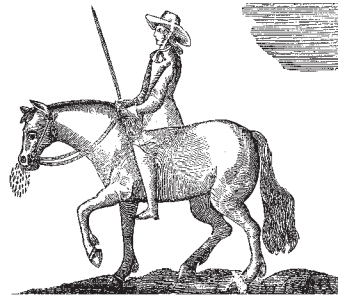


Aus der Medizinischen und  
Gerichtlichen Veterinärklinik

**Professur für Innere Medizin der Pferde**  
der Justus-Liebig-Universität Gießen



**Der klinische Nutzen  
zytologischer Untersuchungen  
von bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit  
bei der Differenzierung chronischer Bronchitiden  
des Pferdes**

**Habilitationsschrift**

dem Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
vorgelegt von

**Dr. med. vet. Kerstin Fey, geb. Leier**  
aus Hannover

Gießen 2004



## **Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek**

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

1. Auflage 2005

© 2005 by Verlag: **Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH**, Gießen  
Printed in Germany

ISBN 3-938026-08-1

Verlag: DVG Service GmbH  
Frankfurter Straße 89  
35392 Gießen  
0641/24466  
[geschaeftsstelle@dvg.net](mailto:geschaeftsstelle@dvg.net)  
[www.dvg.net](http://www.dvg.net)

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

**Der klinische Nutzen  
zytologischer Untersuchungen von  
bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit  
bei der Differenzierung chronischer  
Bronchitiden des Pferdes**

Habilitationsschrift im Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von  
**Dr. Kerstin Fey, geb. Leier**

Gießen 2004

Die Wissenschaft fängt eigentlich erst an,  
da interessant zu werden, wo sie aufhört.

(Justus Liebig)

## **Abkürzungsverzeichnis**

\*: Abkürzung der internationalen Nomenklatur entsprechend (zitiert nach Matthys et Sorichter 2002)

|                               |                                                            |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Abb.                          | Abbildung                                                  |
| abs.                          | absolut                                                    |
| AT                            | Alleinige Arzneimitteltherapie                             |
| BAL                           | Bronchoalveoläre Lavage                                    |
| BALF                          | Bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit                         |
| BE                            | Basenüberschuss („Base Excess“)                            |
| BGA                           | Blutgasanalyse (hier ausschließlich arteriell)             |
| bzw.                          | beziehungsweise                                            |
| ca.                           | cirka                                                      |
| CB                            | Chronische Bronchitis                                      |
| cmH <sub>2</sub> O            | Zentimeter Wassersäule (Maß für Druck)                     |
| C <sub>Ldyn</sub>             | Dynamische Lungen-Compliance                               |
| COB                           | Chronisch Obstruktive Bronchitis                           |
| COPD                          | Chronic Obstructive Pulmonary Disease                      |
| $\Delta p_{Plmax}$            | Maximale Interpleuraldruckdifferenz                        |
| Eos                           | Eosinophile Granulozyten                                   |
| Epi                           | Epithelzellen                                              |
| f <sub>B</sub>                | * Atemfrequenz in der Ruhe: “frequency of Breathing”       |
| f.                            | folgende (eine Seite)                                      |
| ff.                           | folgende (mehrere Seiten)                                  |
| FEV <sub>1</sub>              | * Einsekundenkapazität (“Forced Expiratory Volume at 1 s“) |
| G                             | Gauge                                                      |
| ggr.                          | geringgradig                                               |
| GINA                          | Global Initiative for Asthma                               |
| GOLD                          | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease     |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | Bikarbonat                                                 |
| Hg                            | Quecksilber                                                |
| hgr.                          | hochgradig                                                 |
| HS                            | Hämosiderophagen                                           |
| HT                            | zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie                   |
| IAD                           | Inflammatory Airway Disease                                |
| IL                            | Interleukin                                                |
| JLU                           | Justus-Liebig-Universität                                  |
| KGW                           | Körpergewicht                                              |
| kg                            | Kilogramm                                                  |
| l                             | Liter                                                      |
| MK                            | Makrophagen                                                |
| Max.                          | Maximum                                                    |

## Abkürzungsverzeichnis

|                |                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| mgr.           | mittelgradig                                                      |
| min.           | Minute                                                            |
| Min.           | Minimum                                                           |
| mmHg           | Millimeter Quecksilbersäule (Maß für Druck)                       |
| mRNA           | messenger Ribonukleinsäure                                        |
| MW             | arithmetischer Mittelwert                                         |
| MVK            | Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik                     |
| MZ             | Mastzellen                                                        |
| n              | Anzahl                                                            |
| n.s.           | nicht signifikant                                                 |
| $p_{(A-a)}O_2$ | * Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz              |
| $p_aCO_2$      | * arterieller Kohlendioxidpartialdruck                            |
| $p_aO_2$       | * arterieller Sauerstoffpartialdruck                              |
| $p_B$          | Barometerdruck                                                    |
| PMN            | Polymorphnukleäre (neutrophile) Granulozyten                      |
| r              | Korrelationskoeffizient nach Pearson                              |
| $r_s$          | Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman                        |
| RAO            | Recurrent Airway Obstruction                                      |
| rel.           | relativ                                                           |
| resp.          | respektive                                                        |
| Rf             | Rauhfutter                                                        |
| $R_{visc}$     | * Visköser Lungenwiderstand mit Ösophagusdruckmessonde ermittelt) |
| s              | Sekunde                                                           |
| S.             | Seite                                                             |
| s.             | siehe                                                             |
| s.a.           | siehe auch                                                        |
| s.u.           | siehe unten                                                       |
| SD             | Standardabweichung („Standard Deviation“)                         |
| SEM            | Standardfehler des Mittelwertes („Standard Error of the Mean“)    |
| sog.           | sogenannt                                                         |
| Tab.           | Tabelle                                                           |
| TH-1           | Lymphozyt vom Typ Helfer-1                                        |
| TH-2           | Lymphozyt vom Typ Helfer-2                                        |
| TNF            | Tumornekrosefaktor                                                |
| $\dot{V}$      | Atemstromstärke                                                   |
| $V_T$          | * Atemzugvolumen („Tidal Volume“)                                 |

# **Inhaltsverzeichnis**

|                                                                                                                                              |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Abkürzungsverzeichnis                                                                                                                        | I - II     |
| Inhaltsverzeichnis                                                                                                                           | III – VIII |
| <br>                                                                                                                                         |            |
| <b>1 EINLEITUNG</b>                                                                                                                          | <b>1</b>   |
| <br>                                                                                                                                         |            |
| <b>2 LITERATURÜBERSICHT</b>                                                                                                                  | <b>3</b>   |
| <b>2.1 Ausgewählte chronische respiratorische Erkrankungen in der Humanmedizin</b>                                                           | <b>3</b>   |
| 2.1.1 Definition der Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in der Humanmedizin                                                        | 4          |
| 2.1.2 Definition des Asthma bronchiale in der Humanmedizin                                                                                   | 10         |
| <b>2.2 Entwicklung der Differenzialdiagnostik chronisch (obstruktiver) Erkrankungen der kleinen Atemwege bzw. Lunge in der Pferdemedizin</b> | <b>14</b>  |
| <b>2.3 Aktuelle Terminologie in der Pferdeheilkunde: RAO statt COPD</b>                                                                      | <b>24</b>  |
| <br>                                                                                                                                         |            |
| <b>3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN</b>                                                                                                               |            |
| <b>3.1 MATERIAL UND METHODEN</b>                                                                                                             | <b>29</b>  |
| <b>3.1.1 Patienten</b>                                                                                                                       | <b>29</b>  |
| 3.1.1.1 Anamnese                                                                                                                             | 29         |
| 3.1.1.2 Klinische Untersuchungen                                                                                                             | 30         |
| 3.1.1.3 Weiterführende Untersuchungen                                                                                                        | 32         |
| 3.1.1.3.1 Endoskopie des Respirationstraktes                                                                                                 | 32         |
| 3.1.1.3.2 Arterielle Blutgasanalyse                                                                                                          | 33         |
| 3.1.1.3.3 Venöse Blutuntersuchungen                                                                                                          | 34         |
| 3.1.1.3.4 Ösophagusdruckmessung und Spirometrie                                                                                              | 35         |
| 3.1.1.3.5 Durchführung der bronchoalveolären Lavage (BAL)                                                                                    | 39         |
| 3.1.1.4 Stationäre Therapieformen                                                                                                            | 41         |
| 3.1.1.4.1 Arzneimitteltherapie (AT)                                                                                                          | 41         |
| 3.1.1.4.2 Zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie (HT)                                                                                      | 42         |
| <b>3.1.2 Untersuchungen der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF)</b>                                                                   | <b>43</b>  |
| 3.1.2.1 Makroskopische Beurteilung                                                                                                           | 43         |



|              |                                                                                    |           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1.2.2      | Bestimmung der Rückgewinnrate                                                      | 43        |
| 3.1.2.3      | Bestimmung der absoluten Gesamtzellzahl                                            | 43        |
| 3.1.2.4      | Bestimmung der relativen Zellanteile                                               | 45        |
| 3.1.2.4.1    | Präparaterstellung                                                                 | 45        |
| 3.1.2.4.2    | Färbungen                                                                          | 46        |
| 3.1.2.4.2.1  | <i>May-Grünwald-Giemsa</i>                                                         | 47        |
| 3.1.2.4.2.2  | <i>Eisen-Blau</i>                                                                  | 47        |
| 3.1.2.4.2.3  | <i>Toluidin-Blau</i>                                                               | 47        |
| 3.1.2.4.3    | Zelldifferenzierung                                                                | 48        |
| 3.1.2.4.3.1  | <i>May-Grünwald-Giemsa Präparate (sog. Differenzialzellbilder)</i>                 | 48        |
| 3.1.2.4.3.2  | <i>Eisen-Blau gefärbte Präparate</i>                                               | 49        |
| 3.1.2.4.3.3  | <i>Toluidin-Blau gefärbte Präparate</i>                                            | 49        |
| 3.1.2.5      | Methodische Überprüfung zytologischer BALF-Untersuchungen                          | 50        |
| 3.1.2.5.1    | Wiederholte absolute Zellzahlbestimmung                                            | 50        |
| 3.1.2.5.2    | Wiederholte Differenzierung des gleichen Präparates<br>(intraindividuelle Varianz) | 50        |
| 3.1.2.5.3    | Differenzierung mehrerer Präparate der gleichen Probe<br>(Präparate-Varianz)       | 51        |
| 3.1.2.5.4    | Filterpapiereinsatz und Differenzialzellbilder                                     | 51        |
| <b>3.1.3</b> | <b>Statistische Auswertung und Anmerkungen zur Ergebnisdarstellung</b>             | <b>52</b> |

## **3.2 ERGEBNISSE**

|              |                                                                                              |           |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.2.1</b> | <b>Evaluation ausgewählter Methoden zur BALF-Zytologie</b>                                   | <b>54</b> |
| 3.2.1.1      | Methodisches zur absoluten Zellzählung in der BALF                                           | 54        |
| 3.2.1.2      | Methodisches zur Differenzialzellbestimmung in der BALF                                      | 54        |
| 3.2.1.2.1    | Intraindividuelle Varianz                                                                    | 55        |
| 3.2.1.2.2    | Varianz zwischen Präparaten                                                                  | 56        |
| 3.2.1.2.3    | Differenzialzellbild-Veränderung bei Einsatz von Filterpapier                                | 57        |
| <b>3.2.2</b> | <b>Einteilung des Pferdmaterials in Gruppen und Erfahrungen bei der Durchführung der BAL</b> | <b>59</b> |
| <b>3.2.3</b> | <b>Patienten mit der klinischen Diagnose der chronischen Bronchitis</b>                      | <b>62</b> |
| 3.2.3.1      | Anamnestiche Bemerkungen                                                                     | 66        |
| 3.2.3.1.1    | Anfallsartige Atemnot                                                                        | 66        |
| 3.2.3.1.2    | Jahreszeit der Vorstellung in der MVK                                                        | 67        |

|             |                                                                                                                                   |     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.3.1.3   | Jahreszeitlich unterschiedliche Symptomstärke                                                                                     | 70  |
| 3.2.3.1.4   | Erkrankungsdauer                                                                                                                  | 73  |
| 3.2.3.1.5   | Zusammenfassung der anamnestischen Auswertungen                                                                                   | 76  |
| 3.2.3.2     | Grunddaten der CB Patienten und Ergebnisse klinischer, endoskopischer und lungenfunktionsanalytischer Untersuchungen              | 78  |
| 3.2.3.2.1   | Altersverteilung                                                                                                                  | 78  |
| 3.2.3.2.2   | Körpergewicht                                                                                                                     | 82  |
| 3.2.3.2.3   | Ruhe-Atemfrequenz                                                                                                                 | 83  |
| 3.2.3.2.4   | Gesamtscore                                                                                                                       | 87  |
| 3.2.3.2.5   | Klinik- und Endoskopiescores                                                                                                      | 89  |
| 3.2.3.2.6   | Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse                                                                                         | 94  |
| 3.2.3.2.7   | Sonstige Lungenfunktionsanalysen                                                                                                  | 100 |
| 3.2.3.2.8   | Zusammenfassung der Grunddaten sowie der Ergebnisse der klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen | 104 |
| 3.2.3.3     | Qualitative Gruppenbildungen innerhalb der CB Patienten                                                                           | 107 |
| 3.2.3.3.1   | Einfluss der Rasse                                                                                                                | 107 |
| 3.2.3.3.2   | Unterschiede zwischen den Geschlechtern                                                                                           | 111 |
| 3.2.3.3.3   | Management der CB Patienten                                                                                                       | 112 |
| 3.2.3.3.3.1 | <i>Haltungsformen der CB Patienten</i>                                                                                            | 112 |
| 3.2.3.3.3.2 | <i>Einstreu bei den CB Patienten</i>                                                                                              | 114 |
| 3.2.3.3.3.3 | <i>Rauhfuttergabe an die CB Patienten</i>                                                                                         | 115 |
| 3.2.3.3.3.4 | <i>Staubbelastung durch Heu und Stroh</i>                                                                                         | 116 |
| 3.2.3.3.3.5 | <i>Nutzung der CB Patienten</i>                                                                                                   | 118 |
| 3.2.3.3.3.6 | <i>Vorbehandlungsarten</i>                                                                                                        | 120 |
| 3.2.3.3.4   | Zusammenfassung der Ergebnisse nach qualitativer Gruppenbildung innerhalb der CB Patienten                                        | 123 |
| 3.2.3.4     | BALF-Zytologie der CB Patienten                                                                                                   | 126 |
| 3.2.3.4.1   | Absolute Zellzahl                                                                                                                 | 131 |
| 3.2.3.4.2   | Neutrophile Granulozyten                                                                                                          | 134 |
| 3.2.3.4.3   | Makrophagen                                                                                                                       | 135 |
| 3.2.3.4.3.1 | <i>Schaumige Makrophagen</i>                                                                                                      | 137 |
| 3.2.3.4.3.2 | <i>Mehrkernige Makrophagen</i>                                                                                                    | 138 |
| 3.2.3.4.3.3 | <i>Hämosiderophagen</i>                                                                                                           | 139 |
| 3.2.3.4.4   | Lymphozyten                                                                                                                       | 141 |

|              |                                                                                                                              |            |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.2.3.4.5    | Mastzellen                                                                                                                   | 143        |
| 3.2.3.4.6    | Eosinophile Granulozyten                                                                                                     | 145        |
| 3.2.3.4.7    | Sonstige BALF Parameter                                                                                                      | 147        |
| 3.2.3.4.7.1  | <i>Rückgewinnrate</i>                                                                                                        | 147        |
| 3.2.3.4.7.2  | <i>Angaben zu sonstigen zellulären Gebilden in der BALF</i>                                                                  | 148        |
| 3.2.3.5      | Einteilung der 132 CB Patienten anhand ihrer BALF Differenzialzellbilder                                                     | 150        |
| 3.2.3.5.1    | PMN-Gruppe                                                                                                                   | 154        |
| 3.2.3.5.2    | MZ-Gruppe                                                                                                                    | 157        |
| 3.2.3.5.3    | Eo-Gruppe                                                                                                                    | 157        |
| 3.2.3.6      | Zusammenfassung der BALF Ergebnisse bei den CB Patienten                                                                     | 158        |
| <b>3.2.4</b> | <b>Kontrollpferde und ihr Vergleich mit den CB Patienten</b>                                                                 | <b>162</b> |
| 3.2.4.1      | Vergleich der Kontrollpferde mit den nach Schweregrad ihrer chronischen Bronchitis eingeteilten CB Patienten                 | 164        |
| <b>3.2.5</b> | <b>Ergebnisse zur stationären Therapie der chronischen Bronchitis</b>                                                        | <b>169</b> |
| 3.2.5.1      | Allgemeine Daten zu den Patienten unter alleiniger Arzneimitteltherapie (AT)                                                 | 169        |
| 3.2.5.1.1    | Ergebnisse klinischer und weiterführender Untersuchungen (außer BAL) vor und nach Arzneimitteltherapie                       | 170        |
| 3.2.5.1.2    | Ergebnisse der BAL-Untersuchungen vor und nach Arzneimitteltherapie                                                          | 172        |
| 3.2.5.1.3    | Analyse der Erstuntersuchungsbefunde hinsichtlich des Ansprechens auf die Arzneimitteltherapie                               | 178        |
| 3.2.5.2      | Allgemeine Daten zu Patienten unter zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (HT)                                          | 180        |
| 3.2.5.2.1    | Ergebnisse klinischer und weiterführender Untersuchungen (außer BAL) vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie | 180        |
| 3.2.5.2.2    | Ergebnisse der BALF-Untersuchungen vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie                                   | 183        |
| 3.2.5.2.3    | Analyse der Erstuntersuchungsbefunde hinsichtlich des Ansprechens auf die zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie           | 190        |

## **4 DISKUSSION**

|                                                                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4.1 DISKUSSION DER METHODEN</b>                                                                                                  | <b>192</b> |
| <b>4.1.1 Durchführung der BAL</b>                                                                                                   | <b>192</b> |
| <b>4.1.2 Diskussion der Methoden zur BALF Aufbereitung und Auswertung</b>                                                           | <b>195</b> |
| 4.1.2.1 Diskussion der Methodik zur absoluten Zellzahlbestimmung                                                                    | 197        |
| 4.1.2.2 Diskussion zur Methodik der Präparat-Erstellung                                                                             | 198        |
| 4.1.2.3 Diskussion der Präzision der BALF Zelldifferenzierung                                                                       | 199        |
| <b>4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b>                                                                                                | <b>201</b> |
| <b>4.2.1 Überlegungen zur Nomenklatur</b>                                                                                           | <b>203</b> |
| <b>4.2.2 Diskussion der Untersuchungsbefunde bei den eigenen CB Patienten</b>                                                       | <b>210</b> |
| 4.2.2.1 Diskussion der anamnestischen Auswertungen                                                                                  | 211        |
| 4.2.2.1.1 Gründe für die Vorstellung der Patienten in der Klinik                                                                    | 211        |
| 4.2.2.1.2 Jahreszeitabhängige Phänomene                                                                                             | 214        |
| 4.2.2.1.3 Vorberichtliche Dauer der Erkrankung                                                                                      | 217        |
| 4.2.2.1.4 Möglicher Einfluss von Vorbehandlungen                                                                                    | 219        |
| 4.2.2.2 Diskussion grundlegender Daten und Eigenschaften der CB Patienten                                                           | 222        |
| 4.2.2.2.1 Alter                                                                                                                     | 222        |
| 4.2.2.2.2 Körpergewicht                                                                                                             | 225        |
| 4.2.2.2.3 Rassezugehörigkeit                                                                                                        | 225        |
| 4.2.2.2.4 Geschlechterverteilung                                                                                                    | 227        |
| 4.2.2.2.5 Nutzungsart                                                                                                               | 227        |
| 4.2.2.3 Diskussion der Managementbedingungen der CB Patienten                                                                       | 228        |
| 4.2.2.4 Diskussion der Ergebnisse klinischer, endoskopischer und<br>lungenfunktionsanalytischer Untersuchungen bei den CB Patienten | 234        |
| 4.2.2.4.1 Atemfrequenz in der Ruhe                                                                                                  | 234        |
| 4.2.2.4.2 Scorepunktsysteme                                                                                                         | 235        |
| 4.2.2.4.3 Arterielle Blutgasanalyse                                                                                                 | 241        |
| 4.2.2.4.4 Maximale Interpleuraldruckdifferenz und Atemwegswiderstand                                                                | 248        |
| <b>4.2.3 Diskussion der BALF Auswertungen</b>                                                                                       | <b>254</b> |
| 4.2.3.1 Problematik der Referenzbereicherstellung für zytologische BALF-<br>Parameter beim Pferd                                    | 255        |
| 4.2.3.2 Zytologische BALF Parameter bei den eigenen CB Patienten                                                                    | 261        |

|              |                                                                                                                                           |                  |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 4.2.3.2.1    | Bestimmung der absoluten Zellzahl                                                                                                         | 262              |
| 4.2.3.2.2    | Neutrophile Granulozyten (PMN)                                                                                                            | 264              |
| 4.2.3.2.3    | Mastzellen                                                                                                                                | 271              |
| 4.2.3.2.4    | Eosinophile Granulozyten                                                                                                                  | 275              |
| 4.2.3.2.5    | Globuläre Körperchen                                                                                                                      | 277              |
| 4.2.3.2.6    | Makrophagen (einschließlich Untergruppen)                                                                                                 | 278              |
| 4.2.3.2.7    | Lymphozyten                                                                                                                               | 283              |
| 4.2.3.2.8    | Epithelzellen und nicht differenzierbare zelluläre Bestandteile der BALF                                                                  | 284              |
| <b>4.2.4</b> | <b>Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf die diagnostische Differenzierung chronischer Bronchitiden des Pferdes</b> | 286              |
| 4.2.4.1      | RAO (Exazerbation)                                                                                                                        | 286              |
| 4.2.4.2      | Inflammatorische Atemwegserkrankung (IAD)                                                                                                 | 292              |
| 4.2.4.3      | Chronisch obstruktive Bronchitis/Bronchiolitis                                                                                            | 294              |
| 4.2.4.3.1    | Eosinophile Pneumopathien                                                                                                                 | 297              |
| 4.2.4.3.2    | Sommerweide-assoziierte obstruktive Lungenerkrankung                                                                                      | 298              |
| <b>4.2.5</b> | <b>Diskussion der Therapieauswirkungen</b>                                                                                                | 301              |
| 4.2.5.1      | Diskussion der Ergebnisse bei 50 therapierten CB Patienten                                                                                | 304              |
| 4.2.5.2      | Diskussion der Befunde bei Pferden mit geringerem Therapieerfolg                                                                          | 312              |
| <b>5</b>     | <b>SCHLUSSFOLGERUNGEN</b>                                                                                                                 | 314              |
| <b>6</b>     | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>                                                                                                                    | 317              |
| <b>7</b>     | <b>SUMMARY</b>                                                                                                                            | 319              |
| <b>8</b>     | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>                                                                                                               | 321              |
| <b>9</b>     | <b>ANHANG</b>                                                                                                                             |                  |
| <b>9.1</b>   | <b>TABELLENVERZEICHNIS</b>                                                                                                                | Anhang S. - 1 -  |
| <b>9.2</b>   | <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>                                                                                                              | Anhang S. - 5 -  |
| <b>9.3</b>   | <b>WÖRTLICHES ZITAT</b>                                                                                                                   | Anhang S. - 7 -  |
| <b>9.4</b>   | <b>DATENVERZEICHNIS</b>                                                                                                                   | Anhang S. - 8 -  |
| <b>9.4.1</b> | <b>Tabellen zu Patientendaten</b>                                                                                                         | Anhang S. - 8 -  |
| 9.4.1.1      | Patientendaten zu alleiniger Arzneimitteltherapie                                                                                         | Anhang S. - 8 -  |
| 9.4.1.2      | Patientendaten zu zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie                                                                              | Anhang S. - 18 - |
| 9.4.1.3      | Tabelle der Rangkorrelationskoeffizienten                                                                                                 | Anhang S. - 32 - |
| <b>10</b>    | <b>TAFELN</b>                                                                                                                             | Anhang S. - 36 - |

## **1 EINLEITUNG**

Chronische Lungenerkrankungen führen bei einem erheblichen Teil unserer Pferde zu Husten und Leistungseinschränkung. Diese kann bis zur Unbrauchbarkeit fortschreiten und ist spätestens dann mit erheblichem Leiden durch Atemnot verbunden. Betroffen sind überwiegend Tiere, die aus klimatischen oder praktischen Gründen zumindest für einen Teil des Jahres im Stall gehalten und mit Heu gefüttert werden.

Wenngleich die Diagnostik dieser Erkrankungen beim Pferd mit der Entwicklung der fiberskopischen flexiblen Endoskope in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts erheblich erleichtert wurde, sind die Pathomechanismen, die zu Chronizität und zunehmender Verminderung des Gasaustausches führen, erst in den letzten Jahren etwas deutlicher geworden. Zu ätiologischen, pathogenetischen und therapeutischen Studien werden in Forschungszentren (vorwiegend in den USA, Großbritannien und Belgien) bevorzugt Pferde herangezogen, bei denen das Einatmen von Heu- und/oder Strohstaub akute, hochgradige Atemwegsobstruktionen, sogenannte Exazerbationen, provoziert. Bei Vermeidung der inhalativen Noxen wird die klinische Symptomatik als vollständig reversibel beschrieben. Die Erkrankung wird als Recurrent Airway Obstruction (RAO) bezeichnet. Ihr gilt ein besonderes Interesse, da sie sich als Modell für das humane bronchiale Asthma eignet. In der Pferdemedizin selbst dient die RAO als Modell für klinische Patienten mit chronischer Atemwegsproblematik, die bislang die Diagnose Chronisch Obstruktive Bronchitis (COB) bzw. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) erhielten.

Auf einem Arbeitstreffen international anerkannter Pferdepneumologen wurde bereits im Jahr 2000 gefordert, den Terminus der equinen COPD zugunsten von RAO aufzugeben. Dahinter stand die Absicht, den Begriff der COPD der Humanmedizin vorzubehalten, zumal als wesentlich bewertete Unterschiede zwischen den Krankheitsbildern der verschiedenen Spezies bestehen: so widerspricht der Verlauf der RAO mit Phasen klinischer Symptomfreiheit definitionsgemäß dem Krankheitsbild der humanen COPD, die durch eine progressive und großteils irreversible Verschlechterung der Lungenfunktionswerte gekennzeichnet ist. Zudem sind an der RAO Exazerbation T-Lymphozyten beteiligt, die ein dem Helferzelltyp 2 entsprechendes mRNA-Muster aufweisen. Dies lässt auf ein dem humanen Asthma ähnliches Geschehen schließen. Neuere Studien relativieren diese Ergebnisse inzwischen allerdings.

Bislang wurde nach Kenntnis der Autorin nicht die Frage gestellt, ob die RAO dem in praxi auftretendem Krankheitsbild, das bislang als equine COB bzw. COPD bezeichnet wurde, tatsächlich gleichgesetzt werden kann. Ein solcher Nachweis ist zu fordern, damit die unter experimentellen Bedingungen an RAO Pferden gewonnenen Erkenntnisse begründet auf klinische Pferdepatienten übertragen werden können.

Nun werden Versuche, bei klinischen Patienten diagnostische Sicherheit durch den Nachweis entweder a) einer Exazerbation nach Inhalation von schimmelpilzhaltigen Staub oder b) einer klinischen Verbesserung nach wochenlanger Koppelhaltung zu erhalten, aus ethischen und praktischen Gründen zum Scheitern verurteilt sein. Sowohl die RAO, aber auch die nicht mit einer Atemwegsobstruktion einhergehende inflammatorische Atemwegserkrankung (IAD) des Pferdes sind wesentlich über zytologische Befunde der bronchoalveolären Lavage definiert. Mittels dieser Methode, die zur Klärung experimenteller Fragestellungen beim Pferd häufig genutzt wird, kann schonend und wiederholbar Material aus den kleinen Atemwegen und Alveolarbereich gewonnen werden. Die zytologische Auswertung der zurückgewonnenen bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) bietet einen unmittelbaren Einblick in das sich dort abspielende, entzündliche Geschehen. Ätiologisch und pathogenetisch unterschiedliche Erkrankungen, die bislang unter der funktionellen Diagnose der equinen COPD zusammengefaßt wurden, sollten sich anhand unterschiedlicher Entzündungsmuster in der BALF differenzieren lassen. Auch eine therapeutische Beeinflussung der Zellzusammensetzung müsste an der BALF Zytologie ablesbar sein. Prüfungen auf Zusammenhänge zwischen klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungsergebnisse einerseits und zytologischen BALF Befunden andererseits von wenig vorselektierten Pferdepatienten mit chronischen Erkrankungen im Bereich der tiefen Atemwege, liegen nach Kenntnis der Autorin bislang nicht vor. Die Ziele der vorliegenden Arbeit bestanden in der Beantwortung der folgenden drei Fragen:

1. Entspricht das Krankheitsbild der RAO jenem, dass Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen an einer hessischen Universitätsklinik aufweisen?
2. Erweitert die BALF Zytologie die differenzialdiagnostische Abklärung chronischer Atemwegs- bzw. Lungenerkrankungen des Pferdes?
3. Ergeben sich durch therapeutische Maßnahmen, die zur Verbesserung der klinischen Symptomatik führen, auch Veränderungen im Differenzialzellbild der BALF?

## **2 LITERATURÜBERSICHT**

Im Juni 2000 fand an der Michigan State University ein internationales Arbeitstreffen führender Pferde-Pneumologen statt. Ein Ergebnis des workshops war der - nicht ganz einhellig getroffene (Sasse, persönliche Mitteilung) – Beschluss, dass der Begriff der „Chronic Obstructive Pulmonary Disease“ (COPD) des Pferdes verworfen wird und in „Recurrent Airway Obstruction“ (RAO) umbenannt werden soll (Robinson 2001).

Begründet wird die Änderung der Nomenklatur mit den anhand aktueller Forschungsergebnisse deutlicher werdenden Unterschieden der equinen Erkrankung zum Krankheitsbild der COPD des Menschen. Da auch wesentliche Unterschiede zum humanen Asthma bestehen, wird mit dem Begriff der RAO versucht, eine speziesspezifische, angemessene Bezeichnung für die Erkrankung beim Pferd zu finden. Die medizinisch-wissenschaftlichen Argumente, die hinter der angestrebten Änderung stehen, werden in den Kapiteln 2.2 (S. 13 ff.) und 2.3 (S. 24 ff.) detaillierter vorgestellt.

Zum besseren Verständnis der terminologischen Diskussion in der Pferdemedizin finden sich in den zunächst folgenden Textabschnitten Zusammenfassungen der aktuellen, von international anerkannten Expertengruppen beschlossene, humanmedizinische Definitionen von COPD und Asthma. Beide Erkrankungsbezeichnungen finden sich auch in der equinen Literatur.

### **2.1 Chronische respiratorische Erkrankungen in der Humanmedizin**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte im Jahr 2002 eine Strategie zur Prävention und Kontrolle chronischer Erkrankungen des Respirationstraktes (World Health Organization 2002). Eine solche Strategie wurde für dringend notwendig erachtet, da akute Infekte der tiefen Atemwege und Lunge, Tuberkulose, Lungenkarzinome und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zur Zeit zu den 10 weltweit führenden Todesursachen gehören. Zwar ist einerseits eine Abnahme der übertragbaren respiratorischen Erkrankungen absehbar, andererseits lassen Daten aus vielen Ländern der Welt eine deutliche Steigerung der Erkrankungsrate an COPD vorhersehen. Schon heute führt die COPD in weit höherem Maß zu permanenter körperlicher Behinderung und vorzeitigen Todesfällen als das in den letzten Jahrzehnten besonders intensiv erforschte bronchiale Asthma (World Health Organization 2002). Es wird postuliert, dass die COPD im Jahre 2020 weltweit die dritthäufigste Todesursache der Menschen sein wird (Murray et Lopez 1997). Dabei wäre gerade diese



Erkrankung bzw. ihr Fortschreiten in sehr vielen Fällen zu vermeiden (Pforte 2002). Hier steht eine effektive Raucher-Entwöhnung an erster Stelle – stellt doch der Zigarettenkonsum die Hauptursache der COPD beim Menschen dar (Gillissen et Richter 2002; Buist 2003).

### **2.1.1 Definition der COPD in der Humanmedizin**

1997 haben die WHO und das amerikanische National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI, Mitglied der National Institutes of Health der USA) eine globale Initiative gegen chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, s.a. <http://www.goldcopd.com>) initiiert. Eine internationale Expertengruppe fand sich zusammen, um einerseits Regierungen und Gesundheitsbehörden weltweit auf die absehbar weiter steigende, tragische Bedeutung chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen hinzuweisen. Andererseits sollen Diagnostik, Behandlung und Prävention der COPD optimiert werden, und zwar in erster Linie durch die Auswertung bereits vorliegender Daten nach Kriterien der Evidenz-basierten Medizin (Pauwels 2000; GOLD 2003; Fabbri et al. 2003). Als Grundlage für ein weltweit gleiches Verständnis der Diagnose Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), um die es der Initiative ausschließlich geht, sind die 20 Experten des Vorstandes der GOLD-Initiative übereingekommen, die folgende Definition zu verwenden:

„COPD is a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually both progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases.“ (GOLD 2003).

*„Die COPD ist ein Erkrankungszustand, der durch eine nicht vollständig reversible Atemflusslimitierung gekennzeichnet ist. Die Einschränkung des Atemflusses verläuft in der Regel progressiv und ist mit einer abnormen entzündlichen Antwort der Lungen auf schädliche Partikel oder Gase verbunden.“ (Übersetzung der Autorin).*

In dieser COPD Definition wird somit der Begriff der Atemflusslimitierung - und nicht jener der Atemwegsobstruktion - benutzt. Für den exakten Nachweis der geforderten, im Gegensatz zum Asthma nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion, wären relativ aufwändige Untersuchungen in einem Lungenlabor mit der Durchführung von Atemmanövern und Inhalation von Bronchodilatoren notwendig. Wünschenswert für die exakte Diagnostik sind

zudem u.a. Blutgasanalysewerte, bodyplethysmografische Messergebnisse und computertomografische Darstellungen der Lunge (Richter et Gillissen 2002; Gillissen et Seeger 2002a), wobei letztere besonders hilfreich in der Emphyse beurteilung sind.

Die in der GOLD-Definition der COPD aber lediglich geforderte Atemflusslimitierung erklärt sich aus der praktischen (Un-)Durchführbarkeit von Lungenfunktionsmessungen besonders in Staaten, in denen Pneumologen, komplexe Lungenfunktionsanalysen und die technisch aufwändigen bildgebenden Verfahren Seltenheitswert haben. Für die Messung des eingeschränkten Atemflusses genügt dagegen ein preisgünstiges, handliches Spirometer. Wird der Patient angehalten, so schnell und kräftig er in der Lage ist, durch das Gerät auszuatmen, so lässt sich damit das Luftvolumen bestimmen, das in einer Sekunde das Gerät passiert (sogenanntes Forced Expiratory Volume einer Sekunde, abgekürzt  $FEV_1$ ). Dieser Parameter besitzt folgende Vorteile:

- a.) er ist schnell und kostengünstig zu messen,
- b.) besitzt eine gute Patientencompliance,
- c.) ist daher auch für Verlaufskontrollen gut geeignet und
- d.) es bestehen umfangreiche Sollwert-Tabellen von gesunden Probanden.

So kennt man u.a. die Alters- und Geschlechts-Abhängigkeiten des  $FEV_1$  recht genau. Es sind Vorhersagewerte definiert, die z.B. ein weiblicher, nichtrauchender Mensch mit einem bestimmten Körpergewicht und Alter erreichen können soll (Wirtz 2002). Mittels Vergleich des durch den Patienten erreichten  $FEV_1$  mit entsprechenden Sollwerttabellen erhält man einen Wert für die Einschränkung des Atemflusses bei diesem Individuum, wobei das erreichte  $FEV_1$  üblicherweise als prozentualer Anteil des Sollwertes angegeben wird.

Unter Verwendung des gleichen Spirometers kann zudem das Volumen gemessen werden, welches nach einer maximalen Inspiration insgesamt vom Patienten wieder ausgeatmet werden kann (Forced Vital Capacity, abgekürzt FVC). Der Quotient von  $FEV_1$  zu FVC gilt als besonders sensibler Parameter, mit dem auch geringgradige Atemwegsobstruktionen objektiv zu erfassen sind (Wirtz 2002). Sowohl das  $FEV_1$  (in Prozent des individuellen Sollwerts) als auch der  $FEV_1/FVC$ -Quotient wurden bereits in verschiedenen nationalen Leitlinien zur Definition der COPD verwandt. Allerdings unterschieden sich die Werte, vor allem in den schwereren Krankheitsgraden, zwischen den Leitlinien beispielsweise der amerikanischen, europäischen und britischen Expertengremien zum Teil erheblich (ERS et al.

1995; BTS 1997; Fabbri et al. 1998). Eine internationale Vereinheitlichung der Werte entsprechend den Vorschlägen der GOLD ist absehbar, sowohl für die Schweregradeinteilung der COPD als auch für die davon abhängigen Therapieempfehlungen. In Deutschland wurden diese Vorgaben der GOLD bereits in die „Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“ eingearbeitet (Worth et al. 2002). Ein auf weniger als 70% des Vorhersagewertes reduzierter FEV<sub>1</sub>/FVC Quotient gilt danach auch bei einem FEV<sub>1</sub>, dass noch größer oder gleich 80% des Sollwertes beträgt, als Stadium I der COPD. Die sehr schwere COPD (Stadium IV) ist erreicht, wenn das FEV<sub>1</sub> weniger als 30% des Vorhersagewertes beträgt, Komplikationen (insbesondere Rechtsherzinsuffizienz) vorliegen oder eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität vorliegt. Jede Exazerbation im Stadium IV der COPD ist als lebensbedrohlich anzusehen (GOLD 2003).

Die mittels relativ einfacher spirometrischer Parameter zu erfassende Atemflusslimitierung ist also in die COPD-Definition der GOLD aufgenommen, damit weltweit die gleichen, objektiv quantifizierbaren Parameter für Diagnostik, Schweregradeinteilung und Verlaufskontrolle der Erkrankung verwendet werden können. Naturgemäß tritt die spirometrisch erfassbare Atemflusslimitierung nicht allein bei der COPD auf, sondern wird auch beim Asthma nachgewiesen oder kann auch durch ätiologisch völlig andere, restriktive, nervale oder muskuläre Erkrankungen bedingt sein (Wirtz 2002; Richter et Gillissen 2002).

Die Diagnose COPD wird folglich nicht allein anhand der weiterführenden Untersuchungsmethode Spirometrie gestellt, sondern stützt sich ganz wesentlich auf anamnestische Angaben (insbesondere Husten, Sputumproduktion, Kurzatmigkeit bei körperlicher Belastung, Raucher) und die zuvor erhobenen klinischen Befunde. Typischerweise wird eine COPD nach jahrelangem Zigarettenkonsum bei älteren Menschen (zwischen 50. und 70. Lebensjahr) diagnostiziert (Wirtz 2002; Richter et Gillissen 2002).

Bestehen die entsprechenden technischen und ökonomischen Möglichkeiten, sind zur differenzialdiagnostischen Abklärung auch andere weiterführende Untersuchungen indiziert, insbesondere Blutgasanalytik, Ganzkörperplethysmografie und computertomografische Darstellungen des Thorax. Letztere erweisen sich als besonders hilfreich bei der Abklärung des die COPD häufig begleitenden, in seltenen Fällen auch einmal isoliert vorkommenden Lungenemphysems.

Lungenfunktionsanalytische Testverfahren, insbesondere Bronchodilations- und Kortikosteroid-Reversibilitätstest bei höhergradiger Atemflusslimitierung, aber auch die Prüfung auf unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege bei geringfügiger Obstruktion mittels inhalativer Bronchoprovokation sind ebenfalls indiziert (Wirtz 2002; Gillissen et Seeger 2002a). Allerdings gelingt auch bei Ausschöpfung all dieser Untersuchungsmethoden in manchen Fällen keine sichere Abgrenzung zum Asthma (Wirtz 2002; Buist 2003). Das Bestehen auf zu rigiden Definitionen dieser beiden wichtigsten, und nicht selten auch miteinander vergesellschafteten, obstruktiven Atemwegserkrankungen wird sowieso als für den einzelnen Patienten nicht hilfreich angesehen und besitzt im Moment nach Ansicht der GOLD lediglich semantischen Wert: „Given the current state of medical and scientific knowledge, an attempt to determine an absolutely rigid definition of COPD or asthma is bound to end up in semantics“ (GOLD 2003).

Der Verlauf der COPD beim Menschen ist für den Patienten wie betreuenden Arzt insofern frustrierend, dass auch bei erfolgreicher Nikotinentwöhnung ein weiterer, im Vergleich zu lungengesunden Menschen gleichen Alters überproportionaler Verlust der Lungenfunktion unabwendbar ist (Fletcher et Peto 1977). Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, „...daß keine pharmakologische Substanz allein oder in Kombination mit einer anderen in der Lage ist, die Langzeitprognose der Erkrankung zu verbessern“ (Pforte et Hauber 2002). Diese Fakten dürfen aber nicht zu einem therapeutischen Nihilismus führen – die Symptome können sehr wohl gemildert, die Progression der Erkrankung (im Vergleich zu nicht behandelten COPD Patienten) verzögert und Exazerbationen (s.nächste Seite) vermieden bzw. ihre Frequenz gemindert werden (GOLD 2001). An erster Stelle der Therapie steht ganz zweifellos die Meidung der Risikofaktoren – das heisst in den meisten Fällen die erfolgreiche Raucherentwöhnung. Aber auch der je nach Krankheitsgrad abgestufte Einsatz von Bronchodilatoren und in schwereren Fällen Glukokortikoiden verbessert den aktuellen Zustand der einzelnen Patienten (Schäfer et al. 2000; Beeh et al. 2002; Gillissen et Seeger 2002b; GOLD 2003). Die in der heutigen Zeit bei chronischen Erkrankungen eingesetzten Pharmaka sollten, wenn schon keine Heilung erreicht werden kann, möglichst langfristig die Symptome und Lebensqualität des Patienten verbessern, insbesondere da kurzfristig effektive Medikamente meist verfügbar sind. So spielt bei der Beurteilung des Nutzens einer Pharmakotherapie während der stabilen COPD auch die Prävention von Exazerbationen bzw.

die Verminderung ihrer Frequenz inzwischen eine entscheidende Rolle (MacIntyre 2001; Casaburi et al. 2002).

Die COPD des Menschen ist häufig mit einer akut einsetzenden, weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert, die in schweren Fällen lebensbedrohliche Ausmaße annimmt und als Exazerbation bezeichnet wird. Leitsymptome einer Exazerbation bestehen in Ruhedyspnoe, vermehrter Sputumproduktion und einer zunehmenden Purulenz des Sputums (Pforte et Hauber 2002). Auslöser von Exazerbationen sind oftmals virale oder bakterielle Infektionen (insbesondere mit *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenza*) bzw. auch eine Verschlechterung der Atemluftqualität. Allerdings kann in rund einem Drittel der schweren Exazerbationen kein auslösender Faktor identifiziert werden (GOLD 2001).

Zum Abschluss dieses Kapitels zur aktuellen Definition der COPD in der Humanmedizin soll hervorgehoben werden, dass die GOLD-Definition dieser Erkrankung im Vergleich zu früheren, durch Pneumologen-Verbände meist westlicher Staaten veröffentlichter Leitlinien deutlich gestrafft erscheint. So arbeitet die COPD-Definition der American Thoracic Society (Fabbri et al. 1998) mit den Begriffen chronische Bronchitis, Lungenemphysem und Asthma, wobei diese Erkrankungen als Teil- und/oder Schnittmengen der COPD dargestellt werden. Die britische Pneumologen-Organisation fasst unter dem Begriff der COPD die klinischen Bezeichnungen Lungenemphysem, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, chronische Atemwegslimitation, chronische Atemwegsobstruktion, nicht-reversible obstruktive Atemwegserkrankung, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und – interessanterweise - einige Fälle des chronischen Asthma zusammen, sei es bei alleinigem oder kombiniertem Auftreten (BTS 1997). Auch die deutsche Atemwegsliga erklärt zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in ihrer aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD):

*„ ...Die COPD lässt sich als eine Krankheit definieren, die durch eine progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist.“ (Worth et al. 2002).*

Zwei eigentlich distinkte Krankheitsbilder werden somit immer wieder im Zusammenhang mit der COPD genannt: zum einen geht der chronisch-obstruktiven Problematik sehr häufig und oft Jahre, bevor eine Atemflusslimitierung auftritt, eine chronische Bronchitis voran. Diese Diagnose ist laut WHO zu stellen, wenn ein Mensch in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Jahren an den meisten Tagen von mindestens jeweils 3 Monaten Husten und vermehrte Sputumproduktion zeigt (GOLD 2001; Worth et al. 2002). Konsequenterweise finden sich allein die Symptome chronischer Husten und Sputumproduktion bei physiologischen spirometrischen Werten (d.h. FEV<sub>1</sub> und FVC innerhalb der jeweiligen Sollwertbereiche) als Stadium 0 (at risk) in der GOLD Schweregradeinteilung der COPD. Insbesondere auf diese Risikogruppe möchte die Initiative aufmerksam machen: es wird erhofft, dass durch intensivere Überwachung und Untersuchung von Patienten „at risk“ pathogenetische Erkenntnisse zur Entstehung der COPD gewonnen werden können. Zudem besteht Grund zur Annahme, dass eine frühzeitige therapeutische Intervention die Progression zur irreversiblen Atemflussobstruktion zumindest verzögert (GOLD 2003).

Zum anderen ist die COPD des Menschen häufig, wenngleich nicht zwingend, mit der Ausbildung eines Lungenemphysems assoziiert. Meist tritt die Zerstörung pulmonalen Gewebes erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf und trägt dann wesentlich zur nicht reversiblen Komponente der Atemflusslimitierung bei (Welte et al. 2002). Im Report der GOLD wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich beim Emphysem lediglich um eine von vielen möglichen strukturellen Veränderungen in der Lunge dieser Patienten handelt. In der COPD-Definition der Initiative wird es daher nicht besonders hervorgehoben (GOLD 2003).

### **2.1.2 Definition des Asthma bronchiale in der Humanmedizin**

1993 trafen sich auf Anregung der WHO und des US-amerikanischen National Heart, Lung and Blood Institute eine Gruppe internationaler Asthma-Experten, um über eine globale Strategie für das Management und die Prävention dieser Erkrankung nachzudenken. Die Teilnehmer gründeten die „Global Initiative for Asthma (GINA, s.a. <http://www.ginasthma.com>) und veröffentlichten 1995 einen ersten Bericht, der ihre Übereinkünfte und Empfehlungen zur weltweit koordinierten Bekämpfung dieser Erkrankung enthielt. 2002 erfolgte die Publikation einer überarbeiteten Fassung dieses Reports, in die u.a. die zwischen 1995 und 2001 veröffentlichten und nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin bewerteten Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie des Asthma bronchiale eingearbeitet wurden (GINA 2002). Das Expertengremium verständigte sich beim Versuch, Asthma im Jahr 2002 zu definieren, auf die folgende Formulierung:

„Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play a role. The chronic inflammation causes an associated increase in airway hyperresonsiveness that leads to recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and coughing, particularly at night or in the early morning. These episodes are usually associated with widespread but variable airflow obstruction that is often reversible either spontaneously or with treatment.“ (GINA 2002).

*„Asthma ist eine chronisch entzündliche Veränderung der Atemwege, an der viele verschiedene Zellen und Zellbestandteile beteiligt sind. Die chronische Entzündung bedingt eine erhöhte Atemwegshyperreagibilität, die wiederum zu wiederkehrenden Episoden mit hiemenden Atemgeräuschen, Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten führt, insbesondere nachts oder in den frühen Morgenstunden. Diese Episoden sind gewöhnlich mit einer umfassenden, in ihrem Ausmaß aber variablen Atemwegsobstruktion vergesellschaftet, die sich häufig spontan oder unter Therapie als reversibel erweist.“ (Übersetzung der Autorin).*

Damit betont GINA ausdrücklich die dem Asthma zugrundeliegende, wenngleich nicht näher charakterisierte, chronische Entzündung der Atemwege, die auch in anfallsfreien Intervallen vorhanden ist. Die Entzündungsreaktion bedingt eine erhöhte Reagibilität insbesondere der sogenannten kleinen Atemwege, die einen Durchmesser von weniger als 2 mm besitzen. Die

Überempfindlichkeit auf inhalative Antigene oder auch auf unspezifisch wirkende Reize führt entweder durch Stimulation sogenannter Irritant Receptors des Bronchialepithels über einen vagalen Reflex (Empey et al. 1976) oder indirekt über die Freisetzung von Mediatoren, insbesondere aus Mastzellen und eosinophilen Granulozyten, zur Kontraktion der glatten Muskelzellen. Auch die Kombination beider Mechanismen kann zu einer akuten, übertriebenen Atemwegsverengung führen, dem „Asthma-Anfall“, der lebensbedrohliche Ausmaße annehmen kann (GINA 2002).

Einen geeigneten Parameter, um die Atemflusslimitierung beim Asthma auch im häuslichen Bereich zu überwachen und damit dem Patienten eine objektiv begründbare, eigenständig durchzuführende Dosisanpassung seiner Medikamente zu ermöglichen, bietet das forcierte Ein-Sekunden-Ausatemvolumen ( $FEV_1$  – zur Erläuterung s. S. 5). Beim Asthma kommt es typischerweise nachts oder frühmorgens zu Symptomen, die charakteristischerweise von einem mindestens 20%igen  $FEV_1$ -Abfall begleitet werden. Diesem Abfall wirken  $\beta_2$ -Sympathomimetika entgegen. Bei Patienten, deren überreagible Atemwege dauernd einen erhöhten Tonus der glatten Atemwegsmuskulatur aufweisen, gilt ein mindestens 12%iger Anstieg des  $FEV_1$  innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach Inhalation eines kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten als diagnostisch beweisend für Asthma (GINA 1997; GINA 2002). Allerdings darf bei mangelnder Verbesserung der spirometrischen Werte die Erkrankung Asthma noch nicht ausgeschlossen werden – seit Jahren erkrankte Patienten benötigen zum Teil systemische Glukokortikoide über 2-3 Wochen, bevor sich die Atemflusslimitierung normalisiert. Sollte längerfristig und trotz Kortikoidgabe eine verminderte Lungenfunktion bestehen, so ist differenzialdiagnostisch insbesondere die COPD abzuklären. Es besteht Konsens, dass auch Mischformen beider Erkrankungen vorkommen (GINA 2002; GOLD 2003).

Auch beim Asthma ist die Diagnose nicht allein mittels spirometrischen Nachweises einer reversiblen Atemwegsobstruktion zu stellen, sondern muss naturgemäß durch Anamnese, klinische Untersuchungsbefunde und Ausschluss anderer Erkrankungen gesichert werden. Betroffen sind in erster Linie jüngere Menschen und Kinder. Leidet der Patient unter wiederkehrenden Hustenanfällen mit giemenden Atemgeräuschen (wobei der Husten auch einziges Symptom sein kann), so sind diese fast ausnahmslos („almost always“) asthmatisch bedingt (GINA 1997). Die Wahrscheinlichkeit des Asthma als zugrundeliegende Erkrankung steigt noch weiter, wenn über anfallsartige Kurzatmigkeit berichtet wird, Verschlechterung in allergen- bzw. reizgasbelasteter Umgebung oder bei Anstrengung auftritt, der Patient nachts von verstärkten Symptomen aufwacht oder er selbst bereits unter allergischer Rhinitis oder



atopischer Dermatitis leidet, bzw. eine Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen besteht. Gesichert wird die Diagnose im ersten Schritt durch den spirometrischen Nachweis der Atemflusslimitierung, wobei das FEV<sub>1</sub> 80% des individuellen Vorhersagewertes unterschreiten sollte und/oder der FEV<sub>1</sub>/FVC Quotient weniger als 65% des individuellen Vorhersagewertes erreicht. Der zweite Schritt zur Diagnosesicherung besteht im Nachweis der Reversibilität dieser spirometrisch erfassten Atemflusslimitierung durch ihre pharmakologische Beeinflussung (GINA 2002).

Sollte trotz hinweisender vorberichtlicher Symptome zum Zeitpunkt der Untersuchung des Patienten keine Atemwegsobstruktion nachweisbar sein, so kann die Spirometrie über 1 bis 2 Wochen zweimal täglich zu Hause durchgeführt werden, um die typische morgendliche Verschlechterung der Werte zu erfassen. In einem weiteren diagnostischen Schritt lassen sich mittels standardisiert durchzuführender Bronchoprovokationstests Informationen über das Vorliegen und Ausmaß einer Atemwegshyperreagibilität gewinnen – ist diese nicht nachweisbar, so kann Asthma weitestgehend ausgeschlossen werden (Bardana 1999; GINA 2002).

Zum Abschluss des Kapitels sei hervorgehoben, dass sich in der heutigen Definition keine Unterscheidung zwischen extrinsischem, IgE vermittelten allergischen und dem sogenannten intrinsischem, nicht allergischen Asthma findet (Kroegel et al. 1997). Die zugrundeliegende Entzündung wird als gemeinsames Merkmal hervorgehoben und als Ursache der Atemwegshyperreagibilität angesehen. Nach den Therapieempfehlungen des US-amerikanischen „National Asthma Education and Prevention“ Programms sollten schon Kinder unter 5 Jahren, wenn sie tagsüber mehr als zweimal pro Woche oder nachts dreimal monatlich Symptome zeigen, täglich niedrig dosierte Glukokortikoide inhalativ erhalten, um grundsätzlich die Reagibilität der Atemwege herabzusetzen und die Symptome langfristig unter Kontrolle halten zu können (NIH et NHLBI 2002).

Unterschiedlichste „Trigger“ können Asthma-Exazerbationen auslösen. Dabei steht außer Zweifel, dass bei der ganz überwiegenden Anzahl von Asthmatikern diese Trigger über eine allergische Reaktion zur Symptomatik führen. Bei der akuten Asthma-Exazerbation spielt eine Reaktion vom Soforttyp die Hauptrolle, die über Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten einen Bronchospasmus auslöst, der wiederum gut durch  $\beta_2$ -Sympathomimetika zu beeinflussen ist. Die späte (4-6 Stunden nach Inhalation des Allergens) Reaktion führt dagegen durch zelluläre Infiltrate, insbesondere eosinophile Granulozyten, zur

Atemwegsobstruktion und ist somit eher durch Glukokortikoide zu lindern (Beeh et Buhl 2001b). Diese mukosale Entzündung führt langfristig zu irreversiblen Schäden an Basalmembran und Atemwegsepithel, dem sogenannten Remodeling. Neuere Therapieansätze konzentrieren sich auf die möglichst spezifische Beeinflussung solcher Entzündungsreaktionen, z.B. mittels bereits zugelassener Leukotrienantagonisten oder durch Gaben von in der klinischen Forschung befindlichen monoklonalen Antikörpern, insbesondere gegen IgE und Interleukin-5 (Beeh et Buhl 2001a).

Abschließend sei noch erwähnt, dass ein entscheidender Punkt in der Asthma-Prävention in der frühzeitigen Kontrolle und Behandlung von allergischen Rhinitiden gesehen wird. Um die eindeutig belegten Zusammenhänge zwischen allergischer Rhinitis und der Entstehung von Asthma stärker publik zu machen und Asthma-bedingte Todesfälle insbesondere bei Kindern zu verhindern, wurde 1999 eigens eine WHO Initiative on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) gegründet (World Health Organization 2000).

## **2.2 Entwicklung der Differenzialdiagnostik chronisch (obstruktiver) Erkrankungen der kleinen Atemwege bzw. Lunge in der Pferdemedizin**

Besteht eine Diagnose lediglich darin, die typischen klinischen Symptome einer Erkrankung mittels eines Begriffes zusammenzufassen, so wird die eigentlich gewünschte Abgrenzung von ähnlichen Erkrankungen kaum geleistet werden können – das folgende Zitat vom Anfang des 19. Jahrhunderts mag hierfür als Beispiel dienen:

*„Das Pferd hat einen beschwerlichen Athem, wobey es die Nasenlöcher aufreißt, und die Flanken, wie auch die Rippen unter der Haut sehr stark bewegt; einige haben dabey auch einen dumpfen hohl klingenden Husten, andere nicht. Bey der Arbeit werden die Athemzüge geschwinder, und das Flankenschlagen stärker. Wenn das Pferd diese Kennzeichen ohne Husten äußert, so wird die Krankheit gewöhnlich Herzschrägigkeit genannt; findet sich dieser hingegen dabey, so nennt man sie den Dampf; im Ganzen genommen ist beydes aber einerley“ (Rohlfes 1817).*

Da sich hinter einer solchen symptomatisch-beschreibenden Diagnose eine Vielzahl von Erkrankungen verbergen kann, die spezielle Therapien erfordern und auch prognostisch unterschiedlich einzuschätzen sind, ist im Sinne des Patienten selbstverständlich immer eine ätiologische Diagnose anzustreben. Ist die Ursache aber nicht bekannt bzw. nicht mit vertretbarem diagnostischen Aufwand zu ermitteln oder auch komplex („multifaktoriell“), so versucht sich der Kliniker mit funktionellen (z.B. obstruktive Lungenerkrankung) oder pathologischen bzw. histologischen (z.B. Bronchitis/Bronchiolitis) Diagnosen zu behelfen. Auch diese nicht-ätiologischen Diagnosen können für den einzelnen Patienten sehr nützlich sein, da zum einen mit ihrer Hilfe bestimmte Ursachen und ähnliche Erkrankungen ausgeschlossen werden und zum anderen geeignete, wenngleich lediglich symptomatisch wirksame Therapeutika rational begründet eingesetzt werden können. Zudem erfordert die weitere Erforschung derartiger Erkrankungen eine möglichst auch international einheitliche Terminologie, so dass Patientengruppen definiert und vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

In der Pferdeheilkunde wurde es daher Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts als entscheidende Verbesserung angesehen, den rein klinisch beschreibenden, aber oft für chronische Erkrankungen der kleinen Atemwege und/oder Lunge des Pferdes verwandten Begriff der „Dämpfigkeit“ (im englischen in etwa den Begriffen „heaves“ oder „broken wind“

gleichzusetzen) bzw. Bronchitis durch den Terminus Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ersetzen zu können. Ermöglicht wurde dies durch lungenfunktionsanalytische Untersuchungen an Patienten, mittels derer erstmals obstruktive Veränderungen in den Atemwegen der betroffenen Pferde objektiv nachweisbar wurden (Sasse 1971). Als geeignete Parameter, mittels derer die der Symptomatik (vorwiegend expiratorische Dyspnoe) zugrundeliegende Atemflusslimitierung erfasst werden konnte, erwies sich insbesondere die maximale Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ). Eine schottische Arbeitsgruppe definierte ein „heavy horse“ daraufhin als einen Patienten, dessen  $\Delta p_{Plmax}$  größer oder gleich 6 cmH<sub>2</sub>O betrug und dessen arterieller  $p_aO_2$  unter 82 mmHg lag (McPherson et al. 1978). Allerdings zeigten manche der klinisch als „dämpfig“ auffallenden Pferde diese Werte nicht spontan, sondern erst nach Provokation mit staubigen Heu. Die funktionelle Diagnose COPD erforderte somit ursprünglich pathologische Werte in mindestens 2 Parametern und konnte unter Umständen erst nach einem Provokationstest gestellt werden.

Gleichwohl etablierte sich der Begriff der COPD rasch in der Pferdemedizin, wobei die Atemwegsobstruktion nicht immer im geforderten Ausmaß vorlag. Auch in der Praxis wird die Diagnose COPD häufig gestellt, obgleich die technischen Möglichkeiten zur Evaluation der Lungenfunktion bei Pferden lediglich in wenigen Kliniken vorhanden sind. In der Literatur finden sich sogar subklinische Formen der COPD (Bracher et al. 1991; Kleiber et al. 1999), COPD in Remission (Thomson et McPherson 1981; Vandenput et al. 1998; Art et al. 1998; Szoke et al. 1998; Benamou et al. 1999) oder auch asymptomatische COPD (Fairbairn et al. 1996).

Der inflationär anmutende Gebrauch der COPD Diagnose in der Pferdemedizin lässt sich mit dem Argument rechtfertigen, dass jede klinisch manifeste chronische Bronchitis/Bronchiolitis des Pferdes zwangsläufig mit einer Obstruktion der Atemwege einhergeht. Es muss aber ein sehr großer Anteil der kleinen Atemwege betroffen sein, bevor der Gesamtdurchmesser dieser Bronchioli so stark verengt ist, dass es zu klinischen Symptomen bzw. zu diagnostisch erfassbaren Veränderungen kommt (Derksen 1987; Geor 1995; Robinson et al. 1996; Lavoie 1997; Gerber 1997; Robinson 1999). Hieraus ergaben sich multiple Versuche, die - hinsichtlich der Erfassung von Atemwegsobstruktionen - insgesamt geringe Sensitivität der am stehenden Pferd durchführbaren Lungenfunktionsmessungen zu verbessern. Diese kann z.B. durch die Darstellung von Fluss-Volumen-Schleifen während des Atemzyklus verbessert werden (Petsche et al. 1994). Allerdings bestimmt das individuelle Atemmuster das Aussehen dieser Schleifen mit und die in den Grafiken enthaltene Information lässt sich nicht ohne

wesentliche Verluste in intra- und interindividuell besser vergleichbare Zahlenwerte umformen.

Die in vielen Kliniken übliche und inzwischen als „konventionell“ (Mazan et al. 1999) bezeichnete Lungenfunktionsmessung beim Pferd ermöglicht es, durch die Auswertung von zeitgleich aufgezeichnetem Interpleuraldruck (mittels Ösophagusballonkatheter) und Atemströmung (mittels Pneumotachograph) die Parameter Atemwegswiderstand, dynamische Compliance und die maximale Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ) zu ermitteln. Interessanterweise erwies sich von diesen Messgrößen die  $\Delta p_{Plmax}$  regelmäßig als verlässlichster Wert bei der Feststellung einer Atemwegsobstruktion beim Pferd (Sasse 1971; Muylle et al. 1985; Petsche et al. 1994; Robinson et al. 2003).

Das für die Druckmessungen notwendige Schieben eines Katheters in den Ösophagus weckte allerdings den Wunsch nach weniger invasiven Messmethoden, die auch im heimatischen Stall eine objektive Beurteilung der Lungenfunktion ermöglichen sollten. So wurden spirometrische Messungen mittels Ultraschall (Herholz et al. 1997), impulsoszillometrische Verfahren (Art et al. 1989; Young et al. 1997; Mazan et al. 1999; Erck et al. 2004), die respiratorische Induktionsplethysmografie (Hoffman et al. 2001) und die volumetrische Kapnografie (Sander et al. 2002; Herholz et al. 2003b) am Pferd evaluiert. Auf eine eingehendere Darstellung dieser – und weiterer, lediglich unter experimentellen Bedingungen durchführbarer (Spörri et Denac 1971; Couetil et al. 2000; Herholz et al. 2001) - Verfahren kann aber im Rahmen dieser Arbeit verzichtet werden, zumal die in den eigenen Untersuchungen angewandte „konventionelle“ Methodik aufgrund des großen Erfahrungsschatzes damit und ihrer relativ weiten Verbreitung auf absehbare Zeit weiterhin als „Goldstandard“ für neuere Methoden anzusehen ist.

In Kombination mit der inhalativen Verabreichung von Histamin oder Methacholin können mit Hilfe der diversen Lungenfunktionsmessmethoden auch beim Pferd sogenannte Bronchoprovokationstests durchgeführt werden (Klein 1984; Armstrong et al. 1986; Hoffman et al. 2001; Hoffman 2002). Eine z.T. dramatisch erhöhte Reagibilität der Atemwege liegt bei einem großen Teil der equinen COPD Patienten vor (Klein 1984). Diese übermäßige konstriktorische Reaktion der glatten Muskulatur auf die inhalative Verabreichung unspezifisch wirkender, provokatorischer Substanzen ist aber auch bei Pferden ohne nachweisbare obstruktive Veränderungen zu finden und kann als Nachweis für entzündliche Vorgänge in den Atemwegen gelten (Doucet et al. 1991; Hoffman et al. 1998). Ob sich aus

der Hyperreagibilität therapeutische Konsequenzen ergeben sollten, wie in der Humanmedizin bei Asthmapatienten empfohlen (Sont et al. 1999), wurde nach Kenntnis der Autorin noch nicht evaluiert. Zur Zeit wird an der Entwicklung eines standardisierten Extraktes aus Heustaub gearbeitet, der einerseits zur spezifischen Diagnostik, andererseits zur Aufklärung von Ätiologie und Pathogenese der chronischen Atemwegserkrankungen des Pferdes beitragen soll (Pirie et al. 2002a; Pirie et al. 2002b).

Die genannten Lungenfunktions-Messmethoden haben das gemeinsame Ziel, „erschwerte“ Atmung objektiv und möglichst sensitiv, bevor diese klinisch sichtbar wird, zu erfassen. Bei entsprechender Vorauswahl der Patienten, (insbesondere Ausschluss von Einengungen im Bereich der oberen Atemwege und von alveolären Emphysemen), soll mit ihrer Hilfe die funktionelle Diagnose einer Atemwegsobstruktion gestellt und quantifiziert werden. Direkte Hinweise auf Ursachen oder Entstehungsmechanismen, die die erschwerte Atmung bzw. Atemwegsobstruktion bedingen, können sie naturgemäß nicht liefern.

Im deutschen Sprachraum erschien – der wörtlichen Übersetzung von COPD entsprechend – die chronisch obstruktive Lungenerkrankung nur selten im Schrifttum und wurde am ehesten von Schweizer Kollegen verwandt (Geisel et von Sandersleben 1987; von Fellenberg 1987; Bracher et al. 1991). In der deutschsprachigen Fachliteratur behauptete sich auch der Begriff der COB, der chronisch obstruktiven Bronchitis/Bronchiolitis (Gerber 1980; Deegen et Muller 1983; Hamann 1999). Der Begriff COB kombinierte folglich funktionelle („obstruktiv“), anatomische (Bronchien/Bronchioli) und pathogenetische (-itis) Aspekte der Erkrankung. Um die Lokalisation und entzündlichen Veränderungen wusste man seit langem durch die entsprechenden makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungs-ergebnisse an Pferdelerungen. Zur Sektion kommen aber vor allem Patienten, bei denen man sich aufgrund der schweren Symptomatik zur Tötung entschließen musste und die dementsprechend hochgradige, oft mit alveolären Emphysemen vergesellschaftete Befunde aufweisen (Foley et Lowell 1966; Cook 1976; McPherson et Thomson 1983; Geisel et von Sandersleben 1987; Ames 1995).

Die entzündlichen Veränderungen der Bronchien rückten vermehrt in die Reichweite der Kliniker und Forscher, als es Anfang der 80er Jahre möglich wurde, mittels flexibler Endoskope routinemäßig Tracheobronchoskopien am stehenden Pferd durchzuführen (Fischer 1980) und Sekretproben unter Sichtkontrolle zu entnehmen (Deegen et al. 1982; Greet 1982;

Whitwell et Greet 1984). Während mittels der makroskopischen Beurteilung von Sekretmenge, Sekretviskosität sowie Schleimhautfarbe und –schwellung das Ausmaß der entzündlichen Reaktion der Atemwege direkt abgeschätzt werden konnte, ermöglichte die mikroskopische Untersuchung von Sekretproben in Einzelfällen sogar eine ätiologische Abklärung: konnte doch der direkte Nachweis larvaler Stadien von *Dictyocaulus arnfieldi* gelingen (Whitwell et Greet 1984; Mair 1987).

Regelmäßig wurde nun das Vorhandensein von entzündlichen Reaktionen anhand der im Tracheobronchialsekret (TBS) vermehrt vorhandenen Leukozyten nachgewiesen. Die Differenzierung der Leukozyten konnte auch helfen, klinisch und endoskopisch nicht zu unterscheidende Erkrankungen der tiefen Atemwege bzw. Lunge voneinander abzugrenzen (Nuytten et al. 1983). So liegt z.B. bei hohen Gehalten an eosinophilen Granulozyten der Verdacht einer parasitären Infektion nahe, sei es durch einen Befall mit den bereits genannten Lungenwürmern oder, insbesondere bei jungen Pferden, auch als Reaktion der Lunge auf eine Durchwanderung mit Larven von *Parascaris equorum* (Nicholls et al. 1978). Ergibt eine entsprechende anthelminthische Behandlung keine Verbesserung der Lungensymptomatik und bleibt die Eosinophilie des Tracheobronchialssekretes bestehen, so kann eine idiopathische oder allergisch bedingte Erkrankung angenommen werden (Raidt et Petzoldt 1981; Nuytten et al. 1983; Sweeney et al. 1992a; Freeman et al. 1993).

Mastzellen sind dagegen nur selten und in geringen Mengen im TBS zu finden (Dieckmann 1987; Dieckmann et Deegen 1990). Hohe Gehalte des TBS an Makrophagen deuten hingegen auf eine zugrundeliegende interstitielle Pneumonie (Larson et Busch 1985; Mair et al. 1987; Winder et al. 1989). Mair et al. (1987) beobachteten im TBS von zwei Pferden mit interstitieller Pneumonie zwar keinen erhöhten Anteil dieser Zellen, die vorhandenen Makrophagen zeigten aber eine auffallend starke Vakuolisierung. Diese entsteht durch phagozytierte Phospholipide (d.h. Surfactant). Da die Lipide bei der routinemäßig durchgeführten Färbung nach Pappenheim keinen Farbstoff annehmen, verleihen sie den Makrophagen ein „schaumiges“ Aussehen. Solche schaumigen Makrophagen können auch nach sekretolytischer Therapie vermehrt im TBS nachgewiesen werden (Costa et Deegen 1985; Dieckmann 1987). Lymphozyten finden im TBS dagegen kaum Beachtung und wurden bei Kontrolltieren (n=20) und bei an COPD erkrankten Pferden (n=64) in gleichen Anteilen (jeweils  $8 \pm 6\%$ ) gefunden (Nuytten et al. 1983).

Die Zellen, die am häufigsten im TBS von Pferden mit chronischen Atemwegserkrankungen nachgewiesen werden und deren Anzahl bzw. prozentualer Anteil mit der Schwere dieser Erkrankungen korreliert, sind die neutrophilen Granulozyten. Sie stellen sich im mikroskopischen Bild ganz überwiegend in ihrer typisch stark segmentkernigen Morphologie dar (Nuytten et al. 1983; Mair 1987). Dies ist unter Umständen in Abgrenzung zu bronchopneumonischen Zuständen wichtig, die klinisch nicht immer eindeutig von den chronisch obstruktiven Bronchitiden zu unterscheiden sind. Bei der Bronchopneumonie finden sich im TBS neutrophile Granulozyten, die toxisch degeneriert erscheinen und von intra- und extrazellulären Bakterienansammlungen begleitet werden (Mair 1987).

Der makroskopisch wie mikroskopische Nachweis überwiegend purulenter Sekrete in der Trachea von höhergradig chronisch lungenkranken Pferden führte zwar zur intensiven Suche nach bakteriellen Krankheitserregern im TBS dieser Pferde, ein wesentlicher Unterschied zu den bakteriologischen Befunden bei gesunden Kontrolltieren konnte aber nicht nachgewiesen werden (Nuytten et al. 1983). Das Vorkommen morphologisch unauffälliger, neutrophiler Granulozyten in geringen Prozentsätzen im TBS ist als physiologisch anzusehen und wurde bei 20 lungengesunden Kontrollpferden mit  $9 \pm 12\%$  angegeben (Nuytten et al. 1983). Eine physiologische Abwehrreaktion des Körpers auf inhalierte Partikel wird als Ursache postuliert. Auch das Vorkommen geringer Mengen von Tracheobronchialsekret wird nicht mehr in jedem Fall als pathologischer Befund aufgefasst (Holcombe et al. 2001; Gerber et al. 2003a). Die grundsätzliche Schwierigkeit in der Interpretation zytologischer TBS Präparate ergibt sich weitestgehend aus dem Material selbst: Trachea und Hauptbronchien fungieren als Sammelrohre für die weiter distal in das Atemwegslumen gelangten zellulären und nicht zellulären Bestandteile des TBS. Dies kann von Vorteil sein, wenn lokalisierte Lungenerkrankungen vorliegen. Im TBS wird Material aus allen Bereichen der Lunge vorhanden sein, so dass z.B. mittels zytologischer oder bakteriologischer Untersuchungen des Sekretes eine Diagnose zu stellen ist. Andererseits finden sich im TBS neben häufig hohen Mukusanteilen auch durch Lyse oder Präparation deformierte Zellen und Konglomerate, die keiner Zellgruppe mehr zugeordnet werden können. Das TBS selbst ist häufig inhomogen, so dass für die Beurteilung mehrere Präparate und ausreichend viele Zellen betrachtet werden müssen (Dieckmann et Deegen 1990). Die exakte quantitative Bestimmung der einzelnen Zellgruppen ist gleichwohl oft schwierig bis unmöglich (Dixon 1997). Daher haben sich semiquantitative Bewertungen der TBS Bestandteile durchgesetzt.



Diese Probleme ergeben sich nicht bei der zytologischen Auswertung von Präparaten, die aus bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit angefertigt werden. Die Durchführung der Lavageprozedur am Pferd (Viel 1983; Fogarty 1990; Sweeney et al. 1992b; Sweeney et al. 1994) und die Aufbereitung der zurückgewonnenen bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) für zytologische Auswertungen sind beschrieben und evaluiert (Fey et Sasse 1997; Schusser et al. 1999; Wenisch et al. 2001; Pickles et al. 2002a; Pickles et al. 2002b; Pickles et al. 2002c). Um vergleichbare Ergebnisse von BALF Analysen zu erhalten, sollte der verwendete Katheter bzw. das Endoskop einen Außendurchmesser von 10 bis 13 mm besitzen und ein Spülvolumen von 250 bis 500 ml verwendet werden (Robinson 2001). Es ist zu empfehlen, Präparate zur zytologischen Auswertung direkt nach der Gewinnung der BALF anzufertigen, am besten mittels einer Zytoszentrifuge (Wenisch et al. 2001; Pickles et al. 2002b). Wird die BALF mehr als 8 Stunden aufbewahrt (auch unter Kühlung), bevor ein Präparat angefertigt werden kann, so ist mit Verschiebungen im Differenzialzellbild, insbesondere mit Abnahmen im Gehalt der neutrophilen Granulozyten und Mastzellen, zu rechnen (Wenisch et al. 2001; Pickles et al. 2002c).

Während die bronchoalveoläre Lavage zunächst in Allgemeinanästhesie beim Pferd durchgeführt wurde (Viel 1983), gilt sie heute am sedierten, stehenden Tier als risikoarmes diagnostisches Verfahren (Viel et Hewson 2003). Sie erlaubt die schonende Gewinnung von Material aus den kleinen Atemwegen und Alveolen und ermöglicht so einen Einblick in die pathophysiologischen Abläufe am Ort des entzündlichen Geschehens. Neben den auch im tracheobronchialen Sekret identifizierbaren neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen können in der BALF gesunder Pferde regelmäßig und in erheblichen Anteilen auch Lymphozyten nachgewiesen werden. Die Angaben für lungengesunde Pferde unterschiedlichen Alters schwanken je nach Untersucher zwischen  $28 \pm 6\%$  und  $45 \pm 4\%$  (zitiert nach Viel et Hewson 2003). Die deutlich geringeren prozentualen (und absoluten) Anteile der Lymphozyten im TBS werden durch Rezirkulation dieser Zellen erklärt: sie wandern über das Atemwegsepithel wieder in das Lymphsystem ein (Lamblin et al. 2000). Aufgrund ihrer Beteiligung am Entzündungsgeschehen bei der chronischen Bronchiolitis des Pferdes mit intraluminalen und peribronchiolären Ansammlungen von Lymphozyten (Winder et von Fellenberg 1986; Geisel et von Sandersleben 1987) gilt ihnen, und ihren anhand ihrer Ausstattung mit Membranantigenen phänotypisch zu differenzierenden Subgruppen (z.B. CD4- oder CD8-positive Lymphozyten), ein besonderes Interesse (McGorum et al. 1993; Bendali-Ahcene et al. 1995; Hines et al. 1996; Kleiber et al.

1999). Aber erst mit der Entwicklung neuerer Methoden, die Schlüsse auf die Zytokinproduktion der Lymphozyten erlauben, konnten wichtige Fortschritte in der Aufklärung ätiologischer und pathogenetischer Mechanismen beim Krankheitsbild der sogenannten „wiederkehrenden Atemwegsobstruktion“ der Pferde (Recurrent Airway Obstruction: RAO) erzielt werden. So ließ sich in CD4 positiven Lymphozyten, die aus der BALF von RAO Pferden in Exazerbation stammen, eine erhöhte Expression von mRNA nachweisen, die für Interleukin (IL-) 4 und IL-5 transkribiert. Parallel war zudem ein verminderter Gehalt an mRNA zu finden, die für die Interferon- $\gamma$  Synthese verantwortlich ist. Die Befunde sprechen für eine T-Helfer-Zell Reaktion vom Typ 2 und damit für eine dem humanen allergischen Asthma ähnliche Pathogenese der RAO Exazerbation beim Pferd (Lavoie et al. 2001; Shepherd et al. 2002; Kim et al. 2003). Allerdings stehen diese Ergebnisse in Widerspruch zu den Resultaten einer anderen Arbeitsgruppe, die während der RAO Exazerbation im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede in der Zytokinexpression feststellen konnte. Zudem gelang in BALF-Zellen, die in der RAO Remission gewonnen wurden, der Nachweis einer gesteigerten Interferon- $\gamma$  und IL-8 Expression (Ainsworth et al. 2003). Es bedarf folglich weiterer Studien, um die Beteiligung der Lymphozyten an den Pathomechanismen der RAO aufzuklären.

Der klinisch relevante Fortschritt, den die bronchoalveoläre Lavage der Pferdeheilkunde im diagnostischen Bereich gebracht hat, besteht in erster Linie in der damit möglichen qualitativen und quantitativen Bestimmung der Entzündungszellen, die intraluminal im bronchoalveolären Bereich vorliegen. Insbesondere können die von neutrophilen Granulozyten dominierten Erkrankungen von jenen unterschieden werden, die sich durch hohe Mastzellprozentsätze oder hohe Anteile an eosinophilen Granulozyten auszeichnen (Moore et al. 1995; Couetil et al. 2001; Hoffman 2003; Viel et Hewson 2003). Die beiden letztgenannten Zellgruppen werden häufiger bei jungen Rennpferden mit einem anderweitig nicht erklärbaren Leistungsmangel nachgewiesen (Moore et al. 1997; Hoffman et al. 1998). Es besteht ein enger Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Spearman von  $-0,78$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen dem BALF Mastzellprozentsatz und der Reagibilität der Atemwege auf inhalative Histaminprovokation (Hoffman et al. 1998). Insbesondere bei Galopp- und Trabrennpferden mit gelegentlichem Husten, die zwar trainierbar sind aber nicht die erwarteten Rennleistungen erbringen und deren endoskopische Befunde sich nicht wesentlich von jenen leistungsfähigerer Konkurrenten unterscheiden, kann mittels BALF Zytologie die

Diagnose einer entzündlichen Atemwegserkrankung gestellt werden. Hierfür sind erhöhte Mastzell- und/oder Neutrophilen-Prozentsätze entscheidend. Zur Kennzeichnung dieser Befunde (ohne klinisch nachweisbare Atemwegsobstruktion) wurde im englischen Sprachraum der Begriff der entzündlichen Atemwegserkrankung – Inflammatory Airway Disease (IAD) - eingeführt (Robinson 2001; Hoffman 2003). In der früheren Literatur fanden sich hierfür auch die Bezeichnungen Small Airway Disease (SAD) oder Small Airway Inflammation (Doucet et al. 1991; Hare et al. 1998; Laan et al. 2001; Couetil et al. 2001). Die These, dass die IAD als Vorstufe der equinen COPD bzw. RAO anzusehen ist (Viel 1997) wird wohl weiter umstritten bleiben, da Langzeitstudien an einer ausreichenden Zahl möglichst untherapierter Patienten kaum durchführbar erscheinen. Ob sich die IAD der jungen Leistungspferde von der im deutschen Sprachraum synonym zu verwendenden Diagnose der chronischen Bronchitis/Bronchiolitis anhand zytologischer oder histologischer Kriterien differenzieren lässt, ist nach Kenntnis der Autorin bislang nicht geprüft.

Die BAL kann bei der Leistungsmangel-Diagnostik von Rennpferden zudem nützlich sein, da mit ihrer Hilfe ein anstrengungsinduziertes Lungenbluten (Exercise Induced Pulmonary Hemorrhage: EIPH) erkannt und, zumindest unter experimentellen Bedingungen, anhand der Erythrozytenanzahl in der BALF auch quantifiziert werden (Geor et al. 2001). Ist es nicht möglich, eine BAL zeitnah nach einem Rennen durchzuführen, so bietet der mikroskopische Nachweis sogenannter Hämosiderophagen die Möglichkeit, eine zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden Lungenblutung nachzuweisen (Clark et al. 1995). Als Hämosiderophagen werden Makrophagen bezeichnet, die Erythrozyten aufgenommen und abgebaut haben. Ihr Zytoplasma enthält dann Hämosiderin, dessen freie Eisenionen durch eine Spezialfärbung (sogenannte Berliner oder Preussisch-Blau-Färbung) nachweisbar sind. Werden die Hämosiderophagen je nach Grad ihrer Anfärbung eingeteilt, so ergibt sich ein sensibler und spezifischer Parameter zur Einschätzung der Schwere der Lungenblutung (Doucet et al. 2002). Da einerseits unter Hochleistung bei fast allen Rennpferden Erythrozyten in den Alveolarraum eintreten (Sweeney et al. 1992a), andererseits aber auch bei Pferden mit entzündlichen Atemwegserkrankungen, von denen keine sportliche Leistung verlangt wird, Hämosiderophagen mittels der Spezialfärbung nachweisbar sind (Fey et al. 2000), könnte der semiquantitative Nachweis von Hämosiderin in BALF Makrophagen in der oft schwierigen Beurteilung der klinischen Relevanz von Lungenblutungen entscheidend weiterhelfen (Donaldson 1991).

Diagnostisch wertvoll erweist sich die BAL weiterhin bei der Differenzierung selten auftretender Lungenerkrankungen des Pferdes. So kann der Nachweis einer idiopathischen eosinophilen Pneumopathie wenig invasiv über BALF Differenzialzellbilder erfolgen (Dixon et al. 1995; Moore et al. 1995; Hare et Viel 1998). Hier ist allerdings der wiederholte Nachweis eines erheblichen Anteiles an dieser Zellart zu fordern, da transiente, in Zusammenhang mit einer Mastzelldegranulation stehende oder parasitär bedingte Erhöhungen der pulmonalen eosinophilen Granulozyten ebenfalls vorkommen können (Viel et Hewson 2003).

Auch zur Diagnose der interstitiellen Pneumonie kann die BAL herangezogen werden. Eine Alveolitis führt zu erhöhten Gehalten an Makrophagen im BALF Differenzialzellbild. Daneben finden sich meist auch erhöhte Prozentwerte der neutrophilen Granulozyten. Diese Befunde werden auch nach Induktion einer interstitiellen Pneumonie durch die Injektion von Perilla-Keton bei erwachsenen Pferden beschrieben (Venner 2003). Die insgesamt aber selten diagnostizierte Erkrankung betrifft in der Klinik am ehesten Fohlen und junge Tiere (Prescott et al. 1991; Lakritz et al. 1993). Die Diagnose intra vitam lässt sich anhand röntgenologischer Befunde vermuten und definitiv mittels einer Lungenbiopsie diagnostizieren (Wilkins 2003). Eine durch die BAL identifizierbare Ursache für interstitielle Pneumonien besteht in der Infektion mit *Pneumocystis carinii* (Ainsworth et al. 1993). Die Organismen können in schaumigen Sekrethaufen extrazellulär oder als intrazelluläre Körperchen mittels Spezialfärbungen nachgewiesen werden (Ewing et al. 1994; Flaminio et al. 1998; MacNeill et al. 2003). Auch die regional (Kalifornien) auftretende Silikose führt zur interstitiellen Pneumonie beim Pferd und kann durch den Nachweis quarzhaltiger Staubpartikel in mittels BALF gewonnenen Makrophagen identifiziert werden (Berry et al. 1991).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die bronchoalveoläre Lavage als weiterführende diagnostische Maßnahme ihren Stellenwert in der Abklärung von Leistungsmangelzuständen bei jungen Hochleistungspferden bereits besitzt (Viel et Hewson 2003). Zudem wird sie in einigen Kliniken in der Differenzialdiagnostik seltener Lungenerkrankungen eingesetzt. In der experimentellen Pferdeheilkunde werden Veränderungen im prozentualen Anteil der neutrophilen Granulozyten als Kriterium verwendet, um RAO Exazerbation und Remission bei Versuchspferden zu belegen. Desweiteren können in der BALF verschiedenste Entzündungsparameter bestimmt werden, um ätiologische und pathogenetische Mechanismen der RAO Exazerbation zu studieren. Näheres zu dieser Erkrankung und ihrer Definition findet sich im folgenden Kapitel.

### **2.3 Aktuelle Terminologie in der Pferdeheilkunde: RAO statt COPD**

Wie eingangs bereits kurz erwähnt, fand im Jahr 2000 ein Arbeitstreffen führender Pferde-Pneumologen in den USA statt. Insgesamt 23 Schlussfolgerungen wurden als Ergebnis der Tagung formuliert. Die ersten 3 Punkte dieser Liste können dem Anhang S. 7 im Wortlaut entnommen werden. Die Verbannung des Terminus Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) als Sammelbegriff für entzündliche Atemwegserkrankungen der Pferde steht dabei an erster Stelle. Der zweite Punkt hebt hervor, dass neuere Forschungsergebnisse wichtige Unterschiede zwischen der Pathogenese der humanen COPD und der bislang ebenso benannten Erkrankung des Pferdes hervorgebracht haben. Daher sei es nicht länger angemessen („it is no longer appropriate“), den Begriff der COPD weiter in der Pferdeheilkunde zu verwenden. Zum dritten wird vorgeschlagen, den Begriff „heaves“ oder Recurrent Airway Obstruction (RAO) für Atemwegsobstruktionen des ausgewachsenen Pferdes zu verwenden, wenn diese durch Umgebungswechsel oder die Gabe medikamenteller Bronchodilatoren reversibel sind (Robinson 2001).

Durch undifferenzierten bzw. gewohnheitsmäßigen Gebrauch der Diagnose COPD für alle Pferdepatienten, die als Symptom einen chronischen Husten zeigen und bei denen infektiöse Erkrankungsursachen sowie Veränderungen in den oberen Atemwegen ausgeschlossen wurden, konnte die Intention in Vergessenheit geraten, eine COPD lediglich bei solchen Pferden zu diagnostizieren, die erheblich verschlechterte Lungenfunktionswerte aufweisen. So wurde ursprünglich insbesondere der Nachweis einer erhöhten maximalen Interpleuraldruckdifferenz und/oder einer verminderten Oxygenierung des arteriellen Blutes als Beleg für die Atemwegsobstruktion gefordert (Sasse 1971; McPherson et al. 1978). Eine Differenzierung zwischen morphologisch zu charakterisierenden, entzündlichen Atemwegserkrankungen (Bronchitis/Bronchiolitis) und funktionellen, obstruktiven Veränderungen der Atemwege bzw. Lunge ist anzustreben. Die Teilnehmer des Arbeitstreffens einigten sich auf den Begriff der Inflammatory Airway Disease (IAD), um damit ein Syndrom zu bezeichnen, dass nicht-septische Atemwegserkrankungen insbesondere junger Leistungspferde umfasst. Ausdrücklich wird hervorgehoben, dass keine Kenntnisse über einen Zusammenhang zwischen IAD und RAO vorliegen (Robinson 2001; Anonymus 2003).

Das bislang als equine COPD bezeichnete Krankheitsbild kann regelmäßig durch Staubverminderung in der Umgebung der betroffenen Tiere, Gabe von Arzneimitteln,

insbesondere  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Kortikosteroiden, und Maßnahmen zur Verbesserung der Lungenclearance gemildert werden. Die therapeutische Verbesserung der Symptomatik, einschließlich der Lungenfunktionswerte, mag zu Missverständnissen mit der Humanmedizin führen können, wie in dem Bericht des Arbeitstreffens kritisch angemerkt wird (Robinson 2001). Diese definiert die COPD über eine bestenfalls partielle Reversibilität der Atemflusslimitierung (GOLD 2003). Allerdings darf die therapeutisch nicht bzw. kaum zu beeinflussende, langfristig progressive Verschlechterung der Lungenfunktionswerte humaner COPD Patienten nicht den Blick dafür verstellen, dass eine Symptomverbesserung durch Raucherentwöhnung, Arzneimittel, körperliches Training und Rehabilitationsmaßnahmen sehr wohl zu erreichen ist (Schäfer et al. 2000; MacIntyre 2001; Hamm 2002; Tashkin et Kesten 2003).

Weiterhin wird die geänderte Terminologie in der Pferdemedizin mit den anhand aktueller Forschungsergebnisse belegten Unterschieden zwischen der equinen RAO und dem beim Menschen beobachteten Krankheitsbild der COPD begründet. Da auch wesentliche Unterschiede zum humanen Asthma bestehen, wird mit dem Begriff RAO versucht, eine speziesspezifische, angemessene Bezeichnung für die Erkrankung beim Pferd zu finden (Robinson 2001). Dabei wird als Synonym für RAO auch der Begriff „heaves“ verwendet, der am ehesten dem deutschen „Dampf“ entsprechen dürfte.

Heaves bzw. RAO wird im dritten Punkt der Schlussfolgerungen des Arbeitstreffens definiert als „Atemwegsobstruktion erwachsener Pferde, die sich bei Umgebungswechsel oder nach Gabe von Bronchodilatoren als reversibel erweist“ (Robinson 2001). Ein Pferd, bei dem die Diagnose RAO gestellt wird, muss bei Provokation durch entsprechende Umgebungsbedingungen („environmental challenge“) einen „heaves phenotype“, eine Verstärkung der Symptomatik, entwickeln. Eine solche Exazerbation wird durch Einatmen organischer Stäube ausgelöst, die Schimmelpilze, Endotoxin und andere proinflammatorische Agenzien enthalten können. Zur Charakterisierung des „heaves phenotype“ gehört einerseits die funktionelle Beeinträchtigung der Respiration, die durch eine maximale Interpleuraldruckdifferenz von  $>15 \text{ cmH}_2\text{O}$  (oder einen klinisch validierten Vergleichsscore) belegt werden muss und andererseits der Nachweis einer Atemwegsentzündung. Hierzu wird ein prozentualer Anteil von mindestens 25% neutrophilen Granulozyten am BALF-Zellgehalt gefordert (Robinson 2001).

Dieser „heaves phenotype“ muss sich bei Staubexposition – also in der Phase der Exazerbation - bei Pferden nachweisen lassen, die die funktionelle und Verlaufsdiagnose Recurrent Airway Obstruction (RAO) erhalten sollen. Diese Diagnose erfordert strenggenommen zudem den Nachweis der klinischen Remission bei Haltung des Patienten unter kontrollierten, d.h. staubarmen Bedingungen, die am ehesten bei reiner Weidehaltung einzuhalten sind. In dieser klinischen Remission, die weiter nicht definiert ist, können Atemwegsentszündung und/oder Atemwegsobstruktion in geringem Ausmaß bestehen bleiben (Robinson 2001). Nach diesen Kriterien gelingt eine Auswahl von Versuchstieren, an denen kontrolliert und reproduzierbar die zu erforschende Symptomatik, die meist in der Exazerbation besteht, provoziert werden kann. Die ganz überwiegende Anzahl der in den letzten Jahren erfolgten Untersuchungen zur Ätiologie (Lindberg et al. 2002; Ainsworth et al. 2003) und zur Pathogenese (Ainsworth et al. 2002; Gerber et al. 2003b) chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen des Pferdes, aber auch zur therapeutischen Beeinflussung der Exazerbation ist an solchen RAO-Versuchstieren durchgeführt worden (Jackson et al. 2000; Robinson et al. 2000; Rush et al. 2000; Henrikson et Rush 2001; Leguillet et al. 2002; Lavoie et al. 2002; Robinson et al. 2002; Picandet et al. 2003; Mazan et al. 2003; Rickards et al. 2003; Robinson et al. 2003).

Aus naheliegenden Gründen beschäftigen sich nur wenige Studien mit den in der Realität vorkommenden Patienten – erfordert doch die naturgemäß inhomogene Patientengruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit eine große Anzahl von Untersuchungen, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen. Zudem werden die meisten Besitzer nur Maßnahmen zustimmen, die wenig invasiv und diagnostisch oder therapeutisch erfolgsversprechend sind. Gleichwohl gelingt es einzelnen Autoren, auch bei klinischen Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen zu vielversprechenden Ergebnissen zu kommen. So wird versucht, die wenig sensitive konventionelle Lungenfunktionsmessmethodik, die zudem nur schlecht mit klinischen Scores korreliert (Robinson et al. 2000) zu erweitern und zu verbessern. Hierfür werden diese Methoden auch an grösseren Patientengruppen evaluiert (Hoffman et al. 2001; Herholz et al. 2003a; Herholz et al. 2003b). Dagegen scheiterten Versuche, mittels Nachweis von IgE (Lorch et al. 2001) oder intradermaler Antigenapplikation (Jose-Cunilleras et al. 2001) geringgradig erkrankte Patienten aufzufinden bzw. ihre Allergisierung nachzuweisen.

Weitere Studien beschäftigen sich mit der Aufklärung pathogenetischer Mechanismen. Allerdings wurden hierfür meist ebenfalls Pferde verwendet, deren vorberichtliche, klinische,

lungenfunktionsanalytische und BALF-Befunde den Kriterien zur Stellung der Diagnose RAO entsprachen, auch wenn sie nicht als universitätseigene Tiere gehalten und damit der Nachweis der klinischen Remission nicht geführt wurde. Das Design der Studien schreibt in der Regel eine zur üblichen Haltung unveränderte Staubexposition der Patienten vor, die meist aus Aufstallung in einer mit Stroh eingestreuten Box und der Verfütterung von Heu besteht. Eine Aufschüttelung stark verpilzter Heuchargen vor den Pferden, wie häufig zur Exazerbation der RAO bei reinen Versuchstieren praktiziert, wird hier nicht vorgenommen.

So konnte eine erhöhte IL-8 Sekretion in der BALF von 5 Pferden, die zunächst eine Grassilage und später Heu als Rauhfutter erhielten, nachgewiesen werden. (Franchini et al. 2000). Einer finnischen Arbeitsgruppe gelang es, in Trachealsekret und BALF von Patienten, den - im Vergleich zu gesunden Kontrollpferden - Nachweis höherer Konzentrationen an elastolytisch wirkenden Metalloproteasen zu führen (Raulo et al. 2001a; Raulo et al. 2001b).

Auch Therapiestudien an Pferden, die nicht vollständig den RAO Kriterien entsprechen, sind veröffentlicht: so wurde der Effekt und die Pharmakokinetik von Montelukast, einem Leukotrienantagonisten, überprüft (Kolm et al. 2003), ohne dass eine Verbesserung der Atemwegssymptomatik nachweisbar war. Die gleiche Arbeitsgruppe verabreichte 5 Pferden mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen über 4 Wochen einen thymian- und primelhaltigen Extrakt. Die lungenfunktionsanalytischen Parameter verbesserten sich zwar unter dieser Therapie, der klinisch eingeschätzte Schweregrad der obstruktiven Atemwegserkrankung blieb aber unverändert (van den Hoven et al. 2003).

Lungenfunktionsanalytische Parameter und BALF Zytologie wurden bislang ausschließlich bei RAO Versuchspferden bzw. bei Tieren, die größtenteils den RAO-Kriterien entsprachen, in Beziehung zueinander gesetzt. Bei den jeweiligen Experimenten dienen hierbei regelmäßig die während einer Exazerbation erhobenen, hochgradig vom Physiologischen abweichenden Werte als Vergleichsgrundlage (Robinson 2001). Die Datenlage zur BALF Zytologie bei klinischen Patienten, die vor der Untersuchung keiner außergewöhnlichen Staubbelastung ausgesetzt wurden und bei denen intra vitam die Diagnose einer chronischen Lungenerkrankung gestellt wurde, ist dagegen als spärlich zu bezeichnen (Winder et al. 1990; Vrins et al. 1991; Schusser et al. 1999). Zwei Autorengruppen teilten ihre Patienten anhand klinischer und/oder endoskopischer Kriterien in gesunde Tiere und 3 (Winder et al. 1990) bzw. 4 (Vrins et al. 1991) Schweregradgruppen ein und verglichen gruppenweise die



ermittelten zytologischen BALF Ergebnisse. Es wurden signifikante Erhöhungen der prozentualen Anteile an neutrophilen Granulozyten in der BALF mit ansteigendem Schweregrad der Erkrankung festgestellt.

Der explizite Nutzen der BALF Zytologie in der Differenzierung chronisch entzündlicher Atemwegserkrankungen bei in der Klinik vorgestellten Pferdepatienten wurde - mit Ausnahme des Nachweises einer IAD beim jungen Leistungspferd – nach Kenntnis der Autorin bislang nicht evaluiert. Auch mögliche Korrelationen zwischen den Ergebnissen klinischer, endoskopischer und lungenfunktionsanalytischer Untersuchungen einerseits und den mittels BALF Präparat differenzierbaren Zellgruppen andererseits sind nach Kenntnis der Autorin bislang nicht an in der Praxis vorkommenden Patienten untersucht worden. Zudem fehlen jedwege Daten zur Veränderung der BALF Zytologie unter Einfluss einer Therapie bei Pferden mit chronischen Atemwegserkrankungen, die vor und/oder während der Behandlung nicht einer weiteren Provokation durch staubiges Heu und Stroh ausgesetzt wurden.

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN**

#### **3.1 MATERIAL UND METHODEN**

##### **3.1.1 Patienten**

Die eigenen Untersuchungen fanden an insgesamt 220 bronchoalveolären Lavagen von 170 verschiedenen Pferden statt, die zwischen März 1998 und Juli 2003 an der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik (MVK) der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt wurden. Die Pferde wurden ganz überwiegend wegen chronischen Hustens sowie Leistungsabfalls, einige auch wegen Atemnot, vorgestellt. Bei 21 Pferden wünschte der Besitzer eine eingehende diagnostische Abklärung des Respirationstraktes im Rahmen einer Leistungsmangel-Diagnostik, ohne dass ihm Symptome aufgefallen waren, die eine Erkrankung des Atmungsapparates angezeigt hätten. Alle in die Studie einbezogenen Patienten wurden stationär in der Professur für Innere Krankheiten der Pferde der MVK aufgenommen. Ihre Daten werden im Ergebnisteil detailliert vorgestellt. Genauer zur Einteilung in Patienten und Kontrollpferde findet sich in Kap. 3.2.2 „Einteilung des Pferdematerials...“ (S. 59 ff.), Kap. 3.2.3 „Patienten mit der klinischen Diagnose der chronischen Bronchitis“ (S. 62 ff.) sowie Kapitel 3.2.4 „Kontrollpferde und ihr Vergleich mit den CB Patienten“ (S. 162 ff.).

##### **3.1.1.1 Anamnese**

Der Vorbericht umfasste die Aufnahme der üblichen Daten zu Besitzer und Pferd einschließlich der Angaben zu vorhergehenden Erkrankungen und aktuellen Symptomen. In die Auswertung gingen die Antworten auf Fragen zum Grund der Vorstellung des Tieres, zum (vermuteten) Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns bzw. zum Beginn einer Verschlechterung der Symptomatik und zum Auftreten sowie Ausprägung von Symptomen wie Husten, Leistungsabfall und Atemnot ein. Ferner wurden Angaben zu Haltung, Fütterung und Nutzung sowie zu vorhergehenden Behandlungen aufgenommen. Erfolgte eine medikamentelle Therapie in den letzten 7 Tagen vor der Vorstellung in der MVK, wurden die verabreichten Arzneimittel im Einzelnen notiert.

### 3.1.1.2 Klinische Untersuchungen

Ergaben sich aus dem Vorbericht Hinweise auf Erkrankungen im Bereich der Atemwege oder Lunge, so fand meist im Beisein des Besitzers zunächst die allgemeine klinische Untersuchung und die spezielle Untersuchung des Respirationstraktes in Ruhe statt. In die Auswertung gingen die Ruhe-Atemfrequenz sowie die in der unten stehenden Tab. 1 aufgeführten, vorberichtlichen und klinischen Parameter ein. Um eine semiquantitative Auswertung dieser nicht direkt messbaren Befunde vornehmen zu können, wurden sie mittels des in der Tabelle angegebenen Punkte-Systems semiquantitativ bewertet. Durch Addition der jeweils zugeteilten Score-Punkte entstand der sogenannte Klinikscore, in dem maximal 12 Punkte erreicht werden konnten.

Tab. 1: Bewertung vorberichtlicher und klinischer Befunde mit Punkten zur Berechnung des Klinikscores durch Addition

| Parameter          | Score-Punkte | Erläuterung                                                                   |
|--------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Husten             | 0            | Keiner                                                                        |
|                    | 1            | Vorberichtlich selten                                                         |
|                    | 2            | Vorberichtlich mehrmals täglich                                               |
|                    | 3            | Spontan während Untersuchung bzw. anamnestisch anfallsweise                   |
| Leistungsabfall    | 0            | Keiner oder nicht beurteilbar                                                 |
|                    | 1            | Ja                                                                            |
| Dyspnoe (in Ruhe)  | 0            | Keine angestrenzte Atmung                                                     |
|                    | 1            | Endexpiratorisch ggr. vermehrt sichtbare Bauchpresse                          |
|                    | 2            | Expiratorisch offensichtliche Bauchpresse                                     |
|                    | 3            | Auffällig angestrenzte abdominale Atmung, Nüstern weit                        |
|                    | 4            | Höchstgradige Atemnot                                                         |
| Lungenauskultation | 0            | Physiologisch (inspiratorisch vesikulär)                                      |
|                    | 1            | Ggr. verschärftes inspiratorisches Atemgeräusch                               |
|                    | 2            | Verschärft inspiratorische und leise expiratorische Atemgeräusche             |
|                    | 3            | Rauhe in- und expiratorische Atemgeräusche und/oder tracheale Rasselgeräusche |
|                    | 4            | Hiemen, Giemen und/oder Rasselgeräusche über dem Lungenfeld                   |

In den Krankenakten erfolgte zudem die Aufzeichnung folgender Parameter bei der Untersuchung des Respirationstraktes: Auslösbarkeit von Hustenstößen durch manuellen Druck auf die ersten Trachealspangen, Vorhandensein nasaler Depigmentierungen (als Zeichen für chronischen Sekretfluss) und Lungenperkussionsbefund bei vorhandener Dyspnoe.

Zum Abschluss der Untersuchungen in der Ruhe wurde eine arterielle Blutentnahme zur Messung der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke (s. Kap. 3.1.1.3.2, S. 33) durchgeführt. Pferde, die nicht unter Lahmheit, fieberhaften Erkrankung oder ausgeprägten Ruhedyspnoe (Dyspnoe-Score  $\geq 3$  Punkte) litten, wurden etwa 10-15 min. im Trab und, wenn es ihre Kondition erlaubte, im Galopp longiert. Hierbei wurden spontaner Husten, Leistungsbereitschaft bzw. eine eventuell entstehende Dyspnoe aufgezeichnet. Nach Abschluss des Longierens wurde auf Wiederberuhigungsdauer und eventuell eindeutige Lungenauskultationsbefunde geachtet. Da die Tiere nicht standardisiert belastet wurden und die Dokumentation dieser Untersuchungen in Umfang und Wortwahl sehr variabel erfolgte, wird auf eine weitere Darstellung dieser Befunde verzichtet, zumal sie für den weiteren Verlauf der Untersuchungen oder therapeutische Entscheidungen keine Relevanz besaßen.

An die Belastung angeschlossen erfolgte eine Tracheobronchoskopie mit Videoaufzeichnung (s. Kap. 3.1.1.3.1, S. 32). Anschließend wurden die Untersuchungsergebnisse zusammenfassend mit dem Besitzer besprochen. Die Pferde, deren Betreuer einer stationären Aufnahme zur weiteren Diagnostik und/oder Therapie zustimmten, wurden am Morgen des nächsten Tages - in seltenen Ausnahmen auch bis maximal zum 3. Tag nach der stationären Aufnahme - weiteren Lungenfunktionsprüfungen (s. Kap. 3.1.1.3.4, S. 35) sowie der bronchoalveolären Lavage (s. Kap. 3.1.1.3.5, S. 39) unterzogen.

Bei 28 der 170 Tiere musste von diesem Schema geringfügig abgewichen werden. Meist wurden diese Patienten initial mit Hinweisen auf eine Erkrankung anderer Organsysteme oder auf eine akute Erkrankung des Respirationstraktes vorgestellt, so dass sich die Indikation zur BAL erst im Laufe des stationären Aufenthaltes ergab. Nach entsprechender Aufklärung der Besitzer über die diagnostischen Möglichkeiten und Einwilligung erfolgten dann diese weiterführenden Untersuchungen je nach individuellem Krankheitsverlauf.

### 3.1.1.3 Weiterführende Untersuchungen

Die im Folgenden beschriebenen weiterführenden Untersuchungen wurden zur Sicherung und Differenzierung der Diagnose durchgeführt. Anhand der Untersuchungsbefunde konnte zudem der Schweregrad der Erkrankung und ein therapeutischer Erfolg beurteilt werden.

#### 3.1.1.3.1 Endoskopie des Respirationstraktes

Nach einer der körperlichen Belastbarkeit des Patienten angepassten Longenarbeit und Wiederberuhigung wurde die Endoskopie von Nasengang, Rachen- und Kehlkopfbereich sowie der Trachea durchgeführt. Beurteilt wurden eventuelle Veränderungen im Pharynx-/Larynxbereich, wobei einerseits anatomisch-funktionelle Befunde wie z.B. idiopathische laryngeale Hemiplegie, intermittierende Dorsalverlagerung des weichen Gaumens oder Entrapment der Epiglottis aufgezeichnet wurden. Andererseits ging in die Bewertung die Beurteilung hyperplastischer oder entzündlich geschwollener lymphoider Follikel am Rachendach ein. Dabei erhielt die unveränderte Schleimhaut 0 Punkte, Hyperplasien in geringer Ausprägung 1 Punkt sowie höhergradige Hyperplasien oder adspektorisch durch Rötung, ödematöse Schwellung und/oder Sekretion gekennzeichnete Entzündungen in diesem Bereich 2 Punkte.

Die Bewertung der tracheobronchoskopischen Befunde mit Scorepunkten ist im Einzelnen in der Tab. 2 (s. nächste Seite) aufgeführt. Die Beurteilung der Sekretmenge im Tracheallumen, der Sekretviskosität sowie des Grades einer etwaigen Schwellung der Trachealschleimhaut bzw. der Mukosa an der Aufzweigung der Trachea in die beiden Hauptbronchien (Bifurcatio tracheae) erfolgte für jeden Patienten. Sekretspangen und -fetzen, die an der Trachealwand hafteten, wurden von ihrer Viskosität her grundsätzlich mit 3 Punkten bewertet. Die Score-Punkte der tracheobronchoskopischen Befunde, nicht aber der Befunde an den oberen Atemwegen, wurden addiert im sogenannten Endoskopiescore zusammengefasst. Maximal konnten 10 Punkte in diesem Endoskopiescore erreicht werden.

Tab. 2: Bewertung endoskopischer Befunde mit Score-Punkten

| <b>Parameter</b>      | <b>Score-Punkte</b> | <b>Erläuterung</b>                                                        |
|-----------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Sekretmenge           | 0                   | Kein Sekret erkennbar                                                     |
|                       | 1                   | Vereinzelte Sekretflocken                                                 |
|                       | 2                   | Schmale, z.T unterbrochene Sekretstraße                                   |
|                       | 3                   | Durchgehende Sekretstraße                                                 |
|                       | 4                   | Breite Sekretstraße mit Sekretsee                                         |
| Sekretviskosität      | 0                   | Feuchte Schleimhaut                                                       |
|                       | 1                   | Seröses, durchscheinendes Sekret                                          |
|                       | 2                   | Sekret fließfähig/beweglich im Atemstrom                                  |
|                       | 3                   | Hochvisköses Sekret, unbeweglich                                          |
| Schleimhautschwellung | 0                   | Keine Schleimhautschwellung                                               |
|                       | 1                   | Ggr. Schwellung der Bifurkation                                           |
|                       | 2                   | Mgr. Schwellung der Bifurkation oder undeutlich begrenzte Trachealspangen |
|                       | 3                   | Hgr. Schwellung der Bifurkation oder kaum erkennbare Trachealspangen      |

### 3.1.1.3.2 Arterielle Blutgasanalyse

Zum Abschluss der klinischen Untersuchung in Ruhe (vor der Longenarbeit) wurde arterielles Blut aus der rechten Arteria carotis communis, etwa handbreit proximal des Brusteinganges, mittels einer kleinumigen Kanüle (20G) entnommen. Das durch den Kanülenkonus austretende Blut wurde luftblasenfrei in heparinisierte Glaskapillaren aufgefangen und innerhalb der nächsten 10 min. in einem AVL Blutgasanalyse-Gerät<sup>1</sup> untersucht. Pro Patient erfolgte die Messung von je 3 Kapillaren unter Eingabe der direkt vor der Blutentnahme gemessenen rektalen Körpertemperatur, wobei die Werte der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke anschließend arithmetisch gemittelt wurden.

Weiter wurde für jede Messung die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $p_{(A-a)}O_2$ ) berechnet, die neben den Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücken auch den

aktuellen Luftdruck berücksichtigt und so einen einzigen, von Körpertemperatur und Luftdruck unabhängigen, international vergleichbareren Wert bietet. In die Auswertungen ging auch hier der arithmetische Mittelwert der 3 Berechnungen ein. Die Formel zur Berechnung der  $p_{(A-a)O_2}$  lautet:

$$p_{(A-a)O_2} = (p_B - p_{\text{Wasserdampf der Expirationsluft}}) \times 0,21 - p_aO_2 - p_aCO_2$$

Dabei steht  $p_B$  für den aktuellen Luftdruck in mmHg, von dem der Wasserdampfdruck der Ausatemluft subtrahiert wird. Dieser beträgt bei 37,0°C Körpertemperatur 47 mmHg und wurde individuell auf die aktuelle, rektal gemessene Körpertemperatur korrigiert. Der Faktor 0,21 gibt den Anteil des Sauerstoffs (20,95%) an der Einatemluft an.

#### 3.1.1.3.3 Venöse Blutuntersuchungen

Jedem Pferd wurde eine venöse Blutprobe entnommen und nach Routineverfahren im klinikeigenen Labor auf folgende Parameter untersucht: Absolute Leukozytenzahl, Differenzialzellbild, Fibrinogengehalt, Gesamteiweiss- sowie Albuminkonzentration. Weiter erfolgte routinemäßig die Bestimmung der Parameter des roten Blutbildes (Erythrozytenanzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit) sowie die Messung der biochemischen Parameter Harnstoff und Bilirubin. Je nach Symptomatik erfolgte in einzelnen Fällen die Analyse weiterer biochemischer Parameter (z.B. Elektrolytkonzentrationen oder Muskel- und Leberenzymaktivitäten) im venösen Blut.

In die Gruppe der Patienten mit chronischer Bronchitis wurden ausschließlich Pferde eingeschlossen, deren klinische und venöse Blut-Untersuchungen keinen Hinweis auf eine Erkrankung anderer Organsysteme oder auch eine systemisch erkennbare Entzündungsreaktion erbrachte. Die Ergebnisse der venösen Blutuntersuchungen dienten somit vorwiegend als Ausschlusskriterien – ihre Methoden und Ergebnisse werden daher im Folgenden nicht weiter dargestellt.

---

<sup>1</sup> AVL Omni <sup>TM</sup>, AVL Medizintechnik, D-Bad Homburg

#### 3.1.1.3.4 Ösophagusdruckmessung und Spirometrie

Zur Ermittlung objektiver Daten zur Lungenfunktion erfolgte zum einen die indirekte Messung des Interpleuraldruckes über eine Ösophagusballonsonde. Zum anderen wurde zeitgleich und parallel die Atemstromstärke des Patienten aufgezeichnet. Um tageszeitbedingte Einflüsse auf die Lungenfunktionsergebnisse zu minimieren (Stadler et al. 1985), erfolgten diese Messungen grundsätzlich vormittags zwischen 9:30 Uhr und 13:00 Uhr.

Die Tiere wurden in einen Zwangsstand verbracht und beidseits am Kopf festgehalten. Bei einem Teil der Pferde war das Anlegen einer Oberlippenbremse erforderlich, um die Ösophagusballonsonde über den ventralen Nasengang in den Schlund einführen zu können. Sie wurde bis etwa auf Höhe des Herzens vorgeschoben, was durch vorheriges äußerliches Abmessen der Sondenlänge abgeschätzt wurde. Je nach Größe des Pferdekopfes wurden nun 1-2 Schaumstoffringe über das rostrale Ende der Ösophagusballonsonde und das Maul gezogen, so dass sie ventral in der Kinngrubengegend und dorsal auf dem Nasenrücken zu liegen kamen. Eine Atemmaske mit einer rostralen Öffnung wurde anschließend so fest darübergestülpt, dass die Dichtringe einen Luftaustritt zwischen Pferdekopf, abgebogener Drucksonde und kaudalem Maskenende verhinderten. Über einen Drei-Wege-Hahn erfolgte zunächst das Aufblasen des Ösophagusballons und dann dessen Anschluss an einen Statham-Differenzdruckumformer. An der rostralen Öffnung der Maske wurde ein Staudruckrohr nach Fleisch<sup>2</sup> in der Größe Nr. 5 adaptiert. Das Staudruckrohr mit seinen die Atemluft in eine laminare Strömung richtenden Lamellen wurde vor und während der Messung mittels einer integrierten Heizung erwärmt, damit die Wasserdampf-gesättigte Ausatemluft nicht in dem Rohr kondensierte. Mittels zweier Schläuche erfolgte die Verbindung des Staudruckrohres mit einem weiteren Statham-Differenzdruckumformer. Dieser wandelt die proportional zur Atemstromstärke im Staudruckrohr entstehenden Luftdruckdifferenzen in elektrische Impulse um. Die vom Ösophagusballon und Staudruckrohr über die beiden Druckumformer entstehenden elektrischen Impulse wurden in einer Mess- und Aufzeichnungsanlage verstärkt<sup>3</sup> und auf Thermoregistrierpapier synchron aufgezeichnet (s. Abb. 1 und 2). Neben der Kurve des Atemluftstromes (Pneumotachogramm) und jener des Druckverlaufes im Ösophagus errechnet und zeichnet die Anlage eine aus der Atemstromstärke über die Zeit integrierte Kurve, an der das Atemzugvolumen abgelesen werden kann (Spirogramm). Dafür wird an den

---

<sup>2</sup> Metabo, CH-Espalinges



Wendepunkten des Pneumotachogramms das Spirogramm automatisch jeweils auf ein Null-Niveau zurückgeführt. Die Kalibrierungen und Eichungen erfolgten jeweils vor Messbeginn automatisch in dem Gerät.

