	9.35	0.02	5.34	0.59	0.53	4.85	-0.11	0.07

# 17	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	11.48	8.67	2.31	2.93	5.71	6.19	0.04	3.16	0.70	0.43	2.81	-0.33	0.18
S	11.52	8.27	2.36	2.86	5.45	6.16	0.04	3.53	0.80	0.51	3.02	-0.38	0.25
H2	18.24	7.12	1.43	1.87	6.67	7.68	0.04	5.82	1.08	1.06	4.37	-0.23	0.16

# 18	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	13.67	7.63	1.52	3.41	7.20	7.62	0.00	1.78	-0.06	-0.02	2.07	-0.21	0.13
S	13.63	7.42	1.48	3.22	6.68	5.94	0.02	2.22	0.29	0.20	2.12	-0.30	0.14
H2	7.90	9.74	2.44	5.16	6.61	5.40	0.02	2.66	0.35	0.17	2.86	-0.80	0.47
H4	16.66	8.10	1.43	2.18	7.93	5.94	0.02	4.15	0.75	0.62	3.94	-0.53	0.37

An Tag B gemessene Parameter: Pferd Nr.19 bis Nr. 21

# 19	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	8.40	9.36	2.47	4.70	5.07	4.79	0.03	2.08	0.33	0.17	2.10	-0.28	0.15
S	8.41	8.84	2.35	4.79	4.98	3.87	0.05	2.76	0.58	0.36	2.58	-0.38	0.21
H2	8.25	8.09	2.21	5.12	5.00	3.69	0.05	2.65	0.43	0.25	2.50	-0.41	0.25
H4	7.34	7.72	2.43	5.75	4.52	3.87	0.04	2.28	0.57	0.38	2.12	-0.40	0.26
H8	6.01	9.21	2.94	7.06	4.78	2.78	0.07	2.56	0.79	0.53	2.43	-0.79	0.51
H16	6.61	9.37	2.75	6.36	5.09	3.24	0.11	3.57	1.10	0.90	2.71	-0.97	0.65

# 20	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	11.50	8.97	2.15	3.12	5.58	5.97	0.01	1.88	0.04	0.02	2.13	-0.34	0.18
S	10.44	8.48	2.21	3.56	5.32	4.99	0.01	1.64	0.08	0.05	2.02	-0.45	0.27
H2	11.31	8.09	2.13	3.18	5.00	4.59	0.04	3.51	0.55	0.39	3.03	-0.70	0.51
H4	11.43	8.11	2.05	3.20	5.29	4.55	0.03	3.50	0.46	0.32	2.75	-0.70	0.51
H8	11.43	8.11	2.11	3.14	5.34	4.81	0.02	2.60	0.46	0.31	2.62	-0.74	0.55
H16	12.64	8.14	2.00	2.78	5.82	5.28	0.01	2.70	0.33	0.21	2.50	-0.81	0.61
H32	10.85	8.93	2.01	3.53	6.13	3.87	0.03	3.47	0.59	0.43	3.60	-1.02	0.82

# 21	f	TV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	Pesf	SFEx	NSFEx	Pisf	SFlx	nSFlx
B	7.41	10.64	2.47	5.65	5.54	5.16	0.04	2.39	0.16	0.05	2.80	-0.87	0.49
S	7.37	9.33	2.55	5.62	4.66	4.98	0.06	3.11	0.34	0.10	2.93	-1.02	0.76
H2	8.64	6.98	2.55	5.17	4.52	7.28	0.08	3.36	0.52	0.20	8.32	-0.95	0.82
H4													
H8	5.90	8.65	2.59	7.73	5.13	4.12	0.19	4.92	1.51	0.42	7.20	-2.56	63.13
H16	10.47	10.12	1.88	3.85	6.97	6.16	0.06	5.47	1.14	0.33	7.82	-2.32	3.15
H32	26.84	7.25	0.96	1.28	10.30	12.35	0.02	5.45	0.59	0.33	5.16	-0.85	0.91