Nach einer kurzen Gewöhnungsphase des Pferdes an die Instrumentalisierung erfolgte die synchrone Aufzeichnung von Pneumotacho- und Spirogramm sowie der Interpleuraldruckkurve. Zur Auswertung kamen für den jeweiligen Patienten als typisch angesehene, möglichst regelmäßige Atemzyklen, wobei ganz überwiegend 8, mindestens aber 5 möglichst zusammenhängende Atemzüge pro Lungenfunktionsprotokoll mittels Millimetermaß ausgemessen und arithmetisch gemittelt wurden. Die zur Berechnung der - weiter unten im Einzelnen aufgeführten - Lungenfunktionsparameter entscheidenden Strecken sind in den folgenden Abb. 1 und 2 angegeben.

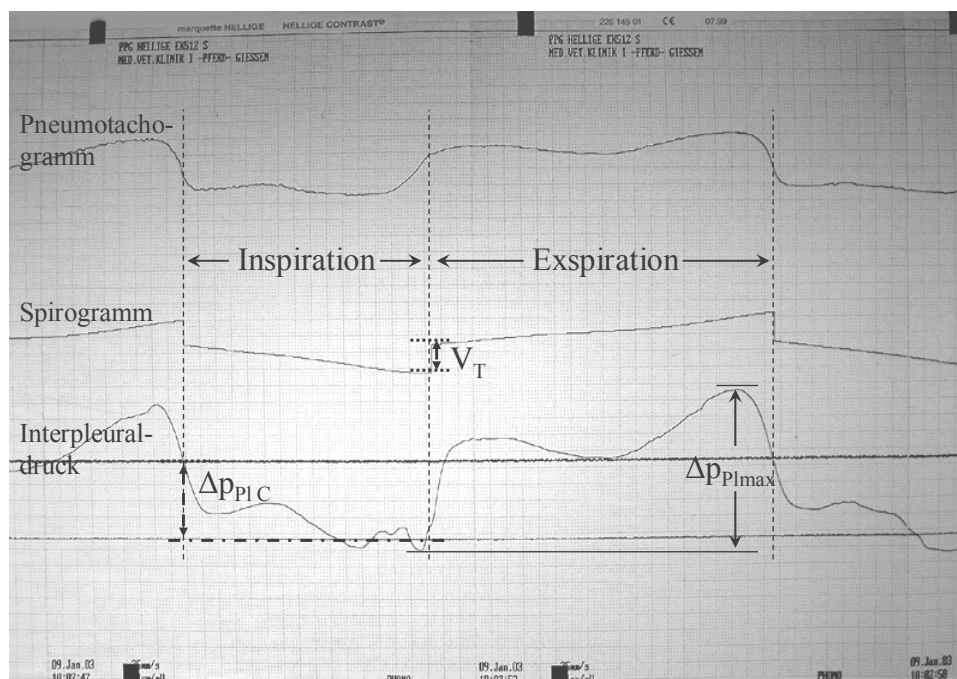


Abb. 1: Ausschnitt eines Lungenfunktionsprotokolls mit den Strecken, die die maximale Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ), sowie die für die dynamische Compliance ( $C_{Ldyn}$ ) relevanten Parameter Atemzugvolumen ( $V_T$ ) und Interpleuraldruckdifferenz C ( $\Delta p_{PlC}$ ) repräsentieren

<sup>3</sup> PPG Hellige Servomed EK 512P, PPG Hellige D-Freiburg

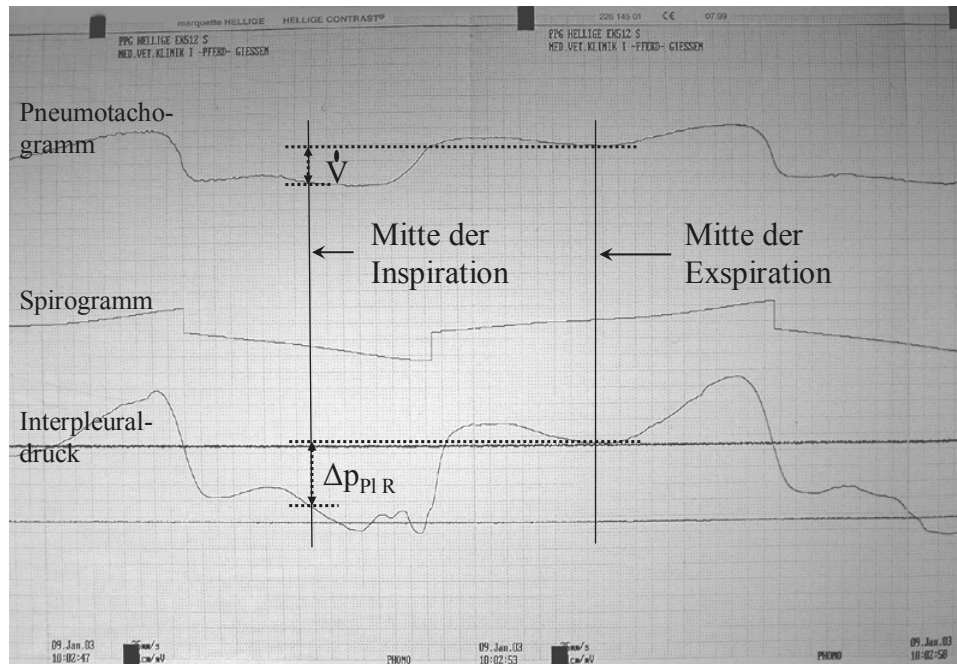


Abb. 2: Ausschnitt eines Lungenfunktionsprotokolls mit den für die Bestimmung des Atemwegswiderstand ( $R_{visc}$ ) relevanten Strecken, welche zu Zeitpunkten ohne Atemströmung (Mitte der In- bzw. Expiration) ermittelt werden, namentlich Interpleuraldruckdifferenz R ( $\Delta p_{PI R}$ ) und Atemstromstärke ( $\dot{V}$ ).

Aus den in den vorhergehenden Abbildungen markierten Strecken konnten mittels Umrechnungsfaktoren, die sich aus der für den jeweiligen Patienten optimal eingestellten Messempfindlichkeit ergaben, die jeweiligen Drücke, Volumina und Atemstromstärken berechnet werden. Die direkt aus dem Protokoll ablesbaren Parameter sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Aus Spirogramm und Ösophagusdruckmessung direkt abgeleitete Parameter

| Bezeichnung                         | Abkürzung           | Einheit            |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Atemfrequenz                        | $f_B$               | /min.              |
| Atemzugvolumen                      | $V_T$               | l                  |
| Atemstromstärke                     | $\dot{V}$           | l/s                |
| Maximale Interpleuraldruckdifferenz | $\Delta p_{PI max}$ | cmH <sub>2</sub> O |
| Interpleuraldruckdifferenz C        | $\Delta p_{PI C}$   | cmH <sub>2</sub> O |
| Interpleuraldruckdifferenz R        | $\Delta p_{PI R}$   | cmH <sub>2</sub> O |

Durch Multiplikation der Atemfrequenz mit dem Atemzugvolumen erfolgte die Berechnung des Atemminutenvolumens (AMV). Nach den unten stehenden Formeln wurde zudem das Atemzugvolumen durch die dazu erforderliche Interpleuraldruckänderung geteilt, was den Wert der dynamischen Compliance ( $C_{Ldyn}$ ) ergab. Desweiteren wurde die Interpleuraldruckänderung mit der durch diese initiierten Atemstromstärke in Beziehung gesetzt, wodurch ein Wert für den Atemwegswiderstand ( $R_{visc}$ ) gefunden wird.

$$\begin{aligned} \text{a.)} \quad C_{Ldyn} [\text{l/cm H}_2\text{O}] &= \frac{V_T [\text{l}]}{\Delta p_{PI C} [\text{cmH}_2\text{O}]} \\ \text{b.)} \quad R_{visc} [\text{cm H}_2\text{O}/(\text{l/s})] &= \frac{\Delta p_{PI R} [\text{cmH}_2\text{O}]}{\dot{V} [\text{l/s}]} \end{aligned}$$

Die Kooperation der Patienten, was das Schieben der Ösophagusballonsonde und die Toleranz der Atemmaske angeht, aber auch die Regelmäßigkeit und Gleichmäßigkeit der Atemzüge wurde entscheidend verbessert, seit im Dezember 2002 die routinemäßige, leichte Sedation mit einem  $\alpha_2$ -Agonisten (Detomidinhydrochlorid<sup>4</sup>; 0,01 mg/kg KGW) eingeführt wurde. Eine annähernd der physiologischen Kopf-/Halshaltung des wachen Pferdes entsprechende Körperhaltung wird durch den Einsatz einer Kinnstütze gewährleistet. Obgleich die Sedation mit einem  $\alpha_2$ -Agonisten, eventuell auch in Kombination mit Butorphanol, international zum Standard geworden ist (Hoffman 2002), sei hier vorweggenommen, dass sich im eigenen Material zwischen den unsedierten (n=87) und sedierten (n=19) Patienten signifikante Unterschiede ergaben. Dies betraf sowohl Parameter der Atemmechanik (s.a. im Ergebnisteil Kap. 3.2.3.2.7 „Sonstige Lungenfunktionsanalysen“ S. 100 ff.), als auch Korrelationen dieser Parameter zu sonstigen Untersuchungsergebnissen. Im Folgenden wurden daher – soweit nicht anders erwähnt – lediglich die 87 unsedierten Patienten in die Auswertung einbezogen.

---

<sup>4</sup> Domosedan®, Pfizer GmbH D-Karlsruhe

#### 3.1.1.3.5 Durchführung der bronchoalveolären Lavage (BAL)

Die bronchoalveoläre Lavage wurde grundsätzlich unter Sichtkontrolle mittels eines Endoskops vorgenommen, in dessen Arbeitskanal entweder ein selbstgefertigter Polyethylenkatheter oder eine kommerziell erhältliche Teflon-Spülsonde<sup>5</sup> mit Luer-Lock-Anschluss eingebracht war. Routinemäßig erfolgte die BAL bis Ende 1998 unter Verwendung eines Fiberskops<sup>6</sup> mit 2,20m Länge und 12mm Außendurchmesser. Ab Anfang 1999 wurde ein Videoendoskop<sup>7</sup> mit 2,00m Länge und 11mm Außendurchmesser eingesetzt. Bei besonders langhalsigen oder großen Pferden kam ausnahmsweise ein 3,20m langes Gastroskop mit einem Außendurchmesser von 14mm zum Einsatz. Bei Ponies hingegen konnte auch ein 1,80m Videoendoskop mit 11mm Außendurchmesser verwendet werden.

Vor der BAL wurden die Patienten, wenn sie nicht schon in Ruhe unter einer deutlichen Dyspnoe litten, für etwa 10-15 min. an der Longe bewegt. Nach Wiederberuhigung erfolgte kurz vor oder direkt nach Verbringen des Pferdes in einen Zwangsstand die intravenöse Sedation mit einem  $\alpha_2$ -Agonisten (Romifidinhydrochlorid<sup>8</sup> 0,04 mg/kg KGW oder Detomidinhydrochlorid<sup>9</sup> 0,01 mg/kg KGW). Anschließend wurde das Endoskop wie bei einer Routine-Tracheobronchoskopie über den ventralen Nasengang, Larynx und Trachea bis zur Bifurcatio tracheae vorgeschoben. Darüberhinaus erfolgte dann das zügige Einbringen des Endoskops in den Hauptbronchus und seine Aufzweigungen, wobei die kaudodorsale Richtung eingehalten wurde, um in diesen Lungenlappen zu gelangen. Auf eine Anästhesie der Bifurkation(en) durch Befeuchten der Schleimhaut mit geeigneten Lokalanästhetika über den Arbeitskanal des Endoskops wurde verzichtet, da nach ersten Versuchen mit Lokalanästhesie der Eindruck überwog, dass sich der entstehende Hustenreiz dadurch nicht entscheidend mindern ließ.

Das Endoskop wurde soweit vorgeführt, bis es auf einen fest-elastischen Widerstand stieß. Nun war der Endoskopkopf in einen Bronchus (meist der 4., bei einigen Pferden auch der 5. Generation) eingekeilt und hatte damit die sogenannte „wedge-position“ erreicht. Dadurch wird der Verlust instillierter Flüssigkeit nach rostral verhindert. Die reflektorischen

---

<sup>5</sup> KOBI Medizintechnik GmbH, D-Lehrte

<sup>6</sup> Richard Wolf GmbH, D-Knittlingen

<sup>7</sup> ETM Endo-Tech GmbH, D-München

<sup>8</sup> Sedivet®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, D-Ingelheim

<sup>9</sup> Domosedan®, Pfizer GmbH, D-Karlsruhe

Hustenstöße sistierten in der Regel bei Festsitzen des Endoskops oder bei Instillation der körperwarmen Spülflüssigkeit.

Dabei handelte es sich um 0,9%ige Kochsalzlösung (60ml/100 kg KGW), die mittels 60 ml Spritzen über den Katheter im Arbeitskanal als Bolus in den Bronchus instilliert wurde. Direkt anschließend wurde mittels der Spritzen sanft, d.h. langsam ohne Erzeugung eines deutlichen Unterdrucks, aspiriert und möglichst viel Flüssigkeit zurückgewonnen. Ein feinblasiger, weißlicher Schaum im Aspirat wurde als erfolgreiche Probenahme gewertet und als Beimengung von Surfactant, der aus den Alveolen stammt, interpretiert. Meist wurden mehrere Spritzen für die Aspiration benötigt, wobei das Abknicken des Katheters während des Spritzenwechsels einen Abriss der Flüssigkeitssäule verhinderte. Aspiriert wurde, solange dem Schaum makroskopisch sichtbar noch deutlich Flüssigkeit beigemischt war. Die Dauer der Aspiration betrug insgesamt maximal 10 Minuten.

Die nun in mehreren Spritzen vorhandene bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) wurde über eine doppelte Lage Mull in einem von Kühlkissen und Styroporbehälter umgebenen Methylopenten-Messbecher<sup>10</sup> zusammengeführt. Die so gepoolte BALF wurde sofort weiterverarbeitet, wie in Kap. 3.1.2, S. 43 ff. im Detail beschrieben.

Nach Abschluss der Flüssigkeitsaspiration wurde das Endoskop zügig aus den Bronchien entfernt und vorsichtig vollständig zurückgezogen. Der sedierte Patient kam zunächst in eine Box ohne Möglichkeit der Futteraufnahme. Routinemäßig erfolgten in den nächsten 24 Stunden zweimalig Kontrollen von Körpertemperatur, Puls- und Atemfrequenz sowie Allgemeinbefinden. Zudem wurde das Pferd am Tag nach der Lavage nicht belastet, sondern lediglich im Schritt geführt oder leicht an der Longe bewegt.

---

<sup>10</sup> bezogen über Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe

#### 3.1.1.4 Stationäre Therapieformen

Bei insgesamt 50 Pferden mit der Diagnose einer chronischen Bronchitis/Bronchiolitis (CB) erfolgten alle weiterführenden und labordiagnostischen Untersuchungen einschließlich der BAL vor (sog. Erstuntersuchung) und nach (sog. Kontrolluntersuchung) Durchführung eines der beiden unten beschriebenen Therapieschemata.

Grundsätzlich wurden alle diese Pferde stationär in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik behandelt und in gut belüftete, 2-3mal täglich gemästete Einzelboxen mit einer Einstreu aus Torf und Sägespänen verbracht. Sie erhielten als Rauhfutter ausschließlich makroskopisch unauffälliges und mittels Leitungswasser befeuchtetes Heu und hatten keinen Kontakt mit Stroh. Je nach Witterungsbedingungen und Ausbildungsstand wurden die Patienten täglich longiert, in einer offenen Reitbahn laufen gelassen oder geführt. Allen Tieren wurde täglich inhalativ mittels eines Ultraschallverneblers über ca. 30 min. isotonische Emser Salz<sup>11</sup>-Lösung verabreicht, indem das Aerosol in die - hierfür geschlossene - Pferdebox eingeleitet wurde.

##### 3.1.1.4.1 Arzneimitteltherapie (AT)

Ab dem Abklingen der Sedation nach der ersten bronchoalveolären Lavage erhielten die Pferde eine fixe Kombination eines  $\beta_2$ -Sympathomimetikums mit einem Sekretolytikum<sup>12</sup>. Die Verabreichung erfolgte zweimal täglich oral mit dem Kraftfutter in der vom Hersteller angegebenen Dosierung von 0,8  $\mu\text{g/kg}$  KGW Clenbuterol und 0,3 mg/kg KGW Dembrexin.

Vom Tag nach der ersten BAL an wurde den Patienten zudem täglich Dexamethason-21-Dinatriumphosphat<sup>13</sup> intramuskulär injiziert. Begonnen wurde mit 0,04 mg Wirkstoff pro kg KGW über 3 Tage, dann erfolgte eine tägliche Dosisreduktion um 2 mg - außer bei Pferden unter 350 kg KGW, bei denen die Dosis lediglich um 1 mg/Tier und Tag reduziert wurde.

---

<sup>11</sup> Siemens & Co, D-Bad Ems

<sup>12</sup> Venti Plus®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, D-Ingelheim

<sup>13</sup> Hexadreson®, Intervet, D-Unterschleissheim

#### 3.1.1.4.2 Zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie (HT)

Zusätzlich zu den oben angegebenen Arzneimitteln erhielten 30 Patienten vor den Kontrolluntersuchungen (einschließlich der 2. BAL) die sogenannte orale Hyperinfusionstherapie. Diese besteht aus der Verabreichung einer 0,9%igen, körperwarmen Kochsalzlösung per Nasenschlundsonde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Dosis beträgt 67 ml/kg KGW, was etwa 40 l pro 600 kg Pferd entspricht. Das Volumen der Kochsalzlösung bekamen die Pferde im Laufe von etwa 90 min. in 2 Fraktionen aufgeteilt verabreicht. Nach Eingabe der Hälfte der Flüssigkeitsmenge wurden die Tiere etwa 15 Minuten im Schritt geführt. Ein Patient musste sediert werden, damit die Nasenschlundsonde geschoben werden konnte. Bei diesem Pferd wurde die 15 minütige Pause in der Box abgewartet.

An den Tagen der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie erhielten die Patienten morgens lediglich eine kleine Portion Kraftfutter, dem die Clenbuterol-Dembrexin-Kombination beigefügt war. Rauhfutter wurde erst nach Gabe der 0,9%igen Kochsalzlösung angeboten, um das Risiko einer Magenüberladung zu vermindern.

### **3.1.2 Untersuchungen der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF)**

#### **3.1.2.1 Makroskopische Beurteilung**

Alle untersuchten Aspirate enthielten feinen weissen Schaum, was als Indiz für die Gewinnung von Probenmaterial mit Anteilen aus dem Alveolarbereich angesehen wird. Jede BALF wurde hinsichtlich ihrer Trübung und Farbe direkt nach Zusammenführung der Einzelfractionen im Messbecher makroskopisch beurteilt. Makroskopisch erfassbare Unterschiede der Einzelfractionen in den zur Aspiration benutzten Spritzen fielen bei keiner BAL auf. Färbung, Trübung sowie eventuelle Beimengungen der BALF wurden subjektiv beurteilt. Leicht gelbliche bis rötliche Verfärbung wies auf einen erhöhten Erythrozytengehalt hin, während eine makroskopisch erkennbare eher weissliche Trübung oder manchmal sichtbare feine Beimengungen von hohen Zellzahlen begleitet wurden. Beides war nur in wenigen Proben der Fall und wurde durch die absolute Zellzählung bzw. Erythrozyten auf dem Differenzialzellpräparat bestätigt, so dass auf eine gesonderte Aufführung makroskopisch auffälliger BALF-Proben im Ergebnisteil verzichtet werden konnte.

#### **3.1.2.2 Bestimmung der Rückgewinnrate**

Die Bestimmung des Rückgewinns erfolgte durch Errechnung des prozentualen Anteils der BALF am ursprünglich instilliertem Flüssigkeitsvolumen. Das BALF-Volumen konnte direkt am tarirten Messbecher, in dem die Einzelfractionen gepoolt wurden, abgelesen werden.

#### **3.1.2.3 Bestimmung der absoluten Zellzahl**

Die absoluten Zellzahlen wurden sofort nach der Gewinnung der BALF unter Verwendung einer Neubauer-Zählkammer bestimmt. Bis Juni 2002 wurden hierfür 10 Teile BALF mit 1 Teil Kernechtrot-Lösung versetzt, bevor ein Aliquot der gut gemischten Probe in eine vorbereitete Neubauer-Zählkammer pipettiert wurde. Nach Sedimentation der Zellen wurden im Trockensystem bei 100facher Vergrößerung im Doppelansatz je 5 Gruppenquadrate ausgezählt, die jeweils aus 16 Kleinstquadraten des Zählkammer-Netzes bestehen. Da jedes Kleinstquadrat eine Fläche von  $0,0025\text{mm}^2$  besitzt und die Tiefe der Zählkammer 0,1mm beträgt, wurde folglich zweimal die Zellanzahl in einem Volumen von  $5 \times 16 \times 0,0025 \times 0,1$  ( $=0,02$ ) $\text{mm}^3$  ausgezählt. Die beiden Werte wurden arithmetisch gemittelt und wegen des Verdünnungsfaktors von 0,1 mit dem Faktor 55 multipliziert, damit sich die absolute



Zellanzahl pro  $\mu\text{l}$  ursprünglicher BALF ergab. Seit Juli 2002 erfolgte kein Anfärben der Zellen mehr, so dass der Verdünnungsfaktor entfiel und die absolute Zellzahl pro  $\mu\text{l}$  BALF durch Multiplikation der gezählten Zellen mit dem Faktor 50 bestimmt wurde.

Bei 67 der insgesamt 220 in die Auswertungen eingegangenen BAL-Proben konnten die absoluten Zellzählungen nicht direkt im Anschluss an die Probenahme durch die Autorin durchgeführt werden. Hier wurde die absolute Zellzahl indirekt über die Anzahl der Zellen im Zytopräparat pro Gesichtsfeld (bei 1000facher Vergrößerung mit Ölimmersion) bestimmt. Die Zytopräparation führte zu einer homogenen Zellverteilung auf dem Objektträger, die zusammen mit der Kenntnis des abzentrifugierten BALF Volumens eine Berechnung der absoluten Zellzahl in der ursprünglichen Probe erlaubte. Dazu wurde die unten abgebildete Eichkurve erstellt: jeder Punkt repräsentiert den Mittelwert von mindestens 6 Gesichtsfeldern bei absoluten Zellzahlen  $>2000/\mu\text{l}$  BALF und von mindestens 15 Gesichtsfeldern bei absoluten Anzahlen  $<1000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  BALF.

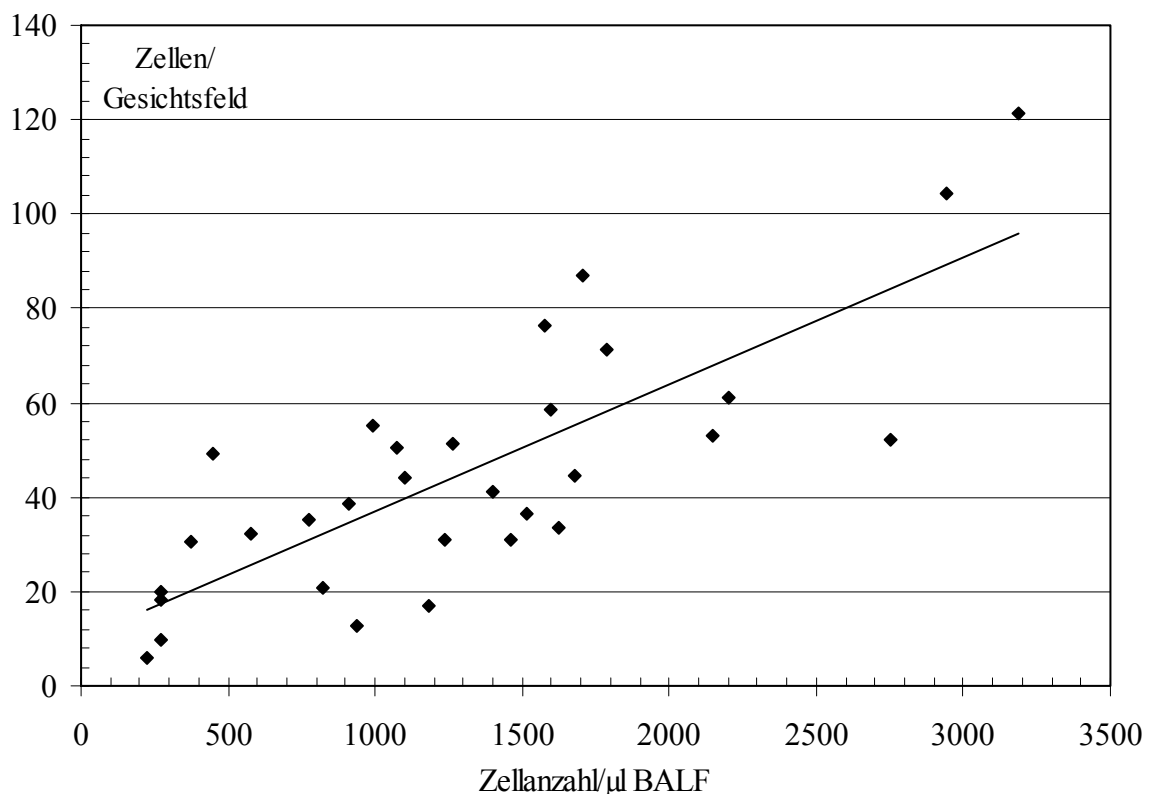


Abb. 3: Eichkurve zur indirekten Ermittlung der absoluten Zellzahl aus der Zellanzahl pro Gesichtsfeld im Zytopräparat (1000fache Vergrößerung, Ölimmersion)

Anhand der direkt oder indirekt mittels oben abgebildeter Grafik bestimmten absoluten Zellzahl einerseits und den prozentualen Ergebnissen der Differenzialzellbilder andererseits konnten die absoluten Anzahlen der einzelnen Zelltypen per Dreisatz berechnet werden. Hierfür wurde die absolute Zellanzahl pro  $\mu\text{l}$  BALF mit der Summe aller differenzierten Zelltypen (100%) gleichgesetzt.

#### 3.1.2.4 Bestimmung der relativen Zellanteile

Um die in der BALF gewonnenen Zellen mikroskopisch auswerten zu können, müssen diese zunächst konzentriert werden. Hierbei kann grundsätzlich zwischen Ausstrichmethode und Zytozentrifugationsmethoden unterschieden werden. Für einen Ausstrich wird zunächst durch Zentrifugation ein Zellpellett gewonnen. Nach Aufschwemmen des Bodensatzes in einem geringen (meist 50-100  $\mu\text{l}$ ) Flüssigkeitsvolumen und gründlichem Mischen wird ein Aliquot auf einen Objektträger verbracht und wie bei einem Blutausrich darauf verteilt.

Bei der Zytopräparation hingegen werden alle Zellen eines Probenaliquotes direkt auf einen Objektträger zentrifugiert. Die Aufschwemm- und Mischprozedur entfällt und man erhält eine gleichmäßige Zellverteilung. Allerdings sind die hierfür notwendigen Zytozentrifugen und erforderlichen Halterungen recht kostspielig. Qualitativ sehr gute Zytozentrifugations-Präparate (s. auch Wenisch 2001) erhält man mittels Verwendung eines preisgünstigen Halterungssystems, wie es in der vorliegenden Studie verwandt wurde und im nächsten Kapitel vorgestellt wird.

##### 3.1.2.4.1 Präparaterstellung

Zur mikroskopischen Differenzierung der in der BALF enthaltenen Zellen wurde eine Zytozentrifugation unter Verwendung kommerziell erhältlicher Kunststoff-Kleinteile<sup>14</sup> durchgeführt. Zunächst wird ein Objektträger in eine spezielle Halterung eingeschoben. Darauf kann mittels eines Spannrings ein am unteren Ende gummiertes, zylinderförmiges Probenbehältnis geklemmt werden (s. Abb. 4 auf der nächsten Seite). Für die BALF-Präparate wurde grundsätzlich ein Probenbehältnis mit einer zum Objektträger hin geöffneten Fläche von 120  $\text{mm}^2$  verwandt. Bei den meist angetroffenen absoluten Zellzahlen von 500 bis 2000 / $\mu\text{l}$  BALF ergab sich eine angenehm zu differenzierende Zelldichte, wenn 1,0 ml BALF in das

---

<sup>14</sup> Andreas Hettich GmbH & Co. KG, D-Tuttlingen

Behältnis pipettiert wurde. Geringere Zellzahlen erforderten dementsprechend eine Erhöhung, höhere absolute Zellzahlen eine Verminderung des zu zentrifugierenden Probenvolumens. Die Veränderung des Probenvolumens um 0,5 ml reichte in allen Fällen für den Erhalt auswertbarer Präparate aus.

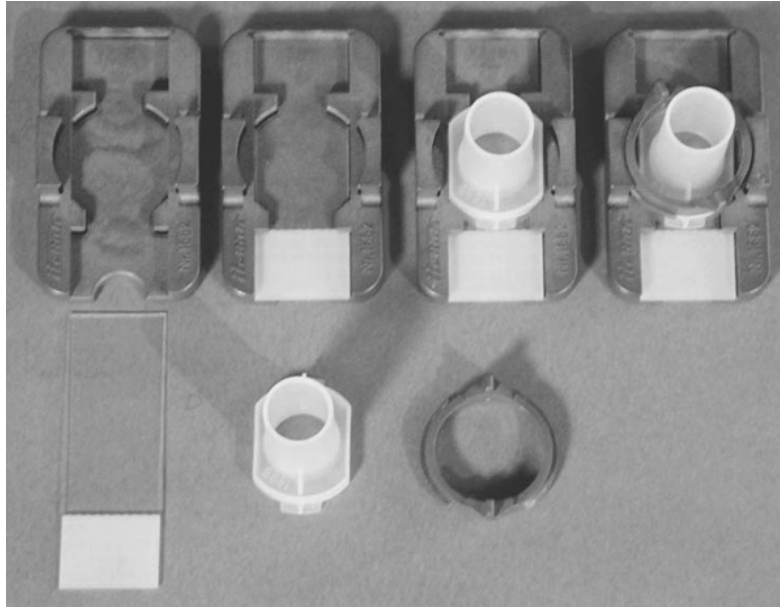


Abb. 4: Aufsicht auf das Hettich-Zyto-System<sup>14</sup> für die Erstellung von Zytopräparaten in einer Becherzentrifuge

Die so vorbereitete und befüllte Halterung wurde in eine Becherzentrifuge<sup>15</sup> verbracht und für 5 min. bei 560g beschleunigt, wonach den Präparaten ein ungebremses Ausschwingen erlaubt wurde. Nach Entnahme des Zyto-Systems aus der Zentrifuge wurde der Überstand abpipettiert, der Objektträger aus der Halterung entnommen und für wenige Minuten in einen Gel-Elektrophorese-Trockner<sup>16</sup> verbracht.

#### 3.1.2.4.2 Färbungen

Als Übersichtsfärbung für die Erstellung der Differenzialzellbilder kam die May-Grünwald-Giemsa-Färbung (auch Pappenheim-Färbung genannt) zur Anwendung. Die spezifische Färbung zum Nachweis freien Eisens wurde zur Identifikation von Makrophagen, die Erythrozyten phagozytiert und abgebaut haben (sogenannte Hämosiderophagen) eingesetzt.

---

<sup>15</sup> Rotanta/P, Andreas Hettich GmbH & Co. KG, D-Tuttlingen

<sup>16</sup> Beckman Instruments, Inc., Fullerton, CA / USA

Eine spezifische Mastzell-Färbung mit Toluidinblau (s.u.) kam zum Einsatz, um die in der May-Grünwald-Giemsa erhaltenen Mastzellprozentätze zu überprüfen.

#### *3.1.2.4.2.1 May-Grünwald-Giemsa*

Die klassische May-Grünwald-Giemsa-Färbung ergab sehr dunkel angefärbte Zellen. Insbesondere die Makrophagen zeigten häufig ein intensiv dunkelblau gefärbtes Zytoplasma, so dass die Kern-Zytoplasmaunterscheidung deutlich erschwert war. Kleine Makrophagen ließen sich dann nicht eindeutig von großen Lymphozyten unterscheiden. Durch Verkürzen der Färbezeiten von 5 auf 3 min. in der konzentrierten May-Grünwald-Lösung<sup>17</sup>, kurzem Abspülen mit destilliertem Wasser und anschließender 10 anstelle von 15 minütiger Inkubation in der verdünnten Giemsa<sup>17</sup>-Lösung (1:20 in Aqua dest.) ließ sich eine verminderte Farbtintensität und verbesserte Differenzierbarkeit erreichen.

#### *3.1.2.4.2.2 Eisen-Blau*

Diese für freies, ionisiertes Eisen spezifische Färbung erfolgte mittels eines kommerziellen Färbesets (HematoGnost® Fe<sup>17</sup>) nach den Herstellerangaben. Die Präparate wurden vor der eigentlichen Färbung für 3 min. in Methanol<sup>17</sup> fixiert und getrocknet. In einer frisch angesetzten Färbelösung aus gleichen Anteilen von 5%igen Kaliumhexacyanoferrat (II) und 5%iger Salzsäure erfolgte anschließend eine 20minütige Inkubation. Nach dem Abspülen mit destilliertem Wasser wurde für 5 min. mit Kernechtrot-Lösung gegengefärbt.

#### *3.1.2.4.2.3 Toluidin-Blau*

Mittels dieser Färbung erfolgt der spezifische Mastzellnachweis. Hierfür wurde eine 1%ige Farbstofflösung durch Mischen von 1g Toluidin-o-Blau<sup>18</sup> mit 100 ml destilliertem Wasser hergestellt. Die Präparate wurden für 1 Stunde bei Raumtemperatur in der Toluidinlösung inkubiert. Nach Abspülen der Objektträger mit Aqua dest. folgte ein ca. 10sekündiges Eintauchen in absoluten Ethanol.

---

<sup>17</sup> Merck Analytics & Reagents, D-Darmstadt

<sup>18</sup> Sigma Aldrich Chemie GmbH, D-Deisenhofen

#### 3.1.2.4.3 Zelldifferenzierung

Im Trockensystem bei 100facher Vergrößerung wurden zunächst die auf einer kreisrunden Fläche im Zentrum des Objektträgers liegenden Zellen auf gleichmäßige Verteilung und Besonderheiten, wie z.B. Beimengung von Sekretflocken, Zellaggregaten oder pflanzlichen Fasern, überprüft (s. Tafel 1, Anhang S. 36). Die Zuordnung der einzelnen Zellen zu einem bestimmten Typ erfolgte mittels eines 100er Öl-Immersionsobjektivs, also unter Berücksichtigung des 10er Okulars bei 1000facher Vergrößerung. Grundsätzlich wurde mit der Differenzierung mittig am im Objektiv erscheinenden oberen Rand des zellhaltigen Bereichs begonnen. Ein Durchmesser dieser kreisrunden Fläche wurde durchgemustert, wobei alle Zellen, die auf zufällig eingestellten Gesichtsfeldern erschienen, differenziert wurden. War nach einmaligen Durchmustern bei geringer Zelldichte noch nicht die Mindestanzahl von 400 Zellen bestimmt, so wurde ein zweiter Durchmesser im 90° Winkel angelegt (s. Abb. 5).

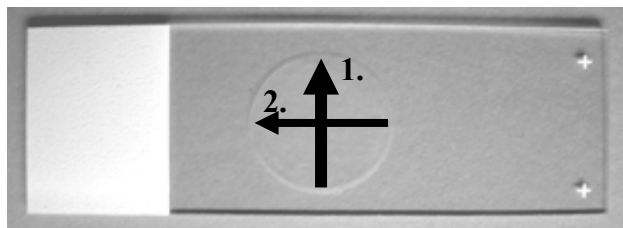


Abb. 5: Ungefärbtes Zytopräparat mit Durchmusterungsschema

##### 3.1.2.4.3.1 May-Grünwald-Giemsa gefärbte Präparate (sog. Differenzialzellbilder)

Die Differenzialzellbild-Erstellung erfolgte routinemäßig auf den nach May-Grünwald gefärbten Präparaten. Jedes zellähnliche Gebilde eines Gesichtsfeldes wurde einem der folgenden Typen zugeordnet: Makrophagen (MK), Lymphozyten (Lymph.), neutrophile Granulozyten (= polymorphnuclear neutrophils: PMN), Mastzellen (MZ), eosinophile Granulozyten (Eos), Epithelzellen (Epi) und „nicht differenzierbare Zellen“ (ND). Beispiele für die typische Morphologie dieser Zellen geben die Tafeln 2-4 (Anhang S. 36 und 37).

Zudem wurde die Anzahl nicht regelmäßig vorhandener Zellen festgehalten. Hierzu zählten die auf Tafel 5 (Anhang S. 37) abgebildeten schaumigen Makrophagen (schaum. MK) und die in Tafel 6 (ebenfalls Anhang S. 37) an einem Beispiel dargestellt, die mehrkernigen Makrophagen (mehrck. MK). Ferner traten selten sogenannte globuläre Körperchen auf, die sich durch besonders intensiv basophil gefärbte und außergewöhnlich große Granula

auszeichneten, so dass eventuell vorhandene Zellkernstrukturen nicht erkennbar sind (s. Tafel 7, Anhang S. 38).

Mindestens 400 Abwehrzellen (im Folgenden auch Hauptzellgruppen genannt und bestehend aus MK, Lymph., PMN, MZ und Eos) wurden pro Präparat differenziert und ihre prozentualen Anteile an der Gesamt-Abwehrzellzahl berechnet. Die Anteile der schaumigen MK und mehrkernigen MK sind dagegen allein auf die Anzahl der Makrophagen bezogen und werden als prozentuale Anteile der MK angegeben. Da auch Epithelzellen, globuläre Körperchen und nicht differenzierbare Gebilde erfasst wurden, erfolgte insgesamt die Differenzierung von > 400 bis 600 Korpuskeln pro Objektträger. Die Prozentsätze der Epithelzellen, globulären Körperchen und nicht differenzierbaren Korpuskel beziehen sich auf die Gesamtzahl aller insgesamt ausgezählten Gebilde pro Objektträger.

#### *3.1.2.4.3.2 Eisen-Blau gefärbte Präparate*

Auf den mittels Kernecht-Rot gegengefärbten Präparaten wurden mindestens 400 Makrophagen identifiziert. Bis Oktober 1999 erfolgte lediglich die Bestimmung des prozentualen Anteils von MK mit blau angefärbten Zytoplasma bzw. blauen Granula im Zytoplasma. Seither wurden die MK je nach Zytoplasma-Färbung in eine der folgenden 4 Kategorien eingeteilt: 1. Keine bläuliche Anfärbung des MK, 2. Homogen hellblaues Zytoplasma oder nur ganz vereinzelt kleine blaue Granula erkennbar, 3. Reichlich blau angefärbte Granula im Zytoplasma und 4. Dunkelblau verfärbter MK ohne erkennbaren Kern. Da die Auswertungen dieser Untergruppen der Hämosiderophagen allerdings keinen ersichtlichen Vorteil oder weitergehende Ergebnisbeurteilung erbrachten, wird auf ihre Darstellung im Ergebnisteil verzichtet. Als Hämosiderophagen-Prozentsatz ist der Anteil an MK zu verstehen, der sich in der Eisen-blau Färbung positiv darstellt, unabhängig vom Grad der Anfärbung (s. Tafel 8, Anhang S. 38).

#### *3.1.2.4.3.3 Toluidin-Blau gefärbte Präparate*

Mindestens 500 Zellen wurden pro Objektträger auf ihre spezifische Anfärbbarkeit geprüft: als Mastzellen wurden dunkelblau gefärbte, meist auch durch ihre Größe auffällige Zellen angesprochen (s. Tafel 9, Anhang S. 38). Toluidin-negative Zellen stellten sich mehr oder minder deutlich bläulich angefärbt dar.

### 3.1.2.5 Methodische Überprüfung zytologischer BALF-Untersuchungen

Um die Reproduzierbarkeit zytologischer BALF-Befunde einschätzen zu können, wurde die absolute Zellzählung und die Differenzialzellbild-Erstellung wiederholt durchgeführt. Zudem wurde geprüft, ob der Einsatz von Filterpapier bei der Präparatanfertigung einen Einfluss auf die Zusammensetzung des BALF-Differenzialzellbildes besitzt.

#### 3.1.2.5.1 Wiederholte absolute Zellzahlbestimmung

Um einen Anhaltswert für die Präzision der absoluten Zellzahlbestimmungen in der gleichen Probe zu ermitteln, erfolgte bei 24 bronchoalveolären Lavagen eine 5malig wiederholte Befüllung und Auszählung der Neubauer-Zählkammer durch die Autorin.

#### 3.1.2.5.2 Wiederholte Differenzierung des gleichen Präparates (intraindividuelle Varianz)

Um den Einfluss der Auszählerin auf die Erstellung von BALF Differenzialzellbildern zu bestimmen, wurden von 20 (von verschiedenen Pferden stammenden) BALF je ein nach May-Grünwald-Giemsa gefärbtes Präparat erstellt, verblindet und mit einem Abstand von mindestens 2 Tagen jeweils 5 malig wiederholt von der Autorin differenziert. Anschließend wurden die Varianzen zwischen den relativen Anteilen von Makrophagen, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten, Mastzellen und eosinophilen Granulozyten sowie der Epithelzellen und nicht differenzierbaren Zellen innerhalb der 5 Wiederholungen jeder Probe bestimmt. Durch das Ziehen der Wurzel aus diesen Varianzen wurde die Standardabweichung für jede Zellgruppe bestimmt, mit der bei der Erstellung von BALF Differenzialzellbildern durch die Autorin zu rechnen ist.

Zudem wurde die durch mathematische Verfahren bestimmbare, methodisch zu erwartende Präzision von Zelldifferenzierungen ermittelt. Vorausgesetzt wird hierfür eine binomiale Verteilung der einzelnen Zelltypen. Die dabei eingesetzte Formel lautet:

$$\hat{SD}(\hat{p}) = \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{N}}$$

$\hat{SD}$  : geschätzte Standardabweichung

$\hat{p}$  : geschätzter Zellanteil

Danach beträgt beispielsweise die zu erwartende Standardabweichung für einen zu 50% auf dem Objektträger differenzierbaren Zelltyp rund 2,4%, wenn absolut 450 Zellen (N) ausgezählt wurden. Diese mathematisch zu erwartende Präzision wurde der tatsächlich erreichten Standardabweichung gegenübergestellt.

#### 3.1.2.5.3 Differenzierung mehrerer Präparate der gleichen Probe (Präparate-Varianz)

Um die Variabilität der Zelldifferenzierung innerhalb einer Probe zu bestimmen, erfolgte aus 20 BALF Proben unterschiedlicher Pferde die gleichzeitige Anfertigung und Färbung von je 4 Präparaten auf routinemäßig eingesetzten, unbehandelten Objektträgern<sup>19</sup>. Auch diese Präparate wurden verblindet differenziert. Die Varianzen zwischen den relativen Anteilen von MK, Lymphozyten, PMN, Mastzellen und Eos sowie Epithelzellen und nicht differenzierbarer Zellen der je 4 Präparate pro Probe wurden bestimmt. Mittels Varianzzerlegung erfolgte die Bestimmung der bei Erstellung von BALF Differenzialzellbildern durch die Autorin zu erwartenden Standardabweichungen für die einzelnen Zellgruppen und der Vergleich mit den mathematisch für diese zu erwartenden Präzision.

#### 3.1.2.5.4 Filterpapiereinsatz und Differenzialzellbilder

Bei 12 weiteren BALF wurde geprüft, ob der Einsatz eines entsprechend ausgestanzten Filterpapieres, dass vor der Zentrifugation zwischen Objektträger und Probenbehältnis gelegt wird, einen Einfluss auf die erstellten Differenzialzellbilder hat. Das Filterpapier soll während der Zentrifugation die zellfreie Flüssigkeit aufnehmen, so dass die auf den Objektträger gepressten Zellen besser haften und gespreitet werden. Es wurden die von der Herstellerfirma empfohlenen Filterpapiere<sup>19</sup> verwandt und mit den Differenzialzellbildern von gleichzeitig ohne Filterpapiereinsatz angefertigten Präparaten verglichen.

---

<sup>19</sup> Andreas Hettich GmbH & Co. KG, D-Tuttlingen



### 3.1.3 Statistische Auswertung und Anmerkungen zur Ergebnisdarstellung

Die Datenauswertung erfolgte teils auf den Rechnern der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Hilfe des Statistikprogrammpaketes BMDP/Dynamic Release 7.0 und teils auf einem privatem Personalcomputer unter Verwendung des Statistikprogramms StatMost 3.5™ (DataMost Corporation). Die grafischen Darstellungen wurden auf einem Personalcomputer mit den Programmen Microsoft® Excel 2002 und Microsoft® PowerPoint 2002 erstellt.

Zur Beschreibung der meist nicht normalverteilt vorliegenden Daten wurden Medianwert sowie 1./3. Quartil berechnet. Ein Quartil umfasst jeweils 25% der vom Median entfernten Werte. Die grafische Darstellung solcher Werte erfolgte in Form sogenannter Boxplots (Beispiel s. Abb. 6). Dabei vermittelt ein Rechteck, das in seiner Höhe vom 1. und 3. Quartil begrenzt wird sowie der darin als horizontale Linie eingetragene Medianwert einen optischen Eindruck der schiefen Verteilung. Unterstützt wird dies durch eine Senkrechte, deren Enden den Mini- bzw. Maximalwert der Datengruppe markieren.

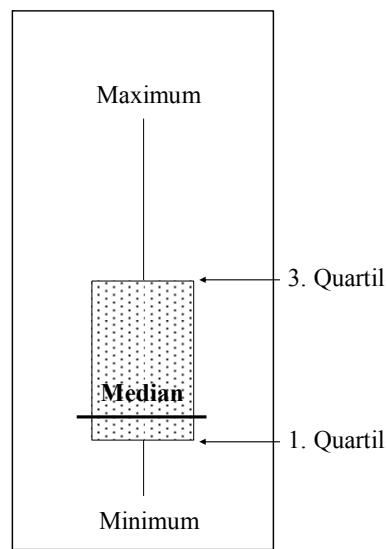


Abb. 6: Schema eines Boxplots mit rechtsschiefer Werteverteilung

Bei normalverteilten bzw. annähernd normalverteilten Daten erfolgte die Angabe von arithmetischem Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD). Grafisch wurden solche Werte als Balkendiagramm dargestellt.

In tabellarischen Zusammenfassungen wurden die Tabellenspalten mit den Buchstaben a, b, c, etc. benannt. Als Indices markieren diese Buchstaben sich signifikant voneinander

unterscheidende Werte innerhalb einer Tabellenzeile. Solche Tabellenzellen wurden zudem grau unterlegt, wobei die Intensität der Graufärbung mit dem Grad der Signifikanz ansteigt.

Bei der Benennung von Signifikanzen wurde grundsätzlich der jeweils berechnete p-Wert angegeben. In Ausnahmefällen erfolgten die üblichen Benennungen, bzw. in Abbildungen Besternungen: für  $p \leq 0,001$ : hochsignifikant (h.s./\*\*\*),  $p \leq 0,01$ : signifikant (s./\*\*),  $p \leq 0,05$ : schwach signifikant (s.s./\*) und  $p > 0,05$  nicht signifikant (n.s.).

Erfolgte eine Unterteilung der Patienten in mehr als 2 Gruppen nach quantitativen Gesichtspunkten, so ergaben sich wiederum regelmäßig (überwiegend rechts-)schiefe Werteverteilungen in den meisten Parametern. Hier erfolgte zunächst der Kruskal-Wallis-Test zur Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen allen Gruppen. Dieser Test differenziert etwas weniger scharf als die Varianzanalyse, die bei normalverteilten, metrischen Meßwerten als statistische Methode der Wahl anzusehen ist. Damit wurde ein gewisses Risiko eingegangen, rechnerisch schwach signifikante Unterschiede zu übersehen. Der Aufwand der ansonsten erforderlichen, parameter- und untergruppenweise unterschiedlichen Verfahren zur Transformation der Daten, um diese in die Gauss'sche Normalverteilung zu überführen, konnte den möglichen Nutzen der dann anwendbaren Varianzanalyse aber nicht rechtfertigen.

Zur Prüfung auf Unterschiede zwischen 2 Gruppen wurde für Scoreparameter und bei den ganz überwiegend nicht normalverteilten Datensätzen der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney eingesetzt. Bei annähernd normalverteilten Werten erfolgte der t-Test. Waren die Varianzen beider Stichproben gleich, so kam der gepoolte t-Test und bei ungleichen Varianzen der separate t-Test zum Einsatz. In Therapiestudien mit Messung der gleichen Individuen vor und nach Behandlung erfolgte der Wilcoxon Test für paarweise Differenzen für Scoreparameter und nicht normalverteilte Werte, während bei normalverteilten metrischen Meßwerten der gepaarte t-Test zum Einsatz kam.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen unterschiedlicher Untersuchungsmethoden aufzudecken, wurden Korrelationsanalysen eingesetzt. Hier erfolgte bei schief verteilten Werten die Berechnung des Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ), während bei annähernd normalverteilten Werten der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet wurde.

## **3.2 ERGEBNISSE**

### **3.2.1 Evaluation ausgewählter Methoden zur BALF-Zytologie**

Zunächst werden einige Daten zur Validität der BALF-Untersuchungsmethoden vorgestellt, bevor auf die Ergebnisse eingegangen wird, die durch Untersuchungen an den Pferden erhoben wurden.

#### **3.2.1.1 Methodisches zur absoluten Zellzählung in der BALF**

Um die Messgenauigkeit bei der absoluten Zellzahlbestimmung näher zu charakterisieren, wurde von 24 BALF Proben je 5malig wiederholt die Neubauer Zählkammer neu befüllt und ausgezählt. Aus der Anzahl der so erfassten Zellen erfolgte die Berechnung der absoluten Zellzahl/ $\mu\text{l}$  BALF. Von den 5 Werten jeder Probe wurde zunächst die Varianz bestimmt. Die Werteverteilung innerhalb der Proben hing allerdings von der Anzahl der Zellen in der jeweiligen BALF ab: so ergaben sich in den Proben mit einer hohen Zellzahl deutlich weitere Spannen als bei Proben mit einer niedrigen Zellzahl:  $1685 \pm 357$  Zellen/ $\mu\text{l}$  BALF wies die Probe mit den höchsten Anzahlen,  $255 \pm 112$  Zellen/ $\mu\text{l}$  die BALF mit den niedrigsten Zellzahlen auf. Für die Berechnung der Varianzen innerhalb der Proben mussten daher die logarithmierten Werte der absoluten Zellzahlen verwandt werden. Nach Ziehen der Wurzel und Entlogarithmieren ergab sich ein Streufaktor von 1,239 innerhalb der Wiederholungen einer Probe. Dies bedeutet, dass bei der Bestimmung der absoluten Zellzahl durch die Autorin mit einer Streuung von 23,9% gerechnet werden muss.

#### **3.2.1.2 Methodisches zur Differenzialzellbestimmung in der BALF**

Um ein Maß für die Genauigkeit der durchgeführten Zelldifferenzierungen zu bestimmen, wurden zum einen wiederholte Differenzierungen des gleichen Präparates durchgeführt und zum anderen mehrere Präparate, die von der gleichen Probe stammen, differenziert. Die Ergebnisse hierzu werden in den beiden folgenden Kapiteln angegeben.

### 3.2.1.2.1 Intraindividuelle Varianz

20 Präparate unterschiedlicher BALF-Proben wurden verblindet von der Autorin jeweils 5malig differenziert. Da die Proben von unterschiedlichen Patienten stammten, variierten die Differenzialzellbilder naturgemäß erheblich. Um einen Wert für die Präzision der wiederholten Differenzierungen zu erhalten, wurde zunächst die Varianz zwischen den 5 Wiederholungen innerhalb einer Probe für jede differenzierte Zellgruppe bestimmt. Mittels Varianzzerlegung konnte anschließend die Standardabweichung berechnet werden, mit der bei wiederholten Differenzierungen des gleichen Präparates durch die Autorin für die jeweilige Zellgruppe zu rechnen ist.

In der Tab. 4 sind diese Daten zusammengefasst. Um die Größenordnungen anzugeben, in denen zum einen die regelmäßig in erheblichen Anteilen vorhandenen Makrophagen (MK), Lymphozyten (Lymph.), neutrophilen Granulozyten (PMN) und Mastzellen (MZ) vertreten waren, zum anderen aber auch die nicht in jeder Probe oder jeder Differenzierung nachgewiesenen eosinophilen Granulozyten (Eos), Epithelzellen (Epi) und sogenannte nicht-differenzierbare Zellen (ND) auftraten, sind zusätzlich höchster und niedrigster Mittelwert der 5 wiederholten Differenzierungen sowie höchste und niedrigste Standardabweichung, die sich zwischen den 20 Präparaten ergab, aufgeführt.

Tab. 4: Werte der prozentualen Zellanteile bei 5malig wiederholter Differenzierung von 20 Präparaten aus unterschiedlichen BALF Proben. SD: Standardabweichung [%]

|                                        | <b>MK</b> | <b>Lymph.<br/>h.</b> | <b>PMN</b> | <b>MZ</b> | <b>Eos</b> | <b>Epi</b> | <b>ND</b> |
|----------------------------------------|-----------|----------------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| Kleinsten Mittelwert                   | 13,6      | 42,3                 | 0,80       | 0,57      | 0,00       | 0,04       | 0,32      |
| Größten Mittelwert                     | 51,8      | 81,2                 | 10,8       | 4,12      | 13,5       | 3,95       | 3,14      |
| Kleinste SD                            | 1,13      | 0,88                 | 0,48       | 0,13      | 0,00       | 0,09       | 0,21      |
| Größte SD                              | 7,43      | 6,39                 | 2,55       | 1,38      | 2,97       | 1,12       | 1,82      |
| Reale mittlere SD bei 5 Wiederholungen | 3,65      | 3,66                 | 1,16       | 0,69      | 0,68       | 0,61       | 0,74      |
| Mathematisch zu erwartende mittlere SD | 1,93      | 2,11                 | 0,85       | 0,61      | 0,18       | n.d.       | n.d.      |

Somit ist für den relativen Anteil beispielsweise der Makrophagen in einem von der Autorin erstellten BALF-Differenzialzellbild mit einer Standardabweichung von 3,65% zu rechnen.

Dies bedeutet bei einem Wert von z.B. 30% MK, dass mit einer 68,3%igen Wahrscheinlichkeit der wahre Anteil dieser Zellgruppe in diesem Präparat zwischen 26,3% und 33,7% liegt. Werden diese Beispielwerte in die im Methodenteil beschriebene Formel zur Berechnung der mathematisch zu erwartenden Präzision eingesetzt (s. S. 51, Kap. 3.1.2.5.2) und von 400 insgesamt differenzierten Zellen ausgegangen, so ist von einer Standardabweichung von 2,3% auszugehen. Diese rechnerisch zu erwartende Präzision wurde für die in der Tab. 4 angeführten Zellgruppen aus den realen Werten bestimmt. Als reale Werte wurden der Mittelwert der prozentualen Anteile der 5 Differenzierungen für jede Zellgruppe und der Mittelwert der insgesamt differenzierten Zellen von den je 5 Differenzierungen pro Probe eingesetzt. Die Standardabweichung, mit der aus mathematischen Gründen bei der Zelldifferenzierung gerechnet werden muss, ist in der letzten Tabellenzeile angegeben.

Eosinophile Granulozyten wurden lediglich in 15 der 20 Proben gefunden, und dann auch nicht in jeder Differenzierung. Lediglich in einem Präparat mit dem für diese Zellart außergewöhnlich hohen Mittelwert von  $13,5\% \pm 2,97\%$ ) konnten die eosinophilen Granulozyten in allen 5 Wiederholungen nachgewiesen werden. Hierin liegt die Begründung für die deutliche Differenz zwischen der realen und der mathematisch zu erwartenden Präzision bei dieser Zellgruppe.

Da Epithelzellen (Epi) und nicht differenzierbare zellähnliche Gebilde (ND) ebenfalls sehr unregelmäßig und nur in niedrigen (meist weniger als 1,0%) Anteilen nachgewiesen wurden, erfolgte hier keine Berechnung der mathematisch anzunehmenden Standardabweichung bei wiederholter Differenzierung desselben Präparates.

#### 3.2.1.2.2 Varianz zwischen Präparaten

Von 20 BALF Proben wurden je 4 Präparate angefertigt und verblindet differenziert, um den Einfluss der Präparateerstellung an sich auf die Ergebnisse der Differenzialzellbilder zu überprüfen. Über eine Varianzzerlegung (s. voriges Kap.) erfolgte die Berechnung der Standardabweichungen innerhalb der 4 Präparate für jede Probe und jede differenzierte Zellart. In der Tab. 5 auf der folgenden Seite sind diese Ergebnisse aufgeführt.

Eosinophile Granulozyten wurden in 13 der 20 BALF-Proben nachgewiesen, wobei sie in zwei der Proben ungewöhnlich hohe Anteile von  $17,2\% \pm 4,4\%$  resp.  $5,3\% \pm 1,1\%$  erreichten.

In diesen beiden Proben ließen sich die eosinophilen Granulozyten auf jedem Präparat auffinden. Aufgrund der extrem unterschiedlichen Mittelwerte und Standardabweichungen zwischen den BALF Proben bei dieser Zellgruppe errechnete sich die mittlere Standardabweichung von 1,02% zwischen den 4 Präparaten. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Präzision bei den bei weiten häufiger auftretenden Prozentsätzen von unter 1,0% an eosinophilen Granulozyten am BALF Differenzialzellbild deutlich genauer ausfällt.

Wie aus der untersten Zeile der Tab. 5 zu entnehmen ist, liegen die mittleren Standardabweichungen zwischen den verschiedenen Präparaten aus einer BALF Probe nur geringfügig höher oder sogar im gleichen Bereich wie jene, die bei der wiederholten Differenzierung eines Präparates gefunden wurden. Für die eosinophilen Granulozyten wurde die Differenz nicht gebildet, da diese Zellgruppe in den einzelnen BALF Proben in sehr unterschiedlich hohen Prozentsätzen vertreten war.

Tab. 5: Ergebnisse der Differenzierung von je 4 Präparaten aus 20 BALF Proben [%]

|                                            | <b>MK</b> | <b>Lymph.</b> | <b>PMN</b> | <b>MZ</b> | <b>Eos</b> | <b>Epi</b> | <b>ND</b> |
|--------------------------------------------|-----------|---------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| Kleinster Mittelwert                       | 13,4      | 39,3          | 1,29       | 0,42      | 0,00       | 0,05       | 0,36      |
| Größter Mittelwert                         | 53,9      | 81,0          | 8,73       | 3,90      | 17,2       | 4,24       | 3,02      |
| Kleinste SD                                | 0,85      | 1,00          | 0,21       | 0,29      | 0,00       | 0,09       | 0,26      |
| Größte SD                                  | 7,32      | 6,17          | 1,65       | 1,37      | 4,40       | 2,20       | 1,49      |
| Mittlere reale SD<br>zwischen 4 Präparaten | 3,79      | 3,84          | 1,23       | 0,77      | 1,02       | 0,86       | 0,65      |
| Differenz zur realen SD<br>in Tab. 4       | 0,14      | 0,18          | 0,07       | 0,08      | n.a.       | 0,25       | -0,09     |

### 3.2.1.2.3 Differenzialzellbild-Veränderung bei Einsatz von Filterpapier

Mittels gepaarten t-Tests wurde an 12 Proben geprüft, ob der Einsatz von Filterpapier während der Zytozentrifugation signifikante Auswirkungen auf die Zusammensetzung der BALF-Differenzialzellbilder besitzt. Es ergaben sich statistisch schwach signifikante ( $p=0,04$ ) Abnahmen der Prozentsätze an Makrophagen zugunsten jener der Lymphozyten, wenn ein Filterpapier zwischen das Probenbehältnis und den Objektträger eingelegt wurde. Die Werte können im Einzelnen der Tab. 6 auf der folgenden Seite entnommen werden. Die

Abweichungen betragen bei Lymphozyten und Makrophagen, den beiden Zellgruppen mit den üblicherweise höchsten prozentualen Anteilen am BALF Differenzialzellbild, im Mittel 3,4%. Von einer klinischen Relevanz der methodisch bedingten Verschiebungen ist bei diesen Größenordnungen nicht auszugehen.

Tab. 6: Vergleich der BALF-Differenzialzellbilder je nach Filterpapiereinlage (n=12).  
 Grau unterlegt sind im gepaarten t-Test signifikante Unterschiede.  
 n.s.: nicht signifikant

|            | <b>Ohne Filter</b> | <b>Mit Filter</b> | <b>p</b> |
|------------|--------------------|-------------------|----------|
| MK [%]     | 32,7 ± 11,3        | 29,3 ± 12,1       | 0,04     |
| Lymph. [%] | 60,2 ± 9,33        | 63,6 ± 10,5       | 0,04     |
| PMN [%]    | 2,59 ± 2,00        | 2,44 ± 2,22       | n.s.     |
| MZ [%]     | 2,26 ± 0,74        | 2,42 ± 1,00       | n.s.     |
| Eos [%]    | 0,10 ± 0,10        | 0,07 ± 0,13       | n.s.     |
| Epi [%]    | 1,12 ± 1,06        | 1,19 ± 1,31       | n.s.     |
| ND [%]     | 1,03 ± 1,23        | 0,96 ± 0,83       | n.s.     |

### **3.2.2 Einteilung des Pferdmaterials in Gruppen und Erfahrungen bei der Durchführung der BAL**

1997 erfolgte die erste diagnostische bronchoalveoläre Lavage in der Professur für Innere Krankheiten der Pferde der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik (MVK) an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die Lavagegewinnung am Patienten sowie die Methodik der Probenaufbereitung und -auswertung wurden 1998 als diagnostische Routineverfahren etabliert. Insgesamt erfolgten von Mai 1997 bis Mai 2003 etwa 250 bronchoalveoläre Lavagen bei Pferden an der MVK. Die bronchoalveoläre Lavage als weiterführende Untersuchung gilt immer dann als indiziert, wenn subakute oder chronische, diffuse Bronchial- oder Lungenerkrankungen als Ursache der Symptomatik abgeklärt werden sollen. 220 Lavagen, die von 170 verschiedenen Pferden im Zeitraum von März 1998 bis Juni 2003 gewonnen werden konnten, wurden durch die Autorin ausgewertet. 132 dieser Pferde erfüllten die auf S. 62 ausgeführten Kriterien, durch die sie in die klinische Diagnosegruppe der Patienten mit einer „chronischen Bronchitis“ (CB) aufgenommen wurden. 50 dieser Pferde wurden vor und nach einer stationär durchgeführten Therapie der bronchoalveolären Lavage unterzogen.

Bei 10 weiteren Pferden handelte es sich um Tiere, deren Besitzer eine Abklärung der kleinen Atemwege und Lunge wünschten, ohne dass vorberichtlich Hinweise auf eine Erkrankung in diesem Bereich vorlagen und bei denen die Untersuchungen keine besonderen oder lediglich wenige, als geringgradig bewertete Befunde ergaben (sogenannte Kontrollgruppe, s. Kap. 3.2.4, S. 162 ff). 28 Patienten wurden im gleichen Zeitraum lavagiert, erfüllten die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für CB oder für Pferde der Kontrollgruppe aber nicht. Hierbei handelte es sich überwiegend um Tiere, die jünger als 3 Jahre waren, eine Erkrankungsdauer von unter 6 Wochen aufwiesen, bei denen eine pulmonale Infektion nachgewiesen wurde oder Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen anderer Organsysteme. Auf eine Darstellung ihrer sehr individuellen Befunde wird im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

Zwei Pferde mit der Diagnose der chronisch obstruktiven Bronchitis, die zum Zeitpunkt der Vorstellung unter höchstgradiger Dyspnoe litten und bei denen aufgrund auskultatorischer und perkutorischer Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Lungenemphysem bestand, wurden zwischen November 1998 bis Juni 2003 auf Wunsch der Besitzer euthanasiert. Aufgrund der Schwere der Symptomatik wurde bei diesen Tieren auf die Durchführung einer Lavage verzichtet.



Bei drei weiteren Patienten gelang es aufgrund heftiger Hustenanfälle nicht, das Endoskop so lange im Bronchus eingekleilt zu halten, bis ein auswertbares Probenvolumen zurückgewonnen werden konnte.

Die bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) von zwei anderen Patienten war so stark mit Blut kontaminiert, dass keine Differenzialzellbilderstellung möglich war. In beiden Fällen wurde die Blutung durch die mechanische Reizung des Endoskops ausgelöst. Es ergaben sich keine klinisch fassbaren Folgen dieser Hämorrhagien bei den Patienten.

Klinisch bedeutsame Komplikationen im Zusammenhang mit der BAL wurden bei zwei Pferden festgestellt, bei denen es zu erhöhter Körpertemperatur nach der bronchoalveolären Lavage kam: ein Patient zeigte morgens am Tag nach der BAL 38,9°C, woraufhin seine Temperatur ohne weitere Maßnahmen im Laufe der nächsten Stunden wieder in den Referenzbereich von unter 38°C sank. Bei dem anderen Patienten stieg die Körpertemperatur 4 Tage nach der BAL und 3 Tage nach Beginn der Arzneimitteltherapie (einschließlich der Verabreichung von Dexamethason, s.a. Kap. 3.1.1.4.1, S. 41) auf über 39,5°C. Es entwickelte sich das Vollbild einer equinen Herpesvirusinfektion mit positivem, direktem Virusnachweis. Inwiefern die BAL zum Ausbruch der Erkrankung beigetragen hat, ließ sich nicht eindeutig klären.

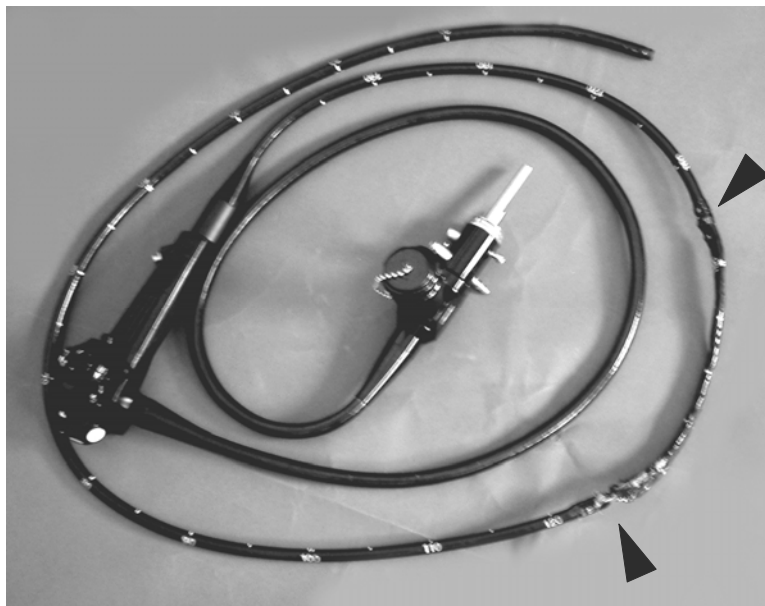


Abb. 7: Während bronchoalveolärer Lavage in Mundhöhle abgeknickter und durch Kaubewegungen zerstörter Video-Endoskopschaft (s. Blockpfeile)

Bei einem Patienten kam es während der Flüssigkeitsinstillation, als ein Videoendoskop bereits im Bronchus eingekeilt war, zu Kaubewegungen und Bildausfall; beim Zurückziehen des Instrumentes zeigte sich, dass das Pferd den Endoskopschaft auf der Länge von 1,20 m bis ca. 1,50 m zerkaut hatte (s. Abb. 7 auf der vorigen Seite). Obwohl scharfkantige Metallteile hervorragten, traten beim Entfernen des Endoskops durch den Nasengang keine Verletzungen des Patienten auf. Der Einführschlauch knickte wahrscheinlich schon vor oder während des Einkeilens in den Bronchus im Rachenraum ab und hatte sich nach ventral in die Mundhöhle vorgeschoben. Die modernen, sehr flexiblen Videoendoskope mit geringem Außendurchmesser erscheinen für solche Fehlführungen prädestiniert. Durch eine Stabilisierung des Endoskopschaftes 60 bis 80 cm vor dem Griff sollten derartige Schäden vermieden werden können, sowohl bei der Durchführung von bronchoalveolären Lavagen als auch bei gastrokopischen Untersuchungen.

### **3.2.3 Patienten mit der klinischen Diagnose der chronischen Bronchitis (CB)**

In die Gruppe der sogenannten „Chronische Bronchitis (CB)“ Patienten (zur Nomenklatur siehe Kap. 4.2.1, S. 203 ff.) wurde jedes Pferd aufgenommen, das

1. Vorberichtlich Husten, pumpende Atmung oder einen nicht durch Erkrankungen anderer Organsysteme erklärbaren Leistungsmangel seit mindestens 6 Wochen zeigte, sowie
2. Älter als 3 Jahre war und bei dem
3. Die klinischen, labordiagnostischen und auf den Einzelfall abgestimmte, weiterführende Untersuchungen keinen Hinweis auf eine akute Infektion, alleinige Erkrankung der oberen Atemwege oder eine die Symptome erklärende Erkrankung anderer Organsysteme erbrachten.

Zudem wurden 8 Pferde der CB-Gruppe zugeordnet, die vorberichtlich zwar keine auffälligen Symptome zeigten – woraus sich die anamnestisch erhobene, minimale Erkrankungsdauer von 0,0 Jahren in der auf S. 63 folgenden Tab. 7 ergibt - deren Besitzer aber gleichwohl eine tierärztliche Abklärung des Respirationstraktes wünschten und bei denen aufgrund der klinischen, labordiagnostischen und endoskopischen Befunde eine chronische Bronchitis zumindest des Schweregrades 2 (s. Kap. 3.2.4.1, S. 164 ff.) diagnostiziert wurden.

Insgesamt erfüllten 132 (77,7%) der 170 Pferde, von denen eine auswertbare BAL gewonnen werden konnte, die oben genannten Kriterien. Sie werden im Folgenden auch als CB Patienten bezeichnet. Aufgrund der bewusst weit gehaltenen Einschlusskriterien setzt sich diese Gruppe naturgemäß aus Tieren zusammen, deren Symptomschwere, Vorbehandlung und Management breit streute. Die Tab. 7 auf der folgenden Seite gibt einen Überblick über die Ergebnisse der klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen. Letztere umfassen hier und im Folgenden auch die arterielle Blutgasanalyse, da Tiere mit Herz-Kreislauf Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Die Daten der arteriellen Blutgasanalyse fehlen bei 3 der 132 Patienten und die sonstigen Lungenfunktionsparameter konnten wegen (ebenfalls) mangelnder Kooperation durch die Patienten oder technischer Probleme lediglich bei 106 Pferden vollständig erhoben werden. Die Ergebnisse der klinischen und endoskopischen Untersuchungen sowie die Auswertungen der BALF Differenzialzellbilder liegen für alle 132 CB Patienten vollständig vor.

Neben Minimal- und Maximalwert sind bei annähernd normalverteilten Werten Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Bei kursiv geschriebenen Parametern zeigten die

Werte auch annähernd keine Normalverteilung; die extrem kleinen (rechtsschiefe Verteilung) oder großen (linksschiefe Verteilung) Ergebnisse besaßen eine größere Häufigkeit. Daher wurden diese Parameter durch den Medianwert sowie das 1. und 3. Quartil charakterisiert. Die Quartile geben jeweils den Bereich an, in dem 25% der Werte liegen, die kleiner bzw. größer als der Medianwert sind. Zur weiteren Erläuterung statistischer Begriffe und Verfahren s. S. 52f., Kap. 3.1.3.

Tab. 7: Werte ausgewählter klinischer, endoskopischer und lungenfunktionsanalytischer Parameter bei den 132 CB Patienten.

| <b>Parameter</b>                  | <b>Einheit</b>         | <b>n</b>   | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> | <b>Mittelwert/<br/>Median</b> | <b>SD/<br/>1./3. Quartil</b> |
|-----------------------------------|------------------------|------------|-------------|-------------|-------------------------------|------------------------------|
| Alter                             | Jahre                  | 132        | 3,0         | 24,0        | 11,8                          | 4,38                         |
| <i>Erkrankungsdauer</i>           | <i>Jahre</i>           | <i>132</i> | <i>0,00</i> | <i>6,00</i> | <i>1,00</i>                   | <i>0,50/2,00</i>             |
| Körpergewicht                     | kg                     | 132        | 233         | 750         | 521,2                         | 100,6                        |
| Ruhe-Atemfrequenz                 | /min.                  | 132        | 12          | 52          | 21,3                          | 7,8                          |
| Gesamtscore                       | Punkte                 | 132        | 3           | 21          | 12,7                          | 4,0                          |
| Kliniksore                        | Punkte                 | 132        | 0           | 12          | 5,74                          | 2,60                         |
| Endoskopie-Score                  | Punkte                 | 132        | 2           | 10          | 6,99                          | 2,13                         |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>     | mmHg                   | 129        | 56,7        | 115,6       | 89,8                          | 11,1                         |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | mmHg                   | 129        | -2,65       | 52,9        | 13,6                          | 7,5/21,6                     |
| R <sub>visc</sub>                 | cmH <sub>2</sub> O/l/s | 106        | 0,0025      | 0,099       | 0,020                         | 0,010/0,020                  |
| Δp <sub>Plmax</sub>               | cmH <sub>2</sub> O     | 106        | 4,35        | 58,8        | 11,5                          | 8,3/15,8                     |

Auf die Werte dieser Parameter, ebenso wie auf die zytologischen BALF Ergebnisse, wird in den folgenden Kapiteln detaillierter eingegangen. Einen Überblick über die bei den 132 CB Patienten erhaltenen zytologischen Daten gibt die Tab. 8 auf der folgenden Seite.

Außer den in den Tabellen 7 und 8 aufgeführten Untersuchungsergebnissen wurden sogenannte Nebenparameter ebenfalls regelmäßig auf statistisch signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den jeweils gebildeten Gruppen geprüft. Diese Werte finden im Text aber lediglich Erwähnung, wenn ihnen eine besondere Bedeutung zugemessen wird. Als Nebenparameter wurden die Scorepunkte für vorberichtlichen Leistungsmangel, Dyspnoegrad und Auskultationsbefund angesehen sowie jene für die endoskopisch erfasste Sekretmenge, Sekretviskosität, Schleimhautschwellung und entzündliche Veränderungen in den oberen

Atemwegen. Von den Lungenfunktionswerten wurden der arterielle Kohlendioxidpartialdruck, das zeitliche Verhältnis von Inspiration zu Expiration, das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz unter Instrumentalisierung, das Atemminutenvolumen, die Atemstromstärke sowie die dynamische Compliance in die statistischen Prüfungen einbezogen. Letztere erhielt keinen prominenteren Platz, da bei der manuellen Auswertung der grafischen Aufzeichnungen methodisch bedingte Ungenauigkeiten nur schwer zu vermeiden waren und gerade bei diesem Parameter oft sehr hohe Standardabweichungen innerhalb der Auswertung der 8 Atemzyklen auftraten.

Tab. 8: Ergebnisse der BALF-Zytologie bei den 132 CB Patienten. Zu den Abkürzungen s. Verzeichnis zu Beginn der Arbeit

| <b>Parameter</b>         | <b>Einheit</b>  | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> | <b>Mittelwert/ Median</b> | <b>Stdabw./ 1./3. Quartil</b> |
|--------------------------|-----------------|-------------|-------------|---------------------------|-------------------------------|
| <i>Absolute Zellzahl</i> | <i>/µl BALF</i> | <i>50</i>   | <i>4538</i> | <i>928,8</i>              | <i>456 / 1458</i>             |
| <i>PMN</i>               | <i>%</i>        | <i>0,60</i> | <i>68,6</i> | <i>10,3</i>               | <i>5,41 / 15,6</i>            |
| <i>PMN</i>               | <i>/µl BALF</i> | <i>0,90</i> | <i>1072</i> | <i>76,2</i>               | <i>24,2 / 192</i>             |
| <i>MK</i>                | <i>%</i>        | <i>5,39</i> | <i>64,0</i> | <i>29,95</i>              | <i>12,7</i>                   |
| <i>MK</i>                | <i>/µl BALF</i> | <i>14,0</i> | <i>1343</i> | <i>217,0</i>              | <i>108 / 502</i>              |
| <i>Lymph.</i>            | <i>%</i>        | <i>20,6</i> | <i>86,7</i> | <i>55,42</i>              | <i>12,72</i>                  |
| <i>Lymph.</i>            | <i>/µl BALF</i> | <i>24,1</i> | <i>2206</i> | <i>466,7</i>              | <i>260 / 784</i>              |
| <i>MZ</i>                | <i>%</i>        | <i>0,00</i> | <i>5,18</i> | <i>1,22</i>               | <i>0,66 / 2,10</i>            |
| <i>MZ</i>                | <i>/µl BALF</i> | <i>0,00</i> | <i>72,1</i> | <i>10,4</i>               | <i>4,55 / 19,6</i>            |
| <i>Eos</i>               | <i>%</i>        | <i>0,00</i> | <i>12,3</i> | <i>0,00</i>               | <i>0,00 / 0,23</i>            |
| <i>Eos</i>               | <i>/µl BALF</i> | <i>0,00</i> | <i>70,7</i> | <i>0,00</i>               | <i>0,00 / 2,20</i>            |
| <i>HS</i>                | <i>% der AM</i> | <i>0,00</i> | <i>53,1</i> | <i>7,13</i>               | <i>2,77 / 17,8</i>            |

Von der BALF-Zytologie gingen zusätzlich zu den in der Tab. 8 genannten Parametern die prozentuale Rückgewinnrate, die absolute Anzahl insgesamt differenzierter Korpuskel, die Gesamtzahl der insgesamt differenzierten Hauptzellen sowie der Gehalt an nicht differenzierbaren Zellen als Nebenparameter in die statistischen Prüfungen ein. Hinzu kamen relative und absolute Werte der schaumigen und mehrkernigen Makrophagen, der sogenannten globulären Körperchen, die durch eine Anhäufung basophiler, PAS-positiver Granula gekennzeichnet sind (s. Tafel 7, Anhang S. 38), sowie der Epithelzellen. Makrophagen, deren Zytoplasma freies Eisen enthält und die sich daher in der Eisen-blau Färbung positiv

darstellen, wurden ebenfalls in die Ergebnisbeurteilung und Berechnungen aufgenommen. Auf die Darstellung der Ergebnisse bei einer differenzierteren Betrachtung dieser sogenannten Hämosiderophagen hinsichtlich der Färbungsintensität ihres Zytoplasmas wurde verzichtet, da die Einteilung in drei Färbegrade bei 107 Patienten keine zusätzlich verwertbare Information erbrachte.

In den folgenden Kapiteln werden zunächst die Auswertungen der anamnestisch erhaltenen Auskünfte über die CB Patienten wiedergegeben. Anschließend erfolgt die Vorstellung der wesentlichen Grunddaten zu den CB Patienten sowie die Darstellung der Ergebnisse von den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen (inklusive arterieller Blutgasanalyse). Desweiteren werden die CB Patienten nach qualitativen Gesichtspunkten unterteilt und auf unterschiedliche Untersuchungsergebnisse geprüft, so z.B. nach Rasse, Geschlecht sowie Haltungs- und Fütterungsbedingungen. Schließlich folgt eine Einteilung der CB Patienten anhand ihrer BALF Differenzialzellbilder. Die jeweiligen Untergruppen innerhalb der CB Patienten werden auf statistisch signifikante Unterschiede in ihren Haupt- und Nebenparametern überprüft. Übersichten, in denen die als wesentlich und signifikant beurteilten Ergebnisse nochmals zusammengefasst werden, sind regelmäßig als Abschlusskapitel eingefügt.

Zu Einzelheiten der statistischen Auswertung s. S. 52f., Kap. 3.1.3. Die Ergebnisdarstellung erfolgt bei normalverteilten bzw. annähernd normalverteilten Werten als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, zumeist in Form von Balkendiagrammen. Schief verteilte Daten werden als Medianwert (1.Quartil/3.Quartil) angegeben, wobei ein Quartil 25% der vom Median entfernten Werte umfasst. Bei tabellarischer Darstellung wurden die Tabellenspalten mit den Buchstaben a, b, c, etc. benannt, um mit Hilfe dieser dann als Indices verwandten Buchstaben die signifikant voneinander unterschiedlichen Werte innerhalb einer Tabellenzeile markieren zu können. Die sich signifikant unterscheidenden Tabellenzellen wurden zudem mit steigendem Signifikanzgrad dunkler werdenden Grautönen unterlegt.

Grafische Darstellungen schief verteilter Werte erfolgen in Form sogenannter Boxplots, deren Prinzip beispielhaft ebenfalls im Kap. 3.1.3, S. 52 erläutert wird.

### 3.2.3.1 Anamnestische Bemerkungen

Nach dem Hauptgrund für die Vorstellung ihres Pferdes in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen befragt, gaben die Besitzer von 99 der 132 CB Patienten (75%) das Symptom „Husten“ an (Mehrfachnennungen waren möglich). Als zweithäufigster Anlass wurde eine pumpende Atmung (n=42) geschildert, wobei den meisten dieser Besitzer zumindest sporadisch ebenfalls Husten aufgefallen war. 30 der Pferde zeigten einen störenden Nasenausfluss und bei 20 der Tiere kam es zu einem vom Besitzer bemängelten Leistungsabfall. 10 Patienten wurden zur Kontrolluntersuchung nach einer zu einem früheren Zeitpunkt erfolgten Therapie einer chronischen Bronchitis vorgestellt, wobei ein Besitzer sein Pferd für gesund hielt. Diese Stute musste anhand der aktuellen Befunde als weiterhin mittelgradig erkrankt eingestuft werden (zur Gradeinteilung der CB s. S. 164 ff., Kap. 3.2.4.1).

Bei zwei Patienten sahen die Besitzer einen Zusammenhang zwischen der Impfung mit einer Kombinationsvakzine gegen Influenza- und Herpesviren und dem Beginn des chronischen Hustens. 57 der vorgestellten Pferde wurden halbjährlich gegen Influenza-und/oder Herpes-Viruserkrankungen immunisiert, wie es seit dem Jahre 2000 bei der Teilnahme an Sportveranstaltungen durch die Leistungsprüfungsordnung der Deutschen Reiterlichen Vereinigung vorgeschrieben ist. Bei den restlichen 65 Tieren wurde entweder keine Impfung gegen diese Virusinfektionen durchgeführt oder der Besitzer konnte hierzu keine Angaben machen.

#### 3.2.3.1.1 Anfallsartige Atemnot

Die Besitzer von 7 der 132 CB Patienten gaben an, dass ihre Tiere unter „Asthma“-Anfällen litten, die sich entweder spontan oder auf Behandlung durch den Haustierarzt wieder besserten. Eines dieser Pferde wurde als Notfall vorgestellt. Bei einem weiteren dieser Patienten war dem Besitzer aufgefallen, dass ein Atemnot-Anfall durch das Aufschütteln von Heu ausgelöst werden konnte.

Kliniks- und Hustenscorepunkte lagen bei den Patienten mit vorberichtlichen Atemnot-Anfällen signifikant höher als bei den anderen CB Patienten, während sich die Endoskopiescores nicht signifikant unterschieden. Gleichwohl zeigten die Pferde mit anfallsartiger Dyspnoe eine deutlich schlechtere Oxygenierung des arteriellen Blutes und

einen höheren relativen Anteil an neutrophilen Granulozyten im BALF-Zellbild. Diese signifikant unterschiedlichen Werte sind im Einzelnen in Tab. 9 aufgeführt.

Tab. 9: Signifikant unterschiedliche Werte bei Pferden mit vorberichtlichen Atemnot-Anfällen im Vergleich zu den sonstigen CB Patienten

| <b>Parameter</b>                  | <b>Einheit</b> | <b>Patienten mit<br/>anfallsartiger Atemnot<br/>n=7</b> | <b>Sonstige<br/>CB Patienten<br/>n=125</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|
| Kliniksore                        | Punkte         | 8,0 (7,0/9,0)                                           | 5,0 (4,0/8,0)                              | 0,05     |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | mmHg           | 21,0 (16,4/31,5)                                        | 13,2 (7,4/21,4)                            | 0,04     |
| PMN                               | %              | 15,9 (12,6/21,8)                                        | 10,1 (4,8/15,5)                            | 0,03     |

#### 3.2.3.1.2 Jahreszeit der Vorstellung in der MVK

Die überwiegende Anzahl der CB Patienten (n=48) wurde im Frühling (März bis Mai) vorgestellt, gefolgt von 33 Pferden im Winter (Dezember bis Februar). Im Sommer (Juni bis August) kamen 23 CB Patienten und im Herbst (Sept. bis Nov.) waren es 28 Tiere. Auffällige Unterschiede gab es im Endoskopiescore mit signifikant (im Vergleich zu allen sonstigen Gruppen) höheren 8,0 (7,0/10,0) Punkten bei den Pferden, die im Sommer vorgestellt wurden. Eine absteigende Endoskopiescore-Punktfolge gab es vom Sommer über Frühling, Winter und Herbst (s. auch Abb. 8 auf der folgenden Seite). Für diese Reihung verantwortlich waren hauptsächlich die Sekretmenge, die sich im Sommer signifikant erhöht zeigte im Vergleich zu Herbst (p=0,03) und Winter (p=0,04), sowie die ebenfalls im Sommer im Vergleich zum Herbst signifikant (p=0,04) stärkere Schleimhautschwellung.

Die im Winter niedrigste Punktzahl wurde mit  $4,88 \pm 2,27$  beim Kliniksore beobachtet, wobei sich hier lediglich ein signifikanter (p=0,04) Unterschied zur im Frühjahr beobachteten Punktzahl mit  $6,13 \pm 2,49$  ergab. Von den in den Kliniksore eingegangenen Unterparametern fiel allein der Dyspnoesore mit signifikant niedrigeren  $1,27 \pm 0,91$  Punkten im Winter im Vergleich zum Sommer mit  $1,91 \pm 1,20$  Punkten auf.

Dies spiegelte sich auch in der im Sommer mit 12,3 (10,8/22,3) mmHg höchsten maximalen Interpleuraldruckdifferenz wider – bei den lungenfunktionsanalytischen Parametern ergaben sich dagegen keine signifikanten Differenzen.



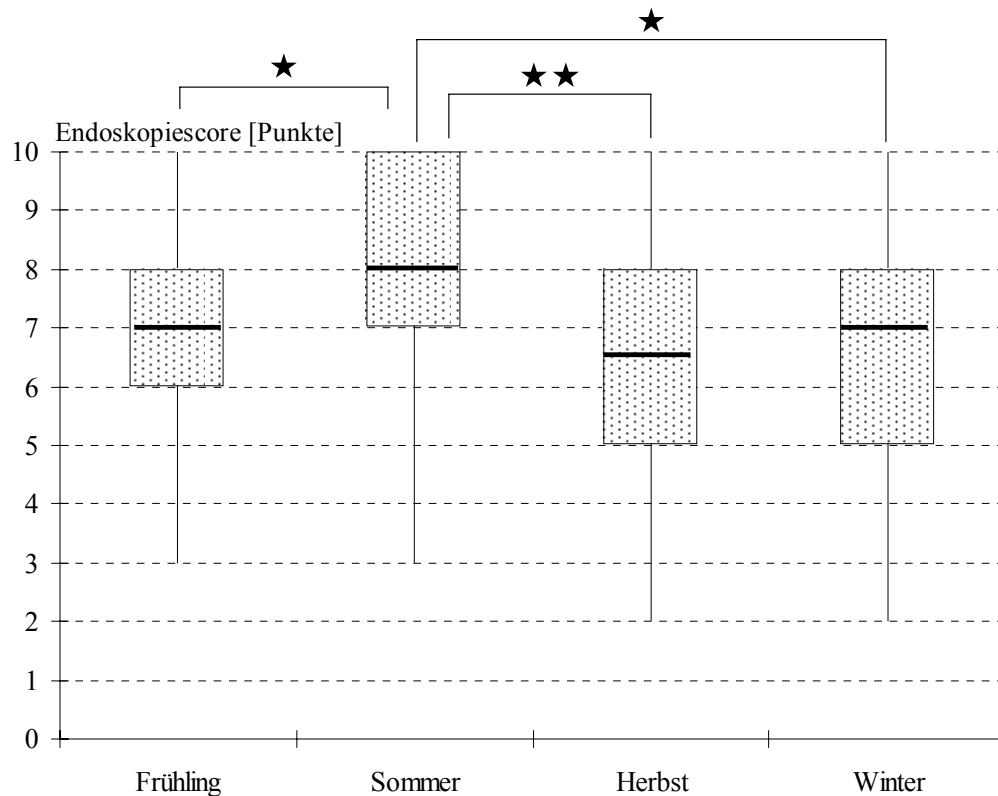


Abb. 8: Endoskopiescore-Punkte in Abhängigkeit zur Jahreszeit der Untersuchung

In den BALF Parametern fiel zunächst eine mit  $43,1\% \pm 17,8\%$  deutlich erhöhte Rückgewinn-rate der instillierten Lavageflüssigkeit im Herbst auf: ein signifikant geringerer Rückgewinn ergab sich im Winter mit  $28,1 \pm 11,1\%$  ( $p=0,003$ ) und im Frühling mit  $30,4 \pm 15,8\%$ . Begleitet wurde die hohe Rückgewinnrate in den Herbstmonaten von niedrigen absoluten Zellzahlen, die sich signifikant von jenen der 3 anderen Jahreszeiten unterschieden. Die Werte sind in der Abb. 9 auf der folgenden Seite dargestellt. Der Median von 588 Zellen/ $\mu$ l BALF lag im Herbst etwa halb so hoch wie im Frühling und Sommer – und betrug etwa ein Drittel des Wertes vom Winter.

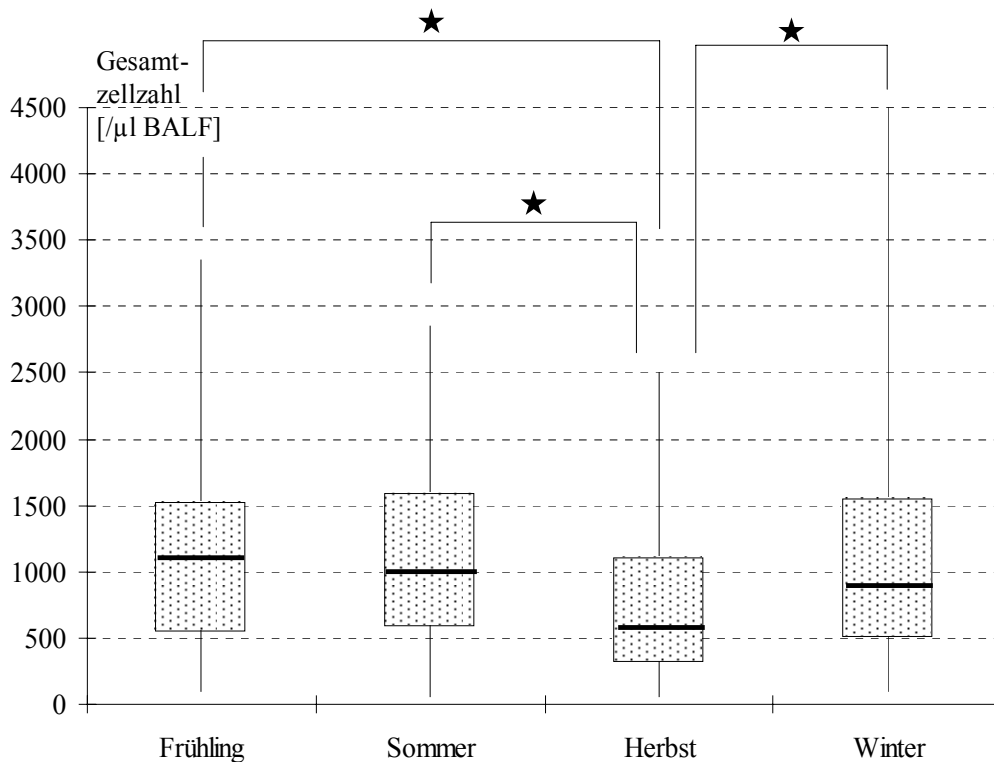


Abb. 9: Absolute Zellzahl in Abhängigkeit von der Jahreszeit der BALF Probenahme

Aufgrund der rechnerischen Abhängigkeit der absoluten Anzahlen der einzelnen Zellgruppen von der Gesamtzellzahl führte deren niedriger Wert im Herbst auch zu signifikanten Zellzahlverminderungen bei den absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten. Die Werte der PMN lagen im Vergleich zu ihren Anzahlen im Frühling ( $p=0,007$ ) und Sommer ( $p=0,04$ ) signifikant niedriger, während sich die herbstliche Lymphozytenanzahl signifikant von den Werten im Frühjahr ( $p=0,02$ ), aber auch von jenen des Winters ( $p=0,04$ ) unterschied. Die absoluten Werte der Makrophagen besaßen ihr Minimum ebenfalls im Herbst, es kam bei dieser Zellgruppe aber nicht zu signifikanten Unterschieden.

Von der Gesamtzellzahl in der BALF unabhängig und daher von größerer Bedeutung erscheint der einzige, im Zusammenhang mit der Jahreszeit aufgefallene, signifikante Unterschied bei den relativen Werten: der Prozentsatz der eosinophilen Granulozyten zeigte im Frühjahr mit 0,00 (0,00/0,21)% einen signifikant ( $p=0,04$ ) niedrigeren Wert als im Herbst mit 0,21 (0,0/0,23)%.

### 3.2.3.1.3 Jahreszeitlich unterschiedliche Symptomstärke

Anamnestisch zeigten 31 Patienten keine dem Besitzer auffälligen Schwankungen in der Erkrankungsstärke der CB über das Jahr hinweg. Diese Pferde werden in der Gruppe mit keiner Änderung (k.Ä.) der Symptome zusammengefasst. Bei den restlichen 101 CB Patienten wurden deutlichere Symptome zu einer bestimmten Jahreszeit beobachtet bzw. der Besitzer berichtete monatsgenau von einer Verschlechterung der Erkrankung. Die entsprechende Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 10 dargestellt.

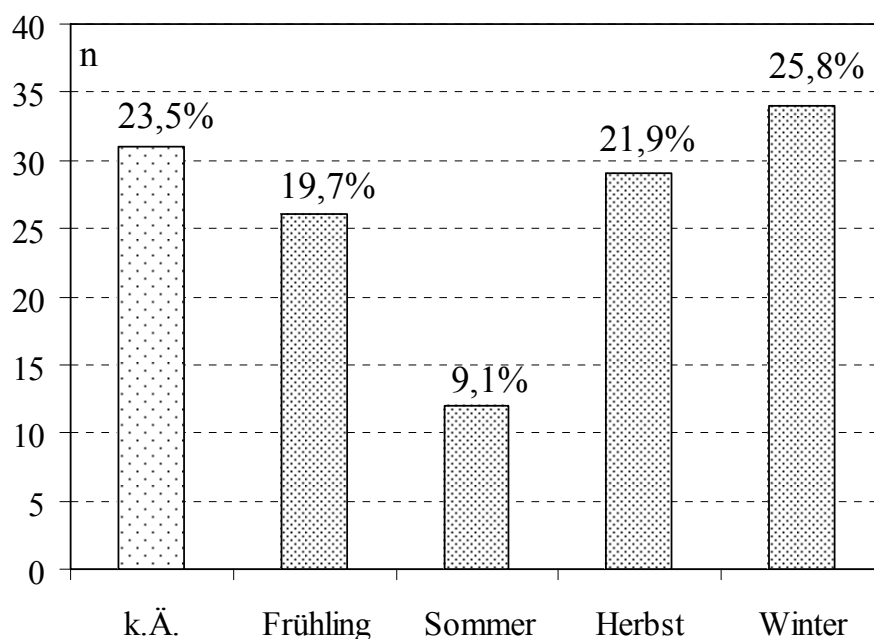


Abb. 10: Anamnestisch ermittelte, jahreszeiten-abhängige Symptomverschlechterung bei den 132 CB Patienten (k.Ä.: keine Änderung)

Bei der statistischen Prüfung der Haupt- und Nebenparameter je nach jahreszeitlicher Verstärkung der Symptome ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten ohne für den Besitzer merkbare Änderungen und den Pferden, die besonders im Winter und Frühjahr schwerere Symptome zeigten. Dies gilt für den Klinikscore (insbesondere Husten- und Auskultationsscore), deren Werte in der Tab. 10 auf der Folgeseite aufgeführt sind. Auch der Endoskopiescore zeigte im Winter signifikant höhere Werte als bei den Pferden ohne jahreszeitliche Änderung ( $p=0,006$ ) und auch im Vergleich zu den Tieren, die im Herbst eine Verschlechterung der Symptomatik erfuhren ( $p=0,03$ ), allerdings ausschließlich in der Punktaddition, nicht in seinen Einzelparametern.

Tab. 10: Klinische Scores in Abhängigkeit von der anamnestisch ermittelten Jahreszeit mit einer verstärkten CB Symptomatik. k.Ä.: keine Änderung

| Parameter [Punkte]   | k.Ä.<br>n=31 (a)             | Frühling<br>n=26 (b)     | Sommer<br>n=12 (c)       | Herbst<br>n=28 (d)       | Winter<br>n=35 (e)       |
|----------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Kliniksore           | 4,52 <sup>b,d,e</sup> ± 2,55 | 6,54 <sup>a</sup> ± 2,94 | 5,67 ± 1,92              | 5,61 <sup>a</sup> ± 2,45 | 6,37 <sup>a</sup> ± 2,38 |
| Hustenscore          | 1,26 <sup>b,c,e</sup> ± 0,97 | 1,89 <sup>a</sup> ± 0,86 | 2,00 <sup>a</sup> ± 0,95 | 1,71 ± 0,81              | 2,03 <sup>a</sup> ± 0,79 |
| Leistungsmangelscore | 0,42 ± 0,50                  | 0,42 ± 0,51              | 0,58 ± 0,52              | 0,57 ± 0,50              | 0,46 ± 0,51              |
| Dyspnoescore         | 1,39 ± 1,09                  | 2,00 ± 1,27              | 1,33 ± 0,78              | 1,43 ± 0,96              | 1,57 ± 0,95              |
| Auskultationsscore   | 1,45 <sup>b,c</sup> ± 1,06   | 2,23 <sup>a</sup> ± 1,07 | 1,75 ± 1,14              | 1,89 ± 1,23              | 2,31 <sup>a</sup> ± 1,30 |

Die unten abgebildete Grafik (Abb. 11) veranschaulicht die Verteilung der Endoskopiescorepunkte in Abhängigkeit zum saisonalen Auftreten der Symptome.

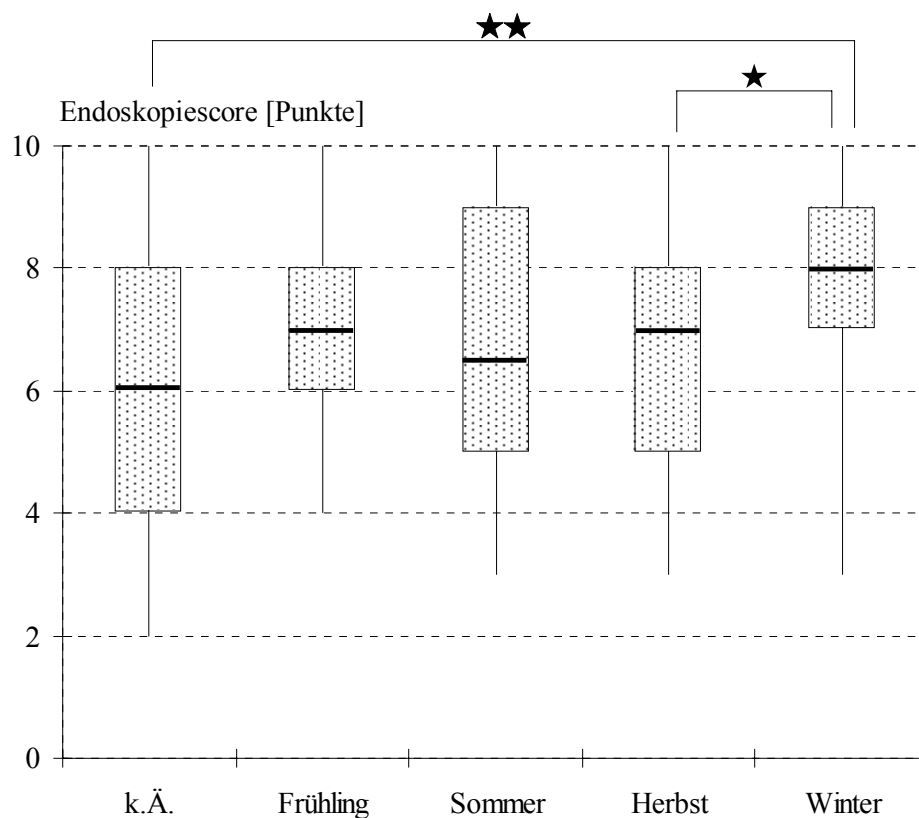


Abb. 11: Endoskopiescorepunkte in Abhängigkeit von anamnestisch erfasster, jahreszeitlicher Verschlechterung der Symptome. k.Ä.: keine Änderung

Dies wirkte sich naturgemäß auch im Gesamtscore aus: die Patienten ohne Änderung der Symptomatik erhielten mit  $10,7 \pm 4,4$  signifikant niedrigere Punktwerte als die im Winter

( $14,2 \pm 3,3$  Punkte;  $p=0,0004$ ) und Frühling ( $13,8 \pm 3,9$  Punkte;  $p=0,0006$ ) stärker erkrankten Tiere. Bei den sonstigen klinischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen traten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Signifikante, saisonale Differenzen in den BALF Parametern fanden sich – trotz sehr hoher Spannweiten - bei den relativen und absoluten Werten der neutrophilen Granulozyten sowie den Prozentsätzen der Mastzellen. Wie in Abb. 12 als Boxplots dargestellt, sind die höchsten Neutrophilen-Prozentsätze mit einem Medianwert von 12,8% bei Symptomverschlechterung im Winter und mit 12,5% im Frühling zu finden. Es liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Pferden ohne Änderung der Symptome im Vergleich zum Winter ( $p=0,003$ ) und Frühling ( $p=0,05$ ) vor, zudem zwischen Sommer und Winter ( $p=0,05$ ).

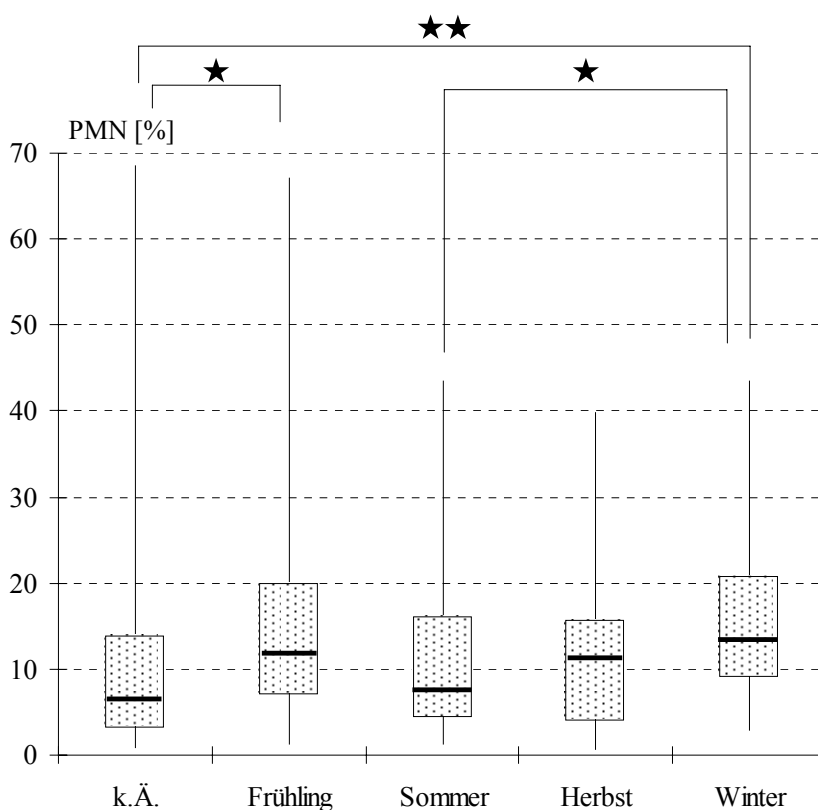


Abb. 12: Boxplot der relativen PMN-Anteile an der BALF der CB Patienten in Abhängigkeit von einer saisonalen verstärkten Symptomatik.  
k.Ä.: keine Änderung

Bei den absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten bietet sich ein paralleles Bild, was die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen betrifft. Allerdings treten die höchsten

Medianwerte mit 134 (40/239) PMN/ $\mu$ l BALF im Frühling auf, gefolgt vom Winter mit 120 (47/270), Herbst mit 72 (21/214) und Sommer mit 67 (32/86) PMN/ $\mu$ l BALF. Die niedrigsten Anzahlen finden sich wiederum bei den Pferden ohne saisonale Verschlechterung mit 50 (17/96) PMN/ $\mu$ l BALF. Der signifikante Unterschied zwischen diesen Tieren und den Pferden, die im Frühjahr besonders deutliche Symptome entwickeln, betraf auch die Gesamtzellzahl: mit 775 (325/1458) fanden sich bei Pferden ohne saisonale Änderung deutlich weniger ( $p=0,04$ ) Zellen/ $\mu$ l BALF als bei den „Frühjahrs“-Patienten mit 1100 (575/1629) Zellen/ $\mu$ l BALF.

Umgekehrt verhielten sich die Mastzell-Prozentsätze: sie erreichten bei den Pferden ohne saisonabhängige Veränderung der Symptome mit 1,58 (0,70/2,66)% einen signifikant ( $p=0,03$ ) höheren Wert, als die sich im Winter verschlechternden Tiere, die 0,92 (0,58/1,82)% an Mastzellen in ihrer BALF aufwiesen.

#### 3.2.3.1.4 Erkrankungsdauer

Bei drei der 132 CB-Patienten gaben die Besitzer auch bei beharrlichem Nachfragen an, keinerlei Symptome wie Husten, Leistungsmangel oder Nasenausfluss bemerkt zu haben. Da die Untersuchungen bei diesen Pferden eine chronische Bronchitis mindestens des Schweregrades 2 ergaben (zur Einteilung s. S. 164 ff., Kap. 3.2.4.1), wurden diese Tiere gleichwohl in die Gruppe der CB Patienten eingeschlossen. Als vorberichtliche Erkrankungsdauer wurden für diese 0,0 Jahre angesetzt. Die Häufigkeitsverteilung der Patienten pro Altersgruppe gibt Abb. 13 auf der folgenden Seite an.

60,6% ( $n=80$ ) der in der MVK vorgestellten Patienten zeigte demnach für die Besitzer seit weniger als einem Jahr deutliche Symptome. Ob die Erkrankungsdauer einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Haupt- und Nebenparameter besitzt, wurde statistisch geprüft. Dafür wurden 4 Gruppen gebildet mit einer anamnestischen Erkrankungsdauer von a.) weniger oder gleich 0,25 Jahren ( $n=26$ ), b.)  $>0,25$  bis  $\leq 0,5$  Jahre ( $n=27$ ), c.)  $>0,5$  bis  $\leq 1,0$  Jahr ( $n=27$ ) und d.) einer Gruppe, in der alle Patienten zusammengefasst wurden, die seit über einem Jahr Symptome zeigten ( $n=52$ , 39,4%).

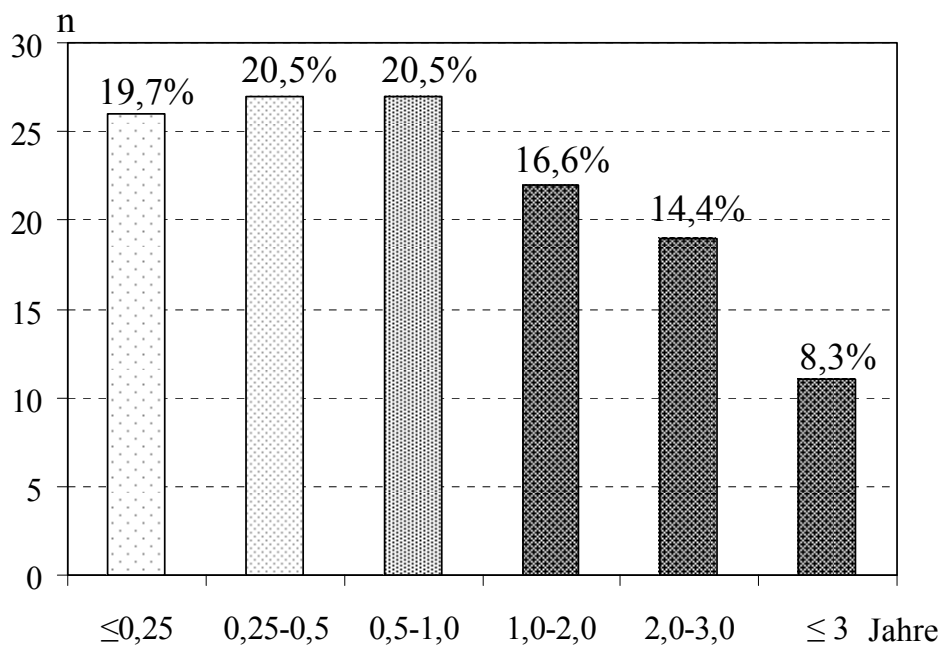


Abb. 13: Anzahl der CB Patienten je nach der vom Besitzer bemerkten Erkrankungsdauer

Bei dieser Einteilung je nach Erkrankungsdauer sind die Pferde, deren Symptome den Besitzern seit über 1 Jahr bekannt sind, signifikant älter als jene Pferde, die kürzer als 3 Monate und länger als 6 Monate für den Besitzer erkenntliche Symptome zeigen. Zwischen den Gruppen der seit weniger als einem Jahr auffälligen Pferde ergaben sich keine Altersunterschiede. Diese Daten sind in Abb. 14 auf der nächsten Seite veranschaulicht.

Zwischen dem Alter der CB Patienten und ihrer Erkrankungsdauer besteht ein signifikanter ( $p=0,001$ ) Korrelationskoeffizient von  $r_s=0,33$ . Signifikante, positive Korrelationen, allerdings von geringerer Stärke, ergaben sich zudem zwischen der anamnestische Erkrankungsdauer und dem Auskultationsscore ( $r_s=0,18$ ;  $p=0,004$ ), sowie dem Atemwegswiderstand ( $r_s=0,25$ ;  $p=0,001$ ) und der maximalen Interpleuraldruckdifferenz ( $r_s=0,21$ ;  $p=0,04$ ). Diese beiden Lungenfunktionswerte der seit mehr als einem Jahr erkrankten Pferde erwiesen sich als signifikant erhöht im Vergleich zu den zwei Gruppen, die zwar länger als 3 Monate, aber noch nicht ein Jahr Symptome zeigten. Die weniger als 3 Monate auffälligen Tiere unterschieden sich dagegen nicht signifikant von den anderen Gruppen.

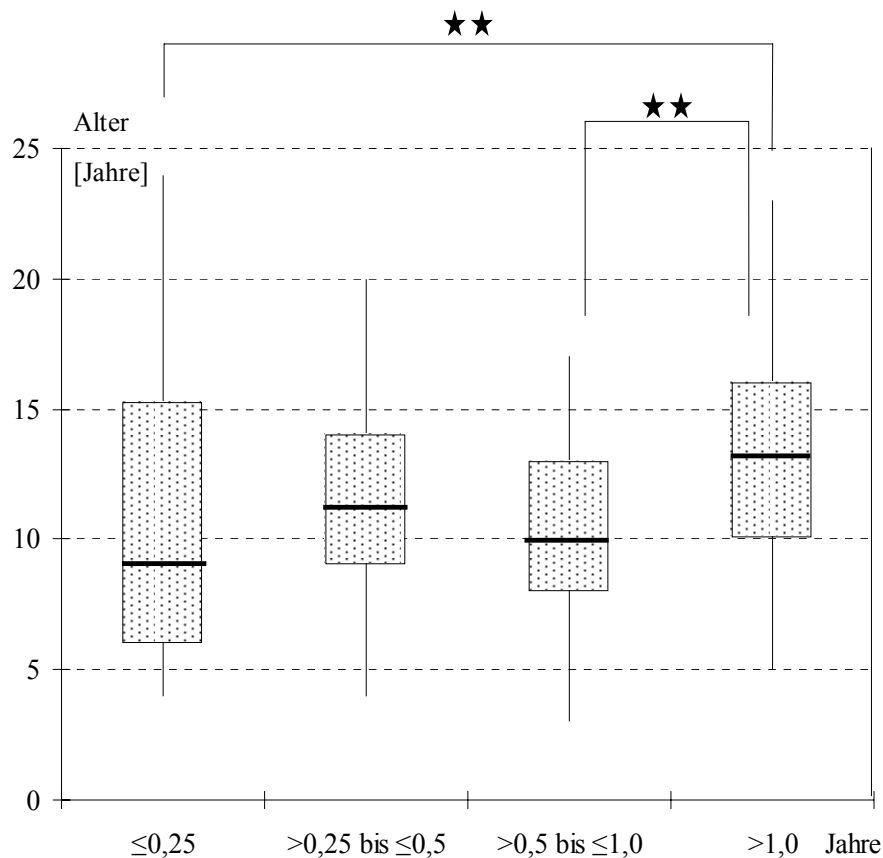


Abb. 14: Altersunterschiede der CB Patienten je nach vorberichtlicher Dauer der Erkrankung

In der BALF Zytologie kam es bei den absoluten Anzahlen der Makrophagen und Mastzellen zu signifikanten Abnahmen, je länger die CB bestand. Es ergeben sich signifikante, negative Korrelationskoeffizienten zwischen der absoluten Anzahl der MK ( $r_s = -0,19$ ;  $p = 0,03$ ) und MZ ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,007$ ). Auch die absolute Gesamtzellzahl in der BALF zeigte höhere Werte bei den Pferden mit einer Erkrankungsdauer von unter einem Jahr, hier ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede. Daher sinken die MK und MZ mit steigender Erkrankungsdauer überproportional. Lediglich bei 3 Tieren in der Gruppe der über einem Jahr erkrankten Pferde (5,8%) konnten absolute Mastzellanzahlen von über 30/ $\mu$ l BALF nachgewiesen werden, während von den maximal 0,5 Jahre Symptome zeigenden CB Patienten 8 Pferde (15,1%) über 30 MZ/ $\mu$ l BALF aufwiesen. Die im Vergleich zu den Makrophagen stärker mit der Erkrankungsdauer korrelierten Mastzellwerte sind in Abb. 15 auf der nächsten Seite grafisch dargestellt.