An Tag C gemessene Parameter: Pferd Nr. 1 bis Nr. 3

# 1	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	11.02	6.38	70.45	2.45	3.06	3.99	7.23	0.01	1.59	0.05	0.02	1.82	-0.24	0.30
S	10.99	5.84	64.13	2.45	3.04	3.76	7.75	0.00	1.17	-0.12	-0.05	1.27	-0.14	0.13
H2	10.05	6.45	64.82	2.50	3.48	4.27	7.45	0.02	2.11	0.25	0.11	2.12	-0.61	0.60
H4	25.29	6.29	159.03	1.15	1.22	6.98	10.29	0.02	3.90	0.56	0.40	3.83	0.06	-0.03

# 2	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	10.35	9.42	96.35	2.24	3.67	6.20	8.64	0.01	2.20	-0.12	-0.04	2.12	-0.50	0.27
S	8.78	8.81	76.22	2.39	4.55	5.47	5.28	0.01	1.40	0.02	0.01	1.74	-0.30	0.14
H2	8.75	9.00	76.35	2.04	5.00	6.96	6.44	0.01	1.78	-0.01	0.00	2.18	-0.17	0.07
H4	8.64	10.40	89.80	2.58	4.41	5.70	5.15	0.01	1.89	0.12	0.04	1.69	-0.14	0.06
H8	8.49	12.99	110.27	2.65	4.46	6.05	5.40	0.03	3.64	0.42	0.14	3.52	-0.77	0.31
H16	9.64	11.61	112.00	2.53	3.71	5.69	5.56	0.03	4.25	0.50	0.21	7.40	-0.48	0.23

# 3	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	10.13	7.12	71.73	2.12	3.87	5.36	7.26	0.01	2.01	0.21	0.08	2.13	-0.15	0.09
S	8.72	7.30	63.68	2.40	4.49	5.01	6.25	0.02	1.89	0.18	0.06	1.97	-0.24	0.16
H2	8.43	6.94	58.46	2.59	4.54	4.30	5.42	0.03	2.75	0.37	0.13	2.37	0.03	0.01
H4	8.50	4.93	41.84	2.73	4.36	3.22	4.38	0.09	3.25	0.68	0.28	2.24	-0.11	0.12
H8	8.45	5.28	44.47	2.51	4.68	3.59	4.98	0.10	3.90	0.91	0.35	2.60	-0.01	0.00

An Tag C gemessene Parameter: Pferd Nr. 4 bis Nr. 6

# 4	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	14.50	4.57	60.32	1.98	2.46	3.45	5.73	0.01	1.26	-0.02	-0.02	1.09	-0.05	0.39
S	10.73	5.17	55.32	2.48	3.14	3.00	5.17	0.03	1.28	0.09	0.03	1.75	-0.22	0.33
H2	12.59	6.05	76.13	1.97	2.79	3.94	6.42	0.00	1.18	-0.08	-0.03	1.09	-0.07	0.07
H4	12.76	6.11	78.09	1.86	2.84	4.40	7.82	0.00	1.83	-0.16	-0.05	1.83	-0.53	0.53
H8	13.28	6.15	81.57	1.74	2.78	4.75	7.58	0.01	1.90	-0.47	-0.14	2.07	-0.61	0.63
H16	26.59	6.44	171.29	1.09	1.17	7.30	11.73	0.00	3.71	-0.19	-0.08	2.26	0.00	0.00

# 5	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	10.92	7.59	82.93	2.10	3.42	5.16	5.28	0.02	2.34	0.04	0.02	2.42	-0.69	0.55
S	10.65	7.17	75.30	2.07	3.67	5.02	4.78	0.02	1.75	0.01	0.01	2.03	-0.58	0.67
H2	11.38	7.21	82.07	2.01	3.26	4.76	5.03	0.03	2.10	0.18	0.08	2.14	-0.67	0.57
H4	10.57	8.21	87.01	2.04	3.65	5.64	6.17	0.04	3.60	0.51	0.23	3.32	-0.96	0.83

# 6	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	10.02	7.69	77.11	2.23	3.77	4.28	3.72	0.05	2.79	0.34	0.16	2.75	-0.66	0.52
S	10.60	7.37	78.17	2.21	3.46	4.25	3.67	0.07	2.75	0.45	0.24	2.73	-0.79	0.73
H2	10.27	7.81	80.64	2.12	3.70	4.58	3.86	0.08	3.88	0.59	0.32	3.21	-0.63	0.49
H4	11.30	7.40	83.55	2.03	3.29	4.57	4.25	0.06	3.68	0.48	0.27	3.26	-0.79	0.74
H8	17.50	7.77	135.81	1.40	2.04	6.64	6.53	0.02	4.19	0.45	0.25	4.14	-0.68	0.51