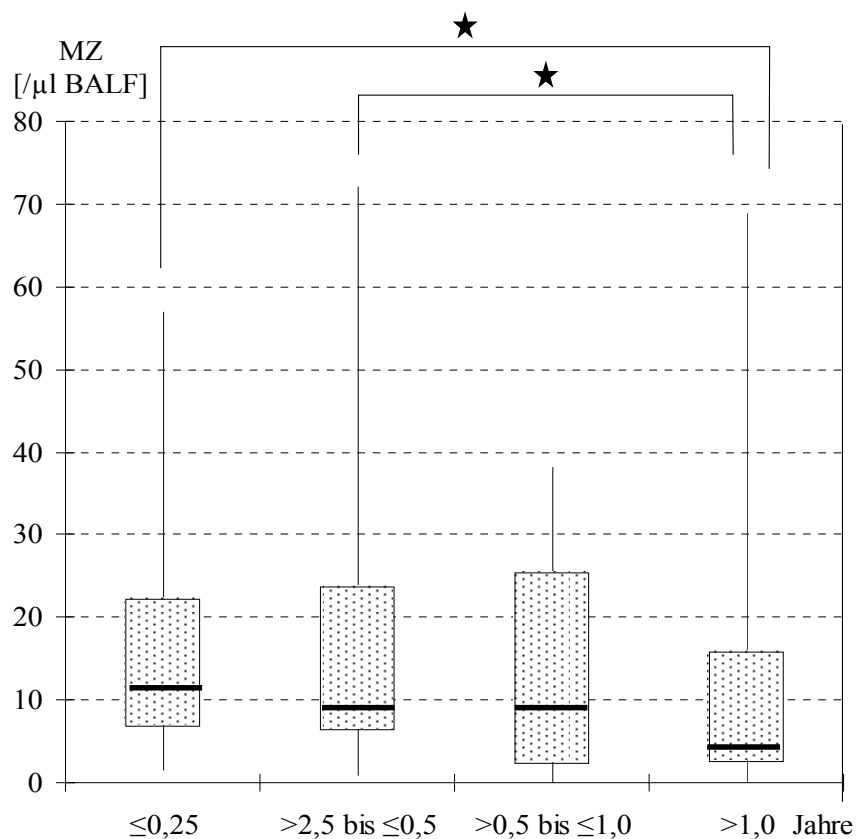


Abb. 15: Boxplot der absoluten Mastzellwerte in Abhängigkeit von der anamnestisch erhobenen Erkrankungsdauer

#### 3.2.3.1.5 Zusammenfassung der anamnestischen Auswertungen

Der Hauptanlass für die Patientenbesitzer, ihr Pferd in der MVK vorzustellen, bestand in dem Symptom des Hustens. Lediglich bei 7 der 132 (5,3%) CB Patienten wurde eine anfallsartig auftretende Atemnot geschildert. Diese 7 Patienten zeigten signifikant höhere (stärker pathologische) Werte im Klinikscore, in der  $p_{(A-a)}O_2$  und im prozentualen Gehalt an neutrophilen Granulozyten in der BALF als die sonstigen 125 CB Patienten.

Die meisten CB Patienten (36,4%) wurden im Frühjahr vorgestellt, gefolgt vom Winter (25,0%), Herbst (21,2%) und Sommer (17,4%). Die im Sommer vorgestellten Pferde erhielten die höchsten Endoskopiescores. In den BALF Parametern zeigt sich eine geringere Rückgewinnrate im Herbst, die von niedrigen Gesamtzellzahlen begleitet war und damit verbunden zu niedrigeren absoluten Anzahlen der PMN und Lymphozyten im Herbst führte. Auffallend niedrige Prozentsätze der eosinophilen Granulozyten wurden im Frühling

gefunden, so dass sich signifikante Unterschiede zu den höheren Werten im Sommer und Herbst ergaben.

76,5% der 132 CB Patienten zeigten saisonal verstärkte Symptome, wobei 26% im Winter, 22% im Herbst, 20% im Frühjahr und 9% der CB Patienten im Sommer für den Besitzer deutlichere Krankheitszeichen erkennen ließen. Gesamt-, Klinik- und Endoskopiescorepunkte der Patienten ohne saisonale Änderung der Symptomatik lagen niedriger als bei den Patienten, die insbesondere im Winter und Frühjahr stärker betroffen waren. Auch die prozentualen und absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten lagen bei den Pferden ohne saisonale Symptomverstärkung unter den Werten der Patienten, die im Winter und Frühling deutlichere Krankheitszeichen bemerken ließen. Demgegenüber fanden sich bei den nicht saisonal auffälligen Tieren höhere Mastzellprozentsätze in der BALF als bei den sich im Winter verschlechternden Pferden.

Die Erkrankungsdauer betrug bei 60% der CB Patienten weniger als ein Jahr. Sie korrelierte mit dem Alter der Pferde ( $r_s=0,33$ ), dem Atemwegswiderstand ( $r_s=0,25$ ) und der maximalen Interpleuraldruckdifferenz ( $r_s=0,21$ ). Die absoluten Anzahlen der Makrophagen ( $r_s=-0,19$ ) und Mastzellen ( $r_s=-0,23$ ) korrelierten ebenfalls, aber negativ mit der Erkrankungsdauer.

### 3.2.3.2 Grunddaten der CB Patienten und Ergebnisse klinischer, endoskopischer und lungenfunktionsanalytischer Untersuchungen

In den folgenden Kapiteln werden die Untersuchungsergebnisse bei den 132 CB Patienten detailliert dargestellt. Übersichten finden sich in den Tabellen 7 und 8 auf den Seiten 63 und 64. Zudem werden Alter, Körpergewicht und Ruhe-Atemfrequenz, klinische und endoskopische Scores sowie ausgewählte Parameter der Lungenfunktion einschließlich der arteriellen Blutgasanalyse auf Zusammenhänge mit den Ergebnissen der BALF Zytologie überprüft.

#### 3.2.3.2.1 Altersverteilung

Das Alter der CB Patienten variierte zwischen dem - als Einschlusskriterium geforderten - Mindestalter von 3 Jahren und 24 Jahren; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung betrugen  $11,8 \pm 4,4$  Jahre. Am häufigsten (s. Abb. 16) wurden Pferde in einem Alter zwischen 9 und 12 Jahren vorgestellt.

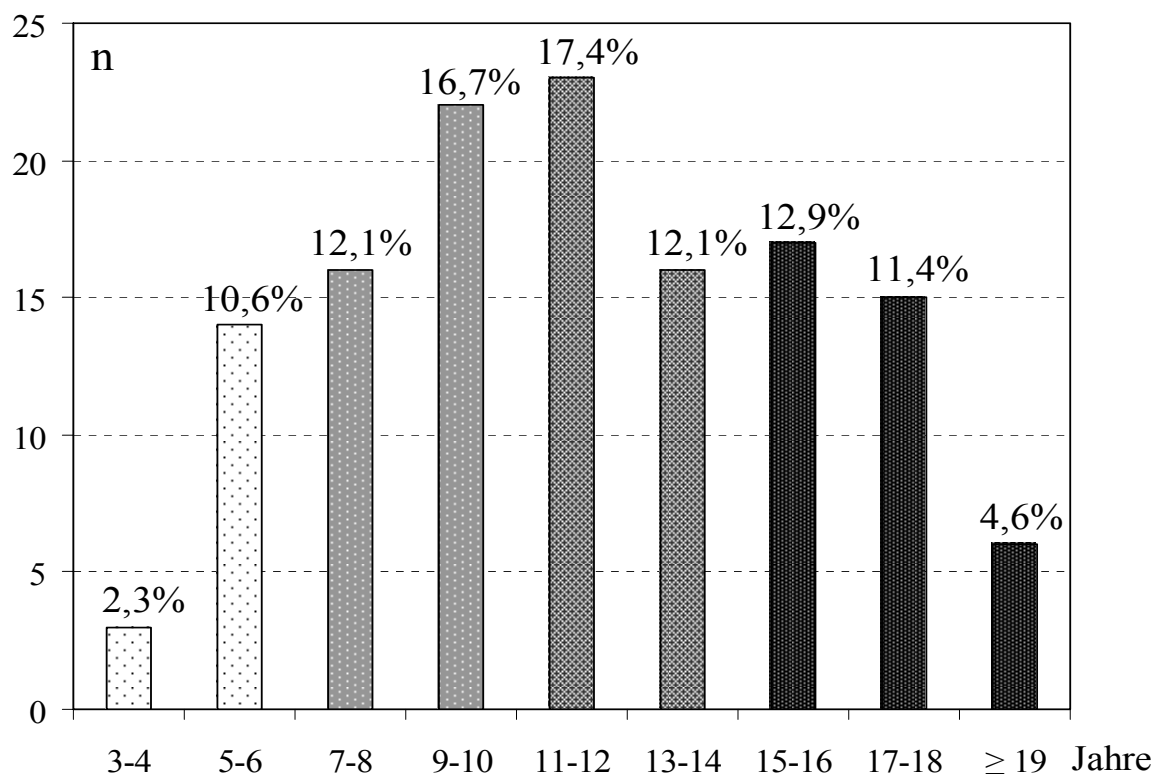


Abb. 16: Altersverteilung der Patienten mit chronischer Bronchitis (n=132)

Für die statistischen Berechnungen erfolgte die Einteilung in

- a.) Jung: 3-6 jährige Pferde (n=17, 12,9%),
- b.) Mittelalt: 7-10 jährige (n=38, 28,8%),
- c.) Älter: 11-14 jährige (n=39, 29,5%) und
- d.) Alt:  $\geq 15$  jährige Pferde (n=38, 28,8%).

Es ergab sich, wie im Anamnese-Abschnitt bereits erwähnt, eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und ihrer vorberichtlichen Erkrankungsdauer ( $r_s=0,33$ ;  $p=0,0001$ ). Ausschließlich die Gruppe der 3 bis 6jährigen Pferde zeigte, im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen, hoch signifikant kürzere Erkrankungszeiten mit einem Medianwert (1./3. Quartil) von 0,25 (0,23/0,71) Jahren.

Zudem fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Alter der Tiere und der Scorepunktzahl, die für entzündliche Veränderungen im Pharynx- und Larynxbereich vergeben wurde ( $r_s= -0,31$ ;  $p=0,0004$ ), dem Atemwegswiderstand ( $r_s=0,28$ ;  $p=0,008$ ), der maximalen Interpleuraldruckdifferenz ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,006$ ) und zytologischen BALF Parametern, auf die zum Abschluss dieses Kapitels näher eingegangen wird.

Bei über 50% der jungen und mittelalten Pferde mit CB wurden endoskopisch auch entzündliche Veränderungen im Pharynx- und Larynxbereich festgestellt. Beide Gruppen wiesen signifikant höhere diesbezügliche Score-Punktzahlen auf als die älteren und/oder alten Pferde. Die Häufigkeitsverteilung ist im Einzelnen in unten stehender Kontingenztafel dargestellt.

Tab. 11: Häufigkeitstafel mit Altersgruppen versus Score für entzündliche Veränderungen im Pharynx- und Larynxbereich ( $r_s=0,31$ ;  $p=0,0004$ ). Indices und Schattierung markieren Gruppen mit signifikanten Unterschieden

| <b>Altersgruppe/<br/>Score obere<br/>Atemwege</b> | <b>Jung (a)<br/>3-6 Jahre</b> | <b>Mittelalt (b)<br/>7-10 Jahre</b> | <b>Älter (c)<br/>11-14 Jahre</b> | <b>Alt (d)<br/><math>\geq 15</math> Jahre</b> | <b>Zeilen-<br/>summe</b> |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|
| 0 Punkte                                          | 9 (52,9%)                     | 20 (52,6%)                          | 30 (76,9%)                       | 32 (84,2%)                                    | 91                       |
| 1 Punkt                                           | 3 (17,7%)                     | 8 (21,1%)                           | 8 (20,5%)                        | 5 (13,2%)                                     | 24                       |
| 2 Punkte                                          | 4 (23,5%)                     | 9 (23,7%)                           | 1 (2,6%)                         | 0                                             | 14                       |
| 3 Punkte                                          | 1 (5,9%)                      | 1 (2,6%)                            | 0                                | 1 (2,6%)                                      | 3                        |
| <b>Spaltensumme</b>                               | 17 <sup>d</sup>               | 38 <sup>c,d</sup>                   | 39 <sup>b</sup>                  | 38 <sup>a,b</sup>                             | 132                      |

Obgleich sich zwischen Atemwegswiderstand und maximaler Interpleuraldruckdifferenz einerseits sowie Alter andererseits zwar schwache, aber signifikant positive Korrelationen errechneten, ergaben sich nach Einteilung der CB Patienten in die o.g. Altersgruppen zwischen diesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Lungenfunktionsparameter.

Die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) und ihre Signifikanzen zwischen Alter und den Hauptzellgruppen der BALF Differenzialzellbilder sind in der Tab. 12 aufgelistet. Auffällig ist, dass die einzig signifikante positive Korrelation zwischen Alter und relativem Gehalt an neutrophilen Granulozyten bestand. Die prozentualen Werte zeigten ansonsten nur für die Makrophagen eine signifikante Korrelation, wobei diese Zellgruppe mit dem Alter abnahm.

Tab. 12: Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen dem Alter der CB Patienten und zytologischen BALF Parametern (n=132)

| <b>Parameter</b>               | <b><math>r_s</math></b> | <b>p</b> |
|--------------------------------|-------------------------|----------|
| Gesamtzellzahl [ $\mu$ l BALF] | -0,28                   | 0,001    |
| PMN [%]                        | 0,21                    | 0,02     |
| PMN [ $\mu$ l BALF]            | -0,05                   | n.s.     |
| MK [%]                         | -0,32                   | 0,0002   |
| MK [ $\mu$ l BALF]             | -0,37                   | <0,0001  |
| Lymph. [%]                     | 0,16                    | n.s.     |
| Lymph. [ $\mu$ l BALF]         | -0,25                   | 0,004    |
| MZ [%]                         | -0,13                   | n.s.     |
| MZ [ $\mu$ l BALF]             | -0,31                   | 0,0003   |
| Eos [%]                        | 0,02                    | n.s.     |
| Eos [ $\mu$ l BALF]            | -0,05                   | n.s.     |

Die absolute Gesamtzellzahl in den BALF Proben zeigt mit zunehmenden Alter der Patienten signifikant niedrigere Werte. Daraus ergeben sich in den absoluten Anzahlen der differenzierten Zellgruppen ebenfalls Abnahmen. Auffällig ist hierbei, dass die absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten nicht signifikant und damit unterproportional mit dem Alter der Patienten sinken. In der Tab. 13 auf der folgenden Seiten sind, da die Werte z.T. deutlich schief verteilt sind, die Mediane sowie das 1. und 3. Quartil der in den verschiedenen Altersgruppen aufgetretenen absoluten

Zellzahlen aufgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen, sowohl in den prozentualen als auch in den absoluten Werten, traten bei den Makrophagen auf, deren Anzahlen bei jungen Pferden deutlich höher liegen.

Dieser Effekt trat auch bei den absoluten Anzahlen der Mastzellen auf, während ihre Prozentsätze aber nicht signifikant mit dem Alter korrelieren. Bei den prozentualen Werten der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten sowie den absoluten Anzahlen der PMN zeigen sich bei älteren CB Patienten signifikant höhere Werte.

Tab. 13: Werte der BALF Zytologie je nach Altersgruppe der CB Patienten (n=132). Indices und Schattierung markieren Gruppen mit signifikanten Unterschieden

| <b>Altersgruppe/<br/>BALF-Parameter</b> | <b>Jung<br/>3-6 Jahre<br/>n=17 (a)</b> | <b>Mittelalt<br/>7-10 Jahre<br/>n=38 (b)</b> | <b>Ältere<br/>11-14 Jahre<br/>n=39 (c)</b> | <b>Alt<br/>≥ 15 Jahre<br/>n=38 (d)</b> |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| Abs. Zellzahl<br>[/ $\mu$ l BALF]       | 1348 <sup>c,d</sup><br>(963/1780)      | 1045 <sup>d</sup><br>(562/1533)              | 825 <sup>a</sup><br>(450/1403)             | 600 <sup>a,b</sup><br>(371/1224)       |
| PMN [%]                                 | 8,75 <sup>d</sup><br>(3,77/12,6)       | 8,35 <sup>d</sup><br>(3,53/14,1)             | 12,2<br>(6,17/18,2)                        | 12,9 <sup>a,b</sup><br>(5,97/16,2)     |
| PMN [/ $\mu$ l BALF]                    | 87,2<br>(47,8/171)                     | 73,2<br>(22,9/201)                           | 76,6<br>(19,8/223)                         | 67,4<br>(39,0/119)                     |
| MK [%]                                  | 39,9 <sup>b,c,d</sup><br>(29,7/49,8)   | 31,5 <sup>a,d</sup><br>(20,5/41,8)           | 29,6 <sup>a</sup><br>(22,1/35,5)           | 23,2 <sup>a,b</sup><br>(15,8/35,0)     |
| MK [/ $\mu$ l BALF]                     | 601 <sup>b,c,d</sup><br>(269/903)      | 237 <sup>a,d</sup><br>(150/539)              | 213 <sup>a</sup><br>(114/442)              | 118 <sup>a,b</sup><br>(65/373)         |
| Lymph. [%]                              | 48,0 <sup>d</sup><br>(40,2/59,2)       | 56,5<br>(48,6/64,7)                          | 57,0<br>(48,6/61,1)                        | 59,5 <sup>a</sup><br>(48,2/68,1)       |
| Lymph. [/ $\mu$ l BALF]                 | 553 <sup>d</sup><br>(404/974)          | 569 <sup>d</sup><br>(335/859)                | 456<br>(263/785)                           | 316 <sup>a,b</sup><br>(220/551)        |
| MZ [%]                                  | 1,28<br>(0,43x/2,23)                   | 1,37<br>(0,59/2,26)                          | 1,64 <sup>a</sup><br>(1,03/2,47)           | 0,88 <sup>c</sup><br>(0,43/1,59)       |
| MZ [/ $\mu$ l BALF]                     | 18,5 <sup>d</sup><br>(8,6/23,3)        | 11,4 <sup>d</sup><br>(5,0/21,2)              | 11,2 <sup>d</sup><br>(5,3/25,3)            | 5,9 <sup>a,b,c</sup><br>(1,66/12,0)    |
| Eos [%]                                 | 0,00<br>(0,00/0,23)                    | 0,00<br>(0,00/0,34)                          | 0,00<br>(0,00/0,23)                        | 0,00<br>(0,00/0,23)                    |
| Eos [/ $\mu$ l BALF]                    | 0,00<br>(0,00/3,65)                    | 0,00<br>(0,00/3,65)                          | 0,00<br>(0,00/1,06)                        | 0,00<br>(0,00/1,05)                    |

### 3.2.3.2.2 Körpergewicht

Wie auch aus unten stehender Abb. 17 hervorgeht, wogen die Patienten in der CB Gruppe zwischen 233 und 750 kg (im Mittel  $521 \pm 101$  kg).

Es ergaben sich schwache, aber signifikante und durchweg negative Korrelationen zwischen dem Körpergewicht einerseits und dem Klinikscore ( $r_s = -0,29$ ;  $p = 0,0007$ ), dem Alter ( $r_s = -0,19$ ;  $p = 0,04$ ) und der Ruhe-Atemfrequenz ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,0002$ ) andererseits. Keine signifikanten Zusammenhänge fanden sich zwischen dem Gewicht der Tiere und den endoskopischen Scoreparametern, den Parametern der Lungenfunktion sowie den zytologischen BALF Parametern.

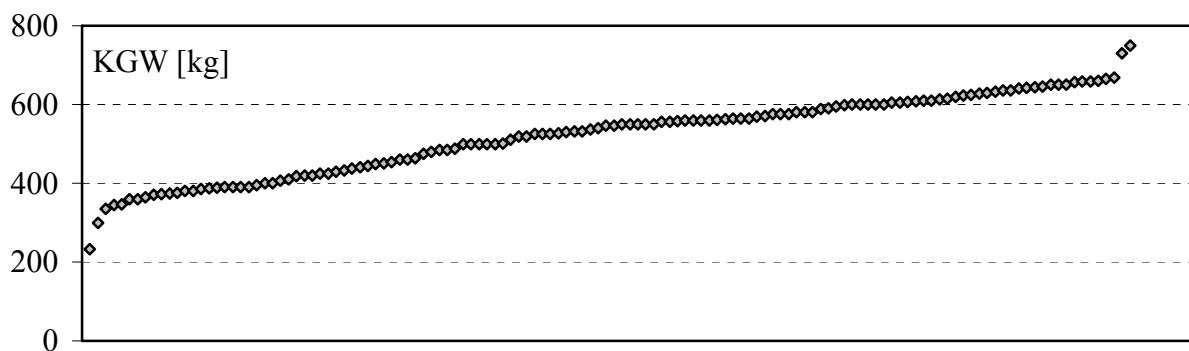


Abb. 17: Gewichtsverteilung der CB Patienten. Jedes Karo repräsentiert 1 Tier (n=132).

Da das Körpergewicht stark von der Rasse der Pferde beeinflusst ist, wird an dieser Stelle auf weitere statistische Berechnungen verzichtet und auf das Kap. 3.2.3.3.1 (Einfluss der Rasse), S. 107 ff. verwiesen. Generell kann festgestellt werden, dass im Fall signifikanter Unterschiede im Körpergewicht der Pferde bei den statistischen Prüfungen dies stets auf einen höheren Anteil an Ponies und Kleinpferden in der Gruppe mit den niedrigeren Gewichten zurückzuführen ist. Insofern konnte das Körpergewicht als Indikator der Rassenverteilung innerhalb der miteinander verglichenen Gruppen verwandt werden.

#### 3.2.3.2.3 Ruhe-Atemfrequenz

Die Ruhe-Atemfrequenz ( $f_B$ ) lag bei 57 der 132 CB Patienten (43,2%) im physiologischen Bereich von  $\leq 16$  Atemzügen/Minute. 45 CB Patienten zeigten mittelgradig erhöhte Atemfrequenzen von über 16 bis 24/min. (35,1%). Bei 30 Pferden (22,7%) wurden noch stärker erhöhte Atemfrequenzen ausgezählt, wovon 9 Patienten sogar eine Ruhe-Atemfrequenz von über 32 Zügen/min. zeigten.

Die Atemfrequenz der CB Patienten errechnete sich als negativ korreliert mit ihrem Körpergewicht ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,0002$ ), was, wie im vorigen Kapitel ausgeführt, auf einen höheren Anteil an Kleinpferden und Ponies an den Tieren mit höherer Atemfrequenz hinweist: das Körpergewicht der Equiden mit Atemfrequenzen von über 24/min. liegt mit  $460 \pm 97$  kg signifikant unter den Gewichten der beiden anderen Gruppen (mgr. erhöhte  $f_B$ :  $537 \pm 100$  kg; physiologische  $f_B$ :  $541 \pm 92$  kg). Während sich in der Gruppe mit physiologischer  $f_B$  27,3% ( $n=9$ ) und mit mgr. erhöhter Ruhe-Atemfrequenz 30,3% ( $n=10$ ) Kleinpferde und Ponies fanden, so lag ihr Anteil bei den Pferden mit hgr. erhöhter Atemfrequenz bei 42,4% ( $n=14$ ). Da letztere Gruppe in den klinischen und endoskopischen Parametern regelmäßig geringere pathologische Werte zeigte, als die Pferde mit mgr. erhöhter Atemfrequenz (s.a. Tab. 14 auf der folgenden Seite), so ist aus diesen Ergebnissen an CB Patienten zu folgern, dass Kleinpferde und Ponies ihre Ruhe-Atemfrequenz bei geringeren Krankheitsgrad eher über den oberen Grenzwert des Referenzbereiches von  $\leq 16$  Atemzüge/min. hinaus steigern als Großpferde (s. S. 107, Kap. 3.2.3.3.1 „Einfluss der Rasse“).

Bei Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen den nach Atemfrequenz eingeteilten Gruppen fielen diese regelmäßig in den klinischen und endoskopischen Parametern zwischen der Gruppe mit physiologischen und jener mit bis zu 24 Atemzügen/min. auf. Die Gruppe mit weiter erhöhten Atemfrequenzen unterschied sich dagegen zwar in den klinischen Parametern meist ebenfalls von den Pferden mit physiologischen Frequenzen, aber zwischen den beiden Gruppen mit erhöhten Atemfrequenzen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Dies bedeutet, dass die Mittel- bzw. Medianwerte der Gruppe mit den höchsten Atemfrequenzen regelmäßig zwischen jenen der Pferde mit physiologischer und mgr. erhöhter Ruhe-Atemfrequenz lagen. Einzige Ausnahme bildet hiervon der vorberichtlich erwähnte Leistungsabfall, der bei den Pferden mit der höchsten Atemfrequenz auch am häufigsten (bei 60% dieser Tiere) moniert wurde. Hier ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede.

Die klinischen und endoskopischen Daten, einschließlich der Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen Ruhe-Atemfrequenz und dem jeweils geprüften Scoreparameter,



sind in der unten stehenden Tab. 14 aufgeführt. Da bei der Gruppeneinteilung nach Atemfrequenz nur ausnahmsweise schiefe Verteilungen der Werte auftraten, sind darin Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

Tab. 14: Klinische und endoskopische Befunde bei den CB Patienten in Abhängigkeit von ihrer Ruhe-Atemfrequenz (n=132)

| Score-Parameter<br>[Punkte] | ≤ 16/min.<br>n=57 (a)      | 16 - 24/min.<br>n=45 (b) | >24/min<br>n=30 (c)      | r <sub>s</sub> | p       |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|---------|
| Gesamtscore                 | 11,0 <sup>b,c</sup> ± 3,40 | 14,5 <sup>a</sup> ± 3,40 | 13,4 <sup>a</sup> ± 4,60 | 0,37           | 0,0001  |
| Kliniksore                  | 4,56 <sup>b,c</sup> ± 2,16 | 6,87 <sup>a</sup> ± 2,52 | 6,30 <sup>a</sup> ± 2,63 | 0,36           | <0,0001 |
| Hustenscore                 | 1,54 <sup>b</sup> ± 0,78   | 2,02 <sup>a</sup> ± 0,97 | 1,73 ± 0,94              | 0,14           | n.s.    |
| Leistungsmangelscore        | 0,35 ± 0,48                | 0,56 ± 0,50              | 0,60 ± 0,50              | 0,21           | 0,02    |
| Dyspnoescore                | 1,18 <sup>b,c</sup> ± 0,95 | 1,93 <sup>a</sup> ± 0,94 | 1,73 <sup>a</sup> ± 1,17 | 0,28           | 0,001   |
| Auskultationsscore          | 1,49 <sup>b,c</sup> ± 1,00 | 2,36 <sup>a</sup> ± 1,19 | 2,23 <sup>a</sup> ± 1,31 | 0,34           | <0,0001 |
| Endoskopie-Score            | 6,40 <sup>b</sup> ± 2,11   | 7,62 <sup>a</sup> ± 1,80 | 7,13 ± 2,36              | 0,24           | 0,005   |
| Sekretmenge                 | 2,72 <sup>b</sup> ± 1,00   | 3,36 <sup>a</sup> ± 0,83 | 3,10 ± 1,13              | 0,27           | 0,002   |
| Sekretviskosität            | 2,14 <sup>b</sup> ± 0,81   | 2,69 <sup>a</sup> ± 0,60 | 2,47 ± 0,78              | 0,26           | 0,002   |
| Schleimhautschwellung       | 1,54 ± 1,05                | 1,58 ± 1,01              | 1,57 ± 0,94              | 0,02           | n.s.    |
| Oberer Atemwegsscore        | 0,51 ± 0,81                | 0,51 ± 0,84              | 0,30 ± 0,60              | -0,09          | n.s.    |

Ein ähnliches Bild in der Verteilung der Signifikanzen zwischen den Gruppen ergeben die Werte der arteriellen Blutgasanalyse: sowohl der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ) als auch die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $p_{(A-a)}O_2$ ) der Pferde mit Ruhe-Atemfrequenzen unter 16/min. zeigen signifikant höhere ( $p_aO_2$ ) bzw. niedrigere ( $p_{(A-a)}O_2$ ) Werte als die beiden Gruppen mit mittel- bzw. hochgradig erhöhter Atemfrequenz. Zwischen diesen beiden Gruppen ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen und die Mittelwerte der Gruppe mit den höchsten Atemfrequenzen lagen wiederum (knapp) im weniger pathologischen Bereich als bei den Tieren mit lediglich mgr. erhöhter Atemfrequenz (s.a. Tab. 15 auf der folgenden Seite).

Bei den arteriellen Kohlendioxydpartialdrücken ergaben sich keine signifikant unterschiedlichen Werte. Den niedrigsten Mittelwert zeigte aber wiederum die Gruppe mit den mgr. erhöhten Atemfrequenzen.

Tab. 15: Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse bei den CB Patienten in Abhängigkeit von der Ruhe-Atemfrequenz (n=129)

| BGA-Parameter<br>[mmHg]           | ≤ 16/min.<br>n=54 (a)     | 16 - 24/min.<br>n=45 (b) | >24/min<br>n=30 (c)      | r <sub>s</sub> | p      |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------|
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>     | 94,2 <sup>b,c</sup> ± 8,1 | 86,1 <sup>a</sup> ± 10,8 | 87,4 <sup>a</sup> ± 13,5 | -0,31          | 0,0004 |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | 11,5 <sup>b,c</sup> ± 7,7 | 18,6 <sup>a</sup> ± 11,4 | 16,8 <sup>a</sup> ± 12,1 | 0,28           | 0,002  |
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>    | 45,1 ± 2,5                | 44,6 ± 3,00              | 45,1 ± 3,11              | -0,04          | n.s.   |

Auch bei den sonstigen, körpergrößenunabhängigen Lungenfunktionsparametern Atemwegswiderstand und maximale Interpleuraldruckdifferenz fanden sich die am stärksten pathologischen Werte in der Gruppe mit Atemfrequenzen zwischen 16 und 24 Atemzügen.

Keine signifikanten Unterschiede erwiesen sich beim Atemwegswiderstand zwischen den nach ihren Ruhe-Atemfrequenzen eingeteilten Gruppen. Die maximalen Interpleuraldruckdifferenzen zeigten dagegen signifikant niedrigere Werte in der Gruppe mit physiologischer f<sub>B</sub>, in der 9,9 (7,85/12,9) cmH<sub>2</sub>O gemessen wurden, sowohl im Vergleich zur Gruppe mit mgr. erhöhter f<sub>B</sub> mit 15,2 (11,6/22,2) cmH<sub>2</sub>O, als auch zur Gruppe mit noch weiter erhöhten Werten, die 13,5 (10,4/18,1) cmH<sub>2</sub>O aufwies. Dementsprechend ergab sich kein signifikanter Rangkorrelations-koeffizient zwischen der in Ruhe gemessenen Atemfrequenz und dem Atemwegswiderstand, aber sehr wohl mit der ΔpPlmax (r<sub>s</sub>=0,26; p=0,01).

Auffallend war bei der Auswertung der spirometrischen Daten, dass die Atemfrequenzen, die unter Instrumentalisierung gemessen wurden, nicht besonders streng mit den Ruhe-Atemfrequenzen korreliert waren: es bestand ein signifikanter (p=0,01) Zusammenhang von r<sub>s</sub>=0,27, wenn allein die Lungenmechanik unsediert (n=87) gemessen wurde. Wurden auch die 19 bei der Lungenfunktionsprüfung sedierten CB Patienten berücksichtigt, so ergab sich ein höher signifikanter Zusammenhang von p=0,0002 mit r<sub>s</sub>=0,36. Die Abb. 18 auf der folgenden Seite veranschaulicht, dass eine ganze Reihe von Pferden mit Ruhe-Atemfrequenzen im physiologischen Bereich unter Lungenfunktions-Messbedingungen erhöhte Frequenzen zeigen. Andererseits erniedrigen aber auch eine Reihe von Tieren unter diesen Bedingungen ihre in Ruhe erhöhte Atemfrequenz. Ein Einfluss der seit Anfang 2003 routinemäßig erfolgten Sedation vor der Lungenfunktionsmessung als Begründung für den letztgenannten Effekt der unter Lungenfunktions-Messbedingungen niedrigeren Atemfrequenzen als in der Ruhe konnte hier ausgeschlossen werden, da sich auch allein für

die 19 betroffenen Tiere lediglich ein (nicht signifikanter) Korrelationskoeffizient  $r_s$  von 0,36 ergab.

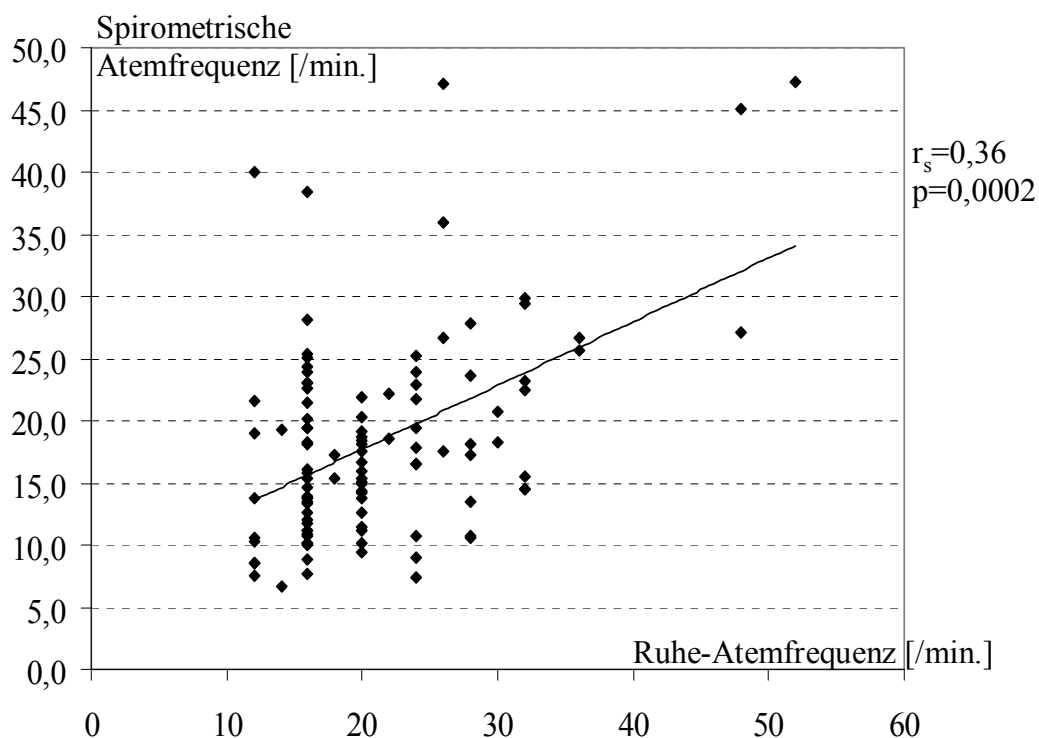


Abb. 18: Spirometrisch ermittelte Atemfrequenz im Verhältnis zur Ruhe-Atemfrequenz (n=106).

Signifikante Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen der Ruhe-Atemfrequenz und den Werten der BALF Zytologie wurden nicht festgestellt. Bei der Gruppeneinteilung nach Ruhe-Atemfrequenz ergaben sich gleichwohl wiederum signifikante Unterschiede zwischen den Pferden mit physiologischer und mittelgradig erhöhter Atemfrequenz. Dies betrifft die relativen und absoluten Werte der neutrophilen Granulozyten sowie den prozentualen Anteil der Lymphozyten an den BALF Differenzialzellbildern (s. Tab. 16 auf der folgenden Seite).

Tab. 16: Signifikant unterschiedliche Werte der BALF Zytologie nach Einteilung der CB Patienten in Abhängigkeit von ihrer Ruhe-Atemfrequenz (n=132)

| BALF-Parameter       | ≤ 16/min.<br>n=57 (a)           | 16 - 24/min.<br>n=45 (b)       | >24/min.<br>n=30 (c) | r <sub>s</sub> | p    |
|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------|------|
| PMN [%]              | 10,6 <sup>o</sup> ± 8,59        | 15,0 <sup>a</sup> ± 13,2       | 13,7 ± 12,4          | 0,16           | n.s. |
| PMN [/ $\mu$ l BALF] | 65,1 <sup>b</sup><br>(25,1/159) | 102 <sup>a</sup><br>(50,2/210) | 64,1<br>(25,1/248)   | 0,07           | n.s. |
| Lymph. [%]           | 58,0 <sup>b</sup> ± 11,9        | 51,1 <sup>a</sup> ± 13,2       | 56,9 ± 12,1          | -0,04          | n.s. |

So ergibt sich eine Erhöhung des relativen Anteils der neutrophilen Granulozyten ( $p=0,05$ ) zu Lasten des Lymphozytenanteils ( $p=0,007$ ) beim Vergleich der BALF Differenzialzellbilder von Pferden mit physiologischer Atemfrequenz im Vergleich zu jenen mit >16-24 Atemzügen/Minute. Fast identische Zellwerte wurden bei den Tieren, deren  $f_B$  im physiologischen Bereich  $\leq 16/\text{min.}$  liegt und jenen mit Atemfrequenzen  $> 24/\text{min.}$  gefunden. Der Unterschied der prozentualen Lymphozytenwerte zwischen der Gruppe mit Atemfrequenzen von 16-24/min. zu den Tieren mit noch weiter erhöhten Atemfrequenzen erwies sich ebenfalls als (knapp) nicht signifikant ( $p=0,055$ ).

#### 3.2.3.2.4 Gesamtscore

Die Summe der Klinik- und Endoskopiescores rangierte zwischen 3 und 21 Punkten, die theoretisch maximal erreichbare Zahl von 22 Punkten wurde von keinem der 132 CB Patienten erreicht. Bei 8 Pferden konnten mittels der klinischen und endoskopischen Untersuchungen kaum pathologische Befunde erhoben werden, so dass sie einen Gesamtscore von  $\leq 6$  Punkten aufwiesen. 4 dieser Pferde wiesen physiologische Atemfrequenzen auf, die 4 anderen zeigten deutlich erhöhte ( $\geq 26/\text{min.}$ ) Ruhe-Atemfrequenzen. Die arterielle Blutgasanalyse wies bei 2 Pferden mit physiologischer Atemfrequenz eine Gasaustauschstörung nach. Die beiden weiteren Tiere zeigten in den genannten Untersuchungen durchweg Werte innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche. Bei einem dieser Pferde ergab die bronchoalveoläre Lavage erhöhte prozentuale Anteile der neutrophilen Granulozyten (13,2%) und bei dem anderen Tier konnte mittels BAL ein deutlich erhöhter Mastzellanteil (5,2%) nachgewiesen werden.

Aus der Abb. 19 (folgende Seite) ist ersichtlich, dass bei einer ganzen Reihe von Tieren zwar niedrige Klinikscore-Punktzahlen vorlagen, per Endoskopie aber deutlich pathologische

Befunde nachgewiesen werden konnten. So erreichten 47 der 132 Patienten (35,5%) lediglich maximal 4 Punkte im Klinikscore – bei 35 dieser Tiere ließ sich die Diagnose durch erhebliche Befunde im Endoskopiescore ( $\geq 5$  der maximal 10 erreichbaren Punkte) gleichwohl sichern.

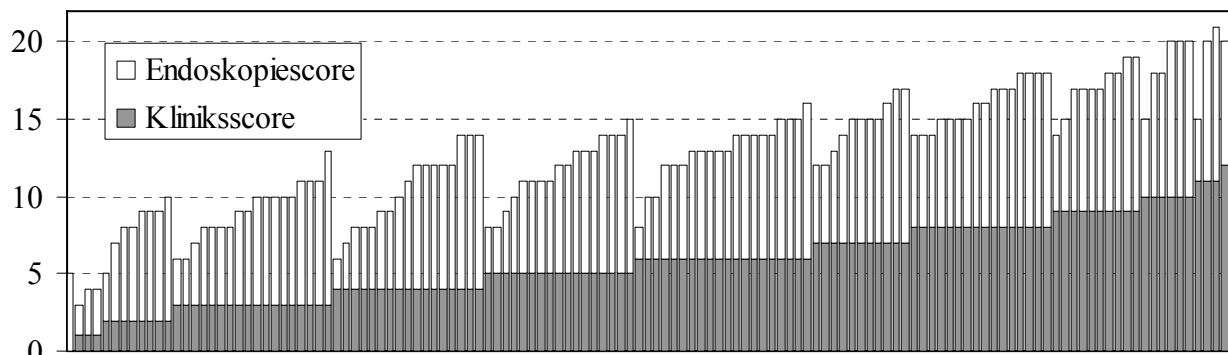


Abb. 19: Zusammensetzung der Gesamtscore-Punktzahlen: 1 Balken pro Patient (n=132)

Da die Ergebnisse der statistischen Prüfungen auf signifikante Zusammenhänge zwischen Klinik- und Endoskopiescores einerseits mit den sonstigen Parametern andererseits im folgenden Kapitel vorgestellt werden, soll auf die detaillierte Darstellung dieser Ergebnisse bei der Summe der beiden Scores, dem Gesamtscore, verzichtet werden.

Erwähnt sei lediglich, dass sich signifikante Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen Gesamtscore und

- Ruhe-Atemfrequenz ( $r_s=0,37$ ;  $p=0,03$ ),
- $p_aO_2$  ( $r_s=-0,61$ ;  $p<0,0001$ ) und  $p_{(A-a)}O_2$  ( $r_s=0,60$ ;  $p<0,0001$ ) sowie
- $R_{visc}$  ( $r_s=0,38$ ;  $p<0,0003$ ) und  $\Delta p_{Plmax}$  ( $r_s=0,47$ ;  $p<0,0001$ ) ergaben.

Auch zwischen Gesamtscore und zytologischen BALF Ergebnissen ließen sich signifikante Korrelationskoeffizienten berechnen: während der prozentuale ( $r_s=0,43$ ;  $p<0,0001$ ) und absolute ( $r_s=0,34$ ;  $p<0,0001$ ) Gehalt an neutrophilen Granulozyten mit steigender Scorepunktzahl zunimmt, sinken die relativen Werte der Makrophagen ( $r_s=-0,32$ ;  $p=0,0002$ ).

#### 3.2.3.2.5 Klinik- und Endoskopiescores

Die Bewertung von Hustengrad, Leistungsabfall, Lungenauscultation und Schwere der Dyspnoe mit Punkten, wie im Kap. 3.1.1.2 (Klinische Untersuchungen, S. 29 ff.) angegeben, und deren Addition ergab den sogenannten Klinikscore. Ein Tier erhielt einen Klinikscore von 0 Punkten und wurde gleichwohl anhand der endoskopischen und sonstigen weiterführenden Untersuchungen als CB Patient identifiziert. 2 Pferde erreichten den maximal möglichen Klinikscore von 12 Punkten (s.a. Abb. 20, S. 90). Logischerweise waren alle Unterparameter des Klinikscores mit diesem hochsignifikant korreliert, wobei die Bewertung des Auscultationsbefundes mit  $r_s=0,83$  den höchsten Zusammenhang mit der Klinikscore-Punktzahl aufwies. Es folgte die Beurteilung des Dyspnoegrades ( $r_s=0,74$ ) und des Hustens ( $r_s=0,65$ ), während der Leistungsabfall mit  $r_s=0,42$  die schwächste Korrelation mit der Klinikscore-Punktzahl aufwies.

In den Endoskopiescore gingen die Bewertung von Sekretmenge, Sekretviskosität und Schleimhautschwellung ein, wie in Kap. 3.1.1.3.1 (Endoskopie des Respirationstraktes, S. 32 f.) ausgeführt. Zumindest 2 Punkte erhielten alle als CB Patienten diagnostizierten Pferde. Den maximal erreichbaren Endoskopiescore von 10 Punkten erreichten 18 dieser Patienten. Die Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman des Endoskopiescores mit seinen Unterparametern zeigten naturgemäß ebenfalls allesamt hochsignifikante Zusammenhänge und betrugen  $r_s=0,83$  mit der Sekretmenge,  $r_s=0,74$  mit der Sekretviskosität und  $r_s=0,69$  mit der Schleimhautschwellung.

Hoch signifikant, aber mit  $r_s=0,43$  ( $p<0,00001$ ) recht schwach, korrelierte der Klinikscore mit dem Endoskopiescore – ein Ergebnis, dass die Notwendigkeit, beide Untersuchungsmöglichkeiten zu nutzen, unterstreicht. Übersichten über die Verteilung der Punktzahlen der Unterparameter innerhalb sowohl des Klinik- als auch des Endoskopie-Scores geben die Abbildungen 20 und 21 auf der folgenden Seite. Auffallend sind die individuell recht unterschiedlich verteilten Punkte dieser Unterparameter – auch hier ergänzen sich folglich die verwandten Kriterien zur Beurteilung des klinischen bzw. endoskopischen Zustandes.

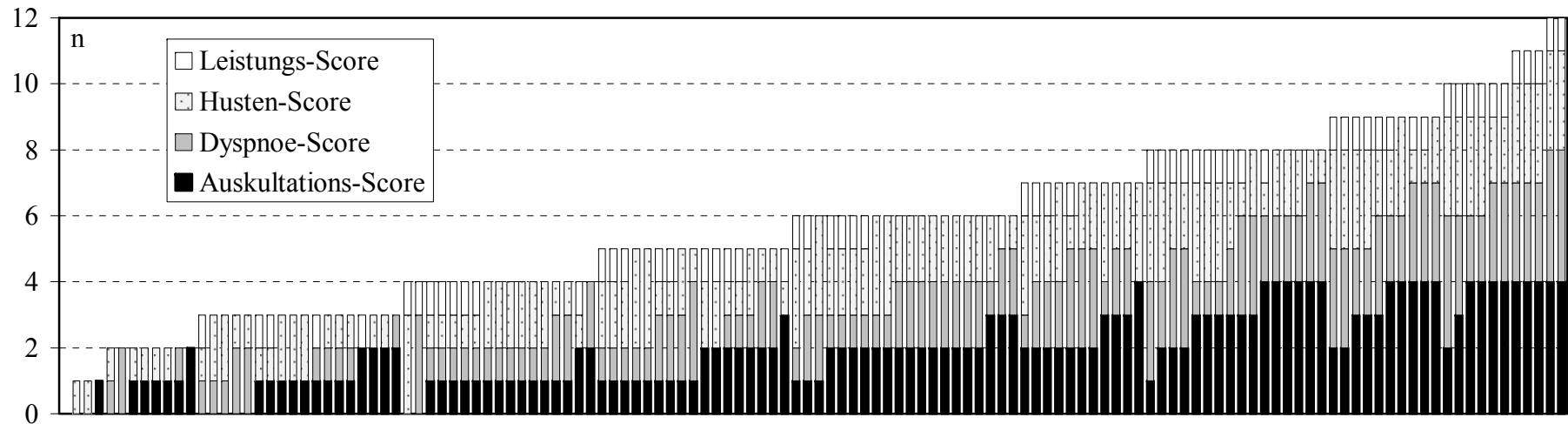


Abb. 20: Unterteilung der Klinik-Scorepunkte. Jeder Balken repräsentiert einen CB Patienten (n=132)

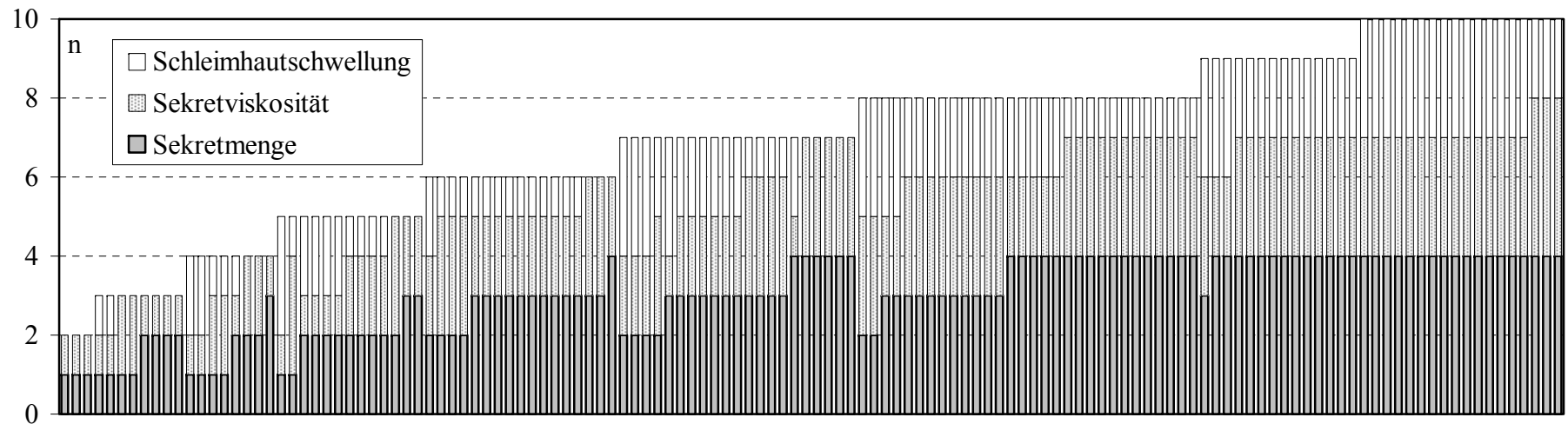


Abb. 21: Unterteilung der Endoskopie-Scorepunkte. Jeder Balken repräsentiert einen CB Patienten (n=132)

Die Tab. 17 fasst die signifikanten Korrelationen zwischen Gesamt-, Klinik- und Endoskopiescore mit den sonstigen, nicht in die Scores eingegangenen Messgrößen zusammen. Auffallend ist zunächst der signifikante, negative Zusammenhang des Klinikscores mit dem Körpergewicht der CB Patienten: hier zeigen Hustenfrequenz ( $r_s = -0,20$ ;  $p=0,02$ ), Dyspnoegrad ( $r_s = -0,21$ ;  $p=0,02$ ) und die Befunde der Lungenauskultation ( $r_s=0,27$ ;  $p=0,002$ ) desto deutlicher pathologische Werte, je geringer das Gewicht der Patienten, d.h. je höher der Anteil an Ponies und Kleinpferden an der Gruppe ist.

Hochsignifikante, stärkere Korrelationen wurden lediglich zwischen der Klinikscore-Punktzahl und den Parametern der arteriellen Blutgasanalyse festgestellt: die  $p_aO_2$  wies ein  $r_s = -0,55$  auf und es ergab sich ein Zusammenhang von  $r_s=0,56$  mit der  $p_{(A-a)}O_2$ . Von den sonstigen Lungenfunktionsparametern erreichte die maximale Interpleuraldruckdifferenz den stärksten Zusammenhang mit dem Endoskopiescore von  $r_s=0,39$ .

Tab. 17: Signifikante Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen Score- und sonstigen Parametern inklusive BALF Zytologie. Angaben als  $r_s$  (p)

| Parameter                               | Gesamtscore |           | Klinikscore |           | Endoskopiescore |           |
|-----------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------------|-----------|
| Körpergewicht [kg]                      | -0,19       | (0,03)    | -0,29       | (0,0007)  | n.s.            |           |
| Ruhe-Atemfrequenz [/min.]               | 0,37        | (<0,0001) | 0,36        | (<0,0001) | 0,24            | (0,005)   |
| $p_aO_2$ [mmHg]                         | -0,61       | (<0,0001) | -0,55       | (<0,0001) | -0,47           | (<0,0001) |
| $p_{(A-a)}O_2$ [mmHg]                   | 0,60        | (<0,0001) | 0,56        | (<0,0001) | 0,44            | (<0,0001) |
| $R_{visc}$ [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)]   | 0,38        | (0,0003)  | 0,36        | (0,0006)  | 0,31            | (0,003)   |
| $\Delta p_{Plmax}$ [cmH <sub>2</sub> O] | 0,47        | (<0,0001) | 0,43        | (<0,0001) | 0,39            | (0,0002)  |
| PMN [%]                                 | 0,43        | (<0,0001) | 0,39        | (<0,0001) | 0,33            | (0,0001)  |
| PMN [/μl BALF]                          | -0,34       | (<0,0001) | 0,25        | (0,004)   | 0,33            | (<0,0001) |
| MK [%]                                  | -0,32       | (0,0002)  | -0,24       | (0,006)   | -0,31           | (0,0003)  |

Von den BALF-Parametern korrelierten also Klinik- bzw. Endoskopiescore-Punktzahl signifikant mit den relativen Anteilen der neutrophilen Granulozyten ( $r_s=0,39$  bzw.  $r_s=0,33$ ) und Makrophagen ( $r_s = -0,24$  bzw.  $r_s = -0,31$ ). Bei Betrachtung der Einzelparameter des Klinikscores fiel auf, dass ein hochsignifikanter Zusammenhang der PMN-Prozentsätze mit der Hustenfrequenz und den Auskultationsbefunden (beide  $r_s=0,33$  und  $p=0,0001$ ), sowie ein signifikanter Zusammenhang mit dem Dyspnoegrad ( $r_s=0,26$ ;  $p=0,002$ ) bestand, während der



Leistungsmangel nicht signifikant mit den PMN-Anteilen korrelierte. Dies war hingegen der einzige Einzelparameter, der einen signifikanten Zusammenhang mit den negativ zur Klinikscore-Punktzahl korrelierten Prozentsätzen der Makrophagen aufwies ( $r_s = -0,27$ ;  $p=0,002$ ). Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Unterparametern des Klinikscores und den Ergebnissen der BALF Zytologie sind, sofern signifikant, in der Tab. 18 zusammengefasst.

Tab. 18: Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit Signifikanz zwischen Unterparametern des Klinikscores und Werten der BALF Zytologie. Angaben als  $r_s$  (p).

| Parameter                            | Hustenscore   | Dyspnoe-score | Auskultationsscore | Leistungsmangelscore |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|
| Gesamtzellzahl [ $\mu\text{l}$ BALF] | n.s.          | n.s.          | n.s.               | n.s.                 |
| PMN [%]                              | 0,33 (0,0001) | 0,26 (0,002)  | 0,33 (0,0001)      | n.s.                 |
| PMN [ $\mu\text{l}$ BALF]            | 0,28 (0,001)  | n.s.          | n.s.               | 0,19 (0,03)          |
| MK [%]                               | n.s.          | n.s.          | n.s.               | -0,24 (0,002)        |
| MK [ $\mu\text{l}$ BALF]             | n.s.          | n.s.          | n.s.               | n.s.                 |
| Lymph. [%]                           | n.s.          | n.s.          | n.s.               | n.s.                 |
| Lymph. [ $\mu\text{l}$ BALF]         | n.s.          | n.s.          | n.s.               | n.s.                 |
| MZ [%]                               | n.s.          | n.s.          | n.s.               | n.s.                 |
| MZ [ $\mu\text{l}$ BALF]             | n.s.          | n.s.          | n.s.               | -0,17 (0,05)         |
| Eos [%]                              | n.s.          | n.s.          | n.s.               | -0,18 (0,04)         |
| Eos [ $\mu\text{l}$ BALF]            | n.s.          | n.s.          | n.s.               | n.s.                 |

In diesen Einzelparametern des Klinikscores ergaben sich zwei weitere signifikante negative, aber sehr schwache Zusammenhänge zwischen dem Leistungsmangelscore und den absoluten Anzahlen der Mastzellen ( $r_s = -0,17$ ) sowie den prozentualen Werten der eosinophilen Granulozyten ( $r_s = -0,18$ ).

Auch der prozentuale Anteil der mehrkernigen Makrophagen zeigte eine signifikante, negative Korrelation mit dem Hustenscore ( $r_s = -0,20$ ;  $p=0,02$ ) und dem Leistungsmangelscore ( $r_s = -0,18$ ;  $p=0,04$ ). Diese Zusammenhänge wiederholen sich in den absoluten Anzahlen der differenzierten Zellgruppen – allerdings mit niedrigeren Signifikanzen und (noch) schwächeren Korrelationskoeffizienten. Lediglich bei den Mastzellen fand sich ausschließlich eine signifikante, negative Korrelation mit dem Leistungsmangelscore.

Wurden dagegen die Unterparameter des Endoskopiescores mit den zytologischen BALF-Ergebnissen in Beziehung gesetzt, so ergaben sich die stärksten Korrelationen von  $r_s=0,35$  bzw.  $r_s=0,33$  zwischen den Prozentsätzen der neutrophilen Granulozyten und der Sekretmenge ( $p<0,0001$ ) bzw. -viskosität ( $p=0,0001$ ). Ebenfalls mit diesen beiden Komponenten des Endoskopiescores - und nicht mit der Schleimhautschwellung - korrelierten (wiederum negativ) die Makrophagen (Sekretmenge:  $r_s= -0,29$  bei  $p=0,0007$ ; Sekretviskosität:  $r_s= -0,27$  bei  $p=0,002$ ). Zudem fanden sich mit diesen beiden Einzelparametern signifikant mit ihnen negativ korrelierte Mastzellprozentsätze (Sekretmenge:  $r_s= -0,26$ ;  $p=0,003$  und Sekretviskosität:  $r_s= 0,17$ ;  $p=0,05$ ). Auch die absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten zeigten signifikante Korrelationen mit ebenfalls der Sekretmenge ( $r_s=0,42$ ;  $p<0,0001$ ) und -viskosität ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,001$ ). Dagegen gab es keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den absoluten Anzahlen der Makrophagen und Mastzellen mit diesen Parametern. Hingegen zeigte bei den absoluten Anzahlen der Wert der Lymphozyten eine signifikante ( $p=0,01$ ), wenngleich schwache Korrelation von  $r_s=0,22$  zur Sekretmenge. Einen Überblick über die Korrelationskoeffizienten zwischen den Unterparametern des Endoskopiescores und den Ergebnissen der BALF Zytologie gibt die Tab. 19.

Tab. 19: Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit Signifikanz zwischen Unterparametern des Endoskopiescores und BALF Zytologie. Angaben als  $r_s$  (p).

| Parameter                      | Sekretmenge |           | Sekretviskosität |         | Mukosa-Schwellung |
|--------------------------------|-------------|-----------|------------------|---------|-------------------|
| Gesamtzellzahl [ $\mu$ l BALF] | 0,22        | (0,01)    | n.s.             |         | n.s.              |
| PMN [%]                        | 0,35        | (<0,0001) | 0,33             | (0,002) | n.s.              |
| PMN [ $\mu$ l BALF]            | 0,42        | (<0,0001) | 0,29             | (0,001) | n.s.              |
| MK [%]                         | -0,29       | (0,0007)  | -0,27            | (0,002) | n.s.              |
| MK [ $\mu$ l BALF]             | n.s.        |           | n.s.             |         | n.s.              |
| Lymph. [%]                     | n.s.        |           | n.s.             |         | n.s.              |
| Lymph. [ $\mu$ l BALF]         | 0,22        | (0,01)    | n.s.             |         | n.s.              |
| MZ [%]                         | -0,26       | (0,003)   | -0,17            | (0,05)  | n.s.              |
| MZ [ $\mu$ l BALF]             | n.s.        |           | n.s.             |         | n.s.              |
| Eos [%]                        | n.s.        |           | n.s.             |         | n.s.              |
| Eos [ $\mu$ l BALF]            | n.s.        |           | n.s.             |         | n.s.              |

#### 3.2.3.2.6 Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse

Als die für die Beurteilung der Lungenfunktion relevanten Parameter der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) wurden der Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ), die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $p_{(A-a)}O_2$ ) und der Kohlendioxydpartialdruck ( $p_aCO_2$ ) angesehen. Auswertbare arterielle Blutgaswerte konnten von 129 der 132 CB Patienten gewonnen werden. 2 Pferde erwiesen sich als so widersetzlich, dass die arterielle Blutentnahme nicht mit vertretbarem Risiko für die umstehenden Personen durchzuführen war. Der dritte fehlende Datensatz erklärt sich durch ein technisches Problem mit dem Analysegerät.

Für den  $p_aCO_2$  ließ sich ein schwach signifikanter ( $p=0,02$ ), negativer ( $r_s = -0,25$ ) Zusammenhang mit der maximalen Interpleuraldruckdifferenz berechnen. Ein weiterer Zusammenhang wurde mit dem prozentualen Anteil der Hämosiderophagen (an den Makrophagen) mit  $r_s=0,21$  ( $p=0,03$ ) gefunden. Zudem waren Korrelationen mit den relativen und absoluten Werten der mehrkernigen Makrophagen feststellbar. Auf diese Befunde wird im Kap. 3.2.3.4 (BALF-Zytologie der CB Patienten, S. 126 ff.) detaillierter eingegangen.

Die  $p_aO_2$  und  $p_{(A-a)}O_2$  Werte sind per Formel (s. Kap. 3.1.1.3.2: Arterielle Blutgasanalyse, S. 33 f.) miteinander verbunden und korrelieren hoch signifikant und stark ( $r_s = -0,95$ ;  $p<0,00001$ ) miteinander. Treten signifikante Zusammenhänge mit den sonstigen Parametern auf, so bestehen diese daher in sehr ähnlicher Größenordnung für diese beiden Parameter der arteriellen BGA. Die Korrelationskoeffizienten selbst liegen meist ebenfalls in sehr ähnlicher Größenordnung. Daher beschränkt sich die Ergebnisdarstellung im Folgenden in der Regel auf die besser vergleichbaren  $p_{(A-a)}O_2$  Werte.

Die  $p_{(A-a)}O_2$  Werte der CB Patienten waren leicht rechtsschief verteilt, streuten zwischen  $-2,65$  und  $52,9$  mmHg und ihr Median (1./3.Quartil) betrug  $13,6$  ( $7,5/21,6$ ) mmHg. Die vielleicht noch geläufigeren Werte der  $p_aO_2$  variierten zwischen  $56,7$  bis  $115,6$  mmHg mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von  $89,8 \pm 11,1$  mmHg. Es fanden sich ganz überwiegend hoch signifikante Korrelationen zum Gesamt-, Klinik- und Endoskopiescore sowie zu deren jeweiligen Unterparametern. Lediglich der Leistungsmangelscore erwies sich mit  $p=0,055$  als knapp nicht signifikant mit der  $p_{(A-a)}O_2$  korreliert. Hier errechnete sich gleichwohl ein (schwach) signifikanter ( $p=0,03$ ) Zusammenhang mit der  $p_aO_2$  ( $r_s = -0,20$ ). Korrelationskoeffizienten, die kleiner als  $-0,50$  bzw. größer als  $0,50$  waren, zeigten lediglich

der Gesamtscore mit ( $p_{(A-a)}O_2$ :  $r_s=0,60$ ;  $p<0,0001$  bzw.  $p_aO_2$ :  $r_s=-0,61$ ;  $p<0,0001$ ) und der Klinikscore mit ( $p_{(A-a)}O_2$ :  $r_s=0,56$ ;  $p<0,0001$  bzw.  $p_aO_2$ :  $r_s=-0,55$ ;  $p<0,0001$ ).

Zwischen  $p_{(A-a)}O_2$  und  $p_aO_2$  einerseits, sowie dem Score für entzündliche Veränderungen der oberen Atemwege, dem Alter, Gewicht und der Erkrankungsdauer andererseits, bestanden keine signifikanten Korrelationen. Dagegen zeigte die Ruheatemfrequenz mit  $r_s=-0,31$  ( $p=0,0004$ ) für die  $p_aO_2$  und  $r_s=0,28$  ( $p=0,002$ ) für die  $p_{(A-a)}O_2$  signifikante Zusammenhänge mit den Blutgasparametern auf. Dies fand sich auch im Verhältnis zur maximalen Interpleuraldruckdifferenz ( $p_{(A-a)}O_2$ :  $r_s=0,36$ ;  $p=0,0006$ ), und deutlich schwächer, aber noch signifikant, zum Atemwegswiderstand mit  $r_s=0,26$  ( $p=0,02$ ).

Die Korrelationskoeffizienten zwischen  $p_aO_2$  bzw.  $p_{(A-a)}O_2$  und den Werten der BALF Zytologie können der Tab. 20 auf der nächsten Seite entnommen werden. Hochsignifikant mit den stärker pathologischen Blutgaswerten korrelieren höhere relative und absolute Werte der neutrophilen Granulozyten (PMN) sowie niedrigere Prozentsätze der Makrophagen. Auch die Mastzellen erweisen sich in ihren relativen und absoluten Werten als signifikant, allerdings recht schwach und negativ mit der  $p_{(A-a)}O_2$  korreliert.

Tab. 20: Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) mit Signifikanz ( $p$ ) zwischen  $p_aO_2$  bzw.  $p_{(A-a)}O_2$  und den Werten der BALF Zytologie

| Parameter                      | $p_aO_2$ |         | $p_{(A-a)}O_2$ |         |
|--------------------------------|----------|---------|----------------|---------|
|                                | $r_s$    | $p$     | $r_s$          | $p$     |
| Gesamtzellzahl [ $\mu$ l BALF] | -0,03    | n.s.    | -0,01          | n.s.    |
| PMN [%]                        | -0,49    | <0,0001 | 0,50           | <0,0001 |
| PMN [ $\mu$ l BALF]            | -0,36    | <0,0001 | 0,35           | <0,0001 |
| MK [%]                         | 0,32     | 0,0002  | -0,34          | <0,0001 |
| MK [ $\mu$ l BALF]             | 0,13     | n.s.    | -0,16          | n.s.    |
| Lymph. [%]                     | 0,01     | n.s.    | 0,01           | n.s.    |
| Lymph. [ $\mu$ l BALF]         | 0,01     | n.s.    | -0,03          | n.s.    |
| MZ [%]                         | 0,21     | 0,02    | -0,19          | 0,03    |
| MZ [ $\mu$ l BALF]             | 0,18     | 0,05    | -0,17          | 0,05    |
| Eos [%]                        | -0,02    | n.s.    | 0,00           | n.s.    |
| Eos [ $\mu$ l BALF]            | 0,00     | n.s.    | 0,00           | n.s.    |

Um die Abhängigkeiten zwischen den genannten Parametern unter Angabe von konkreten Messwerten anschaulicher darstellen zu können, erfolgte die Einteilung der 129 CB Patienten mit auswertbaren Blutgasanalysen anhand ihrer  $p_{(A-a)}O_2$  Werte in die folgenden 4 Gruppen:

- a.) physiologische  $p_{(A-a)}O_2$  mit Werten  $\leq 7,0$  mmHg (n=28)
- b.) ggr. erhöhte  $p_{(A-a)}O_2$  mit Werten  $> 7,0$  und  $\leq 14,0$  mmHg (n=37)
- c.) mgr. erhöhte  $p_{(A-a)}O_2$  mit Werten  $>14,0$  und  $\leq 21,0$  mmHg (n=30) und
- d.) hgr. erhöhte  $p_{(A-a)}O_2$  mit Werten  $>21,0$  mmHg (n=34).

Wie die signifikanten positiven Korrelationskoeffizienten zwischen der  $p_{(A-a)}O_2$  und den Klinik- und Endoskopie-Scoreparameter bereits zeigen, erhöhen sich die Gruppenmittelwerte der Scoreparameter mit der  $p_{(A-a)}O_2$ . Allerdings sind die Unterschiede zwischen den so eingeteilten Gruppen nicht immer signifikant. In der Tab. 21 wird ein Überblick über die konkreten Werte in den genannten Parametern gegeben, wobei der Grad der Schattierung den Signifikanzgrad verdeutlichen soll.

Tab. 21: Werte der klinischen und endoskopischen Scoreparameter in Abhängigkeit von der  $p_{(A-a)}O_2$  (n=129)

| Score-Parameter<br>[Punkte] | $\leq 7,0$ mmHg<br>n=28 (a)      | 7,0-14,0<br>mmHg<br>n=37 (b)   | $>14,0-21,0$<br>mmHg<br>n=30 (c) | $>21,0$ mmHg<br>n=34 (d)         |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Gesamtscore                 | 9,82 <sup>b,c,d</sup> $\pm 3,16$ | 11,7 <sup>a,d</sup> $\pm 3,54$ | 12,8 <sup>a,d</sup> $\pm 3,32$   | 16,3 <sup>a,b,c</sup> $\pm 2,98$ |
| Kliniksore                  | 4,11 <sup>c,d</sup> $\pm 1,81$   | 4,92 <sup>d</sup> $\pm 2,15$   | 5,70 <sup>a,d</sup> $\pm 2,58$   | 7,94 <sup>a,b,c</sup> $\pm 2,15$ |
| Hustenscore                 | 1,25 <sup>c,d</sup> $\pm 0,84$   | 1,60 <sup>d</sup> $\pm 0,96$   | 1,73 <sup>a,d</sup> $\pm 0,83$   | 2,27 <sup>a,b,c</sup> $\pm 0,67$ |
| Leistungsmangelscore        | 0,43 $\pm 0,50$                  | 0,41 $\pm 0,50$                | 0,43 $\pm 0,50$                  | 0,62 $\pm 0,49$                  |
| Dyspnoescore                | 1,11 <sup>c,d</sup> $\pm 0,92$   | 1,22 <sup>d</sup> $\pm 0,95$   | 1,63 <sup>a,d</sup> $\pm 0,93$   | 2,21 <sup>a,b,c</sup> $\pm 0,98$ |
| Auskultationsscore          | 1,32 <sup>d</sup> $\pm 1,02$     | 1,70 <sup>d</sup> $\pm 0,91$   | 1,90 <sup>d</sup> $\pm 1,27$     | 2,85 <sup>a,b,c</sup> $\pm 1,11$ |
| Endoskopie-Score            | 5,71 <sup>c,d</sup> $\pm 2,11$   | 6,73 <sup>d</sup> $\pm 2,13$   | 7,10 <sup>a,d</sup> $\pm 1,90$   | 8,32 <sup>a,b,c</sup> $\pm 1,53$ |
| Sekretmenge                 | 2,43 <sup>b,d</sup> $\pm 1,03$   | 3,00 <sup>a,d</sup> $\pm 1,00$ | 2,97 <sup>d</sup> $\pm 1,03$     | 3,59 <sup>a,b,c</sup> $\pm 0,66$ |
| Sekretviskosität            | 1,89 <sup>b,c,d</sup> $\pm 0,74$ | 2,38 <sup>a</sup> $\pm 0,86$   | 2,53 <sup>a</sup> $\pm 0,57$     | 2,74 <sup>a</sup> $\pm 0,62$     |
| Schleimhautschwellung       | 1,39 <sup>d</sup> $\pm 1,03$     | 1,35 $\pm 0,89$                | 1,60 $\pm 1,04$                  | 2,00 <sup>a</sup> $\pm 0,95$     |
| Oberer Atemwegsscore        | 0,46 $\pm 0,74$                  | 0,51 $\pm 0,84$                | 0,47 $\pm 0,82$                  | 0,44 $\pm 0,75$                  |

Auffallend ist zunächst, dass sich die Gruppe mit den höchsten  $p_{(A-a)}O_2$  Werten in den meisten klinischen und endoskopischen Parametern signifikant von allen anderen Gruppen

unterscheidet. Frappierend für den Kliniker ist dies beim Auskultationsscore, dessen Werte von physiologischer bis mgr. erhöhter  $p_{(A-a)}O_2$  zwar ansteigen, aber zwischen diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigen – lediglich die schwer kranken CB Patienten mit  $p_{(A-a)}O_2$  Werten über 21,0 mmHg erreichten einen signifikant höheren Auskultationsscore. Desweiteren fällt auf, dass der anamnestisch erfasste Leistungsmangel bei den Pferden mit mgr. erhöhter  $p_{(A-a)}O_2$  zwar die höchsten Scorewerte erreicht, diese aber auch in den anderen Gruppen so breit streuen, dass hier keine signifikanten Unterschiede zu den Pferden mit den weniger pathologischen Werten bestehen.

Die Gruppen mit ggr. und mgr. erhöhten  $p_{(A-a)}O_2$  Werten konnten durch die angeführten klinischen und endoskopischen Parameter nicht voneinander differenziert werden. Auch zeigte die Gruppe mit physiologischer  $p_{(A-a)}O_2$  in den meisten Bewertungen lediglich Unterschiede zu den Pferden mit mgr. und mgr. erhöhter  $p_{(A-a)}O_2$ . Eine Ausnahme bildet die endoskopisch beurteilte Sekretviskosität, die in der Gruppe mit physiologischer  $p_{(A-a)}O_2$  signifikant niedrigere Werte erhalten hat als in allen anderen, sich untereinander nicht weiter unterscheidenden Gruppen mit erhöhter  $p_{(A-a)}O_2$ .

Auch bei der Ruhe-Atemfrequenz zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit  $p_{(A-a)}O_2$  Werten über 21,0 mmHg ( $25,4 \pm 8,5/\text{min.}$ ) im Vergleich zu den drei anderen Gruppen, die allesamt gerundet 20 Atemzüge/min. aufwiesen. Die Werte des Atemwegs-widerstands und der maximalen Interpleuraldruckdifferenz sind in der Tab. 22 angegeben.

Tab. 22: Lungenfunktionswerte in Abhängigkeit von der  $p_{(A-a)}O_2$  (n=85)

| Parameter                                      | $\leq 7,0$ mmHg<br>n=19 (a)         | >7-14,0<br>mmHg<br>n=23 (b)      | >14-21,0<br>mmHg n=24<br>(c)        | >21 mmHg<br>n=19 (d)                  |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| $R_{\text{visc}}$ [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)]   | 0,016 <sup>d</sup><br>(0,010/0,028) | 0,019<br>(0,011/0,028)           | 0,018 <sup>d</sup><br>(0,010/0,025) | 0,026 <sup>a,c</sup><br>(0,018/0,043) |
| $\Delta p_{\text{Plmax}}$ [cmH <sub>2</sub> O] | 10,8 <sup>d</sup><br>(8,36/13,9)    | 11,5 <sup>d</sup><br>(7,96/14,2) | 11,4 <sup>d</sup><br>(7,90/15,3)    | 16,6 <sup>a,b,c</sup><br>(12,8/28,1)  |

Die Gruppe mit den höchsten  $p_{(A-a)}O_2$  Werten zeigte zwar auch die stärksten Atemwegswiderstände, aber zu signifikanten Unterschieden reichte diese Erhöhung nur im Vergleich zur Gruppe mit  $p_{(A-a)}O_2$  Werten  $\leq 7$  mmHg und zwischen 14 und 21 mmHg. Auch bei der maximalen Interpleuraldruckdifferenz ergaben sich zwar signifikante Unterschiede

zwischen den Pferden mit den höchsten  $p_{(A-a)}O_2$  Werten und allen anderen Gruppen – solche Unterschiede ließen sich aber nicht zwischen den Gruppen mit den niedrigeren  $p_{(A-a)}O_2$  Werten nachweisen.

Wie bereits in Tab. 20 auf S. 96 angegeben, wurden z.T. hochsignifikante Korrelationen zwischen den Anzahlen der neutrophilen Granulozyten sowie Makrophagen und der  $p_{(A-a)}O_2$  gefunden. Die Werte der BALF Zytologie, wie sie sich nach der Gruppeneinteilung der 129 CB Patienten anhand ihrer  $p_{(A-a)}O_2$  Werte ergeben, werden in der Tab. 23 auf der folgenden Seite aufgelistet.

Die Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten in der Gruppe der Pferde mit physiologischer  $p_{(A-a)}O_2$  zeigen im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant niedrigere Werte. Bei den absoluten PMN fanden sich zusätzlich signifikant, und wiederum im Vergleich zu allen anderen Gruppen, höhere Anzahlen in der Gruppe mit höchsten  $p_{(A-a)}O_2$ .

Ansonsten zeigten sich auch in der BALF Zytologie keine Unterschiede zwischen den Tieren mit physiologischer und ggr. erhöhter sowie zwischen den Pferden mit ggr. und mgr. erhöhter  $p_{(A-a)}O_2$ .

Bei den relativen und absoluten Werten der Makrophagen kam es zu Abfällen mit steigenden  $p_{(A-a)}O_2$  Werten, die aber nur zum Teil signifikante Größenordnungen erreichten.

Die prozentualen und absoluten Werte der Mastzellen zeigten in ihren Medianen ebenfalls einen Abfall mit steigender  $p_{(A-a)}O_2$ , aber auch zwischen den Pferden mit physiologischer versus jenen mit hgr. erhöhter  $p_{(A-a)}O_2$  errechnete sich lediglich für die prozentualen MZ-Werte ein knapp nicht signifikanter ( $p=0,06$ ) Unterschied.

Tab. 23: Zytologische BALF Parameter in Abhängigkeit von der  $p_{(A-a)}O_2$  (n=129)

| Parameter                          | $\leq 7,0$ mmHg<br>n=28 (a)          | >7,0-14,0<br>mmHg<br>n=37 (b)      | >14,0-21,0<br>mmHg<br>n=30 (c)    | >21,0 mmHg<br>n=34 (d)             |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Gesamtzellzahl<br>BALF] [/ $\mu$ l | 838<br>(519/1449)                    | 990<br>(538/1481)                  | 688<br>(394/1474)                 | 1100<br>(431/1609)                 |
| PMN [%]                            | 4,52 <sup>b,c,d</sup><br>(2,11/6,83) | 9,64 <sup>a,d</sup><br>(4,12/15,4) | 12,1 <sup>a</sup><br>(7,33/15,7)  | 14,3 <sup>a,b</sup><br>(11,6/23,1) |
| PMN [/ $\mu$ l BALF]               | 43,5 <sup>b,c,d</sup><br>(14,6/67)   | 76,6 <sup>a,d</sup><br>(32,1/159)  | 63,6 <sup>a,d</sup><br>(36,5/142) | 166 <sup>a,b,c</sup><br>(70,5/266) |
| MK [%]                             | 36,5 <sup>c,d</sup><br>(29,7/43,8)   | 30,6<br>(21,3/43,2)                | 24,5 <sup>a</sup><br>(16,9/34,7)  | 24,7 <sup>a</sup><br>(15,7/34,8)   |
| MK [/ $\mu$ l BALF]                | 280 <sup>c</sup><br>(156/603)        | 245<br>(137/501)                   | 183 <sup>a</sup><br>(64,4/344)    | 202<br>(81/542)                    |
| Lymph. [%]                         | 56,1<br>(47,0/61,9)                  | 54,0<br>(47,9/61,5)                | 61,3<br>(48,6/68,2)               | 51,6<br>(43,9/63,5)                |
| Lymph. [/ $\mu$ l BALF]            | 505<br>(270/772)                     | 543<br>(272/794)                   | 437<br>(238/794)                  | 474<br>(238/791)                   |
| MZ [%]                             | 1,72<br>(0,80/2,96)                  | 1,18<br>(0,84/2,09)                | 1,31<br>(0,71/2,17)               | 0,99<br>(0,54/1,78)                |
| MZ [/ $\mu$ l BALF]                | 13,9<br>(7,24/19,2)                  | 9,11<br>(4,94/28,2)                | 10,5<br>(2,85/10,9)               | 7,65<br>(3,41/17,1)                |
| Eos [%]                            | 0,00<br>(0,00/0,225)                 | 0,00<br>(0,00/0,215)               | 0,20<br>(0,00/0,42)               | 0,00<br>(0,00/0,23)                |
| Eos [/ $\mu$ l BALF]               | 0,00<br>(0,00/1,62)                  | 0,00<br>(0,00/2,76)                | 0,31<br>(0,00/2,95)               | 0,00<br>(0,00/2,48)                |



#### 3.2.3.2.7 Sonstige Lungenfunktionsanalysen

Als Hauptparameter der Lungenfunktionsprüfung wurden, neben den blutgasanalytischen Messgrößen, Parameter der Lungenmechanik verstanden, namentlich Atemwegswiderstand ( $R_{\text{visc}}$ ) und maximale Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{\text{Plmax}}$ ). Von 106 der 132 CB Patienten konnten auswertbare Lungenfunktionsprotokolle gewonnen werden. Die Atemwegswiderstände variierten von 0,003 bis 0,099 cmH<sub>2</sub>O/l/sec. und die maximalen Interpleuraldruckdifferenzen von 4,35 bis 58,8 cmH<sub>2</sub>O. Die Werte beider Parameter erwiesen sich als deutlich rechts verschoben, kleinere Werte kamen also häufiger vor. Der Median (1. Quartil/3.Quartil) betrug für den Atemwegswiderstand 0,018 (0,011/0,026) cmH<sub>2</sub>O/l/sec. und für die maximale Interpleuraldruckdifferenz 11,5 (8,3/15,8) cmH<sub>2</sub>O.

Wurden die Atemwegswiderstände und maximale Interpleuraldruckdifferenzen der unsedierten Pferde (n=87) mit jenen der sediert gemessenen Pferde (n=19) verglichen, so ergaben sich für die sedierten Tiere signifikant niedrigere Werte. Der Atemwegswiderstand der sedierten Pferde betrug 0,015 (0,009/0,019) cmH<sub>2</sub>O/l/sec. und der unsediert gemessenen CB Patienten 0,019 (0,011/0,029) cmH<sub>2</sub>O/l/sec., ein Unterschied, der sich mit  $p=0,03$  als schwach signifikant erwies. Die Werte der  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  unterschieden sich mit  $p=0,0002$  sogar hoch signifikant: bei den sediert gemessenen Tieren betrug die  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  8,19 (6,19/8,99) cmH<sub>2</sub>O, während bei den unsediert evaluierten CB Patienten 12,3 (8,89/16,9) cmH<sub>2</sub>O ermittelt wurden. Da sich in den sonstigen klinischen und blutgasanalytischen Parametern keine signifikanten Unterschiede bei Vergleich dieser beiden Gruppen ergaben, konnten die signifikant besseren Werte von  $R_{\text{visc}}$  und  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  wohl nicht mit einer zufällig besseren Lungenmechanik der sediert auf ihre Lungenfunktion geprüften Patienten erklärt werden. Allerdings erwiesen sich die Endoskopiescores, insbesondere die Sekretmenge, aber auch die Sekretviskosität, bei den sediert gemessenen Pferden als signifikant niedriger als bei den unsediert auf ihre Lungenfunktion gemessenen CB Patienten. Für die weiteren Berechnungen und Analysen wurden, um mögliche Verbesserungen von Atemwegswiderstand und maximaler Interpleuraldruckdifferenz durch das Sedativum auszuschließen, lediglich die Befunde von den 87 CB Patienten, bei denen die Lungenfunktionsprüfung ohne Sedation durchgeführt werden konnte, verwendet.

$R_{\text{visc}}$  und  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  erwiesen sich als hochsignifikant und stark korreliert ( $r_s=0,76$ ;  $p<0,00001$ ), so dass sie - bis auf wenige Ausnahmen - auch mit den gleichen sonstigen Parametern korrelierten. Hierbei zeigten die maximalen Interpleuraldruckdifferenzen meist höhere

Signifikanzen und stärkere Korrelationskoeffizienten zu den klinischen und endoskopischen Scoreparametern – mit der Ausnahme des Hustenscores, der zwar mit dem Atemwegswiderstand ( $r_s=0,23$ ;  $p=0,03$ ) korrelierte, aber nicht mit der  $\Delta p_{Plmax}$ . Im Gegenzug errechneten sich zwischen der maximalen Interpleuraldruckdifferenz, aber nicht dem Atemwegswiderstand, signifikante Korrelationskoeffizienten zur

- endoskopisch beurteilten Sekretmenge ( $r_s=0,25$ ;  $p=0,02$ ),
- Ruhe-Atemfrequenz ( $r_s=0,26$ ;  $p=0,01$ ),
- $p_aCO_2$  ( $r_s=-0,25$ ;  $p=0,02$ )
- $p_aO_2$  ( $r_s=-0,31$ ;  $p=0,004$ ) und zum
- prozentualen Makrophagen-Gehalt der BALF ( $r_s=-0,35$ ;  $p=0,001$ ).

In der Tab. 24 werden die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den Scoreparametern und Atemwegswiderstand sowie maximaler Interpleuraldruckdifferenz aufgeführt. Es ergeben sich durchweg recht schwache Korrelationskoeffizienten – Werte über 0,5 bzw. unter  $-0,5$  werden nicht erreicht. Selbst der Dyspnoescore ist zwar signifikant, aber lediglich mit  $r_s=0,37$  mit der  $\Delta p_{Plmax}$  und mit  $r_s=0,27$  mit dem  $R_{visc}$  korreliert.

Tab. 24: Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) mit Signifikanzgrad ( $p$ ) zwischen Atemwegswiderstand ( $R_{visc}$ ) bzw. maximaler Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ) und den klinischen oder endoskopischen Score-Parametern ( $n=87$ )

| Score-Parameter [Punkte] | $R_{visc}$ |        | $\Delta p_{Plmax}$ |         |
|--------------------------|------------|--------|--------------------|---------|
|                          | $r_s$      | $p$    | $r_s$              | $p$     |
| Gesamtscore              | 0,38       | 0,0003 | 0,47               | <0,0001 |
| Klinikscore              | 0,36       | 0,0006 | 0,43               | <0,0001 |
| Hustenscore              | 0,23       | 0,03   | 0,19               | n.s.    |
| Leistungsmangelscore     | 0,14       | n.s.   | 0,17               | n.s.    |
| Dyspnoescore             | 0,27       | 0,01   | 0,37               | 0,0005  |
| Auskultationsscore       | 0,32       | 0,003  | 0,39               | 0,0002  |
| Endoskopie-Score         | 0,31       | 0,003  | 0,39               | 0,0002  |
| Sekretmenge              | 0,19       | n.s.   | 0,25               | 0,02    |
| Sekretviskosität         | 0,25       | 0,02   | 0,28               | 0,009   |
| Schleimhautschwellung    | 0,23       | 0,03   | 0,30               | 0,005   |

Beide Lungenfunktionsparameter zeigen schwache, aber signifikante Korrelationskoeffizienten sowohl mit dem Alter der Tiere ( $R_{\text{visc}}$ :  $r_s=0,28$ ;  $p=0,008$  und  $\Delta p_{\text{Plmax}}$ :  $r_s=0,29$ ;  $p=0,006$ ) als auch mit der Dauer der Erkrankung bei den CB Patienten ( $R_{\text{visc}}$ :  $r_s=0,27$ ;  $p=0,01$  und  $\Delta p_{\text{Plmax}}$ :  $r_s=0,23$ ;  $p=0,03$ ).

Aufgrund der insgesamt häufigeren und meist stärkeren Korrelationen mit höheren Signifikanzgrad zwischen der maximalen Interpleuraldruckdifferenz und den sonstigen Parametern wird die gruppenweise Berechnung der Werte auf die  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  beschränkt. Die 87 CB Patienten, von denen auswertbare Lungenfunktionsmessungen ohne Sedation erhoben werden konnten, wurden anhand ihrer  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  Werte in zwei Gruppen eingeteilt: so wurden alle CB Patienten zusammengefasst, deren  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  unter 15 cm cmH<sub>2</sub>O ( $n=58$ ) lag und jenen Tieren gegenübergestellt, deren  $\Delta p_{\text{Plmax}} \geq 15$  cmH<sub>2</sub>O ( $n=29$ ) betrug. In der Literatur werden  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  Werte von  $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O als physiologisch bewertet – lediglich 2 Tiere des eigenen Materials wiesen so niedrige Werte auf, so dass hier keine eigene Gruppenbildung erfolgte.

Wurden lediglich die 29 CB Patienten mit einer  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  über 15 cmH<sub>2</sub>O hinsichtlich ihrer Korrelationen zu den sonstigen Parametern geprüft, so ergaben sich deutlich höhere Werte im Dyspnoe- ( $r_s=0,52$ ;  $p=0,004$ ) und Endoskopiescore ( $r_s=0,52$ ;  $p=0,004$ ) als bei Berücksichtigung aller 89 CB Patienten, bei denen die  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  unsediert bestimmt werden konnte. Dagegen ließen sich für diese 29 Patienten keine signifikanten Zusammenhänge mit den zytologischen BALF Ergebnissen mehr auffinden.

Zur Veranschaulichung sind in der Tab. 25 auf der folgenden Seite die Scoreergebnisse der beiden je nach ihrer  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  eingeteilten Patientengruppen aufgeführt, soweit sie signifikante Unterschiede zeigen. Keine solchen Unterschiede nach Gruppierung der 87 CB Patienten anhand ihrer  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  fanden sich im Husten- und Leistungsmangelscore sowie in der Bewertung der endoskopisch sichtbaren entzündlichen Veränderungen im Bereich der oberen Atemwege.

Zudem ließen sich signifikante Unterschiede im Alter der anhand ihrer maximalen Interpleuraldruckdifferenzen eingeteilten CB Patienten finden: mit  $13,7 \pm 4,7$  Jahren erwiesen sich die CB Patienten mit den  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  Werten über 15 cmH<sub>2</sub>O als signifikant älter im Vergleich zur Gruppe mit den niedrigeren  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  Werten, die  $10,5 \pm 3,6$  Jahre zählten ( $p=0,001$ ). Die mit dem Alter korrelierte Erkrankungsdauer ( $r_s=0,33$ ;  $p=0,0001$ ) unterschied

sich dementsprechend ebenfalls signifikant, wenn auch nur schwach ( $p=0,02$ ) zwischen der Gruppe mit den höheren  $\Delta p_{Plmax}$  Werten ( $2,12 \pm 1,72$  Jahre) und den Pferden mit einer  $\Delta p_{Plmax}$  unter  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ , die vorberichtlich seit  $1,25 \pm 1,16$  Jahren erkrankt waren.

Tab. 25: Signifikant unterschiedliche Scorewerte der klinischen und endoskopischen Parameter nach Einteilung der CB Patienten anhand ihrer  $\Delta p_{Plmax}$  ( $n=87$ )

| Score-Parameter<br>[Punkte] | < 15 cmH <sub>2</sub> O<br>n=58 | ≥ 15 cmH <sub>2</sub> O<br>n=29 | p       |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------|
| Gesamtscore                 | $11,7 \pm 3,69$                 | $15,8 \pm 3,32$                 | <0,0001 |
| Klinikscore                 | $5,12 \pm 2,44$                 | $7,38 \pm 2,09$                 | <0,0001 |
| Dyspnoescore                | $1,33 \pm 1,05$                 | $2,10 \pm 0,98$                 | 0,002   |
| Auskultationsscore          | $1,74 \pm 1,12$                 | $2,72 \pm 0,96$                 | 0,0002  |
| Endoskopie-Score            | $6,57 \pm 2,12$                 | $8,41 \pm 1,70$                 | <0,0001 |
| Sekretmenge                 | $2,95 \pm 1,10$                 | $3,62 \pm 0,78$                 | 0,007   |
| Sekretviskosität            | $2,29 \pm 0,73$                 | $2,83 \pm 0,60$                 | 0,003   |
| Schleimhautschwellung       | $1,33 \pm 0,98$                 | $1,97 \pm 0,98$                 | 0,007   |

Die Gruppe mit einer  $\Delta p_{Plmax}$  unter  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$  wies auch in der Ruhe-Atemfrequenz einen signifikant ( $p=0,006$ ) niedrigeren Medianwert von  $18,0$  (1./3. Quartil:  $16,0/24,0$ )/min. auf als die andere Gruppe: so benötigten die Pferde mit einer  $\Delta p_{Plmax}$  über oder gleich  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$  im Median  $24,0$  ( $20,0/27,0$ ) Atemzüge/Minute. Auch die arteriellen Blutgasanalysewerte unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen: während der  $p_a\text{CO}_2$  mit  $45,7 \pm 2,6 \text{ mmHg}$  in der Gruppe mit den  $\Delta p_{Plmax}$  Werten unter  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$  schwach signifikant ( $p=0,04$ ) über dem Wert ( $44,3 \pm 3,2 \text{ mmHg}$ ) der Gruppe mit den höheren maximalen Interpleuraldruckdifferenzen lag, erwies sich der  $p_a\text{O}_2$  in der Gruppe mit den  $\Delta p_{Plmax}$  Werten unter  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$  mit  $91,6 \pm 8,8 \text{ mmHg}$  als signifikant ( $p=0,007$ ) höher als in der Vergleichsgruppe, die lediglich einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von  $84,5 \pm 11,3 \text{ mmHg}$  besaß. Somit erwiesen sich auch die  $p_{(A-a)}\text{O}_2$  Werte als signifikant unterschiedlich ( $p=0,001$ ) zwischen den beiden nach ihren  $\Delta p_{Plmax}$  Werten eingeteilten Gruppen:  $12,5 \pm 8,81 \text{ mmHg}$  versus  $20,0 \pm 10,5 \text{ mmHg}$  bei der Patientengruppe mit maximalen Interpleuraldruckdifferenzen von über oder gleich  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

Signifikante Unterschiede in der BALF Zytologie ergaben sich hinsichtlich der prozentualen Anteile an neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Die prozentualen Werte der Hauptzellgruppen sind in der Tab. 26 aufgelistet. Für die absoluten Zellzahlen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 26: BALF Zytologie bei Einteilung der CB Patienten anhand ihrer maximalen Interpleuraldruckdifferenz in zwei Gruppen (n=87)

| Parameter                    | < 15 cmH <sub>2</sub> O<br>n=58 | ≥ 15 cmH <sub>2</sub> O<br>n=29 | p     |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| Rückgewinnrate [%]           | 38,4 ± 18,0                     | 33,9 ± 14,5                     | n.s.  |
| Absolute Zellzahl [/µl BALF] | 1100 (525/1536)                 | 1075 (413/1664)                 | n.s.  |
| PMN [%]                      | 8,35 (3,76/15,1)                | 14,2 (9,60/18,6)                | 0,008 |
| MK [%]                       | 33,2 (21,5/41,4)                | 26,3 (16,7/29,7)                | 0,007 |
| Lymph. [%]                   | 53,9 (47,8/61,7)                | 58,8 (53,5/66,7)                | n.s.  |
| MZ [%]                       | 1,37 (0,54/2,45)                | 1,14 (0,67/1,80)                | n.s.  |
| Eos [%]                      | 0,00 (0,00/0,31)                | 0,00 (0,00/0,23)                | n.s.  |

### 3.2.3.2.8 Zusammenfassung der Grunddaten sowie Ergebnisse der klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen bei den 132 CB Patienten

Pferde mit einem Alter von über 15 Jahren hatten einen Anteil von 28,9% an den 132 CB Patienten. Knapp darüber lagen die Tiere (29,5%), die zwischen 11 bis 15 Jahren alt waren. Zwischen 7 und 10 Jahren zählten ebenfalls 28,8%, und zwischen 3 (Mindestalter als Einschlusskriterium) und 6 Jahren waren 12,9% der CB Patienten jung. Diese jungen (3-6 Jahre) Pferde zeigten mit 0,25 (0,23/0,75) Jahren eine signifikant kürzere Erkrankungsdauer als die älteren Gruppen. Junge und mittelalte (7-10 Jahre) Tiere erhielten höhere Scores für entzündliche Veränderungen im Pharynx- und Larynxbereich als die älteren CB Patienten. Atemwegswiderstand und maximale Interpleuraldruckdifferenz waren signifikant und positiv, aber schwach mit dem Alter der Patienten korreliert. Signifikante Korrelationskoeffizienten und Gruppenunterschiede waren auch zwischen Parametern der BALF Zytologie und dem Alter zu finden (s. Tab. 13, S. 81). Abnahmen der Makrophagen erwiesen sich als am stärksten mit dem Alter korreliert (MK%:  $r_s = -0,32$ ; MK absolut:  $r_s = -0,37$ ). Signifikant

unterschieden sich wiederum die jungen CB Patienten, deren BALF neben den höheren prozentualen und absoluten Werten der Makrophagen auch signifikant höhere absolute Gesamtzellzahlen, Lymphozyten- und Mastzell-Werte aufwies. Zudem zeigten die jungen Pferde mit 8,75 (3,77/12,6)% signifikant niedrigere Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten im Vergleich zu den über 15jährigen CB Patienten mit 12,9 (6,0/16,2)% PMN. Das Körpergewicht der 132 CB Patienten variierte zwischen 233 und 750 kg. Klinikscore ( $r_s = -0,29$ ) und Ruhe-Atemfrequenz ( $r_s = -0,32$ ) korrelieren signifikant mit dem Körpergewicht, endoskopische und BALF-zytologische Werte nicht. Da das Gewicht stark durch die Pferderasse bedingt wird, sei auf Kap. 3.2.3.3.1 (Einfluss der Rasse, S. 107 ff.) verwiesen.

Während 43,2% der CB Patienten eine Ruhe-Atemfrequenz von  $<16/\text{min.}$  aufwiesen, zeigten 35,1% 16-24 und 22,7% über 24 Atemzüge/Minute. In der letzten Gruppe befanden sich überproportional viele Ponies und Kleinpferde. Diese wies in klinischen, endoskopischen, blutgasanalytischen und lungenmechanischen Parametern regelmäßig etwas weniger pathologische Werte auf als die Tiere mit Ruhe-Atemfrequenzen von 16-24/min., unterschied sich aber meist ebenso wie diese signifikant von den Werten der Tiere mit physiologischer Atemfrequenz. In der BALF Zytologie fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tieren mit einer Atemfrequenz von über 24/min. im Vergleich zu jenen, die physiologische Atemfrequenzen beibehalten konnten. Letztere unterschieden sich aber von den Pferden mit Atemfrequenzen zwischen 16 und 24/min., die signifikant höhere relative und absolute Werte der neutrophilen Granulozyten und niedrigere Lymphozytenprozentsätze aufwiesen.

8 der 132 CB Patienten erreichten lediglich maximal 6 der möglichen 22 Gesamtscore-Punkte. Bei 2 dieser Patienten erbrachte die BALF Zytologie als einzige der weiterführenden Untersuchungen pathologische Werte. Die Gesamtscorepunkte korrelierten am stärksten mit den arteriellen Blutgaswerten ( $p_{(A-a)O_2}$ :  $r_s = 0,60$ ;  $p < 0,0001$ ). Klinik- und Endoskopiescore korrelierten miteinander mit  $r_s = 0,43$  ( $p < 0,0001$ ). Diese schwachen Zusammenhänge belegen die Notwendigkeit, mehrere Untersuchungstechniken anzuwenden.

Sowohl mit Klinik- als auch Endoskopiescore ergaben sich wiederum positive Korrelationen mit den relativen und absoluten Werten der neutrophilen Granulozyten und negative Korrelationen mit den Makrophagen-Prozentsätzen. In wenigen Unterparametern kamen signifikante, aber schwache, negative Korrelationen mit den Mastzellprozentsätzen vor.

Keinerlei signifikante Zusammenhänge fanden sich zwischen BALF Zytologie und der endoskopisch beurteilten Mukosaschwellung der Trachea und Hauptbronchien.

Die arteriellen Blutgaswerte lagen von 129 CB Patienten vor. Die  $p_{(A-a)}O_2$  zeigte ihre stärksten signifikanten Korrelationen zum Gesamt- ( $r_s=0,60$ ) und Klinikscore ( $r_s=0,56$ ). Nach Einteilung der Patienten anhand ihrer  $p_{(A-a)}O_2$  Werte in 4 Gruppen ergaben sich regelmäßig signifikant pathologischere Scorewerte in der Gruppe mit den höchsten  $p_{(A-a)}O_2$  Werten im Vergleich zu allen anderen Gruppen. Zwischen den Pferden mit  $p_{(A-a)}O_2$  Werten unter 7,0 mmHg und jenen mit Werten zwischen 7 und 14 mmHg fanden sich lediglich signifikante Unterschiede im Gesamtscore und der endoskopisch beurteilten Sekretviskosität. Lediglich ein schwach signifikanter Korrelationskoeffizient bestand zwischen  $p_{(A-a)}O_2$  und Atemwegswiderstand – eine deutlich stärkere Korrelation ergab sich mit der maximalen Interpleuraldruckdifferenz. Auch erwiesen sich die relativen und absoluten Werte der neutrophilen Granulozyten positiv, die Prozentsätze der Makrophagen negativ und die prozentualen und absoluten Werte der Mastzellen ebenfalls negativ mit der  $p_{(A-a)}O_2$  korreliert. Der Zusammenhang mit den Mastzellen führte allerdings nicht zu signifikanten Gruppenunterschieden. Zudem erwiesen sich die Korrelationskoeffizienten zwischen  $p_{(A-a)}O_2$  und den zytologischen BALF Daten als durchweg stärker als die bisher zwischen BALF Zytologie und Alter, Ruhe-Atemfrequenz und Scoreparametern geschilderten Zusammenhänge.

Zwei Messgrößen der Lungenmechanik, Atemwegswiderstand ( $R_{visc}$ ) und maximale Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ) konnten bei 106 CB Patienten bestimmt werden. Es ergaben sich allerdings signifikant niedrigere Werte bei 19 Pferden, die unter Einfluss eines Sedativums gemessen wurden. Da sich diese CB Patienten in anderen klinischen und blutgasanalytischen Parametern nicht von den unsediert gemessenen Tieren unterschieden, wurden in die weiteren Auswertungen lediglich die unsediert ( $n=87$ ) auf ihre Lungenmechanik geprüften CB Patienten einbezogen. Die  $\Delta p_{Plmax}$  erwies sich mit der großen Mehrzahl der geprüften Parameter als höher signifikant und stärker korreliert als der  $R_{visc}$ . In der BALF Zytologie zeigten sich mit steigender  $\Delta p_{Plmax}$  signifikant höhere relative und absolute Werte der neutrophilen Granulozyten sowie niedrigere Prozentsätze der Makrophagen. Allerdings errechneten sich keine signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen BALF Zytologie und  $\Delta p_{Plmax}$ , wenn ausschließlich die Patienten mit Werten  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O einbezogen wurden.

### 3.2.3.3 Qualitative Gruppenbildungen innerhalb der CB Patienten

In den folgenden Abschnitten werden die 132 CB Patienten entsprechend ihrer Rasse- und Geschlechtszugehörigkeit sowie nach Managementkriterien (Haltung, Fütterung, Nutzung und Vorbehandlung) zusammengefasst. Die entstehenden Gruppen wurden auf eventuell zwischen ihnen vorhandene Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen geprüft.

#### 3.2.3.3.1 Einfluss der Rasse

Die 132 CB-Patienten gehörten ganz überwiegend der Rasse der Warmblutpferde an (n=79; 60%). 13 Islandpferde, 11 Ponies, 6 Haflinger, 2 nicht näher bestimmte Kleinpferde und 1 Norweger wurden in der Gruppe der Ponies und Kleinpferde (n=33; 25% der CB Patienten) zusammengefasst. Daneben fanden sich 6 American Quarter Horses, 3 arabische Vollblüter, 2 englische Vollblutpferde, 2 Friesen, 2 Kaltblutpferde, 2 Criollo und je 1 Traber, Pinto und Tinker. Diese heterogen zusammengesetzte Gruppe von zusammen 20 Tieren, d.h. 15% der CB Patienten, wurde für die statistischen Berechnungen als „Rassenmix“ zusammengefasst.

Durch die Einteilung bedingt, zeigten sich hoch signifikante Unterschiede im Körpergewicht zwischen allen 3 Gruppen, wobei die Tiere des Rassenmix eine mittlere Position einnahmen (s. Tab. 27).

Tab. 27: Werte der signifikant zwischen den Pferderasse-Gruppen unterschiedlichen Hauptparameter sowie Vergleichsdaten zur Tab. 28, S. 109. Indices und Schattierungen geben signifikante Unterschiede an

| Parameter                 | Warmblüter<br>n=79 (a)    | Rassenmix<br>n=20 (b)         | Ponies und<br>Kleinpferde<br>n=33 (c) |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Körpergewicht [kg]        | 572 <sup>b,c</sup> ± 62,5 | 516 <sup>a,c</sup> ± 96,9     | 402 <sup>a,b</sup> ± 71,3             |
| Ruhe-Atemfrequenz [/min.] | 20,0 <sup>c</sup> ± 6,3   | 9,5 <sup>c</sup> ± 7,5        | 25,5 <sup>a,b</sup> ± 9,6             |
| Alter [Jahre]             | 11,6 ± 4,5                | 10,5 <sup>c</sup> ± 4,2       | 12,9 <sup>b</sup> ± 4,0               |
| Erkrankungsdauer [Jahre]  | 1,0 (0,5/2,0)             | 0,5 (0,25/1,0)                | 1,0 (0,5/2,25)                        |
| PMN [%]                   | 10,3 (5,5/15,6)           | 12,1 (6,9/20,3)               | 9,5 (3,8/13,4)                        |
| MZ [%]                    | 1,18 (0,64/2,03)          | 1,05 (0,47/2,36)              | 1,57 (0,94/2,42)                      |
| MZ [μl BALF]              | 9,65 (3,54/18,6)          | 10,7 (4,69/24,9)              | 11,4 (5,42/21,9)                      |
| Eos [μl BALF]             | 0,00 (0,00/1,80)          | 1,12 <sup>c</sup> (0,00/3,81) | 0,00 <sup>b</sup> (0,00/0,92)         |

Von den klinischen Hauptparametern fiel allein die statistisch signifikante Erhöhung der Ruhe-Atemfrequenz bei den Ponies und Kleinpferden im Vergleich zu den beiden anderen



Gruppen auf. Die Atemfrequenz der Ponies und Kleinpferde war unter Lungenfunktions-Messbedingungen dagegen lediglich im Vergleich zu den Warmblutpferden ( $p=0,02$ ) mit  $22,2 \pm 10,6/\text{min.}$  versus  $16,8 \pm 6,3/\text{min.}$  erhöht. Bei den klinischen Unterparametern kam es ansonsten zu einem signifikant höheren ( $2,33 \pm 1,29$  Punkte) Auskultationsscore der Ponies und Kleinpferde als bei den Warmblütern mit  $1,82 \pm 1,26$  Punkten ( $p=0,04$ ). In den Unterparametern des Endoskopiescores fand sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,04$ ) zwischen der Mukosaschwellung der Warmblüter ( $1,43 \pm 1,00$  Punkte) und jener der im Rassenmix zusammengefassten Tiere ( $2,00 \pm 0,86$  Punkte). Ein weiterer, klinisch wohl als irrelevant zu bewertender, aber rechnerisch knapp signifikanter Unterschied fand sich im arteriellen Kohlendioxidpartialdruck: mit  $45,3 \pm 2,7$  mmHg wiesen die Warmblutpferde höhere ( $p=0,05$ ) Werte auf als die Ponies und Kleinpferde ( $44,2 \pm 2,8$  mmHg).

Keine signifikanten Unterschiede wurden in den Parametern der Lungenfunktion, namentlich  $p_a\text{O}_2$ ,  $p_{(A-a)}\text{O}_2$ , Atemwegswiderstand und maximale Interpleuraldruckdifferenz nachgewiesen. Naturgemäß zeigten die Ponies und Kleinpferde allerdings signifikant geringere Atemzugtiefen als die beiden anderen Gruppen: für das Atemminutenvolumen hatte dies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zur Folge.

Mit einer Ausnahme ließen sich auch keinerlei Rasse-abhängige, signifikante Unterschiede in der BALF Zytologie nachweisen. Die Ausnahme bilden die in der Rassenmix-Gruppe signifikant ( $p=0,04$ ) im Vergleich zu den Ponies und Kleinpferden erhöhten absoluten Anzahlen der eosinophilen Granulozyten: fanden sich  $1,12$  ( $0,00/3,81$ ) Eos/ $\mu\text{l}$  BALF beim Rassenmix, so konnten bei den Ponies und Kleinpferden lediglich  $0,00$  ( $0,00/0,92$ ) Eos/ $\mu\text{l}$  BALF nachgewiesen werden.

Da aus klinischer Erfahrung heraus der Verdacht bestand, dass Islandpferde eine eigene Symptomatik chronischer Lungenerkrankungen zeigen, wurde diese Rasse ( $n=13$ ) gesondert ausgewählten Warmblutpferden gegenübergestellt. Da alle Islandpferde in Offenställen gehalten wurden, erfolgte der Vergleich ausschließlich mit Warmblütern ebenfalls aus dieser Haltungsform ( $n=10$ ). Zur Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen wurde bei nicht normalverteilten Werten der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney und für die (wenigen) normalverteilten Messwerte der t-Test für voneinander unabhängige Stichproben durchgeführt.

Naturgemäß ergab sich wiederum ein signifikanter Unterschied in der Körpermasse. Die ebenfalls beim Vergleich aller Warmblüter mit allen Kleinpferden und Ponies erhöhte Ruhe-Atemfrequenz fand sich bei den Islandpferden wieder, wobei der Unterschied aber nicht signifikant ausfiel (zu den Werten im Einzelnen s. Tab. 28).

Tab. 28: Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Islandpferden und Warmblutpferden in Offenstallhaltung

| <b>Parameter</b>          | <b>Offenstall-Warmblutpferde (n=10)</b> | <b>Islandpferde (n=13)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------|
| Körpergewicht [kg]        | 554 ± 50                                | 373 ± 24                   | < 0,0001 |
| Ruhe-Atemfrequenz [/min.] | 24,0 ± 8,4                              | 29,4 ± 6,4                 | n.s.     |
| Erkrankungsdauer [Jahre]  | 2,85 ± 1,29                             | 1,45 ± 1,2                 | 0,01     |
| PMN [%]                   | 15,2 (7,3/23,2)                         | 6,6 (3,0/6,6)              | 0,02     |
| MZ [%]                    | 0,78 (0,43/1,11)                        | 1,58 (1,12/2,60)           | 0,01     |
| MZ [/µl BALF]             | 5,61 (4,08/8,91)                        | 11,4 (8,28/21,3)           | 0,03     |

Die sonstigen klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Warmblutpferden in Offenstallhaltung und den Islandpferden. Es fiel allerdings eine signifikant ( $p=0,02$ ) längere anamnestische Erkrankungsdauer bei den Warmblutpferden als bei den Isländern auf, deren mittlere Erkrankungsdauer gut mit jener aller 132 CB Patienten ( $1,45 \pm 1,36$  Jahre) übereinstimmte (s. Tab. 28).

Zudem fanden sich beim Vergleich der BALF-Zytologie von Island- und Warmblutpferden in Offenstallhaltung signifikante Unterschiede, obgleich Rückgewinnrate und absolute Gesamtzellzahlen nicht in diesem Ausmaß differierten. So wiesen die Warmblüter signifikant höhere relative PMN- und niedrigere relative und absolute Mastzell-Gehalte in ihren BALF Proben auf als die Isländer. Hinsichtlich der absoluten Mastzellzahlen ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese (im Gegensatz zu den prozentualen Werten der PMN und MZ) signifikant ( $p=0,007$ ) negativ mit der Erkrankungsdauer korreliert sind, so dass die Rasse allein nicht unbedingt als Ursache der niedrigeren Mastzellanzahl bei den Warmblutpferden angenommen werden kann. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zwischen absoluter Mastzellanzahl und Erkrankungsdauer beträgt andererseits lediglich 0,23.

Bei Betrachtung der Daten im Einzelnen ließ sich wiederum erkennen, dass die Werte der Warmblutpferde in Offenstallhaltung auch in der BALF Zytologie deutlich von den für alle Warmblüter berechneten Daten abwichen (s. Tab. 27, S. 107 und 28, S. 109), während jene der Islandpferde nahezu identisch mit den Werten der Ponies und Kleinpferde insgesamt waren. Durch die beabsichtigte Korrektur auf gleiche Haltungsbedingungen der miteinander verglichenen Rassen wurden also Warmblutpferde selektiert, die nicht mehr die sonst rassetypische Ausprägung in den genannten Merkmalen aufweisen. Im Kap. 3.2.3.3.3 (Management der CB Patienten, S. 112 ff.) wird u.a. auf die mit den Haltungsbedingungen assoziierten Unterschiede näher eingegangen. Vergleicht man die Werte der Islandpferde mit denen der drei anderen Gruppen, also allen Warmblutpferden, den Ponies und Kleinpferden ohne die Isländer und den im Rassenmix versammelten Pferden, so ergeben sich folgende erwähnenswerte Befunde:

- a.) Die Islandpferde zeigten im Vergleich zu allen 3 anderen Rassegruppen mit  $29,4 \pm 6,4/\text{min.}$  signifikant höhere Ruhe-Atemfrequenzen. Zwischen den sonstigen Ponies und Kleinpferden und den Warmblutpferden ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr.
- b.) Die Atemzugtiefe erwies sich mit  $3,90 \pm 1,30 \text{ l}$  bei den Islandpferden als signifikant ( $p=0,004$ ) niedriger als bei den Warmblütern ( $6,32 \pm 2,19 \text{ l}$ ) und auch dem Rassenmix ( $5,51 \pm 1,60 \text{ l}$ ;  $p=0,05$ ).
- c.) Es ergab sich ein signifikant höherer Atemwegswiderstand bei den Islandpferden von  $0,033 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec.}$  sowohl im Vergleich zu den Warmblütern ( $0,021 \pm 0,013 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec.}$ ;  $p=0,02$ ) als auch zu den im Rassenmix zusammengefassten Tieren ( $0,019 \pm 0,018$ ;  $p=0,02$ ). Auch die maximalen Interpleuraldruckdifferenzen lagen bei den Islandpferden höher als bei den anderen Rassegruppen, erreichten aber keine Signifikanz.

Solche signifikanten Unterschiede waren in den sonstigen klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Befunden sowie in der BALF Zytologie zwischen Islandpferden und den sonstigen Rassegruppen nicht nachweisbar.

### 3.2.3.3.2 Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Bei den 132 CB-Patienten handelte es sich um 63 Wallache, 9 Hengste und 60 Stuten. 54,5% der CB Patienten waren also männlichen und 45,5% weiblichen Geschlechts. Bei der Prüfung auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern ergaben sich signifikante höhere Werte im Klinikscore ( $p=0,05$ ) der Stuten mit  $6,2 \pm 2,6$  Punkten im Vergleich zu den Hengsten mit  $4,3 \pm 2,4$  Punkten. Bei der Hustenfrequenz und dem Dyspnoegrad erhielten die Stuten die höchsten Punktzahlen, ohne dass sich signifikante Differenzen ergaben. Dagegen kam es im Auskultationsscore zu signifikant ( $p=0,001$ ) höheren Werten bei den Stuten ( $2,20 \pm 1,21$ ) im Vergleich zu den Hengsten ( $1,11 \pm 1,27$  Punkte). Diese erwiesen sich auch als knapp nicht signifikant ( $p=0,056$ ) niedriger als der Auskultationsscore der Wallache mit  $1,84 \pm 1,14$  Punkten.

Auch in Atemstromstärke und maximalen Interpleuraldruckdifferenzen erhielten die weiblichen Tiere wiederum die höchsten Mittel- bzw. Medianwerte, es kam aber in keinem der Lungenfunktionsparameter zu signifikanten Differenzen zwischen den Geschlechtsgruppen. Keinerlei erwähnenswerte Unterschiede errechneten sich auch für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck oder die  $p_{(A-a)}O_2$ . Allerdings zeigten die Stuten mit  $43,5 \pm 2,6$  mmHg signifikant niedrigere arterielle Kohlendioxidpartialdrücke, insbesondere im Vergleich zu den Wallachen mit  $46,1 \pm 2,6$  mmHg ( $p<0,0001$ ), aber auch zu den Hengsten, die  $45,8 \pm 1,5$  mmHg aufwiesen ( $p=0,02$ ).

In der BALF Zytologie ergaben sich für die Stuten mit 12,6 (7,4/18,3)% signifikant ( $p=0,02$ ) höhere prozentuale Werte der neutrophilen Granulozyten im Vergleich zu den Wallachen mit 9,0 (4,4/13,5)% PMN. Die Werte der Hengste nahmen mit 10,0 (3,6/14,2) eine mittlere Position ein. Diese Geschlechter-Reihenfolge wurde auch bei den Werten der absoluten PMN-Anzahlen gesehen, wobei sich aber keine signifikanten Unterschiede ergaben. Bei den relativen ( $p=0,03$ ) und absoluten ( $p=0,04$ ) Werten der mehrkernigen Makrophagen zeigten wiederum die Stuten signifikant höhere Werte als die Wallache, wobei hier sehr große Spannbreiten beobachtet wurden. Die Tab. 29 auf der folgenden Seite fasst die signifikant unterschiedlichen Werte zwischen den Geschlechtergruppen zusammen.

Tab. 29: Parameter mit signifikant unterschiedlichen Werten je nach Geschlecht der CB Patienten. Indices und Schattierungen heben signifikante Unterschiede hervor

| Parameter                             | Stuten<br>n=60 (a)        | Wallache<br>n=63 (b)     | Hengste<br>n=9 (c)       |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Klinikscore [Punkte]                  | 6,22 <sup>c</sup> ± 2,62  | 5,49 ± 2,55              | 4,33 <sup>a</sup> ± 2,35 |
| Auskultationsscore [Punkte]           | 2,20 <sup>c</sup> ± 1,21  | 1,84 ± 1,14              | 1,11 <sup>a</sup> ± 1,27 |
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg] | 43,5 <sup>b,c</sup> ± 2,6 | 46,1 <sup>a</sup> ± 2,6  | 45,8 <sup>a</sup> ± 1,5  |
| PMN [%]                               | 15,7 <sup>b</sup> ± 13,9  | 10,4 <sup>a</sup> ± 7,96 | 10,2 ± 7,68              |
| Mehrkernige MK [% der MK]             | 0,49 <sup>b</sup> ± 0,88  | 0,18 <sup>a</sup> ± 0,44 | 0,16 ± 0,49              |

### 3.2.3.3.3 Management der CB Patienten

Unter dem Punkt des Managements der CB-Patienten werden die vorberichtlich erfassten Haltungsbedingungen, der Kontakt des Pferdes zu Stroh und zu trockenem Heu sowie die Nutzungsart der Tiere und ihre Vorbehandlung verstanden. Nach Einteilung der 132 CB Patienten in die jeweiligen Gruppen wurden diese auf mögliche Unterschiede der Werte in den Haupt- und Nebenparameter untersucht.

#### 3.2.3.3.3.1 Haltungsformen bei den CB Patienten

Die 132 CB Patienten wurden überwiegend (n=79, d.h. 59,8%) in Boxen gehalten, wobei 34 dieser Tiere täglich zumindest stundenweise zusätzlich Koppelgang oder Auslauf auf einem Paddock hatten. 13 Pferde (9,9%) standen in Ställen, die mit großen und außer bei sehr ungünstigen Wetterbedingungen ständig geöffneten Fenstern ausgestattet sind, sogenannten Außenboxen. 35 (26,5%) Patienten der CB Gruppe kamen aus Offenstall-Haltung und 5 (3,8%) der Tiere wurden ausschließlich auf der Weide gehalten.

Es ergaben sich häufig signifikant unterschiedliche Werte zwischen diesen Gruppen im Gesamt-, Klinik-, Husten- und Auskultationsscore, während bei den endoskopischen Befunden lediglich Unterschiede in der Sekretviskosität und Mukosaschwellung gefunden wurden. Die höchsten Punktzahlen in den genannten Parametern zeigten regelmäßig die 5 Tiere mit ausschließlicher Koppelhaltung, meist gefolgt von den Pferden, die stundenweisen Koppelgang hatten. Die Patienten im Offenstall erhielten in der Regel intermediäre Werte und Pferde in Außen- und Innenboxen zeigten die günstigsten, d.h. niedrigsten Scorepunkte. Die Daten sind im Einzelnen in der Tab. 30 aufgeführt.

Tab. 30: Klinische Scorepunkte bei CB Patienten, eingeteilt nach Haltungsformen

| Score-Parameter [Punkte] | Innenbox<br>n=45 (a)        | Außenbox<br>n=13 (b)       | Box und<br>Koppelgang<br>n=34 (c) | Offenstall<br>n=35 (d)   | Reine Koppelhaltung<br>n=5 (e) |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>Gesamtscore</b>       | 11,4 <sup>c,e</sup> ± 3,8   | 11,5 ± 4,2                 | 14,1 <sup>a</sup> ± 3,0           | 13,0 ± 4,5               | 16,2 <sup>a</sup> ± 3,8        |
| <b>Kliniksore</b>        | 4,58 <sup>c,d,e</sup> ± 2,2 | 4,92 <sup>c,e</sup> ± 2,69 | 6,68 <sup>a,e</sup> ± 2,2         | 6,34 <sup>a</sup> ± 2,77 | 7,80 <sup>a,b</sup> ± 2,59     |
| Husten                   | 1,47 <sup>c</sup> ± 0,87    | 1,46 ± 0,97                | 2,06 <sup>a</sup> ± 0,78          | 1,83 ± 0,86              | 2,40 ± 1,34                    |
| Dyspnoe                  | 1,20 <sup>c</sup> ± 1,01    | 1,69 ± 0,86                | 1,77 <sup>a</sup> ± 0,89          | 1,71 ± 1,23              | 2,00 ± 1,00                    |
| Auskultation             | 1,44 <sup>c,d,e</sup> ± 1,0 | 1,46 <sup>c</sup> ± 1,39   | 2,35 <sup>a,b</sup> ± 1,0         | 2,31 <sup>a</sup> ± 1,28 | 2,60 <sup>a</sup> ± 1,14       |
| Leistungsmangel          | 0,47 ± 0,51                 | 0,31 ± 0,48                | 0,50 ± 0,51                       | 0,49 ± 0,51              | 0,80 ± 0,45                    |
| <b>Endoskopiescore</b>   | 6,87 ± 2,21                 | 6,62 ± 2,10                | 7,38 ± 1,84                       | 6,69 ± 2,31              | 8,40 ± 1,52                    |
| Sekretmenge              | 2,91 ± 1,00                 | 3,08 ± 1,04                | 3,15 ± 1,02                       | 2,97 ± 1,04              | 3,40 ± 0,89                    |
| Sekretviskosität         | 2,29 <sup>c</sup> ± 0,82    | 2,39 ± 0,87                | 2,68 <sup>a,d</sup> ± 0,64        | 2,26 <sup>c</sup> ± 0,78 | 2,60 ± 0,55                    |
| Mukosaschwellung         | 1,67 ± 0,98                 | 1,15 <sup>c</sup> ± 0,99   | 1,56 ± 0,99                       | 1,46 ± 1,04              | 2,40 <sup>b</sup> ± 0,89       |

Zudem fiel bei den Tieren in Offenstallhaltung die niedrigste Körpermasse ( $468 \pm 110$  kg) auf, die sich aus dem höheren Anteil an Ponies und Kleinpferden in dieser Gruppe erklärt. In allen anderen Gruppen wurden Mittelwerte von zumindest 500 kg erreicht. Signifikant höhere Gewichte als die Tiere in Offenstall-Haltung brachten die Pferde in Innenboxen ( $575 \pm 75$  kg,  $p < 0,0001$ ) und Außenboxen ( $530 \pm 73$  kg,  $p = 0,05$ ) auf die Waage. Zwischen den Pferden, die ausschließlich in Innenboxen gehalten wurden und jenen, die zumindest stundenweise auf die Koppel kamen ( $505 \pm 96$  kg), fand sich ebenfalls ein signifikanter ( $p = 0,002$ ) Unterschied. Die Offenstalltiere zeigten zudem die höchsten Ruhe-Atemfrequenzen mit  $24,7 \pm 9,0/\text{min.}$ ; signifikant niedrigere Werte fanden sich bei den CB Patienten in Innenboxen ( $19,6 \pm 7,0/\text{min.}$ ,  $p = 0,006$ ) und den Tieren, die zusätzlich zur Boxenhaltung zumindest stundenweise Koppelgang erhielten ( $19,8 \pm 5,4$  Atemzügen/ $\text{min.}$ ,  $p = 0,002$ ). Diese Unterschiede sind mit dem höheren Anteil an Kleinpferden und Ponies bei den Tieren in Offenstallhaltung zu erklären: während sich lediglich 3 Ponies und Kleinpferde (9,1%) unter den in Innenboxen gehaltenen Pferden befanden, hatten diese einen Anteil von 58% an den 35 im Offenstall gehaltenen Tieren, unter denen sich alle Islandpferde befanden. Auch das niedrigere Gewicht der Pferde, die neben einer Haltung in der Innenbox stundenweise Koppelgang erhielten, erklärt sich aus dem im Vergleich zur reinen Innenbox-Haltung höheren Anteil an Ponies und Kleinpferden ( $n=7$ ; 21%).

Bei der Einteilung der CB Patienten hinsichtlich ihrer Haltungsform fanden sich weiterhin signifikant niedrigere Atemzugvolumina und höhere Atemfrequenzen unter Instrumentalisierung bei den Offenstallpferden, die wiederum eher rasse- als haltungsbedingt sein dürften. In den körpergrößenunabhängigen Parametern der Lungenfunktion, dem Atemwegswiderstand und der maximalen Interpleuraldifferenz, ließen sich keine Unterschiede zwischen den nach Haltungsbedingungen eingeteilten Patienten finden.

In der BALF Zytologie fand sich als einzig signifikanter Unterschied ein erhöhter relativer Anteil an eosinophilen Granulozyten bei den Pferden in reiner Koppelhaltung. In dieser kleinen Gruppe von lediglich 5 Tieren wies ein Pferd den extrem hohen Wert von 12,3% an eosinophilen Granulozyten auf – dieser Befund wurde als „Ausreißer“ angesehen und nicht als Folge der Haltungsform interpretiert.

#### 3.2.3.3.3.2 Einstreu bei den CB Patienten

Neben der Haltungsform wurde bei den CB Patienten besonderer Wert auf die vorberichtliche Erfassung der Staubbelastung durch Heu und Stroh gelegt. Beim Vergleich der strohlos gehaltenen (n=49) versus der Pferde mit Stroheinstreu (n=83) zeigten sich in den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsdiagnostischen Parametern praktisch und statistisch keine Differenzen. Obgleich keine signifikanten Unterschiedshöhen erreicht wurden, seien allerdings die Werte der arteriellen Blutgasanalyse erwähnt, die bei den strohlos gehaltenen Tieren eher an die jeweiligen Referenzbereiche heranrückten als bei den Pferden mit Stroheinstreu: so betrug die  $p_{(A-a)O_2}$  bei letzteren  $16,5 \pm 10,7$  mmHg, während die Tiere ohne Strohkontakt  $13,0 \pm 10,1$  mmHg aufwiesen ( $p=0,07$ ). Die  $p_aO_2$  lag dementsprechend bei den strohlos gehaltenen Pferden etwas höher ( $91,7 \pm 11,0$  mmHg) als bei den Pferden mit Stroheinstreu ( $88,7 \pm 11,0$  mmHg;  $p=0,07$ ).

Signifikante Unterschiede ergaben sich gleichwohl in den BALF-Parametern Rückgewinnrate, absolute Gesamtzellzahl und absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten sowie Lymphozyten: während bei den strohlos gehaltenen Tieren im Mittel  $38,0 \pm 16,7\%$  des instillierten Volumens bei der BAL zurückgewonnen werden konnten, erreichte die Rückgewinnrate bei den auf Stroh gehaltenen Pferden lediglich  $30,7 \pm 16,2\%$  ( $p=0,04$ ). Dies mag mit den zwar nicht signifikant, aber dennoch höheren Werten im Score der endoskopisch beurteilten Mukosaschwellung ( $1,63 \pm 0,97$  versus  $1,45 \pm 1,06$  Punkte bei den strohlos gehaltenen Pferden) zusammenhängen, die dazu führt, das das Endoskop nicht

ganz so weit in die Bronchialaufzweigungen eingeführt werden konnte. Eine geringfügig weiter rostral gelegene Position der Endoskopspitze wird aber nicht allein für die signifikant erhöhte ( $p=0,03$ ) absolute Zellzahl in der BALF der mit Stroheinstreu gehaltenen Pferde verantwortlich gemacht werden können:  $1199 \pm 855$  Zellen/ $\mu$ l BALF fanden sich in dieser Gruppe, während bei den Tieren ohne Strohkontakt lediglich  $854 \pm 589$  Zellen/ $\mu$ l BALF gefunden wurden.

Dies führte bei den Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten ( $p=0,02$ ) und neutrophilen Granulozyten ( $p=0,03$ ) ebenfalls zu höheren absoluten Werten in der Gruppe der auf Stroh gehaltenen Pferde. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich bei den Lymphozyten mit  $654 \pm 481/\mu$ l BALF versus  $461 \pm 358 /\mu$ l BALF und den absoluten Werten der neutrophilen Granulozyten, die in der Gruppe mit Strohkontakt  $87,2 (43/220)/\mu$ l BALF betrugen, während in der Gruppe ohne Strohkontakt lediglich  $50,4 (17,1/124)$  PMN/ $\mu$ l BALF gefunden wurden.

#### 3.2.3.3.3 Rauhfuttermenge an die CB Patienten

79 Pferde (60% der CB Patienten), die trockenes Heu erhielten, wurden 53 Tieren (40%) gegenübergestellt, denen ausschließlich feuchtes Rauhfutter, d.h. eingeweichtes Heu, in wenigen Fällen auch Silage oder ausschließlich Gras, gefüttert wurde. Diese Gruppe wird im folgenden kurz als „Heu nass“ bezeichnet. Sie erreichte in den klinischen Scorewerten durchweg höhere Punktzahlen (also pathologischere Werte) als die „Heu trocken“ Gruppe, wobei sich aber ebenso wie in den endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern - mit 2 Ausnahmen - keine signifikanten Unterschiede ergaben. Die erste Ausnahme bildet der signifikant höhere Anteil von 62,0% (33 von 53) an Pferden in der „Heu naß“ Gruppe, bei denen der Besitzer einen Leistungsmangel monierte. Ein solcher Leistungsmangel wurde dagegen lediglich bei 30 der 79 (38%) Pferde angegeben, die ihr Heu trocken erhielten ( $p=0,02$ ). Eine zweite Ausnahme bildet die vorberichtliche Erkrankungsdauer, die bei den stärker durch Heustaub belasteten Tieren mit  $0,58 (0,5/2,0)$  Jahren signifikant ( $p=0,03$ ) kürzer angegeben wurde als in der „Heu naß“ Gruppe mit  $1,0 (0,5/3,0)$  Jahren.

Bei den BALF-Parametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den relativen Zellanteilen. Im Gegensatz zur Gruppeneinteilung je nach Strohkontakt ergaben sich auch in Rückgewinnrate ( $p=0,9$ ) und absoluter Gesamtzellzahl ( $p=0,06$ ) bei der Einteilung der CB



Patienten je nach Staubbelastung durch Rauhfutter keine signifikanten Unterschiede, obgleich in der „Heu trocken“ Gruppe mit  $1186 \pm 857$  Zellen/ $\mu$ l BALF ersichtlich höhere Werte als in der „Heu naß“ Gruppe mit  $900 \pm 626$  Zellen/ $\mu$ l BALF vorlagen. Folglich zeigten auch die differenzierten sonstigen Zellgruppen in der „Heu trocken“ Gruppe höhere absolute Werte. Zu einer signifikant ( $p=0,02$ ) höheren Anzahl kam es einzig bei den Makrophagen, die in der „Heu naß“ Gruppe mit  $241 \pm 200$ / $\mu$ l BALF und in der „Heu trocken“ Gruppe mit  $389 \pm 326$ / $\mu$ l BALF vertreten waren.

#### 3.2.3.3.4 Staubbelastung durch Heu und Stroh

Vorberichtlich wurde bei 58 der 132 CB-Patienten (44%) trockenes Heu verfüttert und Stroh als Einstreu verwandt. Diese Gruppe wurde als „staubreich“ gehalten benannt. Dagegen erhielten 28 Patienten (21%) ausschließlich angefeuchtetes Heu, Silage oder Gras und hatten keinerlei Strohkontakt. Diese Patienten wurden in der sog. „staubarm“ gehaltenen Gruppe zusammengefasst. 21 Pferde (16% aller CB Patienten) hatten zwar ebenfalls keinen Zugang zu Stroh, wurden aber mit trockenem Heu gefüttert und bei 25 Tieren (19%) verhielt es sich umgekehrt: Stroheinstreu, aber ausschließliche Verfütterung von nassem Heu, Silage und/oder Gras als Rauhfutter (Rf).

In den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern wurden bei dieser Gruppeneinteilung bis auf eine Ausnahme keine anderen Werte mit signifikanten Unterschieden gefunden als bereits nach der Aufteilung der CB Patienten in die Gruppen „Heu trocken“ versus „Heu naß“: so kam der anamnestische Leistungsmangel mit  $67,9 \pm 47,6\%$  signifikant häufiger bei Pferden vor, die staubarm aufgestellt waren – allerdings hier ausschließlich im Vergleich zu den staubreich gehaltenen Tieren ( $37,9 \pm 48,9\%$ ). Die Erkrankung bestand bei den Tieren, die ihr Rauhfutter zwar naß bekamen, aber weiter Strohkontakt hatten, mit  $1,70 \pm 1,3$  Jahren signifikant länger als in der staubreich gehaltenen Gruppe, die eine vorberichtliche Erkrankungsdauer von  $1,2 \pm 1,3$  Jahren aufwiesen. Eine im Mittel zwar noch längere, aufgrund der großen Spannweite aber nicht signifikant erhöhte Erkrankungsdauer mit  $1,75 \pm 1,5$  Jahren wiesen die konsequenter staubarm gehaltenen Tiere auf. Obgleich auch dort keine signifikanten Größenordnungen erreicht wurden sei erwähnt, dass alle Werte der in den Klinikscore eingegangenen Parameter sowohl in der „Heu naß, aber Strohkontakt“ als auch in der konsequent staubarm gehaltenen Gruppe regelmäßig über den Werten der beiden Gruppen lagen, die ihr Heu trocken verfüttert bekamen. Diese beiden

Gruppen wiesen fast identische Werte auf. Ein weiterer signifikanter Unterschied wurde im Atemwegswiderstand festgestellt: dieser Parameter wies signifikant stärker pathologische Werte bei den konsequent staubarm gehaltenen Tieren auf, als in der „kein Stroh, aber Heu trocken“ Gruppe gefunden wurden (s. Tab. 31).

Tab. 31: Signifikant unterschiedliche Hauptparameter bei CB Patienten in Abhängigkeit von Staubbelastung durch Heu und Stroh.

Rf.: Rauhfutter.

Indices und Schattierungen geben signifikante Unterschiede an

| Parameter                                              | Heu trocken<br>und Stroh<br>n=58 (a) | Heu trocken,<br>kein Stroh<br>n=21 (b) | Feuchtes Rf,<br>aber Stroh<br>n=25 (c) | Feuchtes Rf,<br>kein Stroh<br>n=28 (d) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Dauer<br>[Jahre]                                       | 1,23 <sup>c</sup> ± 1,32             | 1,39 ± 1,21                            | 1,70 <sup>a</sup> ± 1,27               | 1,75 ± 1,53                            |
| R <sub>visc</sub> (n=87)<br>[cmH <sub>2</sub> O/(l/s)] | 0,022<br>(0,013/0,028)               | 0,012 <sup>d</sup><br>(0,007/0,022)    | 0,018<br>(0,013/0,028)                 | 0,023 <sup>b</sup><br>(0,019/0,031)    |
| Gesamtzellzahl<br>[/ $\mu$ l BALF]                     | 1341 <sup>b,c,d</sup> ± 903          | 757 <sup>a</sup> ± 529                 | 869 <sup>a</sup> ± 633                 | 926 <sup>a</sup> ± 630                 |
| PMN<br>[/ $\mu$ l BALF]                                | 95,7 <sup>b</sup><br>(49/221)        | 44,1 <sup>a</sup><br>(14/133)          | 65,1<br>(32/220)                       | 63,7<br>(21/127)                       |
| MK<br>[%]                                              | 30,7 <sup>c</sup> ± 12,7             | 34,1 <sup>c</sup> ± 16,0               | 25,1 <sup>a,b</sup> ± 11,4             | 29,8 ± 10,1                            |
| MK<br>[/ $\mu$ l BALF]                                 | 309 <sup>c,d</sup><br>(150/610)      | 160<br>(82/507)                        | 165 <sup>a</sup><br>(62/276)           | 223 <sup>a</sup><br>(110/368)          |
| Lymph.<br>[/ $\mu$ l BALF]                             | 577 <sup>b,c,d</sup><br>(330/971)    | 298 <sup>a</sup><br>(184/568)          | 422 <sup>a</sup><br>(202/672)          | 385 <sup>a</sup><br>(271/700)          |
| MZ<br>[/ $\mu$ l BALF]                                 | 13,1 <sup>b,c</sup><br>(6,5/23,9)    | 7,1 <sup>a</sup><br>(1,3/18,6)         | 5,8 <sup>a</sup><br>(2,2/21,0)         | 10,6<br>(5,1/16,7)                     |

In den BALF-Parametern ergaben sich mit 25,1 ± 11,4% signifikant niedrigere Anteile der Makrophagen in der „Heu nass, aber Stroh“ Gruppe, und zwar im Vergleich zu beiden Gruppen, denen das Heu trocken gefüttert wurde.

Bei den absoluten Anzahlen fanden sich nach Einteilung der 132 CB Patienten in die vier in der Tab. 31 aufgeführten Gruppen höhere absolute Gesamtzellzahlen sowie höhere absolute Anzahlen der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten in der staubreich gehaltenen Gruppe. Ein Ergebnis, das auch bei alleiniger Berücksichtigung des Strohkongaktes aufgefallen war. Zudem fielen erhöhte absolute Anzahlen der Makrophagen in der staubreich gehaltenen Gruppe auf, wie sie auch schon bei alleinigem Vergleich der „Heu nass“ mit der „Heu trocken“ Gruppe nachweisbar waren. Hinzu kommen nun absolut erhöhte

Mastzellanzahlen in der staubreich gehaltenen Gruppe. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese negativ mit der Erkrankungsdauer korrelieren ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,007$ ). Da die staubreich gehaltenen Pferde die kürzeste Erkrankungsdauer zeigten, wird die hohe absolute Anzahl der Mastzellen in dieser Gruppe nicht allein von der Haltungsform, sondern von der Dauer der Erkrankung und der absolut erhöhten Gesamtzellzahl beeinflusst sein.

#### 3.2.3.3.3.5 Nutzung der CB-Patienten

Bei den Patienten der Professur für Innere Krankheiten der Pferde handelt es sich generell überwiegend um Freizeitpferde. Zu dieser Nutzungsgruppe gehörten auch 89 (67,4%) der 132 CB-Patienten. 9 Tiere (6,8%: 2 Hengste, 7 Stuten) wurden ausschließlich zur Zucht verwandt und aufgrund ihrer geringen Anzahl für die statistischen Berechnungen zu den Freizeitpferden gezählt. Demgegenüber standen 34 (25,8%) sportlich genutzte Tiere, worunter hier der regelmäßige Einsatz im Turniersport ab Klasse A verstanden wurde. Leistungspferde, verstanden als Tiere, die regelmäßig im Vielseitigkeitssport ab Klasse M, Spring- oder Dressursport Klasse S eingesetzt wurden sowie Pferde im Hochleistungssport fanden sich nicht unter den CB-Patienten.

Bei der Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Nutzungsgruppen stellte sich heraus, dass die Sportpferde mit  $556 \pm 95$  kg signifikant ( $p = 0,02$ ) mehr auf die Waage brachten als die rein freizeitmäßig genutzten Tiere mit  $509 \pm 100$  kg. Dies liegt in dem höheren Anteil der Ponies und Kleinpferde an den Freizeitpferden begründet: während die kleineren Rassen 29,6% der Freizeitpferde ausmachten, besaßen sie lediglich einen Anteil von 11,8% an den Sportpferden. Der einzige sonstige signifikante Unterschied in den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Werte wurde im Dyspnoescore festgestellt. Hier zeigten die Sportpferde zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik mit  $1,24 \pm 0,99$  Punkten einen signifikant ( $p = 0,04$ ) niedrigeren Grad an Atemnot, als die freizeitmäßig genutzten Tiere, die hier  $1,67 \pm 1,05$  Punkte erhielten. Auch der Auskultationsscore wies bei den Sportpferden mit  $1,65 \pm 1,07$  Punkten einen deutlich niedrigeren Wert auf als die Vergleichsgruppe mit  $2,06 \pm 1,23$  Punkten. Dagegen lagen die Scores für Hustenfrequenz und Leistungsabfall bei den sportlich genutzten Tieren höher als bei den Freizeitpferden. Außer beim Dyspnoescore wiesen die Werte der Scoreparameter aber keine signifikanten Unterschiede auf. Anzumerken bleibt, dass ein höherer Anteil der

Sportpferde staubarm (26,5%) gehalten oder zumindest das Rauhfutter naß verfüttert bekam (ebenfalls 26,5%) als die freizeitmäßig genutzten Tiere (19,4% bzw. 16,3%).

Ein knapp nicht signifikanter Unterschied ( $p=0,056$ ) betraf den Prozentsatz der neutrophilen Granulozyten, die mit 13,3 (7,4/20,9)% in der BALF der Sportpferde in höheren Anteilen nachgewiesen wurden als in den BALF Proben der Freizeitpferde, in denen 9,8 (4,2/14,7)% PMN vorkamen. Ein weiterer signifikanter Unterschied betraf die sehr stark streuenden relativen Anteile der mehrkernigen Makrophagen, deren Wert bei den Freizeitpferden höher ( $p=0,05$ ) lag als bei den Sportpferden, in deren BALF Zytologie sie praktisch nicht nachweisbar waren.

Bei den absoluten Anzahlen der in der BALF differenzierten Zellgruppen ergaben sich keine signifikanten oder sonst auffälligen Unterschiede – auch die Hämosiderophagen zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen den rein freizeitmäßig und den (moderat) sportlich genutzten Pferden.

#### 3.2.3.3.3.6 Vorbehandlungsarten

Die ganz überwiegende Anzahl der CB-Patienten hatte vor der Untersuchung in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik bereits tierärztliche Behandlungsversuche erfahren. 63 der 132 CB Patienten (48%) erhielten auch in den letzten 7 Tage vor der bronchoalveolären Lavage Arzneimittel zur Therapie der bereits diagnostizierten chronischen Lungenerkrankung.

Da Arzneimittel unterschiedlicher Wirkungsweise und in unterschiedlichen Kombinationen verabreicht wurden, erfolgte je nach Art der Vorbehandlung eine Einteilung der Patienten in die folgenden 5 Gruppen:

- a.) Keine Vorbehandlung (n=69, 52%), zumindest in den letzten 7 Tagen vor den Untersuchungen in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik.
- b.)  $\beta_2$ -Sympathomimetika-Gruppe (n=28, 21%): hier wurden 3 Pferde, die ausschließlich ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikum erhielten, mit 25 Patienten zusammengefasst, die zusätzlich mit Sekretolytika behandelt wurden.
- c.) Kortikoid-Gruppe (n=17, 13%): diese Pferde wurden mit Glukokortikoiden vorbehandelt, wobei die Mehrzahl (n=10) zusätzlich  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Sekretolytika erhielt, 3 Tieren ausschließlich Kortikosteroide verabreicht wurden, bei 2 Pferden das Kortikosteroid mit Sekretolytika und Antibiotika kombiniert wurde und je 1 Patient entweder ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikum oder ein Sekretolytikum zusätzlich zu den Glukokortikoiden erhielt.
- d.) Sekretolytika-Gruppe (n=12,9%): diese Tiere erhielten ausschließlich Dembrexin, Bromhexin oder Acetylcystein.
- e.) Antibiotika-Gruppe (n=5, 3,8%): diese Patienten wurden mit Antibiotika vorbehandelt, wobei 3 zusätzlich Sekretolytika, aber keines ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikum oder Kortikoid erhielt.

Einer einzelnen Stute (0,75% der CB Patienten) wurde ausschließlich ein Antitussivum verabreicht. Dieses Tier wurde keiner Behandlungsgruppe zugeordnet und ging in die folgenden Berechnungen nicht mit ein.

Im Gesamtscore fanden sich zwar keine signifikanten Punktunterschiede zwischen den nach Vorbehandlungsart eingeteilten Gruppen. Die nicht vorbehandelten Pferde und die Tiere, die ausschließlich mit Sekretolytika versorgt wurden, erhielten aber die niedrigsten Punktzahlen.

Den höchsten Klinikscore bekamen dagegen die Patienten, die mit Glukokortikoiden vorbehandelt waren (s. Tab. 32).

Von den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern ließen sich signifikante Unterschiede lediglich beim Körpergewicht nachweisen. Die ausschließlich mit Sekretolytika vorbehandelte Gruppe war signifikant schwerer als die nicht vorbehandelten Pferde und die Tiere der  $\beta_2$ -Sympathomimetika-Gruppe. Zurückführen ließ sich dies auf den niedrigeren Anteil (16,7%) an Kleinpferden und Ponies an den ausschließlich mit Sekretolytika vorbehandelten Pferden. Bei den nicht vorbehandelten Tieren und der  $\beta_2$ -Sympathomimetika-Gruppe erreichten die Ponies und Kleinpferde dagegen einen Anteil von je rund 30%. In der mit Antibiotika vorbehandelten Gruppe zeigte zwar das mittlere Körpergewicht einen noch niedrigeren Wert – 2 der 5 Tiere in dieser Gruppe gehörten zu den Ponies und Kleinpferden - allerdings verhinderte die hohe Streuung der Werte einen signifikanten Unterschied.

Tab. 32: Werte ausgewählter Parameter je nach Vorbehandlung der CB Patienten (n=131; 1 Pferd mit antitussiver Medikation von den Berechnungen ausgeschlossen)

| <b>Parameter</b>          | <b>Keine Vorbehandlung<br/>n=69 (a)</b> | <b><math>\beta_2</math>-Sympathomimetik<br/>a n=28 (b)</b> | <b>Kortikoide<br/>n=17 (c)</b> | <b>Sekretolytika<br/>n=12 (d)</b> | <b>Antibiotika<br/>n=5 (e)</b> |
|---------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Gesamtscore [Punkte]      | 12,2 ± 3,98                             | 13,0 ± 3,68                                                | 14,2 ± 4,75                    | 12,1 ± 3,53                       | 14,0 ± 4,53                    |
| Klinikscore [Punkte]      | 5,54 ± 2,57                             | 5,50 ± 2,43                                                | 6,94 ± 3,19                    | 5,08 ± 1,88                       | 7,00 ± 2,65                    |
| Endoskopie-score [Punkte] | 6,68 ± 2,21                             | 7,54 ± 1,92                                                | 7,29 ± 2,17                    | 7,00 ± 2,13                       | 7,00 ± 2,24                    |
| Körpergewicht [kg]        | 514 <sup>d</sup> ± 102                  | 514 <sup>d</sup> ± 105                                     | 538 ± 79                       | 585 <sup>a,b</sup> ± 89           | 485 ± 111                      |

In den BALF Parametern errechneten sich signifikant niedrigere absolute Anzahlen der neutrophilen Granulozyten zwischen den nicht vorbehandelten Pferden mit 49 (27/146) / $\mu$ l BALF versus den mit Kortikoiden und Sekretolytika behandelten Gruppen (zu deren Werten s. Tab. 33 auf der folgenden Seite). Zudem fanden sich signifikant höhere Lymphozytenprozentsätze in der nicht vorbehandelten, aber auch in den mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika und den ausschließlich mit Sekretolytika vorbehandelten Gruppen im Vergleich zu den Tieren, die Antibiotika erhielten. Diese wiesen lediglich 39,4 ± 17,2% Lymphozyten in ihrer BALF auf, während alle anderen Gruppen Werte von über 50% Lymphozyten in ihren BALF

Differenzialzellbildern erreichten. Die absoluten Werte der Lymphozyten zeigten in der antibiotisch vorbehandelten Gruppe ebenfalls den niedrigsten Wert; zu signifikanten Unterschieden kam es hier aber nicht. Die „Antibiotika“- Gruppe zeigte auch die niedrigsten absoluten Gesamtzellzahlen sowie die höchsten relativen Anteile an PMN und MK – keiner dieser Parameter erreichte aber signifikante Unterschiedshöhen im Vergleich zu den sonstigen Gruppen.

Wie der unten stehenden Tab. 33 noch zu entnehmen ist, kam es zudem bei den absoluten Mastzell-Anzahlen zu einem signifikanten Unterschied zwischen den u.a. mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika (häufig in Kombination mit Dembrexin) vorbehandelten und den ausschließlich mit Sekretolytika versorgten Pferden.

Tab. 33: Werte der BALF Zytologie in Abhängigkeit von der Vorbehandlung der CB Patienten (n=131; 1 Pferd mit antitussiver Medikation von den Berechnungen ausgeschlossen)

| <b>Parameter</b>                   | <b>Keine Vorbehandlung<br/>n=69 (a)</b> | <b><math>\beta_2</math>-Sympathomimetika<br/>n=28 (b)</b> | <b>Kortikoide<br/>n=17 (c)</b> | <b>Sekretolytika<br/>n=12 (d)</b> | <b>Antibiotika<br/>n=5 (e)</b>   |
|------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Gesamtzellzahl<br>[/ $\mu$ l BALF] | 1000 $\pm$ 765                          | 1007 $\pm$ 751                                            | 1123 $\pm$ 544                 | 1607 $\pm$ 1208                   | 948 $\pm$ 353                    |
| PMN<br>[%]                         | 10,8 $\pm$ 8,6                          | 11,8 $\pm$ 8,1                                            | 17,6 $\pm$ 16,1                | 11,9 $\pm$ 7,2                    | 25,4 $\pm$ 25,6                  |
| PMN<br>[/ $\mu$ l BALF]            | 49,4 <sup>c,a</sup><br>(27/146)         | 67,7<br>(20/253)                                          | 125 <sup>a</sup><br>(83/222)   | 145 <sup>a</sup><br>(61/257)      | 102<br>(67/296)                  |
| MK<br>[%]                          | 30,8 $\pm$ 12,4                         | 29,9 $\pm$ 12,1                                           | 27,3 $\pm$ 11,6                | 29,1 $\pm$ 13,4                   | 33,6 $\pm$ 21,9                  |
| MK<br>[/ $\mu$ l BALF]             | 229<br>(92/510)                         | 206<br>(107/408)                                          | 262<br>(120/520)               | 300<br>(149/827)                  | 332<br>(94/458)                  |
| Lymph.<br>[%]                      | 56,7 <sup>e</sup> $\pm$ 12,9            | 56,4 <sup>e</sup> $\pm$ 11,0                              | 53,2 $\pm$ 12,3                | 57,1 <sup>e</sup> $\pm$ 11,0      | 39,4 <sup>a,b,a</sup> $\pm$ 17,2 |
| Lymph.<br>[/ $\mu$ l BALF]         | 443<br>(252/751)                        | 491<br>(267/749)                                          | 568<br>(367/814)               | 834<br>(311/1319)                 | 276<br>(222/461)                 |
| MZ<br>[%]                          | 1,56 $\pm$ 1,20                         | 1,29 $\pm$ 0,95                                           | 1,64 $\pm$ 1,33                | 1,77 $\pm$ 1,22                   | 1,27 $\pm$ 0,38                  |
| MZ<br>[/ $\mu$ l BALF]             | 9,73<br>(2,70/19,2)                     | 5,79 <sup>a</sup><br>(2,43/17,0)                          | 11,0<br>(6,62/30,9)            | 15,5 <sup>b</sup><br>(7,82/31,8)  | 11,3<br>(6,59/17,2)              |

#### 3.2.3.3.4 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse nach qualitativen Gruppenbildungen innerhalb der CB Patienten

60% der 132 CB Patienten gehörten der Rasse der Warmblutpferde an, 25% waren Ponies und Kleinpferde und die restlichen 15% des Patientenmaterials wurden von unterschiedlichen weiteren Pferderassen (sog. „Rassenmix“) gebildet. Signifikant unterschiedliche Werte in den Haupt- und Nebenparametern zwischen den 3 Rassegruppen waren hauptsächlich durch die Körpergröße bestimmt, so dass Gewicht und die Ruhe-Atemfrequenz. Die Auskultations-scores der Ponies und Kleinpferde lagen zudem signifikant höher als bei den Warmblutpferden. Bei an CB erkrankten Islandpferden fiel eine besonders geringe Atemzugtiefe bei erhöhter Atemfrequenz auf, ohne dass der Dyspnoescore erhöht war. Gleichwohl wurden bei den Isländern signifikant erhöhte Atemwegswiderstände im Vergleich zu den Warmblütern und den im Rassenmix zusammengefassten Pferden gemessen. Die BALF Zytologie wies keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen den Rassen auf.

9 Hengste, 63 Wallache und 60 Stuten wurden auf unterschiedliche Werte in den Haupt- und Nebenparametern hinsichtlich ihres Geschlechtes geprüft. Die Hengste zeigten signifikant niedrigere Werte in ihrem Klinik- und Auskultationsscore als die Stuten. In der BALF Zytologie wiesen die Wallache im Vergleich zu den Stuten signifikant niedrigere prozentuale Werte der neutrophilen Granulozyten auf, während hier die Hengste eine mittlere Position einnahmen.

Die 132 CB Patienten wurden je nach ihrer Haltungsform in die Gruppen Innen- oder Außenbox, Box mit stundenweisem Koppelgang, Offenstall und ausschließliche Koppelhaltung eingeteilt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Haupt- und Nebenparametern zwischen den Pferden in Innen- oder Außenboxen. Die Patienten, die in Innenboxen gehalten wurden, erhielten in den Scoreparametern regelmäßig die niedrigsten, und jene mit reiner Koppelhaltung die höchsten Punkte. Bei letzteren handelte es sich allerdings lediglich um 5 Pferde, deren Werte zudem stark streuten, so dass kaum signifikante Unterschiede zu den anderen Gruppen entstanden. Bei den Tieren, die im Offenstall gehalten wurden, handelte es sich überwiegend um Ponies und Kleinpferde, so dass deren höhere Ruhe-Atemfrequenz, niedrigere Atemzugvolumina und höherer Auskultationsscore eher als größen- und nicht als haltungsbedingt interpretiert wurde. In der BALF Zytologie wurden keine wesentlichen Unterschiede in Abhängigkeit von der Haltungsform festgestellt.



Diese ergaben sich aber nach Aufteilung der CB Patienten hinsichtlich ihrer Einstreu, zum einen in Tiere mit (63%) und zum anderen in Pferde ohne Kontakt zu Stroh. Während in den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren, wies die Rückgewinnrate der instillierten Flüssigkeit bei der BAL signifikant niedrigere und die absolute Gesamtzellzahl in der BALF signifikant höhere Werte in der Gruppe mit Stroheinstreu auf. Dies führte zu signifikant höheren Werten der auf Stroh gehaltenen Pferde in der absoluten Anzahl der Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten.

Unterschiede zwischen den CB Patienten, die trockenes Heu gefüttert bekamen (60%) und jenen, die ihr Rauhfutter feucht erhielten (40%), bestanden in einem höheren Prozentsatz der Besitzer, die einen Leistungsmangel monierten und in der längeren Erkrankungsdauer der Pferde, die in der „Heu nass“ Gruppe zusammengefasst wurden. Bei den endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern traten keine signifikanten Unterschiede auf. Auch die Prozentsätze der in der BALF Zytologie differenzierten Zellgruppen lagen in ähnlichen Größenordnungen. Die absolute Zellzahl erreichte zwar in der „Heu trocken“ Gruppe höhere Werte, aber keinen signifikanten Unterschied. Dieser ließ sich für die absoluten Werte der Makrophagen berechnen, die in der „Heu nass“ Gruppe in signifikant niedrigeren Anzahlen vertreten waren.

Bei Kombination der Informationen über Staubbelastung durch Heu und Stroh entstanden vier Gruppen: „staubreich“ bei Gabe von trockenem Heu und Strohkontakt, „Heu trocken, kein Stroh“, „Heu nass, aber Stroh“ und Heu nass, kein Stroh („staubarm“). Die Unterschiede in den Haupt- und Nebenparametern, die beim Vergleich Stroh ja/nein bzw. trockenes Heu ja/nein bereits aufgefallen waren, fanden sich auch bei der Einteilung in die oben genannten 4 Gruppen wieder. Hinzu kam ein signifikant höherer Atemwegswiderstand bei den staubarm gehaltenen Pferden im Vergleich zu den „Heu trocken, kein Stroh“ Tieren. Zudem fand sich eine signifikant erhöhte absolute Mastzellanzahl bei den „staubreich“ gehaltenen Tieren im Vergleich zu sowohl der „kein Stroh, aber Heu“ Gruppe, als auch zur „Heu nass, aber Stroh“ Gruppe. Da die Mastzellanzahlen auch signifikant negativ mit der Erkrankungsdauer (die bei den staubreich gehaltenen Pferden kürzer war) und positiv mit den absoluten Gesamtzellzahlen (die in der staubreich gehaltenen Gruppe signifikant erhöhte Werte zeigte) beeinflusst wird, kann aber nicht allein die Staubbelastung durch das trockene Heu und Stroh für die erhöhten Mastzellwerte verantwortlich gemacht werden.

Wurden die CB Patienten hinsichtlich ihrer Nutzungsart aufgeteilt, so fanden sich 26% Turnierpferde, 67% freizeitmäßig genutzte Tiere und 7% Zuchtpferde, wobei letztere für die statistischen Berechnungen den Freizeitpferden zugeordnet wurden. Zu diesen gehörte auch die Mehrzahl der Ponies und Kleinpferde. Die Sportpferde zeigten signifikant niedrigere Werte im Dyspnoescore als die freizeitmäßig genutzten Tiere. Bei den Sportpferden ließen sich gleichwohl höhere Prozentsätze an neutrophilen Granulozyten in der BALF nachweisen als bei den rein freizeitmäßig genutzten Tieren – der Unterschied erreichte aber keine Signifikanz. Ansonsten ergaben sich in Abhängigkeit von der Nutzung keine erwähnenswerten Unterschiede in den Werten der Haupt- und Nebenparameter, einschließlich jener der BALF Zytologie.

63% der 132 CB Patienten erhielten in den letzten 7 Tagen vor ihrer Untersuchung in der MVK Medikamente zur Behandlung der chronischen Lungenerkrankung. Diese Patienten wurden je nach Art der Vorbehandlung in 5 Gruppen unterteilt. Die nicht vorbehandelten Pferde zeigten niedrige Endoskopiescores und maximale Interpleuraldruckdifferenzen, wobei sich aber keine signifikanten Unterschiedshöhen zu den 4 vorbehandelten Gruppen ergaben. In der BALF Zytologie zeigten sich in der nicht medikamentell vorbehandelten Gruppe die niedrigsten prozentualen Werte für neutrophile Granulozyten, ebenfalls ohne dass signifikant unterschiedliche Differenzen zwischen den Gruppen gefunden wurden. Dagegen erwies sich die absolute Anzahl der PMN bei den nicht vorbehandelten Patienten als signifikant niedriger im Vergleich zu den Werten der mit Kortikosteroiden oder ausschließlich mit Sekretolytika behandelten Pferde. Auffällig war noch ein niedriger prozentualer Anteil an Lymphozyten in der BALF bei den mit Antibiotika vorbehandelten Tieren (n=5) – er unterschied sich, mit Ausnahme zur Kortikoid-Gruppe, signifikant von allen anderen vorbehandelten und den nicht vorbehandelten Tieren.

#### 3.2.3.4 BALF-Zytologie der CB Patienten

Wie bereits in der Übersichtstabelle 8 auf Seite 64 aufgeführt, variierten die relativen und absoluten Anzahlen der differenzierten Zellgruppen zwischen den 132 CB-Patienten deutlich. Mittels Korrelationsanalyse wurden die relativen (s. Tab. 34 auf der nächsten Seite) sowie absoluten Werte (Tab. 35, S. 128) der fünf Hauptzellgruppen - neutrophile Granulozyten (PMN), Makrophagen (MK), Lymphozyten (Lymph.), Mastzellen (MZ) und eosinophile Granulozyten (Eos) – auf Zusammenhänge mit den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungsergebnisse geprüft.

In den unmittelbar folgenden Kapiteln werden die zytologischen Daten innerhalb der einzelnen Hauptzellgruppen detaillierter vorgestellt, so u.a. die Häufigkeiten der differenzierten Zellgruppen bei den 132 CB Patienten beschrieben und Besonderheiten in den einzelnen Zellgruppen hervorgehoben.

Abschließend erfolgte eine Unterteilung der 132 CB Patienten in drei Gruppen. Zwei dieser Untergruppen wurden je nach Höhe der prozentualen Werte an Mastzellen und eosinophilen Granulozyten in den jeweiligen BALF Differenzialzellbildern gebildet und die dritte ergab sich aus den Patienten, die in keiner der beiden genannten Zellarten gewisse Höchstwerte überschritten. Es wurde geprüft, ob nach dieser Einteilung charakteristische klinische, endoskopische oder lungenfunktionsanalytische Unterschiede zwischen den so gebildeten Untergruppen der CB Patienten erhoben werden können.

Werden nun zunächst alle 132 klinisch diagnostizierte CB Patienten insgesamt betrachtet, so wurden am häufigsten und im stärksten Ausmaß Korrelationen zwischen den Prozentsätzen der neutrophilen Granulozyten einerseits und den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern andererseits errechnet. Die Tab. 34 auf der folgenden Seite zeigt die entsprechenden Korrelationskoeffizienten und ihre jeweiligen Signifikanzen für alle Hauptzellgruppen. Der stärkste Zusammenhang ergab sich zwischen der  $p_{(A-a)O_2}$  und den prozentualen PMN Werten mit  $r_s=0,50$  ( $p<0,0001$ ). Der tabellarische Überblick zeigt auch, dass diese Korrelationen der PMN regelmäßig von sich umgekehrt verhaltenen Anteilen der Makrophagen begleitet werden, wenngleich in (noch) geringerem Ausmaß. Die prozentualen Werte der Lymphozyten zeigten dagegen keinerlei signifikante Korrelationen zu einem der genannten Parameter.

Tab. 34: Übersicht der Rang-Korrelationsfaktoren nach Spearman mit ihren Signifikanzen zwischen prozentualen Anteilen der Hauptzellgruppen und Nicht-zytologischen Parametern (n=132;  $r_s$  und p-Wert, Schattierung je nach Signifikanzgrad)

|                                                | <b>PMN %</b>     | <b>MK %</b>          | <b>Lymph. %</b>      | <b>MZ %</b>          | <b>Eos %</b>   |
|------------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| Gesamtscore [Punkte]                           | 0,42<br><0,0001  | -0,32<br>0,0002      | -0,05<br>n.s.        | -0,16<br>n.s.        | 0,005<br>n.s.  |
| Kliniksore [Punkte]                            | 0,39<br><0,0001  | -0,24<br>0,006       | -0,12<br>n.s.        | -0,10<br>n.s.        | 0,04<br>n.s.   |
| Hustenscore [Punkte]                           | 0,33<br>0,0001   | -0,14<br>n.s.        | -0,17<br>n.s.: 0,055 | -0,04<br>n.s.        | 0,14<br>n.s.   |
| Leistungsmangel Punkte]                        | 0,13<br>n.s.     | -0,27<br>0,002       | 0,12<br>n.s.         | -0,17<br>n.s.: 0,055 | -0,18<br>0,04  |
| Dyspnoescore [Punkte]                          | 0,26<br>0,002    | -0,16<br>n.s.        | -0,07<br>n.s.        | -0,01<br>n.s.        | 0,08<br>n.s.   |
| Auskultationsscore [Punkte]                    | 0,33<br>0,0001   | -0,17<br>n.s.: 0,058 | -0,14<br>n.s.        | -0,11<br>n.s.        | 0,02<br>n.s.   |
| Endoskopiescore [Punkte]                       | 0,33<br>0,0001   | -0,31<br>0,0003      | 0,04<br>n.s.         | -0,16<br>n.s.        | -0,009<br>n.s. |
| Sekretmenge [Punkte]                           | 0,35<br><0,0001  | -0,29<br>0,0007      | 0,02<br>n.s.         | -0,26<br>0,003       | -0,07<br>n.s.  |
| Sekretviskosität [Punkte]                      | 0,33<br>0,0001   | -0,27<br>0,002       | 0,03<br>n.s.         | -0,17<br>0,05        | 0,03<br>n.s.   |
| Mukosaschwellung [Punkte]                      | 0,08<br>n.s.     | -0,14<br>n.s.        | 0,02<br>n.s.         | 0,03<br>n.s.         | 0,03<br>n.s.   |
| Entzündung Larynx /Pharynx [Punkte]            | -0,16<br>n.s.    | 0,17<br>0,03         | -0,11<br>n.s.        | 0,15<br>n.s.         | 0,12<br>n.s.   |
| Alter [Jahre]                                  | 0,21<br>0,02     | -0,32<br>0,0002      | 0,17<br>n.s.: 0,055  | -0,13<br>n.s.        | 0,02<br>n.s.   |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                       | 0,10<br>n.s.     | -0,12<br>n.s.        | 0,08<br>n.s.         | -0,09<br>n.s.        | -0,007<br>n.s. |
| Gewicht [kg]                                   | 0,03<br>n.s.     | 0,006<br>n.s.        | 0,05<br>n.s.         | -0,03<br>n.s.        | -0,05<br>n.s.  |
| Ruheatemfrequenz [/min.]                       | 0,16<br>n.s.     | -0,03<br>n.s.        | -0,09<br>n.s.        | -0,13<br>n.s.        | 0,01<br>n.s.   |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]           | -0,49<br><0,0001 | 0,32<br>0,0002       | 0,01<br>n.s.         | 0,21<br>0,02         | -0,02<br>n.s.  |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]       | 0,50<br><0,0001  | -0,34<br><0,0001     | 0,007<br>n.s.        | -0,19<br>0,03        | 0,001<br>n.s.  |
| R <sub>visc</sub> * [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)] | 0,22<br>0,04     | -0,15<br>n.s.        | 0,03<br>n.s.         | -0,07<br>n.s.        | -0,13<br>n.s.  |
| Δp <sub>Plmax</sub> * [cmH <sub>2</sub> O]     | 0,34<br>0,001    | -0,35<br>0,001       | 0,15<br>n.s.         | -0,08<br>n.s.        | -0,07<br>n.s.  |

\*: n=87 (ausschließlich unsediert gemessene CB Patienten)

Tab. 35: Übersicht der Rang-Korrelationsfaktoren nach Spearman mit ihren Signifikanzen zwischen absoluten Anzahlen der Hauptzellgruppen und Nicht-Zytologischen Parametern ( $r_s$  und p-Wert, Schattierung je nach Signifikanzgrad)

|                                           | <b>Absolute Zellzahl</b> | <b>PMN abs.</b>  | <b>MK abs.</b>   | <b>Lymph. abs.</b> | <b>MZ abs.</b>  | <b>Eos abs.</b>      |
|-------------------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------|----------------------|
| Gesamtscore [Punkte]                      | 0,06<br>n.s.             | 0,34<br><0,0001  | -0,13<br>n.s.    | 0,03<br>n.s.       | -0,11<br>n.s.   | 0,01<br>n.s.         |
| Klinikscore [Punkte]                      | -0,007<br>n.s.           | 0,25<br>0,004    | -0,15<br>n.s.    | -0,07<br>n.s.      | -0,12<br>n.s.   | 0,02<br>n.s.         |
| Hustenscore [Punkte]                      | 0,06<br>n.s.             | 0,28<br>0,001    | -0,03<br>n.s.    | -0,005<br>n.s.     | 0,000<br>n.s.   | 0,13<br>n.s.         |
| Leistungsmangel [Punkte]                  | 0,005<br>n.s.            | 0,10<br>n.s.     | -0,15<br>n.s.    | 0,03<br>n.s.       | -0,17<br>0,05   | -0,17<br>n.s.: 0,059 |
| Dyspnoescore [Punkte]                     | -0,08<br>n.s.            | 0,12<br>n.s.     | -0,16<br>n.s.    | -0,14<br>n.s.      | 0,10<br>n.s.    | 0,07<br>n.s.         |
| Auskultationsscore [Punkte]               | -0,004<br>n.s.           | 0,19<br>0,03     | -0,12<br>n.s.    | -0,05<br>n.s.      | -0,14<br>n.s.   | 0,005<br>n.s.        |
| Endoskopiescore [Punkte]                  | 0,12<br>n.s.             | 0,33<br><0,0001  | -0,04<br>n.s.    | 0,13<br>n.s.       | -0,03<br>n.s.   | 0,02<br>n.s.         |
| Sekretmenge [Punkte]                      | 0,22<br>0,01             | 0,42<br><0,0001  | 0,05<br>n.s.     | 0,22<br>0,01       | -0,05<br>n.s.   | -0,04<br>n.s.        |
| Sekretviskosität [Punkte]                 | 0,06<br>n.s.             | 0,29<br>0,0009   | -0,10<br>n.s.    | 0,06<br>n.s.       | -0,10<br>n.s.   | 0,03<br>n.s.         |
| Mukosaschwellung [Punkte]                 | 0,04<br>n.s.             | 0,10<br>n.s.     | -0,02<br>n.s.    | 0,05<br>n.s.       | 0,08<br>n.s.    | 0,05<br>n.s.         |
| Entzündung Larynx /Pharynx [Punkte]       | 0,28<br>0,001            | 0,06<br>n.s.     | 0,32<br>0,0002   | 0,26<br>0,002      | 0,33<br>0,0001  | 0,21<br>0,01         |
| Alter [Jahre]                             | -0,28<br>0,001           | -0,05<br>n.s.    | -0,37<br><0,0001 | -0,25<br>0,004     | -0,31<br>0,0003 | -0,05<br>n.s.        |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                  | -0,12<br>n.s.            | -0,04<br>n.s.    | -0,19<br>0,03    | -0,11<br>n.s.      | -0,23<br>0,007  | -0,03<br>n.s.        |
| Gewicht [kg]                              | 0,09<br>n.s.             | 0,06<br>n.s.     | 0,09<br>n.s.     | 0,09<br>n.s.       | 0,05<br>n.s.    | -0,03<br>n.s.        |
| Ruheatemfrequenz [/min.]                  | -0,05<br>n.s.            | 0,07<br>n.s.     | -0,09<br>n.s.    | -0,11<br>n.s.      | -0,18<br>0,04   | -0,02<br>n.s.        |
| $p_aO_2$ [mmHg]                           | -0,03<br>n.s.            | -0,36<br><0,0001 | 0,13<br>n.s.     | 0,008<br>n.s.      | 0,18<br>0,05    | 0,00<br>n.s.         |
| $p_{(A-a)}O_2$ [mmHg]                     | -0,01<br>n.s.            | 0,35<br><0,0001  | -0,16<br>n.s.    | -0,03<br>n.s.      | -0,17<br>0,05   | -0,03<br>n.s.        |
| $R_{visc}^*$ [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)]   | 0,04<br>n.s.             | 0,15<br>n.s.     | -0,05<br>n.s.    | 0,05<br>n.s.       | -0,10<br>n.s.   | -0,14<br>n.s.        |
| $\Delta p_{Plmax}^*$ [cmH <sub>2</sub> O] | 0,01<br>n.s.             | 0,23<br>0,03     | -0,15<br>n.s.    | 0,05<br>n.s.       | -0,11<br>n.s.   | -0,11<br>n.s.        |

\*: n=87 (ausschließlich unsediert gemessene CB Patienten)

Bei den Mastzellprozentsätzen ergaben sich negative Zusammenhänge mit der endoskopisch beurteilten Sekretmenge und –viskosität. Zudem korrelierte der prozentuale Mastzellgehalt in der BALF positiv mit der  $p_aO_2$  und entsprechend negativ mit der  $p_{(A-a)}O_2$ . Die eosinophilen Granulozyten zeigten sich allein signifikant mit dem Leistungsmangelscore korreliert. Insgesamt bleibt zu bemerken, dass alle Korrelationskoeffizienten zwischen  $-0,50$  und  $+0,50$  lagen, so dass insgesamt lediglich von schwachen Zusammenhängen gesprochen werden kann.

Werden die Korrelationskoeffizienten zwischen den prozentualen (s. Tab. 34, S. 127) und den absoluten (s. Tab. 35 auf der vorigen Seite) Werten der Hauptzellgruppen mit den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern verglichen, so fällt für die Makrophagen folgendes auf: die meisten der Korrelationen, die zwischen den prozentualen Anteilen der MK und den genannten Parametern bestehen sind für die absoluten Werte der MK weniger häufig in signifikantem Ausmaß und fast ausnahmslos in geringerer Stärke nachweisbar. Die negative Korrelation mit dem Alter der Pferde verstärkte sich allerdings für die absoluten Werte der MK. Auch der Zusammenhang zwischen entzündlichen Veränderungen im Larynx-/Pharynxbereich fiel mit der absoluten Anzahl der Makrophagen stärker aus als mit den relativen Werten der MK. Sowohl Alter als auch der Score zur Beurteilung der entzündlichen Veränderungen im Bereich der oberen Atemwege korrelierten selbst mit der absoluten Gesamtzellzahl in der BALF. Dies verursachte auch bei den absoluten Anzahlen der anderen Hauptzellarten, mit der nennenswerten Ausnahme der neutrophilen Granulozyten, signifikante Zusammenhänge mit diesen beiden Parametern, die mit den prozentualen Anteilen der jeweiligen Zellgruppen nicht vorhanden waren.

Die Korrelationskoeffizienten der in den Tabellen 34 und 35 (S. 127 und 128) aufgeführten Parameter mit den neutrophilen Granulozyten zeigten für relative und absolute Werte dieser Zellgruppe eine sehr ähnliche Verteilung. Allerdings erwiesen sich auch bei den PMN die Korrelationen der absoluten Werte meist als etwas schwächer und weniger signifikant als jene mit den prozentualen Anteilen. Beim Dyspnoescore, der mit  $r_s=0,26$  ( $p=0,002$ ) mit den Prozentwerten der PMN korrelierte, kam es zum Verlust der Signifikanz bei Betrachtung der absoluten Anzahlen der PMN im Verhältnis zu diesem Score. Einzige Ausnahme bildet die stärker mit absoluten Werten als prozentualen Anteilen der PMN korrelierende endoskopisch beurteilte Sekretmenge – dieser Parameter korrelierte aber auch mit der Gesamtzellzahl in der BALF, von der die absoluten Werte der PMN ebenfalls abhängen. Trotz signifikanter Korrelationen der absoluten Gesamtzellzahl mit Alter und Score für entzündliche

Veränderungen erwiesen sich aber die absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten nicht als mit diesen Parametern signifikant korreliert. Dies weist in diesen beiden Fällen einen unterproportionalen Zusammenhang mit den absoluten PMN Werten nach.

Bei Betrachtung der absoluten Mastzellanzahlen kam es dagegen zu zwar schwachen, im Vergleich zu den prozentualen Mastzellwerten zu zusätzlichen, signifikanten Korrelationen. So ergaben sich negative Korrelationen der absoluten MZ mit Erkrankungsdauer, Ruhe-Atemfrequenz und  $p_{(A-a)O_2}$ . Entsprechend korrelierte die  $p_aO_2$  positiv mit der absoluten Mastzellanzahl. Zudem kam es zu einem (schwach) signifikanten Zusammenhang ( $p=0,05$ ) mit dem Leistungsmangelscore, der bei den Mastzellprozentsätzen als knapp nicht signifikant ( $p=0,055$ ) berechnet wurde und in beiden Fällen  $r_s = -0,17$  betrug.

In Tab. 36 werden die Korrelationen der prozentualen Werte der Hauptzellgruppen untereinander dargestellt. Aufgrund der schiefen Werteverteilungen bei den neutrophilen Granulozyten, Mastzellen und eosinophilen Granulozyten wurde der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) angegeben. Da sich die prozentualen Anteile der Makrophagen und Lymphozyten annähernd normalverteilt verhielten erfolgte zwischen diesen beiden Zellgruppen die Ermittlung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $r$ ).

Tab. 36: Korrelationen zwischen den prozentualen Anteilen der Hauptzellgruppen in den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten (Angabe von  $r_s$  bzw.  $r$  und  $p$ ; Erläuterung s. Text)

|                 | <b>PMN %</b>        | <b>MK %</b>            | <b>Lymph. %</b> | <b>MZ %</b>   |
|-----------------|---------------------|------------------------|-----------------|---------------|
| <b>MK %</b>     | -0,43<br><0,0001    |                        |                 |               |
| <b>Lymph. %</b> | -0,24<br>0,005      | $r = -0,61$<br><0,0001 |                 |               |
| <b>MZ %</b>     | -0,17<br>n.s.:0,057 | 0,21<br>0,01           | -0,19<br>0,03   |               |
| <b>Eos %</b>    | 0,02<br>n.s.        | 0,13<br>n.s.           | -0,20<br>0,02   | 0,25<br>0,005 |

Die stärkste Korrelation besteht somit zwischen den Prozentsätzen der Makrophagen und Lymphozyten mit  $r_s = -0,61$ . Dies überrascht insofern, als dass zwar eine Reihe signifikanter Zusammenhänge zwischen den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen

Parametern und den Makrophagen festgestellt wurden, aber nicht mit den Lymphozyten. Die zweitstärkste Korrelation findet sich, ebenfalls negativ, zwischen den Prozentsätzen der neutrophilen Granulozyten und jenen der Makrophagen. Deutlich schwächer korrelieren die prozentualen PMN mit den Lymphozytenwerten, wogegen ein Anstieg der PMN von einem knapp nicht signifikanten Abfall der Mastzellen begleitet wird. Signifikante und positive Korrelationen der prozentualen Mastzellgehalte zeigten sich sowohl mit den Makrophagen als auch mit den eosinophilen Granulozyten. Bei steigenden Lymphozytenprozentsätzen ist dagegen mit signifikanter Wahrscheinlichkeit von niedrigeren Werten der Mastzellen und eosinophilen Granulozyten auszugehen.

#### 3.2.3.4.1 Absolute Zellzahl

Die absoluten Zellzahlen in den BALF Proben der 132 CB Patienten schwankten zwischen 50 und 4538 Zellen/ $\mu$ l. Die Werte erwiesen sich als rechtsverschoben (s. Abb. 22 auf der folgenden Seite) mit einem Medianwert von 929 Zellen/ $\mu$ l BALF und 1. bzw. 3. Quartil von 456 bzw. 1457 Zellen/ $\mu$ l BALF.

Es fanden sich signifikante Korrelationskoeffizienten (s. Tab. 35, S. 128) zur endoskopisch beurteilten Sekretmenge ( $r_s=0,22$ ;  $p=0,01$ ) sowie zum Score, mit dem entzündliche Veränderungen im pharyngealen und laryngealen Bereich beurteilt wurden ( $r_s=0,28$ ;  $p=0,001$ ). Bei der Interpretation des letztgenannten Ergebnisses ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich auch ein negativer Zusammenhang zwischen absoluter Gesamtzellzahl in der BALF und dem Alter der untersuchten CB Patienten nachweisen ließ ( $r_s=-0,28$ ;  $p=0,001$ ). Da das Alter seinerseits stärker negativ mit dem o.g. Score ( $r_s=-0,31$ ;  $p=0,0004$ ) korrelierte, wird der Zusammenhang zwischen Score und Gesamtzellzahl vorwiegend altersbedingt sein.

Die absolute Gesamtzellzahl in den BALF Proben korrelierte zudem negativ mit dem prozentualen Mastzellgehalt ( $r_s=-0,19$ ;  $p=0,03$ ) und dem Anteil an mehrkernigen Makrophagen in der BALF.



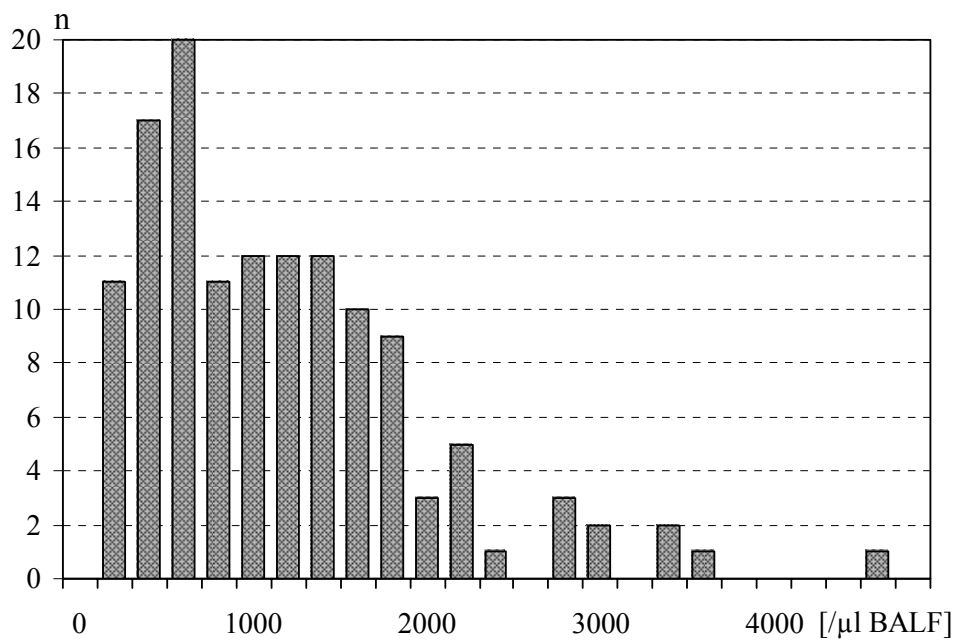


Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der absoluten Gesamtzellzahlen in den BALF Proben der 132 CB Patienten

Durch ihre Berechnung bedingt, ließen sich signifikante, überwiegend starke Korrelationen zwischen der absoluten Gesamtzellzahl und den absoluten Anzahlen der einzelnen Zellgruppen nachweisen. Besonders auffällig erscheint hier der starke Zusammenhang von  $r_s=0,94$  mit den absoluten Lymphozytenwerten. Die Zusammenhänge einschließlich der ausnahmsweise nicht signifikant mit der Gesamtzellzahl korrelierenden Anzahl der eosinophilen Granulozyten sind in der Tab. 37 aufgelistet.

Tab. 37: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen absoluter Gesamtzellzahl und absoluten Anzahlen der differenzierten Zellgruppen in BALF Proben der 132 CB Patienten

| Parameter<br>[µl BALF] | $r_s$ | p       |
|------------------------|-------|---------|
| Abs. PMN               | 0,71  | <0,0001 |
| Abs. MK                | 0,87  | <0,0001 |
| Abs. Lymph.            | 0,94  | <0,0001 |
| Abs. MZ                | 0,55  | <0,0001 |
| Abs. Eos               | 0,05  | n.s.    |

Aufgrund dieser starken Korrelationen zwischen den absoluten Werten der PMN, MK und Lymphozyten mit der absoluten Gesamtzellzahl wird im Folgenden auf Zusammenhänge mit absoluten Zellzahlen nur eingegangen, wenn sie nicht ebenfalls Alter, Sekretmenge oder Score für entzündliche Veränderungen im Larynx- / Pharynxbereich betreffen.

#### 3.2.3.4.2 Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten (PMN) konnten in jedem BALF Differenzialzellbild der 132 CB Patienten nachgewiesen werden, allerdings machten sie bei 11 Patienten (8,3%) lediglich unter 2,0% der differenzierten Zellen aus und bei insgesamt 32 Pferden (24,2% aller CB Patienten) kamen sie lediglich in Anteilen von unter 5,0% vor. Die Neutrophilen zeigten eine Spannweite zwischen 0,60% und 68,6%, wobei die Werte keine Normalverteilung zeigten (s. unten stehende Abb. 23). Der Medianwert sowie 1. und 3. Quartil betrugen 10,3% sowie 5,41% und 15,6%.

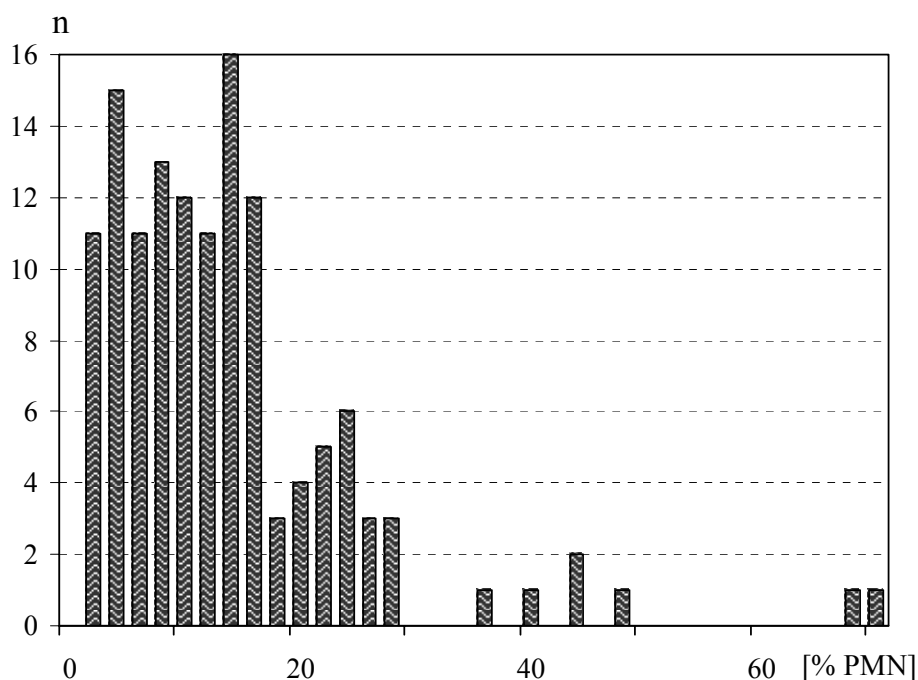


Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) an den BALF Differenzialzellbildern von 132 CB Patienten

Die Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen dem prozentualen Anteil der neutrophilen Granulozyten am Differenzialzellbild der BALF einerseits und den Haupt- und Nebenparametern andererseits ergab die am stärksten korrelierten, signifikanten Werte von  $r_s=0,50$  zur  $p_{(A-a)}O_2$  und  $r_s=-0,49$  zur  $p_aO_2$ . Ein festerer Zusammenhang bestand mit

$r_s=0,69$  lediglich zwischen den relativen und absoluten PMN-Werten. In den Tabellen 34 (S. 127) sowie 35 (S. 128) zu Beginn dieses Kapitels sind die Korrelationskoeffizienten und ihre p-Werte zwischen den relativen sowie absoluten PMN Werten mit den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern im Einzelnen aufgeführt.

Die unten stehende Tab. 38 zeigt die Korrelationskoeffizienten der neutrophilen Granulozyten zu den Sonstigen in der BALF differenzierten Zellgruppen. Die nicht signifikant mit den relativen Anteilen der PMN, aber in signifikanter Höhe mit den absoluten Werten der PMN korrelierenden Werte sind hellgrau unterlegt. Dies zeigte sich bei den Mastzell-Prozentsätzen, wobei hier ein negativer Zusammenhang festzustellen war. Während keine signifikanten Korrelationen zwischen den relativen Anteilen der PMN mit den absoluten Zellzahlen der sonstigen Zellgruppen auftraten, korrelierten die absoluten Werte der PMN mit diesen – außer mit den absoluten Werten der eosinophilen Granulozyten. Da die absoluten Werte der differenzierten Hauptzellgruppen (außer jene der Eos) stark mit der absoluten Gesamtzellzahl der BALF korrelierten, sind die Zusammenhänge zwischen absoluter PMN Anzahl und den absoluten Anzahlen der weiteren Zellgruppen als sekundär zur ebenfalls positiv korrelierenden Gesamtzellzahl anzusehen.

Tab. 38: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen relativen und absoluten Werten der neutrophilen Granulozyten (PMN) einerseits sowie sonstigen zytologischen BALF-Parametern andererseits

| <b>Parameter</b> | <b>Einheit</b> | <b><math>r_s</math> zu rel. PMN</b> | <b>p</b> | <b><math>r_s</math> zu abs. PMN</b> | <b>p</b> |
|------------------|----------------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
| PMN              | %              | -                                   |          | 0,69                                | <0,0001  |
| MK               | %              | -0,43                               | <0,0001  | -0,23                               | 0,008    |
| Lymph.           | %              | -0,24                               | 0,005    | -0,24                               | 0,006    |
| MZ               | %              | -0,17                               | n.s.     | -0,27                               | 0,002    |
| Eos              | %              | 0,02                                | n.s.     | -0,08                               | n.s.     |
| Gesamtzellzahl   | / $\mu$ l BALF | 0,04                                | n.s.     | 0,71                                | <0,0001  |
| Abs. MK          | / $\mu$ l BALF | -0,17                               | n.s.     | 0,47                                | <0,0001  |
| Abs. Lymph.      | / $\mu$ l BALF | -0,06                               | n.s.     | 0,60                                | <0,0001  |
| Abs. MZ          | / $\mu$ l BALF | -0,09                               | n.s.     | 0,30                                | 0,0004   |
| Abs. Eos         | / $\mu$ l BALF | 0,00                                | n.s.     | 0,01                                | n.s.     |

## 3.2.3.4.3 Makrophagen

Makrophagen (MK) wurden in jedem BALF Differenzialzellbild der 132 CB Patienten nachgewiesen. Es ergab sich annähernd eine Normalverteilung der prozentualen Werte, wie aus Abb. 24 zu ersehen ist. Die Prozentsätze der MK variierten zwischen minimal 5,4% und maximal 64,0%, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung betrugen  $30,0 \pm 12,7\%$ . 14 der CB Patienten wiesen prozentuale Anteile an Makrophagen von weniger als 15% in ihrer BALF Zytologie auf – häufig zugunsten der neutrophilen Granulozyten: die 6 Patienten mit den höchsten PMN Prozentsätzen fanden sich in dieser Gruppe. Der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen den Prozentsätzen der neutrophilen Granulozyten und den Makrophagen erwies sich als hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) mit  $r_s = -0,43$ .

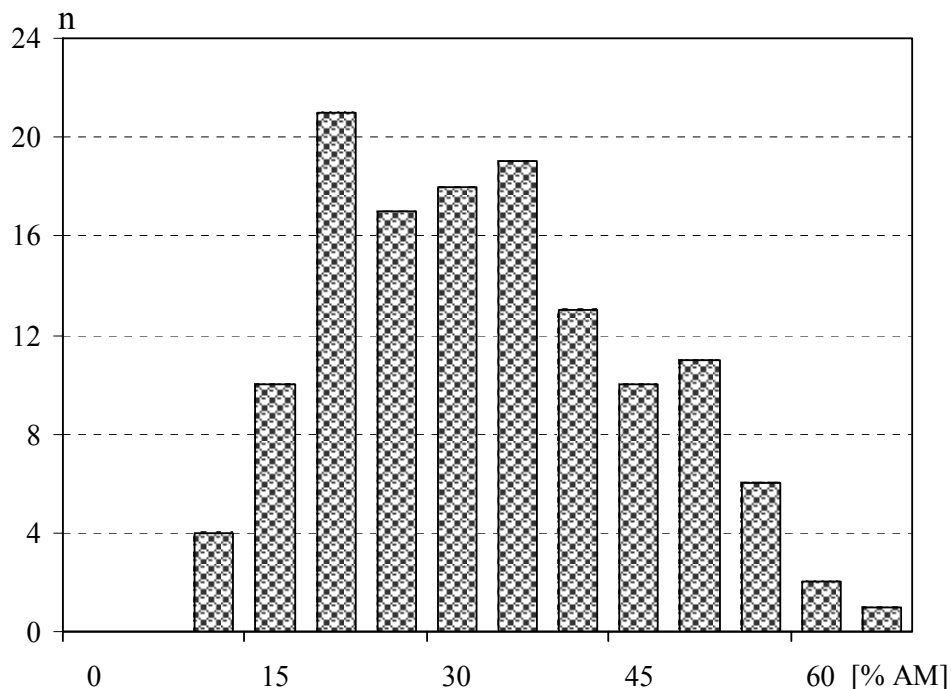


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der Makrophagen (MK) an den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten

Negative Korrelationen ergaben sich weiterhin zwischen den relativen Anteilen der Makrophagen und allen klinischen und endoskopischen Scoreparametern - mit der Ausnahme des positiv und signifikant ( $p = 0,03$ ) korrelierten Scores für entzündliche Veränderungen des laryngealen und pharyngealen Bereiches von  $r_s = 0,19$ . Die (wiederum negativen) Zusammenhänge mit dem Alter sowie dem Leistungsmangelscore und den prozentualen Anteilen der Makrophagen erwiesen sich stärker als jene zwischen den oben genannten Parametern und den neutrophilen Granulozyten. Die Korrelationskoeffizienten der relativen

und absoluten MK einschließlich ihrer Signifikanzwerte sind in den Tabellen 34 und 35 auf den Seiten 127 und 128 im Vergleich zu den anderen Hauptzellgruppen aufgeführt. In der unten stehenden Tab. 39 werden die Korrelationskoeffizienten zwischen den MK und ihren in den folgenden Kapiteln weiter vorgestellten Untergruppen einerseits und den klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Parametern andererseits aufgeführt.

Tab. 39: Übersicht der signifikanten Korrelationskoeffizienten der Makrophagen (MK) und ihrer Untergruppen einerseits und den klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Parametern andererseits. Angaben als  $r_s$  und p

| Parameter                                         | MK %             | Schaumige MK<br>[% der MK] | Mehrkernige MK<br>[% der MK] | Hämosiderophagen<br>[% der MK] |
|---------------------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Gesamtscore [Punkte]                              | -0,32<br>0,0002  | -0,03<br>n.s.              | -0,15<br>n.s.                | 0,12<br>n.s.                   |
| Klinikscore [Punkte]                              | -0,24<br>0,006   | -0,04<br>n.s.              | -0,16<br>n.s.                | 0,09<br>n.s.                   |
| Hustenscore [Punkte]                              | -0,14<br>n.s.    | -0,08<br>n.s.              | -0,20<br>0,02                | 0,03<br>n.s.                   |
| Leistungsmangel Punkte]                           | -0,27<br>0,002   | -0,05<br>n.s.              | -0,18<br>0,04                | 0,01<br>n.s.                   |
| Endoskopiescore [Punkte]                          | -0,31<br>0,0003  | -0,001<br>n.s.             | -0,10<br>n.s.                | 0,10<br>n.s.                   |
| Sekretmenge [Punkte]                              | -0,29<br>0,0007  | 0,12<br>n.s.               | -0,09<br>n.s.                | 0,18<br>0,05                   |
| Sekretviskosität [Punkte]                         | -0,27<br>0,002   | -0,05<br>n.s.              | -0,13<br>n.s.                | 0,13<br>n.s.                   |
| Entzündung Larynx /Pharynx [Punkte]               | 0,17<br>0,03     | 0,07<br>n.s.               | 0,21<br>0,01                 | -0,07<br>n.s.                  |
| Alter [Jahre]                                     | -0,32<br>0,0002  | -0,01<br>n.s.              | -0,08<br>n.s.                | -0,05<br>n.s.                  |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                          | -0,12<br>n.s.    | 0,07<br>n.s.               | -0,21<br>0,02                | 0,05<br>n.s.                   |
| Ruheatemfrequenz [/min.]                          | -0,03<br>n.s.    | 0,17<br>0,05               | -0,04<br>n.s.                | 0,12<br>n.s.                   |
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]             | 0,09<br>n.s.     | 0,09<br>n.s.               | -0,26<br>0,003               | 0,20<br>0,03                   |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]              | 0,32<br>0,0002   | 0,05<br>n.s.               | 0,28<br>0,001                | -0,08<br>n.s.                  |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]          | -0,34<br><0,0001 | -0,10<br>n.s.              | -0,21<br>0,02                | -0,003<br>n.s.                 |
| $\Delta p_{Plmax}$ [cmH <sub>2</sub> O]<br>(n=87) | -0,35<br>0,001   | -0,01<br>n.s.              | -0,02<br>n.s.                | -0,10<br>n.s.                  |

#### 3.2.3.4.3.1      Schaumige Makrophagen

Die sogenannten schaumigen Makrophagen, die durch ein deutlich vakuolisiertes Zytoplasma gekennzeichnet sind, wurden als Prozentsatz der Makrophagen angegeben. Sie konnten in 79 der 132 BALF Differenzialzellbilder von CB Patienten (59,9%) nachgewiesen werden. Die Spannweite bei diesen 79 Proben variierte von 0,49% der MK bis 22,3% der MK, wobei der letzte Wert als Ausreißer zu betrachten ist – der nächstkleinere Wert beträgt 11,9% der MK. Die Prozentsätze der schaumigen MK erwiesen sich als deutlich rechtsschief verteilt, der Medianwert sowie 1./3. Quartil betrugen 0,96% der MK sowie 0,00/2,30% der MK.

Diese Untergruppe der Makrophagen zeigte mit den nicht-zytologischen Parametern lediglich eine schwach signifikante ( $p=0,05$ ), schwache Korrelation (im Gegensatz zu den häufigen signifikanten Korrelationen aller MK – s. Tab. 39 auf der vorigen Seite) mit der Ruhe-Atemfrequenz ( $r_s=0,17$ ). Vergleicht man die Ruhe-Atemfrequenz der Tiere, bei denen keine schaumigen MK nachgewiesen wurden ( $19,9 \pm 6,20/\text{min.}$ ) mit jenen, die in ihrem BALF Differenzialzellbild diese Zellart aufwiesen ( $22,2 \pm 8,60/\text{min.}$ ), so ergab sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei Vergleich dieser beiden Patientengruppen fiel aber ein signifikanter Unterschied im Hustenscore auf: mit  $1,96 \pm 0,90$  Punkten zeigten die Pferde ohne schaumige MK eine signifikant höhere Hustenfrequenz als die Tiere mit Nachweis dieser Zellen mit  $1,61 \pm 0,88$  Punkten.

Mit den BALF Parametern ergab sich ein signifikanter, aber recht schwacher Zusammenhang mit den prozentualen Anteilen der Makrophagen ( $r_s=0,24$ ;  $p=0,006$ ). Negativ, aber knapp nicht signifikant korrelierten auch die Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten mit den schaumigen Makrophagen ( $r_s= -0,17$ ;  $p=0,056$ ). Zudem zeigte sich ein negativer Zusammenhang mit den in der BALF nachgewiesenen Epithelzellen von  $r_s= -0,27$  ( $p=0,002$ ). Von den absoluten Zellzahlen korrelierten lediglich jene der schaumigen Makrophagen mit ihren eigenen prozentualen Werten ( $r_s=0,94$ ;  $p<0,0001$ ).

#### 3.2.3.4.3.2 Mehrkernige Makrophagen

Bei der Erstellung der Differenzialzellbilder wurden mehrkernige Makrophagen gesondert vermerkt und gingen als Prozentsatz der Makrophagen in die Auswertungen ein. Sie wurden in 39 der 132 BALF Differenzialzellbilder (29,6%) bei der Differenzierung von mindestens 400 Zellen nachgewiesen. Die Spannweite bei diesen 39 Proben variierte von 0,29% der MK bis 5,13% der MK. Die prozentualen Werte der mehrkernigen MK erwiesen sich schon aufgrund der hohen Anzahl an Proben, in denen diese Zellen nicht nachgewiesen werden konnten, als deutlich rechtsschief. Der Medianwert sowie 1./3. Quartil betrugen 0,00% der MK sowie 0,00/0,46% der MK – wurden die 39 Proben mit Nachweis von mehrkernigen MK allein in die Berechnung einbezogen, so blieb die rechtsschiefe Verteilung bestehen und es ergaben sich Werte von 0,78% der MK sowie 0,50/1,41% der MK.

Für diese Zellgruppe ließen sich eine Reihe signifikanter Korrelationen zu klinischen und insbesondere blutgasanalytischen Parametern sowie zum Score für entzündliche Veränderungen im pharyngealen und laryngealen Bereich errechnen. Die Korrelationskoeffizienten und ihre p-Werte können der Tab. 39 auf Seite 136 entnommen werden. Da die konkreten Werte der Parameter als anschaulicher empfunden wurden, sind diese einerseits für die 39 Tiere mit Nachweis mehrkerniger MK bei der Routinedifferenzierung und andererseits für die 93 CB Patienten ohne Nachweis dieser Zellgruppe im Differenzialzellbild berechnet worden und in der Tab. 40 auf der folgenden Seite gegenübergestellt.

Die mehrkernigen Makrophagen scheinen mit höherer Hustenfrequenz, längerer Erkrankungsdauer und schlechterer Oxygenierung des arteriellen Blutes aus der BALF zu verschwinden. Hustenscore und Dauer der Erkrankung zeigen auch signifikante Korrelationskoeffizienten mit den mehrkernigen MK, aber keine signifikanten Zusammenhänge mit den insgesamt differenzierten MK. Den einzig positiv - sowohl mit allen, als auch mit den mehrkernigen MK - korrelierenden Parameter stellt der Score, mit dem entzündliche Veränderungen im pharyngealen und laryngealen Bereich beurteilt wurden, dar.

Tab. 40: Parameter mit signifikant unterschiedlichen Werten je nach Vorkommen von mehrkernigen Makrophagen in den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten

| Parameter                                | Keine mehrkernigen MK<br>n=93 | Mehrkernige MK<br>n=39 | p     |
|------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|-------|
| Klinikscore [Punkte]                     | 6,04 ± 2,70                   | 5,03 ± 2,22            | 0,05  |
| Hustenscore [Punkte]                     | 1,87 ± 0,90                   | 1,46 ± 0,85            | 0,02  |
| Entzündungsscore obere Atemwege [Punkte] | 0,36 ± 0,70                   | 0,72 ± 0,89            | 0,04  |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                 | 1,64 ± 1,40                   | 1,02 ± 1,10            | 0,02  |
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]    | 45,3 ± 2,66                   | 43,8 ± 2,96            | 0,006 |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]     | 87,8 ± 11,4                   | 94,4 ± 8,73            | 0,001 |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg] | 16,6 ± 11,0                   | 11,9 ± 8,95            | 0,01  |

Mit den zytologischen BALF Parametern ergaben sich signifikante, aber nur schwache Korrelationen mit den relativen ( $r_s=0,21$ ;  $p=0,02$ ) und absoluten ( $r_s=0,29$ ;  $p=0,0009$ ) Werten der Makrophagen. Ein fast genauso starker, aber negativer Zusammenhang bestand zwischen den mehrkernigen MK und den relativen Anteilen der PMN mit  $r_s= -0,21$  ( $p=0,02$ ). Mittelwert und Standardabweichung der Tiere, bei denen keine mehrkernigen Makrophagen gefunden wurden, betrug  $14,2\% \pm 12,1\%$  PMN, während bei den Pferden mit nachweisbaren mehrkernigen MK  $9,45\% \pm 8,39\%$  PMN differenziert wurden. Da aber PMN und MK an sich negativ korrelierten, dürften die niedrigen PMN Anteile bei den Tieren mit mehr mehrkernigen MK wohl durch die bei diesen ebenfalls erhöhten Prozentsätze aller MK bedingt sein. Zudem korrelierten die absoluten Gesamtzellzahlen ( $r_s= 0,20$ ;  $p=0,02$ ) mit dem Gehalt an mehrkernigen MK, so dass sich auch die absoluten Werte der Lymphozyten und Mastzellen mit den mehrkernigen MK korreliert darstellten.

#### 3.2.3.4.3.3 Hämosiderophagen

Als Hämosiderophagen wurden Makrophagen bezeichnet, in deren Zytoplasma mittels der Preussisch-Blau-Färbung freie Eisenatome nachgewiesen werden konnten. Sie wurden ebenfalls als Prozentsatz von 400 ausgezählten Makrophagen angegeben. Die Spezialfärbung erfolgte bei 124 der 132 BALF Proben der CB Patienten. In 3 Proben (2,42%) wurden keine Hämosiderophagen, also keine Makrophagen mit bläulich angefärbten Zytoplasma, gefunden.



Die Spannweite in den positiven BALF Zytopräparaten variierte von 0,25% der MK bis 53,1% der MK. Die Werte zeigten sich deutlich rechtsschief, wie auch aus Abb. 25 ersichtlich. Der Medianwert (1. und 3. Quartil) betrugen 7,13% der MK (2,76 und 17,8)% der Makrophagen.

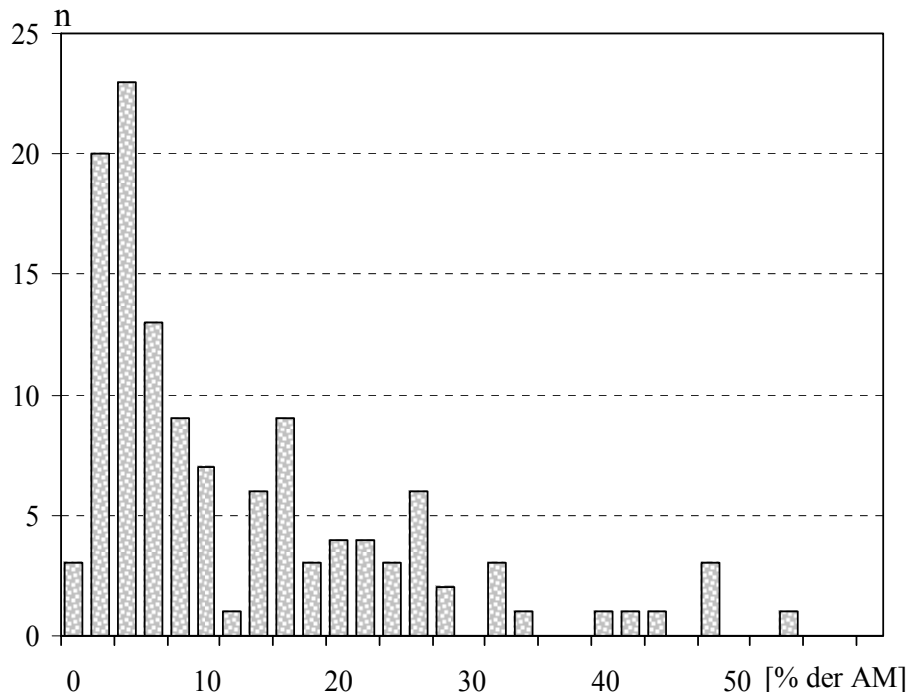


Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der Hämosiderophagen, dargestellt als Prozent der Makrophagen (MK) in den BALF Zytopräparaten von 124 CB Patienten

Von den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern ergab sich eine Korrelation ( $r_s=0,18$ ;  $p=0,05$ ) zwischen den Hämosiderophagen (HS) und der endoskopisch beurteilten Sekretmenge. Dieser recht schwache Zusammenhang erscheint deswegen erwähnenswert, da die Makrophagen insgesamt, wie auch in der Tab. 39 auf Seite 136 aufgeführt, hoch signifikant negativ mit der Sekretmenge korrelierten ( $r_s= -0,27$ ;  $p=0,0007$ ).

Zudem fand sich eine einzige weitere signifikante Korrelation der Hämosiderophagen mit den nicht-zytologischen Parametern, und zwar mit dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck ( $r_s=0,20$ ;  $p=0,03$ ). Dagegen fanden sich keine solchen Zusammenhänge mit der  $p_{(A-a)}O_2$  und  $p_aO_2$ , die mit den MK-Prozentsätzen insgesamt sehr wohl korrelierten.

Bei den zytologischen BALF Parametern zeigte sich dementsprechend kein signifikanter Zusammenhang der Hämosiderophagen mit dem Prozentsatz der Makrophagen. Dagegen

korrelierten die Hämosiderophagen mit der Rückgewinnrate ( $r_s=0,21$ ;  $p=0,04$ ) und es fand sich eine negative Korrelation mit dem Prozentsatz der sogenannten globulären Körperchen ( $r_s=-0,23$ ;  $p=0,009$ ).

In 107 der 124 Proben erfolgte eine zusätzliche Differenzierung der Hämosiderophagen je nach Stärke der Anfärbung ihres Zytoplasmas. Es wurden vier Grade der Anfärbung bestimmt: keine sowie ggr., mgr. und hgr. positiv. Es ergaben sich hochsignifikante und starke ( $r_s>0,80$ ) Korrelationen der ggr. und mgr. angefärbten HS mit dem Hämosiderophagen-Prozentsatz insgesamt. Die hgr. angefärbten HS korrelierten lediglich mit  $r_s=0,58$  ( $p<0,0001$ ) mit dem Prozentsatz aller Hämosiderophagen. Diese hochgradig positiv angefärbten Hämosiderophagen zeigten im Vergleich zu allen HS eine weitere signifikante Korrelation, und zwar zur Erkrankungsdauer mit  $r_s=0,25$  ( $p=0,02$ ). Zudem fiel der Korrelationskoeffizient von  $r_s=0,34$  ( $p=0,001$ ) zwischen dem Gehalt der hgr. angefärbten Hämosiderophagen und dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck auf, da er sich als stärker als jener mit dem HS Prozentsatz insgesamt ( $r_s=0,20$ ;  $p=0,03$ ) erwies.

#### 3.2.3.4.4 Lymphozyten

Die Werte der Lymphozyten machten mit im Mittel  $55,4\% \pm 12,7\%$  bei den meisten der 132 CB Patienten den Hauptteil der differenzierten Zellen in den BALF Proben aus. Es wurden minimal 20,6% und maximal 86,7% Lymphozyten gefunden. Die prozentualen Werte dieser Zellgruppe erwiesen sich als annähernd normalverteilt, wie auch aus Abb. 26 auf der folgenden Seite zu ersehen ist.

Wie in den Tabellen 34 und 35 (S. 127 und S. 128) im Einzelnen aufgeführt, kam es zwischen den prozentualen und absoluten Werten der Lymphozyten einerseits und den klinischen, endoskopischen oder lungenfunktionsanalytischen Parametern andererseits zu keinen erwähnenswerten Korrelationen.

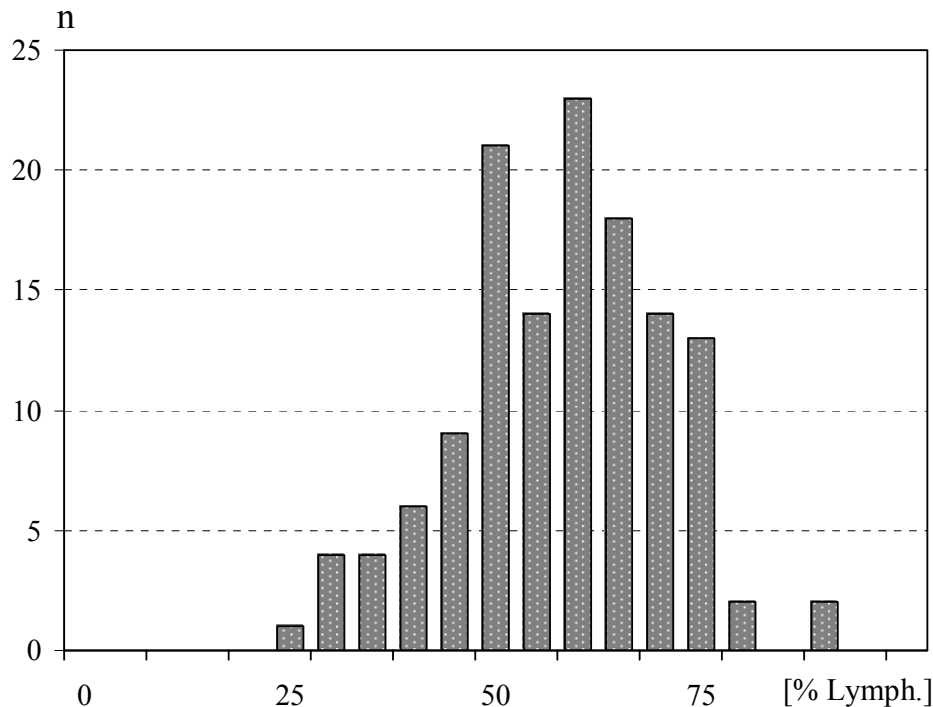


Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der Lymphozyten (Lymph.) an den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten

Zur weiteren Überprüfung dieses Befundes wurden die 132 CB Patienten anhand ihrer Lymphozytenprozentanteile in drei Gruppen aufgeteilt: 24 Pferde zeigten weniger als 45% Lymphozyten in ihren BALF Differenzialzellbildern, 76 Tiere hatten Lymphozytenanteile zwischen 45% und 65% und 32 Pferde wiesen über 65% Lymphozyten in ihrer BALF Zytologie auf. Bei dieser Einteilung ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Gruppe mit den niedrigsten und den mittleren Lymphozytenwerten im Husten- und Dyspnoescore und daraus folgend auch im Klinikscore. Hierbei zeigten die Pferde mit 45 bis 65% Lymphozytenanteil an ihren BALF Differenzialzellbildern den niedrigsten Dyspnoescore mit  $1,32 \pm 1,00$  Punkten. Dies erwies sich als hoch signifikant im Vergleich zu den  $2,21 \pm 0,93$  Punkten, die die Tiere mit den niedrigsten Lymphozytenwerten aufwiesen ( $p=0,0009$ ). Beim Hustenscore traten wiederum die signifikant höheren Werte bei den Pferden mit weniger als 45% Lymphozyten auf, diesmal sogar im Vergleich zu beiden Gruppen mit höheren Lymphozytengehalten. Keine signifikanten Unterschiede in den Scores fanden sich zwischen den Pferden mit den mittleren und hohen Lymphozytenwerten.

Wie in der Tab. 36 auf S. 130 dargestellt, erwiesen sich die prozentualen Werte der Lymphozyten als signifikant und negativ zu allen anderen Hauptzellgruppen korreliert; wobei mit  $r = -0,61$  ( $p < 0,0001$ ) der Zusammenhang mit den prozentualen Anteilen der Makrophagen

am stärksten ausfiel. Lymphozyten und PMN Prozentwerte korrelierten dagegen lediglich mit  $r_s = -0,24$  ( $p=0,005$ ). Bei den gruppenweisen Berechnungen zeigten sich signifikant höhere Werte der Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, wie aufgrund der Korrelationskoeffizienten zu erwarten, insbesondere beim Vergleich der Werte der Pferde mit den niedrigsten versus der Gruppe mit den höchsten Lymphozytenanteilen. Während die PMN Prozentsätze hierbei um den Faktor 2,5 anstiegen und in der Gruppe mit Lymphozytenprozentsätzen von unter 45% einen Wert von  $22,8 \pm 18,5\%$  erreicht, zeigten die relativen Werte der MK lediglich eine Steigerung um den Faktor 2,2 auf  $39,0 \pm 17,0\%$ .

Die Prozentsätze aller anderen Hauptzellgruppen korrelierten signifikant und zumindest mit einem  $r_s$  von 0,55 (im Falle der Makrophagen) mit ihren absoluten Anzahlen – für die relativen und absoluten Werten der Lymphozyten fand sich dagegen kein solch signifikanter Zusammenhang ( $r_s=0,16$ ;  $p=0,06$ ). Daher wurden gruppenweise Berechnungen auch für die absoluten Werte der Lymphozyten durchgeführt. Hierfür erfolgte die Einteilung der 132 CB Patienten in eine Gruppe, die weniger als 250 Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  BALF ( $n=29$ ) aufwiesen, eine zweite Gruppe mit Lymphozytenwerten zwischen 250 und 800/ $\mu\text{l}$  BALF ( $n=72$ ) und eine dritte Gruppe mit Werten von über 800 Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  BALF. Zwischen diesen Gruppen ergab sich lediglich ein signifikanter Unterschied: die Pferde mit den geringsten absoluten Lymphozytenanzahlen erwiesen sich mit  $13,8 \pm 4,25$  Jahren als signifikant älter im Vergleich zu den Tieren mit mittleren Lymphozytenwerten ( $11,4 \pm 4,45$  Jahre,  $p=0,02$ ) und auch als die Pferde mit hohen Lymphozytenanzahlen in ihrer BALF, die im Mittel  $10,9 \pm 3,89$  Jahre zählten ( $p=0,008$ ). Da die absolute Gesamtzellzahl allerdings sowohl mit den absoluten Anzahlen der Lymphozyten ( $r_s=0,94$ ;  $p<0,00001$ ) korreliert als auch negativ mit dem Alter ( $r_s = -0,28$ ;  $p=0,001$ ), ist dieser Befund als Folge der sinkenden Gesamtzellzahl mit dem Alter zu interpretieren.

#### 3.2.3.4.5 Mastzellen

In 6 der 132 BALF Proben (4,6%) wurden bei der Differenzierung von mindestens 400 Zellen keine Mastzellen identifiziert. In 21 Proben (15,9% der 132 BALFs) wurden maximal 0,50% dieser Zellen gefunden und in 25 weiteren zwischen 0,50 bis 1,00%. Die Häufigkeitsverteilung der prozentualen Mastzellanteile ist in der Abb. 27 auf der nächsten Seite veranschaulicht.

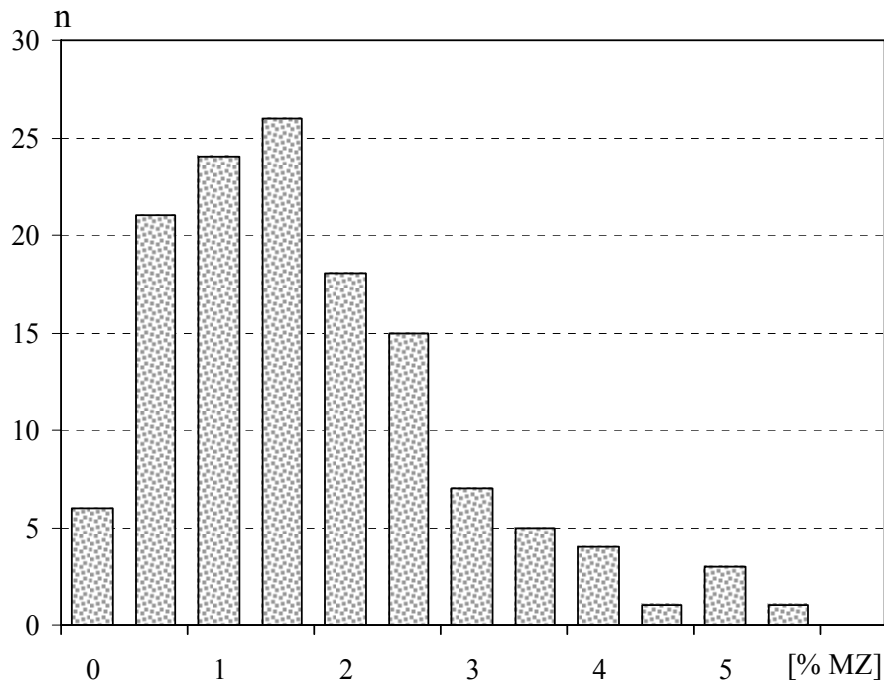


Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der Mastzellen (MZ) an den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten

Die Spanne der Mastzellprozentsätze in den 126 für diese Zellgruppe positiven Proben reichte von 0,17% bis 5,18%. Der Medianwert aller 132 CB Patienten sowie das 1./3. Quartil betrugen 1,22% sowie 0,66/2,10%.

Signifikante, negative Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ergaben sich zwischen dem Prozentsatz der Mastzellen und der endoskopisch beurteilten Sekretmenge ( $r_s = -0,26$ ,  $p = 0,003$ ) und –viskosität ( $r_s = -0,17$ ,  $p = 0,05$ ) sowie der  $p_{(A-a)}O_2$  mit  $r_s = -0,19$  ( $p = 0,03$ ) und der  $p_aO_2$  ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,02$ ). Auffallend waren im Zusammenhang mit den Mastzellanteilen vor allem die ganz überwiegend negativen Korrelationen – dies fand sich auch bei den klinischen und endoskopischen Scores, mit denen sich keine signifikanten Zusammenhänge errechneten. Mit steigendem Mastzellprozentsatz in der BALF ergaben sich folglich in den meisten klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern weniger pathologische Werte. Die Werte sind im Einzelnen in den Tabellen 34 und 35 auf den Seiten 127 und 128 aufgeführt. Festzuhalten bleibt auch, dass sich keine signifikanten Korrelationen zwischen prozentualen Anteilen der Mastzellen am BALF Differenzialzellbild und Alter der CB Patienten oder ihrer Erkrankungsdauer ergaben. Zwischen absoluten Mastzellanzahlen und diesen beiden Parametern bestanden hingegen signifikante (negative) Korrelationskoeffizienten. Für das Alter ist anzumerken, dass es ebenfalls negativ mit der

absoluten Gesamtzellzahl korreliert ( $r_s = -0,28$ ;  $p=0,001$ ). Der Zusammenhang zwischen absoluter Gesamtzellzahl und Anzahl der Mastzellen beträgt aber lediglich  $r_s = -0,19$  ( $p=0,03$ ), so dass hier angenommen werden kann, dass der im Alter sinkende Anteil an Mastzellen nicht allein durch die ebenfalls mit dem Alter sinkenden Gesamtzellzahlen bedingt ist. Diese absoluten Werte der Mastzellen zeigten zudem eine schwach signifikante (negative) Korrelation mit dem Score für den vorberichtlichen Leistungsmangel – der ebenfalls negativ, aber knapp nicht signifikant mit den Mastzellprozentsätzen korreliert war. Ähnliches, nur mit noch schwächeren Korrelationen zeigte sich für die Ruhe-Atemfrequenz: signifikant ( $p=0,04$ ) negativ ( $r_s = -0,18$ ) korrelierende absolute Werte der Mastzellen, aber fehlende Signifikanz mit ihren Prozentsätzen.

Obgleich die prozentualen Anteile der Mastzellen im Vergleich zu jenen der bislang besprochenen Zellgruppen einen deutlich geringeren Anteil haben, wurden signifikante positive Zusammenhänge zwischen dem Mastzellprozentsatz und den prozentualen Anteilen der Makrophagen ( $r_s = 0,21$ ;  $p=0,01$ ) und eosinophilen Granulozyten ( $r_s = 0,25$ ;  $p=0,005$ ) sowie eine negative Korrelation mit den Lymphozyten ( $r_s = -0,19$ ;  $p=0,03$ ) gefunden (s. Tab. 36, S. 130). Die Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten waren knapp nicht signifikant ( $p=0,057$ ) negativ mit dem Mastzellgehalt assoziiert ( $r_s = -0,17$ ). Auch die absolute Gesamtzellzahl korrelierte negativ mit dem prozentualen Mastzellgehalt ( $r_s = -0,19$ ;  $p=0,03$ ).

Die Zytopräparate von 85 BALF Proben wurden zusätzlich mittels Toluidin-Blau, einer Spezialfärbung für Mastzellen, behandelt. Von jeweils 500 Zellen wurde der Prozentsatz der sich positiv anfärbenden Mastzellen bestimmt. Da die Toluidin-blau-positiven Zellen hochsignifikant ( $p<0,0001$ ) und deutlich ( $r_s=0,64$ ) mit den auf den nach Pappenheim gefärbten Routinepräparaten identifizierten Mastzellen korrelierten, wurde auf gesonderte Auswertungen in Bezug auf die Toluidin-blau-positiven Zellen verzichtet.

#### 3.2.3.4.6 Eosinophile Granulozyten bei den CB Patienten

In der BALF besonders auffällig und leicht differenzierbar stellen sich beim Pferd die mit charakteristischen und tierartspezifisch besonders großen Granula ausgestatteten eosinophilen Granulozyten dar. Ein einzelner Patient erreichte in dieser Zellgruppe einen Ausnahmewert von 12,3% in seiner BALF Zytologie. Im Nachhinein war in diesem Fall eine Infektion mit *Dictyocaulus arnfieldi* wahrscheinlich.

In 77 der 132 BALF-Proben (58,3%) von CB-Patienten wurden keine eosinophilen Granulozyten bei der Routinedifferenzierung von mindestens 400 Zellen gefunden. In 40 weiteren Proben, also bei 30,5% der CB Patienten, konnten sie lediglich in Prozentsätzen von weniger als 0,50% differenziert werden und in 15 Proben (11,4%) machten die eosinophilen Granulozyten über 0,50% der differenzierten BALF Zellen aus. In der Abb. 28 wird die rechtsschiefe Häufigkeitsverteilung dieser Zellgruppe noch detaillierter dargestellt. Der Median (1./3. Quartil) betrug 0,00% (0,00/0,23)%. Berechnet man diese Werte ausschließlich für die Pferde, bei denen eosinophile Granulozyten im BALF Differenzialzellbild nachweisbar waren und schließt dabei das Pferd mit der hochgradigen BALF Eosinophilie von 12,3% als Ausreißer aus, so ergibt sich als Medianwert 0,25% mit 1. Quartil von 0,22% und 3. Quartil von 0,53% (n=54).

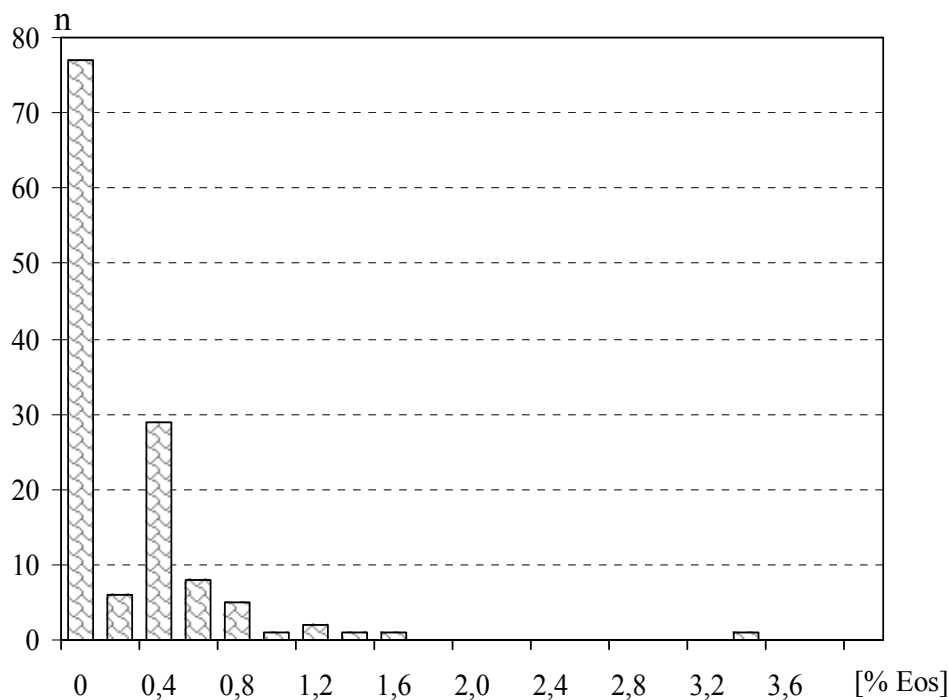


Abb. 28: Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der eosinophilen Granulozyten (Eos) an den BALF Differenzialzellbildern von 131 CB Patienten (1 Pferd mit 12,3% Eos ist nicht dargestellt)

Der einzig signifikante Rang-Korrelationskoeffizient zwischen den prozentualen Anteilen der eosinophilen Granulozyten und den nicht mit der BALF Zytologie assoziierten Parametern fand sich beim Leistungsmangelscore mit  $r_s = -0,20$  ( $p=0,02$ ). Dieser Zusammenhang erwies sich bei mit den absoluten Anzahlen der eosinophilen Granulozyten als knapp nicht signifikant (s. auch Tab. 34 und 35, S. 127 und 128). Bei den absoluten Werten kam es zu

einer signifikanten, positiven mit  $r_s=0,21$  ( $p=0,01$ ) allerdings schwachen Korrelation mit dem Score für entzündliche Veränderungen im pharyngealen und laryngealen Bereich. Zwar korrelierte auch die absolute Gesamtzellzahl signifikant mit diesem Parameter, da sich aber der Zusammenhang zwischen der Gesamtzellzahl und den absoluten Werten der eosinophilen Granulozyten ausnahmsweise als nicht signifikant erwies und lediglich  $r_s=0,05$  betrug, ist rechnerisch von einem Zusammenhang zwischen den eosinophilen Granulozyten und dem Score für entzündliche Veränderungen in den oberen Atemwegen nachgewiesen.