An Tag C gemessene Parameter: Pferd Nr. 7 bis Nr. 9

# 7	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	10.75	5.13	55.22	2.22	3.36	3.08	5.97	0.04	2.33	0.42	0.14	2.23	-0.75	1.27
S	11.04	4.98	55.09	2.10	3.34	3.31	5.69	0.05	2.81	0.64	0.23	2.36	-0.76	1.37
H2	13.03	5.34	69.46	1.80	2.81	4.21	7.61	0.02	2.09	0.25	0.09	2.16	-0.73	1.06
H4	10.67	5.37	57.24	2.11	3.52	3.39	5.67	0.07	3.81	0.79	0.26	2.67	-1.00	2.17
H8	11.87	6.11	72.49	1.92	3.13	4.46	7.62	0.05	3.08	0.61	0.20	3.06	-0.97	1.43

# 8	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	19.20	5.18	97.18	1.39	1.80	6.24	9.25	-0.01	1.85	-0.21	-0.11	1.20	-0.29	0.28
S	16.75	5.88	98.27	1.37	2.23	6.86	9.32	0.00	1.78	-0.09	-0.04	1.88	-0.39	0.37
H2	14.74	6.02	88.88	1.65	2.42	6.48	9.31	0.00	2.17	-0.07	-0.03	1.44	-0.46	0.41
H4	13.04	5.84	76.19	1.65	3.02	6.02	8.45	0.00	1.58	-0.07	-0.03	1.57	-0.45	2.81
H8	11.73	6.31	74.06	1.94	3.18	5.56	8.18	0.01	1.63	0.13	0.06	1.45	-0.10	0.07
H16	11.82	6.60	78.07	1.93	3.15	5.26	7.65	0.00	1.26	0.12	0.05	1.15	-0.25	0.20
H32	22.62	4.49	93.13	0.92	2.03	7.65	9.04	-0.01	2.40	0.30	0.02	1.78	0.00	0.03

# 9	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	12.03	7.74	92.09	1.92	3.14	5.17	6.32	0.00	1.75	-0.17	-0.06	1.44	-0.35	0.22
S	9.76	7.23	70.58	2.34	3.81	4.00	4.73	0.01	1.65	0.04	0.02	1.92	-0.42	0.31
H2	10.05	6.74	68.41	2.43	3.88	3.88	4.42	0.03	1.97	0.10	0.05	2.13	-0.07	0.09
H4	8.00	7.28	58.30	2.55	4.95	4.09	6.11	0.00	2.00	-0.17	-0.05	2.18	-0.19	0.18
H8	9.68	7.37	72.25	2.47	3.78	4.42	5.22	0.03	2.92	0.03	0.01	2.75	-0.74	0.73

An Tag C gemessene Parameter: Pferd Nr.11 bis Nr. 13

# 11	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	11.69	7.39	86.38	1.74	3.41	5.76	6.10	0.01	1.81	-0.14	-0.07	2.30	-0.63	0.50
S	10.25	7.36	75.31	1.97	3.91	5.27	4.13	0.02	2.17	0.06	0.04	2.42	-0.82	0.76
H2	8.77	8.55	75.02	2.32	4.53	5.26	3.58	0.03	2.74	0.35	0.25	2.83	-0.93	0.76
H4	8.42	8.17	68.82	2.46	4.68	4.81	3.86	0.03	2.56	0.39	0.31	2.71	-0.90	0.75
H8	9.67	8.01	77.53	2.17	4.03	4.71	2.73	0.04	3.08	0.44	0.34	2.83	-1.06	1.02
H16	11.12	8.38	93.09	1.96	3.44	6.28	4.31	0.03	2.73	0.34	0.23	2.82	-0.89	0.70
H32	16.35	6.52	102.94	1.58	2.22	5.13	3.47	0.04	2.96	0.47	0.62	4.17	-1.32	2.34