Zwischen den prozentualen Werten der eosinophilen Granulozyten und jenen der neutrophilen Granulozyten sowie Makrophagen bestanden keine signifikanten Zusammenhänge. Der Lymphozytenprozentsatz korrelierte dagegen negativ mit jenem der Eos und die prozentualen Mastzellwerte zeigten einen signifikanten, positiven Zusammenhang zum Gehalt der eosinophilen Granulozyten in der BALF (s. Tab. 36, S. 130).

#### 3.2.3.4.7 Sonstige BALF Parameter

Zusätzlich zu den in den vorigen Kapiteln angegebenen Daten, die die relativen und absoluten Werte der Hauptzellgruppen betreffen, wurden unter den BALF Parametern die Rückgewinnrate des für die bronchoalveoläre Lavage instillierten Flüssigkeitsvolumens und einige weitere Angaben zu in den Differenzialzellbildern erkennbaren Gebilden verstanden. Die Auswertungen zu diesen Messgrößen finden sich in den nächsten beiden Unterkapiteln.

##### 3.2.3.4.7.1 Rückgewinnrate

Die Rückgewinnrate variierte zwischen 7,60% und 75,0% der instillierten Flüssigkeit. Die Werte zeigten sich annähernd normalverteilt: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung betrugen  $33,5\% \pm 16,7\%$ . Es ergaben sich signifikant negative Korrelationen zum Leistungsmangelscore und dem Alter der CB Patienten. Von den zytologischen BALF Parametern korrelierten die nicht-differenzierbaren Zellen (s. nächstes Kapitel) und der Prozentsatz der sich in der Eisen-blau Färbung positiv zeigenden Makrophagen, die sogenannten Hämosiderophagen. Hervorgehoben sei, dass sich keine signifikanten Korrelationen mit der absoluten Gesamtzellzahl oder den sonstigen relativen oder absoluten Zellwerten ergaben.



In der Tab. 41 sind die zur Rückgewinnrate signifikanten Korrelationskoeffizienten mit ihren p-Werten aufgeführt. Da sich die Alterswerte ebenfalls annähernd normalverteilt verhielten, erfolgte hier die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r).

Tab. 41: Signifikant mit der Rückgewinnrate korrelierende Parameter. Angaben als Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) außer beim Alter, dort Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)

| <b>Parameter</b>              | <b><math>r_s</math></b> | <b>p</b> |
|-------------------------------|-------------------------|----------|
| Leistungsmangelscore          | -0,21                   | 0,04     |
| Alter                         | $r = -0,31$             | 0,001    |
| Nicht differenzierbare Zellen | -0,30                   | 0,002    |
| Hämosiderophagen              | 0,21                    | 0,04     |

#### 3.2.3.4.7.2      Angaben zu sonstigen zellulären Gebilden in der BALF

Insgesamt wurden pro BALF Differenzialzellbild im Mittel  $501 \pm 60$  Korpuskel differenziert. Dies umschließt auch Epithelzellen und als Zellen identifizierbare Gebilde, deren Morphologie aber keine eindeutige Zuordnung zu einer Zellgruppe zuließ. Diese sogenannten nicht differenzierbaren Zellen (ND) kamen in 103 der 132 Zytopräparate (78,0%) vor. Bei einer deutlich rechtsschiefen Verteilung betrug ihr Medianwert 0,63% sowie 1. und 3. Quartil 0,20% und 1,29%, wobei es sich hier um Prozentwerte aller differenzierten Korpuskel handelt. Als nicht differenzierbare Zellen angesprochen wurden meist Gebilde, deren Zellkern noch erkennbar, aber aufgequollen wirkte und deren Zellgrenzen nicht auszumachen waren. Die Anzahl der nicht differenzierbaren Zellen korrelierte negativ mit der Rückgewinnrate ( $r_s = -0,30$ ;  $p = 0,002$ ) und positiv mit dem Anteil an Epithelzellen ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,02$ ) in der BALF.

Epithelzellen wurden in 118 (89,4%) der 132 Differenzialzellbilder nachgewiesen, in 109 (82,6%) der Proben mit Werten von unter 3,0% aller Korpuskel. Fast ausnahmslos handelte es sich um Flimmerepithel- oder kubische Epithelzellen, selten wurden vereinzelt Becherzellen beobachtet. Auch die Werte der Epithelzellen erwiesen sich als deutlich rechtsschief verteilt, ihr Median (1./3. Quartil) betrug 1,08% (0,39/2,18%). Mit  $r_s = -0,23$  ( $p = 0,009$ ) bestand ein Zusammenhang zwischen Epithelzellen und der Anzahl der differenzierten Zellen, die einer Hauptzellgruppe zugeordnet werden konnten. Eine weitere negative Korrelation wurde zum

prozentualen Gehalt an Makrophagen festgestellt ( $r_s = -0,19$ ;  $p = 0,03$ ). Die  $p_{(A-a)}O_2$  korrelierte dagegen schwach signifikant positiv mit dem Epithelzellgehalt ( $r_s = 0,18$ ;  $p = 0,05$ ).

Die Anzahl der insgesamt differenzierten Gebilde, also einschließlich nicht zuzuordnender Zellen und Epithelzellen, korrelierte naturgemäß stark ( $r_s = 0,94$ ;  $p < 0,0001$ ) mit der Anzahl der Zellen, die einer der Hauptzellgruppen zugeordnet werden konnten. Im Mittel handelte es sich dabei um  $486 \pm 61$  Zellen. Da grundsätzlich alle Gebilde, die im mikroskopischen Gesichtsfeld erschienen, differenziert wurden und bei hoher Zelldichte auf dem Zytopräparat zumindest 6 verschiedene Gesichtsfelder in die Auswertung eingingen, ergaben sich signifikante, positive Korrelationen der Anzahl der differenzierten Zellen mit der absoluten Gesamtzellzahl in der BALF ( $r_s = 0,28$ ;  $p = 0,001$ ). Sowohl die Anzahl der insgesamt differenzierten Gebilde als auch die Anzahl der differenzierten Zellen korrelierten mit  $p_{(A-a)}O_2$  bzw.  $p_aO_2$  der CB Patienten (z.B.  $p_{(A-a)}O_2$  mit Zellen der Hauptgruppen  $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,006$ ). Eine Erklärung für dieses Phänomen bildet die subjektiv oft bessere Differenzierbarkeit und als schöner empfundene Morphologie der BALF-Zellen, wenn diese von gesunden bzw. ggr. erkrankten Pferden stammte. Dies führte zur Beurteilung von mehr Zellen als auf Präparaten, deren Beurteilung sich eher als mühsam erwies.

Die sogenannten globulären Körperchen (s. Tafel 7, Anhang S. 38) kamen in 48 der 132 BALF Differenzialzellbilder vor (36,0%), allerdings lediglich mit Werten von 0,15% bis 1,75% an allen differenzierten Korpuskeln. Sie zeigten mit  $r_s = 0,24$  ( $p = 0,006$ ) bzw.  $r_s = 0,26$  ( $p = 0,002$ ) positive Korrelationen zu den relativen Anteilen der Mastzellen bzw. eosinophilen Granulozyten.

### 3.2.3.5 Einteilung der 132 CB Patienten anhand ihrer BALF Differenzialzellbilder

Um überprüfen zu können, ob die Art der in der BALF enthaltenen Entzündungszellen einen Einfluss auf die Ergebnisse der nicht zytologischen Untersuchungen besitzen, wurden die 132 CB Patienten einer der folgenden drei Gruppen zugeordnet:

- a.) Eo-Gruppe (n=10): alle Patienten mit  $\geq 0,70\%$  eosinophilen Granulozyten in ihrem BALF Differenzialzellbild.
- b.) MZ-Gruppe (n=33): Pferde mit einem Anteil von  $\geq 2,00\%$  an Mastzellen in ihrer BALF, die nicht zusätzlich über  $0,70\%$  an eosinophilen Granulozyten aufweisen (und damit Gruppe a. zugehörig sind) sowie
- c.) PMN-Gruppe (n=89): alle Pferde, die nicht die Kriterien zur Einteilung in eine der beiden anderen Gruppen der CB Patienten erfüllen.

Durch diese Einteilung bedingt, ergaben sich naturgemäß signifikante Unterschiede zwischen den Anteilen der differenzierten Zellgruppen am BALF Differenzialzellbild. Allerdings unterschieden sich signifikant lediglich die relativen ( $p=0,03$ ) und absoluten ( $p=0,004$ ) Werte der neutrophilen Granulozyten (PMN) im Vergleich zur MZ-Gruppe, die niedrigere PMN Werte aufwies. Der Median der neutrophilen Granulozyten in der Eo-Gruppe erwies sich als praktisch identisch mit jenem der PMN-Gruppe. Aufgrund der hohen Variabilität der Werte der neutrophilen Granulozyten in der Eo-Gruppe zeigte diese aber keinen signifikant erhöhten PMN-Gehalt im Vergleich zur MZ-Gruppe. Die Daten können im Einzelnen der Tab. 42 auf der nächsten Seite entnommen werden.

Die MZ-Gruppe wies einteilungsbedingt hochsignifikant höhere Prozentsätze an Mastzellen sowohl gegenüber der PMN- als auch gegenüber der Eo-Gruppe auf. Auch die Mastzellanteile der Eo-Gruppe erwiesen sich als signifikant ( $p=0,05$ ) erhöht gegenüber der PMN-Gruppe. Allerdings verschwanden bei Betrachtung der absoluten Mastzellanzahlen die signifikanten Unterschiede sowohl zwischen der MZ- und Eo-Gruppe als auch zwischen der PMN- und Eo-Gruppe; bei den absoluten Mastzellanzahlen waren also lediglich noch signifikant höhere Werte in der MZ- als in der PMN-Gruppe nachweisbar. Erwähnt sei noch, dass bei dieser Gruppeneinteilung der relative Anteil an globulären Körperchen in der MZ-Gruppe signifikant ( $p=0,02$ ) über ihrem Anteil in der Eo-Gruppe lag.

Tab. 42: Zytologische BALF-Ergebnisse nach Aufteilung der 132 CB Patienten anhand ihrer Gehalte an neutrophilen Granulozyten (PMN), Mastzellen (MZ  $\geq 2,0\%$ ) und eosinophilen Granulozyten (Eo  $\geq 0,70\%$ ) am Differenzialzellbild

|                              | <b>PMN-Gruppe<br/>n=89 (a)</b>     | <b>MZ-Gruppe<br/>n=33 (b)</b>      | <b>Eo-Gruppe<br/>n=10 (c)</b>      |
|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| PMN [%]                      | 11,9 <sup>b</sup><br>(5,9/16,3)    | 7,85 <sup>a</sup><br>(2,19/14,7)   | 11,8<br>(7,31/13,1)                |
| PMN [/µl BALF]               | 87,2 <sup>b</sup><br>(43,6/219,6)  | 46,8 <sup>a</sup><br>(13,9/138,0)  | 110,1<br>(39,3/134,9)              |
| MK [%]                       | 26,5 <sup>b</sup><br>(18,1/36,5)   | 34,8 <sup>a</sup><br>(22,4/42,1)   | 37,3<br>(23,4/48,8)                |
| MK [/µl BALF]                | 213<br>(94,6/503)                  | 217<br>(118/507)                   | 276<br>(204/420)                   |
| Lymph. [%]                   | 58,8 <sup>c</sup><br>(48,6/67,4)   | 54,1<br>(48,6/59,8)                | 46,2 <sup>a</sup><br>(37,4/56,8)   |
| Lymph. [/µl BALF]            | 535<br>(277/843)                   | 419<br>(234/670)                   | 385<br>(287/560)                   |
| MZ [%]                       | 0,92 <sup>b</sup><br>(0,43/1,39)   | 2,92 <sup>a,c</sup><br>(2,28/3,59) | 1,30 <sup>a</sup><br>(0,94/2,24)   |
| MZ [/µl BALF]                | 7,38 <sup>b</sup><br>(2,34/13,9)   | 19,8 <sup>a</sup><br>(13,7/35,1)   | 14,5<br>(7,48/19,5)                |
| Eos [%]                      | 0,00 <sup>b,c</sup><br>(0,00/0,21) | 0,19 <sup>a</sup><br>(0,00/0,30)   | 1,13 <sup>a,b</sup><br>(0,87/1,45) |
| Eos [/µl BALF]               | 0,00 <sup>b,c</sup><br>(0,00/0,73) | 0,52 <sup>a</sup><br>(0,00/0,735)  | 0,52 <sup>a,b</sup><br>(0,00/2,44) |
| Gesamtzellzahl<br>[/µl BALF] | 800<br>(438/1320)                  | 891<br>(469/1471)                  | 1100<br>(450/1560)                 |

Die Eo-Gruppe wies sowohl in ihren relativen als auch absoluten Werten der eosinophilen Granulozyten signifikante höhere Werte als die beiden Vergleichsgruppen auf.

Ansonsten ergab sich bei Betrachtung der BALF-Zytologie ein signifikant ( $p=0,02$ ) niedrigerer prozentualer Gehalt an Makrophagen in der PMN-Gruppe im Vergleich zur MZ-Gruppe und ein signifikant niedrigerer prozentualer Gehalt an Lymphozyten in der Eo-Gruppe im Vergleich zur PMN-Gruppe.

Um die anhand ihrer BALF Zytologie eingeteilten 3 Gruppen näher zu charakterisieren, erfolgte die Berechnung der Rang-Korrelationskoeffizienten zwischen den Prozentsätzen der namensgebenden Zellgruppe einerseits und den nicht-zytologischen Parametern andererseits. Die Korrelationskoeffizienten sind in der Tab. 43 auf der folgenden Seite mitsamt ihren Signifikanzen aufgeführt.

Tab. 43: Vergleich der Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) der CB Patientengruppe zwischen den prozentualen Anteilen der jeweils namensgebenden Zellgruppe und den Nicht-Zytologischen Parametern

|                                         | <b>PMN-Gruppe<br/>n=89 (b)</b> |             | <b>MZ-Gruppe<br/>n=33 (c)</b> |             | <b>Eo-Gruppe<br/>n=10 (d)</b> |            |
|-----------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|------------|
|                                         | $r_s$<br>PMN%                  | p           | $r_s$<br>MZ%                  | p           | $r_s$<br>Eos%                 | p          |
| Gesamtscore [Punkte]                    | 0,41                           | <0,0001     | -0,36                         | 0,04        | 0,59                          | n.s.       |
| Kliniksore [Punkte]                     | 0,37                           | <0,0001     | -0,36                         | 0,04        | 0,47                          | n.s.       |
| Hustenscore                             | 0,43                           | <0,0001     | -0,61                         | 0,0002      | 0,42                          | n.s.       |
| Leistungsmangelscore                    | 0,08                           | n.s.        | -0,03                         | n.s.        | 0,78                          | 0,008      |
| Dyspnoescore                            | 0,23                           | 0,03        | 0,03                          | n.s.        | 0,07                          | n.s.       |
| Auskultationsscore                      | 0,27                           | 0,01        | -0,20                         | n.s.        | 0,28                          | n.s.       |
| Endoskopiescore [Punkte]                | 0,33                           | 0,002       | -0,20                         | n.s.        | 0,61                          | n.s.       |
| Sekretmenge                             | 0,27                           | 0,01        | -0,21                         | n.s.        | 0,38                          | n.s.       |
| Sekretviskosität                        | 0,41                           | <0,0001     | -0,14                         | n.s.        | 0,50                          | n.s.       |
| Mukosaschwellung                        | 0,09                           | n.s.        | -0,19                         | n.s.        | 0,72                          | 0,02       |
| Entzündungsscore                        | -0,15                          | n.s.        | -0,05                         | n.s.        | -0,53                         | n.s.       |
| Alter [Jahre]                           | 0,14                           | n.s.        | 0,02                          | n.s.        | 0,15                          | n.s.       |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                | 0,05                           | n.s.        | -0,01                         | n.s.        | -0,13                         | n.s.       |
| Körpergewicht [kg]                      | 0,00                           | n.s.        | -0,20                         | n.s.        | 0,39                          | n.s.       |
| Ruheatemfrequenz [/min.]                | 0,10                           | n.s.        | -0,18                         | n.s.        | 0,09                          | n.s.       |
| $p_aO_2$ [mmHg]                         | -0,38                          | 0,0003      | 0,29                          | n.s.        | 0,08                          | n.s.       |
| $P_{(A-a)}O_2$ [mmHg]                   | 0,39                           | 0,0002      | -0,27                         | n.s.        | -0,27                         | n.s.       |
| $R_{visc}$ [cmH <sub>2</sub> O/l/sec]   | 0,24                           | n.s. (n=55) | -0,12                         | n.s. (n=24) | 0,52                          | n.s. (n=8) |
| $\Delta p_{Plmax}$ [cmH <sub>2</sub> O] | 0,32                           | 0,02 (n=55) | -0,16                         | n.s. (n=24) | 0,19                          | n.s. (n=8) |

Nach dieser Unterteilung zeigten sich in der PMN-Gruppe am häufigsten signifikante Korrelationskoeffizienten. Insbesondere die Score für Hustenfrequenz und Sekretviskosität, aber auch die Werte der Oxygenierung des arteriellen Blutes korrelierten deutlich mit den Prozentsätzen der neutrophilen Granulozyten.

Innerhalb der MZ-Gruppe fanden sich ebenfalls signifikante Korrelationen des Mastzellgehaltes in der BALF mit Husten-, Kliniks- und Gesamtscore. Auch die meisten nicht signifikant korrelierenden Parameter zeigten negative Korrelationen – mit

pathologischeren Werten der geprüften Parameter sank folglich der prozentuale Anteil der Mastzellen am BALF Differenzialzellbild. Hervorzuheben ist zudem, dass innerhalb der MZ-Gruppe weder die Dauer der Erkrankung noch das Alter der CB Patienten signifikante Zusammenhänge mit dem Mastzell-Prozentsatz zeigten.

Die Patienten der Eo-Gruppe überraschten durch besonders starke, positive Korrelationen mit dem Leistungsmangelscore und dem Score zur Beurteilung der Schleimhautschwellung in der Trachea und an ihrer Bifurkation. Dies blieben die einzigen signifikanten Zusammenhänge zwischen den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern mit dem Gehalt der eosinophilen Granulozyten innerhalb der Eo-Gruppe.

Zur Verdeutlichung wurden die klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen konkreten Werte der in die 3 Gruppen eingeteilten CB Patienten jeweils berechnet und auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft. Die Ergebnisse sind in der Tab. 44 auf der folgenden Seite zusammengefasst.

Signifikant höhere Punktzahlen zeigte die Eo-Gruppe im Vergleich mit der MZ-Gruppe im Klinikscore ( $p=0,04$ ): der Wert von  $7,30 \pm 2,45$  Punkten übertraf jene der MZ-Gruppe mit  $5,30 \pm 2,34$  Punkten und der PMN-Gruppe ( $5,73 \pm 2,67$ ), zur statistischen Signifikanz reichte aber lediglich der Unterschied zwischen der Eo- und der MZ-Gruppe. Von den Unterparametern des Klinikscores fiel besonders die deutliche Erhöhung des Hustenscores in der Eo-Gruppe auf, wiederum sowohl im Vergleich zur MZ-Gruppe ( $p=0,002$ ), als auch zur PMN-Gruppe ( $p=0,001$ ). Aber auch im Dyspnoegrad und Auskultationsscore wiesen die Patienten der Eo-Gruppe die höchsten Werte auf – wenngleich nicht signifikant erhöht im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen.

Die Endoskopiescores der MZ-Gruppe lagen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen zwar niedriger, der Wertunterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz. Die MZ-Gruppe erwies sich ansonsten noch als signifikant jünger und als mit den physiologischeren Werten der arteriellen Oxygenierung ausgestattet, als die Patienten in der PMN-Gruppe.

Tab. 44: Vergleich der Werte klinischer, endoskopischer und lungenfunktionsanalytischer Parameter nach Einteilung der 132 CB Patienten anhand ihrer BALF-Zytologie

|                                                | <b>PMN-Gruppe<br/>n=89 (a)</b> | <b>MZ-Gruppe<br/>n=33 (b)</b> | <b>Eo-Gruppe<br/>n=10 (c)</b> |
|------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Kliniksore [Punkte]                            | 5,73 ± 2,67                    | 5,30 ± 2,34 <sup>c</sup>      | 7,30 ± 2,45 <sup>b</sup>      |
| Hustenscore                                    | 1,67 ± 0,89 <sup>c</sup>       | 1,67 ± 0,79 <sup>c</sup>      | 2,70 ± 0,48 <sup>a,b</sup>    |
| Leistungsmangel                                | 0,54 ± 0,50                    | 0,33 ± 0,48                   | 0,40 ± 0,52                   |
| Dyspnoescore                                   | 1,54 ± 1,12                    | 1,58 ± 0,81                   | 1,70 ± 0,95                   |
| Auskultationsscore                             | 1,98 ± 1,20                    | 1,73 ± 1,23                   | 2,50 ± 1,08                   |
| Endoskopiescore [Punkte]                       | 7,14 ± 2,05                    | 6,52 ± 2,17                   | 7,20 ± 2,66                   |
| Sekretmenge                                    | 3,10 ± 1,00                    | 2,79 ± 1,02                   | 3,10 ± 0,99                   |
| Sekretviskosität                               | 2,45 ± 0,75                    | 2,27 ± 0,80                   | 2,40 ± 0,84                   |
| Mukosaschwellung                               | 1,58 ± 0,98                    | 1,46 ± 1,03                   | 1,70 ± 1,25                   |
| Alter [Jahre]                                  | 12,2 ± 4,37 <sup>b</sup>       | 10,6 ± 3,90 <sup>a</sup>      | 12,2 ± 5,53                   |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                       | 1,49 ± 1,41                    | 1,30 ± 1,16                   | 1,61 ± 1,37                   |
| Ruhe-Atemfrequenz [/min.]                      | 21,3 ± 7,7                     | 21,1 ± 8,8                    | 21,8 ± 5,0                    |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]           | 88,6 ± 11,7 <sup>b</sup>       | 92,9 ± 9,6 <sup>a</sup>       | 90,1 ± 9,1                    |
| P <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]       | 16,4 ± 11,1 <sup>b</sup>       | 12,3 ± 9,3 <sup>a</sup>       | 14,6 ± 9,2                    |
| R <sub>visc</sub> [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)] * | 0,025 ± 0,017                  | 0,022 ± 0,020                 | 0,024 ± 0,011                 |
| Δp <sub>Plmax</sub> [cmH <sub>2</sub> O] *     | 15,7 ± 10,7                    | 15,7 ± 13,2                   | 15,4 ± 7,4                    |

\* Lungenfunktionsparameter bei unsediert gemessenen CB Patienten,  
PMN-Gruppe: n=55; MZ-Gruppe: n=24 und Eo-Gruppe: n=8

### 3.2.3.5.1 PMN-Gruppe

Von den 132 Patienten, bei denen anhand klinischer, endoskopischer und blutgasanalytischer Befunde eine chronische Bronchitis diagnostiziert wurde, zeigten 89 Pferde (67,4%) weder über 2,0% Mastzellen noch über 0,70% eosinophile Granulozyten in ihrer BALF-Zytologie. Es handelte sich um 56 Warmblutpferde, 20 Ponies und Kleinpferde sowie 13 Tiere anderer Rassen. 38 Stuten, 43 Wallache und 8 Hengste fanden sich in der PMN-Gruppe. Auch die weiteren, unter Management aufgeführten qualitativen Merkmale unterschieden sich nicht wesentlich von den 132 CB Patienten insgesamt, auffällig war allerdings, dass alle 7 Pferde, bei denen anamnestisch „Asthma“-Anfälle geschildert wurden, zur PMN-Gruppe gehörten.

Wurden die Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den PMN-Prozentsätzen und den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen

Parametern zum einen für alle 132 CB Patienten insgesamt und zum anderen für die 89 Pferde in der PMN-Gruppe berechnet und miteinander verglichen, so ergaben sich regelmäßig höhere Signifikanzen und stärkere Korrelationen für die CB Patienten insgesamt. Die dort vorhandene signifikante ( $p=0,02$ ) Korrelation zwischen dem Alter und dem Prozentsatz der neutrophilen Granulozyten in den BALF Differenzialzellbildern zeigte sich mit der PMN-Gruppe nicht mehr. Einzige Ausnahme bildete die Sekretviskosität, die mit  $p<0,0001$  und  $r_s=0,41$  einen stärkeren Zusammenhang zum prozentualen Gehalt der neutrophilen Granulozyten innerhalb der PMN-Gruppe als bei allen 132 CB Patienten aufwies. Lediglich der Gesamtscore mit  $r_s=0,41$  und der Hustenscore mit  $r_s=0,43$  wiesen noch stärkere Zusammenhänge mit dem Gehalt der neutrophilen Granulozyten in der PMN-Gruppe auf als die Sekretviskosität (Tab. 43, S. 152).

Die Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten variierten innerhalb der PMN-Gruppe von 1,17 bis 68,6%. Dabei zeigten 17 Patienten weniger als 5,0% neutrophile Granulozyten, 20 Pferde 5-10%, 35 Tiere 10-20% und 17 Pferde über 20% neutrophile Granulozyten in ihrem BALF Differenzialzellbild. Wurden diese nach Grad der Differenzialzellbild-Neutrophilie gebildeten Untergruppen miteinander hinsichtlich ihrer klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parameter verglichen, so ergaben sich die in Tab. 45 auf der folgenden Seite aufgeführten Werte.

Keine signifikanten Differenzen zwischen diesen Gruppen ergaben sich im Leistungsmangel- und Dyspnoescore, in der endoskopisch beurteilten Schwellung der Tracheal- und Bifurkationsmukosa sowie im Score für entzündliche Veränderungen im pharyngealen und laryngealen Bereich. Allerdings zeigen sich, auch wenn statistisch keine signifikanten Differenzen ersichtlich sind, in den meisten Parametern pathologischere Werte in den beiden Gruppen mit über 10% PMN.

Aus der BALF Zytologie innerhalb der PMN-Gruppe wurde ersichtlich, dass mit ansteigenden PMN Prozentsätzen sowohl die prozentualen Anteile der Makrophagen ( $r_s = -0,38$ ;  $p<0,0001$ ), als auch jenen der Lymphozyten ( $r_s = -0,32$ ,  $p=0,002$ ) sinken. Im Vergleich zum Verhalten der MK und Lymphozyten bei allen 132 CB Patienten kam es innerhalb der PMN-Gruppe somit zu einem weniger deutlichem Absinken der Makrophagen und einem stärkeren Abfall der Lymphozyten Anteile bei steigenden PMN Prozentsätzen (s. Tab. 36, S. 130).



Tab. 45: Daten zur PMN-Gruppe (n=89) nach ihrer Untergliederung je nach prozentualen Gehalt an neutrophilen Granulozyten am Differenzialzellbild

| Parameter                                      | <5,0%<br>n=17 (a)                   | 5,0–10,0%<br>n=20 (b)            | >10,0–20,0%<br>n=35 (c)             | >20,0%<br>n=17 (d)               |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Gesamtscore<br>[Punkte]                        | 10,8 ± 3,8 <sup>d</sup>             | 12,0 ± 3,3 <sup>d</sup>          | 12,9 ± 3,9 <sup>d</sup>             | 15,8 ± 3,6 <sup>a,b,c</sup>      |
| Klinikscore<br>[Punkte]                        | 4,59 ± 2,09 <sup>d</sup>            | 5,15 ± 2,35 <sup>d</sup>         | 5,74 ± 2,81 <sup>d</sup>            | 7,53 ± 2,5 <sup>a,b,c</sup>      |
| Hustenscore<br>[Punkte]                        | 1,12 ± 0,70 <sup>c,d</sup>          | 1,40 ± 0,82 <sup>d</sup>         | 1,83 ± 0,92 <sup>a</sup>            | 2,24 ± 0,66 <sup>a,b</sup>       |
| Leistungsmangel-<br>score [Punkte]             | 58,8 ± 51,0                         | 45,0 ± 51,0                      | 48,6 ± 50,7                         | 70,6 ± 47,0                      |
| Dyspnoescore<br>[Punkte]                       | 1,18 ± 1,02                         | 1,45 ± 1,10                      | 1,57 ± 1,15                         | 1,94 ± 1,14                      |
| Auskultationsscore<br>[Punkte]                 | 1,71 ± 1,05 <sup>d</sup>            | 1,85 ± 1,14                      | 1,86 ± 1,22 <sup>d</sup>            | 2,65 ± 1,22 <sup>a,c</sup>       |
| Endoskopiescore<br>[Punkte]                    | 6,24 ± 2,22 <sup>d</sup>            | 6,85 ± 1,95 <sup>d</sup>         | 7,17 ± 1,92 <sup>d</sup>            | 8,29 ± 1,8 <sup>a,b,c</sup>      |
| Sekretmenge<br>[Punkte]                        | 2,71 ± 1,16 <sup>d</sup>            | 3,05 ± 1,00                      | 3,09 ± 0,95                         | 3,59 ± 0,80 <sup>a</sup>         |
| Sekretviskosität<br>[Punkte]                   | 1,94 ± 0,75 <sup>c,d</sup>          | 2,45 ± 0,69                      | 2,51 ± 0,74 <sup>a</sup>            | 2,82 ± 0,64 <sup>a</sup>         |
| Mukosaschwellung<br>[Punkte]                   | 1,59 ± 0,87                         | 1,35 ± 1,04                      | 1,57 ± 0,95                         | 1,88 ± 1,05                      |
| Alter<br>[Jahre]                               | 11,6 ± 5,1                          | 10,2 ± 4,6                       | 13,4 ± 3,8                          | 11,5 ± 4,2                       |
| Erkrankungsdauer<br>[Jahre]                    | 1,0<br>(0,54/2,5)                   | 0,55 <sup>c</sup><br>(0,31/1,0)  | 2,0 <sup>b</sup><br>(0,50/3,0)      | 0,66<br>(0,29/1,5)               |
| Ruhe-Atemfrequenz<br>[/min.]                   | 23,7 ± 9,6 <sup>b</sup>             | 18,0 ± 4,00 <sup>a</sup>         | 22,0 ± 8,4                          | 21,5 ± 6,8                       |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub><br>[mmHg]        | 95,0 ± 8,2 <sup>c,d</sup>           | 92,0 ± 10,4 <sup>d</sup>         | 86,2 ± 10,4 <sup>a</sup>            | 82,9 ± 14,6 <sup>a,b</sup>       |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]       | 7,26 <sup>c,d</sup><br>(0,95/16,5)  | 12,6 <sup>c</sup><br>(5,57/17,9) | 18,4 <sup>a,b</sup><br>(12,0/24,9)  | 20,2 <sup>a</sup><br>(12,5/28,5) |
| R <sub>visc</sub> [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)] * | 0,013 <sup>c</sup><br>(0,009/0,025) | 0,019<br>(0,014/0,029)           | 0,026 <sup>a</sup><br>(0,017/0,043) | 0,019<br>(0,011/0,028)           |
| Δp <sub>Plmax</sub> [cmH <sub>2</sub> O] *     | 9,11 <sup>c</sup><br>(6,01/15,8)    | 12,1<br>(8,52/15,3)              | 16,9 <sup>a</sup><br>(10,8/26,3)    | 13,7<br>(10,8/16,6)              |

\* : ausschließlich unsediert gemessene CB Patienten, (a) <5,0%: n=13;  
 (b) 5,0–10,0%: n=14; (c) >10,0–20,0%: n=17 und (d) >20,0%: n=11

#### 3.2.3.5.2 MZ-Gruppe

33 der 132 CB Patienten (25,0%) zeigten über 2,0% Mastzellen, aber unter 0,7% eosinophile Granulozyten in ihren BALF Differenzialzellbildern. Die Werte waren weiterhin rechtsschief verteilt mit einem Median (1./3. Quartil von 2,92 (2,28/3,59)% Mastzellen. Es handelte sich um 18 Warmblutpferde, 10 Ponies und Kleinpferde sowie 5 Tiere anderer Rassen – die Rassenverteilung entspricht damit in etwa jener aller CB Patienten. Dies zeigte sich auch bei der Geschlechterverteilung mit 17 Wallachen, 15 Stuten und einem Hengst in der MZ-Gruppe. Auch in den Management-Bedingungen unterschieden sich die Pferde dieser Gruppe nicht wesentlich von allen 132 CB Patienten. Bei 30,3% der Tiere in der MZ-Gruppe hatten die Besitzer keine jahreszeitliche Verschlechterung der Symptome beobachtet – dies ist ein etwas höherer prozentualer Anteil als bei den Tieren der PMN-Gruppe mit 21,4% und jenen der Eo-Gruppe mit 20%. Die klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Werte der MZ-Gruppe können der Tab. 44 auf S. 154 entnommen werden.

#### 3.2.3.5.3 Eo-Gruppe

Bei 10 der 132 CB Patienten (7,6%) konnten über 0,70% eosinophile Granulozyten im BALF Differenzialzellbild nachgewiesen werden. Die Prozentsätze dieser Zellgruppe zeigten innerhalb der 10 Pferde eine deutlich rechtsschiefe Verteilung mit einem Median (1./3. Quartil) von 1,13 (0,87/1,45)%. Ein einzelner Patient erreichte den außergewöhnlich hohen Wert von 12,3% an eosinophilen Granulozyten – das Pferd mit dem nächsthöchsten Wert zeigte noch 3,30% an diesen Zellen in seinem BALF Differenzialzellbild. Bei dem Tier mit 12,3% eosinophilen Granulozyten in der BALF wurden Hinweise auf eine Infektion mit *Dictyocaulus arnfieldi* zwar weder im Tracheobronchialsekret, der BAL noch in einer entsprechend untersuchten Kotprobe gefunden, aber bei wiederholter intensiver Befragung der Besitzer konnten sich diese an einen Kontakt mit einem Esel im vorhergehenden Jahr erinnern. Wurde dieser Patient nicht in die Berechnungen einbezogen, so ergab sich weiterhin die rechtsschiefe Wertverteilung und Median sowie (1./3. Quartil) betrugen 1,09 (0,82/1,24%).

Bei den klinisch als CB Patienten diagnostizierten 10 Pferden mit BALF Eosinophilie handelte es sich um 5 Warmblutpferde, 3 Ponies und Kleinpferde sowie 2 Pferde anderer Rassen. Drei Wallache und 7 Stuten machten diese Gruppe aus. Eines der Tiere wurde sportlich genutzt, während es sich bei den anderen 9 um Freizeitpferde handelte. Bei 5 Tieren

gaben die Besitzer eine deutliche Verschlechterung der Symptomatik im Winter an und 4 dieser Patienten wurden staubarm, also ohne Stroheinstreu und bei ausschließlicher Verfütterung von nassem Rauhfutter gehalten. Dies sind zwar im Vergleich zu den anderen beiden Untergruppen der CB Patienten alles höhere Anteile, aber die insgesamt geringe Anzahl von 10 Patienten in der Eo-Gruppe lässt noch keine weiterreichende Interpretationen zu.

Wie auch der Tab. 44 auf S. 154 zu entnehmen, zeigten diese Patienten einen deutlich höheren Hustenscore als die Pferde in der PMN oder MZ-Gruppe. Hier lag aber auch der einzig signifikante Unterschied in den klinischen, endoskopischen oder lungenfunktionsanalytischen Parametern.

#### 3.2.3.6 Zusammenfassung der BALF Ergebnisse bei den CB Patienten

Betrachtet man alle 132 CB Patienten, so ließen sich am häufigsten und im stärksten Ausmaß signifikante Korrelationen der klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parameter mit dem Prozentsatz der neutrophilen Granulozyten (PMN) im BALF Differenzialzellbild nachweisen. Dabei verhielten sich die PMN reziprok zu den Prozentsätzen der Makrophagen (MK), die etwas schwächere Korrelationen mit niedrigeren Signifikanzen zu den entsprechenden Parametern aufwiesen. Der stärkste Zusammenhang fand sich zwischen den Prozentsätzen der PMN und der  $p_{(A-a)}O_2$  mit  $r_s=0,50$  ( $p<0,0001$ ). Keinerlei signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen den genannten Parametern und den prozentualen Anteilen der Lymphozyten am BALF Differenzialzellbild. Dies war umso erstaunlicher, da bei Betrachtung der Zusammenhänge zwischen den Prozentsätzen der Hauptzellgruppen untereinander die stärkste Korrelation zwischen Lymphozyten und Makrophagen ( $r_s=-0,61$ ;  $p<0,0001$ ) gefunden wurde. Der zweitstärkste Zusammenhang ergab sich, ebenfalls negativ, zwischen den Makrophagen und den neutrophilen Granulozyten ( $r_s=-0,43$ ;  $p<0,0001$ ), gefolgt von der positiven Korrelation zwischen Mastzellen und eosinophilen Granulozyten ( $r_s=0,25$ ;  $p=0,005$ ).

Die absoluten Gesamtzellzahlen in der BALF der 132 CB Patienten variierte von 50 bis 4538 Zellen/ $\mu$ l mit einem Median (1./3. Quartil) von 929 (456/1457) Zellen/ $\mu$ l BALF. Es ergaben sich signifikant positive Korrelationen zur endoskopisch beurteilten Sekretmenge, zum Score der Bewertung entzündlicher Veränderungen im pharyngealen und laryngealen Bereich sowie eine negative Korrelation zum Alter der untersuchten Tiere (Tab. 35, S. 128). Weiter fanden

sich - durch die Berechnung der absoluten Anzahlen der einzelnen Zellgruppen mittels der absoluten Gesamtzellzahl bedingt - hochsignifikante Korrelationen mit den absoluten Werten der Lymphozyten, Makrophagen, PMN und MZ (Reihenfolge in sinkender Stärke des Zusammenhangs).

Neutrophile Granulozyten wurden in allen BALF Differenzialzellbildern der CB Patienten nachgewiesen. Die Spanne reichte von 0,60 bis 68,6% mit einem Median von 10,3% und 1./3. Quartil von 5,41/15,6%. 24,2% der 132 CB Patienten zeigten prozentuale Anteile von unter 5,0% PMN in ihren Differenzialzellbildern, die Werte zeigten folglich eine rechtsschiefe Verteilung.

Die Prozentsätze der Makrophagen präsentierten sich dagegen als annähernd normalverteilt mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von 30,0%  $\pm$  12,7% (Spanne von 5,39% bis 64,0%). Sie zeigten eine negative Korrelation mit den neutrophilen Granulozyten ( $r_s = -0,43$ ;  $p < 0,0001$ ) und auch mit den meisten klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Parametern, die folgerichtig positiv mit dem Neutrophilenprozentsatz korrelierten. Ein stärkerer Zusammenhang mit den MK als mit den PMN zeigte sich mit  $-0,32$  ( $p = 0,0002$ ) bei dem Alter der 132 CB Patienten. Eine Übersicht der Korrelationen der MK und ihrer Untergruppen gibt Tab. 39 auf S. 136. Eine dieser Untergruppen der MK, die sogenannten schaumigen Makrophagen, kam in 60% der Proben vor, zeigte aber keine erwähnenswerten Korrelationen zu den geprüften Parametern. In dieser Hinsicht erwiesen sich die mehrkernigen Alveolarmakrophagen als ergiebiger: diese Zellen konnten zwar lediglich bei 30% der CB Patienten nachgewiesen werden, kamen aber bei Tieren mit u.a. signifikant niedrigeren Werten im Klinikscore und  $p_{(A-a)}O_2$  sowie bei kürzerer Erkrankungsdauer in höheren Anteilen vor. Die sogenannten Hämosiderophagen (HS) ließen sich in 97,6% der 124 speziell gefärbten Zytopräparate von CB Patienten nachweisen, ihr Medianwert sowie (1./3. Quartil) betrugen 7,13% der MK sowie (2,76 und 17,8)% aller Makrophagen. Im Gegensatz zu den Prozentsätzen der MK insgesamt zeigten die HS eine positive Korrelation mit dem Sekretmengen-Score. Die am stärksten angefärbten HS korrelierten zudem signifikant mit der Dauer der Erkrankung und dem  $p_aCO_2$ .

Die Lymphozyten hatten bei den meisten CB Patienten den größten prozentualen Anteil am BALF Differenzialzellbild. Ihre prozentualen Werte verhielten sich annähernd normalverteilt mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von 55,4%  $\pm$  12,7%. Weder relative noch absolute Lymphozytenwerte zeigten signifikante Korrelationen mit den nicht-zytologischen

Parametern. Bei Aufteilung der CB Patienten in drei Gruppen je nach Lymphozytenprozentatz ihrer BALF Differenzialzellbilder wurden gleichwohl signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen sichtbar: Tiere mit weniger als 45% Lymphozyten wiesen signifikant höhere Werte im Husten-, Dyspnoe- und resultierend auch im Klinikscore auf, allerdings lediglich im Vergleich zu Tieren mit Lymphozytenprozentätzen zwischen 45 und 65% - die Pferde mit noch höheren Anteilen der Lymphozyten unterschieden sich nicht signifikant.

Mastzellen wurden in 126 der 132 BALF Differenzialzellbilder (95,5%) nachgewiesen. Es fand sich eine rechtsschiefe Verteilung mit einem Median (1./3. Quartil) von 1,22% (0,66/2,10)%. Die Spanne der Mastzell-positiven Differenzialzellbilder reichte von 0,17% bis 5,18%. Signifikante, durchweg negative Korrelationen ergaben sich zwischen Mastzellprozentatz und endoskopisch beurteilter Sekretmenge und –viskosität sowie der  $p_{(A-a)O_2}$ , aber nicht mit dem Alter der Patienten oder ihrer Erkrankungsdauer. Die beiden letztgenannten Parameter erwiesen sich andererseits als signifikant (negativ) mit der absoluten Mastzellanzahl in der BALF korreliert, wobei der Zusammenhang mit dem Alter größtenteils durch die Abnahme der Gesamtzellzahl im Alter zu erklären sein dürfte (s. Tab. 35, S. 128). Die Abnahme der absoluten Mastzellanzahlen mit der Erkrankungsdauer ( $r_s = -0,23$ ;  $p=0,007$ ) scheint dagegen ein direkter Zusammenhang zu sein, ebenso wie jener mit der Ruhe-Atemfrequenz ( $r_s = -0,18$ ;  $p=0,04$ ).

Eosinophile Granulozyten wurden in den Differenzialzellbildern von 55 der 132 CB Patienten nachgewiesen (41,7%). Lediglich 15 Patienten (11,4%) zeigten prozentuale Anteile dieser Zellgruppe von über 0,50% am Differenzialzellbild. Der Maximalwert von 12,3% wurde von einem Islandpferd erreicht, bei dem im Nachhinein eine Infektion mit *Dictyocaulus arnfieldi* wahrscheinlich erschien.

Unter den sonstigen zytologischen BALF Parametern wurde zum einen die Rückgewinnrate (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 33,5%  $\pm$  16,7%) und zum anderen weitere, im Differenzialzellbild erkennbare, zelluläre Gebilde verstanden. Der Rückgewinn der instillierten Lavageflüssigkeit korrelierte am stärksten (negativ) mit dem Alter der CB Patienten ( $r = -0,31$ ;  $p=0,001$ ). Kein Zusammenhang bestand mit der absoluten Gesamtzellzahl. Je mehr Flüssigkeit zurückgewonnen werden konnte, desto niedriger erwies sich die Anzahl der nicht differenzierbaren Zellen in der BALF und desto höher lagen die prozentualen Anteile der Hämosiderophagen. Nicht differenzierbare Zellen und Epithelzellen

waren in der Mehrzahl der BALF Differenzialzellbilder, aber in geringen prozentualen Anteilen vorhanden, während die sogenannten globulären Körperchen lediglich in 36% der Proben vereinzelt nachweisbar waren.

Die 132 CB Patienten wurden anhand ihres prozentualen Gehalts ihrer BALF Differenzialzellbilder in eine Mastzellgruppe ( $\geq 2,0\%$ ), eine Gruppe mit erhöhten eosinophilen Granulozyten ( $\geq 0,70\%$ ) und die Restgruppe (sogenannte PMN-Gruppe) unterteilt.

Für die Eo-Gruppe ergab sich ein - im Vergleich zu beiden anderen Gruppen - signifikant erhöhter Hustenscore. Die Patienten der MZ-Gruppe waren signifikant jünger als jene der PMN-Gruppe und zeigten im Vergleich mit diesen auch physiologischere  $p_{(A-a)}O_2$  bzw.  $p_aO_2$ -Werte. Alle 7 Patienten, deren Besitzer Asthma-ähnliche Anfälle schilderten, gehörten zur PMN-Gruppe.

Innerhalb der Eo-Gruppe zeigten sich mit den eosinophilen Granulozyten besonders starke, positive Korrelationen zum Hustenscore ( $r_s=0,72$ ;  $p=0,008$ ) und Score der mukosalen Schwellung ( $r_s=0,70$ ;  $p=0,02$ ). Innerhalb der MZ-Gruppe fand sich eine besonders auffällige, negative Korrelation der Mastzellprozentsätze zum Hustenscore ( $r_s=-0,61$ ;  $p=0,0002$ ). Und innerhalb der PMN-Gruppe zeigten sich mit den neutrophilen Granulozyten die häufigsten signifikanten Korrelationen zu klinischen, endoskopischen oder lungenfunktionsanalytischen Werten, die aber nicht stärker als  $-0,38$  ( $p_aO_2$ ) bzw.  $+0,43$  (Hustenscore) waren. Insgesamt zeigten sich die Zusammenhänge der neutrophilen Granulozyten mit den sonstigen Parametern innerhalb der PMN-Gruppe als schwächer ausgeprägt als bei Korrelation der PMN Werte mit den sonstigen Messwerten aller 132 CB Patienten.

### **3.2.4 Kontrollpferde und ihr Vergleich mit den CB Patienten**

Als Kontrollpferde wurden Tiere angesehen, bei denen die klinischen und endoskopischen Untersuchungen des Respirationstraktes maximal 5 Punkte im Gesamtscore erbrachten. Zudem mussten ihre arteriellen Blutgaswerte im jeweiligen Referenzbereich liegen, wobei akzeptiert wurde, wenn entweder die  $p_aO_2$  (Referenzbereich  $100 \pm 5$  mmHg) oder die  $p_{(A-a)}O_2$  ( $\leq 7$  mmHg) diese Bedingung erfüllten.

Es handelt sich insgesamt um 10 Pferde, wobei die Besitzer von 4 Tieren einer bronchoalveolären Lavage im Rahmen der Leistungsmangeldiagnostik zustimmten, obgleich vorberichtlich kein Hinweis auf eine Erkrankung der Lunge bzw. tiefen Atemwege bestand. Ein weiterer Besitzer wünschte diese Art der Abklärung ausdrücklich, da bei dem Pferd 4 Jahre zuvor eine Pleuritis diagnostiziert wurde. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war das Tier leistungsfähig und es bestanden keine Hinweise auf eine Erkrankung des Respirationstraktes. Bei 5 weiteren Patienten trat zwar vorberichtlich sporadisch Husten als Symptom auf, die Untersuchungen erbrachten aber ausschließlich Hinweise auf anatomische Veränderungen im Bereich der oberen Atemwege.

Bei den 10 Kontrollpferden handelte es sich um 4 Stuten und 6 Wallache. Darunter befanden sich 7 Warmblutpferde, 2 Islandpferde sowie 1 Traber. 7 der Tiere wurden sportlich genutzt, 3 rein freizeitmäßig geritten. Ihr Alter variierte zwischen 5 und 20 Jahren mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von  $10,6 \pm 4,86$  Jahren und ihr Körpergewicht reichte von 338 bis 652 kg ( $533 \pm 106$  kg). Beide Parameter unterschieden sich nicht signifikant von den entsprechenden Daten der 132 CB Patienten. Zum Teil hoch signifikante Unterschiede ergaben sich – einteilungsbedingt – in den Parametern des Klinik- und Endoskopiescores, der Ruhe-Atemfrequenz sowie den arteriellen Blutgaswerten. Die Daten sind in der Tab. 46 auf der folgenden Seite gegenübergestellt. Der einzige Scoreparameter, der keine signifikant stärker pathologischen Werte im Vergleich zur Gruppe der CB Patienten zeigte, war der Leistungsmangelscore – hierin bestand bei den Kontrollpferden der Hauptgrund ihrer Vorstellung in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik.

Lediglich von 5 der 10 Kontrollpferde durften Atemwegswiderstand und maximale Interpleuraldruckdifferenz bestimmt werden. Keines der Pferde wurde für diese Messungen sediert. Die Werte der Kontrolltiere unterschieden sich nicht signifikant von jenen der 132 CB Patienten.

Tab. 46: Vergleich ausgewählter klinischer und blutgasanalytischer Parameter zwischen 132 CB Patienten und Kontrolltieren. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie p-Werte

| Parameter                                | Kontrollpferde<br>n=10 | CB Patienten<br>n=132 | p        |
|------------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| Alter [Jahre]                            | 10,6 $\pm$ 4,86        | 11,8 $\pm$ 4,38       | n.s.     |
| Körpergewicht [kg]                       | 533 $\pm$ 106          | 521 $\pm$ 101         | n.s.     |
| Ruhe-Atemfrequenz [/min.]                | 15,0 $\pm$ 3,02        | 21,3 $\pm$ 7,8        | 0,002    |
| Gesamtscore [Punkte]                     | 3,90 $\pm$ 0,88        | 12,7 $\pm$ 4,0        | <0,00001 |
| Kliniksore [Punkte]                      | 2,10 $\pm$ 1,37        | 5,74 $\pm$ 2,60       | 0,00003  |
| Endoskopie-Score [Punkte]                | 1,80 $\pm$ 0,79        | 6,99 $\pm$ 2,13       | <0,00001 |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]     | 100,7 $\pm$ 6,2        | 89,8 $\pm$ 11,1       | 0,001    |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg] | 5,04 $\pm$ 6,62        | 15,2 $\pm$ 10,6       | 0,003    |

Bei Betrachtung der zytologischen BALF Parameter ergab sich bei den relativen Zellanteilen der einzige signifikante ( $p=0,0005$ ) Unterschied zwischen der Gruppe der CB Patienten und den sogenannten Kontrollpferden im Gehalt der neutrophilen Granulozyten. Ihr Median sowie (1./3. Quartil) betrug in der Gruppe der 132 CB Patienten 10,3% sowie (5,41/15,6%) und zeigte damit einen erwartungsgemäß höheren Wert, als er mit 2,76% sowie (1,95/5,48%) bei den Kontrollpferden gefunden wurde.

Die absolute Gesamtzellzahl der Kontrolltiere lag mit 480 (363/900)/ $\mu$ l BALF knapp signifikant ( $p=0,054$ ) unter jener der CB Patienten mit 929 (456/1458)/ $\mu$ l BALF. Dies führte zu niedrigeren absoluten Anzahlen aller differenzierten Zellgruppen bei den Kontrollpferden im Vergleich zu den CB Patienten. Ein statistisch signifikant niedrigerer Wert ( $p=0,0004$ ) ergab sich wiederum allein für die neutrophilen Granulozyten. Ihr absoluter Medianwert lag um den Faktor 3,7 niedriger bei den Kontrollpferden als bei den CB Patienten, während die absoluten Gesamtzellzahlen lediglich um den Faktor 1,9 erniedrigt waren. Die BALF Daten beider Gruppen sind in der Tab. 47 auf der Folgeseite aufgeführt.



Tab. 47: Vergleich der BALF Parameter zwischen 10 Kontrollpferden und den 132 CB Patienten. Angaben von Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Median (1./3. Quartil) sowie p-Werten.

| <b>Parameter</b>               | <b>Kontrollpferde<br/>n=10</b> | <b>CB Patienten<br/>n=132</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------|
| Rückgewinn [%]                 | 29,2 $\pm$ 20,2                | 33,5 $\pm$ 16,7               | n.s.     |
| Abs. Zellzahl [/ $\mu$ l BALF] | 480 (363/900)                  | 929 (456/1458)                | 0,054    |
| PMN [%]                        | 2,76 (1,95/5,48)               | 10,3 (5,41/15,6)              | 0,0005   |
| PMN [/ $\mu$ l BALF]           | 20,7 (8,28/23,0)               | 76,2 (24,2/192)               | 0,0004   |
| MK [%]                         | 32,2 $\pm$ 12,3                | 29,95 $\pm$ 12,7              | n.s.     |
| MK [/ $\mu$ l BALF]            | 149 (59,3/372)                 | 217,0 (108/502)               | n.s.     |
| Lymph. [%]                     | 62,1 $\pm$ 12,3                | 55,4 $\pm$ 12,7               | n.s.     |
| Lymph. [/ $\mu$ l BALF]        | 348 (226/493)                  | 467 (260/784)                 | n.s.     |
| MZ [%]                         | 1,75 (1,30/2,56)               | 1,22 (0,66/2,10)              | n.s.     |
| MZ [/ $\mu$ l BALF]            | 8,88 (5,69/21,6)               | 10,4 (4,55/19,6)              | n.s.     |
| Eos [%]                        | 0,00 (0,00/0,00)               | 0,00 (0,00/0,23)              | n.s.     |
| Eos [/ $\mu$ l BALF]           | 0,00 (0,00/0,00)               | 0,00 (0,00/2,20)              | n.s.     |

Nachdem beim Vergleich der BALF Zytologie zwischen allen 132 CB Patienten und den 10 Tieren der Kontrollgruppe in der absoluten Gesamtzellzahl sowie bei den relativen und absoluten Werten der neutrophilen Granulozyten signifikante Unterschiede festgestellt werden konnten, interessierte eine solche Unterscheidbarkeit auch zwischen den Kontrollpferden und den nach Grad ihrer Erkrankung eingeteilten CB Patienten.

#### 3.2.4.1 Vergleich der Kontrollpferde mit den nach Schweregrad ihrer chronischen Bronchitis eingeteilten CB Patienten

Nach den in der Tab. 48 auf der folgenden Seite angegebenen klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Kriterien wurde versucht, den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung bei den 132 CB Patienten festzulegen: als geringgradig erkrankt wurden demnach 17 CB-Patienten eingestuft, während 58 unter einer mittelgradigen sowie 57 Pferde unter einer hochgradigen CB litten.

Tab. 48: Kriterien zur Schweregradeinteilung der chronischen Bronchitis

| Parameter                | Kontrolle | ggr.        | mgr.               | hgr.      |
|--------------------------|-----------|-------------|--------------------|-----------|
| Klinikscore [Punkte]     | $\leq 5$  | $\leq 6$    | 7 bis 10           | $>10$     |
| Endoskopiescore [Punkte] | $\leq 3$  | $\leq 5$    | 6 bis 8            | $> 8$     |
| Gesamtscore [Punkte]     | $\leq 5$  | $\leq 11$   | 12 bis 16          | $>16$     |
| $p_{(A-a)}O_2$ [mmHg]    | $\leq 7$  | $\leq 10,0$ | $>10,0$ bis $20,0$ | $> 20,0$  |
| <b>n</b>                 | <b>10</b> | <b>17</b>   | <b>58</b>          | <b>57</b> |

Durch die Kriterien der Gradeinteilung bedingt, fanden sich in den Scoreparametern sowie  $p_{(A-a)}O_2$  und der mit dieser negativ hoch korrelierten ( $r_s = -0,95$ ;  $p < 0,0001$ )  $p_aO_2$  ganz überwiegend hoch signifikante Unterschiede. Einen Überblick über die Werte der Scoreparameter gibt die Tab. 49, während die Parameter der arteriellen Blutgasanalyse in der Tab. 50 auf der folgenden Seite aufgeführt werden.

Tab. 49: Vergleich der Scorewerte je nach Schweregrad der chronischen Bronchitis

| Score-Parameter [Punkte] | Kontrolle<br>n=10 (a)   | ggr. CB<br>n=17 (b)     | mgr. CB<br>n=58 (c)     | hgr. CB<br>n=57 (d)     |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gesamtscore              | $3,90^{b,c,d} \pm 0,88$ | $7,92^{a,c,d} \pm 1,96$ | $11,2^{a,b,d} \pm 2,61$ | $16,0^{a,b,c} \pm 2,71$ |
| Klinikscore              | $2,10^{b,c,d} \pm 1,37$ | $3,59^{a,c,d} \pm 1,54$ | $4,64^{a,b,d} \pm 1,94$ | $7,51^{a,b,c} \pm 2,34$ |
| Husten                   | $0,50^{b,c,d} \pm 0,53$ | $1,29^{a,d} \pm 0,92$   | $1,54^{a,d} \pm 0,88$   | $2,11^{a,b,c} \pm 0,80$ |
| Leistungsmangel          | $0,70 \pm 0,48$         | $0,41 \pm 0,51$         | $0,35^d \pm 0,48$       | $0,63^c \pm 0,49$       |
| Dyspnoe                  | $0,50^{c,d} \pm 0,85$   | $0,94^d \pm 0,90$       | $1,26^{a,d} \pm 0,93$   | $2,05^{a,b,c} \pm 1,01$ |
| Auskultation             | $0,70^{c,d} \pm 0,68$   | $0,94^{c,d} \pm 0,90$   | $1,50^{a,b,d} \pm 0,84$ | $2,72^{a,b,c} \pm 1,15$ |
| Endoskopiescore          | $1,80^{b,c,d} \pm 0,79$ | $3,71^{a,c,d} \pm 1,11$ | $6,52^{a,b,d} \pm 1,45$ | $8,44^{a,b,c} \pm 1,56$ |
| Sekretmenge              | $0,50^{b,c,d} \pm 0,53$ | $1,71^{a,c,d} \pm 0,69$ | $2,81^{a,b,d} \pm 0,93$ | $3,55^{a,b,c} \pm 0,65$ |
| Sekretviskosität         | $0,50^{b,c,d} \pm 0,53$ | $1,35^{a,c,d} \pm 0,49$ | $2,33^{a,b,d} \pm 0,69$ | $2,79^{a,b,c} \pm 0,59$ |
| Mukosaschwellung         | $0,60^{c,d} \pm 0,84$   | $0,65^{c,d} \pm 0,79$   | $1,38^{a,b,d} \pm 0,90$ | $2,02^{a,b,c} \pm 0,94$ |

Da es sich bei den Kontrollpferden größtenteils um Klinikpatienten handelte, die zur Abklärung eines Leistungsmangels vorgestellt wurden, nimmt es nicht wunder, dass ihr Leistungsmangelscore den im Vergleich zu den anderen Gruppen höchsten Wert erreicht. Der Leistungsmangelscore bildet (zusammen mit der Erkrankungsdauer) auch insofern eine Ausnahme, dass die Werte dieser beiden Parameter nicht kontinuierlich mit dem Grad der CB

ansteigen: während die Besitzer der ggr. erkrankten Tiere zu  $41 \pm 26\%$  angaben, dass ihr Pferd eine Leistungsschwäche zeigt, war dies bei lediglich  $35 \pm 23\%$  der mgr. und  $63 \pm 24\%$  der hgr. betroffenen Pferde aufgefallen. Als signifikant ( $p=0,008$ ) erwies sich lediglich der letztgenannte Unterschied zwischen den mgr. und hgr. erkrankten Tieren. Alle sonstigen, bei der Gruppeneinteilung verwandten Parameter korrelierten signifikant mit dem Erkrankungsgrad. Der stärkste Zusammenhang bestand mit dem Endoskopiescore ( $r_s=0,44$ ;  $p<0,0001$ ), dicht gefolgt vom Gesamtscore ( $r_s=0,43$ ) und Klinikscore ( $r_s=0,35$ ). Von den Einteilungskriterien den schwächsten Zusammenhang wies die  $p_{(A-a)}O_2$  mit  $r_s=0,25$  ( $p=0,002$ ) auf.

Somit ist in allen Parametern außer dem Leistungsmangelscore ein Anstieg der Werte mit dem Erkrankungsgrad zu verzeichnen. Bemerkenswert bleibt aber, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tieren der Kontrollgruppe und den ggr. erkrankten CB Patienten im Dyspnoescore, Auskultationsscore und der endoskopisch beurteilten, mukosalen Schwellung der Atemwege ergaben. Hoch signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen wiesen Gesamt- und Endoskopiescore auf.

Zwischen Kontrollpferden und ggr. erkrankten CB Patienten ergab sich dagegen lediglich ein schwach signifikant ( $p=0,02$ ) unterschiedlicher Wert im Klinikscore. Noch geringfügiger unterschied sich dieser zwischen der als ggr. erkrankt eingestuften Gruppe und den als mgr. erkrankt eingeschätzten CB Patienten ( $p=0,05$ ). Eine Berechnung dieser Unterschiede, wenn ausschließlich CB Patienten mit maximal 5 Punkten im Klinikscore als ggr. erkrankt akzeptiert wurden, erbrachte keine schärfere Differenzierung.

Tab. 50: Vergleich der Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse je nach Schweregrad der chronischen Bronchitis

| <b>Parameter [mmHg]</b> | <b>Kontrolle<br/>n=10 (a)</b> | <b>ggr. CB<br/>n=17 (b)</b> | <b>mgr. CB<br/>n=58 (c)</b> | <b>hgr. CB<br/>n=57 (d)</b> |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| $p_{(A-a)}O_2$          | $5,04^{c,d} \pm 6,62$         | $3,34^{c,d} \pm 4,02$       | $10,4^{a,b,d} \pm 5,76$     | $23,5^{a,b,c} \pm 9,43$     |
| $p_aO_2$                | $100,7^{c,d} \pm 6,23$        | $102,3^{c,d} \pm 5,96$      | $94,7^{a,b,d} \pm 6,04$     | $81,3^{a,b,c} \pm 9,68$     |
| $p_aCO_2$               | $43,9 \pm 3,64$               | $44,5 \pm 2,68$             | $45,1 \pm 2,65$             | $44,8 \pm 3,06$             |

Auch die arterielle Blutgasanalyse erbrachte keine signifikant unterschiedlichen Werte zwischen den Kontrollpferden und den ggr. erkrankten CB Patienten, wie auch aus obiger Tab. 50 abgelesen werden kann. Mittel- und hochgradig erkrankte CB Patienten zeigten aber

durchgehend signifikant pathologischere  $p_{(A-a)O_2}$  und  $p_{aO_2}$  Werte im Vergleich jeweils zu allen anderen Schweregradgruppen.

Von den klinischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern, die nicht direkt in die Einteilung des Erkrankungsgrades eingingen, weist mit  $r_s=0,27$  lediglich die Ruhe-Atemfrequenz einen signifikanten ( $p=0,001$ ) Korrelationskoeffizienten auf. In der Tab. 51 sind diese Werte und jene der Parameter aufgelistet, für die trotz fehlender signifikanter Korrelation signifikante Unterschiede zwischen den Werten einzelner Schweregradgruppen gefunden wurden. Keinerlei Signifikanzen ließen sich für Körpergewicht und arterielle Kohlendioxidpartialdrücke feststellen. Eine Erkrankungsdauer wurde für die Kontrollpferde nicht ausgewertet, da hier andere Organsysteme betroffen waren. Lediglich bei 5 der 10 Kontrolltiere durften Atemwegswiderstand und maximale Interpleuraldruckdifferenzen bestimmt werden.

Tab. 51: Parameter mit signifikanten Unterschieden bei Einteilung der eigenen Patienten je nach Schweregrad der CB. Ausgenommen wurden direkt an der Gradbestimmung beteiligte und zytologische BALF (\*:  $n=5$ )

| Parameter                               | Kontrolle<br>n=10 (a)      | ggr. CB<br>n=17 (b)                 | mgr. CB<br>n=58 (c)                 | hgr. CB<br>n=57 (d)                   |
|-----------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Ruheatemfrequenz [/min.]                | 15,0 <sup>c,d</sup> ± 3,02 | 19,9 <sup>d</sup> ± 8,47            | 20,0 <sup>a,b</sup> ± 6,74          | 23,0 <sup>a,b,c</sup> ± 8,33          |
| Alter [Jahre]                           | 10,6 ± 4,86                | 11,4 ± 3,94                         | 11,0 <sup>d</sup> ± 4,07            | 12,7 <sup>c</sup> ± 4,69              |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                | -                          | 1,50<br>(0,42/2,25)                 | 0,50 <sup>d</sup><br>(0,25/1,0)     | 2,0 <sup>c</sup><br>(0,5/3,0)         |
| $R_{visc}$ [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)]   | 0,018*<br>(0,013/0,023)    | 0,016 <sup>d</sup><br>(0,010/0,023) | 0,015 <sup>d</sup><br>(0,010/0,023) | 0,022 <sup>b,c</sup><br>(0,016/0,041) |
| $\Delta p_{Plmax}$ [cmH <sub>2</sub> O] | 10,9*<br>(8,43/11,2)       | 9,00 <sup>c,d</sup><br>(8,62/12,2)  | 9,92 <sup>b</sup><br>(6,95/13,4)    | 14,8 <sup>b,c</sup><br>(10,6/23,2)    |

Zur BALF Zytologie sei zunächst erwähnt, dass sich hoch signifikante, positive Korrelationen zwischen dem Erkrankungsgrad und den relativen ( $r_s=0,30$ ;  $p=0,0004$ ) und absoluten ( $r_s=0,30$ ;  $p=0,0003$ ) Werten der neutrophilen Granulozyten ergaben. Die absolute Gesamtzellzahl korrelierte ebenfalls positiv, aber in geringem Ausmaß und nur schwach signifikant ( $r_s=0,16$ ;  $p=0,05$ ) mit dem Erkrankungsgrad. Damit zeigten Rückgewinnrate und die sonstigen differenzierten Zellgruppen keine signifikanten Zusammenhänge.

Werden die zytologischen Daten der Kontrollpferde und der Tiere mit den verschiedenen Erkrankungsgraden statistisch auf Unterschiede geprüft, so ergeben sich die in Tab. 52 aufgeführten Werte und signifikanten Unterschiede. Dabei ist ersichtlich, dass die unter einer hochgradigen CB leidenden Patienten auch signifikant niedrigere prozentuale Mastzellwerte als die Kontrollpferde, gering- und mittelgradig erkrankten Tiere aufweisen. Bei den absoluten Mastzellanzahlen ist ein solcher Unterschied lediglich im Vergleich zu den mgr. erkrankten Tieren nachweisbar. Innerhalb der CB Patienten zeigen sich ferner mit steigenden Erkrankungsgrad sinkende prozentuale Anteile der Makrophagen.

Tab. 52: BALF-Zytologie der Kontrollgruppe im Vergleich mit den nach Erkrankungsgrad eingeteilten CB Patienten. Angaben als Medianwerte (1./3. Quartil)

| <b>Parameter</b>                   | <b>Kontrolle<br/>n=10 (a)</b>      | <b>ggr. CB<br/>n=17 (b)</b>      | <b>mgr. CB<br/>n=58 (c)</b>         | <b>hgr. CB<br/>n=57 (d)</b>            |
|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| Gesamtzellzahl<br>[/ $\mu$ l BALF] | 480 <sup>a</sup><br>(363/900)      | 800<br>(438/1320)                | 891<br>(469/1471)                   | 1100 <sup>a</sup><br>(450/1560)        |
| PMN [%]                            | 2,76 <sup>c,d</sup><br>(1,95/5,48) | 4,38 <sup>a</sup><br>(1,76/12,9) | 7,99 <sup>a,d</sup><br>(3,99/12,5)  | 14,2 <sup>a,b,c</sup><br>(10,2/22,3)   |
| PMN [/ $\mu$ l BALF]               | 20,7 <sup>c,d</sup><br>(8,28/23,0) | 27,4 <sup>a</sup><br>(11,2/66,5) | 53,8 <sup>a,d</sup><br>(22,7/143,5) | 129,1 <sup>a,b,c</sup><br>(57,5/262,2) |
| MK [%]                             | 33,8<br>(20,9/42,2)                | 34,9 <sup>a</sup><br>(29,6/47,4) | 30,7 <sup>a</sup><br>(21,8/42,5)    | 24,6 <sup>b,c</sup><br>(16,2/34,7)     |
| MK [/ $\mu$ l BALF]                | 149<br>(59,3/372)                  | 267<br>(121/485)                 | 212<br>(115/555)                    | 209<br>(94/470)                        |
| Lymph. [%]                         | 60,6<br>(52,4/73,9)                | 51,4<br>(45,5/58,7)              | 58,4<br>(49,5/65,7)                 | 54,5<br>(46,8/65,5)                    |
| Lymph. [/ $\mu$ l BALF]            | 348<br>(226/493)                   | 354<br>(219/589)                 | 508<br>(268/779)                    | 509<br>(266/816)                       |
| MZ [%]                             | 1,75 <sup>a</sup><br>(1,30/2,56)   | 1,98 <sup>a</sup><br>(1,27/3,59) | 1,53 <sup>a</sup><br>(0,86/2,26)    | 0,95 <sup>a,b,c</sup><br>(0,45/1,52)   |
| MZ [/ $\mu$ l BALF]                | 8,88<br>(5,69/21,6)                | 16,0<br>(4,33/23,9)              | 11,1 <sup>a</sup><br>(5,65/25,4)    | 8,18 <sup>c</sup><br>(2,39/16,3)       |
| Eos [%]                            | 0,00<br>(0,00/0,00)                | 0,00<br>(0,00/0,29)              | 0,00<br>(0,00/0,23)                 | 0,00<br>(0,00/0,23)                    |
| Eos [/ $\mu$ l BALF]               | 0,00<br>(0,00/0,00)                | 0,00<br>(0,00/1,99)              | 0,00<br>(0,00/1,97)                 | 0,00<br>(0,00/2,50)                    |

Andererseits verdeutlicht die Tab. 52, dass es in der BALF Zytologie keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollpferden und den geringgradig erkrankten Tieren gibt. Solche Unterschiede fehlen auch zwischen den ggr. und mgr. erkrankten Pferden.

### **3.2.5 Ergebnisse zur stationären Therapie der chronischen Bronchitis**

Die Daten der stationär behandelten Patienten vor und nach Therapie werden im Folgenden aufgeführt. Annähernd normal verteilte Werte werden als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung zusammengefasst, schief verteilte Werte sind als Medianwert (1./3. Quartil) angegeben. Für die statistische Prüfung wurde für Score-Parameter und nicht normalverteilte Werte der Wilcoxon Test für Paardifferenzen und für normalverteilte Werte der gepaarte t-Test verwandt. Der Signifikanzgrad wird durch den p-Wert angegeben – p-Werte über 0,05 werden mit n.s. (nicht signifikant) abgekürzt. Die Daten der einzelnen Patienten sind im Anhang S. 8 ff., Kap. 9.4.1 tabellarisch aufgelistet.

#### **3.2.5.1 Allgemeine Daten zu Patienten unter alleiniger Arzneimitteltherapie (AT)**

Bei den 20 Patienten, die vor den Kontrolluntersuchungen eine Kombination verschiedener Arzneimittel (Dexamethason, Clenbuterol und Dembrexin, zu Dosierung und Dauer im Einzelnen s. S. 41 f., Kap. 3.1.1.4.1), aber keine Hyperinfusions-therapie erhielten, handelte es sich um 11 Warmblutpferde, 3 Islandpferde, 2 Criollo, 2 Ponies und je 1 Kleinpferd sowie Kaltblut-Warmblut-Kreuzungsprodukt. Dementsprechend streute das Gewicht der Tiere zwischen 300 und 657 kg mit einem Mittelwert von  $524 \pm 112$  kg. Es fanden sich 12 männliche (2 Hengste und 10 Wallache) sowie 8 weibliche Pferde. Sie waren zwischen 8 und 18 Jahren alt mit einem Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von  $12,3 \pm 3,1$  Jahren. Die Lungenerkrankung bestand vorberichtlich seit mindestens 3 Monaten und längstens 6 Jahren, im Durchschnitt seit  $2,1 \pm 1,5$  Jahren.

Der Klinikscore, in den einerseits die vorberichtliche Hustenhäufigkeit und ein eventueller Leistungsabfall sowie andererseits die klinisch adspektorische Beurteilung des Dyspnoegrades und die Lungen-Auskultationsbefunde eingingen, variierte vor der Therapie zwischen 2 und 9 von den maximal erreichbaren 12 Punkten ( $5,75 \pm 2,24$  Punkte). 1 Pferd wurde anhand der Zusammenfassung von Klinik- und Endoskopiescore sowie  $p_{(A-a)}O_2$  (s. Tab. 48, S. 165) als geringgradig, 11 als mittelgradig und 8 als hochgradig erkrankt eingestuft.

Die Wiederholungsuntersuchungen wurden 6 (n=16), 7 (n=3) und bei einem Islandpferd mit einer hochgradigen BALF-Eosinophilie 13 Tage nach der Erstuntersuchung durchgeführt.

### 3.2.5.1.1 Ergebnisse klinischer und weiterführender Untersuchungen (außer BAL) vor und nach Arzneimitteltherapie

Die Ruheatemfrequenz betrug vor der Arzneimitteltherapie im Mittel  $18,9 \pm 5,9$  Atemzüge/min., nach der Therapie  $15,9 \pm 3,6$  Atemzüge/Minute. Dieser Abfall erwies sich im gepaarten t-Test als statistisch signifikant ( $p=0,003$ ). Die Werte vor und nach der Therapie waren zudem hoch korreliert ( $r=0,77$ ;  $p<0,001$ ). Dies bedeutet, dass die Atemfrequenzen der verschiedenen Patienten um einen ähnlichen Faktor absinken, unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes. Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der endoskopischen, blutgasanalytischen und weiteren lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen vor und nach Arzneimitteltherapie sind in den folgenden 3 Tabellen aufgeführt, unter Angabe der jeweiligen Signifikanzen der jeweiligen statistischen Testverfahren.

Tab. 53: Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung des Respirationstraktes vor und nach Arzneimitteltherapie (n=20)

| <b>Parameter [Punkte]</b> | <b>Vor Arzneimittel-Therapie</b> | <b>Nach Arzneimittel-Therapie</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Endoscorescore            | $6,70 \pm 1,69$                  | $5,25 \pm 1,86$                   | 0,017         |
| Sekretmenge               | $2,85 \pm 0,67$                  | $1,90 \pm 1,02$                   | 0,003         |
| Sekretviskosität          | $2,25 \pm 0,72$                  | $1,90 \pm 0,85$                   | n.s.          |
| Mukosaschwellung          | $1,60 \pm 1,10$                  | $1,45 \pm 0,89$                   | n.s.          |

Der Endoscorescore lag also nach der Arzneimittel-Gabe signifikant niedriger als vor der Therapie, bedingt vor allem durch eine Abnahme der endoskopisch sichtbaren Sekretmenge. Die Sekretviskosität fiel zwar um im Mittel 0,35 Punkte, dies ergab aber ebenso wie bei dem kaum durch die Therapie beeinflussten Grad der an der Tracheal- und Bifurkations-schleimhaut erkennbaren Schwellung keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Nicht in den Endoskopie-Score eingegangen ist die Beurteilung eventuell vorhandener entzündlicher Veränderungen im Pharynx- und Larynxbereich. Bei 12 der 20 Patienten wurden bei der ersten Untersuchung keine vom Physiologischen abweichende Befunde erhoben, 7 Tiere wiesen eine als geringgradig beurteilte pharyngeale follikuläre Hyperplasie auf und bei einem Pferd wurde eine mittelgradige Follikulitis diagnostiziert. Die Scorepunktzahl betrug vor der Therapie  $0,45 \pm 0,61$  und sank nach der Therapie auf  $0,20 \pm 0,41$ , ein Unterschied, der sich statistisch nicht als signifikant erwies ( $p=0,2$ ).

Während die arteriellen Kohlendioxyd-Partialdrücke durch die Therapie nicht beeinflusst wurden, war ein signifikanter Anstieg des vor der Therapie erniedrigten Sauerstoffpartialdruckes (Referenzbereich in Gießen:  $100 \pm 5$  mm Hg) zu beobachten. Die verbesserte arterielle Sauerstoffversorgung nach der Therapie wird ebenfalls durch den hochsignifikanten Abfall der Alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz belegt. Die Werte im Einzelnen sind aus der Tab. 54 ersichtlich.

Tab. 54: Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse vor und nach Arzneimitteltherapie (n=20)

| <b>Parameter<br/>[mmHg]</b>       | <b>Vor Arzneimittel-<br/>Therapie</b> | <b>Nach Arzneimittel-<br/>Therapie</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>    | 44,9 ± 2,4                            | 45,1 ± 3,9                             | n.s.          |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>     | 90,5 ± 10,4                           | 98,3 ± 8,3                             | 0,005         |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | 16,1 ± 10,3                           | 7,3 ± 7,0                              | <0,001        |

Aufgrund starker Widersetzlichkeit beim Versuch, die Ösophagusballonsonde einzuführen (n=1) oder wegen technischer Probleme (n=4) konnten die Lungenfunktionsmessungen lediglich bei 15 Patienten vor und nach der Arzneimitteltherapie vollständig ausgewertet werden – Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzgrade sind in Tab. 55 angeführt.

Tab. 55: Ergebnisse der Spirometrie und Pneumotachografie vor und nach Arzneimitteltherapie (n=15)

| <b>Parameter</b>                             | <b>Vor Arzneimittel-<br/>Therapie</b> | <b>Nach Arzneimittel-<br/>Therapie</b> | <b>p-Wert</b> |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| Atemzugtiefe [l]                             | 5,29 ± 2,35                           | 6,06 ± 2,11                            | n.s.          |
| Atemfrequenz [/min.]                         | 16,9 ± 9,1                            | 15,0 ± 7,7                             | n.s.          |
| AMV [l/min.]                                 | 80,0 ± 54,2                           | 86,9 ± 46,5                            | n.s.          |
| $\dot{V}$ [l/sec.]                           | 386,1 ± 239,5                         | 356,3 ± 234,7                          | n.s.          |
| R <sub>visc</sub> [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)] | 0,018 ± 0,012                         | 0,014 ± 0,007                          | n.s.          |
| $\Delta p_{Plmax}$ [cmH <sub>2</sub> O]      | 9,97 ± 4,27                           | 8,78 ± 3,85                            | n.s.          |



Es zeigten sich nach der Therapie tiefere Atemzugvolumina, die auch trotz leicht verringerter Atemfrequenz zu einem insgesamt etwas gesteigerten Atemminutenvolumen führten. Atemstromstärke ( $\dot{V}$ ), Atemwegswiderstand ( $R_{\text{visc}}$ ) und maximale Interpleuraldruck-differenz ( $\Delta p_{\text{Plmax}}$ ) erwiesen sich nach der Therapie als verringert, allerdings ergab sich bei keinem dieser Lungenfunktionsparameter ein statistisch signifikanter Unterschied.

#### 3.2.5.1.2 Ergebnisse der BALF-Untersuchungen vor und nach Arzneimitteltherapie

Die mittleren Rückgewinnraten unterschieden sich mit Werten von  $32,9\% \pm 16,3\%$  vor und  $30,7\% \pm 18,1\%$  nach der Arzneimitteltherapie nur unwesentlich. Die mittlere absolute Gesamtzellzahl sank von  $873 \pm 596$  auf  $818 \pm 477$  Zellen, was sich statistisch nicht als signifikant erwies ( $p=0,7$ ).

Im Differenzialzellbild fiel eine deutliche Erniedrigung der Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten von  $13,3\% \pm 11,6\%$  auf  $7,1\% \pm 5,3\%$  auf. Dieser Abfall wurde als statistisch signifikant ( $p=0,02$ ) berechnet. Die großen Standardabweichungen weisen gleichwohl auf die breite Streuung der Werte hin. Die Abb. 29 auf der nächsten Seite verdeutlicht, dass die Erniedrigung des prozentualen Neutrophilenanteils zu einem großen Teil durch die Befunde bei 3 Patienten verursacht wird, die Ausgangswerte von mehr als 20% PMN in ihren ersten BALF Differenzialzellbildern aufwiesen. Bei einem weiteren Pferd mit derartig erhöhten Werten blieb der Prozentsatz der PMN zwar nahezu konstant (22,9% bzw. 21,4% nach der Therapie), die absoluten Anzahlen der PMN nahmen aber auch bei dieser Stute deutlich ab: 265 neutrophile Granulozyten/ $\mu\text{l}$  BALF wurden vor und 159 / $\mu\text{l}$  BALF nach der Arzneimitteltherapie gefunden.

Überwiegend zeigten die absoluten Anzahlen der PMN zu ihren jeweiligen relativen Werten parallele Verläufe, wie ebenfalls aus der Abb. 29 auf der folgenden Seite ersichtlich ist. Auch das Absinken der absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten nach der Arzneimitteltherapie erwies sich als statistisch signifikant ( $p=0,04$ ).

Dagegen spiegelte sich der statistisch knapp signifikante ( $p=0,05$ ) Anstieg des prozentualen Anteils der Makrophagen von 29,0% auf 33,3% nach der Arzneimitteltherapie nicht im Ergebnis der absoluten Werte wider: diese blieben quasi unverändert mit Werten von  $258 \pm 212$  MK/ $\mu\text{l}$  BALF vor und  $268 \pm 164$  MK/ $\mu\text{l}$  BALF nach der Therapie bestehen. Bei den prozentualen Anteilen der MK fiel ein außergewöhnlich hoher Zusammenhang zwischen den gepaarten Werten auf: der Korrelationskoeffizient betrug hier 0,74 ( $p=0,0001$ ). Diese

deutliche Korrelation ist auch aus Abb. 30, S. 176, ersichtlich, in der die individuellen Wertepaare dargestellt sind.

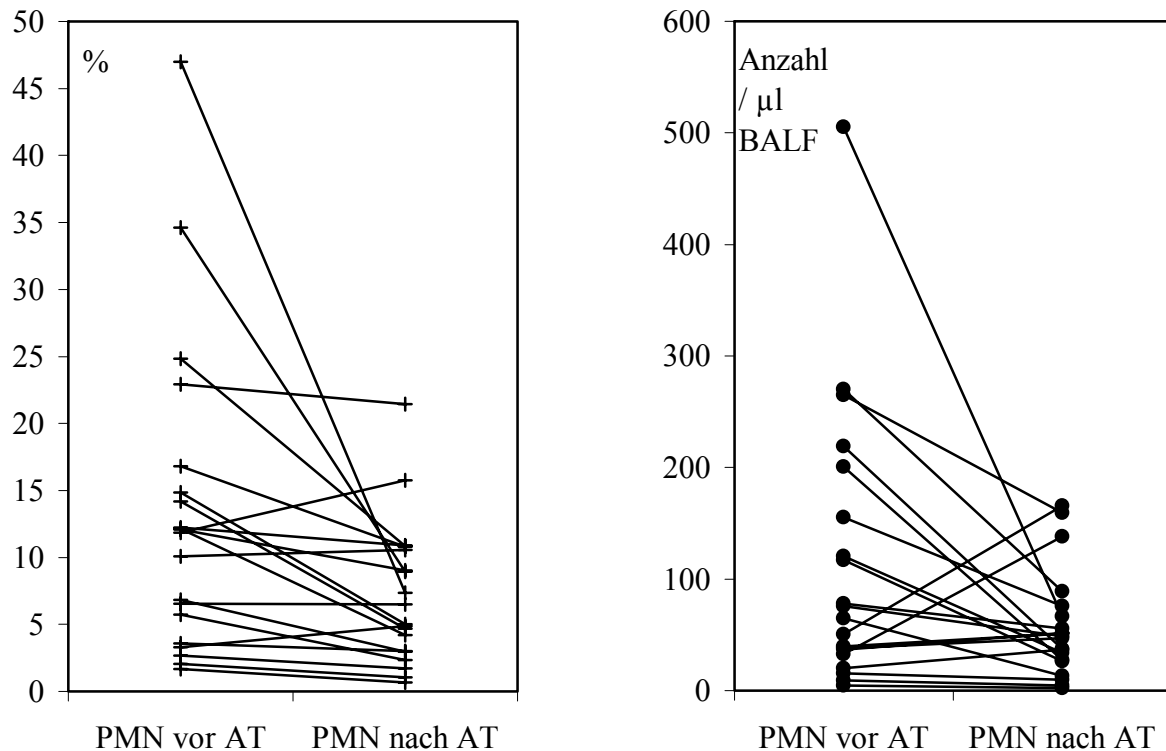


Abb. 29: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)

Eine Untergruppe der MK, die sogenannten schaumigen Makrophagen, steigerte sowohl ihren relativen Anteil von  $1,05\% \pm 1,33\%$  auf  $1,90\% \pm 2,64\%$  ( $p=0,4$ ), als auch ihre absoluten Anzahlen von im Mittel  $9,75 \pm 18,6/\mu\text{l}$  BALF auf  $13,4 \pm 19,7/\mu\text{l}$  BALF, wobei sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben.

Der Tab. 56 auf der nächsten Seite können die prozentualen und absoluten Mittelwerte und Standardabweichungen für die in der BALF differenzierten Hauptzellgruppen entnommen werden, wobei sich für Lymphozyten, Mastzellen (auch nach Toluidin-Blau Färbung) sowie eosinophile Granulozyten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Arzneimitteltherapie ergaben. Die individuellen Verläufe der differenzierten Hauptzellgruppen sind gleichwohl in den weiter unten stehenden Abbildungen 31, 32 und 33 dargestellt. Erwähnenswert scheint insbesondere das Verhalten der Mastzellen (s. S. 177), deren relative und absolute Mittelwerte entgegen der Erwartung nach der Therapie sogar

etwas höher als vor der Arzneimitteltherapie liegen, wobei sich aber keine signifikanten Unterschiedshöhen ergaben.

Tab. 56: Relative und absolute Werte der Hauptzellgruppen in der BALF-Zytologie vor und nach Arzneimitteltherapie (n=20)

| <b>Zellgruppe</b> | <b>Vor Arzneimittel-Therapie</b> | <b>Nach Arzneimittel-Therapie</b> | <b>p-Wert</b> |
|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| PMN [%]           | 13,3 ± 11,6                      | 7,1 ± 5,3                         | 0,015         |
| PMN [/µl BALF]    | 115,9 ± 124,6                    | 57,0 ± 47,9                       | 0,04          |
| MK [%]            | 29,0 ± 13,6                      | 33,3 ± 11,0                       | 0,05          |
| MK [/µl BALF]     | 257,6 ± 212,1                    | 267,8 ± 164,3                     | n.s.          |
| Lymph. [%]        | 55,3 ± 11,3                      | 57,3 ± 9,9                        | n.s.          |
| Lymph. [/µl BALF] | 483,6 ± 367,0                    | 475,3 ± 308,5                     | n.s.          |
| MZ [%]            | 1,68 ± 1,14                      | 1,85 ± 1,20                       | n.s.          |
| MZ [/µl BALF]     | 11,3 ± 8,7                       | 13,8 ± 10,1                       | n.s.          |
| Eos [%]           | 0,78 ± 2,72                      | 0,39 ± 1,05                       | n.s.          |
| Eos [/µl BALF]    | 4,57 ± 15,6                      | 3,81 ± 10,3                       | n.s.          |

Die sich in Abhängigkeit der Arzneimitteltherapie nicht signifikant unterscheidenden eosinophilen Granulozyten finden Erwähnung, da bei den Resultaten (s. Abb. 33, S. 177) zwei „Ausreißer“ auftraten. Vorausgeschickt sei, dass diese Zellart lediglich bei 11 der 20 Patienten vor der Therapie in der BALF nachweisbar war. Als Ausreißer wurde zum einen ein Isländer mit einer wahrscheinlich parasitär bedingten pulmonalen Eosinophilie angesehen, der in die Arzneimitteltherapie-Gruppe eingeschlossen wurde. Der Ausgangswert von 12,3% eosinophilen Granulozyten im Differenzialzellbild der ersten BALF sank nach Arzneimitteltherapie und zusätzlicher Behandlung mit einem Antiparasitikum aus der Gruppe der Avermectine auf 4,4%. Beim zweiten Ausreißer handelte es sich um das einzige Pferd, bei dem ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten von 0,22% Eos auf 2,07% nach der Therapie beobachtet wurde. Dieses Pferd zeigte bei mehrfachen Kontrolluntersuchungen über das nächste Jahr trotz Haltungs- und Managementverbesserung, mehrfacher Verabreichung von Anthelminthika der Avermectin-Klasse und intermittierender Behandlung mit Glukokortikoiden,  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Sekretolytika keine entscheidende Verbesserung der respiratorischen Symptomatik (weiterhin Husten und hohe

Endoskopiescores). Zudem fiel intermittierend eine Eosinophilie im venösen Blut von über 5% auf. Leider konnte bislang keine erneute BAL durchgeführt werden.

Wird der gepaarte t-Test ohne diese beiden Patienten durchgeführt, so berechnet sich ein schwach signifikanter ( $p=0,02$ ) Abfall der absoluten Eosinophilen-Anzahl nach der Arzneimitteltherapie. Die prozentualen Werte der eosinophilen Granulozyten zeigen allerdings weiterhin keine signifikante Reduktion.

Ferner wurde geprüft, ob sich Unterschiede vor und nach der Arzneimitteltherapie ergaben hinsichtlich der Gesamtzahl der überhaupt differenzierten Zellen (vorher:  $477 \pm 55$ ; nachher:  $503 \pm 70$ ), dem Anteil an nicht differenzierbaren Zellen an allen Korpuskeln (vorher:  $1,61\% \pm 1,44\%$ ; nachher:  $1,00 \pm 1,00\%$ ) und dem Anteil an Epithelzellen (vorher:  $2,25\% \pm 4,02\%$ ; nachher  $1,01 \pm 1,76$ ), wobei sich letzterer als einzig signifikanter ( $p=0,03$ ) Unterschied herausstellte. Auch die Auszählung der nicht regelmäßig aufzufindenden mehrkernigen Makrophagen und globulären Körperchen erbrachte keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit von der Therapie.

Die Prozentsätze der Makrophagen, in denen freies Eisen mittels der Preussisch-Blau-Reaktion nachweisbar war (sogenannte Hämosiderophagen), sind in der Tab. 57 aufgeführt. Es ergaben sich weder für die Summe, noch für die in 3 Grade der Färbe-Intensität differenzierten Untergruppen signifikante Unterschiede der Werte vor und nach Arzneimitteltherapie.

Tab. 57: Anteil der Hämosiderophagen (HS) an den Makrophagen vor und nach Arzneimitteltherapie

| <b>Zellgruppe</b> | <b>Einheit</b> | <b>Vor Arzneimittel-Therapie</b> | <b>Nach Arzneimittel-Therapie</b> | <b>p-Wert</b> |
|-------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| HS gesamt         | % der MK       | $10,8 \pm 11,4$                  | $15,2 \pm 16,8$                   | n.s.          |
| Diffus positiv    | % der MK       | $7,4 \pm 8,2$                    | $10,0 \pm 8,9$                    | n.s.          |
| Fein granulär     | % der MK       | $2,9 \pm 3,2$                    | $4,7 \pm 7,4$                     | n.s.          |
| Grob granulär     | % der MK       | $0,48 \pm 0,77$                  | $0,54 \pm 1,33$                   | n.s.          |

Auf den beiden folgenden Seiten werden die individuellen Wertepaare vor und nach Arzneimitteltherapie sowohl der prozentualen als auch der absoluten Werte der Makrophagen, Lymphozyten, Mastzellen sowie der eosinophilen Granulozyten dargestellt.

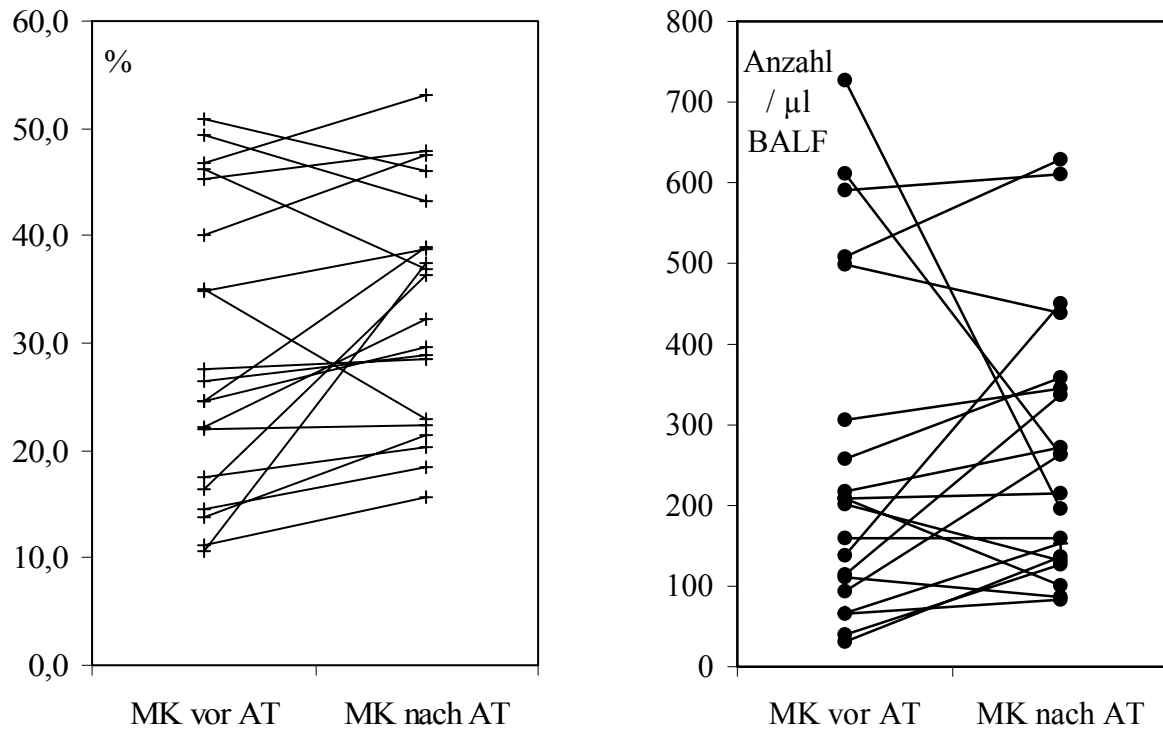


Abb. 30: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Alveolar-makrophagen (MK) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)

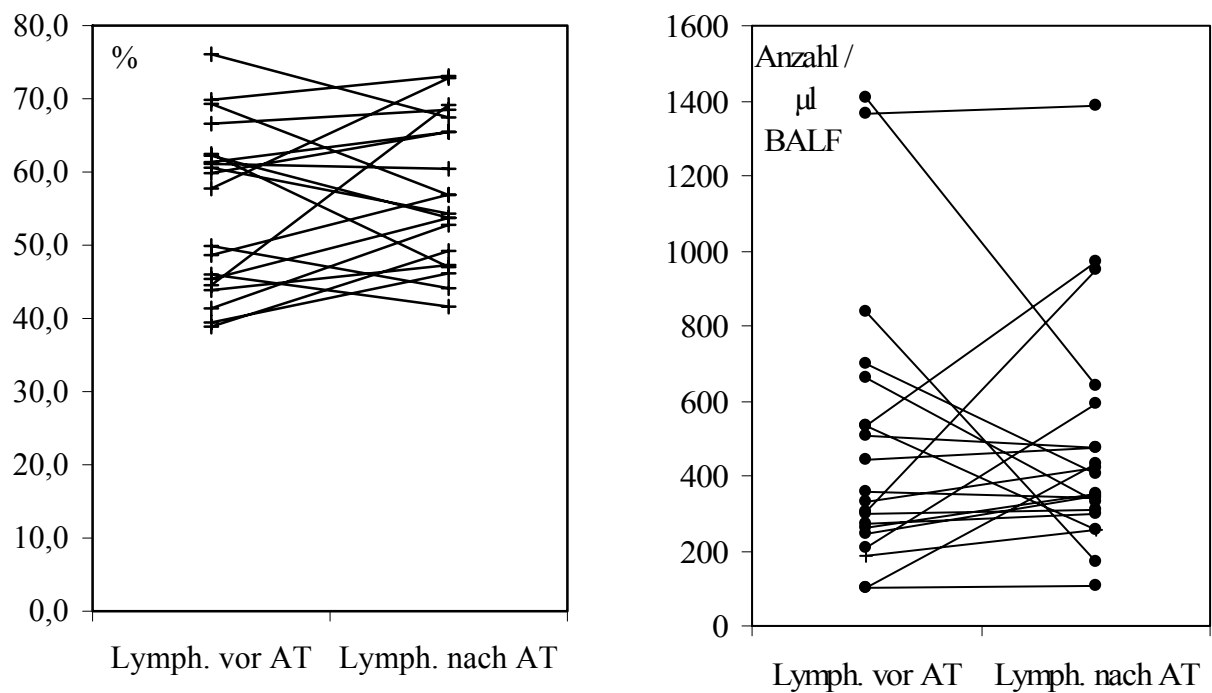


Abb. 31: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Lymphozyten (Lymph.) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)

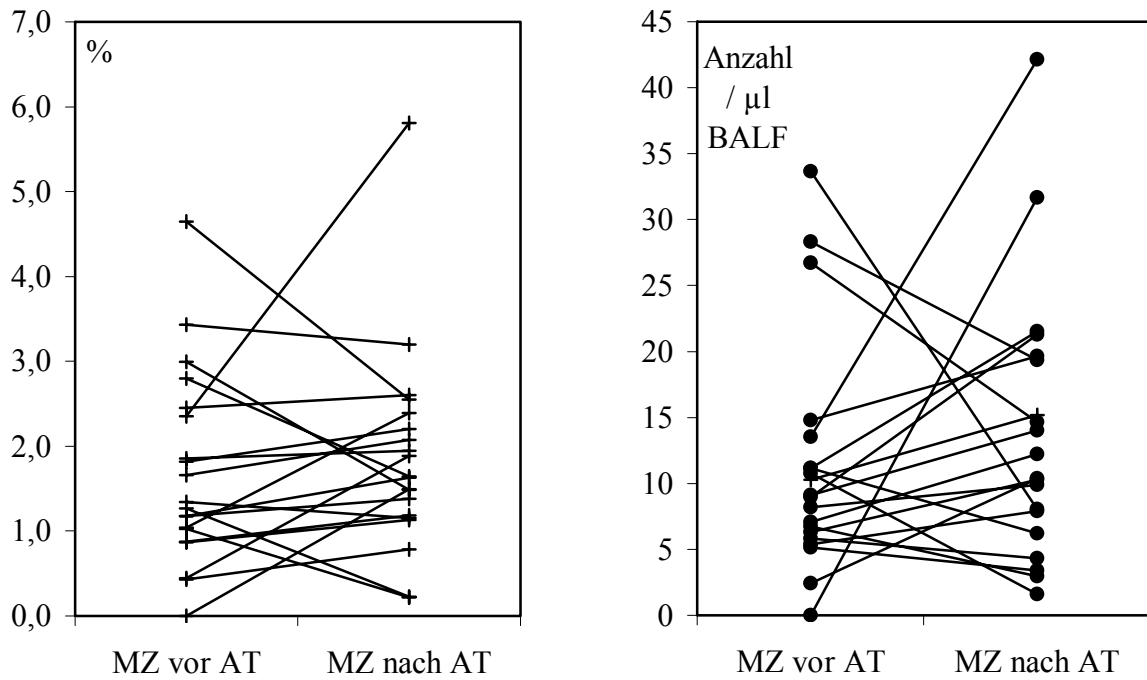


Abb. 32: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Mastzellen (MZ) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)

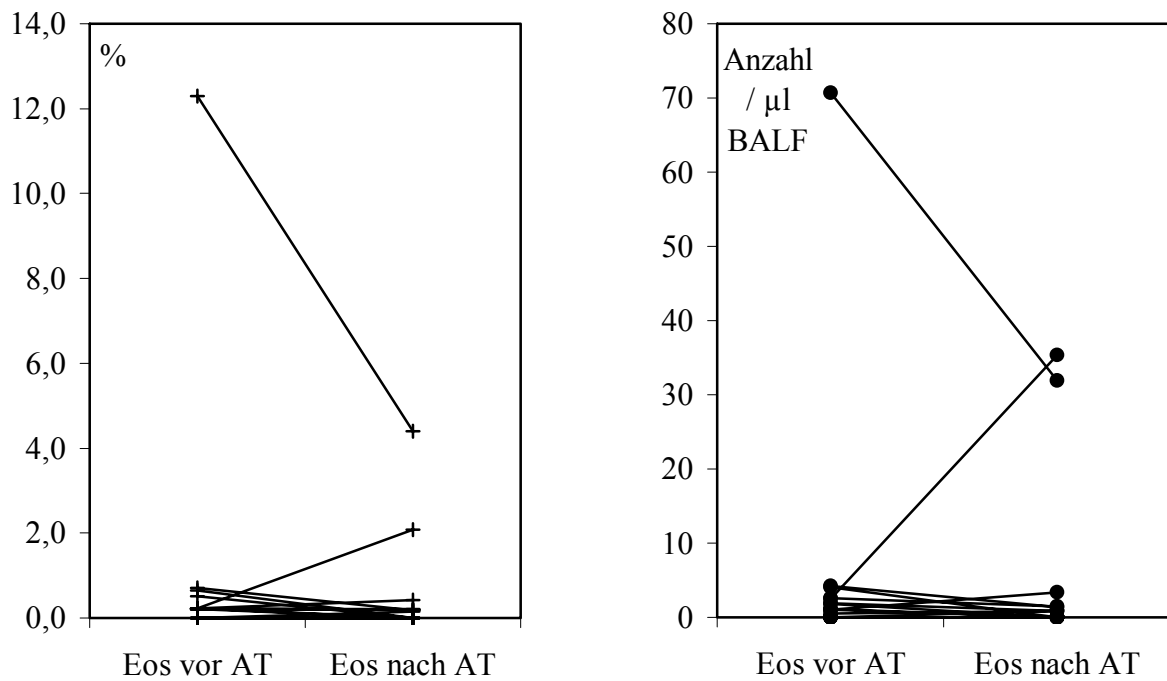


Abb. 33: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der eosinophilen Granulozyten (Eos) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)

### 3.2.5.1.3 Analyse der Erstuntersuchungsbefunde hinsichtlich des Ansprechens auf die Arzneimitteltherapie

Um zu überprüfen, ob bereits aus den bei der Eingangsuntersuchung erhobenen Daten Schlüsse auf die Ansprechbarkeit des individuellen Patienten auf die Therapie gezogen werden können, wurden diese retrospektiv erneut analysiert. Hierzu erfolgte eine Einteilung der Patienten in die beiden Gruppen „Guter Therapieerfolg“ und „Geringerer Therapieerfolg“. Für diese Einteilung wurden die nach der Arzneimitteltherapie als signifikant unterschiedlich berechneten Parameter Ruhe-Atemfrequenz, Endoskopiescore und Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz herangezogen. Hierbei kamen nur jene Patienten in die „gute“ Therapieerfolg-Gruppe, die in keinem der Parameter eine Verschlechterung und in mindestens einem eine Verbesserung aufwiesen (n=12). In die Gruppe der Patienten mit geringerem Therapieerfolg wurden jene Patienten eingeteilt, die in mindestens einer Variablen eine Verschlechterung zeigten (n=8), auch wenn sich in anderen Parametern Verbesserungen nachweisen ließen.

Erstaunlicherweise fanden sich in der Gruppe mit gutem Therapieerfolg deutlich mehr (8/12) bereits vor der stationären Aufnahme in der Klinik vom Haustierarzt behandelte Pferde als in der Gruppe mit geringerem Therapieerfolg (2/8). Vorberichtlich erhielten allerdings noch 7 der 12 Pferde mit dann gutem Therapieerfolg trockenes Heu als Rauhfutter, während es in der Gruppe mit geringerem Therapieerfolg lediglich 3 der 8 Tiere waren. Strohkontakt und Haltungsform erwiesen sich anamnestisch nicht als wesentlich unterschiedlich verteilt. Auch die vorberichtliche Erkrankungsdauer unterschied sich nicht signifikant.

Wie aus Tab. 58 auf der nächsten Seite im Detail abzulesen, ergaben sich signifikante Unterschiede in den Scorepunkten, die vor der Behandlung regelmäßig in der Gruppe mit dem besseren Ansprechen auf die Arzneimitteltherapie höher lagen. Besonders deutlich war in der Gruppe mit dem besseren Ansprechen auf die Arzneimitteltherapie der in den Klinikscore eingegangene Hustenscore erhöht ( $2,17 \pm 0,39$  Punkte versus  $1,50 \pm 0,53$  Punkte;  $p=0,005$ ). Innerhalb des Endoskopiescores zeigten sich statistisch signifikant eine höhere Sekretmenge ( $p=0,003$ ) und Sekretviskosität (0,03) in der Gruppe, die dann bessere Therapieerfolge aufweisen konnte.

Keine signifikanten Unterschiede waren bei der vor der Therapie gemessenen Ruhe-Atemfrequenz, der  $p_{(A-a)O_2}$  und den sonstigen Lungenfunktionsparametern nachzuweisen.

Tab. 58: Retrospektive Betrachtung der Erstuntersuchungs-Daten nach Einteilung der Patienten je nach Ansprechen auf die Arzneimitteltherapie

| Parameter                         | Einheit  | Guter Therapieerfolg (n=12) | Geringerer Therapieerfolg (n=8) | p-Wert |
|-----------------------------------|----------|-----------------------------|---------------------------------|--------|
| Gesamtscore                       | Punkte   | 13,7 ± 2,4                  | 10,4 ± 2,6                      | 0,006  |
| Klinikscore                       | Punkte   | 6,42 ± 2,07                 | 4,50 ± 1,69                     | 0,02   |
| Endoskopiescore                   | Punkte   | 7,25 ± 1,42                 | 5,88 ± 1,81                     | 0,05   |
| Ruhe-Atemfrequenz                 | /min.    | 19,8 ± 5,9                  | 17,5 ± 6,0                      | n.s.   |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | mmHg     | 17,8 ± 10,9                 | 13,6 ± 9,5                      | n.s.   |
| PMN                               | %        | 18,3 ± 12,4                 | 5,8 ± 4,2                       | 0,007  |
| MK                                | %        | 26,9 ± 13,3                 | 32,1 ± 14,2                     | n.s.   |
| Lymph.                            | %        | 52,2 ± 10,6                 | 59,9 ± 11,3                     | n.s.   |
| MZ                                | %        | 1,42 ± 0,85                 | 2,07 ± 1,46                     | n.s.   |
| Eos                               | %        | 1,25 ± 3,49                 | 0,08 ± 0,11                     | n.s.   |
| PMN                               | /μl BALF | 166 ± 138                   | 40 ± 37                         | 0,01   |
| MK                                | /μl BALF | 273 ± 237                   | 235 ± 182                       | n.s.   |
| Lymph.                            | /μl BALF | 497 ± 342                   | 464 ± 426                       | n.s.   |
| MZ                                | /μl BALF | 11,3 ± 9,9                  | 11,3 ± 7,2                      | n.s.   |
| Eos                               | /μl BALF | 7,21 ± 20,0                 | 0,61 ± 0,99                     | n.s.   |
| Hämosiderophagen                  | % der MK | 11,0 ± 13,4                 | 14,8 ± 9,8                      | n.s.   |

Dagegen lagen die relativen und absoluten PMN-Werte in der Gruppe mit besserem Therapieerfolg vor der Behandlung signifikant höher als in jener mit geringerem Ansprechen auf die Arzneimitteltherapie. Bei den sonstigen Zellgruppen und BALF-Parametern zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede, die vor der Therapie als Indikator für ein Ansprechen auf die Arzneimittel zu verwenden gewesen wären. Wurden die Patienten allerdings hinsichtlich ihrer Mastzellprozentsätze bzw. ihrer prozentualen Anteile an eosinophilen Granulozyten in ihren ersten BALF-Differenzialzellbildern betrachtet, so zeigten 3 der 8 Patienten (37,5%) mit weniger gutem Ansprechen auf die Arzneimitteltherapie prozentuale Mastzellwerte von über 2,0%. In der Gruppe mit dem besseren Therapieerfolg fand sich lediglich 1 Tier mit derart erhöhten Mastzellwerten und 1 Pferd mit eosinophilen Granulozyten von über 0,70% im ersten BALF Differenzialzellbild (je 8,3%).



### 3.2.5.2 Allgemeine Daten zu Patienten unter zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie

Die 30 Patienten, bei denen zusätzlich zur Arzneimittelgabe eine orale Hyperinfusionstherapie, wie in Kap. 3.1.1.4.2 S. 42 f. beschrieben, durchgeführt wurde, gehörten ebenfalls überwiegend zur Rasse der Warmblüter (n=18). Daneben fanden sich 8 Kleinpferde (4 Islandpferde, 3 Haflinger, 1 ohne Rassezugehörigkeit) sowie je 1 American Quarter Horse, Friesen, Tinker und Pony. Das Gewicht der Tiere variierte zwischen 365 und 668 kg ( $529 \pm 90$  kg). Die Geschlechter verteilten sich auf 15 männliche (2 Hengste und 13 Wallache) und 15 weibliche Tiere. Ihr Alter spannte sich von 3 bis 20 Jahren mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von  $11,1 \pm 4,6$  Jahren. Die Lungenerkrankung bestand seit mindestens 6 Wochen und war längstens seit 5 Jahren bekannt, im Mittel wurden  $1,1 \pm 1,2$  Jahre Erkrankungsdauer angegeben.

Der Klinikscore, in dem die vorberichtliche Hustenhäufigkeit, ein eventueller Leistungsabfall sowie die klinische, auskultatorische Beurteilung des Dyspnoegrades und die Lungenauskultationsbefunde zusammengefasst werden, variierte zwischen 2 und den maximal erreichbaren 12 Punkten ( $5,97 \pm 2,53$ ). Erfolgte die Gradeinteilung der Erkrankung anhand der Zusammenfassung von Scores und  $p_{(A-a)O_2}$ , wie in Tab. 48, S. 165 angegeben, so wurden 3 Pferde als geringgradig, 13 als mittelgradig und 14 Patienten als hochgradig erkrankt eingestuft.

Die Wiederholungsuntersuchungen wurden  $9,5 \pm 2,8$  Tage nach der ersten Untersuchung durchgeführt. Die individuellen Daten der Patienten können im Anhang S. 18 ff., Kap. 9.4.1.2, eingesehen werden.

#### 3.2.5.2.1 Ergebnisse klinischer und weiterführender Untersuchungen (außer BAL) vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie

Die Ruheatemfrequenz betrug vor der oralen Hyperinfusion  $19,8 \pm 4,7$  Atemzüge. Am Tag der Kontrolluntersuchung wurden noch  $15,5 \pm 4,0$  Atemzüge gezählt. Dieser Abfall erwies sich im gepaarten t-Test als hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der weiteren Untersuchungsergebnisse vor und nach der zusätzlich zur Arzneimitteltherapie durchgeführten oralen Hyperinfusionstherapie sind einschließlich ihrer Signifikanzgrade in den folgenden drei Tabellen aufgeführt.

Tab. 59: Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung des Respirationstraktes vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=30)

| <b>Parameter [Punkte]</b> | <b>Vor oraler Hyperinfusion</b> | <b>Nach oraler Hyperinfusion</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Endoscorescore            | 7,47 ± 2,17                     | 4,57 ± 2,13                      | <0,001        |
| Sekretmenge               | 3,37 ± 1,00                     | 1,67 ± 0,92                      | <0,001        |
| Sekretviskosität          | 2,53 ± 0,82                     | 1,67 ± 0,99                      | 0,001         |
| Schleimhautschwellung     | 1,57 ± 1,01                     | 1,23 ± 0,94                      | n.s.          |

Nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie ergab sich im Wilcoxon Test für Paardifferenzen also ein hoch signifikanter Abfall des Endoscorescores. Betrachtet man die Unterparameter dieses Scores, so fiel auf, dass sowohl Sekretmenge und Sekretviskosität hoch signifikant abnahmen, während sich der Grad der an Tracheal- und Bifurkationsschleimhaut sichtbaren Schwellung zwar verminderte, aber keine statistisch signifikante Erniedrigung erfuhr.

Tab. 60: Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=30)

| <b>Parameter [mmHg]</b>           | <b>Vor oraler Hyperinfusion</b> | <b>Nach oraler Hyperinfusion</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------|
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>    | 44,2 ± 3,06                     | 45,3 ± 3,04                      | 0,02          |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>     | 88,0 ± 11,5                     | 98,5 ± 4,92                      | <0,001        |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | 17,1 ± 11,0                     | 6,0 ± 5,0                        | <0,001        |

Während für die arteriellen Kohlendioxid-Partialdrücke mittels t-Test für gepaarte Stichproben ein schwach signifikanter Anstieg der Mittelwerte nachgewiesen wurde, zeigten der arterielle Sauerstoffpartialdruck und die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz hoch signifikante Verbesserungen der Werte (zu den Daten im Einzelnen s. Tab. 60).

Tab. 61: Ergebnisse der Spirometrie und Pneumotachografie vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=21)

| Parameter                                      | Vor oraler Hyperinfusion | Nach oraler Hyperinfusion | p-Wert |
|------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
| Atemzugtiefe [l]                               | 5,35 ± 1,48              | 7,25 ± 2,65               | 0,001  |
| Atemfrequenz [/min.]                           | 17,9 ± 7,92              | 14,9 ± 4,98               | n.s.   |
| AMV [l/min.]                                   | 88,8 ± 32,7              | 100,0 ± 33,4              | n.s.   |
| $\dot{V}$ [l/sec.]                             | 362,1 ± 141,3            | 380,0 ± 164,5             | n.s.   |
| $R_{\text{visc}}$ [cmH <sub>2</sub> O/(l/s)]   | 0,025 ± 0,018            | 0,015 ± 0,009             | 0,002  |
| $\Delta p_{\text{Plmax}}$ [cmH <sub>2</sub> O] | 15,6 ± 10,3              | 11,7 ± 5,7                | 0,05   |

Da bis Anfang 2003 die Lungenfunktionsmessungen grundsätzlich unsediert durchgeführt wurden, konnten aufgrund von Aufregung, Widersetzlichkeit beim Versuch, die Ösophagusballonsonde einzuführen oder Intoleranz der Atemmaske bei 6 Pferden keine auswertbaren Messprotokolle erhalten werden. Technische Probleme verhinderten bei 3 weiteren Patienten zumindest eine der beiden Lungenfunktionsmessungen, so dass in die obige Tabelle lediglich die Ergebnisse von 21 Pferden eingingen.

Hierbei zeigte sich eine hochsignifikante Steigerung des Atemzugvolumens, das auch bei leicht verringerter Atemfrequenz zu einem etwas gesteigerten Atemminutenvolumen führte. Auch nach Korrektur des Atemminutenvolumens auf das Körpergewicht ergaben sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede. Sehr wohl errechnete sich nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie aber ein hoch signifikant verringerter Atemwegswiderstand ( $p=0,002$ ) und eine signifikant verringerte maximale Interpleuraldruckdifferenz ( $p=0,05$ ). Die aus den arteriellen Blutgasen ersichtliche, wesentlich verbesserte Oxygenierung des Blutes entsteht folglich hauptsächlich durch die in der Ruheatmung vergrößerten Atemzugvolumina.

### 3.2.5.2.2 Ergebnisse der BALF-Untersuchungen vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie

Die Rückgewinnraten unterschieden sich zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung mit  $33,6\% \pm 17,8\%$  und  $33,4 \pm 18,3\%$  nicht. Auch bei den absoluten Zellzahlen zeigte sich kein signifikanter Unterschied: bei der Erstuntersuchung fanden sich  $1364 \pm 884$  Zellen/ $\mu$ l BALF, bei der Kontrolluntersuchung waren es  $1292 \pm 764$  Zellen/ $\mu$ l BALF.

Einen Überblick über die relativen und absoluten Anteile der Hauptzellgruppen an den Differenzialzellbildern vor und nach der oralen Hyperinfusionstherapie gibt die Tab. 62.

Tab. 62: Relative und absolute Anteile der Hauptzellgruppen in der BALF-Zytologie vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=30)

| <b>Zellgruppe</b>      | <b>Vor oraler Hyperinfusion</b> | <b>Nach oraler Hyperinfusion</b> | <b>p-Wert</b> |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------|
| PMN [%]                | $15,7 \pm 12,3$                 | $10,9 \pm 9,60$                  | 0,01          |
| PMN [ $\mu$ l BALF]    | $229,6 \pm 222,3$               | $143,2 \pm 142,8$                | 0,02          |
| MK [%]                 | $32,2 \pm 11,7$                 | $38,5 \pm 12,6$                  | 0,004         |
| MK [ $\mu$ l BALF]     | $446,0 \pm 321,8$               | $499,6 \pm 349,9$                | n.s.          |
| Lymph. [%]             | $50,5 \pm 13,0$                 | $49,0 \pm 10,3$                  | n.s.          |
| Lymph. [ $\mu$ l BALF] | $668,6 \pm 465,0$               | $631,1 \pm 393,8$                | n.s.          |
| MZ [%]                 | $1,50 \pm 1,07$                 | $1,63 \pm 1,38$                  | n.s.          |
| MZ [ $\mu$ l BALF]     | $18,03 \pm 13,29$               | $17,43 \pm 15,90$                | n.s.          |
| Eos [%]                | $0,10 \pm 0,22$                 | $0,05 \pm 0,12$                  | 0,04          |
| Eos [ $\mu$ l BALF]    | $1,45 \pm 2,73$                 | $0,67 \pm 1,65$                  | 0,05          |

Sowohl die relativen Anteile als auch absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten (PMN) fielen signifikant ab. Die individuellen Werteverläufe sind in der Abb. 34 auf der nächsten Seite dargestellt. Die signifikante Erniedrigung der Werte nach der Therapie bleibt auch bestehen, wenn bei der Berechnung der prozentualen Anteile das Pferd mit dem extrem hohen Ausgangswert von 68,6% nicht einbezogen wird.

Bei Betrachtung der relativen und absoluten Werte der neutrophilen Granulozyten fällt auf, dass die Daten häufig parallele Abfälle zeigen. Die Tiere mit hohen Ausgangswerten zeigen meist besonders deutliche Erniedrigungen. Ausnahmen bilden 3 Pferde mit Ausgangswerten im unteren Bereich, bei denen die absoluten und relativen PMN-Werte in der 2. BAL diesen

ersten Wert um mehr als das Doppelte überstiegen. Die Werte dieser 3 Patienten wurden in der Abb. 34 grau unterlegt.

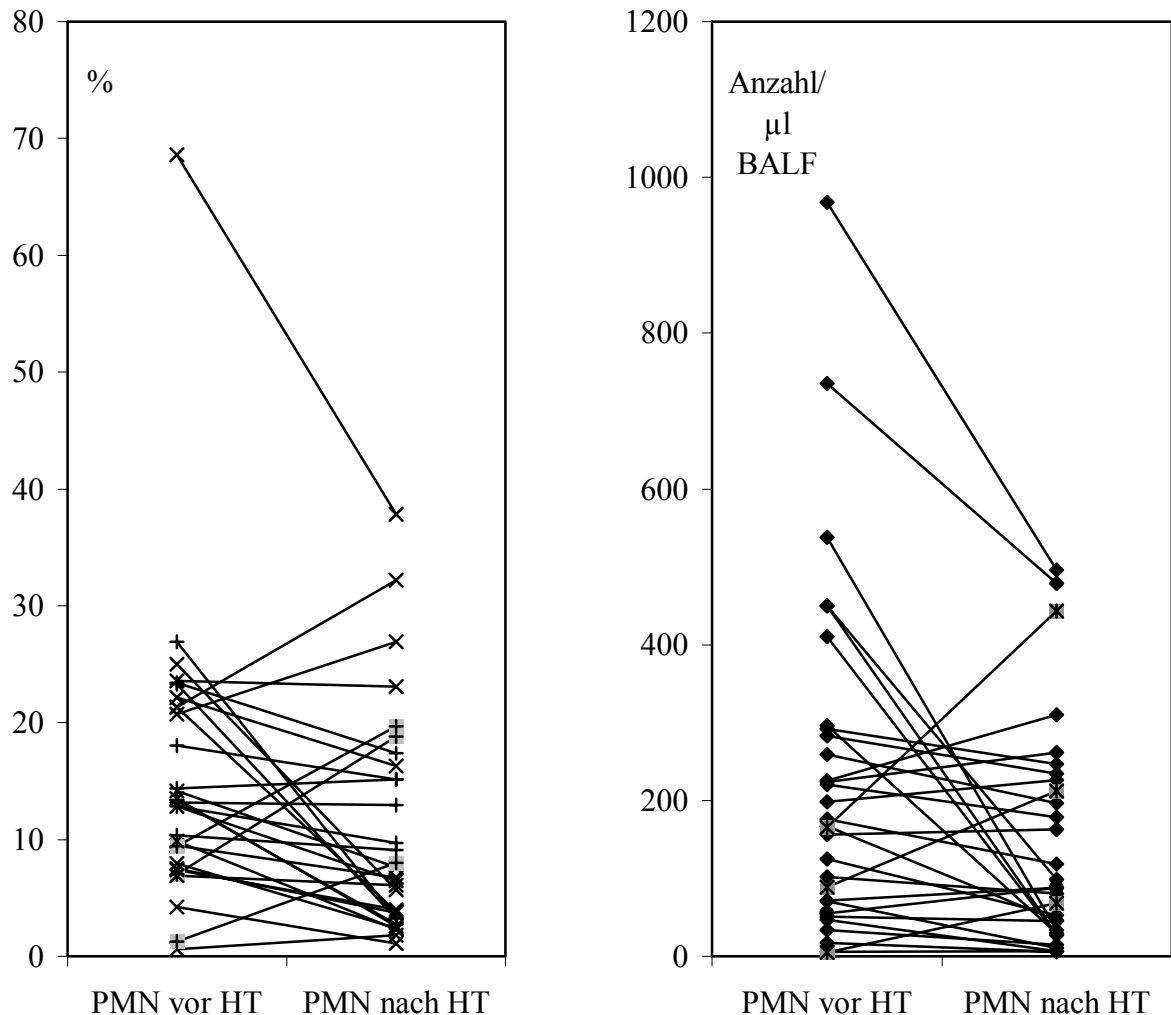


Abb. 34: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie (HT)

Trotz eingehender Betrachtung aller Daten dieser 3 Tiere konnten keine Gründe oder Gemeinsamkeiten, die den Anstieg der PMN nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie erklären könnten, gefunden werden. Alle 3 Pferde zeigten eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik, wie auch aus den in Tab. 63 auf der folgenden Seite dargestellten Daten zu ersehen ist.

Tab. 63: Daten der drei CB Patienten, deren PMN Werte nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie (HT) um mehr als das Doppelte des Ausgangswertes anstiegen

| Parameter                                | Pferd Nr. 8 |         | Pferd Nr. 20 |         | Pferd Nr. 26 |         |
|------------------------------------------|-------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|
|                                          | Vor HT      | Nach HT | Vor HT       | Nach HT | Vor HT       | Nach HT |
| Ruhe-Atemfrequenz [/min]                 | 20          | 12      | 24           | 16      | 12           | 12      |
| Endoskopiescore [Punkte]                 | 7           | 3       | 10           | 5       | 8            | 7       |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg] | 15,9        | 0,7     | 37,7         | 10,1    | 7,0          | 8,37    |
| Rückgewinn [%]                           | 33,3        | 33,3    | 61,7         | 68,8    | 13,9         | 21,1    |
| Abs. Zellzahl [/µl BALF]                 | 1265        | 1128    | 1760         | 2145    | 400          | 850     |
| PMN [%]                                  | 7,0         | 18,8    | 9,4          | 19,7    | 1,3          | 8,0     |
| MK [%]                                   | 30,1        | 34,7    | 48,5         | 31,5    | 31,1         | 32,6    |
| Lymph. [%]                               | 61,5        | 45,1    | 41,8         | 48,2    | 62,9         | 54,8    |
| MZ [%]                                   | 0,92        | 0,89    | 0,00         | 0,42    | 4,66         | 4,59    |
| Eos [%]                                  | 0,47        | 0,22    | 0,25         | 0,21    | 0,00         | 0,00    |
| HS [% der MK]                            | 24,2        | 25,0    | 5,8          | 37,6    | 1,0          | 1,7     |

Werden wieder die Werte aller 30 Patienten betrachtet, so trat ein etwas überraschender Befund bei den Makrophagen auf: während ihre prozentualen Anteile nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie signifikant von  $32,3\% \pm 11,7\%$  auf  $38,5\% \pm 12,6\%$  anstiegen ( $p=0,004$ ), blieb der Zuwachs ihrer absoluten Anzahlen von  $446 \pm 322$  MK/µl BALF auf  $500 \pm 350$  MK/µl BALF ohne statistisch signifikanten Unterschied. Die Abb. 35 auf der folgenden Seite veranschaulicht, wie disparat sich die absoluten Werte bei den einzelnen Individuen verhielten.

Keine signifikanten Unterschiede bei den prozentualen und absoluten Werten ergab sich für die Lymphozyten. Auffällig waren allerdings 2 Tiere, die deutlich erhöhte absolute Anzahlen von über 2000 Lymphozyten/µl BALF vor der Therapie zeigten – bei beiden Patienten fielen diese Werte nach der Therapie auf unter 1000 Lymphozyten/µl BALF (s. auch Abb. 36 auf der folgenden Seite).

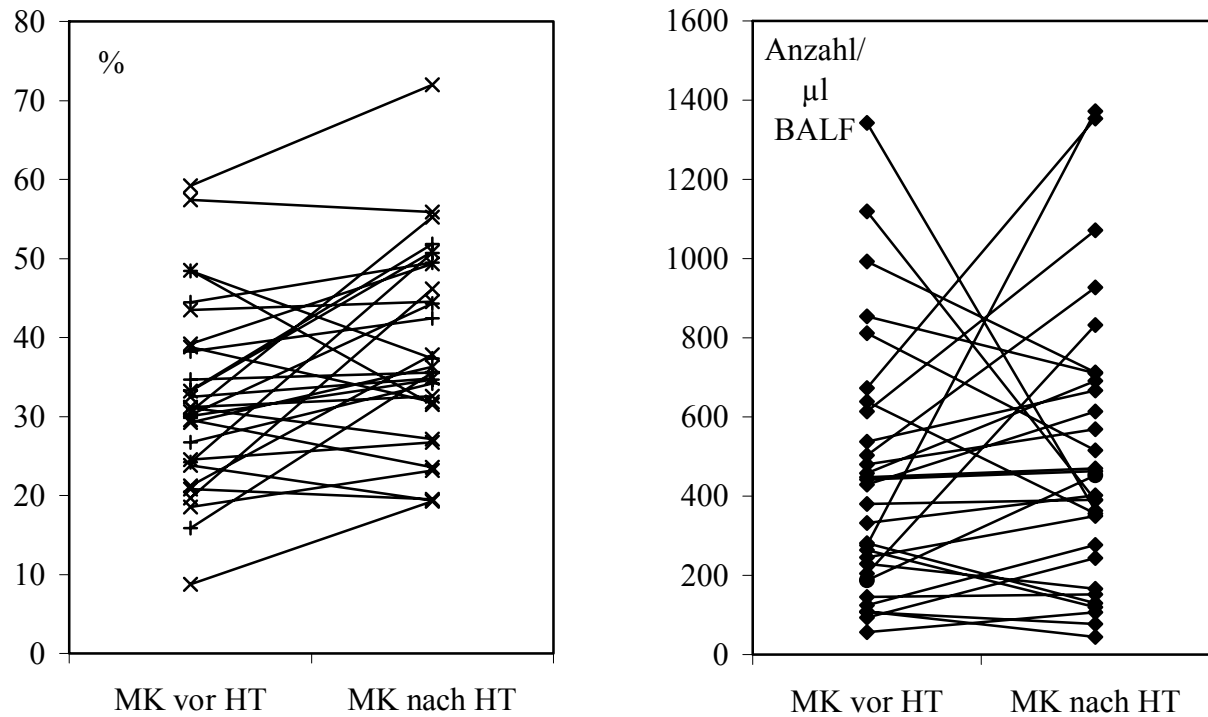


Abb. 35: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Alveolar-makrophagen (MK) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie (HT)

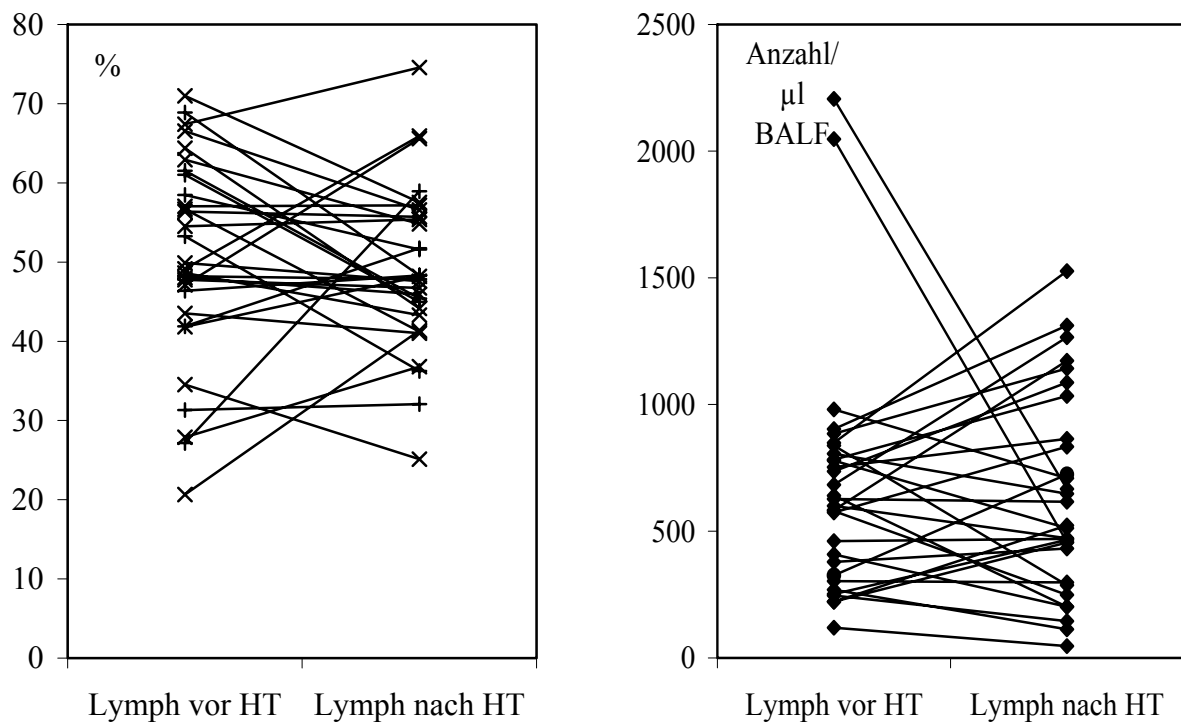


Abb. 36: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Lymphozyten (Lymph) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie (HT)

Auch die Werte der Mastzellen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede vor und nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie, wobei ihr prozentualer Mittelwert mit  $1,63\% \pm 1,38\%$  in den zweiten Lavagen sogar etwas höher lag als in den ersten Proben, in denen  $1,50\% \pm 1,07\%$  Mastzellen gefunden wurden. Die individuellen Wertepaare sind in der Abb. 37 dargestellt.

Die diese Zellart spezifisch darstellende Toluidin-Blau-Färbung ergab statistisch sogar einen signifikanten ( $p=0,02$ ) Anstieg der Mastzellen in der zweiten BALF: von den insgesamt mindestens 500 differenzierten Zellen färbten sich vor der oralen Hyperinfusionstherapie  $1,69\% \pm 1,38\%$  Toluidin-Blau-positiv, während in der zweiten BAL mittels der Spezialfärbung  $2,27\% \pm 1,31\%$  Mastzellen nachgewiesen wurden.

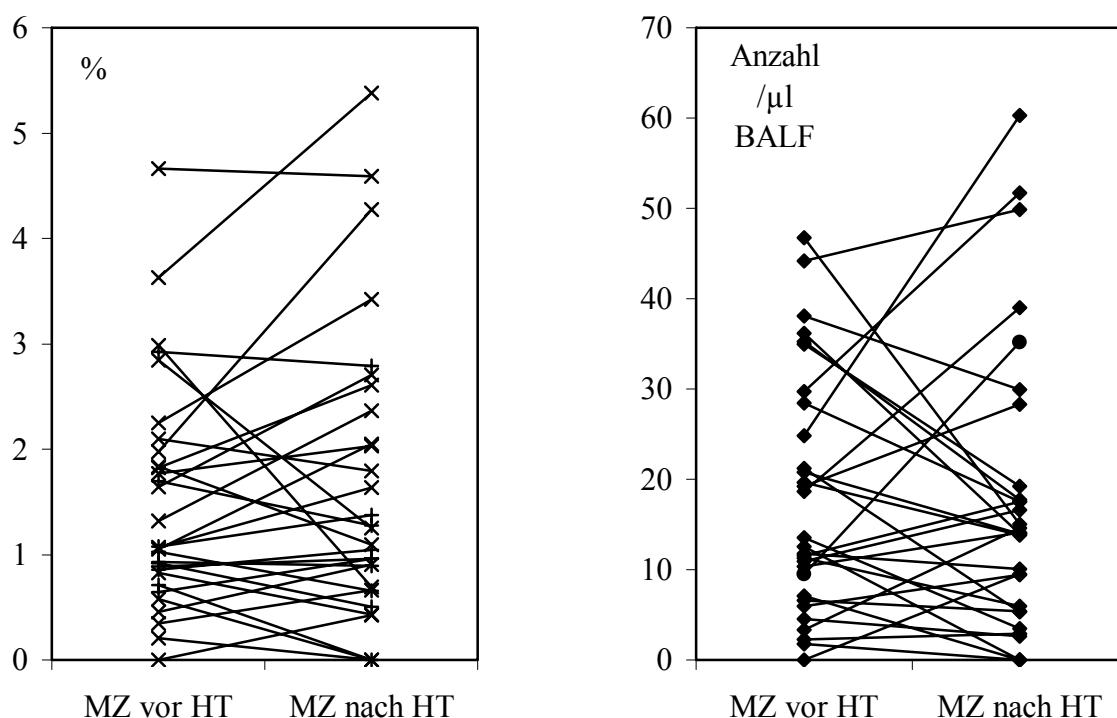


Abb. 37: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Mastzellen (MZ) vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (HT) in der May-Grünwald-Giemsa-Färbung

Die eosinophilen Granulozyten zeigten dagegen in der routinemäßig durchgeführten May-Grünwald-Giemsa-Färbung sowohl relativ als auch absolut statistisch signifikante Abnahmen - trotz niedriger Ausgangswerte und hohen Standardabweichungen. Zu berücksichtigen ist



hierbei, dass diese Zellart lediglich in 9 der 30 BALF Proben vor der Therapie nachweisbar waren. Nach der oralen Hyperinfusionstherapie wurden eosinophile Granulozyten lediglich noch in 5 Proben gefunden. Dabei kam es bei einem Pferd es zu einem Anstieg der Werte. Insgesamt fiel ihr relativer Anteil von  $0,10\% \pm 0,22\%$  auf  $0,05\% \pm 0,12\%$  ( $p=0,04$ ), während ihre absoluten Werte von  $1,45 \pm 2,73 \mu\text{l BALF}$  auf  $0,67 \pm 1,65 \text{ Eos}/\mu\text{l BALF}$  sanken ( $p=0,04$ ).

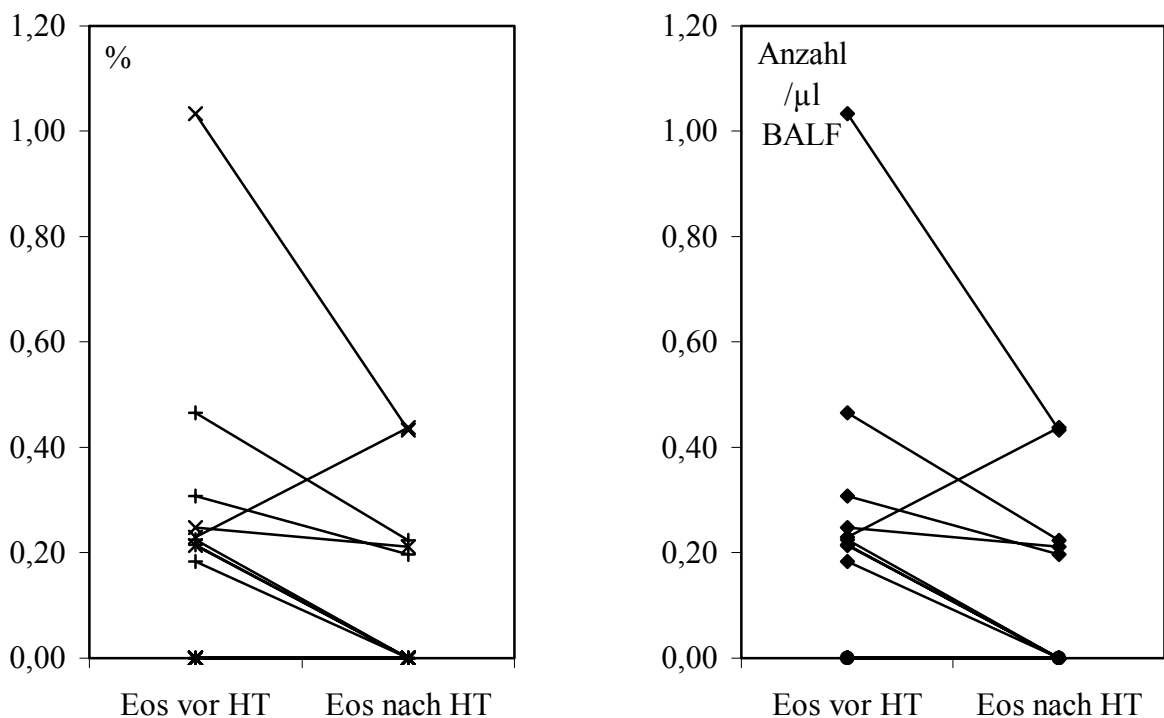


Abb. 38: Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der eosinophilen Granulozyten (Eos) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie (HT)

Mittels der Preussisch-Blau-Färbung wurde geprüft, ob die orale Hyperinfusionstherapie einen Einfluss auf den Gehalt an Makrophagen besitzt, in denen freies Eisen als Abbauprodukt von phagozytierten Erythrozyten enthalten ist. Es fanden sich hoch signifikante Anstiege in der zweiten BALF im Vergleich zur ersten. Der Anteil der Makrophagen, in denen mittels der Spezialfärbung freie Eisenionen nachgewiesen werden konnten, verdoppelte sich fast von  $11,8\% \pm 12,8\%$  auf  $22,1\% \pm 16,0\%$ . Bei Betrachtung der Werte je nach Färbungsintensität zeigte sich, dass der hoch signifikante Anstieg durch eher schwach und

diffus im gesamten Zytoplasma angefärbte Makrophagen verursacht wurde. In der Tab. 64 auf der nächsten Seite sind die Daten für die Hämosiderophagen zusammengefasst.

Tab. 64: Anteil der freie Eisenionen enthaltenden Makrophagen (Hämosiderophagen: HS) vor und nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie (n=29)

| Zellgruppe<br>[% der MK] | Vor<br>Hyperinfusion | Nach<br>Hyperinfusion | p-Wert |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| HS gesamt                | 11,8 ± 12,8          | 22,1 ± 16,0           | 0,001  |
| Diffus positiv           | 9,27 ± 9,58          | 18,2 ± 12,8           | <0,001 |
| Fein granulär            | 2,36 ± 3,20          | 3,55 ± 3,80           | n.s.   |
| Grob granulär            | 0,18 ± 0,46          | 0,29 ± 0,71           | n.s.   |

Die Abb. 39 zeigt die individuellen Wertepaare aller als Hämosiderophagen identifizierter Makrophagen. Ein einzelner Patient fällt durch einen – den sonstigen Verläufen entgegengesetzten - deutlichen Abfall der Hämosiderophagen von 25,4% auf 1,0% der ausgezählten Makrophagen auf.

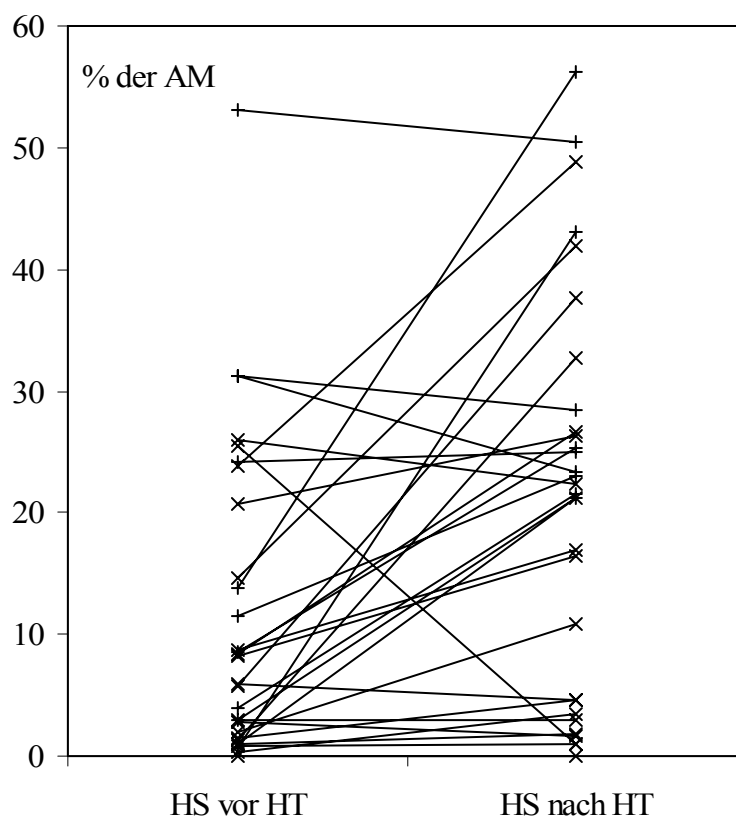


Abb. 39: Verhalten der Hämosiderophagen (in prozentualen Anteilen an den Alveolar-makrophagen) vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (HT)

### 3.2.5.2.3 Analyse der Erstuntersuchungsbefunde hinsichtlich des Ansprechens auf die zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie

Nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie wurden die Patienten anhand ihres Ansprechens auf die Therapie in die Gruppen „Guter Therapieerfolg“ und „Geringerer Therapieerfolg“ eingeteilt. Wie auch nach der alleinigen Arzneimitteltherapie wurden die Ruhe-Atemfrequenz, der Endoskopiescore und die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz als Einteilungskriterien herangezogen. Hierbei wurden all jene Patienten in die „weniger gut“ auf die Therapie reagierende Gruppe eingeteilt, die in mindestens einem dieser Parameter eine Verschlechterung zeigten (n=9), auch wenn sich in anderen Parametern Verbesserungen nachweisen ließen.

In der Gruppe mit gutem Therapieerfolg fanden sich deutlich mehr (15/21: 71%) vorbehandelte Pferde als in der Gruppe mit geringerem Therapieerfolg (4/9: 44%). Bei den sonstigen qualitativen Kriterien (u.a. Haltung, Nutzung, Stroh- und Heukontakt) ließen sich keine wesentlichen Unterschiede nachweisen.

Wie aus Tab. 65 auf der folgenden Seite im Detail abzulesen ist, ergaben sich zwar regelmäßig höhere Scorepunktzahlen in der Gruppe mit dem besseren Ansprechen auf die orale Hyperinfusionstherapie, signifikante Unterschiedshöhen wurden in diesen Parametern aber nicht erreicht. Einen schwach signifikanten Unterschied vor der Therapie zeigte lediglich die  $p_{(A-a)O_2}$ , deren Werte in der Gruppe mit dem besseren Ansprechen ebenfalls im stärker pathologischen Bereich lagen.

Auch die relativen und absoluten PMN Anteile lagen in der Gruppe mit dem besseren Ansprechen auf die zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie vor der Behandlung signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Zudem ließen sich Unterschiede sowohl in den prozentualen als auch absoluten Gehalt der BALF Proben an Mastzellen feststellen: hier zeigten die Tiere mit dem guten Therapieerfolg in der Erstuntersuchung die signifikant niedrigeren Werte. Dazu passt der Befund, dass deutlich weniger der gut auf die orale Hyperinfusion ansprechenden Pferde Mastzellprozentsätze von über 2,0% oder prozentuale Werte von über 0,70% an eosinophilen Granulozyten in ihrer ersten BALF aufwiesen, nämlich je einer der 21 Patienten in dieser Gruppe (9,5%). Dagegen zeigten 4 der 9 Patienten mit geringerem Therapieerfolg erhöhte Mastzellprozentsätze in ihrer BALF (44%). Aufgrund

der geringen Anzahl von Pferden in der zweiten Gruppe ist dieses Ergebnis sicherlich mit Vorsicht zu interpretieren.

Zudem zeigten die Tiere mit gutem Ansprechen auf die Therapie in ihrer ersten BALF niedrigere Lymphozytenprozentsätze als die Pferde mit geringerem Therapieerfolg – bei den absoluten Anzahlen dieser Zellgruppe kam es aber nicht zu signifikanten Unterschieden.

Die Hämosiderophagen zeigten in der Gruppe mit dem besseren Therapieerfolg einen deutlich höheren Mittelwert, aber auch eine wesentlich stärkere Schwankungsbreite als bei den Pferden mit geringerem Ansprechen auf die zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie.

Tab. 65: Retrospektive Betrachtung von Erstuntersuchungs-Daten nach Einteilung der Patienten je nach Ansprechen auf die zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie

| <b>Parameter</b>                  | <b>Einheit</b> | <b>Guter Therapieerfolg (n=21)</b> | <b>Geringerer Therapieerfolg (n=9)</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| Gesamtscore                       | Punkte         | 14,1 ± 3,89                        | 11,9 ± 2,85                            | n.s.          |
| Kliniksore                        | Punkte         | 6,33 ± 2,65                        | 5,11 ± 2,09                            | n.s.          |
| Endoskopiescore                   | Punkte         | 7,71 ± 2,00                        | 6,78 ± 1,99                            | n.s.          |
| Ruhe-Atemfrequenz                 | /min.          | 20,5 ± 3,95                        | 18,2 ± 6,04                            | n.s.          |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | mmHg           | 19,2 ± 9,46                        | 12,2 ± 13,3                            | 0,05          |
| PMN                               | %              | 18,5 ± 13,3                        | 9,08 ± 6,20                            | 0,02          |
| MK                                | %              | 32,8 ± 13,7                        | 30,8 ± 4,75                            | n.s.          |
| Lymph.                            | %              | 47,5 ± 13,7                        | 57,5 ± 7,86                            | 0,05          |
| MZ                                | %              | 1,05 ± 0,63                        | 2,56 ± 1,17                            | 0,004         |
| Eos                               | %              | 0,12 ± 0,25                        | 0,06 ± 0,12                            | n.s.          |
| PMN                               | /μl BALF       | 267 ± 235                          | 143 ± 171                              | 0,04          |
| MK                                | /μl BALF       | 475 ± 345                          | 379 ± 266                              | n.s.          |
| Lymph.                            | /μl BALF       | 657 ± 432                          | 696 ± 563                              | n.s.          |
| MZ                                | /μl BALF       | 14,0 ± 10,0                        | 27,5 ± 15,6                            | 0,03          |
| Eos                               | /μl BALF       | 1,42 ± 2,44                        | 1,53 ± 3,49                            | n.s.          |
| Hämosiderophagen                  | % der MK       | 15,3 ± 13,8                        | 3,97 ± 4,57                            | 0,01          |

## **4 DISKUSSION**

### **4.1 DISKUSSION DER METHODEN**

Die Erhebung der Anamnese, die klinischen und tracheobronchoskopischen Untersuchungen sowie arterielle Blutgasanalysen, venöse Blutuntersuchungen, Pneumotachographie und Interpleuraldruckmessung werden als Routineverfahren in der Professur für Innere Krankheiten der Pferde der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik (MVK) der Justus-Liebig-Universität durchgeführt. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) an Klinikpatienten wurde durch die Autorin etabliert und daher beschränkt sich die Methodendiskussion auf dieses Verfahren. Zudem werden einige Aspekte zur zytologischen Auswertung der zurückge-wonnenen bronchoalveolären Flüssigkeit (BALF) besprochen, die Wenisch (2001) in ihrer Dissertation zur Methodik der BALF Aufbereitung noch nicht berücksichtigen konnte.

#### **4.1.1 Durchführung der BAL**

Innerhalb von 5 Jahren (März 1998 bis Juni 2003) erfolgten an der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik bei 170 verschiedenen Pferden 220 durch die Autorin beurteilte bronchoalveoläre Lavagen. Bei 3 weiteren Pferden (1,73% der untersuchten Tiere) misslang aufgrund von Widersetzlichkeit (trotz der routinemäßig erfolgten Sedation) oder aufgrund paroxysmalen Hustens der Versuch, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) zu gewinnen. Bei 2 Lavagen kam es zu einer so starken Blutkontamination der zurückgewonnenen BALF, dass keine aussagefähigen Zytopräparate angefertigt werden konnten. Somit ließ sich in 220 von 225 Fällen durch die bronchoalveoläre Lavage eine auswertbare Probe (97,8%) gewinnen. Diese Quote hätte durch eine Wiederholung der Spülung in einem anderen Lungenabschnitt, je nach Fall z.B. nach tieferer Sedation oder Lokalanästhesie, wahrscheinlich noch weiter erhöht werden können. Zur Schonung der Patienten wurde aber auf weitere Arzneimittellapplikationen verzichtet.

Das Aufbringen eines Lokalanästhetikums auf die Schleimhaut von Larynx und den Carinae der Bronchien, wie z.B. Lidocain- oder Xylocainlösung in Konzentrationen von 0,5 bis 2,0% und Volumina von 20 bis 100ml, wird von verschiedenen Autoren durchgeführt (Crane et al. 1989; Sweeney et al. 1992b; Schusser et al. 1999; Viel et Hewson 2003). Bei den ersten, 1997 in der MVK durchgeführten bronchoalveolären Lavagen am Pferd wurden bis zu 40 ml einer

1,0%igen Lidocainlösung unter Sichtkontrolle auf diese Strukturen aufgebracht. Es entstand jedoch der Eindruck, dass zum einen das Verschieben des Endoskops in den Hauptbronchus gleichwohl oft Hustenanfälle auslöste, die eine gezielte Anästhesie der weiter distal gelegenen Carinae unmöglich machte. Zum anderen sistierte der Husten regelmäßig, wenn der Einführschlauch des Endoskops in der angestrebten Position feststeckte oder die Instillation der körperl warmen Flüssigkeit begann. Bei den in dieser Arbeit dokumentierten Lavagen wurde daher grundsätzlich auf die Applikation von Lokalanästhetika verzichtet. Auch verschiedene weitere Autoren halten die generelle Verwendung von Anästhetika nicht für notwendig (Fogarty 1990; Lapointe et al. 1994; McGorum et Dixon 1994; Moore et Cox 1996).

Bei drei der eigenen Patienten wurde, nachdem die erste Flüssigkeitsinstillation überraschend einen minimalen Rückgewinn (in etwa das Volumen der noch im Katheter befindlichen Flüssigkeit) erbrachte, die Endoskopspitze in einen anderen Bronchus eingeführt und die Prozedur dort wiederholt. Die Tiere zeigten keinen vermehrten Husten oder Abwehrbewegungen bei der Lavage. Auf die zytologischen Untersuchungsergebnisse sollte der gewählte Lungenflügel bei gesunden Pferden oder diffusen Lungenerkrankungen keinen diagnostisch relevanten Einfluss besitzen (Sweeney et al. 1992a). Die fast komplett in der Lunge verbliebenen 300 ml Spülflüssigkeit der ersten Lavage verursachten keine klinisch auffälligen Symptome. Der geringe Rückgewinn bei den drei Patienten könnte mit einem mangelhaften Einkeilen der Endoskopspitze begründbar sein. Möglicherweise wurde auch der Endoskopkopf dicht an einer Carina positioniert, ohne dass diese - aufgrund der peripher angebrachten Optik - erkennbar war. Die durch den ebenfalls peripher liegenden Arbeitskanal instillierte Spülflüssigkeit konnte somit in einen nicht nach kranial abgedichteten Bronchus abfließen. Auf ein Verschieben des im Arbeitskanal des Endoskops befindlichen Katheters wurde grundsätzlich verzichtet, um die BALF nicht unabsichtlich mit Epithelzellen anzureichern (Mair et al. 1987).

Als unerwünschte Folge der bronchoalveolären Lavage wurde bei einem Tier (0,46% aller Probenahmen) etwa 22 Stunden nach der Probengewinnung eine transiente Temperaturerhöhung bemerkt. Kurz andauerndes, nicht behandlungsbedürftiges Fieber ist als Nebenwirkung der BAL bei Mensch (Burns et al. 1983; Crystal et al. 1986) und Pferd in Einzelfällen beschrieben (Fogarty 1990; McGorum et Dixon 1994). Die diagnostische Maßnahme BAL führt für 48 Stunden zu einem Influx neutrophiler Granulozyten in das gespülte Lungenareal (Sweeney et al. 1994), so dass mindestens 72 Stunden zwischen

wiederholten Lavagen liegen sollten, damit die Zytologie nicht von der vorhergehenden BAL beeinflusst wird (McGorum et Dixon 1994). Für mindestens 48 Stunden nach einer BAL sollten Leistungspferde im Training daher nicht voll belastet werden (Moore et Cox 1996). Der Arbeitskreis zu chronischen Atemwegserkrankungen der Pferde empfiehlt, in kurzen Zeitabständen zu wiederholende bronchoalveoläre Lavagen per Endoskop durchzuführen und optisch kontrolliert unterschiedliche Lungenanteile zu spülen. Bei Verwendung eines Katheters, also bei Durchführung der BAL ohne Sichtkontrolle, sollten mindestens 7 Tage zwischen den Lavagen vergehen, um eventuell verfälschte Ergebnisse durch den induzierten Neutrophileneinstrom zu vermeiden (Robinson et al. 2001).

Zudem kam es bei einem weiteren der eigenen Patienten zum Vollbild einer equinen Herpesvirusinfektion. Die ersten Symptome zeigten sich 4 Tage nach der Lavage und 3 Tage nach Beginn einer Therapie mit Dexamethason, Clenbuterol und Dembrexin. Somit kann angenommen werden, dass in erster Linie die Gabe der Glukokortikoide und eventuell der mit dem Klinikaufenthalt verbundene Stress für das Tier zum Ausbruch der Infektion geführt haben. Die BAL kann als zusätzlicher Stressfaktor bewertet werden, es erscheint aber wenig plausibel, diese Maßnahme als ursächlich für den Ausbruch der Infektion anzusehen. Nach Kenntnis der Autorin liegen bislang keine Berichte über die Aktivierung latenter Herpesvirusinfektionen durch eine bronchoalveoläre Lavage vor.

Insgesamt kann also die bislang insbesondere durch Untersuchungen an jungen Rennpferden dokumentierte Erfahrung, dass es sich bei der bronchoalveolären Lavage um eine routinemäßig durchführbare und bei Sedation der Tiere sehr sichere Methode zur Probengewinnung aus dem bronchoalveolären Bereich handelt, durch die eigenen Ergebnisse bestätigt und mit Daten belegt werden (McKane et al. 1993; Freeman et al. 1993; Dixon et al. 1995; Clark et al. 1995; Couetil et DeNicola 1999; Newton et Wood 2002; Colahan et al. 2002). Dies zeigen zudem die zahlreichen Experimente an RAO Pferden, bei denen aussagekräftige Proben mittels BAL regelmäßig auch im Zustand der Exazerbation, also während einer erheblichen Lungenfunktionseinschränkung, gewonnen werden (Benamou et al. 1999; Gerber et al. 2000; Sandersen et al. 2001; Giguère et al. 2002; Robinson et al. 2003). Auch in der Humanmedizin gilt die bronchoalveoläre Lavage als sicheres Verfahren zur Erforschung der menschlichen COPD, sogar in Kombination mit multiplen Biopsieentnahmen und bei Patienten, deren  $paO_2$  minimal noch 54,0 mmHg betrug (Hattotuwa et al. 2002).

Der Außendurchmesser des stärksten, in der eigenen Studie nur für die Probenahme bei besonders langhalsigen Pferden verwendeten Endoskops, misst 14 mm. Routinemäßig wurden Endoskope mit Außendurchmessern von 11 oder 12 mm benutzt. Das instillierte Spülflüssigkeitsvolumen betrug 60ml/100kg Körpergewicht, so dass die Kriterien (max. 13 mm Außendurchmesser des Probenahmegeräts und 250 bis 500 ml Spülflüssigkeit) des Arbeitskreises internationaler Pferdepneumologen zur standardisierten Gewinnung von BALF Proben ganz überwiegend eingehalten wurden (Robinson et al. 2001). Die Tiere, bei denen das stärkere und längere Endoskop verwandt wurde, zeigten regelmäßig ein Körpergewicht von über 650 kg, so dass hier auch größere Spülvolumina verwandt wurden. Dies sollte die Gefahr eines methodisch bedingten, überhöhten Anteils an neutrophilen Granulozyten an den BALF Zellen, wie er bei überproportionaler Probengewinnung aus größeren Bronchien beobachtet wird (Sweeney et al. 1992a) abwenden können.

Erwähnt sei noch, dass bei der Durchführung der 220 bronchoalveolären Lavagen ein Totalschaden eines Endoskops durch Zerkauen des Schaftes durch einen Patienten aufgetreten ist. Das Endoskop war in einem Bronchus eingekeilt und die Probenahme hatte bereits begonnen, als das Pferd Kaubewegungen ausführte, die einen Bildausfall verursachten. Der Einführschlauch des Endoskops war offenbar in der eingekeilten Position weiter vorgeschoben worden, so dass dieser im Pharynxbereich abknicken und sich zwischen die Molaren schieben konnte.

#### **4.1.2 Diskussion der Methoden zur BALF Aufbereitung und Auswertung**

Die sanfte, manuelle Aspiration der in den bronchoalveolären Bereich instillierten Spülflüssigkeit mittels einer 60ml Spritze, die Filtration des Aspirates durch eine doppelte Gaze in einen gekühlten Messbecher, in dem die gesamte Probe zusammengeführt wird und die direkt im Anschluss an die Gewinnung der BALF erfolgte Probenaufbereitung und Anfertigung von Zytopräparaten entspricht der empfohlenen Vorgehensweise, um zytologisch optimal auswertbare Präparate zu erhalten (Costabel 1994). Gespültes Lungenareal, Untersuchung einzelner Aliquote oder der zusammengeführten Probe und Zentrifugationsbedingungen können recht unterschiedlich gehandhabt werden, ohne dass



sich klinisch relevante Unterschiede im Differenzialzellbild der BALF ergeben (Sweeney et al. 1992a; Sweeney et al. 1994; Wenisch 2001; Pickles et al. 2002a; Pickles et al. 2002b).

Entscheidender für den Erhalt vergleichbarer Ergebnisse ist die Verwendung eines genügend großen Volumens an instillierter Flüssigkeit von 250 bis 500 ml pro Pferd und eine möglichst baldige Aufarbeitung der Probe nach ihrer Gewinnung (Robinson et al. 2001; Wenisch et al. 2001). Eine schottische Arbeitsgruppe bewertete Veränderungen im Differenzialzellbild bei bis zu 72 stündiger Aufbewahrung nicht als diagnostisch relevant (Pickles et al. 2002c). Hier ist zu berücksichtigen, dass überwiegend BALF Proben (10/12 Proben) von RAO Pferden benutzt wurde. Je nach Haltung dieser Pferde unterscheiden sich die Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten extrem (sog. klinische Remission <10%; Exazerbation häufig >60%), so dass in solchen Studien erst sehr erhebliche Veränderungen in der Zellzusammensetzung zu solchen diagnostisch relevanten Verschiebungen des Differenzialzellbildes führen werden und sich daher die bis zu dreitägige Lagerung der Proben vertreten ließ.

Während der eigenen Untersuchungen mussten die BALF Proben in seltenen Fällen bis zu maximal 2 Stunden (bei 4°C) aufbewahrt werden, bevor die Zytozentrifugation durchgeführt werden konnte. Damit erfolgte die Anfertigung der Präparate in jedem Fall noch innerhalb des von anderen Autoren empfohlenen Zeitraumes von maximal 4 Stunden nach der Gewinnung und bei der empfohlenen Kühlung der Probe, so dass auch geringfügige lagerungsbedingte Veränderungen der BALF Differenzialzellbilder mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können (Lapointe et al. 1994; McGorum et al. 1994; Wenisch et al. 2001; Pickles et al. 2002c).

Das Filtrieren der BALF durch die Gaze entfernt gröbere Mukusanteile, die die zytologische Auswertung behindern könnten. Es zeigte sich, dass makroskopisch sichtbare Sekretanteile nur sehr selten in der BALF enthalten waren und auf der Gaze haften blieben. Da aber ein relativer Verlust an Epithelzellen zugunsten von Makrophagen durch eine solche Filtration in humaner BALF nachgewiesen ist (Lam et al. 1985) und diese Prozedur routinemäßig auch bei der Aufbereitung equiner BALF von anderen Autoren durchgeführt wird, wurde sie auch bei allen eigenen Proben beibehalten.

#### 4.1.2.1 Diskussion der Methodik zur absoluten Zellzahlbestimmung

Die absolute Zellzahl in der BALF wird routinemäßig unter Verwendung von handelsüblichen Hämozytometern bestimmt. Eine fünfmalig wiederholte Befüllung und Auszählung der Neubauer Zählkammer mit Berechnung der in der BALF enthaltenen absoluten Zellzahl von 24 unterschiedlichen BALF Proben durch die Autorin zeigt auf, dass - methodisch bedingt - mit einer Streuung der absoluten Zellzahl um 23,9% gerechnet werden muss. Dieser hohe Wert tritt auf, obgleich die Proben nicht verblindet ausgezählt werden konnten, da die Zellzahlbestimmungen jeweils möglichst direkt im Anschluss an ihre Gewinnung durchgeführt wurden. Untersuchungen zur Wiederholbarkeit der absoluten Zellzahlbestimmung mittels Zählkammer liegen nach Kenntnis der Autorin bislang nicht vor.

Die hier verwandte Methodik mit Hilfe einer Neubauer-Zählkammer darf als Standardverfahren zur Bestimmung der absoluten Zellzahl in equiner BALF angesehen werden (Sweeney et Beech 1991; McGorum et Dixon 1994; Pickles et al. 2002a). Gleichwohl wird dieses Verfahren als nicht sehr akkurat beurteilt, ohne dass hierfür Daten publiziert wurden (Lapointe et al. 1994; Pickles et al. 2002a). Da zudem der Faktor, mit dem die ursprünglich im bronchoalveolären Bereich vorhandene Zellanzahl durch die Spülflüssigkeit verdünnt wird, zwischen den Lavagen recht unterschiedlich sein kann, sind Veränderungen der absoluten Zellzahlen folglich nur mit größter Vorsicht zu interpretieren. Viel und Hewson (2003) stellen den Wert derartiger Bestimmungen – manuell wie automatisiert – sogar grundsätzlich in Frage. Werden automatisierte Zellzählungsgeräte eingesetzt, wie sie zur Bestimmung von Leukozyten- und Erythrozytenanzahl im Blut verwendet werden, so ergeben sich häufig zu niedrige Werte. Dies wird durch die im Vergleich zu Blutzellen deutlich abweichenden und stark variierende Zellgrößen in der BALF erklärt (Crystal et al. 1986; Moore et Cox 1996).

Um fehlende Werte in den eigenen Untersuchungen zu vermeiden, erfolgte in 67 Proben die indirekte Ermittlung der absoluten Zellzahl über die Auszählung der Anzahl an Zellen pro Gesichtsfeld bei 1000facher Vergrößerung mit Ölimmersion (s. Eichkurve Abb. 3, S. 44). Dies bot sich aufgrund des bekannten Volumens des zentrifugierten BALF-Aliquots und der gleichmässigen Zellverteilung und auf den Zytopräparaten an, um nachträglich eine Information über den absoluten Zellgehalt der BALF zu erhalten. Nach Kenntnis der Autorin liegen in der Literatur bislang keine Berichte über derartige Auswertungen vor.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei der absoluten Zellzahlbestimmung in der BALF mittels Neubauer-Zählkammer mit einer Streuung von fast 25% gerechnet werden muss. Aufgrund der geringen Präzision der Methode werden daher Veränderungen der absoluten Zellzahlen nur dann als diskussionswürdig erachtet, wenn um mindestens 50% veränderte Werte festgestellt wurden.

#### 4.1.2.2 Diskussion zur Methodik der Präparat-Erstellung

Zur Anfertigung der Zellpräparate wurde die Methodik der Zytozentrifugation nach dem Hettich-Verfahren angewandt. Dabei erfolgte die fünfminütige Zentrifugation eines Aliquots der BALF bei 100g, wie von Wenisch (2001) evaluiert und empfohlen. Bei dem Hettich-Verfahren werden die in der Probe enthaltenen Zellen – wie auch im üblichen Zytospin-Verfahren – direkt auf einen Objektträger zentrifugiert. Dieser ist aber in entsprechend geformte Plastik-Kleinteile eingeklemmt (s. Abb. 4, S. 46), so dass eine herkömmliche Becherzentrifuge benutzt werden kann und keine spezielle Zytospin-Zentrifuge angeschafft werden muss.

In den eigenen Untersuchungen wurde kein Filterpapier zwischen dem Probenbehälter und dem Objektträger eingelegt, da der Verdacht bestand, dass dem Präparat hierdurch selektiv Lymphozyten zugunsten von Makrophagen abhanden kommen können, wie bei herkömmlicher Zytozentrifugation nachgewiesen (Saltini et al. 1991; Lapointe et al. 1993). Um dies zu überprüfen, wurden von 12 BALF Proben unterschiedlicher Pferde Präparate mit und ohne Verwendung eines Filterpapiers angefertigt. Die beiden Präparate wurden jeweils im gleichen Färbegang nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt, verblindet und wie üblich differenziert. Mittels t-Test für verbundene Stichproben ließ sich in den eigenen Untersuchungen ein schwach signifikanter ( $p=0,04$ ) Anstieg des Lymphozytenprozentsatzes zu Lasten des Anteils der Makrophagen feststellen. Das Probenvolumen von 1ml war im Gegensatz zu den o.g. Untersuchungen allerdings bei weitem nicht vollständig vom Papier aufgesogen und der Überstand wurde nach der Zentrifugation abpipettiert. Die Mittelwerte der Lymphozyten und Makrophagen differierten zwischen den Präparaten ohne und mit Filtereinlage lediglich um etwa 3,5%, so dass es sich um statistisch zwar signifikante, aber nicht um klinisch relevante Unterschiede handelte.

Eine andere Erklärung für den signifikanten Lymphozytenverlust beim Vergleich verschiedener Zytopräparationsmethoden fand sich in der Aufbereitung der BALF: wurde

zunächst eine Zentrifugation zur Herstellung eines Zellpellets mit dessen anschließender Resuspension vor der eigentlichen Anfertigung des Zytopräparates durchgeführt, so kam es zu signifikant geringeren Lymphozytenanteilen im Differenzialzellbild. Wurde dagegen die Zytozentrifugation mit nativem Probematerial durchgeführt, so entsprachen sich die Ergebnisse der Filterpräparation und der Zytozentrifugation (Willcox et al. 1988). Bei den eigenen Untersuchungen erfolgte grundsätzlich der Einsatz nativen Materials.

#### 4.1.2.3 Diskussion der Präzision der Zelldifferenzierung

Um die Wiederholbarkeit der Zellbestimmungen durch die Autorin zu ermitteln, wurden 20 Zytopräparate verblindet je fünfmalig durch die Autorin differenziert. Die für die einzelnen Zellgruppen ermittelten Standardabweichungen erwiesen sich als durchweg etwas niedriger als jene, die sich bei Differenzierung von 4 Präparaten der gleichen Probe ergaben (s. Tab. 4, S. 55 und Tab. 5, S. 57).

Da diese mittleren Standardabweichungen mit der Höhe des prozentualen Anteiles der jeweiligen Zellgruppe zunehmen, wurde absolut die geringste Präzision mit  $\pm 3,66\%$  für die in den höchsten Prozentsätzen vorkommenden Lymphozyten gefunden, dicht gefolgt von den Makrophagen mit  $\pm 3,65\%$ . Wurden beispielsweise 70% der Zellen als Lymphozyten identifiziert, so liegt der Wert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich zwischen 62,7% und 77,3% (Ist-Wert  $\pm$  doppelte SD). Die Kenntnis dieser methodisch bedingten Schwankungsbreite erlaubt eine begründetere Bewertung der Relevanz von Unterschieden in den differenzierten Zellgruppen.

Da sich Daten zur mehrfachen Differenzierung des gleichen BALF Präparates durch den gleichen Untersucher in der Literatur nicht auffinden ließen, sei als Vergleich die Präzision der manuellen Differenzierung von humanen Blutaussstrichen herangezogen. Hier werden als Referenz jeweils 800 Zellen differenziert. Für die im peripheren Blut häufigsten Zellen, die Lymphozyten bzw. neutrophilen Granulozyten, wird über Standardabweichungen von  $\pm 2,94\%$  bzw.  $\pm 2,38\%$  berichtet (Buttarelo et al. 1992). Bei den im Blutaussstrich deutlich seltener aufzufindenden Monozyten, eosino- sowie basophilen Granulozyten ergeben sich wesentlich höhere Werte mit  $\pm 5,09\%$ ,  $\pm 6,27\%$  und  $\pm 9,81\%$ . Dagegen kann laut den eigenen Ergebnissen bei der wiederholten Differenzierung unterschiedlicher Präparate, die von der gleichen BALF Probe angefertigt wurden, bei den seltener angetroffenen Zellgruppen sogar von niedrigeren mittleren Standardabweichungen ausgegangen werden. Sie betrugen für die

neutrophilen Granulozyten  $\pm 1,23\%$ , Mastzellen  $\pm 1,02\%$  und eosinophile Granulozyten  $\pm 0,86\%$  Abweichung vom jeweiligen Mittelwert. Pickles et al. (2002b) erwähnen ebenfalls einen Unterschied von weniger als 1% in der Mastzelldifferenzierung, wenn je 2 Präparate der gleichen Probenaliquote verglichen wurden. Diese im Vergleich zu den Blutausstrichen deutlich höhere Präzision in der Bestimmung von Zellgruppen, die in niedrigen ( $<10\%$ ) Prozentsätzen auf dem Präparat erkennbar sind, lässt sich am ehesten mit der gleichmäßigeren Verteilung der Zellen auf dem Zytozentrifugationspräparaten erklären: die Wahrscheinlichkeit, bei der mehrfachen Differenzierung auch seltenere Zellgruppen in ähnlich hohen Prozentsätzen anzutreffen, scheint damit deutlich höher zu sein als im Ausstrichpräparat.

Aufgrund der guten Wiederholbarkeit und insgesamt recht geringen Variabilität zwischen den Präparaten aus einer Probe wurde es als ausreichend erachtet, 400 BALF Zellen zu differenzieren. Bei geringerer Präzision hätte versucht werden können, diese durch die Auszählung einer größeren Zellanzahl zu verbessern. In der Pferde-BALF werden üblicherweise zwischen 200 und 400 Zellen differenziert (Winder et al. 1990; Lapointe et al. 1994; Sweeney et al. 1994; McGorum et Dixon 1994; Moore et Cox 1996). Ein Lehrbuch empfiehlt allerdings, mindestens 500 Zellen zu untersuchen (Viel et Hewson 2003) und in der Humanmedizin sollten routinemäßig 600 Zellen differenziert werden (Costabel 1994). Konkrete Daten zur Begründung dieser Anzahlen sind nach Kenntnis der Autorin nicht veröffentlicht.

## **4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE**

Von 170 Pferden, bei denen im Rahmen der eigenen Untersuchungen die bronchoalveoläre Lavage (BAL) erfolgreich, d.h. inklusive der Anfertigung auswertbarer Zytopräparate, durchgeführt wurde, erfüllten 132 die - bewusst weit - gehaltenen Kriterien (s. Kap. 3.2.3, S. 62), mittels derer sie in die Gruppe der Patienten mit der klinischen Diagnose der chronischen Bronchitis (CB) eingeteilt wurden. Bei 28 eigenen Patienten wurde eine BAL durchgeführt, ohne dass sie in die CB Patientengruppe oder die Kontrollgruppe eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelte es sich überwiegend um zu junge ( $< 3$  Jahre) und / oder erst seit kurzem erkrankte ( $< 6$  Wochen) Pferde. Hinzu kamen Tiere, deren Symptomatik sich als infektiös bedingt herausstellte bzw. die zusätzlich unter erheblichen Erkrankungen anderer Organsysteme litten. Auf die Darstellung ihrer sehr heterogenen Befunde wird im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. 10 Pferde konnten nach Bewertung der bei ihnen erhobenen anamnestischen, klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Untersuchungsergebnisse (s. Kap. 3.2.4, S. 162 ff.) als lungengesunde Kontrolltiere eingestuft werden.

Über Untersuchungsergebnisse bei einer vergleichbar großen Gruppe klinischer Patienten berichtet eine schottische Arbeitsgruppe (Dixon et al. 1995a; Dixon et al. 1995b; Dixon et al. 1995c; Dixon et al. 1995d). Das primäre Ziel dieser an der Universitätsklinik von Edinburgh durchgeführten Studie bestand darin, die Inzidenz klinisch differenzierbarer Lungen-erkrankungen bei Pferden festzustellen, die zur Abklärung solcher Probleme in die dortige Klinik überwiesen wurden. Mit 148 von 270 (54,8%) Patienten stand die Diagnose der equinen COPD an erster Stelle, die hier als chronische ( $> 2$  Monate), neutrophile Entzündung der Atemwege bei Pferden, die Kontakt zu Heu und/oder Stroh hatten, definiert wurde. Lungenfunktionsanalytische Ergebnisse zum Nachweis einer Atemwegsobstruktion wurden in dieser Studie für die Stellung der Diagnose COPD als nicht notwendig angesehen. Die Dokumentation der zytologischen Auswertung von bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (BALF) der 148 COPD Patienten beschränkte sich auf Angaben zum Prozentsatz an neutrophilen Granulozyten, wobei ein Mindestanteil von 5% als Einschlusskriterium verwendet wurde (Dixon et al. 1995a). Erreichten Patienten, bei denen sich der klinische Verdacht der „COPD“ ergab, diesen Wert nicht, so wurde die BAL nach Aufstallung des entsprechenden Pferdes in staubiger Umgebung wiederholt und in allen diesen Fällen ( $n=28$ ) bestätigt. Die Häufigkeit der Diagnose COPD an der schottischen Überweisungsklinik belegt wiederum eindrücklich die überragende Bedeutung dieser Erkrankung zumindest in Ländern,

in denen Pferde für einen Großteil des Jahres aufgestellt werden oder häufig bis dauernd Kontakt mit Heu und/oder Stroh haben. Werden die Tiere nach einer Zufallsauswahl in ihren Heimatställen hinsichtlich der Häufigkeit von COPD untersucht, so ergeben sich Werte von bis zu 79% (Sasse et al. 1985). Auch bei Pferden in der Schweiz, die vorberichtlich keine Hinweise auf Atemwegsprobleme zeigen, ließen sich bei über 50% der Tiere zumindest milde Symptome einer COPD mittels klinischer, endoskopischer und zytologischer Tracheo-bronchialsekret- Untersuchungen nachweisen (Bracher et al. 1991). Bei der Untersuchung von Tieren, die von ihren Betreuern als lungengesund angesehen werden, ergeben sich sogar noch höhere Zahlen: so wurden bei 85% der 3 bis 7jährigen Auktionspferde endoskopisch als pathologisch bewertete Befunde erhoben (Reitemeyer 1983). Sekretansammlungen und/oder entzündliche Veränderungen in den Atemwegen ließen sich auch bei allen 26 untersuchten Pferden, die ausdrücklich als asymptomatisch und leistungsfähig klassifiziert wurden, in einem Ausmaß nachweisen, dass bei einem entsprechend anderen Vorbericht die Diagnose der entzündlichen Atemwegserkrankung (Inflammatory Airway Disease) gestellt worden wäre (Gerber et al. 2003).

In der eigenen Studie wurden 132 der 170 (82,5%) Tiere der Gruppe der CB Patienten zugeordnet. Der im Vergleich zur schottischen Arbeitsgruppe (54,8%) noch höhere prozentuale Anteil beruht allerdings auf den nicht miteinander vergleichbaren Grundgesamtheiten der eingeschlossenen Pferdepatienten und auf den unterschiedlichen Zielen der beiden Studien: so erstellte die Arbeitsgruppe aus Edinburgh einen Überblick über die im Norden Großbritanniens vorkommenden pulmonalen Erkrankungen bei allen an sie überwiesenen Pferdepatienten (Dixon et al. 1995a). In den eigenen Untersuchungen wurde dagegen die Grundgesamtheit an 170 Pferden von allen Tieren gebildet, von denen eine auswertbare BALF gewonnen werden konnte. Ganz überwiegend handelte es sich dabei um Patienten, die zur stationären Therapie ihrer bereits bekannten, chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung überwiesen wurden. Pferde mit Verdacht auf virale oder bakterielle Infektionen sind schon in der Grundgesamtheit nicht enthalten. Bei akut fieberhaft erkrankten Patienten wird in Gießen grundsätzlich keine BAL durchgeführt, um ein Einspülen der Erreger in den alveolären Bereich durch die Lavage zu vermeiden. Das Ziel der eigenen Studie bestand in der Prüfung der These, dass sich mittels BAL Zytologie eine differenziertere Betrachtung der hier zunächst unter der Verdachtsdiagnose „chronische Bronchitis“ zusammengefassten Patienten erreichen lässt.

#### **4.2.1 Überlegungen zur Nomenklatur**

Warum wurde nun als Oberbegriff für die eigenen Patienten der Terminus „chronische Bronchitis“ verwandt? Diese Frage lässt sich am ehesten beantworten, indem begründet wird, weshalb spezifischere Diagnosen nicht benutzt wurden. So sei zunächst angemerkt, dass nach Ansicht der Autorin Bezeichnungen wie Chronisch Obstruktive Bronchitis (COB) oder Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ausschließlich Patienten mit nachweisbaren Atemwegsobstruktionen vorbehalten bleiben sollten. Verschiedene Autoren betonen, dass es sich bei der funktionellen Diagnose COPD um einen Sammelbegriff handelt, hinter dem ätiologisch und pathogenetisch unterschiedliche Erkrankungen verborgen sein können (Derksen 1987; Clarke 1992; Ames 1995; Lavoie 1997; Derksen 1999). Da das Ziel dieser Arbeit darin bestand, den differenzialdiagnostischen Nutzen der BALF Zytologie an einer möglichst weit gestreuten Patientenpopulation mit chronischen Erkrankungen der tiefen Atemwege bzw. Lunge zu evaluieren, sollte die Probandengruppe nicht von vornherein auf Pferde mit nachweisbaren funktionellen Einschränkungen beschränkt werden. Somit kam für die eigenen Untersuchungen der Sammelbegriff COPD schon aus inhaltlichen Gründen nicht in Frage.

Gegen die Verwendung des Begriffs (equine) COPD spricht zudem die von einem internationalen Expertengremium veröffentlichte Aufforderung (Robinson et al. 2001), das entsprechende Krankheitsbild künftig als „heaves“ bzw. Recurrent Airway Obstruction (RAO) zu bezeichnen (s. hierzu auch Schrifttum, S. 23 ff., Kap. 2.3: Aktuelle Terminologie in der Pferdeheilkunde: RAO statt COPD).

Nun führt der Versuch, das lautmalerische „heaves“ ins Deutsche zu übersetzen, zu folgenden Schwierigkeiten: wörtlich übersetzt ist das beschwerliche Anheben, „Heraufhieven“ gemeint, in diesem Fall der Bauchdecken während der Expiration (Lowell 1990a). Die in der deutschsprachigen Pferdemedizin traditionell verwendete entsprechende Vokabel dürfte in „Dampf“ oder „Dämpfigkeit“ zu finden sein. Eine Angabe dieses anachronistisch anmutenden Begriffes als Diagnose birgt, neben dem Rückgriff auf einen rein symptomatisch beschreibenden Terminus, zumindest zwei weitere Verständnisprobleme: wird dem in Deutschland tätigen Tierarzt bei „Dämpfigkeit“ mit großer Wahrscheinlichkeit doch zunächst die forensische Definition eines Gewährsmangels in den Sinn kommen, wie sie in der



Kaiserlichen Verordnung von 1899\* festgelegt ist. Diese wurde mit dem Gesetz zur Modernisierung des Schuldrechts seit dem 01.01.2002 zwar außer Kraft gesetzt, wird aber, auch bedingt durch die umfangreiche Rechtsprechung zu dieser Thematik, mit Sicherheit noch geraume Zeit im Bewusstsein von Pferdebesitzern und Tierärzten nachwirken. Mit dem Krankheitsbild „heaves“ bzw. RAO, wie es im Bericht des anglo-amerikanisch geprägten Arbeitskreises umschrieben wird, ist die forensische Dämpfigkeits-Definition aber nur ausnahmsweise zur Deckung zu bringen.

Des Weiteren darf angenommen werden, dass ein klinisch tätiger, deutschsprachiger Pferdetierarzt geneigt ist, mit „Dämpfigkeit“ zumindest eine mittel-, eher aber eine hochgradige Atembeschwerde zu assoziieren, deren pathophysiologisches Korrelat neben einer Bronchitis/Bronchiolitis auch in einer Überblähung der Lungenalveolen oder gar einem Lungenemphysem besteht (Gerber 1997). Dieses würde aber zu einer größtenteils irreversiblen Symptomatik führen, die mit der Absicht, als „heaves“ oder RAO eine wiederkehrende („recurrent“) Atemwegsobstruktion zu bezeichnen, nicht in Einklang zu bringen ist. Wegen dieser Verständnisprobleme kam der Rückgriff auf den Begriff der „Dämpfigkeit“ als Sammelbegriff für die Gießener Patienten nicht in Frage.

An sich erscheint es praktikabel, den Begriff der Recurrent Airway Obstruction (RAO) in die deutsche Fachterminologie einzuführen. Gegner solcher Anglizismen könnten eventuell mit der Übertragung des Terminus in „Rekurrierende Atemwegsobstruktion“ überzeugt werden – hätte dies doch den zusätzlichen Vorteil, dass die gleiche Abkürzung verwendet werden kann. In einem deutschsprachigen Lehrbuch der Humanmedizin wird von „rekurrierendem Asthma“ im Sinne einer Atemwegsobstruktion, die nach einem symptomfreien Intervall wieder auftritt, gesprochen (Kroegel et al. 2002). Im Deutschen bedeutet laut Duden (Rechtschreibung, 21. Auflage, 1996) das Verb rekurrieren allerdings „auf etwas zurückkommen; zu etwas seine Zuflucht nehmen“ - für eine erneut auftretende schwere Krankheitsmanifestation dürfte dies eine zu euphemistische Bezeichnung sein. Im Fremdwörterbuch hingegen wird rekurrieren mit „Bezug nehmen, auf etwas zurückgreifen“ erläutert, abgesehen von der Verwendung im juristischen Bereich als „Einspruch, Beschwerde gegen gerichtliche Entscheidung“ (Duden Fremdwörterbuch 2001). Die Übersetzung des englischen „recurrent“ meint dagegen lediglich „periodisch wiederkehrend, sich wiederholend“ (PONS Kompaktwörterbuch 2002). Von

---

\* „...als Dämpfigkeit ist anzusehen die Atembeschwerde, die durch einen chronischen, unheilbaren Krankheitszustand der Lungen oder des Herzens bewirkt wird.“  
Kaiserliche Verordnung vom 27. März 1899

einer rezidivierenden Atemwegsobstruktion zu sprechen scheint aber ebenfalls nicht zutreffend, da als Rezidiv ein Wiederauftreten der Erkrankung nach völliger Ausheilung bezeichnet wird (Roche Lexikon Medizin 2003). Letztlich wurde im Rahmen dieser Arbeit auf den Versuch einer Übertragung verzichtet und bei Bedarf der englische Begriff RAO verwandt.

Medizinisch ist die RAO wesentlich über ihre wiederholt auslösbaren Exazerbationen definiert, die durch Boxenhaltung der betroffenen Pferde und Aufschütteln von minderwertigem, schimmelpilzhaltigen Heu und Stroh provoziert werden können. Diese sogenannten „natural“ oder „environmental challenges“ (McGorum et al. 1993; Robinson et al. 2001) rufen bei RAO Patienten definitionsgemäß sowohl eine als hochgradig zu bewertende Atemwegs-obstruktion (klinisch hochgradige Dyspnoe,  $\Delta p_{I\max} > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) als auch eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen mit BALF-Neutrophilie von über 25%, hervor. Bei Weidegang oder staubarmer Haltung in gut belüfteten Ställen ohne Heufütterung verschwinden die Lungenfunktionseinschränkungen und die Neutrophilengehalte der BALF erreichen in vielen Fällen die Werte gesunder Kontrollpferde – die RAO Tiere befinden sich dann in der sogenannten klinischen Remission (Thomas et al. 1993; Vandenput et al. 1998; Couetil et al. 2001; Robinson et al. 2001). Diese beiden reproduzierbar zu erreichenden, extremen Zustände, der praktisch symptomfreien klinischen Remission einerseits und die mit hochgradiger Atemnot einhergehende RAO Exazerbation andererseits, prädestinieren diese Pferde als Versuchstiere. Während der Einstrom der neutrophilen Granulozyten in die Atemwege und die drastische Lungenfunktionseinschränkung bereits 4 bis 5 Stunden nach Beginn einer Staubprovokation nachweisbar sind (Fairbairn et al. 1993), kann das Erreichen der klinischen Remission Wochen dauern.

Die definitive Diagnose der RAO erfordert strenggenommen sowohl den Nachweis der Atemwegsobstruktion durch Auslösen einer Exazerbation als auch den des wiederholbaren Verlaufs. In den eigenen Untersuchungen wurde es aus ethischen und medizinischen Gründen nicht für vertretbar gehalten, die Patienten aus diagnostischen Gründen einer entsprechenden Staubprovokation auszusetzen. Zudem verhindern in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle praktische Gründe den möglicherweise zu führenden Nachweis der klinischen Remission bei konsequent staubarmer Haltung. Da auch vorberichtlich im eigenen Patientengut nur selten von den namensgebenden wiederkehrenden Atemnotzuständen berichtet wird (5,3% der 132

Patienten) und oftmals bereits staubvermindernde Maßnahmen in der Umgebung des Pferdes durchgeführt worden sind (21,2% der Patienten erhielten kein/ausschließlich nasses Heu und hatten keinen Kontakt zu Stroh), erschien die Verwendung der Verdachtsdiagnose RAO als Sammelbegriff für die eigenen Patienten insgesamt wenig plausibel.

Einigkeit herrscht in der Fachliteratur, dass chronische Atemwegserkrankungen des Pferdes, auch wenn sie je nach Arbeitsgruppe mit unterschiedlichen Begriffen bezeichnet werden, durch entzündliche Veränderungen in den Bronchioli aufrechterhalten, wenn nicht bedingt sind. Histologische Untersuchungen belegen dies vielfach (McPherson et Thomson 1983; van den Ingh 1985; Drommer et al. 1985; Geisel et von Sandersleben 1987; Winder et von Fellenberg 1987; Winder et al. 1989; Kaup et al. 1990a; Lowell 1990b; Kaup et al. 1990b; Derksen 1993; Robinson et al. 1996; Gerber 1997). Mittels lungenfunktionsanalytischer Untersuchungen lassen sich Bronchiolitiden dagegen erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium erfassen, wenn der überwiegende Teil des Gesamtdurchmessers aller Bronchioli betroffen ist (Robinson 1999). Direkt und spezifisch sind Bronchiolitiden über die histologische Untersuchung von Lungengewebe nachweisbar. Auch wenn in letzter Zeit die Technik der Lungenbiopsie erheblich verbessert werden konnte und der Eingriff für die Patienten deutlich sicherer wurde (Venner 2003), wird diese Methodik wohl auf absehbare Zeit besonderen Indikationen, insbesondere der Abklärung von interstitiellen Pneumonien, vorbehalten bleiben. Erschwerend kommt bei der Diagnostik von Bronchiolitiden per Lungenbiopsie hinzu, dass die Verteilung der Läsionen bei den chronisch (obstruktiven) Atemwegserkrankungen der Pferde sehr ungleichmäßig sein kann und somit das Risiko falscher negativer Diagnosen besteht (Kaup et al. 1990a).

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) gilt als sehr sichere, gut verträgliche und auch routinemäßig bei klinischen Patienten anzuwendende diagnostische Maßnahme (McKane et al. 1993; Dixon et al. 1995c; Viel et Hewson 2003). Unter üblichen Bedingungen (Einkeilen des Endoskops bzw. eines speziellen Ballonkatheters in einem Bronchus der 3. bis 5. Generation, 250 bis 500 ml Spülflüssigkeit) erreicht die Spülflüssigkeit eine große Anzahl von Bronchioli und Alveolen (Schusser et al. 1999), so dass dort vorliegende Entzündungen in dem zurückgewonnenen Material nachweisbar sind. Einschränkend muss aber angemerkt werden, dass mittels BALF lediglich die intraluminalen Verhältnisse abgebildet werden können. Zudem sind in der zurückgewonnenen Flüssigkeit immer auch Elemente aus dem

bronchialen Bereich enthalten, da das Probenahmeinstrument selbst aufgrund seines Durchmesser nicht bis in den bronchiolären Bereich vorgeschoben werden kann. Wird ein dünnlumigerer Katheter weiter nach distal vorgeschoben (Mair et al. 1987), so enthält die BALF hohe Anteile an mechanisch abgetragenen Epithelzellen, die die zytologische Auswertung insgesamt erheblich erschweren können. Einige Arbeitsgruppen analysieren auch das zuerst zurückgewonnenen, sogenannte „bronchiale“ Aliquot getrennt von den dann Folgenden. Es ist zytologisch durch höhere Epithelzellzahlen sowie höhere Werte der neutrophilen und eventuell eosinophilen Granulozyten gekennzeichnet (Von Essen et al. 1991; Hawkins et al. 1994; Riedler et al. 1995). Diesen Unterschieden zwischen Aliquoten der BALF wird aber weder beim Pferd (Pickles et al. 2002), bei der Katze (Hawkins et al. 1994) noch in der Humanmedizin (Costabel 1994) eine diagnostische Relevanz zugesprochen. In den eigenen Untersuchungen wurde daher, ebenso wie in den meisten Arbeitsgruppen, die gepoolte Gesamtprobe zur zytologischen Aufarbeitung verwandt. Damit ist aus methodischen Gründen anhand der BALF keine Differenzierung zwischen Bronchitis und Bronchiolitis möglich.

Die große Übereinstimmung in der Literatur hinsichtlich der den chronischen, chronisch-obstruktiven oder auch wiederkehrenden Atemwegserkrankungen des Pferdes gemeinsamen Entzündung im bronchiolären Bereich hätte es gerechtfertigt, die eigenen Patienten zunächst unter der - als Sammelbegriff verstandenen - Diagnose der chronischen Bronchiolitis zusammenzufassen. Als Synonym für den englischen Sprachraum wäre die Verwendung des Terminus „Small Airway Disease“ in Frage gekommen (Winder et von Fellenberg 1987; Doucet et al. 1991; Viel 1997; Hare et Viel 1998), allerdings bevorzugt die Autorin persönlich den Begriff der Bronchiolitis, da dieser den entzündlichen Charakter der Erkrankung impliziert. Da die zur Sicherung der Diagnose Bronchiolitis erforderlichen Lungenbiopsate in den eigenen Untersuchungen nicht vorgesehen waren und die BALF Ergebnisse selbst hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens evaluiert und daher nicht als Kriterium für den Einschluss von Patienten in die Probandengruppe verwendet werden sollten, wurde als Sammelbegriff für die eigenen Patienten schließlich der Terminus chronische Bronchitis gewählt.

Auf den Begriff der chronischen Bronchitis zurückzugreifen wurde aus klinisch empirischer Sicht durch die Terminologie der WHO bestätigt, die die einfache chronische Bronchitis des

Menschen allein über die Symptome Husten, erhöhte Sputumproduktion sowie die Dauer dieser Symptome definiert<sup>†</sup>. Bronchiale Sekretansammlungen, sei es durch vermehrte Produktion oder verminderte Clearance, sind endoskopisch in den Atemwegen der erkrankten Pferde regelmässig nachzuweisen (Sasse et al. 1985; Dixon et al. 1995c; Robinson et al. 2002). Typischerweise lassen sich auch histologisch – post mortem oder an Biopsiematerial – chronisch entzündliche Veränderungen im Bereich der knorpelgestützten Atemwege solcher Pferde finden (Schoon et Deegen 1983; van den Ingh 1985; Geisel et von Sandersleben 1987; Kaup et al. 1990b).

Auffallend ist, dass in den hierauf geprüften deutsch- und englischsprachigen Lehrbüchern der Pferdemedizin nur sehr selten, wie bereits 1997 von Gerber gefordert, zwischen einer einfachen chronischen Bronchitis bzw. Bronchiolitis und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung differenziert wird (Hamann 1999). Auch im Lehrbuch „The Horse – Diseases and Clinical Management“ wird die chronische Bronchitis als histologische Diagnose unvollständig voneinander abgegrenzter Erkrankungen aufgefasst, die dann aber gleichwohl unter dem Begriff der COPD zusammengefasst werden (Ames 1995). Im Lehrbuch „Current Therapy in Equine Medicine“ wird die COPD (und nicht die chronische Bronchitis/Bronchiolitis) als Sammelbegriff verstanden, wobei Stadien, in denen noch keine offensichtlichen Anzeichen der Atemwegsobstruktion erkennbar sind, als früh bezeichnet und mit der „lower respiratory tract inflammation“ oder „lower airway disease“ gleichgesetzt werden (Clarke 1992; Lavoie 1997). Auch in der 5. Auflage wird der primär entzündliche Charakter der COPD von einem anderen Autor betont (Hoffman 2003).

Lavoie möchte unter den für ihn gleichbedeutenden Begriffen COPD, „heaves“ und RAO eine Erkrankung verstanden wissen, die durch akute Verschlechterung der Symptomatik insbesondere durch Obstruktion der terminalen Bronchioli gekennzeichnet ist (Lavoie 2003). Er weist ausdrücklich darauf hin, dass eine postulierte Entwicklung von der inflammatorischen Atemwegserkrankung bei jungen Leistungspferden zur RAO (Viel 1997) bislang nicht nachgewiesen ist und unter Umständen bei diesen beiden Erkrankungen unterschiedliche therapeutische Maßnahmen angemessen sind.

---

<sup>†</sup> „Nach der WHO-Definition liegt eine chronische Bronchitis vor, wenn Husten und Auswurf über wenigstens 3 Monate in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Jahren bestehen.“ Zitiert nach Worth et al. 2002

Abschließend bleibt demnach noch zu begründen, warum nicht der in der englischsprachigen Literatur verwandte Begriff der Inflammatory Airway Disease (IAD) zur Charakterisierung der CB Patienten benutzt wurde, erscheinen doch Bronchitis und Inflammatory Airway Disease zunächst als Synonyme. Zunächst war absehbar, dass sich im eigenen Patientenmaterial überwiegend ältere und nicht im Renn- bzw. Leistungssport eingesetzte Pferde finden würden. Eine IAD wird demgegenüber typischerweise bei jungen Rennpferden diagnostiziert, die durchaus trainierbar sind, aber gelegentlichen Husten zeigen und den Leistungsanforderungen ihrer Trainer oder Besitzer nicht vollständig genügen können. Mit den üblichen Untersuchungstechniken kann bei IAD Pferden keine Atemwegsverengung nachgewiesen werden (Hoffman 2003). Allerdings zeigen diese Pferde regelmäßig eine Hyperreagibilität ihrer Atemwege, die durch inhalative Bronchoprovokationstests mittels Histamin- oder Methacholinlösungen nachweisbar ist. Der bei betroffenen Pferden schon durch geringe Konzentrationen der Provokationssubstanzen auslösbare Bronchospasmus ist innerhalb weniger Minuten reversibel. Endoskopisch finden sich häufig nur geringe Sekretansammlungen in der Trachea und die Diagnosesicherung erfolgt durch eine zytologische BALF Untersuchung, in der dann  $\geq 5\%$  neutrophile Granulozyten,  $\geq 2,0\%$  Mastzellen und/oder  $\geq 0,1\%$  eosinophile Granulozyten nachweisbar sind (Moore et al. 1995; Couetil et al. 2001; Hoffman 2003; Anonymus 2003).

#### **4.2.2 Diskussion der Untersuchungsbefunde bei den eigenen CB Patienten**

In die eigenen Untersuchungen wurden 132 Patienten mit der Verdachtsdiagnose der chronischen Bronchitis (CB) eingeschlossen. Zu den Ein- und Ausschlusskriterien im Einzelnen s.a. Kapitel 3.2.3, S. 62. Bewusst wurden die Einschlusskriterien weit gehalten, um die Möglichkeiten der verschiedenen diagnostischen Methoden, die chronische Bronchitis weiter zu differenzieren, ausloten zu können. Dies führte naturgemäß zu einer breiten Streuung der Symptomschwere und der Untersuchungsergebnisse.

Eine Patientengruppe dieser Größenordnung, bei denen sowohl klinische, endoskopische und lungenfunktionsanalytische Daten als auch zytologische Untersuchungsergebnisse der BALF erhoben wurden, ist nach Kenntnis der Autorin bislang lediglich von Dixon et al. (1995a, 1995b, 1995c und 1995d) beschrieben. Diese Autoren diagnostizierten bei 148 von 270 (54,8%) Pferden, bei denen eine Lungenerkrankung vorlag, eine COPD. Da diese Pferdegruppe im folgenden häufig als Vergleichsgruppe zu den eigenen Patienten dient, sei auf weitere Einzelheiten hingewiesen: so verwendeten Dixon et al. (1995a) als diagnostische Einschlusskriterien a.) eine seit mindestens 2 Monaten bestehende Erkrankung, b.) Kontakt des Pferdes mit Heu und/oder Stroh und c.) einen Anteil von über 5,0% neutrophilen Granulozyten am Differenzialzellbild der BALF. Sonstige Angaben zur BALF Zytologie bei diesen 148 Patienten beschränken sich auf die Angabe von Median und Spannweite der differenzierten Zellgruppen (Dixon et al. 1995c). Erniedrigte arterielle Sauerstoffpartialdruckwerte oder erhöhte Intrapleuraldruckdifferenzen als Nachweis einer Atemwegsobstruktion wurden für die Stellung der Diagnose COPD nicht als notwendig erachtet (Dixon et al. 1995a). 28 dieser COPD Patienten wurden vorberichtlich staubarm gehalten und zeigten in einer ersten BAL einen Anteil neutrophiler Granulozyten (PMN) von weniger als den mindestens geforderten 5% an allen BALF Zellen. Diese Pferde konnten in die COPD Gruppe eingeschlossen werden, nachdem sie für 8 Stunden Heu- und Strohstaub ausgesetzt wurden: danach zeigten alle getesteten Pferde einen Anteil > 5% PMN an den BALF Zellen. Das Ausmaß der lungenfunktionsanalytisch erfassbaren Veränderungen wurde leider nicht dokumentiert (Dixon et al. 1995b). In den eigenen Untersuchungen wurden keine Provokationstests an Patienten durchgeführt und die BALF Zytologie spielte als Einschlusskriterium keine Rolle.

#### 4.2.1.1 Diskussion anamnestischer Auswertungen

Aufgrund der Schwierigkeiten, die sich bei dem Versuch ergeben, geringgradig erkrankte von lungengesunden Pferde anhand der Befunde klinischer und lungenfunktionsanalytischer Untersuchungen zu unterscheiden, wurde auf die Auswertung vorberichtlicher Angaben besonderer Wert gelegt.

##### 4.2.1.1.1 Gründe für die Vorstellung der Patienten in der Klinik

Das Symptom „Husten“ war für die Besitzer von 99 der 132 (75,0%) später in die CB Gruppe eingeordneten Pferde der Hauptgrund, ihr Tier in der Klinik vorzustellen. Weniger häufig, aber immerhin in knapp einem Drittel der Fälle wurde eine pumpende Atmung (zum Teil in Kombination mit Husten) als Anlass für die Vorstellung angegeben (31,8%). Einen Leistungsmangel als primären Grund der Untersuchungen gaben lediglich 20 Besitzer (15,2%) an, wobei dies vor allem im Turniersport genutzte Pferde betraf – bei Nachfragen stellte sich heraus, dass auch viele dieser Pferde zumindest gelegentlich husteten.

Insgesamt zeigten 121 der eigenen CB Patienten (91,7%) das Symptom Husten – etwas mehr als die 83,8% der 148 Patienten bei Dixon et al. (1995b), bei denen eine COPD diagnostiziert wurde. 11 der eigenen Patienten (8,3%) hatten dagegen vorberichtlich nie gehustet. Lediglich 3 dieser Pferde wurden nach den Untersuchungen (zu den Kriterien der Gradeinteilung s. Tab. 48, S. 165) als geringgradig erkrankt eingeschätzt, 7 als mittelgradig und eines sogar als hochgradig erkrankt eingestuft. Die vorberichtliche Angabe „kein Husten“ sollte also nicht zu einem voreiligen Ausschluss von chronischen Atemwegserkrankungen aus der Liste der differenzialdiagnostischen Möglichkeiten, insbesondere bei der Abklärung von Leistungsmängeln, führen. Bei über 60% der entsprechend untersuchten Rennpferde ließ sich eine entzündliche Atemwegserkrankung (IAD) nachweisen, obwohl sie nicht husteten (Burrell et al. 1996). Das Symptom Husten verdient gerade beim Pferd besondere Aufmerksamkeit, da – wie die Möglichkeit der Tracheobronchoskopie am medikamentell unbeeinflussten Pferd zeigt – eine tierartspezifisch hohe Reizschwelle vorliegt (Head et Wood 2001). Naturgemäß handelt es sich beim Husten um ein unspezifisches Symptom, dass bei alleinigen Veränderungen im Bereich der oberen Atemwege oder bei anderen pulmonalen Erkrankungen ebenfalls auftritt (Dixon et al. 1995b). Gleichwohl gelten gelegentliche, aber über Wochen auftretende Hustenstöße beim Pferd, insbesondere zu Beginn der Arbeit und wenn das Tier keine Allgemeinstörungen zeigt, als Warnzeichen für eine IAD (Burrell et al. 1996; Christley et al.



2001) oder für die Entwicklung einer chronischen Bronchitis bzw. einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (Vrins et al. 1991; Wheeler et al. 2002).

Im eigenen Untersuchungsgut war kein Zusammenhang zwischen der mittels Hustenscore grob bewerteten Hustenfrequenz und der Erkrankungsdauer nachweisbar. Robinson et al. (2003) berichten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,83 von einem starken, hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Hustenfrequenz und BALF Neutrophilie. Diese Arbeitsgruppe ermittelte die Hustenfrequenz exakt durch entsprechend lange Beobachtung der Probanden. Für die hohe Korrelation verantwortlich dürfte aber hauptsächlich die Verwendung von Datensätzen sein, die an 6 RAO Pferden zunächst in klinischer Remission und anschließend während der Exazerbation der Erkrankung erhoben wurden. Die Hustenfrequenz stieg nach dreitägiger Aufstallung und Fütterung von Heu von  $0,9 \pm 2,2$  auf  $15,3 \pm 14,9$  Hustenstöße pro Stunde. Dies bedeutet, dass die Tiere in Exazerbation im Mittel alle 4 Minuten husteten – ein Wert, der bei Weitem von keinem der eigenen Patienten erreicht wurde. Zudem stiegen, wie erwartet, die prozentualen Werte der neutrophilen Granulozyten in der BALF der RAO Pferde von  $13,2 \pm 21,3\%$  auf  $79,3 \pm 29,6\%$  an (Robinson et al. 2003)\*. Bei Prüfung auf Korrelationen zwischen Hustenscore und den zytologischen BALF Parametern bei den eigenen 132 CB Patienten ergaben sich zwar hochsignifikante, aber schwache Zusammenhänge mit den relativen ( $r_s=0,33$ ) und absoluten ( $r_s=0,28$ ) Werten der neutrophilen Granulozyten. In der o.g. Studie an RAO Pferden wird zusätzlich von einem hochsignifikantem Zusammenhang zwischen Hustenfrequenz und maximaler Interpleuraldruckdifferenz (0,80) berichtet, der in den eigenen Untersuchungen keine Signifikanz erreichte. Die hohen Korrelationskoeffizienten bei Robinson et al. (2003) sind als Folge des Studiendesigns zu interpretieren: schließlich wurden Befunde vor und nach Provokation jedes Parameters zusammengenommen und auf Zusammenhänge mit ebenfalls in diesen Extremsituationen erhobenen Befunden anderer Parameter geprüft. Durch die eigenen Ergebnisse wird belegt, dass auch unter Feldbedingungen signifikante Zusammenhänge zwischen Hustenscore und sonstigen Untersuchungsparametern (aber nicht: Erkrankungsdauer und maximale Interpleuraldruck-differenz) bestehen, so dass auch die grob ermittelte Hustenfrequenz als wichtiger Hinweis auf die Schwere einer chronischen Erkrankung ernst genommen werden muss. Die niedrigen Korrelationskoeffizienten zeigen

---

\* Robinson et al. (2003) geben Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an. Der SEM wurde wegen der besseren Vergleichbarkeit in die hier verwendete Standardabweichung (SD) umgerechnet:  $SD = SEM \times \sqrt{n}$  ( $n$ =Anzahl der Untersuchungen/Probanden).

andererseits, dass im Einzelfall aus dem Hustenscore kein Rückschluss auf z.B. den Gehalt an neutrophilen Granulozyten in der BALF möglich ist.

Recht selten (bei 7 der 132 CB Patienten: 5,3%) wurde im eigenen Patientenmaterial vorberichtlich über anfallsartige Atemnot bei den vorgestellten Pferden berichtet. Die Kliniks- und Hustenscorepunkte lagen bei diesen wenigen Patienten signifikant über jenen der anderen CB Patienten, während sich die Endoskopiescores nicht signifikant unterschieden. Auch zeigten die Pferde mit anamnestisch anfallsartiger Dyspnoe eine deutlich schlechtere Oxygenierung des arteriellen Blutes ( $p(A-a)O_2$  mit einem Medianwert von 21,0 mmHg gegenüber einem Median von 13,2 mmHg bei den sonstigen CB Patienten) und einen höheren relativen Anteil an neutrophilen Granulozyten im BALF-Zellbild: alle betroffenen 7 Pferde zeigten Werte von  $\geq 10\%$  PMN mit einem Medianwert von 15,9% im Vergleich zu 10,1% bei den sonstigen CB Patienten. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde zeitnah zu ihrer letzten Verschlechterung vorgestellt, so dass Vorbericht und diese Werte als Nachweis einer Exazerbation interpretiert werden können. Bei RAO Pferden in Exazerbation wurde die Hustenfrequenz, wenn sie mindestens über eine Stunde ausgezählt wurde, als sensibler und spezifischer Indikator für eine erhöhte maximale Interpleuraldruckdifferenz, vermehrten Mukus in der Trachea und erhöhte Neutrophilie der BALF identifiziert (Robinson et al. 2003). Diese Pferde zeigten 3 Tage nach Aufstallung und bei Gabe von staubigen Heu im Mittel 15,3 Hustenstöße pro Stunde. Tesarowski et al. (1994) berichten von spastischem Husten in der Exazerbation. Auch bei 3 der 7 eigenen Patienten mit anfallsartiger Atemnot wurde über Hustenanfälle berichtet und die restlichen 4 Pferde zeigten mehrfach täglich Hustenstöße.

Nach Kenntnis der Autorin ist die Inzidenz spontan auftretender Exazerbationen bei Pferden mit chronischer Bronchitis bzw. COPD nicht dokumentiert. In der Literatur wie in den eigenen Untersuchungen ist die anfallsartige, akut auftretende Atemnot nur selten zu finden - sieht man von den mittels verschimmelten Heu experimentell ausgelösten RAO Exazerbationen und den bei Patienten mit geringfügigen Befunden aus diagnostischen Gründen vorgenommenen „natural challenges“ ab (McPherson et Thomson 1983; Dixon et al. 1995b). Wahrscheinlich ist bei der ganz überwiegenden Anzahl klinischer Patienten mit chronischer Bronchitis oder COPD eine solche hochgradige Verschlechterung der Lungenfunktion durch Staub provozierbar – die eigenen Daten belegen aber, dass dies in der Praxis nur selten vorkommt. Es darf davon ausgegangen werden, dass die meisten Besitzer heutzutage um die hierfür verantwortliche Staubexposition wissen und häufig bereits

Maßnahmen getroffen haben, um diese zu minimieren (Woods et al. 1993; Dixon et al. 1995b). Die konsequente Weidehaltung bei Vermeidung jeglichen Kontaktes der betroffenen Tieren zu Heu und Stroh, wie sie als Therapie gefordert wird (Dixon et al. 1995c) wird aber von den wenigsten Pferdehaltern, die ihre Tiere auch reiterlich nutzen möchten, in Deutschland durchzuhalten sein. So sind bei 5 der 7 Pferde mit der vorherberichtlich angegebenen, anfallsweisen Atemnot vor der Vorstellung in der Klinik zwar bereits staubvermindernde Maßnahmen ergriffen, aber eine konsequente Weidehaltung erfolgte in keinem Fall. Andererseits fanden sich bei den sonstigen CB Patienten, deren Besitzer keinerlei Maßnahmen zur Staubvermeidung ergriffen haben (n=56) keine solchen akuten Verschlechterungen. Zudem erreichten die Untersuchungsergebnisse bei diesen Patienten bei weitem nicht so pathologische Werte, wie sie von RAO Pferden in Exazerbation regelmäßig berichtet werden. Gleichwohl werden auch diese Pferde dem Tierarzt vorgestellt, da die, im Vergleich zur Exazerbation wohl zunächst als geringgradig eingeschätzte Symptomatik sehr wohl als störend und behandlungsbedürftig angesehen wird.

#### 4.2.1.1.2 Symptomverstärkung bei den CB Patienten in Abhängigkeit von der Jahreszeit

Ein Großteil der Pferdebesitzer (von 101 der 132 CB Patienten, darunter auch 6 der 7 Pferde mit zusätzlicher anfallsartiger Atemnot: 76,5%) berichtet von eher schleichenden, aber einer bestimmten Jahreszeit zuzuordnenden Symptomverschlechterungen. Als Symptomverstärkung wurde von vermehrtem Husten, auffallend pumpender Atmung nach Belastung oder verminderter Leistungsbereitschaft berichtet, wobei die Tiere nur selten gar nicht mehr belastet werden konnten. Bei den restlichen 31 Pferden wurden keine solchen Schwankungen der Symptomintensität bemerkt oder diese konnten keinen bestimmaren Einfluss zugeordnet werden. Diese 31 Tiere erhielten deutlich geringere Klinik- und Endoskopiescorepunkte im Vergleich zu den Patienten mit saisonaler Verstärkung der Symptome. Dies mag damit zusammenhängen, dass die meisten Besitzer ihre chronisch kranken Pferde zeitnah zur letzten Verschlechterung in der Klinik vorstellten. Im Gegensatz zu McPherson et al. (1979), die keinerlei jahreszeitliche Unterschiede in der Häufigkeit des Beginns einer Hustensymptomatik bei 79 Pferden feststellten, erwies sich im eigenen Patientenmaterial mit 12 der 132 (9,1%) CB Patienten der Sommer als die Jahreszeit, in der auffallend wenig Tiere eine vorherberichtlich verstärkte Symptomatik aufwiesen. Zunächst könnte man für diese Tiere an die Diagnose der sogenannten Weide-assoziierten COPD (Summer Pasture Associated

Chronic Obstructive Pulmonary disease: SPAOPD) denken. Diese Erkrankung wurde erstmals bei Pferden mit Koppelgang im feucht-heißen Sommer in Louisiana/USA beschrieben (Beadle 1983). Seither wurde SPAOPD vereinzelt auch in Großbritannien beobachtet (Dixon et McGorum 1990; Dixon et al. 1995a; Mair 1996). Allerdings litten diese Tiere häufig unter einer kombinierten COPD und SPAOPD und die in den USA kurative Aufstallung mit Fütterung von Heu anstelle von Gras zeigte bei einem Großteil der britannischen Fälle keine entsprechende Wirkung (Dixon et al. 1995a; Mair 1996). Bei den 12 eigenen Patienten mit vorberichtlicher Symptomverstärkung im Sommer wurde der ursprüngliche Erkrankungsbeginn lediglich in 4 Fällen mit den Sommermonaten angegeben. Da eines dieser 4 Pferde ausschließlich in einer Innenbox gehalten wurde und ein weiteres zwar eine Außenbox, aber ebenfalls keinen Koppelgang hatte, erscheint die Diagnose SPAOPD höchstens bei 2 der 132 Pferde (1,5%) aufgrund des Vorberichtes und der klinischen Befunde gerechtfertigt. Die Diagnose hätte aber noch durch eine Verbesserung der Symptomatik mittels Aufstallung im Sommer gesichert werden müssen.

Zu vorberichtlicher schleichender Symptomverschlechterung kam es im Herbst bei 21,9%, im Winter bei 25,8% und im Frühling bei 19,7% der eigenen CB Patienten. Nach einer in Michigan/USA durchgeführten Erhebung, in die 138 Betriebe mit 2469 Pferden einbezogen wurden, stieg die Inzidenz respiratorischer Erkrankungen (wobei diese nicht weiter differenziert wurden) in den Monaten Mai bzw. November dramatisch um etwa den 6fachen bzw. 8fachen Wert der sonstigen Monate an (Kaneene et al. 1997). Diese Autoren spekulieren, dass für den Anstieg der Erkrankungen im Frühjahr vor allem Infektionserreger verantwortlich sind, die aufgrund des in dieser Jahreszeit vermehrten Kontaktes zu fremden Pferden auf sportlichen und züchterischen Veranstaltungen zu Erkrankungen führen. Im Herbst könnten die längeren Aufstallungszeiten und die damit verbundene schlechtere Atemluftqualität die Erkrankungsinzidenz ansteigen lassen. Die Aufstallung als Ursache für verschlechterte Lungenfunktion und erhöhte Anzahlen an neutrophilen Granulozyten im Trachealsekret oder BALF ist durch Verlaufsuntersuchungen an nicht unter der typischen RAO leidenden Pferden belegt (Maisi et al. 1994; Holcombe et al. 2001). Längere Aufenthaltszeiten im Stall, der, um Zugluft oder das Einfrieren der Tränken zu vermeiden, oft schlechter belüftet wird als bei höheren Temperaturen, vermehrte Heufütterung in Kombination mit mangelnder Bewegung bzw. Bewegung in staubigen Reithallen werden allgemein als Ursache der Symptomverschlechterung in Herbst und Winter genannt (Gerber 1997) und dies dürfte auf die eigenen Patienten ebenfalls zutreffen. Im Rahmen einer

Dissertation konnte zudem im Herbst bei Tieren mit sommerlichem Weidegang eine im Vergleich zum Frühjahr signifikant stärkere, unspezifische Reagibilität der Haut sowohl auf Histaminlösung (Positivkontrolle), als auch auf Schimmelpilz- und Milbenallergene nachgewiesen werden. Dies betraf alle getesteten Pferde, wobei Tiere, die subklinisch oder geringgradig an einer chronisch obstruktiven Bronchitis erkrankt waren, deutlicher auf die intrakutan injizierten Allergene reagierten als lungengesunde, aber auch höhergradig erkrankte Pferde (Loistl 1996). Inwiefern diese mittels intrakutaner Injektionen erhobenen Befunde mit einer inhalativen Provokation korrelieren würden, bleibt spekulativ.

Bei den eigenen Patienten mit verstärkten Symptomen im Frühjahr könnten ursächlich ebenfalls subklinisch verlaufende Infektionen vermutet werden, die eine Hyperreagibilität der Atemwege und damit die Symptomverstärkung bewirken könnten. Nach klinisch apparenten Infektionen des Respirationstraktes ist eine zum Teil lang anhaltende, erhöhte unspezifische Hyperreagibilität der Atemwege bei Mensch (Empey et al. 1976) und Kalb (Reinhold et al. 2000) nachgewiesen. Inhalative Provokationstests mit Histamin werden zum Nachweis einer solchen Hyperreagibilität auch beim Pferd eingesetzt (Klein 1984; Hoffman et al. 1998) und sind bei Pferden intraindividuell gut reproduzierbar. Nach Kenntnis der Autorin liegen aber keine Auswertungen zu einem möglichen Einfluss der Jahreszeit auf die Reagibilität der Atemwege beim Pferd vor. Eine naheliegende Erklärung für die vorberichtlich geschilderte Symptomverstärkung im Frühjahr bei den CB Patienten wäre auch in einer individuellen Reaktion auf eine langanhaltenden Staubbelaftung der Tiere zu sehen, die sich nicht direkt im Anschluss, sehr wohl aber nach einigen Monaten erhöhter Staubbelaftung durch die Aufstallung zeigt. Naheliegend ist auch die Vermutung, dass es bei suboptimaler Heulagerung im Frühjahr zu vermehrten Schimmelpilzbefall kommt. Eine weitere Erklärung könnte in der intensiveren reiterlichen Nutzung insbesondere von Freizeitpferden, die einen großen Teil des eigenen Pferdmaterials ausmachen, im Frühjahr liegen: Symptome wie Husten bei Belastungsbeginn und Leistungsverminderung könnten dem Besitzer nun erst auffallen oder stören.

Bei Pferden mit vorberichtlichen Leistungsmangel, für den andere Ursachen als eine Erkrankung im Bereich der tiefen Atemwege oder Lunge nicht gefunden werden konnten, aber auch keine Hinweis auf Atemwegsobstruktionen vorlag, ist der Mastzellgehalt der BALF als Indikator für eine Hyperreagibilität der Atemwege geeignet (Hoffman et al. 1998).

Allerdings wurden in diese Studie lediglich Tiere (n=20) eingeschlossen, deren BALF Gehalt an neutrophilen Granulozyten 7% nicht überschreiten durfte. Sie zeigten einen Medianwert von 2,65% mit 1. und 3. Quartil von 1,28% und 3,60%. Bei den eigenen Patienten erwiesen sich die prozentualen Mastzellwert als deutlich niedriger: der höchste zeigte sich bei den Tieren ohne vorberichtliche, saisonale Symptomverstärkung mit einem Medianwert von 1,58% sowie 1./3. Quartil von 0,70/2,66. Er erwies sich als signifikant höher als der Wert der Tiere, die im Winter stärkere Symptome aufweisen (Median 0,92%; 1./3. Quartil 0,58/1,82). Da aufgrund von Histaminprovokationstests aber davon ausgegangen werden muss, dass ein Großteil der Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis ebenfalls hyperreagible Atemwege aufweist (Klein et Deegen 1985; Robinson et al. 1996), zeigen die eigenen Ergebnisse auf, dass bei der CB des Pferdes auch bei niedrigen Gehalten an Mastzellen mit saisonal hyperreagiblen Atemwegen gerechnet werden sollte.

Nun werden die chronisch kranken Klinikpatienten oft erst verzögert nach einer saisonalen Verschlechterung in Überweisungskliniken vorgestellt: die meisten der eigenen CB Patienten (n=48) wurden im Frühling stationär aufgenommen, gefolgt von 33 Pferden im Winter. In den Herbstmonaten waren es 28 Tiere und auch im Sommer wurden insgesamt 23 CB Patienten vorgestellt. Auffällig waren die hohen Endoskopiescores (insbesondere Sekretmenge und Schleimhautschwellung), Dyspnoescores sowie maximalen Interpleuraldruckdifferenzen der Pferde, die in den Sommermonaten vorgestellt wurden. Die vorberichtliche Erkrankungsdauer dieser im Sommer vorgestellten Patienten war mit einem Medianwert von 0,75 (0,25/2,0) Jahren geringfügig und nicht signifikant kürzer als in den Vergleichsgruppen. Dies zeigt, dass die Tiere sehr wohl bereits im Winter und Frühling Symptome zeigten. Hier ist zu vermuten, dass die Besitzer dieser Pferde vergeblich auf eine Besserung der Symptomatik mit Beginn der Weidesaison gehofft hatten, bevor sie sich dazu entschließen konnten, diese Patienten doch in einer Klinik vorzustellen.

Als Anzeichen dafür, dass im Frühling bei der CB des Pferdes andere Entzündungsmechanismen eine Rolle spielen als im Herbst, könnten die im Herbst signifikant höheren Gehalte an eosinophilen Granulozyten interpretiert werden. Dabei handelt es sich allerdings insgesamt um sehr geringe prozentuale Anteile (Median: 0,21%, 1./3. Quartil 0,00/0,23%). Diese erklären sich aus der hohen Anzahl von Pferden, in deren BAL bei der Differenzierung von im Mittel 500 Zellen keine eosinophilen Granulozyten gefunden wurden. Der prozentuale Anteil der für eosinophile Granulozyten positiven BALF Differenzialzellbilder betrug im Herbst 59,3%, während diese Zellgruppe im Frühling bei lediglich 31,3% der Proben

gefunden wurden. Der BALF Gehalt an eosinophilen Granulozyten gilt bei jungen Rennpferden ebenfalls (neben den Mastzellen) als Indikator für hyperreaktive Atemwege (Hare et Viel 1998).

#### 4.2.1.1.3 Vorberichtliche Dauer von für den Besitzer ersichtlichen Symptomen

Die vorberichtliche Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung in der MVK zeigte sich deutlich rechtsschief verteilt mit einem Medianwert von 1,0 Jahren sowie einem 1./3. Quartil von 0,5/2,0 Jahren. 19,7% (n=26) der CB Patienten zeigten seit weniger als drei Monaten für die Besitzer ersichtliche respiratorische Symptome. Einschlusskriterium in die Gruppe der CB Patienten war eine Erkrankungsdauer von mindestens 6 Wochen, wobei 8 Pferde, bei denen die Untersuchungsbefunde eine CB zumindest des Schweregrades 2 ergaben, ebenfalls eingeschlossen wurden, obgleich die Besitzer bislang nichts von der Erkrankung bemerkt hatten. Zum Begriff der Erkrankungsdauer muss einschränkend angemerkt werden, dass darunter die Zeitspanne verstanden wird, seit die Besitzer die ersten Symptome, sei es Husten, Leistungsabfall oder pumpende Atmung, bemerkt hatten. Dies ist naturgemäß stark von der Sensibilität der jeweiligen Besitzer hinsichtlich solcher Symptome abhängig, so dass die Interpretation dieser Angaben vorsichtig erfolgen muss. Immerhin kann davon ausgegangen werden, dass bei dem im eigenen Patientengut üblichen, schleichenden Erkrankungsbeginn Symptome erst dann auffällig werden, wenn die Erkrankung schon eine Weile bestanden hat – die hier als Erkrankungsdauer bezeichnete Dauer der Symptome wird daher folglich eher unterschätzt werden.

Nicht erstaunlich ist das Ergebnis, dass die Dauer der Erkrankung mit dem Alter der betroffenen Pferde anstieg und diese beiden Parameter signifikant positiv korrelierten. Weitere signifikante Korrelationskoeffizienten zur Erkrankungsdauer ergaben sich aber nur ganz vereinzelt und in geringer Ausprägung, namentlich mit dem Auskultationsscore, Atemwegswiderstand und der maximalen Interpleuraldruckdifferenz. Zieht man in Betracht, dass in der Humanmedizin die spirometrisch erfassbaren Lungenfunktionsparameter auch bei gesunden Probanden deutlich mit dem Alter korrelieren (d.h. dass allein mit dem Alter die Lungenfunktion schlechter wird) so darf aus den eigenen Ergebnissen geschlossen werden, dass die CB des Pferdes nicht zwangsläufig progressiv verläuft. Ansonsten hätten signifikante Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer und z.B. Klinik- und Endoskopiescores sowie arteriellen Blutgaswerten aufgedeckt werden müssen. Die Bestimmung allein

altersabhängiger Verschlechterungen von Lungenfunktionsparametern des Pferdes steckt allerdings noch in den Anfängen – erste Daten, dass diese auch beim Pferd auftreten, liegen aber vor (Aguilera-Tejéro et al. 1998; Herholz et al. 2002). Gerber (1997) merkt hierzu an, dass das früher regelmäßig zu beobachtende Fortschreiten chronischer Atemwegserkrankungen des Pferdes hin zum Lungenemphysem, welches klinisch aufgrund der irreversiblen Zerstörung von Lungengewebe durch schwere und therapieresistente Dyspnoe gekennzeichnet ist, wahrscheinlich aufgrund der einerseits besseren Haltungsbedingungen und andererseits des heutzutage rücksichtsvolleren Einsatzes der Pferde kaum mehr auftritt.

Wurden die CB Patienten je nach der Dauer ihrer Erkrankung in Gruppen eingeteilt, so fiel die große Spannweite der Untersuchungsergebnisse insbesondere bei den seit weniger als 3 Monaten auffälligen Tieren auf – es ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede in den sonstigen Parametern zu den seit längerer Zeit erkrankten Pferden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Sasse et al. (1985), die – entgegen ihrer ursprünglichen Annahmen – aus einer kürzeren Erkrankungsdauer bei COPD Patienten keine günstigere Prognose ableiten konnten.

In der BALF Zytologie kam es bei den prozentualen Anteilen der differenzierten Zellgruppen zu keinerlei signifikanten Unterschieden in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer. Allerdings zeigten die absoluten Anzahlen der Makrophagen und Mastzellen signifikant niedrigere Werte mit längerer Erkrankungsdauer. Nun wies auch die absolute Gesamtzellzahl in der BALF bei CB Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über einem Jahr niedrigere Werte auf, allerdings nicht in signifikant unterschiedlichem Ausmaß. Daraus ist zu folgern, dass absolute Makrophagen- und Mastzell-Anzahl mit steigender Erkrankungsdauer überproportional absinken. Auch hier müsste bei lungengesunden Pferden eine eventuell allein alters- und nicht erkrankungsbedingte Abnahme der absoluten Zellzahlen überprüft werden. Nach Kenntnis der Autorin liegen aber bislang keine Informationen über BALF-Verlaufsuntersuchungen beim Pferd vor.



#### 4.2.2.1.4 Möglicher Einfluss von Vorbehandlungen

Die Aufnahme des Vorberichtes hinsichtlich einer medikamentellen Vorbehandlung der CB Patienten in den letzten 7 Tagen vor der Vorstellung in der Klinik hatte zunächst dokumentarische Gründe. Die Besitzer, die ihren Pferden in diesem Zeitraum Medikamente gegeben hatten bzw. verabreichen ließen, gaben z.T. zwar Verbesserungen der Symptomatik an, waren mit dem Zustand ihrer Pferde aber keineswegs zufrieden. Zumindest 24 Stunden, bevor die weiterführenden Untersuchungen durchgeführt wurden, verbrachten die Patienten stationär in der Klinik und erhielten keine Arzneimittel – damit waren wirksame Substanzspiegel der in Deutschland üblichen Therapeutika nicht mehr zu erwarten, mit Ausnahme der langwirksamen Kortikoide. Theoretisch wurde es gleichwohl für möglich gehalten, dass die Vorbehandlung bereits zu einer so weitgehenden Befundverbesserung geführt haben könnten, dass die Tiere keine Krankheitsanzeichen mehr erkennen ließen. Um dies zu überprüfen, wurden die CB Patienten zunächst hinsichtlich ihrer Vorbehandlungsart eingeteilt. Da Arzneimittel unterschiedlicher Wirkgruppen verabreicht wurden, z.T. in Kombination, erschien es unumgänglich, die insgesamt 64 vorbehandelten Pferde je nach verabreichten Wirkstoffen in vier unterschiedliche Gruppen aufzugliedern (s.S. 120). Die Daten dieser Gruppen wurden mit jenen der nicht vorbehandelten Patienten (n=68) verglichen.

In den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Parametern ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den so eingeteilten Gruppen nachweisen. Es ergab sich allerdings ein signifikant geringerer Anteil an Ponies und Kleinpferden in der Gruppe, die ausschließlich mit Sekretolytika vorbehandelt wurde – sowohl im Vergleich zu den nicht vorbehandelten Pferden als auch im Vergleich zu den mit  $\beta_2$  Sympathomimetika behandelten – eine schlüssige Begründung ließ sich hierfür nicht finden.