# 12	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	11.63	6.46	74.76	1.93	3.26	4.77	5.61	0.01	1.94	-0.33	-0.13	2.22	-0.64	0.62
S	12.62	5.86	73.58	1.97	3.04	4.33	4.66	0.02	1.80	-0.09	-0.03	2.23	-0.65	0.79
H2	10.86	6.25	68.03	1.96	3.57	5.13	6.09	0.01	1.87	-0.21	-0.08	1.79	-0.53	0.51
H4	14.63	5.91	86.38	1.50	2.61	4.73	4.14	0.03	4.52	0.36	0.23	3.70	-0.39	0.39

# 13	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	12.83	6.64	85.21	1.66	3.03	5.18	7.23	-0.01	1.84	-0.26	-0.14	1.03	-0.11	0.07
S	11.90	6.82	81.22	1.79	3.25	4.91	5.51	0.00	1.19	-0.08	-0.05	1.12	-0.25	0.17
H2	9.72	7.22	70.11	2.07	4.12	4.59	3.77	0.02	1.67	0.22	0.14	1.63	-0.32	0.22
H4	8.85	7.07	62.56	2.28	4.51	3.83	3.28	0.04	2.31	0.28	0.20	2.26	-0.78	0.77
H8	17.93	7.47	133.99	1.23	2.12	7.24	9.11	-0.01	3.55	-0.38	-0.17	1.73	-0.04	0.02

An Tag C gemessene Parameter: Pferd Nr.14, Nr. 16 und Nr. 18

# 14	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	9.26	8.02	74.26	2.08	4.41	5.04	6.22	0.01	1.68	-0.11	-0.03	2.45	-0.92	0.82
S	8.93	7.91	70.65	2.22	4.52	4.54	5.40	0.02	1.74	-0.01	0.00	2.17	-0.87	0.77
H2	9.64	7.72	74.40	2.13	4.10	4.73	4.93	0.04	3.06	0.24	0.09	2.94	-1.01	1.00
H4	9.58	8.06	77.32	2.26	4.01	4.48	4.82	0.05	3.78	0.56	0.21	3.09	-0.69	0.51
H8	10.07	6.71	67.68	2.05	3.92	4.04	3.85	0.07	4.67	0.71	0.33	2.65	-0.75	0.78

# 16	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	12.96	6.74	87.42	1.99	2.66	4.31	8.84	0.00	1.49	-0.13	-0.06	1.16	-0.10	0.06
S	12.02	6.90	82.85	2.14	2.86	4.19	7.16	0.01	1.13	0.04	0.02	1.40	-0.19	0.13
H2	11.95	6.71	80.20	2.19	2.84	4.72	6.35	0.03	2.51	0.34	0.17	2.54	-0.40	0.31
H4	30.31	4.80	145.41	0.96	1.03	7.03	10.49	0.01	3.13	0.07	0.02	3.13	-0.10	0.10

# 18	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	12.12	8.05	97.52	2.00	2.96	6.67	10.31	0.00	2.75	-0.14	-0.05	1.55	-0.24	0.14
S	11.00	7.83	85.77	1.98	3.52	6.37	7.49	0.01	1.64	0.09	0.04	1.76	-0.02	0.01
H2	15.73	7.75	119.77	1.64	2.46	6.63	7.91	0.02	2.78	0.38	0.14	2.70	-0.61	1.66
H4	13.45	8.22	110.52	1.77	2.70	6.85	7.11	0.02	3.48	0.36	0.17	3.53	-1.05	0.95
H8	14.74	6.07	88.76	1.54	2.55	6.01	5.40	0.02	2.68	0.30	0.19	2.43	-0.77	0.95