In den BALF Parametern ergaben sich allerdings 2 auffällige Befunde: so zeigten sich signifikant niedrigere Lymphozytenprozentsätze bei den mit Antibiotika vorbehandelten Tieren (s. Tab. 33, S. 122). Da dies nur wenige Pferde (n=5) betraf und in der Literatur keine Angaben zum Einfluß antibiotisch wirksamer Substanzen auf die BALF Zytologie bei chronischen Atemwegserkrankungen aufgefunden werden konnten, erscheinen Spekulationen über einen kausalen Zusammenhang allerdings verfrüht. Da es sich weder bei der chronisch obstruktiven Bronchitis (Nuytten et al. 1983) noch bei der entzündlichen Atemwegs-

erkrankung (Grandguillot et al. 1991; Sweeney et al. 1992; Burrell et al. 1996; Christley et al. 2001) des Pferdes primär um bakteriell bedingte Erkrankungen handelt, gelten antibiotisch wirksame Substanzen hier grundsätzlich als nicht indiziert. Studien zum Einfluss antibiotisch wirksamer Substanzen auf die BALF Zytologie von Pferden mit chronischen Bronchitiden wären somit nur schwer zu begründen.

Zum zweiten fanden sich auffällig niedrige absolute Anzahlen der neutrophilen Granulozyten ausgerechnet in der Gruppe der Nicht-vorbehandelten Tiere. Sie unterschieden sich signifikant von den mit Kortikoiden (n=17) und den ausschließlich mit Sekretolytika (n=12) behandelten Pferden. Die Sekretolytika Gruppe wies absolut die höchsten Gesamtzellzahlen aller Gruppen auf. Somit ist es nicht verwunderlich, dass auch die rechnerisch von dieser Gesamtzellzahl abhängigen absoluten Anzahlen der differenzierten Zellgruppen ebenfalls in der Sekretolytika-Gruppe die höchsten Werte zeigten. Für absolute Lymphozyten- und Mastzellzahlen ergaben sich so ebenfalls signifikante Unterschiede zu den Nicht-vorbehandelten Tieren. Bei den u.a. mit Kortikoiden vorbehandelten Pferden (n=17) stellen die hohen absoluten Anzahlen der neutrophilen Granulozyten dagegen ein isoliertes Phänomen dar. Es wurde postuliert, dass erhöhte tracheobronchiale Sekretmenge, aber auch erhöhte Sekretviskosität mit erhöhten Gehalten an Entzündungszellen, insbesondere degenerierenden neutrophilen Granulozyten, assoziiert ist (Picot et al. 1978). In praxi erhielten offenbar tatsächlich gerade jene Pferde sekretolytisch und/oder antiinflammatorisch wirksame Medikamente, deren Sekret die meisten Entzündungszellen enthielt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Klinik ließ sich allerdings endoskopisch keine signifikant unterschiedliche Sekretmenge oder Viskosität zwischen den nach Vorbehandlungsarten eingeteilten Patientengruppen nachweisen. Insgesamt ist die gleichwohl erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten als pathologischer Befund zu werten, so dass die mit Kortikoiden oder Sekretolytika vorbehandelten CB Patienten nicht von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen werden mussten.

Eine Symptom- und Befundfreiheit ist durch die Vorbehandlungen somit nicht erreicht worden. Dies soll keinesfalls die Wirksamkeit der eingesetzten Arzneimittel in Frage stellen, sondern lediglich den Wert der eigenen Untersuchungsergebnisse auch bei den vorbehandelten Patienten beurteilen helfen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass, solange sich die Ergebnisse einer vorbehandelten Gruppe nicht im weniger pathologischen Bereich befanden als die der Nicht-vorbehandelten Tiere, kein so starker Therapieeffekt vorhanden war, dass diese Tiere von den sonstigen Analysen hätten ausgeschlossen werden müssen.

#### 4.2.2.2 Diskussion grundlegender Daten und Eigenschaften der CB Patienten

In den folgenden Kapiteln werden das Lebensalter, die Rasse- und Geschlechtszugehörigkeit, ihre Nutzungsart und die eventuelle Vorbehandlung der 132 CB Patienten hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf die Ergebnisse der sonstigen Untersuchungen besprochen.

##### 4.2.2.2.1 Alter

Mit im Mittel  $11,8 \pm 4,4$  bei einer Spanne von 3 bis 24 Jahren erwiesen sich die eigenen 132 CB Patienten als breit gestreut in ihrer Altersverteilung. Dixon et al. (1995b) diagnostizierten bei 148 vier- bis 24-jährigen Pferden eine COPD, wobei sich die Patienten an ihrer Überweisungsklinik mit einem Medianwert von 9,0 Jahren und einer rechtsschiefen Verteilung als jünger erwiesen als die eigenen 132 CB Patienten. Auffällig war, dass sich die Altersdaten der eigenen Patienten annähernd normalverteilt darstellten – die Daten dieser beiden Studien widersprechen somit der Annahme, dass mit dem Alter der Pferde Inzidenz (und Schweregrad) der Erkrankung steigen. Auch McPherson et al. (1979) berichten, dass 21 ihrer 38 Pferde, bei denen eine COPD diagnostiziert wurde, ein Alter von 6 bis 10 Jahren aufwiesen. Diese Autoren betonen, dass sie zwar bereits bei 2-jährigen Pferden eine COPD fanden, die Prävalenz der COPD mit dem Alter aber deutlich zunehme.

Auffällig war im eigenen Patientenmaterial, dass die jüngsten (3 bis 6-jährigen) CB Patienten (n=17) mit im Median 0,25 (1./3. Quartil: 0,23/0,71) Jahren eine signifikant kürzere Krankheitsdauer zeigten als die älteren Pferde, die eine Erkrankungsdauer von 1,0 (0,5/2,5) Jahren als Median (1./3.Quartil) aufwiesen. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Alter der CB Patienten und der Erkrankungsdauer betrug dementsprechend lediglich  $r_s=0,33$  ( $p=0,0001$ ). Die im Vergleich zu den eigenen etwas jüngeren Patienten von Dixon et al. (1995b) wiesen dementsprechend ebenfalls eine etwas kürzere Erkrankungsdauer mit einem Medianwert von 0,58 Monaten auf. Bei einer retrospektiven Analyse der Krankenakten von 467 Pferden, die zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung in einer Universitätsklinik in Neuengland/USA über 20 Jahre alt waren, zeigten sich nach Koliken und muskuloskeletalen Problemen respiratorische Erkrankungen als dritthäufigster Vorstellungsgrund (n=50). Eine COPD („heaves“) wurde lediglich bei 30 dieser Pferde (6,4% der geriatrischen Patienten) festgestellt (Brosnahan et Paradis 2003). Zieht man in Betracht, dass in zwei Stichproben von Pferden (n gesamt = 190), die im Mittel 8,5 bzw. 7,1 Jahre alt waren und deren Besitzer noch keine Anzeichen einer respiratorischen Erkrankung bemerkt hatten, bereits 10,3% bzw.

20,4% mittelgradige Anzeichen einer COPD zeigten (Bracher et al. 1991), so scheint es - trotz der Unterschiede in Methodik und Probandengut – insgesamt eher unwahrscheinlich, dass die Erkrankung generell progressiv verläuft. Die nicht signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen Erkrankungsdauer oder Alter der eigenen Patienten einerseits und ihrem Kliniksscore, Endoskopiescore oder  $p_{(A-a)}O_2$  Werten andererseits untermauern diese Zweifel. Allerdings entspricht die Häufigkeit der Diagnosen in einer Pferdeklinik nicht unbedingt der Inzidenz der Erkrankung. Gerade Patientenbesitzer von älteren CB Patienten könnten aufgrund ihrer Kenntnis der ja meist bereits seit vielen Jahren bestehenden Erkrankung trotz Verschlechterung der Symptome auf eine Vorstellung ihres Pferdes in einer Klinik verzichten – dies widerspräche allerdings einem Trend der letzten Jahre, dass ältere Pferde (> 20 Jahre) vermehrt medizinisch betreut werden (Brosnahan et Paradis 2003).

Bei über 50% der eigenen Patienten bis zu 10 Jahren wurden endoskopisch entzündliche Veränderungen im Pharynx- und Larynxbereich festgestellt. Es ergab sich ein nicht verwunderlicher, signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Tiere und der Scorepunktzahl, die für derartige Veränderungen vergeben wurde ( $r_s = -0,31$ ;  $p = 0,0004$ ). Allerdings erstaunte etwas, dass bei den CB Patienten bis zu 10jährige Tiere diese follikulären Hyperplasien zu einem hohen Prozentsatz aufwiesen und sich die Befunde nicht stärker auf die jüngeren Tiere Patienten beschränkte. Mit dem Alter ergab sich ein signifikanter ( $p = 0,0004$ ) Korrelationskoeffizient nach Spearman von  $r_s = -0,31$ . Auch Bracher et al. (1991) berichten in den beiden bereits oben genannten Pferdegruppen mit einem mittleren Alter von 8,5 bzw. 7,1 Jahren von chronischen lymphoiden follikulären Hyperplasien bei fast 60% der Tiere.

Auch zwischen Alter einerseits, Atemwegswiderstand und maximaler Interpleuraldruckdifferenz andererseits ergaben sich signifikante, wenngleich nur schwache Korrelationen von  $r_s = 0,28$  ( $p = 0,008$ ) sowie  $r_s = 0,29$  ( $p = 0,006$ ). Betont sei nochmals, dass sich keine signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen dem Alter der CB Patienten und sonstigen klinischen, endoskopischen oder blutgasanalytischen Parametern ergaben (s. Tab. im Anhang S. 32 ff.). Dies belegt, dass der Schweregrad der Erkrankung im eigenen Patientengut nicht mit dem Alter der untersuchten Pferde ansteigt. Eine allein altersabhängige Verschlechterung der Lungenfunktionswerte ist beim Menschen bekannt und geht als Faktor in die jeweiligen Referenzbereiche ein (Matthys et Sorichter 2003). Eine Abnahme der Lungenfunktion mit dem Alter wird auch beim Pferd angenommen, ist jedoch aufgrund der je nach Altersgruppe unterschiedlichen Haltung und Nutzung der Tiere schwer zu objektivieren (Herholz et al.

2002). Bei über 20jährigen Pferden wurde eine signifikant niedrigere  $p_{(A-a)}O_2$  nachgewiesen als bei 3-8jährigen Pferden und auf einen altersbedingt verminderten Gasaustausch in der Lunge zurückgeführt (Aguilera-Tejero et al. 1998).

Obgleich, wie bereits erwähnt, keine signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen Alter der Patienten oder Dauer der Erkrankung einerseits und Klinik-, Endoskopiescore und blutgasanalytischen Werten andererseits feststellbar waren, ergaben sich solche zu einigen BALF Parametern. So besteht ein negativer Zusammenhang von  $r_s = -0,28$  ( $p=0,001$ ) zwischen dem Alter der CB Patienten und der Gesamtzellzahl in der BALF. Dies führt zu ebenfalls negativen Korrelationskoeffizienten zwischen Alter und den meisten der sonstigen differenzierten Zellgruppen. Eine Ausnahme bilden hier die neutrophilen Granulozyten, deren absolute Anzahlen nicht signifikant mit dem Alter korreliert sind und deren prozentuale Werte mit dem Alter sogar signifikant, wenn auch nur in geringem Ausmaß, ansteigen ( $r_s=0,21$  bei  $p=0,02$ ). Ein etwas stärkerer, negativer Zusammenhang ließ sich zwischen dem Prozentsatz der Makrophagen und dem Alter mit  $r_s = -0,32$  ( $p=0,0002$ ) nachweisen. Zwischen Alter und Mastzellprozentsatz ließ sich dagegen bei den CB Patienten kein signifikanter Korrelationskoeffizient errechnen.

Dass die mit dem Alter zunehmende prozentuale Neutrophilie der BALF Differenzialzellbilder unabhängig von einem bronchiolären Entzündungsprozess auftreten könnte und für diesen Parameter ebenfalls alterskorrigierte Referenzwerte etabliert werden müssten, zeigen auch die Werte der 10 eigenen lungengesunden Kontrollpferde auf: hier besteht ein signifikanter ( $p=0,004$ ) und starker Zusammenhang von  $r_s=0,81$  zwischen Alter ( $10,6 \pm 4,86$  Jahre, Spanne zwischen 5 und 20 Jahren) und relativem PMN Gehalt der BALF Differenzialzellbilder. Die bei jungen CB Patienten beobachteten höheren prozentualen Werte der Makrophagen und der absoluten Gesamtzellzahl in der BALF konnten nicht weiter überprüft werden, da sich lediglich ein lungengesundes Pferd in der Altersgruppe zwischen 3 und 6 Jahren befand. Die recht geringe Anzahl der Kontrollpferde erfordert eine Absicherung dieser Ergebnisse durch weitere Daten. Nach Kenntnis der Autorin liegen bislang beim erwachsenen, lungengesunden Pferd keine (Verlaufs-)Untersuchungen zu einer möglichen Altersabhängigkeit der Zusammensetzung von BALF-Differenzialzellbildern vor.

#### 4.2.2.2.2 Körpergewicht

Zum Gewicht der CB Patienten ( $521 \pm 101$  kg) ist lediglich anzumerken, dass es als Indiz für die Rassenverteilung genutzt werden kann – auf die wenigen, durchweg negativen signifikanten Korrelationskoeffizienten, die zwischen Körpergewicht und Klinikscore ( $r_s = -0,29$ ;  $p=0,0007$ ) sowie Ruhe-Atemfrequenz ( $r_s = -0,32$ ;  $p=0,0002$ ) errechnet wurden, wird bei der Besprechung von Unterschieden zwischen den Pferderassen eingegangen. Signifikante Zusammenhänge zwischen dem Gewicht der CB Patienten und endoskopischen Scoreparametern, Lungenfunktionsparametern oder zytologischen BALF Ergebnissen ergaben sich nicht.

#### 4.2.2.2.3 Rassezugehörigkeit

Überwiegend bestanden die eigenen CB Patienten aus Warmblutpferden (60%) sowie Ponies und Kleinpferden (25%). Die restlichen 15% der Patienten wurden durch Angehörige neun unterschiedlicher Rassen gestellt. Damit unterscheidet sich das eigene Patientenmaterial deutlich von jenem, das von Dixon et al. (1995a, 1995b, 1995c und 1995d) beschrieben wurde. Deren Patientengut bestand zu 40,6% aus englischen Vollblutpferden, 30% aus Halbblütern, 21,7% aus Ponies und aus Pferden anderer Rassen, davon lediglich 2,7% Warmblutpferde. Die Rasseverteilung innerhalb jener Pferde, bei denen die Autoren eine COPD feststellten, entsprach jener des gesamten Patientengutes. Der hohe Vollblutanteil ergab sich aus der Hauptnutzungsart von Pferden in der Umgebung der Pferdeklinik, dem Galopprennen (Dixon et al. 1995). Dagegen bezog die Schweizer Studie zur Inzidenz der COPD ganz überwiegend Warmblutpferde ein (Bracher et al. 1991). McPherson et al. (1979) sahen die Erkrankung überproportional häufig bei Ponies und weniger oft bei englischen Vollblutpferden, erklärten dies aber mit den meist ungünstigeren Haltungs- und Fütterungsbedingungen bei den Ponies. Eine echte Rassedisposition könnte vermutet werden, da eine familiäre Häufung der Erkrankung beim Warmblüter und Lippizaner nachgewiesen ist (Marti et al. 1991; Eder et al. 2001).

Im eigenen Patientengut erwiesen sich - neben signifikanten Unterschieden im Körpergewicht zwischen allen drei Rassegruppen - die 33 Kleinpferde und Ponies mit  $12,9 \pm 4,0$  Jahren als die ältesten Tiere, wobei zur jüngsten Gruppe, den im sogenannten Rassemix zusammengefassten Pferden, mit  $9,5 \pm 7,5$  Jahren zwar ein statistisch signifikanter Unterschied errechnet wurde, aus klinischer Perspektive dies aber wohl nicht als relevante

Differenz anzusehen ist. Die Ponies und Kleinpferde mit CB wiesen signifikant höhere Ruhe-Atemfrequenzen, Scorebewertungen bei der Lungenauscultation und niedrigere Kohlendioxidpartialdrücke als die anderen beiden Rassegruppen auf (s. Tab. 30, S. 113). Da ansonsten keine Unterschiede in klinischen, lungenfunktionsanalytischen oder BALF Parametern festgestellt werden konnten, ist die Sensitivität der klinischen Untersuchungsmethoden bei den kleinen Equiden eventuell als höher anzusehen als bei den größeren Rassen.

Beim Vergleich der Befunde allein der 13 Islandpferde mit 10 Warmblütern, die ebenfalls in einem Offenstall gehalten wurden, so ergaben sich für die Isländer keine deutlichen Unterschiede zu den sonstigen CB Patienten in der Kleinpferde und Pony-Gruppe. Die Ruhe-Atemfrequenz erreichte bei den Islandpferden allerdings  $29,4 \pm 6,4$  /min. im Vergleich zu  $25,5 \pm 9,6$  /min. bei allen Tieren dieser Gruppe. Zusammen mit der vergleichsweise niedrigen Atemzugtiefe bei den Islandpferden mit CB bestätigen die Messwerte den klinischen Eindruck, dass Islandpferde mit gering- bis mittelgradigen chronischen Atemwegsproblemen eher eine frequente, flache Atmung zeigen als die typische abominal betonte, tief wirkende Expiration der Warmblutpferde. Hier ist allerdings zudem in Betracht zu ziehen, dass die Ruhe-Atemfrequenz bei 16 lungengesunden Islandpferden je nach Umgebungsbedingungen zwischen  $17 \pm 3,1$  /min und  $32 \pm 7,3$  /min. variierte – hier scheint die Atmung auch zur Regulation der Körpertemperatur eingesetzt zu werden (Asmundsson et al. 1983).

Der Vergleich mit der ausgewählten Untergruppe der Offenstall-Warmblutpferde war nicht statthaft, da diese Tiere in Atemfrequenz und prozentualem Gehalt der neutrophilen Granulozyten in der BALF deutlich höhere Werte als die restlichen warmblütigen CB Patienten aufwiesen. Aufgrund der im Mittel und Vergleich mit den restlichen Patienten sehr langen Erkrankungsdauer von  $3,8 \pm 0,63$  Jahren ist hier anzunehmen, dass die Besitzer der Warmblüter die Haltung ihrer Tiere aufgrund der bekannten und seit langem bestehenden Lungenproblematik gewählt hatten.

#### 4.2.2.2.4 Geschlechterverteilung

Bei den eigenen 132 CB Patienten handelte es sich zu 54,5% um Stuten und 45,5% um männliche Tiere, davon 9 Hengste. Letztere wiesen im Klinikscore (insbesondere Auskultationsscore) niedrigere Werte auf als Wallache und Stuten, wobei zu den weiblichen Tieren sogar signifikante Unterschiede erreicht wurden. Vermutlich stellten die Hengstbesitzer ihre Pferde bereits bei weniger stark ausgeprägten Symptomen in einer Klinik vor. In der Geschlechterverteilung an sich wurden auch in sonstigen Studien zur COPD keine Prädilektionen festgestellt (McPherson et al. 1979; Dixon et al. 1995).

#### 4.2.2.2.5 Nutzungsart

Bei den 132 CB Patienten handelte es sich ganz überwiegend um Freizeitpferde (67,4%, davon 29,6% Kleinpferde und Ponies). Zu dieser Gruppe wurden 9 ausschließlich zur Zucht verwandte Tiere (6,8%) gezählt. 34 (25,8%) Tiere wurden sportlich genutzt – wobei es sich dabei ganz überwiegend um Dressur- und Springpferde handelte, die in Prüfungen bis einschließlich der Klasse L vorgestellt wurden. Die vorwiegende Nutzung der Tiere im eigenen Patientengut lag somit im Freizeit- und unteren Leistungsbereich. McPherson et al. (1979) berichten von ihren COPD Patienten, dass die in Reitschulen, im Springsport oder als Kinderpony genutzten Tiere überproportional vertreten waren. Da mit Sicherheit auch Leistungspferde unter chronischen Atemwegsproblemen leiden, besteht ein Erklärungsbedarf für ihren geringen Anteil am Patientengut in Kliniken. Wahrscheinlich dürfte sein, dass die weiter leistungsfähigen Tiere aus Trainingsgründen im Heimatstall behandelt werden oder eine Therapie mit dopingrelevanten Arzneimitteln unterbleibt. Zum Teil handelte es sich bei den Freizeitpferden auch um „ausgemusterte“ Leistungspferde, wobei dies vorberichtlich nicht regelmässig erfasst wurde.

Die 34 sportlich genutzten Pferde des eigenen Patientenmaterials hatten zu einem signifikant höheren Anteil keinen Kontakt mehr zu trockenem Heu und Stroh. Sie zeigten zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik zudem einen signifikant niedrigeren Grad an Atemnot, als die freizeitmässig genutzten Tiere. Hierin bestanden die einzigen signifikanten Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen. Die an sich naheliegende Interpretation, dass die Besitzer der sportlich genutzten Pferde eher zu Umstellungen im Management bereit sind bzw. ihre Tiere genauer beobachten als Halter von Freizeitpferden, ist damit nicht stichhaltig abzusichern.



#### 4.2.2.3 Diskussion der Managementbedingungen von CB Patienten

Völlige Übereinstimmung herrscht in der Literatur, dass die Grundlage einer erfolgreichen Behandlung der chronischen Bronchitis/Bronchiolitis, equinen COPD oder auch RAO genannten Erkrankung in der staubarmen Haltung dieser Tiere liegt (Schatzmann et al. 1973; Thomson et McPherson 1983; Kraft et al. 1987; Beech 1989; Sasse 1995; Dixon et al. 1995b; Lavoie 1997; Gerber 1997; Jackson et al. 2000; Davis et Rush 2002; Lavoie 2003).

Während zunächst allein die Sporen thermophiler Schimmelpilze, wie sie in erheblichen Mengen auch in adspektorisch unauffälligem Heu vorkommen, über die Auslösung allergischer Reaktionen oder einer unspezifischen Hyperreagibilität für die chronischen Atemwegssymptome verantwortlich gemacht wurden (McPherson et Thomson 1983; Eriksen 1985), zeigte sich später, dass mit verschimmeltem Heu bei entsprechend anfälligen Tieren deutlich stärkere Reaktionen auszulösen sind als durch Bronchoprovokation mit einzelnen Schimmelpilz-Antigenen (McGorum et al. 1993b). Eine Kombination organischer Staubbestandteile (z.B. Pilzsporen, Pflanzenpollen oder Rückstände von Futtermilben) mit löslichen Faktoren wurde daher als Ursache übertriebener Abwehrreaktionen, die sich als Bronchospasmus und Atemwegsentzündung bei entsprechend empfindlichen Pferden zeigen, postuliert. Zu wiederholten Provokationen bei experimentellen Fragestellungen wurde daher der sogenannte „natural challenge“ etabliert, der in Aufstallung der Pferde in schlecht belüfteten Boxen mit Stroheinstreu und Aufschüttelung sowie Verfütterung von schon adspektorisch verschimmeltem Heu besteht. Dabei zeigen zwar auch Kontrollpferde regelmäßig Anstiege der neutrophilen Granulozyten in ihrer BALF, aber in weit geringerem Ausmaß und vor allem ohne deutliche Verschlechterung ihrer Lungenfunktionswerte (McPherson et al. 1979; Derksen et al. 1985; McGorum et al. 1993a; McGorum et al. 1993b; Tesarowski et al. 1996; Gerber et al. 2000). Auch allein eine Aufstallung bei Verwendung von makroskopisch unauffälligem Stroh als Einstreu und Fütterung von grobsinnlich einwandfreien Heu löst bei jungen Pferden bereits entzündliche Reaktionen der Atemwege aus, die mittels Tracheobronchoskopie und BAL nachweisbar sind (Holcombe et al. 2001).

Inzwischen konnte durch experimentelle Verabreichung von Aerosolen, in denen organische Staubpartikel und Endotoxin in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten waren, ein synergistischer Effekt dieser Inhaltsstoffe auf inflammatorische Reaktionen in den Atemwegen entsprechend anfälliger Pferde nachgewiesen werden. Auffallend war bei diesen Untersuchungen zudem eine mangelnde Korrelation zwischen der provozierten, z.T. massiven

Neutrophilie der BALF und den sich überwiegend nicht signifikant verändernden Lungenfunktionsparametern (Pirie et al. 2002; Pirie et al. 2003).

Als wichtigste Maßnahme zur Reduzierung der für die Erkrankung entscheidenden Stäube, also von Partikeln, die einen Durchmesser zwischen 0,5 und 5 µm aufweisen (Newhouse et al. 1976; Zeitler 1985; Derksen et Woods 1994), in der Umgebung der betroffenen Pferde wird durchgängig an erster Stelle die Vermeidung der Heufütterung empfohlen. Das alleinige Anfeuchten bzw. Einweichen des Heus, auch in Salzwasser, scheint nicht regelmäßig zum Erfolg zu führen (Thomson et McPherson 1983), wahrscheinlich weil die während der Bearbeitung des Rauhfutters oder die bei Fütterung von unbehandeltem Heu an Nachbarpferde entstehenden Staubexpositionen ausreichen, die Symptomatik bei dem betroffenen Tier aufrechtzuerhalten. Stroheinstreu sollte zudem durch andere Materialien ersetzt werden und eine gute Stallbelüftung muss gewährleistet sein. Dass nicht allein die Größe der Partikel für eine Aufrechterhaltung der Symptomatik entscheidend ist, wird indirekt durch eine Studie bei Aufstallung von RAO Pferden auf Schnitzeln aus Pappe nachgewiesen: obgleich diese Einstreu Aeroallergene mit Durchmessern enthält, die bis in die Bronchioli eingeatmet werden können (Vandenput et al. 1997), entsprechen auch nach zweimonatiger Stallhaltung mit dieser Einstreu die klinischen, lungenfunktionsanalytischen und zytologischen BALF Befunde bei RAO Pferden jenen nach Weidegang (Kirschvink et al. 2002). Die häufig als Einstreu bei COPD Pferden empfohlenen Holzspäne weisen sogar eine wesentlich höhere Menge an Staubpartikeln auf, die bei der Atmung in die tiefen Atemwege gelangen können, als Weizenstroh (Vandenput et al. 1997). Die Empirie zeigt gleichwohl, dass aus solchen Messungen nicht auf die Reaktion einzelner Patienten geschlossen werden kann.

Die ausschließliche Gabe pelletierter Futtermittel (Thomson et McPherson 1983) oder Fütterung von Grassilage anstelle von Heu (Vandenput et al. 1997; Schütz 1999), bzw. eine reine Weidehaltung ohne Heuzufütterung, werden als Therapie bei equiner COPD empfohlen (McPherson et Thomson 1983; Dixon et al. 1995b). Bei 20 COPD Patienten konnte allein durch solche staubvermindernden Maßnahmen innerhalb von 4 bis 24 Tagen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung  $8,35 \pm 4,82$  Tage) eine klinische Remission erreicht werden. Wie lange der einzelne Patient braucht, um keine Atemwegssymptome mehr zu zeigen, hängt signifikant von seiner ursprünglichen maximalen Interpleuraldruckdifferenz ( $r=0,85$ ), seinem Alter

( $r=0,71$ ) und der Erkrankungsdauer ab ( $r=0,67$ ), nicht aber von seiner initialen  $p_aO_2$  (Thomson et McPherson 1984). Auch Dixon et al. (1995c) berichten von hohen Erfolgsraten dieser Maßnahmen bei ihren COPD Patienten: von 148 Fällen wurden nach mindestens 6 Wochen 51.1% als asymptomatisch („complete improvement“) beurteilt; 76 dieser Pferde konnten in der Klinik nachuntersucht werden und bei 72 Pferden erfolgte eine telefonische Befragung der Besitzer. 36,5% der COPD Patienten zeigten eine teilweise Verbesserung und in 12,8% der Fälle konnte keine Auskunft erhalten werden. Somit wurde allein durch verbesserte Managementmaßnahmen eine ganz erhebliche Verbesserung dokumentiert. Allerdings lassen immerhin 36,5% der Patienten mit einer „nur“ teilweisen Besserung doch fraglich erscheinen, ob der ohne Zweifel eindringlich zu gestaltende Rat des Tierarztes zu staubarmen Managementbedingungen als Therapie ausreicht.

Vorberichtlich hatten die Besitzer von 47% der 148 COPD Patienten der schottischen Studie bereits Managementveränderungen in irgendeiner Form ergriffen (Dixon et al. 1995a), um die Symptomatik ihres Pferdes zu verbessern. Mit 66% in der eigenen Studie lag dieser Anteil an Besitzern deutlich höher. Auch die Konsequenz, mit der staubvermindernde Maßnahmen durchgeführt wurden, scheint im eigenen Material etwas höher zu liegen als in der Vergleichsstudie, obgleich diese vorberichtlichen Angaben naturgemäß nicht vor Ort überprüft wurden und schon daher nicht überbewertet werden sollten. Gleichwohl: während in beiden Arbeitsgruppen etwa 40% der Besitzer kein trockenes Heu mehr verfütterten, so hatten 14,4% der schottischen Patientenbesitzer auch das Stroh aus der Umgebung ihrer Pferde entfernt, während diese zusätzliche Maßnahme immerhin zu 21% im Gießener Material durchgeführt worden war. Dass ein hoher Kenntnisgrad über den Einfluss von Heustaub und schlechter Stallluft auf chronische Atemwegsprobleme bei Pferden unter den Haltern inzwischen weit verbreitet ist, belegt eine aktuelle Studie (Wheeler et al. 2002). Auch mag die Akzeptanz der Reitstallbetreiber, was Forderungen der Pferdebesitzer nach staubarmen und „luftigen“ Haltungsbedingungen für ihre Pferde angeht, in den letzten Jahren deutlich gestiegen sein.

Wurden nun die Untersuchungsergebnisse von den eigenen CB Patienten betrachtet, deren Haltung als „staubarm“ eingestuft wurde, d.h. die vorberichtlich keinen Kontakt zu trockenem Heu und Stroh hatten ( $n=28$ ) und mit jenen von den Patienten verglichen, die „staubreich“ gehalten wurden, also sowohl trockenes Heu erhielten (grobsinnlich einwandfrei), als auch eine Stroheinstreu bekamen ( $n=58$ ), so ergaben sich - erstaunlicherweise - keine signifikanten Unterschiede in den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen

Untersuchungsergebnissen zwischen diesen beiden Gruppen. Oftmals zeigten die CB Patienten, die staubreich gehalten wurden, in diesen Parametern sogar weniger pathologische Werte. Weiterhin monierten die Besitzer der Pferde, die bereits staubarm gehalten wurden, in einem signifikant höherem Ausmaß einen Leistungsmangel ihrer Tiere als die Besitzer der Vergleichsgruppe. Hier sei betont, dass im Vorbericht nicht regelmäßig Angaben zum Ausmaß der erzielten Verbesserungen der Symptomatik allein infolge der Managementveränderungen erhoben wurden – alle Besitzer wünschten aber eine weitere Behandlung zum Zeitpunkt der Vorstellung, waren also mit den bislang erzielten Ergebnissen mitnichten zufrieden.

Auch wenn die eigenen CB Patienten allein nach dem Kriterium eingeteilt wurden, ob sie trockenes Heu (79 Pferde, 60% der CB Patienten) gefüttert bekamen oder ausschließlich feuchtes Rauhfutter, d.h. eingeweichtes Heu, in wenigen Fällen auch Silage oder ausschließlich Gras erhielten (53 Tiere, 40%) unterschieden sich die o.g. Untersuchungsergebnisse nicht signifikant (mit 2 Ausnahme-Parametern). Wiederum zeigten oftmals jene CB Patienten, die ihr Heu trocken bekamen, sogar weniger pathologische Werte als die umgestellte Gruppe. Die Ausnahmen betreffen zum einen den auch bei der staubarm gehaltenen Gruppe beobachteten, signifikant höheren Anteil an leistungsschwachen Pferden. Desweiteren zeigten diese Patienten eine signifikant längere Erkrankungsdauer – offensichtlich bedarf es eines gewissen Leidensdrucks, bevor die Besitzer bereit sind, die doch mühevollen Maßnahmen zur Staubverminderung vorzunehmen bzw. beim Halter der Tiere durchzusetzen.

Wurden die eigenen 132 CB Patienten nach Haltungsformen gruppiert (Innen- oder Außenbox, Box mit Koppelgang/Paddock, Offenstall und reine Weidehaltung), so ergaben sich wiederum die geringfügigsten klinischen und endoskopischen Befunde bei den Pferden, die, wie angenommen werden darf (Woods et al. 1993), den höchsten Staub- und Schadgaskonzentrationen ausgesetzt waren: den in konventionellen Innenboxen aufgestellten Tieren.

5 der eigenen CB Patienten standen vorberichtlich ausschließlich auf der Koppel und hatten keinerlei Heu- oder Strohkontakt. Gleichwohl wiesen diese Tiere die höchsten klinischen und endoskopischen Scorepunktzahlen auf – wegen der großen Standardabweichungen ergaben sich signifikant höhere Werte aber lediglich beim Vergleich mit den in Innenboxen gehaltenen Pferden im Gesamt-, Klinik- und Auskultationsscore. Im Mittel etwas

geringfügigere, im Vergleich zu den in Innenboxen gehaltenen Pferden aber häufiger signifikant höhere Scorewerte erhielten die Tiere, die täglich zumindest stundenweise auf die Koppel kamen (s.a. Tab. 30, S. 113). Kurz soll noch Erwähnung finden, dass 35 der 132 CB Patienten (26,5%) in sogenannten Offenställen, also ausschließlich auf der Koppel mit einem den Tieren frei zugänglichen Unterstand, gehalten wurden. Bei diesen Patienten handelte es sich überwiegend um Kleinpferde und Ponies (n=20). Wurden die im Offenstall gehaltenen Islandpferde und Warmblüter hinsichtlich ihrer Untersuchungsergebnisse verglichen, ergaben sich regelmäßig die pathologischeren Werte bei den Warmblütern (s. Tab. 28, S. 109). Da bei einer weiteren Unterteilung der CB Patienten je nach Haltungsform, Einstreu- und Fütterungsart die Gruppen für weitere statistische Prüfungen recht klein und die Ergebnisse sehr unübersichtlich geworden wären, wurde diese Analyse lediglich für die Pferde in Innenboxen-Haltung durchgeführt. Regelmäßig wies die Gruppe, die mit Stroheinstreu und bei Fütterung von trockenem Heu gehalten wurde (n=28), niedrigere klinische und endoskopische Scorepunktzahlen sowie  $p_{(A-a)}O_2$  Werte auf als die Tiere, die in Boxen, aber bei Fütterung von nassem Heu und/oder Stroheinstreu standen (n=17). Die  $p_{(A-a)}O_2$  Werte unterschieden sich mit  $11,5 \pm 8,7$  mmHg sogar signifikant ( $p=0,04$ ) von den  $17,6 \pm 9,4$  mmHg, die bei den Tieren gemessen wurden, die in der Box bei Fütterung von nassem Heu gehalten wurden.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass bei dem ganz überwiegenden Anteil, nämlich 78,8%, der eigenen CB Patienten bereits Maßnahmen zur Staubverminderung in der Umgebung der Pferde durchgeführt worden waren, bevor sie wegen der Atemwegsproblematik in der Klinik vorgestellt wurden. Zusammengefaßt wiesen zu diesem Zeitpunkt die Pferde mit ausschließlicher Weidehaltung (n=5) die erheblichsten, die Tiere mit Boxenhaltung und stundenweisen Koppelgang (n=34) die zweitschlechtesten und die Patienten, die in konventionellen Innenboxen bei Stroheinstreu und Fütterung von trockenem Heu (innerhalb aller CB Patienten) gehalten wurden, die am wenigsten beunruhigenden Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen auf. In der BALF Zytologie zeigten sich lediglich höhere absolute Gesamtzellzahlen bei den Pferden, die den höheren Staub- (insbesondere bei Strohkontakt) und Schadgaskonzentrationen (Innenbox) ausgesetzt waren (s. Tab. 31, S. 117). Signifikante Verschiebungen in den relativen Gehalten der differenzierten Zellen, insbesondere erhöhte Anteile der neutrophilen Granulozyten bei staubreichen Umgebungsbedingungen, wurden nicht nachgewiesen. Die folgenden Interpretationen liegen nahe:

a.) Wahrscheinlich wären die Untersuchungsergebnisse bei den Pferden, deren Management bereits staubärmer gestaltet wurde, ohne diese Maßnahmen noch deutlich stärker pathologisch ausgefallen. Dies soll und kann mangels entsprechender Untersuchungen nicht bestritten werden. Als Tatsache muss aber auch anerkannt werden, dass die umgestellten Tiere keinen für die Besitzer befriedigenden Gesundheitszustand erreicht haben.

b.) Die staubvermindernden Maßnahmen sind nicht konsequent genug durchgeführt worden. Diese Feststellung wird durch die eigenen Daten belegt: lediglich bei 28 der 132 Patienten wurde kein trockenes Heu mehr gefüttert und keine Stroheinstreu verwendet. 8 dieser Tiere wurden aber weiter in Innenboxen gehalten. Bedenkt man, dass beim Füttern oder Einstreuen der Nachbarboxen oder auch durch die Lagerung von Heu und Stroh im gleichen Stall eine Staubexposition entsteht, die zur Aufrechterhaltung der Symptome ausreichen kann (Thomson et McPherson 1983; Dixon et al. 1995b), so muss wohl auch tierärztlicherseits akzeptiert werden, dass eine wirklich konsequente Staubvermeidung in unseren Breitengraden nur selten durchführbar sein wird. Aufgrund der eigenen Ergebnisse, jener von Dixon et al. (1995c) und unterstützt durch Beobachtungen an RAO Pferden, dass klinische Remission nicht gleichbedeutend mit Gesundheit ist, darf zudem bezweifelt werden, dass selbst eine konsequent durchgeführte staubarme Haltung und Fütterung tatsächlich ein Allheilmittel für alle CB Patienten darstellt.

Abschließend sei ausdrücklich betont, dass die Autorin keineswegs den Nutzen oder die Notwendigkeit einer möglichst konsequent durchgeführten, staubverminderten Haltung und Fütterung von Pferden mit chronischen Erkrankungen der Bronchioli in Zweifel zieht. Anhand der eigenen Untersuchungsergebnisse wurde aber aufgezeigt, dass selbst bei Durchführung solcher Maßnahmen für einen Großteil der erkrankten Pferde und ihrer Besitzer kein befriedigender Zustand erreicht wird. Diese Fälle allein mit mangelnder Konsequenz zu erklären und damit die Verantwortung auf den Halter des Pferdes abzuschieben, nutzt weder den Patienten noch dem tierärztlichen Ansehen.

#### 4.2.2.4 Diskussion der klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Ergebnisse bei den CB Patienten

In den folgenden Abschnitten wird versucht, die eigenen Ergebnisse der klinischen und weiterführenden Untersuchungen in einen größeren Zusammenhang zu stellen und zu interpretieren, bevor dann im nächsten Kapitel ausführlich auf die zytologischen BALF Ergebnisse eingegangen wird.

##### 4.2.2.4.1 Atemfrequenz in der Ruhe

Die Ruhe-Atemfrequenz der CB Patienten lag mit 20 (16/24) Atemzügen/min. signifikant ( $p=0,002$ ) über den Werten der 10 lungengesunden Kontrollpferde, bei denen 15 (12,5/16) Atemzüge/min. ausgezählt wurden - die Angaben erfolgen als Median (1./3.Quartil). Allerdings wiesen gleichwohl 57 der 132 CB Patienten (43,2%) eine Atemfrequenz im physiologischen Bereich von  $\leq 16$  Atemzügen/min. auf. Trotz seiner mangelnden Spezifität (Dixon et al. 1995) und geringen Sensitivität ist damit die in Ruhe ausgezählte Atemfrequenz des Patienten einige Beachtung wert. Innerhalb der CB Patienten ergaben sich signifikant schlechtere Klinik- und Endoskopiescores, aber auch lungenfunktionsanalytische Werte schon für die Tiere, deren Ruhe-Atemfrequenz mit  $> 16$  bis 24/min. lediglich im leicht erhöhten Bereich lag. In den BALF Differenzialzellbildern ließen sich bei diesen Pferden im Vergleich zu den Tieren mit Atemfrequenzen  $\leq 16$ /min. erhöhte prozentuale PMN-Anteile und verminderte Lymphozyten-Prozentsätze an den BALF Zellen nachweisen. Die einfach und ohne technischen Aufwand zu bestimmende Ruhe-Atemfrequenz kann also als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung verwendet werden – wenn die betroffenen Tiere in Ruhe beobachtet werden können, wie es bei den eigenen Untersuchungen durch die stationäre Aufnahme gewährleistet war. Es lassen sich signifikante, aber schwache Korrelationen zwischen Ruhe-Atemfrequenz und den o.g. genannten Parametern errechnen (s. Tab. der Korrelationskoeffizienten, Anhang S. 32 ff.). Dass keine stärkeren Zusammenhänge nachgewiesen werden können, ist auch mit dem höheren Anteil an Kleinpferden und Ponies in der Gruppe mit den höchsten Atemfrequenzen zu erklären, die ihre Atemfrequenz bei einem geringeren Schweregrad der Erkrankung steigern als die schwereren Pferderassen. In der Literatur werden Atemfrequenzen selten dokumentiert – Dixon et al. (1995a) berichten von einem Median von 16/min. bei einer Spanne von 8-50 Atemzügen/min. in ihrer 148 COPD Patienten umfassenden Studie. Die 30 Kontrollpferde wiesen einen Medianwert von 12/min.

auf, wobei die Autoren auf die erhöhte Atemfrequenz von 20/min. bei einigen dieser lungengesunden Tiere hinweisen, die sie mit der Aufregung dieser Tiere (überwiegend Vollblüter) erklären.

#### 4.2.2.4.2 Scorepunktsysteme

Mittels der in den eigenen Untersuchungen verwandten Scorepunktsysteme sollten ausschließlich Merkmale der Patienten abgebildet werden, die mit einem in der Praxis zu vertretenden Aufwand nicht kontinuierlich quantitativ messbar sind. Die Punktbewertung erfolgte nach Abschätzung der graduellen Ausprägung des jeweils zu beurteilenden Merkmals. So setzte sich der Klinikscore aus der Bewertung der Hustenhäufigkeit, dem Vorhandensein eines vorberichtlichen Leistungsabfalls, der adspektorischen Beurteilung des Dyspnoegrades und dem Versuch, die Befunde der Lungenauskultation in Schweregrade einzuteilen, zusammen (s. Tab. 1, S. 30). Von maximal 12 erreichbaren Punkten erhielten die 132 CB Patienten  $5,74 \pm 2,60$  Punkte (MW  $\pm$  SD), die Spanne erstreckte sich von 0 bis 12 Punkten. In den Endoskopiescore gingen entsprechend Bewertungen der tracheal vorhandenen Sekretmenge, der Sekretviskosität und der Schleimhautschwellung ein (s. Tab. 2, S. 33). Hier erreichten die eigenen Patienten im Mittel  $6,99 \pm 2,13$  Punkte bei einer Spannweite von 2 bis maximal 10 Punkten. Durch die endoskopischen Befunde wurden also in stärkerem Ausmaß pathologische Befunde bei den eigenen Patienten aufgedeckt als durch die in den Klinikscore eingegangenen Befunde. Klinik- und Endoskopiescore addiert ergaben den Gesamtscore der eigenen Patienten

Arbeitsgruppen der Tierärztlichen Hochschule Hannover sowie der Berner Universität fassen klinische, endoskopische, blutgasanalytische und zytologische Befunde des Tracheobronchialsekrets in Scoresystemen zusammen, unterscheiden sich aber in Details. Das Ziel dieser Scorebildung besteht darin, anhand einer einzigen Punktzahl eine Gradeinteilung der chronischen bzw. chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen des Pferdes vornehmen zu können (Dieckmann 1987; Kampmann et al. 2001; Herholz et al. 2002a). Ein rein klinisch gewichtetes Scoresystem, in dem maximal 25 Punkte zu erreichen waren und das die Atemfrequenz sowie die Befunde der Auskultation besonders berücksichtigt, benutzten Tesarowski et al. (1996).

Um die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen zukünftig vergleichbar zu machen, wurde die Entwicklung eines international übereinstimmenden Beurteilungssystems für die



klinischen Parameter gefordert (Robinson 2001). Da bei der Einbindung kontinuierlich erfassbarer Messgrößen, z.B. der Atemfrequenz oder der Blutgasanalysewerte, in ein solches System immer Information verloren geht, sollten nach Ansicht der Autorin solche Originalwerte weitestmöglich erhalten bleiben – was eine Beschränkung des „Scorings“ auf nicht kontinuierlich quantifizierbare, also von vornherein semiquantitativ bewertete, Parameter bedeutet. Dies erscheint zudem sinnvoll, da ein solcher Score auch dann angewendet werden kann, wenn allein klinische und keine weiterführende Diagnostik betrieben wird. Diese Überlegungen bildeten die Basis für die Entwicklung des in den eigenen Untersuchungen verwandten Scoresystems. Da signifikante Korrelationen zwischen dem eigenen Klinikscore und z.B. Ruhe-Atemfrequenz, Blutgasanalyse- und weiteren Lungenfunktionswerten sowie den Prozentsätzen der neutrophilen Granulozyten bestehen, scheint hier ein richtiger Weg eingeschlagen worden zu sein. Allerdings erscheinen bei kritischer Betrachtung der eigenen Ergebnisse im Nachhinein zwei Modifikationen sinnvoll, um ein verbessertes Abbild der klinischen Situation des Patienten in Form einer Zahl zu erreichen:

- a.) Zum einen sollte auf das Einbinden des vorberichtlichen Leistungsmangels, der mit einem Punkt in den Score einging, verzichtet werden. Angaben hierzu sind zu stark von den Ansprüchen der Besitzer, ihrer Sensibilität gegenüber der Leistungsfähigkeit ihres Pferdes und den im eigenen Material stark variierenden Nutzungsarten der Pferde abhängig. Daher lässt sich ein angegebener Leistungsmangel auch nicht in vernünftiger Weise weiter quantifizieren – mit der Ausnahme des höchstgradig erkrankten Tieres, das keinerlei Leistung mehr zu erbringen in der Lage ist. Dessen Untersuchungsbefunde dürften aber insgesamt so dramatisch verändert sein, dass der Parameter Leistungsmangel für die klinische Beurteilung ohne Bedeutung ist. Signifikante Zusammenhänge mit dem Leistungsmangelscore bestanden dementsprechend lediglich mit der Ruhe-Atemfrequenz und dem  $p_{aO_2}$  (nicht aber mit der  $p_{(A-a)O_2}$ ) und sie erwiesen sich durchweg als sehr schwach ausgeprägt.
- b.) Zum anderen sollte der Hustenscore, ebenso wie Dyspnoe- und Auskultations-score, mit maximal 4 Punkten bewertet werden können, damit die der Hustenfrequenz zukommende Bedeutung (s. S. 211 ff.) durch den Klinikscore besser repräsentiert wird. Einteilungs-kriterien sind in Tab. 66 auf der nächsten Seite ausgeführt. Eine Bewertung mit 0 bis 4 Punkten hat sich auch in praxi bewährt, da sie der Einteilung in

physiologischer Befund, ggr., mgr, hgr. sowie höchstgradig abweichender Befunde entspricht und sich dem Beurteilenden damit schnell und sicher einprägt.

Nach Kenntnis der Autorin sind zwar bislang in der Literatur verschiedenste Scoresysteme mit der Absicht, klinische (und zum Teil weiterführende) Untersuchungsbefunde bei chronischen Atemwegserkrankungen des Pferdes quantifizierbar zu machen, verwandt worden, explizite Begründungen für die Auswahl der jeweils einbezogenen Parameter oder für ihre Bewertung mit Punkten wurden aber nicht gegeben. Aufgrund der Erfahrungen mit dem eigenen Klinikscore und den o.g. Begründungen wird das in Tab. 66 aufgeführte Scorepunktsystem zur Bewertung von Atemwegserkrankungen beim Pferd vorgeschlagen.

Tab. 66: Vorschlag für einen Klinikscore (nach eigenen Ergebnissen optimiert)

| <b>Parameter</b>        | <b>Score-Punkte</b> | <b>Erläuterung</b>                                                            |
|-------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Husten                  | 0                   | Keiner                                                                        |
|                         | 1                   | Vorberichtlich selten                                                         |
|                         | 2                   | Einmal täglich / nur zu Beginn der Belastung (max. 3x)                        |
|                         | 3                   | Mehrmals täglich, auch in Ruhe                                                |
|                         | 4                   | Hustenanfälle                                                                 |
| Dyspnoe                 | 0                   | Keine angestrengte Atmung                                                     |
|                         | 1                   | Endexpiratorisch ggr. vermehrt sichtbare Bauchpresse                          |
|                         | 2                   | Exspiratorisch deutlich sichtbare Bauchpresse                                 |
|                         | 3                   | Auffällig in- und expiratorisch angestrengte Atmung                           |
|                         | 4                   | Höchstgradige Atemnot                                                         |
| Lungen-<br>auskultation | 0                   | Physiologisch (inspiratorisch vesikulär)                                      |
|                         | 1                   | Ggr. verschärftes inspiratorisches Atemgeräusch                               |
|                         | 2                   | Verschärft inspiratorische und leise expiratorische Atemgeräusche             |
|                         | 3                   | Rauhe in- und expiratorische Atemgeräusche und/oder tracheale Rasselgeräusche |
|                         | 4                   | Hiemen, Giemen und/oder Rasselgeräusche über dem Lungenfeld                   |

Die in den eigenen Untersuchungen verwendeten Kriterien zur endoskopischen Beurteilung von Sekretmenge und -viskosität lehnen sich an die von Fischer (1980) vorgeschlagene

Bewertungsskala an. Modifikationen betreffen u.a. die maximal erreichbare Punktzahl in der Sekretmenge: bei den eigenen Untersuchungen wurde nur ganz sporadisch beobachtet, dass Sekret mehr als  $\frac{1}{4}$  des Tracheallumens ausfüllte. Ursprünglich wurde ein solcher Befund mit 5 Punkten bewertet (Fischer 1980) - in den eigenen Untersuchungen waren dagegen maximal 4 Punkte in der Sekretmenge zu erreichen. Eine zweite Modifikation betrifft die Sekretviskosität, die bei Fischer (1980) mit 1 bis 5 Punkten bewertet werden konnte. Dieser Autor aspirierte das Sekret regelmäßig, was eine differenziertere Einschätzung dieses Parameters erlaubte als die alleinige endoskopische Adspektion. In der Routinediagnostik erschien daher die in der Tab. 2, S. 33 angegebenen Kriterien zur Bewertung der Sekretviskosität eher durchführbar.

Da die Scorepunktzahl den Grad der pathologischen Veränderungen widerspiegeln soll, erschien es nicht plausibel, nicht vorhandenes bzw. sichtbares Sekret in der Trachea, die eine gleichmäßig feuchte Schleimhaut aufweist, mit einem Punkt zu bewerten. Für die Beurteilung der Sekretviskosität wurde daher in den eigenen Untersuchungen eine Skala von 0 bis 3 Punkten benutzt. In den eigenen Endoskopiescore ging zudem eine Beurteilung der Schleimhautschwellung ein (s. Tab. 2, S. 33), wie sie sich insbesondere an der Carina der Hauptbronchien gut beurteilen lässt. Schleimhautschwellung und Sekretviskosität konnten jeweils maximal mit 3 Punkten bewertet werden, da der Sekretmenge mit maximal 4 erreichbaren Punkten innerhalb des Scores eine bedeutendere Rolle zukommen sollte als den beiden erstgenannten Parametern.

Der Gesamtscore wies mit der Ausnahme des Körpergewichtes etwas stärkere und höher signifikante Zusammenhänge mit nicht direkt in die Scorebewertung eingegangenen Parametern auf als Klinik- bzw. Endoskopiescore allein (s. Tab. 17, S. 91). Das Gewicht der Patienten korrelierte dagegen ausschließlich (negativ) mit dem Klinik- nicht aber mit dem Endoskopiescore – die schwereren Tiere, vorwiegend Warmblüter, erhielten also in der Bewertung des Leistungsmangels sowie in Husten- Dyspnoe- und Auskultationsscore signifikant weniger Punkte als leichtere Equiden, also vorwiegend Kleinpferde und Ponies. Allerdings ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Rassen im Erkrankungsgrad, in den auch Blutgasanalysewerte und Endoskopiebefunde eingingen (s. Tab. 48, S. 165). Nun wird der Klinikscore wesentlich durch die Lungenauskultationsbefunde bestimmt und die Auskultationsbefunde wiesen innerhalb der in den Klinikscore

eingegangenen Parameter die stärkste signifikante Korrelation ( $r_s = -0,27$ ) zum Körpergewicht der Patienten auf. Daher können diese Ergebnisse als indirekter Beleg dafür angesehen werden, dass die Lungenauskultation bei schwereren Pferden weniger sensitiv ist – wahrscheinlich aufgrund der dickeren Thoraxwand. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Aufdeckung geringgradiger chronischer Atemwegserkrankungen durch die klinische Untersuchung bei schwereren Pferden schwieriger ist als bei leichteren. Dies kann auch bei Vergleichen der klinischen Befunde (selbst bei der zukünftig angestrebten Verwendung gleicher Scoresysteme) wichtig sein, da in Studien häufig Vollblut- oder Trabrennpferde verwendet werden – sich im klinischen Alltag aber häufig auch ein hoher Anteil an zum Teil deutlich schwereren Warmblutpferden befinden wird. Die Einführung eines Korrekturfaktors, um die Abhängigkeit der Auskultationsbefunde von Ernährungszustand bzw. Thoraxwanddicke könnte dies zwar relativieren, erscheint aber wenig praktikabel.

Als bemerkenswert eingestuft wurden besonders die fehlenden Zusammenhänge zwischen den Scores und dem Alter sowie der Erkrankungsdauer der CB Patienten: die eigenen Ergebnisse belegen zwar eine mit steigendem Alter höhere Wahrscheinlichkeit einer chronischen Atemwegssymptomatik (s. S. 221) und eine längere Erkrankungsdauer im höheren Alter (s. S. 217), aber hieraus kann offensichtlich nicht geschlossen werden, dass die mit Scorepunkten zu bewertenden Befunde erheblicher werden - die Erkrankung also einen progressiven Verlauf nimmt.

Der stärkste Zusammenhang wurde zwischen dem Gesamtscore und der  $p_aO_2$  mit einem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) von  $-0,61$  ( $p < 0,0001$ ) festgestellt.  $p_aO_2$  ( $r_s = -0,55$ ) und  $p_{(A-a)}O_2$  ( $r_s = 0,56$ ) wiesen innerhalb des Klinik- und Endoskopiescores die einzigen Korrelationskoeffizienten kleiner  $-0,5$  bzw. größer  $0,5$  auf - ein Beleg dafür, dass sich trotz der signifikanten Zusammenhänge die Untersuchungsmethoden zwar ergänzen, aber nicht ersetzen können. Dies gilt ebenfalls für die hoch signifikante,  $r_s = 0,43$  jedoch geringe Korrelation zwischen Klinik- und Endoskopiescore selbst.

Eine im Vergleich zu anderen Parametern geringe Sensitivität des Klinikscores zeigte sich dadurch, dass 47 (35,6%) der 132 CB Patienten hier höchstens 4 der maximal erreichbaren 12 Punkte zugeteilt bekamen. 21 dieser als Patienten vorgestellten Tiere wiesen Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenzen von  $\geq 10$  mmHg auf und 27 zeigten erhebliche Befunde ( $\geq 6$  der 10 erreichbaren Punkte) in der Endoskopie.

Die diagnostische Sensitivität der Endoskopie ist seit langem bekannt, nach Kenntnis der Autorin aber kaum durch Daten an Patienten belegt. So wurden bei der Untersuchung von 240 Pferden an 16 unterschiedlichen Reitställen vorberichtlich und klinisch bei 12,9% der Pferde Husten und Anzeichen einer COPD gefunden – vermehrtes Sekret in der Trachea ließ sich endoskopisch sogar bei einem Drittel aller Tiere nachweisen (Sasse et al. 1985). Nun darf nicht jede tracheale Sekretansammlung als pathologisch bedeutsam eingestuft werden. Sie kann schon bei ansonsten unauffälligen Jährlingen nachgewiesen werden, wenn sie aufgestellt werden (Holcombe et al. 2001). Auch bei vorberichtlich sowie klinisch unauffälligen und leistungsbereiten Pferden in Stallhaltung sind solche Sekrete zum Teil in erheblicher Menge zu finden (Gerber et al. 2003). Diese Autoren verwendeten die von Fischer (1980) vorgeschlagenen Kriterien zur Scorepunktvergabe, wobei bei der Untersuchung von insgesamt 26 klinisch gesunden Tieren lediglich einmal die maximalen 5 Punkte vergeben wurden. Daher wurden diese Ergebnisse mit jenen der eigenen Untersuchungen als vergleichbar angesehen, soweit Scorepunktvergaben in voneinander unabhängigen Arbeitsgruppen überhaupt miteinander verglichen werden können. Die Sekretviskosität wurde in den eigenen Untersuchungen dagegen mit 0 bis 4 Punkten und in jenen von Gerber et al. (2003) mit 1 bis 5 Punkten bewertet. Um die Werte der beiden Untersuchungen hinsichtlich der Sekretviskosität vergleichen zu können, wurden Mittelwert und Standardabweichung aus den individuellen Originalwerten minus jeweils 1 Punkt erneut berechnet.

Mittelwert und Standardabweichung der 26 unauffälligen Pferde betrugen für die Sekretmenge  $1,96 \pm 1,28$  Punkte bzw. für die Sekretviskosität (modifiziert)  $1,61 \pm 0,75$  Punkte (Gerber et al. 2003). Die entsprechenden Werte der eigenen 132 CB Patienten lagen im Mann-Whitney Test signifikant höher und betrugen  $3,02 \pm 1,01$  ( $p=0,0001$ ) bzw.  $2,40 \pm 0,77$  ( $p=0,00004$ ) Punkte. In der Tab. 67 auf der folgenden Seite werden die Sekretparameter der 132 eigenen Patienten, deren CB entsprechend der in Tab. 48 auf S. 165 angegebenen Kriterien in Schweregrade eingeteilt wurde, mit den Ergebnissen von Gerber et al. (2003) verglichen.

Tab. 67: Vergleich von Sekretmenge und Sekretviskosität der 132 eigenen CB Patienten mit 26 klinisch gesunden Pferden (Gerber et al. 2003). Grau: statistisch signifikante Unterschiede.

\*: Sekretviskosität modifiziert bewertet (s. Text)

| Score-Parameter [Punkte] | Gerber et al. (2003) n=26 | ggr. CB n=17 | mgr. CB n=58 | hgr. CB n=57 |
|--------------------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Sekretmenge              | 1,96 ± 1,28               | 1,71 ± 0,69  | 2,81 ± 0,93  | 3,55 ± 0,65  |
| Sekretviskosität         | 1,61* ± 0,75              | 1,35 ± 0,49  | 2,33 ± 0,69  | 2,79 ± 0,59  |

Somit zeigten sowohl die als hoch- als auch die als mittelgradig an einer chronischen Bronchitis erkrankten eigenen Patienten signifikant höhere Punktzahlen in der endoskopisch beurteilten Sekretmenge und -viskosität im Vergleich zu den klinisch unauffälligen und leistungsbereiten Pferden aus der Studie von Gerber et. al (2003). Allerdings ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den CB Patienten mit einer als geringgradig eingestuften chronischen Bronchitis. Im Vergleich zu diesen ggr. erkrankten Patienten wiesen die eigenen 10 Kontrollpferde signifikant niedrigere Endoskopiescores auf - Einschlusskriterium für Kontrollpferde in den eigenen Untersuchungen war u.a. aber auch ein Gesamtscore von  $\leq 5$  Punkten.

#### 4.2.2.4.3 Arterielle Blutgasanalyse

Aufgrund der extremen Widersetzlichkeit von 2 Patienten und eines Ausfalls des Messgerätes konnten lediglich die Daten von 129 der 132 CB Patienten in die Auswertungen einbezogen werden. Insgesamt bestätigte sich die Einschätzung, dass es sich bei der arteriellen Blutgasanalyse auch beim nicht sedierten, stehenden Pferd um eine einfach durchzuführende Methode handelt (Davis et Rush 2002). In den eigenen Untersuchungen erfolgte grundsätzlich die Messung von jeweils 3 Proben mit anschließender Berechnung des arithmetischen Mittelwertes. In Einzelfällen wurden Messungen mit deutlich erhöhten (ab etwa 8 mmHg über den Resultaten der beiden anderen Analysen liegenden) Sauerstoffpartialdrücken ausgeschlossen, da hier ein Lufteinschluss in der Probe angenommen wurde.

Im Ergebnisteil nicht weiter ausgeführte Daten von Dreifachmessungen bei 75 verschiedenen Pferden belegen für die Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks an dem verwandten Blutgasanalyse-Gerät

\* eine mittlere Präzision von  $\pm 2,63$  mmHg, für den Kohlendioxyd-partialdruck von  $\pm 1,64$  mmHg und für die  $p_{(A-a)O_2}$  von  $\pm 2,30$  mmHg.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck wird als eng korrelierend mit dem Grad der Dyspnoe beschrieben (Gerber 1997). Pferdepatienten mit mittelgradiger chronischer Bronchiolitis („heaves“) zeigen häufig  $p_aO_2$  Werte unter 80 mmHg, während Tiere mit deutlich angestrenzter Atmung Werte von unter 50 mmHg aufweisen können (Davis et Rush 2002). In frühen Studien wurde postuliert, dass eine  $p_aO_2$  von  $\leq 82$  mmHg eine deutliche Atemwegsobstruktion beim Pferd anzeigt (Sasse 1971; McPherson et al. 1978). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Sauerstoffpartialdrücke u.a. vom aktuellen Luftdruck abhängen, der wiederum von der geografischen Höhe des Untersuchungsortes und den gerade bestehenden Wetter- bzw. Luftdruckverhältnissen beeinflusst ist. Daher werden wohl auch je nach Untersucher unterschiedliche Referenzbereiche angegeben. Bei den eigenen Untersuchungen herrschten Luftdrücke zwischen 738,4 und 783,4 mmHg.

Die Kohlendioxydpartialdrücke im arteriellen Blut an sich erwiesen sich als nicht aussagekräftig - signifikante Korrelationen zu sonstigen klinisch, endoskopisch oder lungenfunktionsanalytisch erhobenen Untersuchungsbefunden ergaben sich nicht.

Die Unterscheidung in respiratorische Partial- (verminderte  $p_aO_2$ ) und Globalinsuffizienz (verminderte  $p_aO_2$  und erhöhte  $p_aCO_2$ ) erwies sich im eigenen Patientenmaterial als nicht weiterführend: während 37 der 132 eigenen CB Patienten (28,0%) eine  $p_aO_2 < 95$  mmHg aufwiesen, zeigten zwar 43 Tiere (32,6%) ebenfalls eine  $p_aO_2 < 95$  mmHg und zudem eine  $p_aCO_2 > 45$  mmHg. Zwischen diesen beiden Gruppen ließen sich aber keinerlei signifikante Unterschiede in Klinik- und Endoskopiescore,  $p_{(A-a)O_2}$  oder zytologischen BALF Parametern nachweisen. Auffällig bei der Einteilung der Patienten anhand der Kombination von  $p_aO_2$  und  $p_aCO_2$  Werten war zudem, dass es neben einer Gruppe von Tieren, deren arterielle Blutgaswerte innerhalb der Referenzbereiche lagen ( $n=27$ ) immerhin 22 Pferde gab, deren  $p_aO_2$  zwar über 95 mmHg betrug, die aber gleichwohl  $p_aCO_2$  Werte von  $> 45$  mmHg aufwiesen. Diese Pferde zeigten gleichwohl in den Scoreparametern und den prozentualen Anteilen der neutrophilen Granulozyten die niedrigsten Werte – sogar signifikant niedriger als die Tiere mit arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxydpartialdrücken im Referenzbereich.

---

\* AVL Omni™, AVL Medizintechnik, D-Bad Homburg

Die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz  $p_{(A-a)}O_2$  bezieht den bei der Messung bestehenden, aktuellen Luftdruck ein und liefert daher einen von Wetterlage und geografischer Höhe des Untersuchungsortes unabhängigen Wert. Da in die Berechnung der  $p_{(A-a)}O_2$  sowohl Sauerstoff- als auch Kohlendioxidpartialdruck eingehen, kann zudem mit diesem einen Wert die in beiden Parametern enthaltene Information zusammengefasst wiedergegeben werden (Anonymus 2001). In den eigenen Untersuchungen erreichte der Messwert  $p_aCO_2$  keinen signifikanten Einfluss auf die errechnete Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz, während der  $p_aO_2$  hoch signifikant ( $r_s = -0,95$ ) mit ihr korrelierte. Aufgrund dieses starken Zusammenhanges und der besseren Vergleichbarkeit werden die folgenden Ausführungen in der Regel auf die Werte der  $p_{(A-a)}O_2$  beschränkt. Als Bezug auf die geläufigeren  $p_aO_2$  Werte sei aber noch erwähnt, dass bei Betrachtung der insgesamt 29 eigenen Patienten, die einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von  $\leq 82$  mmHg aufwiesen, sich die niedrigste  $p_{(A-a)}O_2$  mit 19,8 mmHg ergab. Wurden alle eigenen Patienten mit  $p_aO_2$  Werten  $\leq 80,0$  mmHg betrachtet ( $n=24$ ), so zeigte ein Pferd mit 23,9 mmHg die niedrigste  $p_{(A-a)}O_2$ . Es erscheint somit gerechtfertigt, eine erhebliche Atemwegsobstruktion anzunehmen, wenn  $p_{(A-a)}O_2$  Werte  $> 20$  mmHg nachgewiesen werden können. Theoretisch könnten erniedrigte inspiratorische Sauerstoffgehalte (in großer Höhe) oder Diffusionsstörungen (z.B. bei Lungenödem) erhöhte  $p_{(A-a)}O_2$  Werte verursachen. Praktisch relevant ist der Ausschluss kardiovaskulärer Erkrankungen, da diese ebenfalls zu Erhöhungen der  $p_{(A-a)}O_2$  führen können. In die Gruppe der eigenen CB Patienten wurden aber nur Pferde eingeschlossen, die keine Hinweise auf solche Erkrankungen zeigten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass hohe  $p_{(A-a)}O_2$  Werte hauptsächlich auf obstruktiven Veränderungen der Atemwege bzw. einem daraus folgenden gestörten Verhältnis von Ventilation und Perfusion der Alveolen beruhen.

Die Spannweite der  $p_{(A-a)}O_2$  Werte betrug bei den 129 CB Patienten, bei denen eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt werden konnte, zwischen  $-2,65$  und  $+52,9$  mmHg. Bei insgesamt 6 Tieren errechnete sich somit ein absurder, da negativer  $p_{(A-a)}O_2$  Wert – in vivo ist es nicht vorstellbar, dass die arterielle Sauerstoffspannung über derjenigen in den Alveolen liegt. Vereinzelt werden in der Literatur ebenfalls solche negativen  $p_{(A-a)}O_2$  Werte dokumentiert, sie bleiben aber unkommentiert (Nyman et al. 1999). Um einer Erklärung für das Phänomen näher zu kommen, sei zunächst daran erinnert, dass es sich bei dem alveolären



Sauerstoffpartialdruck um einen errechneten, nicht einen gemessenen Wert handelt. Die Formel zur Errechnung der  $p_{(A-a)O_2}$  sei hierzu rekapituliert (s. S. 34):

$$p_{(A-a)O_2} = (p_B - p_{\text{Wasserdampf der Expirationsluft}}) \times 0,21 - p_aO_2 - p_aCO_2$$

Danach wird der aktuelle atmosphärische Luftdruck, von dem in einem ersten Schritt der Wasserdampfdruck der Expirationsluft subtrahiert wird, mit dem Sauerstoffgehalt (20,9%) der Außenluft multipliziert. Man erhält den in der Inspirationsluft zur Verfügung stehenden Sauerstoffpartialdruck, der sich auf dem Weg in die Alveolen nicht vergrößern kann. Hiervon wird die Summe der arteriell gemessenen  $O_2$ - und  $CO_2$ -Partialdrücke subtrahiert: es ergibt sich die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz.

Bei Betrachtung der Daten der 6 Tiere, aus denen sich die negativen  $p_{(A-a)O_2}$  Werte errechneten, ergaben sich mit  $109 \pm 4,4$  mmHg (MW  $\pm$  SD) ganz überwiegend Sauerstoffpartialdrücke, die oberhalb des eigenen Referenzbereiches von  $100 \pm 5,0$  mmHg lagen. Diese erhöhten arteriellen Sauerstoffpartialdrücke lassen sich, da die Probanden normale Außenluft atmeten, ausschließlich mit einer Hyperventilation erklären (Matthys et Sorichter 2003a). Dem widerspricht allerdings der Befund, dass der arterielle Kohlendioxidpartialdruck bei diesen Tieren ebenfalls über bzw. im oberen Referenzbereich von  $40 \pm 5$  mmHg lag. Diese hohen Werte, sowohl des Sauerstoff- als auch Kohlendioxidpartialdrucks im arteriellen Blut, führen zusammen zur rechnerisch negativen  $p_{(A-a)O_2}$ .

Die einfachste Begründung für diese negativen Werte läge in einem Einschluss von Außenluft in die Probe, so dass falsch erhöhte arterielle Sauerstoffpartialdrücke gemessen werden. Allerdings müssten dann gleichzeitig erniedrigte Kohlendioxidpartialdrücke gefunden werden. Da zum einen von jedem Patienten drei getrennt gefüllte Glaskapillaren analysiert wurden und sich die Werte dieser 3 Messungen innerhalb der üblichen Schwankungsbreite befanden, und zum anderen die  $CO_2$ -Partialdrücke im eher hohen Bereich gemessen wurden, kann ein solch methodisch bedingter Artefakt mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Geht man davon aus, dass keine sonstigen messtechnischen Fehler vorliegen - das Gerät wird im Routine-Laborbetrieb genutzt, regelmäßig gewartet und kalibriert - und zweitens die arteriell gemessene Sauerstoffspannung in vivo nicht über der alveolär errechneten liegen kann, so muss die Lösung des Problems im Kohlendioxidpartialdruck liegen: es stellt sich die Frage, ob trotz der hohen Diffusibilität des  $CO_2$  der im arteriellen Blut gemessene Wert über dem alveolär vorhandenen liegen kann. Aufgrund der hohen arteriellen

Sauerstoffpartialdrücke muss von einem gut aneinander angepassten Verhältnis von Ventilation und Perfusion bei diesen Pferden ausgegangen werden. Eine selektive Diffusionsbarriere für CO<sub>2</sub>, die nicht auch O<sub>2</sub> betrifft, erscheint nicht vorstellbar. Die Erklärung für einen gleichwohl niedrigeren Kohlendioxidpartialdruck im Alveolarbereich als im arteriellen Blut könnte im respiratorischen Quotienten liegen. Die Zusammensetzung der Diät bestimmt das Verhältnis von alveolärer Kohlendioxid- zu Sauerstoffventilation. Bei fettreichen Diäten beträgt er etwa 0,7 während eine kohlenhydratreiche Ernährung zu einem respiratorischen Quotienten von 1,0 führt. In der Humanmedizin wird meist von einem respiratorischen Quotienten von 0,8 ausgegangen (Anonymus 2001). Dies bedeutet für den Gasdruck in der Alveole, dass jeder mm Kohlendioxidpartialdruck 1,25 mm Sauerstoffpartialdruck verdrängt. Die alveoläre Sauerstoffspannung selbst (nicht die  $p_{(A-a)}O_2$ ) kann daher genauer aus  $(p_B - p_{\text{Wasserdampf der Expirationsluft}}) \times 0,21 - 1,25 \times p_aCO_2$  berechnet werden (Anonymus 2001). Beim Pferd wurde über respiratorische Quotienten zwischen 0,8 und 1,4 berichtet (zitiert nach Aguilera-Tejéro et al. 1998). Bei der Berechnung der  $p_{(A-a)}O_2$  wird, wohl der Einfachheit halber, meist von einem respiratorischen Quotienten von 1,0 ausgegangen – damit besitzt er keinen Einfluss auf die alveolären Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdrücke. Postuliert wird aber auch in einer Untersuchung zum Gasaustausch beim erwachsenen Pferd ein respiratorischer Quotient von 0,9 (Davis et al. 1998). Im Gegensatz dazu wird in einer Studie zur Altersabhängigkeit arterieller Blutgaswerte beim Pferd von einem respiratorischen Quotienten von 1,1 ausgegangen – ansonsten wären hier insbesondere bei jungen, lungengesunden Pferden ebenfalls negative  $p_{(A-a)}O_2$  Werte aufgetreten (Aguilera-Tejero et al. 1998). Ein respiratorischer Quotient von 1,1 führt in der Alveole, in der der Gesamtgasdruck konstant bleiben muss, dazu, dass jeder mmHg  $p_aCO_2$  lediglich 0,91 mmHg alveolärer Sauerstoffspannung verdrängt – die Formel zur Berechnung des alveolären Sauerstoffpartialdruckes lautet dann  $(p_B - p_{\text{Wasserdampf der Expirationsluft}}) \times 0,21 - 0,91 \times p_aCO_2$ .

Leider ließen sich exakte Angaben zur Fütterung der eigenen CB Patienten mit negativen  $p_{(A-a)}O_2$  Werten nicht mehr ermitteln – immerhin handelte es sich bei 5 der 6 Tiere um Ponies und Kleinpferde, so dass eine Fütterung ausschließlich von Rauhfutter und damit ein hoher respiratorischer Quotient möglich erscheint. Wird bei diesen Tieren ein respiratorischer Quotient von 1,1 angenommen und die  $p_{(A-a)}O_2$  erneut berechnet, so ergäben sich durchweg positive Werte. Die alveolären Kohlendioxidpartialdrücke wiesen dann Werte auf, die zwischen 3,5 und 4,3 mmHg unter den tatsächlich arteriell gemessenen lagen.

Eine Einbeziehung der Ernährungsanamnese zur Berechnung der  $p_{(A-a)}O_2$  oder gar eine Bestimmung individueller respiratorischer Quotienten erscheint zur exakten Bestimmung der  $p_{(A-a)}O_2$  und Vermeidung paradoxer alveolärer Sauerstoffspannungswerte zwar wünschenswert, wird aber aufgrund des damit verbundenen Aufwandes speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben müssen. Für den praktischen Gebrauch dieses Parameters kann es also in Einzelfällen hilfreich sein sich zu erinnern, dass Tiere, die kein Kraftfutter erhalten, eher falsch niedrige  $p_{(A-a)}O_2$  Werte aufweisen werden, während ein Pferd, das extrem fett- oder proteinreich gefüttert wird, fälschlicherweise erhöhte  $p_{(A-a)}O_2$  Werte aufweisen kann. In den eigenen Untersuchungen musste mangels ausführlicher Ernährungsanamnese bzw. entsprechender Untersuchungen auf die Einführung der respiratorischen Quotienten als Korrekturfaktor verzichtet werden. Somit wurden auch die negativen  $p_{(A-a)}O_2$  Werte in folgende Berechnungen einbezogen.

Ein weiterer Ansatz für die Erklärung negativer  $p_{(A-a)}O_2$  Werte dürfte in der Beobachtung liegen, dass einzelne Trabrennpferde mit milder chronischer Bronchiolitis zu Beginn einer Belastung negative  $p_{(A-a)}O_2$  Werte aufweisen (Nyman et al. 1999). Hier könnte es aufgrund initial zwar verstärkter Ventilation, aber noch nicht entsprechend vermehrter Perfusion zu niedrigeren alveolären Kohlendioxidpartialdrücken kommen, als (noch) im arteriellen Blut bestehend. Wenn zu Beginn von Belastungen solche negativen  $p_{(A-a)}O_2$  Werte vermehrt gefunden werden können, so liegt es nahe, dass auch bei Pferden, die sich bei der Blutentnahme aufregen, ein solcher Effekt auftreten könnte.

Trotz der genannten Schwierigkeiten bei der Anwendung des Konstruktes der  $p_{(A-a)}O_2$  liegt der entscheidende Vorteil dieses Parameters - im Vergleich zur  $p_aO_2$  - in der Unabhängigkeit vom aktuellen Luftdruck und in der Zusammenfassung von  $p_aO_2$  und  $p_aCO_2$  in einem Wert. Dies wird innerhalb der eigenen Patienten durch die ganz überwiegend stärkeren Korrelationskoeffizienten zwischen den sonstigen Parametern und der  $p_{(A-a)}O_2$  im Vergleich zu jenen mit der  $p_aO_2$  belegt.

Zudem ergaben sich höher signifikante und stärkere Korrelationskoeffizienten zwischen  $p_{(A-a)}O_2$  und Endoskopiescore ( $r_s=0,50$ ;  $p<0,001$ ) sowie Klinikscore ( $r_s=0,49$ ;  $p<0,001$ ) als mit  $\Delta p_{Plmax}$  ( $r_s=0,36$ ;  $p<0,001$ ) und  $R_{visc}$  ( $r_s=0,26$ ;  $p=0,02$ ). Diese Ergebnisse stammen von 85 CB Patienten, bei denen sowohl die Werte der arteriellen Blutgasanalyse und jene der unsediert gemessenen, sonstigen Lungenfunktionsanalysen vorlagen. Nach Kenntnis der Autorin sind

bislang keine Daten zu Korrelationsanalysen dieser die Lungenfunktion bewertenden Parameter veröffentlicht. Dass ein schwacher Zusammenhang zwischen Atemwegsobstruktion und Gasaustauschstörung besteht, wird aber bereits durch frühe Versuche, die COPD des Pferdes anhand objektiver Messwerte zu definieren, belegt: diese Tiere mussten eine arterielle Sauerstoffspannung von  $\leq 82$  mmHg oder eine maximale Interpleuraldruckdifferenz von  $>15$  cmH<sub>2</sub>O aufweisen (McPherson et al. 1978) – offenbar gab es eine Reihe von Patienten, die nicht in beiden Parametern diese Grenzwerte überschritten.

Bei einer Einteilung der eigenen CB Patienten in 4 Gruppen je nach Höhe ihrer  $p_{(A-a)}O_2$  (s. Tab. 22, S. 98) errechnete sich zwischen diesen Gruppen für den Atemwegswiderstand kein signifikanter Unterschied – der Medianwert liegt zwar in der Gruppe mit den höchsten  $p_{(A-a)}O_2$ -Werten ( $>21$  mmHg) ebenfalls am höchsten, weist aber auch eine hohe Spannweite auf. Dagegen zeigte die maximale Interpleuraldruckdifferenz in der Gruppe mit einer  $p_{(A-a)}O_2$  von über 21 mmHg ( $n=26$ ) signifikant höhere Werte als in den beiden Patientengruppen, die eine  $p_{(A-a)}O_2$  unter 14 mmHg aufwiesen. Medianwert und (1./3.Quartil) der  $\Delta p_{Plmax}$  in der Gruppe mit den höchsten  $p_{(A-a)}O_2$  Werten betrugen 16,6 und (12,8/28,1) cmH<sub>2</sub>O. Einen RAO-Exazerbationsforscher können solche Werte kaum beeindrucken – weisen seine Versuchstiere doch eine  $\Delta p_{Plmax}$  von zumindest 15, eher 20 cm H<sub>2</sub>O auf (Robinson et al. 1999; Robinson 2001). Die Schwierigkeit des klinisch tätigen Tierarztes liegt jedoch am anderen Ende des Spektrums, in der Diagnostik und Prognose der gering- und mittelgradig erkrankten Tiere. Da die arterielle Blutgasanalyse gern verwendet wird, um den Schweregrad von Lungenerkrankungen zu objektivieren, sei an ihrem Beispiel auf die Schwierigkeit hingewiesen, die sich auch bei den Ergebnissen anderer Parameter immer wieder zeigen und in der Tab. 21 auf S. 97 illustriert wird: die Patienten in der Gruppe, die die höchstgradigen Abweichungen im Einteilungskriterium aufweisen, unterscheiden sich meist signifikant von den geringergradig erkrankten Pferden. Die Patienten mit hochgradig veränderten Werten (die im eigenen Material deutlich unter jenen liegen, die die Pferde mit provozierte RAO-Exazerbation zeigen) stellen aber keine diagnostische Herausforderung dar. Problematisch wird es dagegen mit als geringergradig erkrankt eingeschätzten Pferden: regelmäßig findet sich hier sogar eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten, deren Untersuchungsparameter im jeweiligen Referenzbereich liegen (Davis et Rush 2002). Insgesamt lassen sich in Bezug auf die  $p_{(A-a)}O_2$  lediglich 2 Parameter finden, deren Werte sich bei Patienten, die als physiologisch anzusehende Werte  $\leq 7$  mmHg ( $n=28$ ) aufweisen, signifikant von der Gruppe mit den nächsthöheren Werten zwischen 7 bis 14 mmHg ( $n=37$ ) unterscheiden. Dabei handelt

es sich um die endoskopisch beurteilte Sekretviskosität und den Gehalt an neutrophilen Granulozyten in der BALF. Zur Besprechung der zytologischen Befunde in der BALF s. S. 254 ff., Kap. 4.2.3.

#### 4.2.2.4.4 Maximale Interpleuraldruckdifferenz und Atemwegswiderstand

Die Kombination der interpleuralen Druckmessung, zunächst noch mittels Einführens einer Kanüle in den Interpleuralspalt (Sasse 1971), später indirekt über eine Ösophagusballonsonde (McPherson et al. 1978; Derksen et Robinson 1980; Boerma et al. 1985), mit der synchronen Aufzeichnung des Atemflusses, erlaubt die Berechnung von Atemwegswiderstand ( $R_{\text{visc}}$ ) und  $C_{\text{dyn}}$ , der dynamischen Compliance (Sasse 1971; Willoughby et McDonell 1979). Die hierzu verwandten Formeln finden sich auf S. 35 ff., Kap. 3.1.1.3.4 „Ösophagusdruckmessung und Spirometrie“. Grundsätzlich wurden Lungenfunktionsprüfungen zwischen 9:00 und 12:30 Uhr durchgeführt, um Einflüsse der zirkadianen Rhythmik auf die Messwerte zu minimieren (Stadler et al. 1985; Stadler et Deegen 1986; Jean et al. 1999). Bei 106 der 132 CB Patienten konnten Lungenfunktionsprotokolle gewonnen und ausgewertet werden. Fehlende Werte erklären sich ganz überwiegend aus der mangelnden Kooperation der betroffenen Patienten - so gelang es nicht immer, die Ösophagusballonsonde einzuführen. Andere Pferde tolerierten die Atemmaske nicht, an die der Pneumotachografenkopf angeschlossen wurde. Schließlich zeigten einige Patienten nach erfolgreicher Instrumentalisierung dauerhaft eine so unregelmäßige Atmung, dass sie nicht in die Auswertungen eingeschlossen werden konnten. In wenigen Fällen ergaben sich bei der Auswertung Hinweise auf Undichtigkeiten der Atemmaske oder des Ösophagusballonsystems, so dass diese Messungen verworfen wurden.

Grundsätzlich erfolgte die Ausmessung von 8 Atemzyklen, deren Werte anschließend arithmetisch gemittelt wurden. Da keine Druck-Volumenschleifen (Reitemeyer et al. 1986; Petsche et al. 1994), sondern, wie in Abb. 1 auf S. 36 dargestellt, Pneumotachogramm und Druckkurve parallel aufgezeichnet wurden, ließen sich Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der dynamischen Compliance nicht vermeiden. Hierzu war es erforderlich, dass der Wendepunkt in den An- bzw. Abstiegen des Pneumotachogramms exakt bestimmt und auf die synchron erfolgenden An- bzw. Abstiege der Druckkurve projiziert wurde, damit der innerhalb eines Atemzyklus zwischen diesen Punkten bestehende Druckunterschied ermittelt werden kann. Erleichtert wurde die Bestimmung der Wechsellpunkte durch die bereits in der Meßeinheit erfolgenden Integration des Pneumotachogramms über die Zeit in ein

Spirogramm, dass bei Erreichen der Wechsellpunkte in der Strömungskurve jeweils auf die Nulllinie zurückgestellt wurde. Trotz dieser automatischen Wechsellpunktbestimmung ergaben sich bei vielen Patienten zwischen den 8 ausgewerteten Atemzyklen so stark unterschiedliche Druckwerte, dass die Standardabweichung häufig den Mittelwert übertraf. Aus diesen methodisch bedingten Gründen heraus wurde auf die Betrachtung der dynamischen Compliance bei den eigenen Patienten verzichtet.

Um Widersetzlichkeit und Aufregung der Patienten bei der Lungenfunktionsmessung zu reduzieren, erfolgte seit Anfang 2003 vor dieser Untersuchung regelmäßig die Verabreichung eines  $\alpha_2$ -Agonisten<sup>†</sup>. Die leichte Sedation mit einem entsprechenden Arzneimittel ist international zum Standard bei Lungenfunktionsmessungen geworden (Hoffman 2002). Um Einflüsse auf die Parameter der Lungenmechanik durch den gesenkten Kopf zu vermeiden (Lavoie et al. 1992) wurde versucht, eine annähernd physiologische Kopf- und Halshaltung während der Messungen einzuhalten, indem das Kinn bzw. die Unterkieferäste des Pferdes auf einer der Größe des jeweiligen Patienten angepassten Stütze gelagert wurde.

Allerdings zeigten sich bei den 19 eigenen Patienten, denen etwa 10 min. vor Beginn der Lungenfunktionsmessungen intravenös Detomidinhydrochlorid verabreicht worden war, signifikant niedrigere Atemwegswiderstände ( $p=0,03$ ) und maximale Interpleuraldruckdifferenzen ( $p=0,0002$ ) als sie bei den nicht sediert ( $n=87$ ) gemessenen CB Patienten errechnet wurden. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich dagegen zwischen diesen beiden Patientengruppen hinsichtlich der klinischen Scoreparameter und den Werten der arteriellen Blutgasanalyse. Die sediert auf ihre Lungenfunktionswerte geprüften 19 CB Patienten zeigten zudem keinerlei signifikante Korrelationskoeffizienten ihrer  $R_{\text{visc}}$  und  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  Werte mit sonstigen Parametern, wie sie für die unsediert evaluierten Tiere regelmäßig nachweisbar waren (s. Tab. III, Anhang S. 32 ff.). Ruhe-Atemfrequenz ( $p=0,004$ ) und Endoskopiescore ( $p=0,04$ ) zeigten allerdings bei den Pferden, deren  $R_{\text{visc}}$  und  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  in sediertem Zustand gemessen wurden, signifikant geringere Werte im Vergleich zur Gruppe der unsediert gemessenen Patienten. Da aber ein bronchodilatatorischer Effekt des verwendeten Detomidins nicht sicher ausgeschlossen werden kann, wurden in den folgenden Auswertungen lediglich die Lungenfunktionsanalysen von unsediert gemessenen Pferden berücksichtigt ( $n=87$ ).

---

<sup>†</sup> Detomidinhydrochlorid 10 $\mu$ g/kg KGW i.v. (Domosedan®, Pfizer GmbH, D-Karlsruhe)

In einer ersten Studie zum Einfluss von  $\alpha_2$ -Agonisten auf die Lungenfunktion von Pferden berichten Reitemeyer et al. (1986) von signifikant verringerten Werten der dynamischen Compliance bei 5 gesunden Kontrollpferden - sowohl nach Xylazin- als auch nach Detomidin-Gabe. Bei 5 COPD Pferden (mit dementsprechend niedrigen Ausgangswerten) ergab sich nach der Verabreichung von Xylazin keine weitere signifikante Verringerung der dynamischen Compliance mehr – nach Detomidin-Gabe ließen sich in schwach signifikantem Ausmaß weitere Verringerungen dieses Parameters nachweisen. Die Autoren setzten allerdings die hohe Gesamtdosis von 40  $\mu\text{g/kg}$  KGW ein, während heute üblicherweise 10  $\mu\text{g/kg}$  KGW verabreicht werden. Die  $\text{p}_a\text{O}_2$  zeigte nach Applikation der  $\alpha_2$ -Agonisten zwar erniedrigte Werte, die Unterschiede erwiesen sich aber weder bei den Kontrollpferden noch den COPD Patienten als signifikant. Die Autoren erklären die niedrigeren Compliance-Messwerte allerdings nicht mit Veränderungen der Lungenmechanik, sondern mit einer unter der Sedation mangelnden Synchronisation von laryngealen Bewegungen und Atemmanövern, also mit Funktionsstörungen im Bereich der oberen Atemwege (Reitemeyer et al. 1986). Später konnte mittels Atemflussmessung über einen endotrachealen Tubus und Inhibition des  $\alpha_2$ -Agonisten durch Yohimbin bei Ponies mit RAO Exazerbation ein direkter, bronchodilatatorischer Effekt des Xylazins nachgewiesen werden. Dieser Effekt wird mit einer präsynaptischen Blockade der Acetylcholinfreisetzung in parasympathischen Nerven, die ansonsten bronchokonstriktorisch wirken, erklärt (Broadstone et al. 1992). Von einer solchen bronchodilatatorischen Wirkung muss auch bei dem  $\alpha_2$ -Agonisten Detomidin ausgegangen werden, so dass hier eine Erklärung für die signifikant geringeren Atemwegswiderstände bei den sediert gemessenen eigenen Patienten zu finden ist, obgleich in den klinischen und blutgasanalytischen Parametern keine Unterschiede zur unsediert gemessenen Gruppe ersichtlich waren. Ihr  $R_{\text{visc}}$  betrug 0,015 (0,009/0,019)  $\text{cmH}_2\text{O/l/sec.}$ , während bei den unsediert gemessenen CB Patienten 0,019 (0,011/0,029)  $\text{cmH}_2\text{O/l/sec.}$  gemessen wurden. Eine Erklärung für die sich stärker unterscheidenden  $\Delta\text{p}_{\text{Plmax}}$  Werte - bei den sediert gemessenen Tieren betrug diese 8,19 (6,19/8,99)  $\text{cmH}_2\text{O}$ , während bei den unsediert evaluierten CB Patienten 12,3 (8,89/16,9)  $\text{cmH}_2\text{O}$  errechnet wurden – könnte auch in einer direkt relaxierenden Wirkung des Sedativums auf die den Druckmessballon umgebende Muskulatur des Ösophagus begründet liegen (Green 1992). Desweiteren hängt die  $\Delta\text{p}_{\text{Plmax}}$  nicht allein vom Atemwegswiderstand ab, sondern auch von der Atemtechnik, die bei Obstruktionen der Bronchioli typischerweise zu insgesamt verkürzter Inspirationsdauer und, besonders am Ende der Inspiration, zu stark erhöhten Atemflussvolumina führt (Petsche et al.

1994). Dies erlaubt dem Pferd, gegen Ende der Inspiration, wenn die Bronchioli am weitesten sind, inspiratorische Flussraten auch in weit distal gelegenen Atemwegsabschnitten aufrechtzuerhalten (Robinson et al. 1999). Die Autoren weisen darauf hin, dass mittels der  $\Delta p_{Plmax}$  der Schweregrad einer obstruktiven Lungenerkrankung des Pferdes insgesamt gut abzuschätzen ist, da sie Atemwegswiderstand und erhöhte Flussraten widerzuspiegeln in der Lage ist.  $R_{visc}$  und  $\Delta p_{Plmax}$  der 87 unsediert gemessenen CB Patienten erwiesen sich als hochsignifikant und deutlich miteinander korreliert ( $r_s=0,77$ ;  $p<0,0001$ ). Den Experimenten von Robinson et al. (1999) entsprechend zeigten sich auch an klinischen Patienten die maximalen Interpleuraldruckdifferenzen zu den sonstigen Untersuchungsergebnissen ganz überwiegend höher signifikant und stärker korreliert als der Atemwegswiderstand (s. Tab. 24, S. 101 und Tab. III, Anhang S. 32 ff.). Zur endoskopisch beurteilten Sekretmenge, der Ruhe-Atemfrequenz,  $p_aCO_2$  und  $p_aO_2$  ergaben sich allein mit der  $\Delta p_{Plmax}$ , nicht mit dem  $R_{visc}$ , signifikante Zusammenhänge. Daher werden die folgenden Betrachtungen auf die maximale Interpleuraldruckdifferenz beschränkt.

Insgesamt ergaben sich mit den Scoreparametern eine Reihe signifikanter, z.T. auch hochsignifikanter Korrelationskoeffizienten, immer aber nur schwach ausgeprägt: Werte über 0,5 bzw. unter -0,5 wurden nicht erreicht. Mit  $r_s=0,47$  ( $p<0,0001$ ) wies der Gesamtscore den stärksten Zusammenhang mit der  $\Delta p_{Plmax}$  auf. Die hohe Signifikanz auch bei den eigenen Patienten bestätigt zwar die grundsätzliche Eignung dieses Parameters zur Schweregradeinschätzung der Erkrankung, der schwache Zusammenhang zeigt aber an, dass klinische und endoskopische Befunde bei einer gegebenen  $\Delta p_{Plmax}$  doch stark schwanken können.

Beide Lungenfunktionsparameter zeigen schwache, aber signifikante Korrelationskoeffizienten sowohl mit dem Alter der CB Patienten ( $\Delta p_{Plmax}$ :  $r_s=0,29$ ;  $p=0,006$ ) als auch mit der Dauer ihrer Erkrankung ( $\Delta p_{Plmax}$ :  $r_s=0,23$ ;  $p=0,03$ ). Auf den ersten Blick scheinen diese Zusammenhänge Beobachtungen zu bestätigen, dass der Schweregrad der chronischen Atemwegserkrankung mit dem Alter der Tiere und ihrer Dauer zunimmt (McPherson et al. 1978; Dixon et al. 1995). Zu bedenken ist aber, dass z.B. in der Humanmedizin allein altersbedingte Verminderungen der Lungenfunktion bei gesunden Probanden nachgewiesen sind. Eine Berücksichtigung des Alters des jeweiligen menschlichen Patienten bei der Interpretation der Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen ist selbstverständlich (Wirtz 2002; Matthys et Sorichter 2003b). Bei älteren lungengesunden Pferden sind niedrigere  $p_aO_2$  Werte bereits belegt worden (Aguilera-Tejero et al. 1998). Auch



kapnografische Parameter scheinen auf eine mit dem Lebensalter der Pferde abnehmende Lungenfunktion hinzuweisen (Herholz et al. 2002b). Wahrscheinlich aufgrund der Schwierigkeit, „lungengesunde“ ältere Pferde erstens zu definieren und zweitens untersuchen zu können, liegen nach Kenntnis der Autorin bislang nur sporadisch Daten zu altersbedingten Abnahmen von Lungenfunktionsparametern beim Pferd vor. Auch Daten zu Korrelationen von Alter bzw. Erkrankungsdauer mit lungenfunktionsanalytischen Parametern bei Pferden mit klinisch relevanten chronischen Lungenerkrankungen, aber ohne Exazerbation, liegen nach Kenntnis der Autorin nicht vor. Da Erkrankungsintensität und damit die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen zudem in Abhängigkeit von Umweltfaktoren, Jahreszeit und Individuum stark schwanken können (Stadler et Deegen 1986; Jean et al. 1999), dürfen die festgestellten signifikanten Korrelationen der  $\Delta p_{Plmax}$  und des  $R_{visc}$  mit dem Alter der CB Patienten sowie mit ihrer vorberichtlichen Erkrankungsdauer folglich nicht einfach im Sinne eines höheren Schweregrads der Erkrankung bei älteren Pferden bzw. längerer Dauer interpretiert werden.

Die RAO Exazerbation wird u.a. durch eine  $\Delta p_{Plmax}$  von zumindest 15 cmH<sub>2</sub>O definiert (Robinson 2001). 29 der 87 eigenen, unsediert evaluierten, sowie einer der 19 sediert gemessenen CB Patienten wiesen Werte in dieser Größenordnung auf. McPherson et al. (1978) genügten für die Diagnose der equinen COPD eine deutlich niedrigere  $\Delta p_{Plmax}$  von  $\geq 6$  mmHg (entspricht 8,0 cmH<sub>2</sub>O) - zudem mussten die Patienten aber auch einen  $p_{aO_2}$  Wert von  $\leq 82$  mmHg aufweisen. Auch die Werte, die von dieser Arbeitsgruppe von Pferden gefordert wurden, die als lungengesunde Kontrollen dienen sollten, lagen mit  $\leq 5$  mmHg (entspricht 6,7 cmH<sub>2</sub>O) unter den 10 cmH<sub>2</sub>O, die vom internationalen Arbeitskreis in neuerer Zeit für Kontrolltiere gefordert werden (McPherson et al. 1978; Robinson 2001). Der Maximalwert ergab sich aus Untersuchungen an 11 klinisch lungengesunden Pferden (deren Alter nicht angegeben wurde). Dass die  $\Delta p_{Plmax}$  Werte lungengesunder Tiere je nach Arbeitsgruppe in deutlich unterschiedlichen Bereichen liegen, zeigt bereits eine Übersicht von Willoughby and McDonnell (1979) auf: unterschiedliche Autoren geben Mittelwerte zwischen 3,6 und 10,3 cmH<sub>2</sub>O als physiologisch an. In den eigenen Untersuchungen durfte bei 5 der 10 sorgfältig ausgewählten Kontrollpferde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden: hier ergab sich eine  $\Delta p_{Plmax}$  von  $9,7 \pm 2,05$  cmH<sub>2</sub>O. Dies bedeutet bei Einbeziehung der doppelten Standardabweichung, dass in Einzelfällen unter Gießener Messbedingungen mit einer  $\Delta p_{Plmax}$  von 13,8 cmH<sub>2</sub>O auch bei lungengesunden Pferden gerechnet werden muss. 44 der 87 (50,6%) unsediert gemessenen eigenen CB Patienten wiesen solche, als physiologisch

anzusehende  $\Delta p_{Plmax}$  Werte auf. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die eigenen Patienten daher anhand ihrer  $\Delta p_{Plmax}$  in 2 Gruppen unterteilt, wobei 15 cmH<sub>2</sub>O als Grenzwert gesetzt wurde. Erwartungsgemäß ergaben sich ganz überwiegend hoch signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen in den meisten klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Parametern. Zudem fanden sich für die Gruppe mit den  $\Delta p_{Plmax}$  Werten über 15 cm H<sub>2</sub>O auch signifikante Verschiebungen im BALF Differenzialzellbild: So zeigten sich höhere prozentuale Anteile an neutrophilen Granulozyten, die in dieser Gruppe im Median (1./3. Quartil) 14,2% (9,6/18,6)% erreichten. Somit blieb die große Mehrzahl der Patienten deutlich unter den bei einer RAO Exazerbation geforderten Mindestwert von 25% PMN in der BALF (Robinson 2001). Innerhalb der Gruppe von 29 CB Patienten mit  $\Delta p_{Plmax}$  Werten von über 15 cmH<sub>2</sub>O bestand keine signifikante Korrelation zwischen  $\Delta p_{Plmax}$  und den PMN Prozentsätzen mehr – bei CB Patienten mit nachgewiesener, deutlicher Atembeschwerde kann folglich nicht von einem Zusammenhang zwischen der Stärke der Obstruktion und dem Grad der per BALF nachweisbaren neutrophilen Entzündung in den Atemwegen ausgegangen werden.

#### **4.2.3 Diskussion der BALF Auswertungen**

In einem 2003 erschienenen Übersichtsartikel (Léguillette 2003) wird gefordert, zwischen den beiden häufigsten chronischen Erkrankungen der kleinen Atemwege des Pferdes klar zu differenzieren: einerseits der Inflammatory Airway Disease (IAD), die besonders bei jungen Rennpferden mit Leistungseinbußen diagnostiziert wird (Hoffman 2003; Anonymus 2003) und andererseits der Recurrent Airway Obstruction (RAO). Die RAO wird als chronische Erkrankung vor allem bei über sechsjährigen Pferden beobachtet und ist durch reversible Atemwegsobstruktion mit Neutrophilie des bronchiolären Sekrets charakterisiert (McPherson et al. 1978; Léguillette 2003). Der Terminus RAO ersetzt nach dem Willen einer international zusammengesetzten Arbeitsgruppe von Pferdeheilkundlern (Robinson 2001) den seit den frühen 1970er Jahren etablierten Begriff der equinen COPD (s. hierzu auch Kap. 2.3 „Aktuelle Terminologie in der Pferdeheilkunde: RAO statt COPD, S. 23 ff.). Als spezifische Methode, um die Diagnose der RAO sichern und von der IAD abgrenzen zu können, wird die zytologische Untersuchung bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (BALF) angesehen (Léguillette 2003).

Die RAO Exazerbation, die bei den betroffenen Tieren durch Aufschütteln von schimmelpilzhaltigem Heu provoziert werden kann, ist u.a. durch einen Mindestgehalt von 25% an neutrophilen Granulozyten in der BALF definiert. Als gesund angesehene Kontrollpferde dürfen vor einer solchen Provokation maximal 10% neutrophile Granulozyten (PMN) in ihrer BALF aufweisen. Bei solchen Kontrolltieren wird zwar ebenfalls ein Anstieg der PMN nach entsprechenden Staubprovokationen beobachtet, allerdings in signifikant geringerem Ausmaß als bei RAO Pferden (Tremblay et al. 1993; Robinson et al. 2003). Zudem darf es bei den Kontrollen nicht zu der für die RAO Exazerbation typischen Atemwegsobstruktion kommen, die definitionsgemäß zu einer maximalen Interpleuraldruckdifferenz von mindestens 15 cmH<sub>2</sub>O führt (Robinson 2001).

Auch die BALF von an RAO erkrankten Pferden oder Ponies, die sich aufgrund staubarmer Haltungsbedingungen in der sogenannten klinischen Remission befinden, enthält noch signifikant höhere prozentuale Anteile an neutrophilen Granulozyten als die Spülflüssigkeit von lungengesunden Kontrolltieren. Die höheren prozentualen Werte der PMN gehen meist zu Ungunsten der Makrophagen (Vrins et al. 1991; Tremblay et al. 1993; Thomas et al. 1993). Im Einzelfall lässt sich der signifikant höhere PMN Gehalt aber nicht diagnostisch einsetzen,

da sich die Daten beider Gruppen in erheblichem Umfang überschneiden (Thomas et al. 1993). Für den praktischen Nutzen der BALF Zytologie stellt sich die Frage, ob sie eine Differenzierung zwischen lungengesunden Pferde und nicht unter Exazerbation leidenden Patienten leisten kann. Mittels der üblichen klinischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen lassen sich nämlich zwischen Kontrolltieren und RAO Pferden in Remission keine Unterschiede aufzeigen (Robinson et al. 2003).

#### 4.2.3.1 Problematik der Referenzbereicherstellung für zytologische BALF Parameter beim Pferd

Soll eine Methode auf ihre Eignung als Diagnostikum geprüft werden, wird in der Regel zunächst eine Sammlung von Untersuchungsergebnissen angelegt, die durch Reihenuntersuchungen an gesunden Probanden erhoben wurden. Liegen diese Daten in einer sogenannten glockenförmigen Häufigkeitsverteilung (sog. Normalverteilung) vor, so wird meist aus Mittelwert  $\pm$  doppelter Standardabweichung ein Referenzbereich für den jeweiligen Parameter errechnet. Es ist dann zu erwarten, dass die Werte weiterer gesunder Probanden zu 95% in diesen Bereich fallen (Ramm et al. 1987). Ideal wäre es, wenn die Werte kranker Probanden keine Überschneidung mit diesem Referenzbereich zeigten – die positiven und negativen Vorhersagewerte dieser Methode lägen dann bei 100%.

Sollen Referenzbereiche für die BALF Zytologie erstellt werden, so müssen einige bereits bekannte Einflussfaktoren, die auch bei gesunden Pferden Verschiebungen im Differenzialzellbild bewirken können, berücksichtigt werden. So führt allein die Aufstallung bei einjährigen arabischen Vollblutpferden zu einem signifikanten Anstieg der neutrophilen Granulozyten in der BALF – ein Befund, der als physiologische Reaktion auf vermehrt eingeatmete Partikel gewertet wird (Holcombe et al. 2001). Zudem spielt das Alter der Tiere für die Zusammensetzung der in den kleinen Atemwegen befindlichen Zellen eine Rolle: während bei Pferden unter 6 Jahren im Mittel 3% PMN (und 0,5% Mastzellen) als physiologisch angesehen werden, gelten bei älteren Tieren bis zu 15% PMN als akzeptabel (Viel et Hewson 2003). Die signifikante ( $p=0,004$ ) Korrelation von  $r_s=0,81$  zwischen dem Alter der eigenen Kontrollpferde ( $n=10$ ) und dem relativen Anteil der neutrophilen Granulozyten an den BALF Zellen weist darauf hin, dass auch bei lungengesunden, erwachsenen Pferden mit höherem Alter steigende PMN Gehalte der BALF zu erwarten sind: das Alter der Kontrolltiere umfasste 5 bis 20 Jahre. Auch bei lungengesunden, adulten

Menschen werden allein altersabhängig signifikant höhere Werte der neutrophilen Granulozyten in der BALF gefunden (Meyer et al. 1998a). Entgegengesetzt zu den PMN verhalten sich die prozentualen Anteile der Makrophagen: während sich bei jungen (< 6 Jahre) Trab- und Galopprennpferden im Mittel regelmäßig über 60% an Makrophagen in der BALF nachweisen lassen, zeigen ältere Kontrollpferde niedrigere Makrophagen Prozentsätze - zugunsten von höheren prozentualen Anteilen der PMN und auch Lymphozyten (Viel et Hewson 2003).

Einschränkend muss weiter betont werden, dass meist nur wenige Kontrollpferde untersucht werden, die je nach Arbeitsgruppe unterschiedlich strengen Auswahlkriterien genügen und verschiedenen Haltungs- und Fütterungsbedingungen unterworfen sind. Am ehesten lassen sich in der Literatur BALF Daten von Kontrollpferden finden, die parallel zu RAO Tieren evaluiert wurden. Wurden diese Kontrollpferde, die meist den Kriterien „vorberichtlich und klinisch hinsichtlich des Respirationstraktes unauffällig“ genügen müssen, vor Beginn des Experiments möglichst staubarm gehalten und gefüttert, so können Idealwerte für die BALF Zytologie angenommen werden. In der folgenden Tab. 68 sind solche Daten zusammengefasst.

Tab. 68: Vergleich der BALF Daten von Kontrollpferden nach staubarmer Haltung und Fütterung (MW  $\pm$  SD).  
k.A.: keine Angaben

| <b>Parameter</b>             | <b>Tremblay et al.<br/>(1993)</b> | <b>Thomas et al.<br/>(1993)</b>           | <b>Traub-Dargatz<br/>et al. (1988)</b> |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| Besonderheiten               | Weide mit<br>Heufütterung         | Weide, Tiere<br>z.T. mehrfach<br>gemessen | Weidegang,<br>Alfalfa-Heu              |
| n                            | 5 Pferde                          | 9 Ponies                                  | 9 Pferde                               |
| Alter [Jahre]                | 5 - 15                            | k.A.                                      | 4 – 14                                 |
| Neutrophile Granulozyten [%] | 8,7 $\pm$ 6,3                     | 5,1 $\pm$ 2,6                             | 4,7 $\pm$ 4,83                         |
| Makrophagen [%]              | 46,4 $\pm$ 8,9                    | 78,8 $\pm$ 8,1                            | 31,0 $\pm$ 18,9                        |
| Lymphozyten [%]              | 44,9 $\pm$ 12,8                   | 10,9 $\pm$ 6,7                            | 60,0 $\pm$ 17,7                        |
| Mastzellen [%]               | k.A.                              | 5,0 $\pm$ 3,2                             | 2,7 $\pm$ 2,13                         |
| Eosinophile Granulozyten [%] | k.A.                              | 0,2 $\pm$ 0,3                             | 1,2 $\pm$ 1,29                         |
| Epithelzellen [%]            | k.A.                              | k.A.                                      | 0,9 $\pm$ 1,77                         |

Einige Autoren gaben ihre Daten als Mittelwert und Standard Error of Mean (SEM) an – zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte dann die Berechnung der Standardabweichung durch die Autorin. Aus der Tab. 68 geht hervor, dass selbst bei als lungengesund klassifizierten Tieren, die unter kontrollierten, staubarmen Bedingungen gehalten wurden, die PMN Prozentsätze interindividuell deutlich schwanken können.

Nur in seltenen Ausnahmefällen werden Angaben zu tracheobronchoskopischen Befunden bei solchen Kontrollpferden gemacht (Robinson et al. 2003). Vorberichtlich und klinisch als lungengesund eingestufte Pferde, die auf Stroh standen und makroskopisch einwandfreies Heu erhielten, zeigten endoskopische Befunde, die jenen von RAO Tieren in klinischer Remission entsprachen – einzelne dieser Kontrolltiere wiesen sogar erheblich höhere Scorepunktzahlen auf (Kirschvink et al. 2002a; Kirschvink et al. 2002b). In der BALF Zytologie dieser jeweils 6 Kontrollpferde fanden sich interindividuell ebenfalls recht unterschiedliche Werte, die (MW  $\pm$  SD) mit  $6,0 \pm 6,3\%$  PMN (Kirschvink et al. 2002a) bzw.  $7,7 \pm 10,0\%$  PMN (Kirschvink et al. 2002b) angegeben werden. Auffallend waren in diesen Untersuchungen zudem, dass die prozentualen Werte von Makrophagen und Lymphozyten – ebenso wie bei Trembley et al. (1993) – ein Verhältnis von 1 : 1 aufwiesen (s. Tab. 68 auf der vorigen Seite). Bei den als lungengesund eingestuften Tieren von Traub-Dargatz et al. (1988) und den eigenen Kontrolltieren ergab sich sogar ein Verhältnis von fast 1 : 2. Hier besteht ein deutlicher Unterschied im Vergleich zum (nichtrauchenden) Menschen, für den Referenzbereiche von  $92 \pm 4\%$  Makrophagen,  $7 \pm 3\%$  Lymphozyten und  $1 \pm 1\%$  PMN angegeben werden (Virchow et Matthys 2003). Es wurde zwar nachgewiesen, dass Lymphozyten unter bestimmten Zentrifugationsbedingungen selektiv verloren gehen können (Saltini et al. 1991; Lapointe et al. 1994), mögliche Unterschiede zwischen den Aufbereitungsmethoden der BALF in Human- und Tiermedizin können die deutlichen Unterschiede der Lymphozytenanteile bei gesunden Probanden aber nicht hinreichend erklären (Sutinen et al. 1995). Wahrscheinlicher erscheint hier, dass Pferde einen speziesspezifisch höheren Lymphozyten-Prozentsatz in der BALF zeigen als z.B. Mensch (Mikuz et Gschwendtner 2000), Schwein (Ganter et Hensel 1997) oder Hund (Rajamaki et al. 2001). Eine tierartspezifische Besonderheit findet sich auch bei Katzen: sie weisen als zweithäufigst vertretene Zellart (nach den Makrophagen) hohe prozentuale Anteile an eosinophilen Granulozyten in ihrer BALF auf (Padrid et al. 1991; Hawkins et al. 1994).

10 eigene Kontrollpferde, die alle makroskopisch einwandfreies Heu erhielten sowie 3 Strohkontakt hatten, durften im Gesamtscore maximal 5 Punkte erreichen. Ihre PMN Werte spannten sich von 0,68% bis 7,42% mit einem Medianwert von 2,8%. Auch Dixon et al. (1995c) fanden bei 30 klinisch und endoskopisch unauffälligen Kontrollpferden zwischen 0 und 5% PMN in der BALF (Median 2%). Dagegen wurde in der Schweiz bei 26 vorberichtlich und klinisch asymptomatischen, leistungsfähigen Pferden eine Spannweite von 0 - 27,8% PMN in der BALF gefunden. Zudem ließ sich in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Neutrophilengehalt in der BALF und dem Alter der Tiere nachweisen (Gerber et al. 2003). 22 der Tiere wiesen über 2,0% an Mastzellen, 15 Pferde über 5,0% neutrophile Granulozyten und 9 über 0,1% an eosinophilen Granulozyten in ihrer BALF auf. Damit zeigten all diese 26 asymptomatischen und leistungsfähigen Pferde zumindest in einer, häufig aber auch in mehreren Zellgruppen Werte, die z.T. deutlich über den Maximalwerten liegen, die zur Abgrenzung physiologischer Zellgehalte der BALF zur Inflammatory Airway Disease vorgeschlagen wurden (Anonymus 2003). Nun wurden die 26 Pferde allein aufgrund des Vorberichtes und klinischer Untersuchungen als lungengesund eingestuft. Sie zeigten häufig erhebliche Befunde in der Tracheobronchoskopie, die bei den eigenen Untersuchungen und jenen von Dixon et al. (1995c) zum Ausschluss dieser Tiere als lungengesunde Kontrollen geführt hätte. Endoskopisch sichtbare Sekretansammlungen sind bei vorberichtlich und leistungsmäßig unauffälligen Pferden - insbesondere bei Stallhaltung – regelmäßig nachzuweisen (Reitemeyer 1983; Sasse et al. 1985).

Gleichwohl muss zum jetzigen Zeitpunkt konstatiert werden, dass, wenn man die tracheobronchialen Sekrete aufgrund ihrer Häufigkeit nicht als pathologische Befunde einzustufen bereit ist, nicht damit zu rechnen ist, dass sich in der BALF Zytologie relevante Unterschiede zu geringgradig erkrankten Tieren ergeben. Die Variabilität der Befunde bei den allein klinisch „lungengesunden“ Tieren ist so hoch, dass mit erheblichen Überschneidungen mit den Werten von symptomatischen Patienten gerechnet werden muss. Sinnvoller scheint es zum jetzigen Zeitpunkt zu sein, lungengesunde Pferde nur dann als solche zu bezeichnen, wenn vorberichtlich, klinisch und endoskopisch keine pathologischen Befunde erhoben werden können, eventuell zusätzlich abgesichert durch den Nachweis eines ungestörten Gasaustausches mittels arterieller Blutgasanalyse. Leistungsfähige Tiere ohne vorberichtliche Hinweise auf Erkrankungen des Respirationstraktes, bei denen die klinischen Untersuchungen keine pathologischen Befunde ergeben, aber mehr als einzelne Sekretfetzchen im Tracheobronchialbereich nachweisbar sind, sollten demnach bereits als subklinisch erkrankt

bezeichnet werden. In der Tab. 69 sind BALF Befunde zusammengestellt, die von vorberichtlich, klinisch und endoskopisch als lungengesund beurteilten Pferden stammen, bzw. wie sie als Grenzwerte für gesunde junge Leistungspferde vorgeschlagen wurden (Anonymus 2003).