An Tag C gemessene Parameter: Pferd Nr.19 und Nr. 20

# 19	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	9.15	7.21	64.64	2.62	4.38	3.84	5.09	0.05	2.25	0.39	0.19	2.24	-0.44	0.35
S	7.84	7.06	55.45	2.68	5.09	3.72	3.83	0.05	2.06	0.31	0.14	2.09	-0.59	0.51
H2	7.06	7.83	55.33	3.00	5.51	3.43	3.58	0.06	2.49	0.55	0.21	2.24	-0.77	0.63
H4	6.16	9.00	56.28	3.11	6.77	4.59	3.62	0.06	2.38	0.67	0.25	2.27	-0.64	0.39
H8	5.35	8.51	45.68	3.47	7.94	3.80	2.73	0.09	2.19	0.67	0.24	2.28	-0.74	0.52
H16	8.25	8.22	67.89	2.44	4.85	4.78	3.40	0.06	2.92	0.89	0.40	2.64	-0.63	0.43

# 20	f	TV	MV	Ti	Te	PIF	PEF	dT	PEsf	SFEx	nSFEx	Plsf	SFlx	nSFlx
B	14.13	7.13	100.81	1.65	2.60	5.78	7.89	-0.01	2.29	-0.20	-0.08	1.32	-0.18	0.12
S	14.34	6.98	100.16	1.65	2.54	5.82	7.94	-0.01	2.43	-0.25	-0.10	1.35	-0.29	0.20
H2	16.47	6.84	112.76	1.45	2.19	6.44	8.70	-0.01	2.76	-0.09	-0.04	1.94	-0.46	0.35
H4	17.10	7.30	124.86	1.41	2.11	8.08	10.49	-0.01	3.93	0.06	0.03	2.17	-0.61	0.48

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. H.H.L. Sasse für seine tatkräftige Unterstützung, mit der er mir nicht nur während sondern bereits vor Antritt meiner Doktorarbeit bei vielen Problemen geholfen hat. Mit seiner offenen Art und ehrlichen Kritik hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

In gleichem Masse dankbar bin ich meinem Mentor Dr. A.M. Hoffman für seine intensive fachliche Betreuung. Seine menschliche Unterstützung half mir in vielen schwierigen Situationen. Besonders geehrt hat mich sein Vertrauen mir dieses Projekt zu überlassen.

Mein weiterer Dank gilt Dr. M.R. Paradis und Dr. M.R. Mazan, die mir in vielen fachlichen Fragen mit ihrem unerschöpflichen Wissen zur Seite standen. Ohne die großzügige finanzielle Unterstützung der Dorothy Havemeyer Foundation wäre ein Beginn dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Für dieses Stipendium möchte ich mich bei Dr. M.R. Paradis nochmals besonders bedanken.

Ebenfalls danken möchte ich Dr. K. Fey die stets ein offenes Ohr und eine freie Minute für mich hatte. Für ihre maßgebenden Ratschläge und offene Kritik beim Korrekturlesen gilt ihr mein ganz besonderer Dank.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der praktischen Ausführung meiner Doktorarbeit möchte ich Sue Bruns meinen besonderen Dank aussprechen. Ebenfalls danken möchte ich in diesem Zusammenhang Dr. E. Bolton.

Über viele Schwierigkeiten in einem fremden Land halfen mir als gute Freunde Dr. R. Vin und Dr. D. Bedenice. Darüber hinaus verdanke ich ihnen einen großen Teil meiner klinischen Ausbildung.

Dr. Thomas U. Mayer möchte ich für seine fast unerschöpfliche Geduld und die moralische Unterstützung während der Zeit meiner Doktorarbeit danken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den vielen Mitarbeitern und Studenten der Tufts University School of Veterinary Medicine die mich sehr freundlich aufgenommen haben und mir oft tatkräftig unter die Arme griffen.

\*\*\*\*\*

### Acknowledgement

I am greatly indebted to Dr. Andrew M. Hoffman for his never ending encouragement, for teaching me the passion to physiology, invaluable support, and wonderful friendship throughout the entire time of my thesis.

It was a great honor for me to contribute with this project to his research.

I am also in great debt to Dr. M.R. Paradis for inviting me to an interview at Tufts University School of Veterinary Medicine and supporting me with the Dorothy Havemeyer Foundation fellowship. She was a wonderful clinical teacher during my time in the hospital.

I also would like to thank Dr. M.R. Mazan for her guidance in equine medicine and all the different techniques of lung function testing.

Furthermore I would like to express my special thanks to Dr. D. Bedenice and Dr. R. Vin for the wonderful friendship and all the support they offered me. I hope this friendship will last for ever.