Tab. 69: Vergleich der BALF Daten klinisch und endoskopisch unauffälliger Kontrollpferde

| <b>Parameter</b>             | <b>Anonymus (2003)</b> | <b>Eigene n=10</b>  | <b>Dixon et al. (1995c) n=30</b> | <b>Derksen et al. (1989) n=10</b> |
|------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Alter [Jahre]                | Junge Adulte           | 8<br>5 - 20         | 6<br>3 - 10                      | 6,9 ± 2,1                         |
| Datenbeschreibung als:       | Obere Grenzwerte       | Median Spannweite   | Median Spannweite                | MW ± SD (95% Intervall)           |
| Neutrophile Granulozyten [%] | < 5                    | 2,76<br>0,68 – 7,42 | 2<br>0 – 5                       | 8,9 ± 3,8<br>(1 – 17)             |
| Makrophagen [%]              | ca. 60                 | 33,8<br>15,3 – 49,3 | 55<br>36 – 84                    | 45 ± 8,9<br>(28 – 63)             |
| Lymphozyten [%]              | ca. 35                 | 60,6<br>44,1 – 77,8 | 37<br>6 – 52,5                   | 43 ± 8,5<br>(25 – 61)             |
| Mastzellen [%]               | < 2,0                  | 1,75<br>1,18 – 3,50 | 5,3<br>0,7 – 13                  | 1,2 ± 0,95<br>(0 – 3,2)           |
| Eosinophile Granulozyten [%] | < 0,1                  | 0,0<br>0,00 – 0,24  | 0,2<br>0,0 – 0,3                 | < 1,0                             |
| Epithelzellen [%]            | Keine-wenige           | 0,63*<br>0 – 5,5    | Keine Angabe                     | (3,5 ± 2,2)                       |

\* als Prozentsatz aller differenzierten Gebilde

Zudem berichten Mair et al. (1987) von BALF Ergebnissen bei 10 staubarm gehaltenen, lungengesunden Kontrollpferden, die u.a. keine als pathologisch bewertete endoskopische Befunde aufwiesen. Allerdings zeigten diese Tiere mit  $14,3 \pm 13,4\%$  deutlich höhere prozentuale Anteile an Epithelzellen in ihrer BALF – vermutlich, da die Autoren durch den Arbeitskanal des Endoskops einen Teflonkatheter soweit wie möglich vorschoben, bevor sie die Lavage durchführten. Da die Epithelzellen in dieser Studie in die Datenbasis zur Errechnung der prozentualen Anteile auch der Entzündungszellen einbezogen wurden, ergaben sich für diese dementsprechend niedrige relative Anteile.

Eine große Schwierigkeit in der Referenzwerterstellung für zytologische BALF Untersuchungen (aber auch für endoskopische Befunde) besteht demnach bereits in der



Definition „lungengesunder“ Pferde. Legt man lediglich vorberichtliche und klinische Kriterien an, so wird ein hoher Prozentsatz an Tieren mit Hyper- und Dyskrinie sowie zytologisch nachweisbaren Entzündungsreaktionen in den tiefen Atemwegen eingeschlossen werden. Ob solche subklinischen Befunde eine prognostische Aussage erlauben, ließe sich am ehesten durch Reihen- und Verlaufsuntersuchungen klären. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann dies mangels Daten nicht beurteilt werden. In der Humanmedizin wird über Faktoren, die bei bestimmten Menschen aus einer chronischen Bronchitis eine COPD entstehen lassen, ebenfalls lediglich spekuliert – der Zigarettenkonsum ist zwar eindeutig eine Hauptursache der COPD beim Menschen, die große Mehrzahl der Raucher entwickelt diese Erkrankung aber nicht (Gillissen et Richter 2002). Die aktuelle Klassifizierung der COPD Stadien mit der niedrigsten Kategorie „at risk“ soll helfen, schon Patienten, die bislang lediglich chronischen Husten und vermehrte Sputumproduktion aufweisen, intensiver zu überwachen. Einerseits erhofft man sich dadurch, entstehende obstruktive Veränderungen früher aufzudecken, andererseits soll eine Datengrundlage geschaffen werden, mittels derer Indikatoren oder Risikofaktoren, die letztlich zur progressiven Atemflusslimitierung führen, herausgefiltert werden können (Fabbri et al. 1998; GOLD 2003).

Hervorzuheben bleibt an dieser Stelle, dass es sich bei der bronchoalveolären Lavage bei Mensch und Tier naturgemäß um eine weiterführende diagnostische Maßnahme handelt, die ausschließlich im Zusammenhang mit den Befunden der vorangehenden Untersuchungen zu sinnvollen Ergebnissen und Interpretationen führt (Mikuz et Gschwendtner 2000; Costabel et Guzman 2001; Virchow et Matthys 2003). Eine ätiologische Diagnose kann mittels dieser Methode beim Pferd nur in seltenen Ausnahmefällen gelingen – hier kann als Paradebeispiel der Nachweis einer Infektion mit *Pneumocystis carinii* (Ainsworth et al. 1993; Ewing et al. 1994; Flaminio et al. 1998; MacNeill et al. 2003) angeführt werden.

#### 4.2.3.2 Zytologische BALF Parameter bei den eigenen CB Patienten

Wie in der Übersichtstabelle 8 auf Seite 64 aufgeführt, variieren die Daten der zytologischen BALF Untersuchungen bei den 132 eigenen CB Patienten in weiten Bereichen. Diese Variabilität ist als Folge der weit gefassten Einschlusskriterien für die Patienten aufzufassen. Es sollten möglichst alle Pferde mit chronischen, nicht infektiösen Erkrankungen im Bereich der tiefen Atemwege durch die erhobenen Datensätze abgebildet werden. Vergleichbares Material bieten allenfalls die Untersuchungen von Dixon et al. (1995a, 1995b, 1995c und 1995d), deren 148 COPD Pferde allerdings einen Mindestanteil von 5% an neutrophilen Granulozyten in ihrer BALF aufweisen mussten. Zudem bildete in dieser Studie der vorberichtliche Kontakt zu Heu und/oder Stroh ein Einschlusskriterium. 28 der 148 COPD Patienten zeigten die BALF Neutrophilie erst, nachdem sie einem Provokationstest ausgesetzt wurden (Dixon et al. 1995a). Berechnungen auf Zusammenhänge zwischen den Prozentsätzen der neutrophilen Granulozyten, auf die sich die Angaben zur BALF Zytologie in diesen Untersuchungen beschränkten, und sonstigen Untersuchungsergebnissen wurden nicht dokumentiert. Das primäre Ziel der schottischen Studie bestand in der Feststellung der Inzidenz von Lungenerkrankungen bei Pferden, die an die Universitätsklinik von Edinburgh überwiesen wurden.

Die eigenen Ergebnisse weisen häufig zwar signifikante, meist aber nur schwache Korrelationen zwischen Parametern der BALF-Zytologie und den Befunden der sonstigen Untersuchungen nach (s. Tab. III, Anhang S. 32 ff.). Dies belegt, dass es sich bei der BAL um eine Methode handelt, deren Ergebnisse nicht aus den Resultaten anderer Untersuchungstechniken abgeleitet werden können. Ab Seite 286 wird der spezifische Nutzen der BALF bei der Differenzierung der chronischen Bronchitis des Pferdes besprochen. In den zunächst folgenden Abschnitten behandelt die Diskussion die absolute Gesamtzellzahl der BALF sowie die prozentualen Werte der neutrophilen Granulozyten (PMN), Makrophagen (MK), Lymphozyten (Lymph.), Mastzellen (MZ), eosinophilen Granulozyten (Eos), globulären Körperchen, Epithelzellen und die nicht zuzuordnende zellulären Gebilde auf den Differenzialzellbildern der BALF.

#### 4.2.3.2.1 Bestimmung der absoluten Gesamtzellzahl

Wie durch wiederholte Zellzählungen gleicher Proben aufgezeigt, weist die Bestimmung der absoluten Zellzahlen mittels Hämozytometer eine hohe Variabilität auf (s. S. 197 f.). Da zudem die große Unbekannte in der BALF-Analytik, der Faktor, mit dem die interessierenden Substanzen durch die Spülflüssigkeit verdünnt werden, auch die absolute Zellzahl betrifft, ist dieser Parameter nur mit größter Vorsicht zu bewerten. Die vorgeschlagenen Referenzbereiche für die Gesamtzellzahl variieren zudem in sehr weiten Bereichen und hängen zudem vom Volumen der instillierten Spülflüssigkeit ab (Naylor et al. 1992; Sweeney et al. 1992b; McKane et al. 1993). Für die klinische Diagnostik wird die absolute Zellzahl in der BALF daher als wertlos erachtet (Zinkl 2002; Viel et Hewson 2003).

Einige Autoren berichten gleichwohl von signifikant höheren absoluten Zellzahlen in der BALF von Pferden in RAO Exazerbation im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren oder den RAO Pferden in klinischer Remission (Naylor et al. 1992; Moore et Cox 1996; Robinson et al. 2003). Andere Autoren sahen hingegen keine solchen Unterschiede (Tremblay et al. 1993; Lapointe et al. 1994; Lavoie et al. 2001). In den eigenen Untersuchungen variierte die absolute Zellzahl in den BALF Proben der 132 CB Patienten zwischen 50 und 4538 Zellen/ $\mu$ l. Die Werte erwiesen sich als deutlich rechtsverschoben mit einem Medianwert von 929 Zellen/ $\mu$ l BALF und 1. bzw. 3. Quartil von 456 bzw. 1457 Zellen/ $\mu$ l BALF – lediglich 15 Pferde wiesen absolute Gesamtzellzahlen von über 2000/ $\mu$ l BALF auf. Signifikante Korrelationen zu Klinik- oder Endoskopiescore, Blutgasanalyse- oder sonstigen Lungenfunktionswerten ergaben sich nicht. Eine erwähnenswerte, signifikante Korrelation wurde aber zum Alter der CB Patienten errechnet: je jünger die untersuchten Tiere, desto höhere absolute Gesamtzellzahlen wiesen sie in der BALF auf ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,001$ ). Diesem Phänomen könnte eine allein altersbedingte Reduktion der absoluten Zellzahl in der BALF zugrunde liegen. Denkbar ist auch, dass sich in die Atemwege älterer Pferde, die an chronischen Atemwegserkrankungen leiden, weniger Zellen locken lassen als bei den jüngeren Tieren. Dieses widerspräche allerdings den vorwiegend an älteren Pferden gewonnenen Daten in RAO Remission und Exazerbation: ein vermehrter absoluter Gehalt zumindest an neutrophilen Granulozyten ist nach Staubprovokation auch bei älteren Tieren regelmäßig nachweisbar (Derksen et al. 1985b; Léguillette 2003; Robinson et al. 2003). Auf eine allein altersbedingte Abnahme der absoluten Gesamtzellzahlen weisen dagegen mehrere Untersuchungen bei gesunden Pferden hin: so fanden McKane et al. (1993) bei 62 ein- bis siebenjährigen, leistungsfähigen Vollblut-Rennpferden mit  $832 \pm 578$  Zellen/ $\mu$ l BALF

deutlich höhere Werte als Sweeney et al. (1992), die bei 8 älteren, auf der Weide gehaltenen Pferden von 34 bis 330 Zellen/ $\mu$ l BALF berichteten. Auch Gerber et al. (2003) fanden beim Vergleich der BALF Befunde von klinisch lungengesunden Pferden signifikant höhere Gesamtzellzahlen bei 3 bis 7 jährigen Pferden ( $123 \pm 31/\mu$ l BALF) als bei 13 bis 19jährigen Tieren ( $87 \pm 28/\mu$ l BALF). Dieser Befund wurde hauptsächlich durch höhere absolute Werte der Lymphozyten bei den jüngeren Tieren verursacht. Aufgrund der genannten, schon methodisch bedingten Ungenauigkeiten in der Zellzahlbestimmung und des in den eigenen Untersuchungen festgestellten sehr schwachen Zusammenhangs zwischen Alter und absoluter Zellzahl in der BALF sollten diese Ergebnisse allerdings lediglich als Hinweis auf eine möglicherweise vorhandene, physiologische Abnahme der absoluten Zellzahl in der BALF von jungen erwachsenen Pferden hin zu den älteren Tieren bewertet werden. Zwischen absoluter Gesamtzellzahl und dem prozentualen Rückgewinn der instillierten Spülflüssigkeit ergab sich in den eigenen Untersuchungen kein signifikanter Zusammenhang.

Die endoskopisch beurteilte Sekretmenge korrelierte in den eigenen Untersuchungen zwar ebenfalls mit der absoluten Gesamtzellzahl in der BALF, mit  $r_s=0,22$  ( $p=0,01$ ) allerdings so schwach, dass der Endoskopiescore insgesamt keinen Zusammenhang mit der Gesamtzellzahl mehr aufwies. Da in Präparaten aus unverdünnt ausgestrichenem Tracheobronchialsekret von Pferden mit chronischen Atemwegserkrankungen ein Überwiegen der zellulären Bestandteile (insbesondere der neutrophilen Granulozyten) über die Mukusanteile gefunden wird (Deconto 1985; Dieckmann et Deegen 1990), erstaunt diese schwache Korrelation zunächst. Allerdings korrelieren die zytologischen Befunde von Tracheobronchialsekret und BALF ebenfalls nur schwach miteinander – die Verdünnung durch die Spülflüssigkeit in der BALF und das Eintrocknen von TBS, wenn es länger in der Trachea verbleibt, mag diese scheinbaren Gegensätze erklären helfen.

Da die absoluten Anzahlen der differenzierten Zellgruppen aus ihrem prozentualen Anteil und der absoluten Gesamtzellzahl errechnet werden, korrelieren absolute und relative Werte dieser Zellgruppen in der Regel hochsignifikant und stark miteinander (s. Tab. 37, S. 132). Generell zeigten die absoluten Werte der differenzierten Zellgruppen schwächere und weniger signifikante Korrelationen zu den sonstigen Untersuchungsparametern als die prozentualen Werte (s. Tab. 34 und 35 S. 127 und 128). Daher wird im Folgenden nicht weiter auf die absoluten Anzahlen einzelner Zellgruppen eingegangen.

## 4.2.3.2.2 Neutrophile Granulozyten (PMN)

Die Anzahl bzw. Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) in Tracheobronchialsekret wie auch in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit gelten als Indiz für den Schweregrad der sich in den Atemwegen abspielenden Entzündung (Nuytten et al. 1983; Winder et al. 1990; Dieckmann et Deegen 1990; Vrins et al. 1991; Franchini et al. 1998). Besonders deutlich wird der Zusammenhang, wenn die Gehalte der neutrophilen Granulozyten in BALF Proben verglichen werden, die zum einen von RAO Pferden in der symptomfreien Phase und zum anderen nach Auslösung einer Exazerbation gewonnen wurden (Robinson et al. 2003). Im Jahr 2001 einigte man sich darauf, dass RAO Pferde definitionsgemäß in klinischer Remission weniger als 10% und in Exazerbation zumindest 25% neutrophile Granulozyten in ihrer BALF aufweisen (Robinson 2001). Wie aus Tab. 70 hervorgeht, zeigen die betroffenen Versuchspferde meist noch weitaus höhere Prozentsätze der PMN.

Tab. 70: Prozentuale Anteile neutrophiler Granulozyten bei RAO Exazerbation bzw. bei staubreicher Haltung und Fütterung von Pferden mit COPD

| <b>Autoren</b>                                | <b>n</b> | <b>PMN [%]</b>   |
|-----------------------------------------------|----------|------------------|
| McGorum et al. (1993c)<br>Median (Spannweite) | 8        | 70,6 (10,3-97,7) |
| Tremblay et al. (1993) *                      | 5        | 71,6 ± 27,3      |
| Art et al. (1999) *                           | 5        | 41,3 ± 12,3      |
| Lapointe et al. (1993)                        | 5        | 37,5 ± 23,6      |
| Kirschvink et al. (2002a)                     | 6        | 51,1 ± 22,4      |
| Kirschvink et al. (2002b) *                   | 7        | 53,7 ± 21,7      |
| Lavoie et al. (2002) *                        | 6        | 63,0 ± 22,1      |
| Léguillette et al. (2002) *                   | 6        | 54,8 ± 32,4      |
| Robinson et al. (2002) *                      | 9        | 71,6 ± 24,6      |
| Robinson et al. (2003) *                      | 6        | 79,3 ± 29,6      |

\* Umrechnung des im Original angegebenen Standardfehlers des Mittelwertes (SEM) in die Standardabweichung (SD) durch die Autorin

Im eigenen Patientengut wurden neutrophile Granulozyten (PMN) in jedem BALF Differenzialzellbild nachgewiesen. Diese Zellgruppe wies eine Spannweite von 0,6% bis 68,6% auf, wobei sich die Werte als deutlich rechtsschief verteilt darstellten (s. Abb. 23, S. 133). Der Median in den eigenen Untersuchungen betrug 10,3% mit einem 1. und 3. Quartil

von 5,4% und 15,6%. Bei 32 CB Patienten (24,2%) waren PMN in Anteilen von weniger als 5,0% nachweisbar. Auch Winder et al. (1990) berichten über fehlende Unterschiede in der BALF Zytologie zwischen gesunden und geringgradig an chronischen Atemwegserkrankungen leidenden Pferden. Am anderen Ende des Spektrums wurden bei 12 der 132 eigenen CB Patienten über oder gleich 25% PMN in der BALF gefunden. In einer Studie zur Inzidenz von Lungenerkrankungen beim Pferd in Schottland erhielten 148 Patienten die Diagnose der COPD (Dixon et al. 1995c). Von den Autoren wurden mit einem Median von 20,5% (Spannbreite 5,5 bis 98%) deutlich höhere PMN Gehalte in den BALF-Proben dokumentiert als sie bei den eigenen Patienten gefunden wurden. Die höheren PMN Prozentsätze der schottischen Pferdepatienten sind damit zu erklären, dass in der Inzidenzstudie zum einen ein Mindestgehalt von 5% PMN als Einschlusskriterium für die Diagnose der COPD gefordert wurde. Noch folgenreicher für die höheren PMN Werte dürfte der Einschluss von 28 Patienten in die COPD Gruppe sein, deren PMN Gehalte erst nach einer die Diagnose sichernden Heustaubprovokation die Studienergebnisse eingingen.

Bei RAO Pferden errechneten sich hohe Korrelationskoeffizienten zwischen dem Prozentsatz neutrophiler Granulozyten in der BALF einerseits und Hustenfrequenz ( $r=0,83$ ), maximaler Interpleuraldruckdifferenz ( $r=0,79$ ) und Mukusscore ( $r=0,76$ ) andererseits (Robinson et al. 2003). Dabei wurden allerdings Werte der klinischen Remission mit jenen der gleichen Pferde nach dreitägiger Aufstallung und Provokation mit schimmelpilzhaltigem Heu in Beziehung gesetzt. In den eigenen Untersuchungen an unterschiedlich deutlich erkrankten klinischen Patienten ergaben sich ebenfalls durchweg hoch signifikante Korrelationen zwischen PMN Prozentsatz in der BALF einerseits und den oben genannten bzw. jenen entsprechenden Parametern andererseits. Die Zusammenhänge erwiesen sich, wie aufgrund der Probandenauswahl zu erwarten, als deutlich schwächer: so korrelierte der PMN Gehalt einerseits mit Hustenscore ( $r_s=0,33$ ),  $\Delta p_{Plmax}$  ( $r_s=0,34$ ) und mit der endoskopisch beurteilten Sekretmenge ( $r_s=0,35$ ) andererseits. Die stärkste Korrelation ergab sich zwischen dem prozentualen Anteil der PMN in der BALF und der  $p_{(A-a)}O_2$  mit  $r_s=0,50$ . Hierin bestand auch der in den eigenen Untersuchungen insgesamt stärkste Zusammenhang eines zytologischen BALF Parameters mit den Ergebnissen sonstiger Untersuchungen. Signifikante Korrelationen des PMN Gehaltes der BALF bestanden (in noch geringerer Ausprägung) ebenfalls mit Klinik- und Endoskopiescore. Damit ist für in praxi vorkommende Patienten zwar bestätigt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Grad der chronischen Atemwegserkrankung und dem

prozentualen Anteil an neutrophilen Granulozyten in der BALF auch bei klinischen Patienten besteht. Die schwachen Korrelationskoeffizienten zeigen auch, dass sich im Einzelfall aus dem PMN Prozentsatz keine Schweregradbestimmung der Erkrankung ableiten lässt. Bei Einteilung der Patienten je nach Grad der BALF Neutrophilie in Gruppen bestätigten sich die Befunde von Winder et al. (1990), dass eine Abgrenzung klinisch geringgradig erkrankter Pferde von lungengesunden Tieren anhand des Prozentsatzes der PMN in der BALF nicht möglich ist. Sehr wohl unterscheiden sich die Tiere mit hohen Werten (in den eigenen Untersuchungen wurden hierunter Patienten mit > 20% PMN verstanden) in Klinik- und Endoskopiescore signifikant von den Gruppen mit niedrigeren PMN Prozentsätzen in der BALF (s. Tab 45, S. 156).

Auffallend war, dass die 7 Pferde, die vorberichtlich unter anfallsartig auftretender Atemnot litten, signifikant ( $p=0,03$ ) höhere PMN Werte (Median 15,9%; Spannweite 10,0 - 39,9%) aufwiesen als die restlichen 125 eigenen CB Patienten (Median 10,1%; Spannweite 0,6 bis 68,6%). Die Überschneidung der Spannweiten zeigt aber auch hier, dass im Einzelfall aus der Höhe der PMN nicht auf das Auftreten solcher anfallsartigen Symptome geschlossen werden kann.

Erwähnt sei noch, dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen PMN Prozentsatz und der Dauer der Erkrankung bei den 132 CB Patienten nachweisen ließ (s. S. 217). Obgleich die Erkrankungsdauer positiv mit dem Alter der Patienten korrelierte, ergab sich zwischen prozentualem PMN Gehalt und dem Alter der Tiere ein signifikanter, negativer Zusammenhang – Überlegungen zur Erklärung dieses Phänomens finden sich auf S. 224.

In den eigenen Untersuchungen wurden die Korrelationen der PMN mit anderen Untersuchungsparametern regelmäßig von sich umgekehrt verhaltenden Anteilen der Makrophagen (MK) begleitet, für diese Zellgruppe allerdings in geringerer Signifikanz und (noch) geringerem Ausmaß (s. Tab. III, Anhang S. 35). Dementsprechend korrelierten die prozentualen Werte der PMN und MK negativ miteinander ( $r_s = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ). Auch zwischen Prozentsatz der PMN und der Lymphozyten bestand ein signifikanter, aber deutlich schwächerer und positiver Zusammenhang mit  $r_s = 0,24$  ( $p = 0,005$ ). Eine Erhöhung des Anteils der neutrophilen Granulozyten in der BALF ging dementsprechend vor allem zu Lasten der Makrophagengehalte.

Es stellt sich die Frage nach der Bedeutung der neutrophilen Granulozyten in den Atemwegen chronisch erkrankter Pferde. Die eigentliche Aufgabe dieser Zellen wird in der unspezifischen

Abwehr von bakteriellen Infektionserregern, aber auch von Pilzen und einigen unbehüllten Viren gesehen (Abramson et al. 2001). Eine Exazerbation der humanen COPD ist durch verstärkte Dyspnoe und die vermehrte Produktion purulenten Sputums gekennzeichnet. Solche Symptomverstärkungen stehen beim Menschen aber auch häufig im Zusammenhang mit viralen Infektionen (insbesondere Rhinoviren) oder der Vermehrung bakterieller Erreger. Insbesondere *Hämophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* besiedeln dauerhaft die unteren Atemwege vieler COPD Patienten (Wedzicha et Donaldson 2003). Bei Pferden mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sind in der Regel keine pathogenen Infektionserreger nachweisbar (Floer et Deegen 1973; Nuytten et al. 1983; Sweeney et al. 1992a), auch wenn (Virus)- Infektionen und ihre mangelnde Ausheilung als Wegbereiter für chronische Entzündungsprozesse diskutiert werden (Thorsen et al. 1983; Gerber 1997; Léguillette 2003).

Der massive Einstrom neutrophiler Granulozyten aus dem intravasalen Raum in die Atemwege im Rahmen einer RAO Exazerbation erfolgt beim entsprechend empfindlichen Pferd etwa 4 bis 5 Stunden nach Beginn einer inhalativen Provokation mit schimmelpilzhaltigem Heustaub, wie durch Experimente mit radioaktiv markierten, intravenös verabreichten PMN anschaulich nachgewiesen wurde (Fairbairn et al. 1993). In der gleichen Zeitspanne entwickelt sich bei diesen Tieren meist eine deutliche Dyspnoe. Diese über eine Erhöhung der maximalen Interpleuraldruckdifferenz gemessene Atembeschwerde kann aber auch ohne Beteiligung neutrophiler Granulozyten auftreten (Fairbairn et al. 1993) oder erst nach tagelanger Provokation deutlich werden (Giguère et al. 2002). Pirie et al. (2002) berichten ebenfalls von BALF Neutrophilie - sowohl bei Kontrollpferden als auch bei RAO Tieren - 5 Stunden nach Heustaubprovokation, ohne dass in dieser Zeit eine Atemnot wahrnehmbar wurde. Bronchokonstriktion und Neutrophilie der BALF sollten also prinzipiell als voneinander unabhängige Vorgänge aufgefasst werden (Derksen 1993). Dies wird insofern durch Untersuchungen in vitro bestätigt, als dass aktivierte neutrophile Granulozyten keine kontraktile Reaktion an kleinen Atemwegen von COPD Pferden auszulösen vermochten (Olszewski et al. 1999). Allerdings zeigen die neutrophilen Granulozyten in der BALF von Pferden mit chronischen Atemwegserkrankungen typischerweise weder Anzeichen einer Aktivierung (z.B. ein vakuolisiertes Zytoplasma) noch Degeneration (Zinkl 2002), wie sie in den PMN von Pferden mit infektiös bedingten Lungenerkrankungen mikroskopisch nachweisbar sind und als Zeichen der Abwehrleistung dieser Zellen interpretiert werden (Rossier et al. 1991). Eine



Heustaubprovokation löst folglich bei entsprechend empfindlichen Pferden eine starke Chemotaxis für die PMN aus (Robinson et al. 1996). Irreversible Lungengewebschäden in Form emphysematöser Veränderungen treten gleichwohl bei dieser Tierart heutzutage nur noch selten auf (Gerber 1997). Im Patientengut der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik der JLU Gießen wurde wegen der Verdachtsdiagnose des Lungenemphysems und hochgradiger, therapieresistenter Atemnot innerhalb von 4,5 Jahren lediglich bei zwei Patienten zur Euthanasie geraten.

Eine Aktivierung der PMN mit Ausschüttung ihrer potenten, direkt gewebeschädigenden Substanzen oder Entzündungsmediatoren scheint beim Pferd - im Gegensatz zur Situation beim (Zigaretten-rauchenden) Menschen mit COPD - also in geringerem Maße stattzufinden oder kann eventuell besser kompensiert werden (Derksen et al. 1985b; von Fellenberg 1987; Watson et al. 1992; Milne et al. 1994; Raulo et al. 2001; Brazil et McGorum 2001). Die Freisetzung zahlreicher Zytokine, proteolytischer Enzyme und Oxidantien aus den neutrophilen Granula wird bei der humanen COPD für die chronisch persistierenden Entzündungsprozesse in den Atemwegswänden, aber auch für die Zerstörung der Alveolarsepten (insbesondere durch Freisetzung von Elastasen aus neutrophilen Granulozyten) verantwortlich gemacht. Fibrosierende Reparationsversuche und/oder emphysematöse Veränderungen im Alveolarbereich, die über Verlust der Umgebungsspannung zum Kollaps der Bronchioli führen, münden in die für die humane COPD typische, irreversible und progressive Bronchialobstruktion (Rennard 1997; GOLD 2003). Allerdings schreiten solche Prozesse beim Menschen oftmals über Jahre bis Jahrzehnte voran, bevor dieses Stadium erreicht ist (Wirtz 2002). Insbesondere das aus den PMN (aber auch von Makrophagen und Epithelzellen) freigesetzte Interleukin (IL) -8 wird dabei für die Aufrechterhaltung der Entzündungsprozesse und weitere Rekrutierung neutrophiler Granulozyten verantwortlich gemacht (Welte et al. 2002). Die Konzentration von IL-8 im menschlichen Sputum kann als Indikator für den Schweregrad der Atemwegsentszündung bei COPD verwendet werden (Keatings et al. 1996; Yamamoto et al. 1997).

Dagegen spielt für das allergische Asthma bronchiale des Menschen, bei dem die Atemwegsentszündung durch vorwiegend lymphozytäre und/oder eosinophile Infiltrate gekennzeichnet ist, die vermehrte Expression von IL-4, IL-5 und IL-13 in Kombination mit einer verminderten Expression entzündungshemmend wirksamer Zytokine, insbesondere von Interferon (IFN) - $\gamma$ , aus pathogenetischer Sicht die wichtigste Rolle (Wills-Karp et al. 1998; Welte et al. 2002).

Beim Pferd konnte nach in vitro Stimulation von BALF Zellen eine vermehrte Synthese von mRNA nachgewiesen werden, die für IL-8 oder für „Macrophage Inflammatory Protein-2“ kodiert; beides Substanzen, die starke chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten besitzen (Franchini et al. 1998). In einer weiteren Studie konnte diese Arbeitsgruppe signifikant höhere IL-8 Konzentrationen in BALF von COPD Pferden, die trockenes Heu gefüttert bekamen, nachweisen als in der BALF von mit Silage gefütterten Tieren mit milder Symptomatik (Franchini et al. 2000).

Demgegenüber steht eine Studie, in der mittels immunzytochemischer Methoden mRNA in BALF Zellen nachgewiesen werden konnte, die für IL-4, IL-5 oder IFN- $\gamma$  kodiert. Sowohl bei 7 Pferden mit Atemwegsobstruktion und BALF Neutrophilie, als auch bei 5 Kontrollpferden ohne klinische Anzeichen einer Atemwegsobstruktion und mit prozentualen PMN-Anteilen in der BALF von unter 5% ließen sich entsprechende mRNA-Abschnitte aufspüren (Lavoie et al. 2001). Bei den Tieren mit Symptomen – sie wurden seit mindestens 3 Wochen in staubiger Umgebung gehalten - wurden signifikant mehr Zellen gefunden, die sich positiv für mRNA von IL-4 und IL-5 anfärben ließen, als bei gesunden Kontrollpferden. Zudem wiesen die Pferde mit RAO Symptomatik - im Vergleich zu den Gesunden - signifikant weniger Zellen auf, in denen sich mRNA, die für IFN- $\gamma$  kodierte, nachweisen ließ (Lavoie et al. 2001). Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse als Nachweis eines Zytokinmusters, das demjenigen von T-Helferzellen des Typs 2 entspricht. Die Zytokine dieser TH-2 Zellen spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des humanen Asthma bronchiale (Robinson et al. 1992; Chung et Barnes 1999). Damit wäre auf molekularbiologischer Ebene belegt, dass den Entzündungsprozessen bei der equinen RAO und beim humanen Asthma die gleichen Mechanismen zu Grunde liegen.

Allerdings berichten zwei andere Arbeitsgruppen von Ergebnissen, die diese These zwar teils stützen, ihr teils aber auch widersprechen (Giguère et al. 2002; Ainsworth et al. 2003). Die erstgenannten Autoren bestimmten in BALF Zellen quantitativ mRNA, deren Transkription zu verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen führt. Zudem konnten sie in BALF-Proben quantitative Bestimmungen von Tumornekrosefaktor (TNF)  $-\alpha$ , IL-6 und IL-8 durchführen. 5 Tage nach Provokationsbeginn durch Heufütterung und Aufstallung auf Stroh wiesen 4 RAO Pferde maximale Interpleuraldruckdifferenzen von  $> 20$  cm H<sub>2</sub>O auf. Bei dieser RAO Exazerbation zeigte sich eine erhöhte Expression von mRNA, die für TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  kodiert (Giguère et al. 2002). TNF- $\alpha$  wird in den Lungen von menschlichen Asthmapatienten verstärkt gebildet (Ying et al. 1991) und führt zu erhöhter Atemwegsreagibilität und

vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen, die den Einstrom neutrophiler Granulozyten in das Atemwegslumen vermitteln (Tosi et al. 1992). Auch in der Pathogenese der humanen COPD spielt TNF- $\alpha$  eine wichtige Rolle: er aktiviert einen nukleären Transkriptionsfaktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), der wiederum u.a. das für die IL-8 Produktion zuständige Gen aktiviert. TNF- $\alpha$  selbst wird von aktivierten Makrophagen und Epithelzellen freigesetzt – beim Menschen löst z.B. Zigarettenrauch diese Aktivierung aus (GOLD 2003). Beim Pferd mit RAO Exazerbation konnte ebenfalls eine dauerhaft erhöhte Aktivität des NF- $\kappa$ B sowohl in Zellen, die aus der bronchialen Mukosa herausgelöst wurden (Bureau et al. 2000), als auch in BALF Zellen (Sandersen et al. 2001) nachgewiesen werden.

Der Vergleich der Konzentrationen von IL-8, IFN- $\gamma$  und IL-4 bei RAO Pferden in Remission und Exazerbation sowie bei 4 lungengesunden Kontrollpferden (Giguère et al. 2002) erlaubten noch keine endgültigen Schlussfolgerungen. So unterschieden sich bereits die Werte der gleichen 4 RAO Pferde signifikant bei wiederholten Messungen in klinischer Remission. Allerdings verwandten die Autoren das ungewöhnlich niedrige Signifikanzniveau von  $p < 0,1$ . Als einziger signifikanter Unterschied zwischen Remission und Exazerbation wurde eine erhöhte IFN- $\gamma$  Konzentration in der Exazerbation dokumentiert (Giguère et al. 2002). Die zweite Arbeitsgruppe fand in der akuten Exazerbation bei RAO Pferden erniedrigte IL-13 Expression und 5 Wochen nach Aufstellungsbeginn erhöhte Werte, sowohl von IFN- $\gamma$  als auch von IL-8 (Ainsworth et al. 2003). Diese Befunde widerlegen die These einer übermäßigen TH-2-Zellaktivität, da IFN- $\gamma$  typischerweise für ein Überwiegen der TH-1 Zellpopulation steht (Mosmann et Sad 1996). Untersuchungen zu den pathogenetischen Grundlagen der chronischen Atemwegsentzündungen beim Pferd erscheinen auch deswegen von praktischer Relevanz, da spezifische Therapien, wie sie in der Humanmedizin in der Entwicklung sind, nur bei Kenntnis solcher Zusammenhänge sinnvoll angewendet werden könnten (Di Maria et al. 2002; Beeh et al. 2002).

#### 4.2.3.2.3 Mastzellen

Die Mastzellen mit ihren in der May-Grünwald Färbung mikroskopisch gut zu erkennenden Granula (Ronai et al. 1993) wurden in der Pferde-Lungenheilkunde seit langem verdächtigt, zur Symptomatik chronischer Atemwegserkrankungen des Pferdes beizutragen. Insbesondere die IgE vermittelte Ausschüttung von Histamin durch diese Zellen wird für Bronchospasmus, vermehrte Exsudation sowie Dyskrinie verantwortlich gemacht (Raidt et Petzoldt 1981). Histologisch spielen die Mastzellen bei COPD Pferdepatienten aber eine untergeordnete Rolle. In einigen Fällen fielen sie in den größeren Atemwegen durch intraepitheliale Akkumulationen auf (Kaup et al. 1990c). Bei schweren COPD Fällen konnten sie zudem, begleitend zur mononukleären Infiltration, in fokal auftretenden alveolären Fibrosen nachgewiesen werden (Kaup et al. 1990a). Im Tracheobronchialsekret von COPD Pferden lassen sich Mastzellen dementsprechend ebenfalls nur unregelmäßig und dann entweder fokal gehäuft oder diffus in geringer Anzahl auffinden (Deegen et al. 1982). In 6 der 132 BALF Proben der eigenen CB Patienten konnten bei der Differenzierung von mindestens 400 Zellen ebenfalls keine Mastzellen identifiziert werden. Die Spanne der Mastzellprozentsätze reichte im eigenen Untersuchungsgut von 0,0% bis 5,2%. Die Mastzelldaten erwiesen sich, ebenso wie jene der neutrophilen Granulozyten, als rechtsschief verteilt – niedrigere Werte kamen somit häufiger vor. Der Median betrug 1,2% und das 1./3. Quartil 0,7% bzw. 2,1%. Dies entspricht von der Größenordnung her in etwa den Werten von 6 COPD Pferden, die  $1,1 \pm 0,98\%$  (MW  $\pm$  SD) an Mastzellen in ihrer BALF aufwiesen (Viel 1985). In dieser Untersuchung zeigten 11 als lungengesund eingestufte Pferde Mastzellanteile von  $0,4 \pm 0,3\%$  an den BALF Zellen. Die bei Kontrolltieren in verschiedenen Studien gefundenen prozentualen Mastzellwerte zeigen allerdings erhebliche Spannbreiten (s. Tab. 71 auf der folgenden Seite). Eine Ausnahme bilden die von Klucinski et al. (1994) dokumentierten Mastzellwerte mit  $3,1\% \pm 0,1\%$ . Diese niedrige Standardabweichung mag sich daraus erklären, dass die Autoren als gesunde Kontrollpferde nur Pferde akzeptierten, die zum einen klinisch und endoskopisch keine pathologischen Befunde aufwiesen, zum anderen aber auch keine eosinophilen Granulozyten in ihrer BALF zeigten. Mastzellen können u.a. eine für eosinophile Granulozyten chemotaktisch wirksame Substanz freisetzen (Raidt et Petzoldt 1981), so dass das Kriterium „keine Eosinophilen in der BALF“ als Begleiteffekt wohl auch hohe Mastzellanteile in der BALF mit ausschloss (Viel et Hewson 2003). Wurden die beiden eigenen Kontrollpferde, die in den eigenen Untersuchungen eosinophile Granulozyten in ihren BALF Differenzialzellbildern aufwiesen, von den Berechnungen ausgeschlossen, so

reduzierten sich Median und (Spannbreite) der Mastzellen auf 1,6% und (1,2 – 1,8%). Mit diesen beiden Tieren spannten sich die Mastzellanteile bei den insgesamt 10 eigenen klinisch, endoskopisch und lungenfunktionsanalytisch als gesund eingestuften Kontrollpferden von 1,2 bis 3,5% mit einem Median von 1,75%.

Tab. 71: Mastzellprozentsätze in der BALF von gesunden Kontrollpferden. Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median (Spannweite)

| <b>Autoren</b>                        | <b>n</b> | <b>MZ [%]</b>    |
|---------------------------------------|----------|------------------|
| Mair et al. (1987)                    | 10       | 0,6 $\pm$ 1,4    |
| Derksen et al. (1989) *               | 10       | 1,2 $\pm$ 1,9    |
| Winder et al. (1991) *                | 5        | 4,5 $\pm$ 1,8    |
| Lapointe (1993) *                     | 5        | 1,0 $\pm$ 1,0    |
| McGorum et Dixon (1993a)              | 7        | 4,0 (2,0 – 5,0)  |
| McGorum et Dixon (1993b)              | 5        | 5,7 (3,7 – 9,0)  |
| Thomas et al. (1993)                  | 9        | 5,0 $\pm$ 3,2    |
| Klucinski et al. (1994) <sup>a)</sup> | 10       | 3,1 $\pm$ 0,1    |
| Moore et al. (1995) *                 | 6        | 0,3 $\pm$ 0,7    |
| Costa et al. (2000)                   | 6        | 4,5 (0 - 6)      |
| Gerber et al. (2000) *                | 7        | 10,1 $\pm$ 6,35  |
| Gerber et al. (2003)                  | 26       | 5,0 $\pm$ 2,7    |
| Eigene Kontrolltiere                  | 10       | 1,75 (1,2 - 3,5) |

\* Umrechnung des im Original angegebenen Standardfehler des Mittelwertes in Standardabweichung durch die Autorin

<sup>a)</sup> Kontrollpferde nur eingeschlossen, wenn keine eosinophilen Granulozyten in der BALF nachweisbar

Damit wiesen die eigenen Kontrolltiere höhere Werte als die CB Patienten (Median 1,2%, Spannweite 0 – 5,2%) auf; ein Unterschied, der sich aber nicht als signifikant erwies. Auch Naylor et al. (1992) berichten von nicht signifikanten, im Mittel gleichwohl höheren Mastzellprozentsätzen in der BALF von 9 Kontrollpferden im Vergleich zu 16 COPD Patienten mit erheblichen Symptomen. McGorum et al. (1993) wiesen nach fünfstündiger Provokation mit staubigem Heu und Stroh bei RAO Pferden sogar signifikant niedrigere Mastzellwerte als bei ihren Kontrollpferden nach (Medianwert von 1,0% bei einer Spanne von 0,0 – 5,3%). Interessanterweise fand die gleiche Arbeitsgruppe bei RAO Pferden

ebenfalls nach 5stündiger Provokation erhöhte Histaminkonzentrationen, die als Zeichen einer IgE vermittelten Mastzelldegranulation interpretiert wurde. Hieraus schlossen die Autoren auf eine Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ, die an der Pathogenese der equinen COPD beteiligt sein soll (McGorum et al. 1993b). Die im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren höheren Histaminkonzentrationen ließen sich allerdings nicht in der nativen BALF, sondern erst nach indirekter Bestimmung des Faktors, mit dem die aus der Lunge stammende Substanzmenge durch die Lavageflüssigkeit verdünnt wird, nachweisen. Die originären Messwerte in der BALF zeigten bei den Kontrollpferden sogar höhere Werte als bei den RAO Tieren in Exazerbation – da bei letzteren eine vermehrte Sekretion anzunehmen ist, erscheint es wenig plausibel, dass hier der Verdünnungsfaktor höher liegen soll als bei den Kontrollpferden. Der Wert der Berechnung des Verdünnungsfaktors anhand parallel in Serum und BALF bestimmter Substratkonzentrationen wird aus verschiedenen methodischen Gründen kritisch gesehen (Fey et al. 1995; Kirschvink et al. 2001).

Im eigenen Untersuchungsgut wurde ein negativer, signifikanter Korrelationskoeffizient zwischen den Prozentwerten der Mastzellen in der BALF und der  $p_{(A-a)}O_2$  gefunden, wenn er auch mit  $r_s = -0,19$  nur sehr schwach ausgeprägt war. Hier wären eher gleichsinnige Zusammenhänge erwartet worden nach der These: je mehr Mastzellen in der BALF, desto höher die Konzentration ihrer potenten Entzündungsmediatoren, die sowohl zu entzündlich-ödematösen Veränderungen in den Atemwegen als auch zur Bronchokonstriktion führen (Raidt et Petzoldt 1981; Viel 1997). Zudem korrelierten in den eigenen Untersuchungen die endoskopisch beurteilte Sekretmenge und –viskosität zwar schwach, aber signifikant und negativ mit dem prozentualen Mastzellanteil. Gerber et al. (2003) fanden bei 26 leistungsfähigen und vorberichtlich sowie klinisch unauffälligen Pferden keine signifikanten Korrelationen zwischen Mastzellanteil in der BALF und Mukusparametern – obgleich 22 der 26 untersuchten Tiere über 2,0% dieser Zellen in ihren BALF Zellbildern aufwiesen. Pferde mit der sogenannten entzündlichen Atemwegserkrankung (Inflammatory Airway Disease: IAD), die u.a. durch über 2,0% Mastzellen in der BALF charakterisiert ist (Viel 1997), zeigen oftmals keine auffälligen respiratorische Symptome. Eine IAD wird am ehesten bei jungen Hochleistungspferden diagnostiziert, die einen nicht anders erklärbaren Leistungsmangel im Rennen bzw. schnellen Training aufweisen (Hoffman 2003). In Ruhe sind diese Pferde klinisch und lungenfunktionsanalytisch unauffällig (Anonymus 2003). Allerdings weisen IAD Patienten eine Hyperreagibilität ihrer Atemwege auf, die mittels Histaminprovokationstest nachgewiesen werden kann (Hoffman 2003; Viel et Hewson 2003). Diese

Überempfindlichkeit der Atemwege korreliert hochsignifikant mit den Mastzellprozentsätzen in der BALF ( $r_s = 0,78$ ), die an sich allerdings im gleichen Bereich wie die Werte bei gesunden Kontrollpferden liegen (Hoffman et al. 1998). Auch Moore et al. (1993) konnten zwischen Trabrennpferden mit IAD und Kontrolltieren keine signifikanten quantitativen Unterschiede im Mastzellgehalt der BALF Proben feststellen.

37 der 132 eigenen CB Patienten erreichten Mastzellanteile von über 2,0% in ihrer BALF - von diesen Tieren wiesen 14 zugleich weniger als 5% neutrophile Granulozyten auf. Nach den Kriterien der internationalen Arbeitsgruppe hätte bei diesen Pferden der als erhöht geltende Mastzellprozentsatz die Diagnose der Inflammatory Airway Disease (IAD) gesichert (Anonymus 2003). Allerdings muss aufgrund der in Tab. 71 (S. 272) aufgeführten Werte bei gesunden Kontrollpferden bezweifelt werden, dass tatsächlich ein Wert von 2,0% Mastzellen im BALF Differenzialzellbild als Grenze zum Pathologischen gezogen werden darf. Nach Kenntnis der Autorin wurde dieser Grenzwert nach Untersuchungen von Viel (1985) sowie Hare et al. (1994) für junge Rennpferde mit Leistungsmangel vorgeschlagen. Ebenso wie für die neutrophilen Granulozyten wären hier Reihenuntersuchungen an „gesunden“ Pferden notwendig, um solche Grenzwerte zum Pathologischen zu etablieren.

In fraglichen Fällen könnte ein diagnostischer Therapieversuch mit Dinatriumcromoglycinsäure weiterführen, um die individuelle Bedeutung der Mastzellen besser einschätzen zu können (Hare et al. 1994). Aus den eigenen Untersuchungen geht allerdings hervor, dass die CB Patienten mit höheren Mastzellanteilen in ihrer BALF eher  $p_{(A-a)O_2}$  Werte im Referenzbereich, weniger tracheobronchiale Sekrete von geringerer Viskosität und niedrigere klinische Scorewerte aufweisen, als CB Patienten mit niedrigen prozentualen Mastzellwerten. Im eigenen Patientengut kamen allerdings keine Hochleistungspferde vor, und es war ein Mindestalter von 3 Jahren gefordert. Keine signifikanten Korrelationen zeigten sich zwischen Mastzellprozentsatz und Erkrankungsdauer oder dem Gehalt an neutrophilen Granulozyten in der BALF. Damit ergeben sich aus den eigenen Resultaten keine Hinweise auf eine initial eher mastzellbedingte und mit Chronifizierung der Entzündung dann zunehmende Neutrophilie des BALF Differenzialzellbildes. Ein Fortschreiten chronischer Atemwegserkrankungen von allein entzündlichen Prozessen (IAD) hin zu obstruktiven Veränderungen, wie von Viel (1997) postuliert, aber von internationalen Arbeitsgruppen als ungeklärt dargestellt (Robinson 2001; Anonymus 2003), scheint somit zumindest nicht regelhaft vorzukommen.

#### 4.2.3.2.4 Eosinophile Granulozyten

Bei der Betrachtung der BALF des Pferdes stellen sich die mit charakteristischen und tierartsspezifisch besonders großen Granula ausgestatteten eosinophilen Granulozyten deutlich dar. Die Granula enthalten u.a. für den Zelltyp charakteristische basische Proteine, die direkt oder über die Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies stark zytotoxisch wirken (Kroegel et al. 2002). Die eigentliche Aufgabe der eosinophilen Granulozyten soll in der Bekämpfung von parasitären Infektionen bestehen. Der Rückgang solcher Infektionen in der Bevölkerung der wohlhabenderen Staaten wird als Ursache der hier steigenden Asthma- und Allergieinzidenz diskutiert (Lima et al. 2002; Kroegel et al. 2002). Eosinophile Granulozyten werden bei den meisten Asthmaformen, insbesondere bei dem besonders häufigen allergisch bedingten Asthma, regelmäßig und in hoher Anzahl in Sputum und BALF bzw. in histologischen Präparaten nachgewiesen (GINA 2002). Sie sollen für die nicht durch  $\beta_2$  Sympathomimetika, aber durch Kortikosteroide beeinflussbare bronchiale Obstruktion der asthmatischen Spätreaktion, 4 bis 6 Stunden nach Allergenkontakt, verantwortlich sein (Beeh et Buhl 2001).

In 58% der BALF Differenzialzellbilder von den eigenen 132 CB Patienten wurden keine eosinophilen Granulozyten bei der Routinedifferenzierung von mindestens 400 Zellen gefunden. In 40 weiteren Proben (30,5%) der CB Patienten kamen sie in geringen Anzahlen vor (<0,50%). Die Grenzwertsetzung von 0,1% an eosinophilen Granulozyten, die in der BALF lungengesunder Pferde höchstens vorkommen dürften (Anonymus 2003) ist im Grunde genommen gleichzusetzen mit einem fehlenden Nachweis dieser Zellen: selbst bei Differenzierung von 600 (anstelle der üblicheren 400) Zellen besitzt doch ein einzelner eosinophiler Granulozyt noch einen Anteil von 0,17% an allen BALF Zellen. Dixon et al. (1995c) fanden bei 80% ihrer 148 COPD Patienten ebenfalls keine eosinophilen Granulozyten in der BALF. Die restlichen Patienten wiesen einen Medianwert von 0,5% (maximal 5%) an diesen Zellen auf. In 2 Ausnahmefällen wurden von diesen Autoren allerdings 8% bzw. 17% eosinophile Granulozyten differenziert. Aufgrund dieser Daten und der im Rahmen der RAO-Forschung veröffentlichten Werte lässt sich aber insgesamt eine regelmäßige und wesentliche Beteiligung der eosinophilen Granulozyten bei chronischen, nicht infektiösen Atemwegserkrankungen des erwachsenen Pferdes ausschließen.

Ein einzelnes Islandpferd im eigenen Untersuchungsgut zeigte mit 12,3% ebenfalls einen deutlich erhöhten Wert an eosinophilen Granulozyten in seiner BALF. Der Besitzer erinnerte



sich nach intensiver Befragung an einen Kontakt mit einem Esel im Vorjahr. Obgleich sich keine Infektion mit *Dictyocaulus arnfieldi* (oder Ascariden) nachweisen ließ, sank der Prozentsatz der eosinophilen Granulozyten nach anthelminthischer Behandlung (und Kortikosteroidgabe) auf 4,4% und die klinische Symptomatik besserte sich deutlich. Leider wurde das Tier nicht wiederholt vorgestellt, war die Besitzerin mit dem Therapieerfolg doch vollauf zufrieden. In ihrer Inzidenzstudie berichten Dixon et al. (1995c) von insgesamt 300 Pferden – 12 wiesen eine deutliche (>5,0%) Eosinophilie der BALF auf: 2 wurden als COPD Patienten diagnostiziert, bei 7 Pferden konnte eine Lungenwurminfektion nachgewiesen werden und in 3 Fällen wurde eine idiopathische pulmonäre Eosinophilie diagnostiziert.

Auch Gerber et al. (2003) berichten in ihren Untersuchungen an vorberichtlich und klinisch unauffälligen Warmblutpferden von einem Einzeltier mit 26,3% eosinophilen Granulozyten in der BALF. Drei weitere Pferde wiesen zwischen 1,0 und 2,0%, 5 unter 1,0% und 17 keine eosinophilen Granulozyten in ihren BALF Differenzialzellbildern auf. Vereinzelt extrem erhöhte Werte dieser Zellgruppe lassen sich auch aus den Angaben verschiedener weiterer Autoren herauslesen - sowohl bei als lungengesund eingestuften Kontrollpferden, als auch bei symptomatischen Tieren (Derksen et al. 1985a; McGorum et al. 1993; McGorum et al. 1993c; Dixon et al. 1995b; Costa et al. 2000). Bei jungen Trabrennpferden mit Leistungsmangel und vermehrtem trachealen Sekret wurde in 4 von 32 Fällen mit  $24,7 \pm 9,6\%$  (MW  $\pm$  SD) eine hochgradige Eosinophilie der BALF festgestellt, ohne dass hierfür eine parasitäre Ursache festgestellt werden konnte (Moore et al. 1995). Beim Vergleich der Befunde von 5 Rennpferden mit BALF Eosinophilie (>5,0%) und Leistungsmangel mit jenen von 6 nicht in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkten Vollblutpferden fiel insbesondere eine Hyperreagibilität der Atemwege nach Provokation mit Histamin auf (Hare et al. 1998). Bei histologischen Untersuchungen von Pferdelungen mit entzündlichen Veränderungen der kleinen Atemwege wurden eosinophile Infiltrate in 12,9% der Fälle gefunden (Winder et al. 1991). Allerdings zeigten Fairbairn et al. (1993), dass ein Einstrom von eosinophilen Granulozyten auf inhalative Provokation mit Heustaub sowohl bei einem Tier der Kontrollgruppe als auch bei (lediglich) einem von 7 getesteten COPD Pferden stattfand – und nicht unbedingt mit einer Verschlechterung der Lungenfunktionswerte einherging. Mittels BAL können folglich Einzeltiere mit idiopathischen pulmonären Eosinophilien identifiziert werden. Die pathophysiologische und prognostische Bedeutung dieser Eosinophilie ist aber nicht geklärt. Nach Viel et al. (2003) sind erhöhte Werte der eosinophilen Granulozyten in der BALF junger Pferde meist als transientes Geschehen aufzufassen, das oftmals in einer

wiederholten BAL nicht mehr nachweisbar ist. Häufig sind erhöhte Werte der eosinophilen Granulozyten mit erhöhten Mastzellwerten assoziiert, da deren Degranulation chemotaktisch wirksame Faktoren für die eosinophilen Granulozyten freisetzt. Im eigenen Material fand sich dementsprechend eine signifikante positive Korrelation zwischen diesen beiden Zelltypen, wobei der Zusammenhang mit  $r_s = 0,25$  ( $p = 0,005$ ) allerdings nur schwach ausfiel.

Bei Tieren mit hohen Gehalten an eosinophilen Granulozyten (und damit einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass auch der Mastzellprozentatz erhöht ist), wurde eine besonders starke Hustenreaktion auf das Vorschieben des Endoskops bis hin zu paroxysmalen Hustenanfällen beobachtet (Viel et Hewson 2003). Im eigenen Untersuchungsgut zeigten 10 der 132 CB Patienten Werte von  $\geq 0,70\%$  an eosinophilen Granulozyten: wurden deren Untersuchungs-befunde mit jenen der Pferde mit Mastzellanteilen  $\geq 2,0\%$  bzw. den restlichen Patienten verglichen, so ergab sich hier ebenfalls ein signifikant höherer Hustenscore (s. Tab. 44, S. 154). Auffällig war weiter eine deutliche Korrelation innerhalb der Gruppe mit prozentualen Anteilen der eosinophilen Granulozyten  $\geq 0,70\%$  mit der endoskopisch beurteilten Schwellung der Mukosa ( $r_s = 0,72$ ;  $p = 0,02$ ) – hierin bestand auch insgesamt der einzig signifikante Zusammenhang, der zwischen Schleimhautschwellung und einem BALF Parametern festgestellt wurde (s. Tab. 43, S. 152).

#### 4.2.3.2.5 Globuläre Körperchen

Vereinzelt finden sich in manchen BALF Differenzialzellbildern zellähnliche Gebilde, die lichtmikroskopisch ebenfalls durch sehr deutliche, aber basophile Granula gekennzeichnet sind. Da angenommen wird, dass diese ebenfalls eine Rolle im allergischen Geschehen spielen, werden sie in der Literatur im Zusammenhang mit Mastzellen und eosinophilen Granulozyten erwähnt (McGorum et al. 1993c). Im Gegensatz zu basophilen Granulozyten des peripheren Blutes, deren erhöhte Sensitivität gegen Mucor-Antigene bei COPD Pferden nachgewiesen ist (Dirscherl et al. 1993), lassen diese Granula aber keine weiteren Zellstrukturen erkennen. Die auch als globuläre Körperchen bezeichneten Gebilde kamen in 48 der 132 BALF Differenzialzellbilder vor (36,0%), allerdings lediglich mit Werten von 0,15% bis 1,75% (Median 0,00%). Ihre Daten korrelierten nicht mit den sonstigen Untersuchungsergebnissen, außer mit den relativen Anteilen der Mastzellen ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,006$ ) sowie mit relativen und absoluten Werten der eosinophilen Granulozyten (in ganz ähnlicher Größenordnung). Weder den eigenen Untersuchungen noch den sporadischen

Literaturangaben über ihr Auftreten sind Hinweise auf die Bedeutung dieser Gebilde in der BALF des Pferdes zu entnehmen.

#### 4.2.3.2.6 Makrophagen (einschließlich Untergruppen)

Makrophagen (MK) wurden in jedem BALF Differenzialzellbild der 132 CB Patienten nachgewiesen. In den meisten Proben stellten sie – nach den Lymphozyten – die zweithäufigste Zellart dar. Allerdings variierten ihre Prozentsätze in dem weiten Bereich von 5,4% bis 64,0%, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung betrug  $30,0 \pm 12,7\%$ . Die Werte der CB Patienten unterschieden sich somit nicht von jenen der 10 eigenen Kontrolltiere, die  $32,3 \pm 12,7\%$  Makrophagen in ihren BALF Zellbildern aufwiesen. Die equine BALF zeigte damit deutlich niedrigere Makrophagenanteile als jene lungengesunder Menschen – hier werden über 80% Makrophagen als physiologische Werte angesehen (Obertacke et al. 1987; Costabel 1994; Mikuz et Gschwendtner 2000).

14 der eigenen CB Patienten wiesen prozentuale Anteile an Makrophagen von weniger als 15% in ihrer BALF Zytologie auf – dieses meist zugunsten der neutrophilen Granulozyten: die 6 Patienten mit den höchsten PMN Prozentsätzen fanden sich in dieser Gruppe. Der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen den prozentualen Anteilen der MK und der PMN aller 132 CB Patienten erwies sich als hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) und negativ ( $r_s = 0,43$ ). Auch Tremblay et al. (1993) berichten, dass die PMN bei RAO Exazerbation vor allem zu Ungunsten der prozentualen Anteile der Makrophagen ansteigen, während die Lymphozytenprozentsätze kaum beeinflusst werden. Im eigenen Patientenmaterial ergaben sich mit den Makrophagen signifikante Zusammenhänge mit den gleichen Untersuchungsparametern wie sie auch mit den PMN festgestellt wurden – mit umgekehrten Vorzeichen. Die Korrelationen erwiesen sich mit den Makrophagen allerdings in der Regel als schwächer ausgeprägt und mit einem geringeren Signifikanzgrad ausgestattet. So zeigten sich mit den Makrophagen z.B. negative Korrelationen zu klinischen und endoskopischen Scoreparametern,  $p_{(A-a)O_2}$  und  $\Delta p_{Plmax}$ . Die (wiederum negativen) Zusammenhänge zwischen Alter sowie Leistungsmangelscore der CB Patienten und ihren prozentualen Anteilen an Makrophagen in der BALF erwiesen sich sogar als stärker ausgeprägt als die gegensinnigen mit den neutrophilen Granulozyten.

Alveolarmakrophagen entwickeln sich zum ganz überwiegenden Teil aus Monozyten, die in die luftführenden Strukturen der Lunge eingewandern. Da sich diese beiden Zelltypen

lichtmikroskopisch meist nicht eindeutig differenzieren lassen, wurde in den eigenen Untersuchungen der Begriff der „Makrophagen“ verwandt. Bei chronischen interstitiellen und alveolären Entzündungen (Krombach et al. 1996), aber auch akuten schweren Schädigungen der Lunge (Rosseau et al. 2000) kommt es, abhängig von der Stärke und Dauer der Monozyten-Rekrutierung in die Lunge, zu Verschlechterungen der Organfunktion.

Die Hauptaufgabe der Alveolarmakrophagen besteht in der Aufnahme und dem Abbau von körperfremden Partikeln (und Erythrozyten, wenn sie in das Alveolarlumen eintreten). Die Lebensdauer dieser Zellen wird mit mehreren Monaten bis einigen Jahren angegeben (Crystal 1991). Bei einem nichtrauchenden Patienten, der ein Lungentransplantat von einem stark rauchenden Verstorbenen erhielt, ließ sich eine jahrelange Persistenz von Alveolarmakrophagen mit typischen Rauchereinschlüssen nachweisen: 18 Monate nach der Transplantation wiesen 78% und 2 Jahre danach noch 59% der Makrophagen diese Rauchereinschlüsse auf. Erst 3 Jahre nach der Lungentransplantation ließen sich nur noch 3% der Raucher-Makrophagen in der transplantierten Lunge nachweisen (Marques et al. 1997).

Eine übermäßige Aktivierung der Alveolarmakrophagen (über eine TH-1-Zellreaktion) kann zu Immunreaktionen vom verzögerten Typ und granulomatösen Entzündungen führen, wobei die exakte Bedeutung dieser Zellen für den Verlauf solcher Erkrankungen noch nicht ausreichend geklärt ist. Alveolarmakrophagen sind sowohl im Rahmen einer asthmatischen Reaktion als auch bei der COPD des Menschen in der BALF vermehrt nachweisbar und befinden sich in einem aktivierten Zustand (Kroegel et al. 2002; GOLD 2003). Im Rahmen ihrer Abwehrfunktionen sezernieren Alveolarmakrophagen eine Reihe von Entzündungsmediatoren. Insbesondere der Tumornekrosefaktor (TNF) spielt hier eine wichtige Rolle und wird u.a. nach Stimulation mit Lipopolysacchariden von equinen Alveolarmakrophagen freigesetzt, was zu erheblichen zytotoxischen Effekten führt (MacKay et al. 1991). Die Infektion von Alveolarmakrophagen mit equinen Arteritisviren in vitro stimuliert diese Zellen ebenfalls, u.a. TNF- $\alpha$  und IL-8 freizusetzen - in Abhängigkeit von der Pathogenität des Virusstammes (Moore et al. 2003). In der Humanmedizin wird aus Makrophagen stammendem TNF- $\alpha$  insbesondere bei der Sarkoidose (Fehrenbach et al. 2003) und bei fibrosierenden Alveolitiden (Pantelidis et al. 2001) eine pathogenetisch entscheidende Rolle zugesprochen. Beim Pferd mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung ist unter Staubbelastung eine erhöhte Freisetzung von IL-8 und „Macrophage Inflammatory Protein (MIP)“ aus den Alveolarmakrophagen nachgewiesen (Franchini et al. 1998). Beide Substanzen wirken stark chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten. Die Autoren folgern

daher, dass der Einstrom der PMN bei der RAO Exazerbation durch eine (Über-)Aktivierung der Makrophagen ausgelöst wird (Franchini et al. 1998). Auf der anderen Seite besitzen Alveolarmakrophagen einen modulierenden Einfluss auf Entzündungsreaktionen. Sie exprimieren bei chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen des Menschen vermehrt mRNA, die für IL-10 kodiert, ein antiinflammatorisch wirksames Zytokin (Martinez et al. 1997). Auch gilt die Funktion der Alveolarmakrophagen als Antigen-präsentierende-Zellen als eher gering ausgeprägt. Durch Hemmung von T-Helfer Zellen können die Makrophagen zur Toleranzbildung gegenüber Antigenen beitragen (Dyer et Leid 1983; Blumenthal et al. 2001) und sogar immunsuppressive Effekte vermitteln (Macaubas et al. 2003).

Bei Pferden mit RAO Exazerbation, die mit einem langwirksamen Kortikosteroid behandelt wurden, verbesserte sich die Lungenfunktion, ohne dass die Umgebungsbedingungen für die Tiere verbessert wurden. In der BALF zeigten die relativen PMN Anteile keine signifikanten Veränderungen, aber die Prozentsätze der Alveolarmakrophagen stiegen an (Lapointe et al. 1993). Die niedrigen Makrophagenanteile in der BALF der eigenen Patienten und ihre Anstiege nach therapeutischer Intervention (s.S. 306 f.) lassen vermuten, dass ihre immunmodulierenden Effekte einen Anteil an der klinischen und lungenfunktionsanalytischen Verbesserung bei erfolgreicher Therapie der chronischen Atemwegserkrankungen des Pferdes besitzen.

Sogenannte schaumige Makrophagen, die lichtmikroskopisch ein stark vakuolisiertes Zytoplasma aufweisen, das durch Phagozytose von lipidhaltigen Substanzen (insbesondere Surfactant) entsteht, wurden in 79 der 132 BALF Differenzialzellbilder der eigenen Patienten gefunden. Ihre Angabe erfolgte als Prozentsatz der überhaupt aufgetretenen Makrophagen und sie zeigten mit einem Median von 0,96% der MK (1./3. Quartil: 0,0/2,3%) recht geringe Werte. Bei Vergleich der Patienten, deren BALF diese Zellen enthielt, mit jenen, die keine schaumigen Makrophagen aufwiesen, fiel bei letzteren ein signifikant höherer Hustenscore auf. Eventuell lässt mangelnder Husten bei CB Patienten den Makrophagen im Bereich der Alveolen und terminalen respiratorischen Einheiten mehr Zeit, um Surfactant aufzunehmen. So wurde das vermehrte Auftreten schaumiger Makrophagen im Tracheobronchialsekret in Folge einer Therapie als gesteigerte bronchioläre Clearance interpretiert (Costa et Deegen 1985).

In BALF von chronisch lungenkranken Menschen können Makrophagen mit mehr als 3 Zellkernen in über 75% der Präparate (bei Auszählung von 400 Zellen) vereinzelt nachgewiesen werden. Riesenzellen mit über 9 Kernen können anhand ihrer Morphologie in drei Typen eingeteilt werden, denen im Zusammenhang mit sonstigen Untersuchungsbefunden eine gewisse diagnostische Relevanz zugesprochen wird (Kern et al. 2003). Mehrkernige Makrophagen wurden in den eigenen Untersuchungen ebenfalls gesondert vermerkt und gingen als Prozentsatz der Makrophagen in die Auswertungen ein. Diese mehrkernigen Zellen konnten in 39 der 132 BALF Differenzialzellbilder (29,6%) bei der Differenzierung von mindestens 400 Zellen nachgewiesen werden. Die Spannweite variierte von 0% bis 5,13% (der MK), wobei der Median 0,0% betrug. Wurden Pferde mit Auftreten dieser Zellen jenen ohne mehrkernige MK in ihrer BALF gegenübergestellt, so scheinen diese Zellen mit niedrigerer Hustenfrequenz, kürzerer Erkrankungsdauer und besserer Oxygenierung des arteriellen Blutes eher in der BALF nachweisbar zu sein. Den im eigenen Patientengut vereinzelt auftretenden mehrkernigen, meist binukleären Zellen konnte aber keine besondere Bedeutung im Rahmen der CB des Pferdes zugeordnet werden – was den Angaben von Zinkl (2002) entspricht.

Als Hämosiderophagen werden Alveolarmakrophagen bezeichnet, in deren Zytoplasma sich durch die Preussisch-Blau-Färbung freie Eisenatome spezifisch anfärben lassen. Das freie Eisen entsteht aus dem Abbau von Hämosiderin, welches wiederum aus phagozytierten Erythrozyten stammt. Solche Hämosiderophagen sind beim Menschen erstmals etwa 50 Stunden nach der Einblutung nachweisbar (Sherman et al. 1984). In Zellkultur erwies sich das Zytoplasma von Alveolarmakrophagen 72 Stunden nach Zugabe von Erythrozyten erstmals blassblau gefärbt. Nach 120 Stunden konnte eine intensivere, granuläre Färbung der Makrophagen beobachtet werden. 12 Tage nach einer Lungenblutung waren in Biopsien keine Hämosiderophagen in den Atemwegen mehr nachweisbar (Sherman et al. 1984). Dagegen wurde eine nennenswerte Erythrophagozytose erst etwa 5 bis 10 Tage nach Instillation von autologen Erythrozyten in die Atemwege von Pferden beobachtet und noch 3 Wochen später konnten Alveolarmakrophagen mit aufgenommenen roten Blutkörperchen nachgewiesen werden (McKane et Slocombe 1999). Hämosiderophagen bleiben beim Pferd zumindest für 4 Wochen nach Instillation autologen Blutes in die Atemwege nachweisbar (Step et al. 1991). Das belastungsinduzierte Lungenbluten des Pferdes (Exercise Induced Pulmonary Hemorrhage: EIPH) lässt sich am besten ca. 30 min. nach dem Rennen durch den

Nachweis von endoskopisch sichtbaren Blut in der Trachea diagnostizieren. Der Schweregrad der Blutung kann durch eine Erythrozytenzählung in einer zu diesem Zeitpunkt durchgeführten BAL bestimmt werden (Meyer et al. 1998b) - aus naheliegenden Gründen ist ein von Training bzw. Rennen unabhängiger Untersuchungszeitpunkt aber praktikabler. Hierfür eignet sich ein in der Humanmedizin etablierter Score, mit dessen Hilfe der Hämosideringehalt in den equinen Alveolarmakrophagen semiquantitativ bestimmt werden kann. Damit wird der Grad der Lungenblutung, von dem die Relevanz des EIPH für eine Leistungseinschränkung abhängt, besser einschätzbar (Doucet et Viel 2002). Der ganz überwiegende Teil der in Rennen eingesetzten Pferde weist einen Übertritt von Erythrozyten in die luftführenden Strukturen der Lunge auf, ohne dass dadurch ein Leistungsmangel entstehen muss (McKane et al. 1993) – allerdings lösen die Erythrozyten selbst eine gewisse entzündliche Reaktion in den Atemwegen aus (McKane et Slocombe 1999; Art et al. 2002). Als Ursache des EIPH kann aber der bei Hochleistung speziesspezifisch hohe intravaskuläre Druck im pulmonalen Kapillargebiet als akzeptiert gelten (O'Callaghan et al. 1987; Manohar et al. 1993). Diskutiert wird noch, in welchem Ausmaß primär entzündliche Veränderungen in den Atemwegen der Rennpferde zum Lungenbluten beitragen (MacNamara et al. 1990).

Bei den eigenen Patienten und Kontrollpferden handelte es sich nicht um Hochleistungspferde. Mittels der Spezialfärbung konnten gleichwohl bei allen 6 derartig untersuchten Kontrolltieren und in 94% der Proben von CB Patienten Hämosiderophagen nachgewiesen werden. Bei gesunden menschlichen Probanden gelten 0,1 bis 3,0% Hämosiderophagen in der BALF als physiologisch. Da Makrophagen den ganz überwiegenden Anteil der BALF Zellen bei gesunden Menschen ausmachen, dürften folglich bis zu etwa 2,7% der Alveolarmakrophagen des Menschen Hämosiderin enthalten. Die Spannweite in den Hämosiderophagen-positiven BALF Präparaten der eigenen Untersuchungen variierte von 0,25% bis 53,1% der MK, wobei auch hier die kleineren Werte gehäuft vorkamen. Der Median bzw. (1./3. Quartil) betrugen 7,1% bzw. (2,8/17,8)% der Makrophagen. Erwähnenswerte Korrelationen zwischen Hämosiderophagengehalt der BALF von CB Patienten und ihren sonstigen Untersuchungsbefunden ergaben sich nicht. Wurden allerdings lediglich jene Hämosiderophagen betrachtet, die sich sehr intensiv anfärbten, so ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r_s=0,34$  ( $p=0,001$ ) zwischen ihrem Gehalt und der Erkrankungsdauer der Patienten. Das Auftreten der Hämosiderophagen in der BALF der equinen CB Patienten wurde als Übertritt von Erythrozyten in die Atemwege als Folge der sich dort abspielenden entzündlichen Veränderungen interpretiert – zumal Rechtsherzinsuffi-

zienen als Folge eines pulmonalen Hochdrucks beim Pferd mit chronischen Atemwegserkrankungen als Ausnahmeerscheinungen anzusehen sind (Dixon et al. 1982) und aufgrund der Voruntersuchungen bei den eigenen Patienten als ausgeschlossen gelten können.

#### 4.2.3.2.7 Lymphozyten

Die Lymphozyten stellen mit  $55,4 \pm 12,7\%$  (MW  $\pm$  SD) bei den meisten der 132 CB Patienten den Hauptteil der differenzierten Zellen in den BALF Proben. Die Werte der Kontrollpferde lagen mit  $62,1 \pm 12,3\%$  noch etwas höher, unterschieden sich aber nicht signifikant von jenen der CB Patienten, die mindestens 20,6% und höchstens 86,7% Lymphozyten aufwiesen. In der Literatur werden je nach Autoren für die BALF gesunder Pferde recht unterschiedliche Lymphozytengehalte angegeben und oft mit sehr weiten Referenzbereichen gearbeitet (Winder et al. 1991; Naylor et al. 1992; Lapointe et al. 1994; McGorum et Dixon 1994; Clark et al. 1995). Zwischen Lymphozytenwerten einerseits und den klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungsbefunden andererseits ließen sich im eigenen Untersuchungsgut keine erwähnenswerten Korrelationen berechnen (s. Tab. 34, S. 127). Erst nachdem die Patienten anhand ihres prozentualen Lymphozytengehaltes in 3 Gruppen aufgeteilt wurden, zeigte sich bei den Tieren mit weniger als 45% Lymphozyten in der BALF ein höherer Husten- und Dyspnoescore als bei den CB Patienten mit höheren Lymphozytenwerten. Diese Unterschiede dürften aber darauf beruhen, dass bei den Pferden mit den niedrigsten Lymphozytenprozenten die neutrophilen Granulozyten hohe Werte zeigten und sich diese Zellgruppe als deutlich korreliert mit den erwähnten Parametern erwies.

Generell finden sich beim Pferd überwiegend T-Lymphozyten sowohl intraepithelial als auch in der BALF (Banks et al. 1999). Bei einer RAO Exazerbation konnten steigende B-Zell-Gehalte nachgewiesen werden (McGorum et al. 1993a). Auch erhöhte Konzentrationen von Antikörpern gegen Schimmelpilz-Antigene ließen sich sowohl bei klinisch unauffälligen als auch symptomatischen RAO Pferden im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren feststellen (Halliwell et al. 1993; Schmallenbach et al. 1998).

In der Humanmedizin gelten Anstiege der Lymphozyten über 20% der BALF Zellen als Zeichen granulomatöser interstitieller oder allergischer Lungenerkrankungen (Mikuz et Gschwendtner 2000). Für die weitere Differenzierung solcher Erkrankungen hat sich die immunzytologische Differenzierung der Lymphozyten als hilfreich erwiesen (Costabel 1997).



Solche Phänotypisierungen sind bei einigen Kontrollpferden und RAO Tieren ohne und mit Exazerbation durchgeführt worden. Dabei fanden McGorum et al. (1993a) insbesondere erhöhte Werte der CD4<sup>+</sup> Zellen nach Provokation entsprechend empfindlicher Pferde mit schimmelpilzhaltigem Heustaub. Später konnten auch bei RAO Pferden in klinischer Remission vermehrt CD4<sup>+</sup> Zellen nachgewiesen werden – dabei blieb aber das Verhältnis von CD4<sup>+</sup> zu CD8<sup>+</sup> Zellen unverändert. Allerdings zeigten die staubbelasteten Kontrollpferde einen erniedrigten Quotienten, so dass bei diesen Pferden Regulationsmechanismen zu greifen scheinen, die den RAO Pferden nicht zur Verfügung stehen (Watson et al. 1997; Kleiber et al. 1999). Phänotypisierungen equiner Lymphozyten werden auf absehbare Zeit allerdings nicht zur Routinediagnostik gehören und – ebenso wie die heute möglichen Zytokinbestimmungen (s. auch Diskussion der PMN Werte, S. 268 f.) – speziell ausgestatteten Labors vorbehalten bleiben.

#### 4.2.3.2.8 Epithelzellen und nicht differenzierbare zelluläre Bestandteile der BALF

Epithelzellen der Alveolen und Atemwege gelten zwar nicht als Entzündungszellen, sie sind aber sehr wohl in der Lage, eine Reihe pro-inflammatorischer Mediatoren (u.a. TNF- $\alpha$  und IL-8) zu synthetisieren (GOLD 2003). Humane Bronchialepithelzellen von COPD Patienten exprimieren vermehrt das Adhäsionsmolekül E-Selektin, das insbesondere die Rekrutierung und Adhäsion neutrophiler Granulozyten bewirkt (Di Stefano et al. 1994). Andererseits wird den Epithelzellen aber auch eine immunmodulierende Rolle zugeschrieben, so beim Asthma insbesondere durch Phagozytose apoptotischer eosinophiler Granulozyten (Walsh et al. 2003).

Epithelzellveränderungen im Rahmen chronischer Atemwegserkrankungen des Pferdes sind histologisch in Form von Flimmerepithelverlust, Epithelzellmeta- und -hyperplasien sowie vermehrter Becherzellbildung und Verlust von Clarazellen im bronchiolären Bereich beschrieben (van den Ingh 1985; Geisel et von Sandersleben 1987; Drommer et al. 1987; Politz 1989; Kaup et al. 1990b). Im tracheobronchialen Sekret von Pferden mit chronischen Atemwegserkrankungen sind isolierte Zilienbüschel dokumentiert, die sich von Epithelzellen abgelöst haben (sog. Ciliocytophtoria). Auch Creola-Körperchen wurden beobachtet (Deconto 1985; Dieckmann et Deegen 1990). Hierunter werden desquamierte Epithelzellverbände verstanden, die sich zu kugeligen Gebilden abrunden und auch beim Menschen mit Asthma typischerweise in Sputum und BALF zu finden sind (Gleich 1986; Najafi et al. 2003).

In der BALF gesunder Pferde lassen sich Epithelzellen in niedrigen Prozentsätzen (meist unter 2%) regelmäßig nachweisen (Viel 1985; McGorum et Dixon 1993). Hochprismatische Zellen stammen aus weitlumigeren Atemwegen, während mehr kubische Epithelien kleinere Atemwege auskleiden (Viel 1985). In den BALF Differenzialzellbildern der eigenen Kontrolltiere traten Epithelzellen mit einer Spannweite von 0,0% bis 5,5% (Median 0,61%) auf – Basis für den Prozentsatz bilden für die Epithelzellen alle auf dem Präparat ausgezählten Gebilde, damit ein eventuell erhöhter Prozentsatz dieser Zellen nicht die Werte der differenzierten Entzündungszellen beeinflusst. Bei den 132 CB Patienten kamen Epithelien in geringen Anteilen (Median 1,1%, Spannweite 0,0 bis 18,1%) vor. Fast ausnahmslos handelte es sich dabei um einzeln liegende, hochprismatische oder kubische Flimmerepithelzellen, nur ausnahmsweise wurden Epithelzellen mit Sekretgranula beobachtet. Vereinzelt lagen auch 2 bis etwa 6 hochprismatische Flimmerepithelzellen im Verband vor. Diese wurden als Folge einer traumatischen Probenahme, insbesondere bei stärkerem Husten, durch den es zur mechanischen Ablösung der Epithelzellen kommen kann, interpretiert. Lediglich in 11 der 132 Differenzialzellbilder von den CB Patienten wurden über 5,0% Epithelzellen gefunden. Deutlich höhere Anzahlen abgelöster und meist hochprismatischer Flimmerpithelzellen, z.T. in Verbänden, sind nach experimenteller Infektion sowohl mit Herpes- als auch Influenzaviren in der BALF von Pferden gefunden worden. Besonders auffällig waren dabei auch abgelöste Ziliarplatten und einzelne Zilien im Ausstrichhintergrund (Viel et Hewson 2003).

Im eigenen Material zeigten sich signifikante Korrelationen der Epithelzellen mit den sogenannten nicht differenzierbaren Zellen in der BALF. Diese zeigten ganz überwiegend einen großen, aufgequollen wirkenden, rundlichen Zellkern und wiesen kein gut abgrenzbares Zytoplasma auf. Es bestand der Verdacht, dass es sich auch dabei meist um in Lyse befindliche Epithelzellen handelte, die sich aber nicht sicher von zerfallenden Makrophagen differenzieren ließen. Ebenso wie seltener auftretende, sonstige nicht differenzierbare Zellen wurden sie daher in einer gesonderten Kategorie zusammengefasst. Sie kamen mit einer Spannweite von 0,0 bis 5,4% (Median 0,62%) in den Proben der CB Patienten vor und sollten aufgrund ihres seltenen Auftretens keinen wesentlichen Einfluss auf die Differenzierungsergebnisse besitzen.

#### **4.2.4 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf die diagnostische Differenzierung chronischer Bronchitiden des Pferdes**

Die mittels bronchoalveolärer Lavage zu beurteilende entzündliche Reaktion der Atemwege wurde bislang bei klinischen Pferdepatienten hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens im Einzelfall nicht evaluiert. Die Forschung hat sich auf Unterschiede zwischen RAO Exazerbation und Remission konzentriert, wobei sowohl RAO- als auch Kontrolltiere über den Gehalt an neutrophilen Granulozyten in ihrer BALF und ihre maximale Interpleuraldruckdifferenz definiert wurden (Robinson 2001). Weitere Untersucher zeigten nach Einteilung ihrer Patienten je nach Schweregrad anhand klinischer und/oder endoskopischer Kriterien, dass sich insbesondere der Prozentsatz der neutrophilen Granulozyten bei den höchstgradig erkrankten Patienten signifikant erhöht zeigt (Winder et al. 1990; Vrins et al. 1991). Zum anderen erfolgten Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen und den weniger invasiven Probenahmemöglichkeiten von Tracheobronchialsekret und BALF (Winder et al. 1989; Derksen et al. 1989; Freeman et al. 1993).

Im Folgenden wird den 132 eigenen Patienten, die zunächst unter dem Verdacht der chronischen Bronchitis zusammengefasst wurden, eine endgültige Diagnose zugeordnet. Dabei wurde zunächst geprüft, inwiefern die eigenen Patienten den von international zusammengesetzten Arbeitsgruppen geschaffenen Kriterien für die Diagnose der Recurrent Airway Obstruction (RAO) oder Inflammatory Airway Disease (IAD) genügen (Robinson 2001; Anonymus 2003). Die Untersuchungsergebnisse je nach Diagnosegruppe sind in den Tab. 76 und 77 auf den Seiten 299 und 300 zusammengefasst.

##### **4.2.4.1 RAO (Exazerbation)**

Aufgrund der anamnestischen Angabe von anfallsartiger, höchstgradiger Atemnot konnte bei 7 der eigenen 132 Patienten eine der klinischen Symptomatik der Recurrent Airway Obstruction (RAO) entsprechende Erkrankung angenommen werden. Die definitive Diagnose der RAO erfordert nach Beschluss eines international besetzten Arbeitskreises allerdings (Robinson 2001):

- 1.) Den Nachweis der Exazerbation der Atemwegsobstruktion, die durch Gabe von staubigem (möglichst verschimmeltem) Heu und Aufstallung auf Stroh auszulösen ist. Dabei müssen die Patienten eine maximale Interpleuraldruckdifferenz von mindestens

15 cmH<sub>2</sub>O (oder einen entsprechenden klinischen Scorepunktwert) und in ihrer BALF mindestens 25% neutrophile Granulozyten aufweisen.

- 2.) Den Nachweis einer klinischen Remission bei ausschließlicher Koppelhaltung bzw. bei einer sorgfältig jede Staubbelastung vermeidenden Stallhaltung.

Damit wird die Diagnose RAO aus ethischen, praktischen und technischen Gründen nur in seltenen Ausnahmefällen zu stellen sein. Der Nachweis, ob sich das Pferd im Stadium einer Exazerbation befindet (ohne dass tierärztlicherseits eine zusätzliche Staubprovokation vorgenommen wird) ist dagegen eher möglich, da hierfür lediglich die Kriterien unter 1.) erfüllt sein müssen.

Unter einer RAO Exazerbation wird demnach die Verschlechterung der Lungenfunktion mit gleichzeitig vermehrter Bildung eines bronchiolären Sekretes verstanden, das durch eine hochgradige Neutrophilie geprägt ist - ähnlich wie eine Exazerbation der humanen COPD (GOLD 2003; Wedzicha et Donaldson 2003). Die Asthma-Exazerbation beim Menschen ist demgegenüber durch sich verstärkende Kurzatmigkeit, pfeifende Atemgeräusche des Patienten und dem Gefühl der Brustenge, bzw. einer Kombination dieser Symptome, charakterisiert.

In der Pferdemedizin stellt allerdings vom praktisch-diagnostischen Standpunkt aus die spezielle Geräte erfordernde und nicht von allen Patienten bzw. Besitzern tolerierte Messung der maximalen Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ) eine Schwierigkeit dar. Hierin dürfte auch der Grund liegen, dass die Definition der RAO Exazerbation als Alternative zur Bestimmung der  $\Delta p_{Plmax}$  einen klinischen Score erwähnt, wobei dieser nicht näher charakterisiert ist. Parameter, die die Lungenfunktion bzw. ihre Verschlechterung ebenfalls anzeigen könnten, wurden für die eigenen Patienten in vermehrtem Husten, stärkerer Dyspnoe und höhergradig pathologischen Auskultationsbefunden vermutet – stellen diese doch Symptome und Befunde dar, die bei RAO Pferden nach Staubprovokation in signifikantem Ausmaß zunehmen (Robinson et al. 2003). Auch kann vermehrt gebildetes Sekret und eine Schleimhautschwellung im Bereich der Atemwege zur Obstruktion beitragen. Schließlich wird eine erhöhte Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz den verschlechterten Gasaustausch anzeigen. Da in den eigenen Ergebnissen keine signifikanten Korrelationen zwischen der  $\Delta p_{Plmax}$  und Hustenscore sowie den Unterparametern des Endoskopiescores (im Gegensatz zum Endoskopiescore insgesamt) nachgewiesen wurden, beschränken sich die

Überlegungen zur Erstellung eines der  $\Delta p_{Plmax}$  äquivalenten Scores auf die in Tab. 72 angegebenen Parameter.

Anhand des in der Definition der RAO Exazerbation vorgegebenen Grenzwertes von  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O wurden nun die 87 Patienten, bei denen die  $\Delta p_{Plmax}$  unsediert gemessen werden konnte, in 2 Gruppen aufgeteilt. Für die in Frage kommenden Behelfsparameter erfolgte die Berechnung von Median sowie (1./3.Quartil) mit den in Tab. 72 aufgeführten Ergebnissen.

Tab. 72: Dyspnoe- und Auskultationsscores sowie  $p_{(A-a)O_2}$  Werte in Abhängigkeit einer  $\Delta p_{Plmax}$  von 15 cmH<sub>2</sub>O (Grenzwert zur RAO Exazerbation)

|                             | <b><math>\Delta p_{Plmax} &lt; 15</math> cmH<sub>2</sub>O<br/>n=58</b> | <b><math>\Delta p_{Plmax} \geq 15</math> cmH<sub>2</sub>O<br/>n=29</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------|
| Dyspnoescore [Punkte]       | 1,0 (0,75/2,0)                                                         | 2,0 (1,5/3,0)                                                          | 0,002    |
| Auskultationsscore [Punkte] | 2,0 (1,0/2,0)                                                          | 3,0 (2,0/3,5)                                                          | 0,0002   |
| Endoskopiescore [Punkte]    | 7,0 (5,0/8,0)                                                          | 9,0 (8,0/10,0)                                                         | 0,00008  |
| $p_{(A-a)O_2}$ [mmHg]       | 12,4 (5,09/18,1)                                                       | 19,7 (12,5/28,9)                                                       | 0,003    |

Aufgrund der signifikanten Unterschiede zwischen den so eingeteilten Patientengruppen erschien es in einem nächsten Schritt sinnvoll zu testen, inwieweit die Medianwerte in den aufgeführten Parametern ebenfalls als Grenzwerte geeignet sind, um damit CB Patienten, die eine  $\Delta p_{Plmax} \geq 15$  cmH<sub>2</sub>O aufweisen, zu identifizieren. Daher wurden anhand der Werte der 89 unsediert auf ihre  $\Delta p_{Plmax}$  geprüften CB Patienten Sensitivität und Spezifität der jeweiligen als Grenzwert festgelegten Mediane, sowie die jeweiligen positiven und negativen Vorhersagewerte für die Patienten berechnet (s. Tab. 73 auf der folgenden Seite). Beim Dyspnoescore fiel allerdings auf, dass das 3. Quartil der Gruppe mit  $\Delta p_{Plmax}$  Werten  $< 15$  cmH<sub>2</sub>O mit dem Median der Gruppe mit den höheren maximalen Interpleuraldruckdifferenzen identisch war. Dies bedeutet, dass auch 25% der CB Patienten, die eine maximale Interpleuraldruckdifferenz  $< 15$  cmH<sub>2</sub>O zeigten, einen Dyspnoescore von über 2 Punkten erhielten. Um die Überschneidung zu verringern, wurde der zu testende Grenzwert hier mit 3 Punkten angesetzt. Inhaltlich entsprechen 2 Punkte im Dyspnoescore einer expiratorisch offensichtlich abdominal betonten Atmung, während mit 3 Punkten eine in- und expiratorisch auffällig angestrengte Atmung bewertet wurde (s. Tab. 1 und 66, S. 30 und 237), letzteres dürfte einer  $\Delta p_{Plmax}$  von  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O auch eher entsprechen.

Bei der Lungenauskultation wurden 3 Punkte rauhen in- und expiratorischen Atemgeräuschen und/oder trachealen Rasselgeräuschen zugeordnet (s. Tab. 1, S. 30). Zur Bewertung der endoskopischen Befunde mit Scorepunkten s. Tab. 2, S. 33.

Tab. 73: Scoreparameter sowie  $p_{(A-a)O_2}$  hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und ihrer Vorhersagewerte für eine  $\Delta p_{Plmax} \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$

| <b>Parameter [%]</b>     | <b>Dyspnoe-score<br/><math>\geq 3</math> Punkte</b> | <b>Auskultations-score<br/><math>\geq 3</math> Punkte</b> | <b>Endoskopie-score<br/><math>\geq 9</math> Punkte</b> | <b><math>p_{(A-a)O_2}</math><br/><math>\geq 20 \text{ mm Hg}</math></b> |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Sensitivität             | 37,9                                                | 68,9                                                      | 55,2                                                   | 55,5                                                                    |
| Spezifität               | 84,5                                                | 81,0                                                      | 81,0                                                   | 82,8                                                                    |
| Positiver Vorhersagewert | 55,0                                                | 64,3                                                      | 59,3                                                   | 60,0                                                                    |
| Negativer Vorhersagewert | 73,1                                                | 81,4                                                      | 78,3                                                   | 80,0                                                                    |

Wie aus der Tabelle zu ersehen, ist mit 37,9% die Sensitivität des Grenzwertes von  $\geq 3$  Punkten im Dyspnoescore für die Entdeckung von Patienten mit einer  $\Delta p_{Plmax} \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  gleichwohl nur gering: es muss damit gerechnet werden, dass von 100 Patienten mit einer derartig erhöhten maximalen Interpleuraldifferenz lediglich 38 entdeckt werden, wenn das alleinige Kriterium  $\geq 3$  Punkte im Dyspnoescore hieße. Die niedrige Sensitivität zeigt demnach auf, dass mit vielen falsch negativen Testergebnissen zu rechnen ist. Im Gegensatz dazu erweist sich gerade der Dyspnoescore als recht spezifisch. So würden von 100 Patienten mit einem Dyspnoescore von  $\geq 3$  Punkten tatsächlich 84,5 Pferde eine  $\Delta p_{Plmax} \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  aufweisen. Die hohe Spezifität gibt an, dass nur mit wenigen falsch positiven Ergebnissen zu rechnen ist.

Dagegen sagen die Vorhersagewerte nichts über die Testqualität an sich aus, sondern über den Wert des Tests in einer Population. Ein niedriger positiver Vorhersagewert - wie jener des Dyspnoescores mit 55% - bedeutet, dass von 100 Patienten, deren  $\Delta p_{Plmax}$  unter 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  liegt, 45 gleichwohl 3 oder 4 Punkte im Dyspnoescore erreichen würden. Der negative Vorhersagewert von 73% sagt dagegen aus, dass 27 von 100 Pferden mit einer  $\Delta p_{Plmax} \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  mit weniger als 3 Punkten im Dyspnoescore bewertet würden.

Zusammenfassend lässt sich über die in der Tab. 73 aufgeführten Parameter sagen, dass bei ihrer alleinigen Anwendung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Patienten übersehen würden,

die eine maximale Interpleuraldruckdifferenz  $\geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  aufweisen (geringe Sensitivität und kleine positive Vorhersagewerte der Parameter). Andererseits kann davon ausgegangen werden, dass jene Patienten, die die jeweiligen Grenzwerte im Dyspnoe-, Auskultations- oder Endoskopiescore bzw. der Alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz überschreiten, tatsächlich mit einer hohen (meist  $>80\%$ ) Wahrscheinlichkeit auch  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  Werte  $\geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  aufweisen (Spezifität und negative Vorhersagewerte). Eine hochgradige Atemwegsobstruktion, wie sie durch eine solche maximale Interpleuraldruckdifferenz repräsentiert wird (Robinson et al. 1999; Robinson et al. 2000), wird folglich durch entsprechend erhöhte Werte in Dyspnoe-, Auskultations- oder Endoskopiescore sowie Alveolo-arterieller Sauerstoffpartialdruckdifferenz ebenfalls belegt. Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die Ersatzparameter ausreichen, um eine  $\Delta p_{\text{Plmax}} \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  bei Pferden anzuzeigen, wurde für die eigenen Auswertungen gefordert, dass die Patienten in mindestens einem dieser Parameter die maximale Punktzahl (bzw.  $\geq 25 \text{ mmHg}$  bei der  $p_{(\text{A-a})\text{O}_2}$ ) aufweisen und in mindestens einem weiteren Parameter den Grenzwert erreichen.

Nun wurden nochmals die Daten der 12 eigenen CB Patienten betrachtet, deren PMN Gehalt in der BALF 25% überschritt. Bei 3 Tieren (Nr. 1 bis 3 der Tab. 74 auf der folgenden Seite) konnte durch die Messung einer  $\Delta p_{\text{Plmax}} \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  die Diagnose der Exazerbation gestellt werden. Bei 3 weiteren Pferden (Nr. 10 bis 12 in Tab. 73) ist es nach den oben genannten Überlegungen gerechtfertigt, trotz fehlender Messung der maximalen Interpleuraldruckdifferenz auf eine Exazerbation der Erkrankung zu schließen. Ein weiterer CB Patient (Nr. 7) zeigte trotz eines  $\Delta p_{\text{Plmax}}$  Wertes von  $12,3 \text{ cmH}_2\text{O}$  klinisch, endoskopisch und blutgasanalytisch so stark pathologische Befunde, dass auch hier eine höchstgradige Atemwegsobstruktion als nachgewiesen galt und ein Stadium der Exazerbation angenommen wurde. Insgesamt konnte aber auch nach der Erweiterung der Kriterien für die Feststellung einer Exazerbation lediglich bei insgesamt 7 der 132 eigenen CB Patienten (5,3%) diese Diagnose gestellt werden. Definitionsgemäß wiesen diese 7 Patienten mindestens 25% neutrophile Granulozyten in ihrer BALF Zytologie auf. Bei 3 der 7 Pferde mit Exazerbation waren die erhöhten PMN-Anteile der einzig pathologische BAL-Befund. Bei 3 anderen Tieren fanden sich daneben zudem  $\geq 0,1\%$  an eosinophilen Granulozyten und ein weiterer Patient wies  $\geq 2,0\%$  an Mastzellen in seiner BALF auf.

Tab. 74: Daten der 12 eigenen CB Patienten mit BALF Neutrophilie  $\geq 25\%$ .  
 Grau unterlegt: Grenzwerte erreicht bzw. überschritten ( $\Delta p_{Plmax} \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ;  
 Dyspnoe-/Auskultationsscore  $\geq 3$ , Endoskopiescore  $\geq 9$  Punkte,  
 $p_{(A-a)}O_2 \geq 20 \text{ mmHg}$ )

| Nr.            | $\Delta p_{Plmax}$ | Dyspnoe-score | Auskultationsscore | Endoskopie-score | $p_{(A-a)}O_2$ |
|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------------|----------------|
| 1              | 28,4               | 2             | 3                  | 10               | 15,3           |
| 2              | 16,6               | 3             | 4                  | 10               | 24,6           |
| 3              | 15,6               | 2             | 4                  | 8                | 31,0           |
| 4              | 14,9               | 1             | 1                  | 6                | 20,2           |
| 5              | 14,7               | 3             | 4                  | 4                | 18,0           |
| 6 <sup>A</sup> | 13,7               | 1             | 3                  | 9                | 12,9           |
| 7 <sup>A</sup> | 12,3               | 3             | 4                  | 10               | 34,9           |
| 8              | 8,0                | 3             | 2                  | 7                | 13,2           |
| 9              | 5,1*               | 2             | 4                  | 6                | 28,0           |
| 10             | n.d.               | 2             | 4                  | 10               | 52,9           |
| 11             | n.d.               | 4             | 4                  | 8                | 24,0           |
| 12             | n.d.               | 0             | 3                  | 10               | 10,8           |

<sup>A</sup>: vorberichtlich anfallsartige Atemnotzustände

\* sediert gemessen

Der für die Diagnose RAO namensgebende Krankheitsverlauf, dass die Tiere wiederholt unter hochgradiger Dyspnoe leiden (die z.T. bereits von den Besitzern mit dem Aufschütteln von Heu in Zusammenhang gebracht worden war), sich diese Atemnot aber spontan oder unter Arzneimittelgabe deutlich bessert, wurde bei insgesamt 7 Pferden vorberichtlich angegeben. Eines dieser Pferde zeigte die einer Exazerbation entsprechenden Befunde (Nr. 7 in der Tab. 74). Bei den anderen 6 Patienten waren zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung in der Klinik die obstruktiven Veränderungen nicht so stark ausgeprägt und nur eines zeigte knapp mehr als 25% (25,5%: Pferd Nr. 6 in der Tab. 74) neutrophile Granulozyten in seinem BALF Differenzialzellbild – alle diese Tiere wiesen aber PMN Prozentsätze von  $\geq 10\%$  auf. Die 6 restlichen Tiere mit anfallsartiger Atemnot erhielten aufgrund ihres Anamnese die Verdachtsdiagnose RAO. Es wurde nicht versucht, die Diagnose durch einen entsprechenden Provokationstest zu sichern. Auch der Nachweis einer vollständigen klinischen Remission durch konsequent staubarme Haltung und Fütterung ließ sich nicht führen.



#### 4.2.4.2 Inflammatorische Atemwegserkrankung (IAD)

Pferde mit einer entzündlichen Atemwegserkrankung (Inflammatory Airway Disease: IAD) zeigen (eventuell) gelegentlichen Husten und erbringen – sofern sie dort eingesetzt werden – im Rennsport nicht die von ihnen erwarteten Leistungen. Sie können auch durch eine verlängerte Zeit, die sie nach Belastung zur Beruhigung benötigen, auffallen. In der klinischen Untersuchung in Ruhe lassen sich bis auf möglicherweise vorhandenen Nasenausfluss keine vom Physiologischen abweichenden Befunde erheben, insbesondere fällt keine angestrenzte Atmung auf. Sekretansammlungen in der Trachea können vorkommen. Die Diagnose wird – nach Ausschluss anderer Ursachen für den Leistungsmangel – durch den Nachweis entzündlicher Veränderungen in den tiefen Atemwegen mittels BALF Differenzialzellbild erstellt. Allerdings wurden bislang lediglich die BALF Werte für klinisch gesunde Pferde – in einer vorsichtigen Formulierung – festgehalten (zur Diskussion von Referenzbereichen für BALF Zellpopulationen s. S. 255 ff.):

„In clinically healthy horses, current information suggests that there are on average 60% macrophages, 35% lymphocytes, <5% neutrophils, <2% mast cells, <0.1% eosinophils and occasional or no epithelial cells in BALF“ (Anonymus 2003).

*„Der aktuelle Kenntnisstand legt nahe, dass klinisch gesunde Pferde im Mittel 60% Makrophagen, 35% Lymphozyten, <5% neutrophile Granulozyten, <2% Mastzellen, <0,1% und vereinzelte oder keine Epithelzellen in ihrer BALF aufweisen“ (Übersetzung der Autorin).*

An einer anderen Stelle des Berichtes der Arbeitsgruppe heisst es dann, dass Pferde mit IAD erhöhte Anteile an Entzündungszellen, insbesondere der neutrophilen Granulozyten, Mastzellen und/oder eosinophilen Granulozyten in Sekreten der Atemwege aufweisen (Anonymus 2003).

Um die Definition der IAD auf die eigenen CB Patienten anzuwenden, wurden in einem ersten Schritt jene Tiere ausgewählt, die in Ruhe keine Anzeichen einer angestregten Atmung aufwiesen; dieses wurde dann angenommen, wenn im Dyspnoe- und Auskultationsscore maximal 1 Punkt vergeben wurde. Zudem wurden Tiere ausgeschlossen, die anamnestisch anfallsweise oder spontan während der Untersuchung husteten, also im Hustenscore 3 Punkte erhielten. Von den 132 CB Patienten erwiesen sich nach diesen Ausschlusskriterien 36 Pferde als klinisch unauffällig.

Weiterhin sollten bei IAD Patienten in der Ruhe definitionsgemäß keine erhöhten maximalen Interpleuraldruckdifferenzen messbar sein (Anonymus 2003). Da die eigenen Kontrollpferde maximal 11,3 cmH<sub>2</sub>O in diesem Parameter aufwiesen wurde angenommen, dass unter den eigenen Messbedingungen erst  $\Delta p_{Plmax}$  Werte von  $\geq 12$  cmH<sub>2</sub>O eindeutig eine Atembeschwerde anzeigen. Kontrolltiere anderer Untersucher wiesen zu 95% Werte zwischen 2,9 und 11,0 cmH<sub>2</sub>O auf (Robinson et al. 2003). Von den 36 klinisch unauffälligen, eigenen CB Patienten zeigten 28 eine  $\Delta p_{Plmax} < 12$  cmH<sub>2</sub>O. Allerdings wiesen 3 dieser Pferde einen Endoskopie-score von  $\geq 9$  Punkten und weitere 2 Tiere eine  $p_{(A-a)O_2} \geq 20$  mmHg auf. Hierbei handelt es sich um die im vorigen Kapitel als Indikatoren der hochgradigen Atemwegsobstruktion definierten Grenzwerte, so dass die betroffenen Pferde ebenfalls von der Verdachtsdiagnose IAD ausgeschlossen wurden. Danach erfolgte bei insgesamt 23 CB Patienten die Überprüfung ihrer BALF Zytologie zur Sicherung der Diagnose einer entzündlichen Atemwegserkrankung (IAD). Die Häufigkeit, mit der diese Patienten bestimmte Gehalte an Entzündungszellen in ihrer BALF aufweisen, soll Abb. 40 wiedergeben.

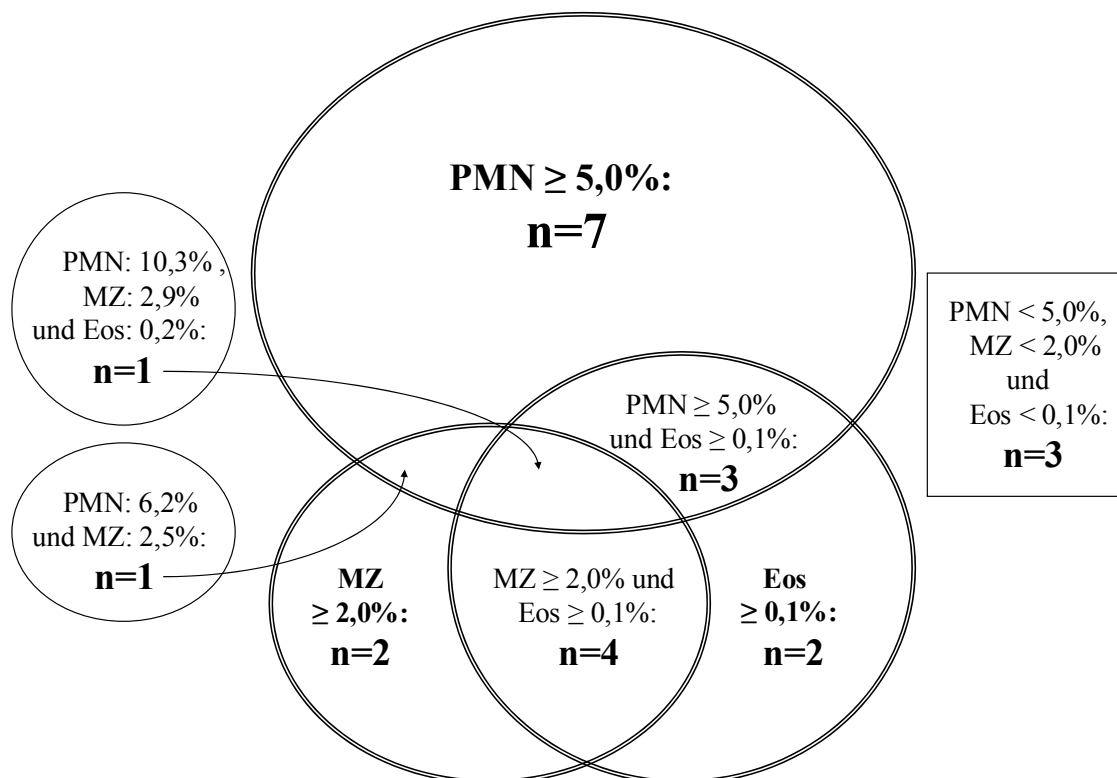


Abb. 40: Verteilung der CB Patienten ohne Hinweis auf Atemwegsobstruktion je nach Gehalt ihrer BALF Differenzialzellbilder an neutrophilen Granulozyten (PMN), Mastzellen (MZ) und eosinophilen Granulozyten (Eos). Die Kreisflächen repräsentieren nur näherungsweise die Patientenanzahl.

Insgesamt zeigten 20 der 132 eigenen CB Patienten (15,15%) ohne Hinweis auf eine obstruktive Atemwegserkrankung Gehalte an Entzündungszellen in ihrer BALF, die über die für gesunde Pferde definierten Prozentsätze hinausgingen (s.o.), so dass bei ihnen die Diagnose der IAD gestellt wurde. Wie in Abb. 40 auf der vorigen Seite dargestellt, wiesen dabei 12 der 20 Pferde über 5% an neutrophilen Granulozyten, 10 über 0,1% an eosinophilen Granulozyten und 8 Patienten über 2,0% an Mastzellen in ihren BALF Differenzialzelbildern auf. 8 der IAD Patienten zeigten in 2 Zelltypen und ein Pferd in allen 3 Zelltypen solchermäßen erhöhte Werte auf.

Die BALF Ergebnisse sind folglich zum einen notwendig, um die Diagnose der IAD zu sichern, bzw. um eine entzündliche Erkrankung der tiefen Atemwege mit hoher Sicherheit ausschließen zu können. Desweiteren können sie auch therapeutisch hilfreich sein, da IAD Patienten mit ausschließlich erhöhten Werten der Mastzellen und/oder eosinophilen Granulozyten identifiziert werden können (n=7), bei denen der Einsatz von Cromoglycinsäure sinnvoll sein kann (Thomson et McPherson 1981; Hare et al. 1994; Larsson et al. 2001).

Bei 3 Pferden ließen sich weder Hinweise auf eine Atemwegsobstruktion noch auf entzündliche Veränderungen in den Atemwegen nachweisen, so dass sich die initiale Verdachtsdiagnose der chronischen Bronchitis nicht aufrecht erhalten ließ.

#### 4.2.4.3 Chronisch obstruktive Bronchitis/Bronchiolitis

Bei 96 der 132 eigenen CB Patienten (72,7%) konnten keine Befunde erhoben werden, die

- a.) die Diagnose einer Exazerbation rechtfertigen (n=7),
- b.) aufgrund des Vorberichtes die Diagnose der RAO nahelegen (n=6),
- c.) die Diagnose der IAD, also einer nicht-obstruktiven, ausschließlich entzündlichen Erkrankung der tiefen Atemwege begründen (n=20) noch
- d.) eine Erkrankung der tiefen Atemwege nachweisbar ist (n=3).

Bei diesen 96 Patienten kann folglich davon ausgegangen werden, dass sie einen gewissen Grad an Atemwegsobstruktion aufweisen, da sie sonst in die Diagnosegruppe der IAD gefallen wären. Da obstruktive Veränderungen in den kleinen Atemwegen bereits einen großen Teil der Bronchioli erfasst haben müssen, bevor sie zu detektieren sind und andererseits sonstige Erkrankungen im Vorfeld ausgeschlossen wurden, die zu erhöhtem

Dyspnoe- oder Auskultationsscore bzw. erhöhter  $p_{(A-a)}O_2$  führen könnten, scheint für diese Patienten folglich die Diagnose der chronisch obstruktiven Bronchitis/Bronchiolitis (COB) gerechtfertigt. Die Schwierigkeit, zwischen Bronchitis und Bronchiolitis am lebenden Patienten zu differenzieren, wurde bereits diskutiert (s. S. 203 ff.: Überlegungen zur Nomenklatur).

Allerdings fielen bei der Überprüfung, inwiefern diese 96 COB Patienten entzündliche Veränderungen in den tiefen Atemwegen aufweisen, bei 8 Patienten BALF Befunde auf, die jenen lungengesunder Pferde entsprechen (s. Kasten in unten stehender Abb. 41). Dabei zeigten die 8 Patienten z.T. erhebliche obstruktive Veränderungen in den Atemwegen und/oder hochgradige Sekretansammlung in der Trachea. Da hier aber kein definitiver Nachweis einer Entzündung erbracht werden konnte, wurden sie als Pferde mit der Diagnose „obstruktive Pneumopathie“ klassifiziert.

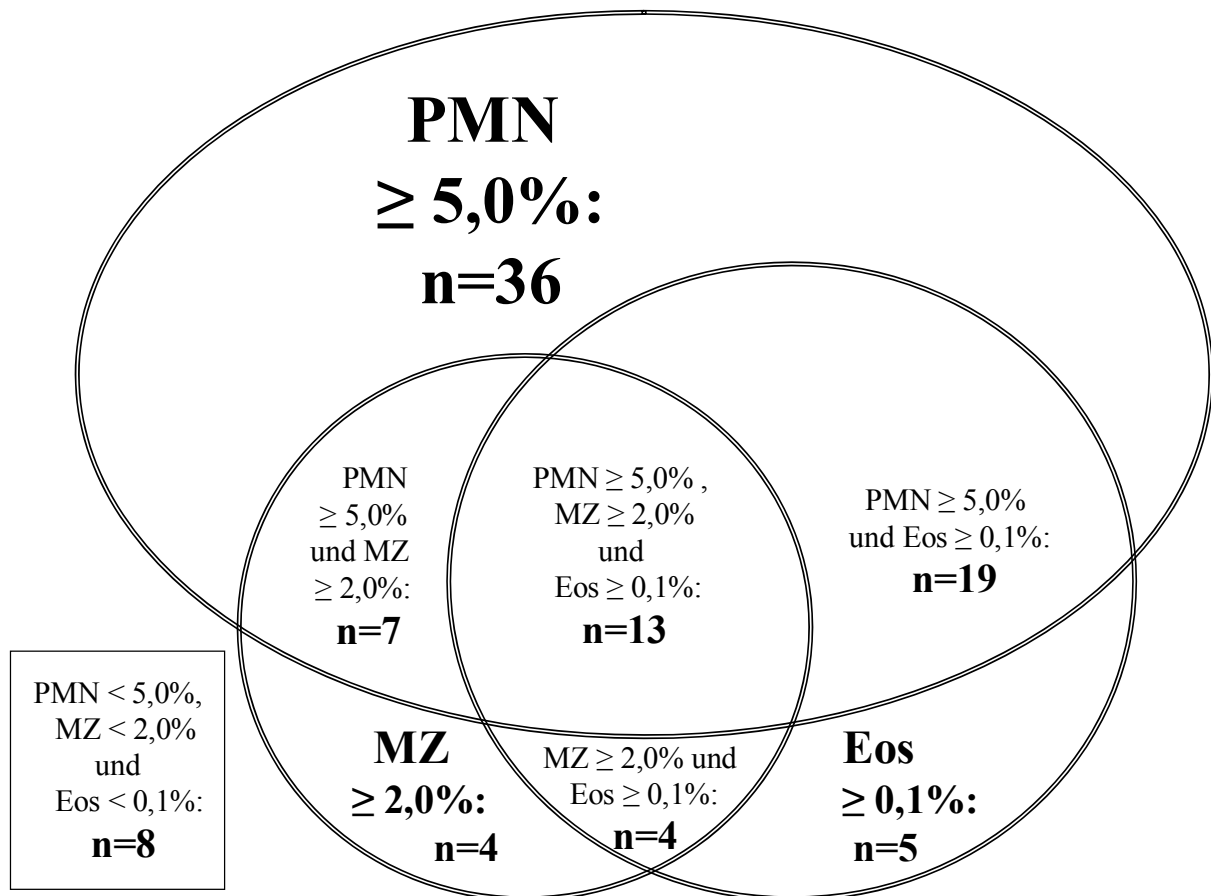


Abb. 41: Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung (n=94) je nach Gehalt ihrer BALF Differenzialzellbilder an neutrophilen Granulozyten (PMN), Mastzellen (MZ) und eosinophilen Granulozyten (Eos). Die Kreisflächen repräsentieren die Patientenzahlen nur näherungsweise.

Die restlichen 88 Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis/Bronchiolitis sind je nach Zellgruppe, in denen ihre BALF Zytologie über die Werte lungengesunder Pferde hinausgehen, in die Kreissegmente der Abb. 41 auf der vorigen Seite eingegangen. Statistisch fielen keine Unterschiede zwischen den ausschließlich durch erhöhte prozentuale Anteile der PMN charakterisierten Patienten und jenen auf, die zusätzlich erhöhte Mastzellanteile und/oder prozentuale Werte der eosinophilen Granulozyten aufwiesen. Daher wurden diese Patienten in der Gruppe COB (PMN) zusammengefasst. Ihr gegenübergestellt wurden die Patienten mit ausschließlich erhöhten MZ und/oder Eos in der Gruppe COB (MZ/Eos) und den Pferden mit chronisch obstruktiver Pneumopathie (COP). Die signifikant unterschiedlichen Untersuchungsbefunde zwischen diesen Gruppen sind in der Tab. 75 zusammengefasst.

Tab. 75: Signifikant unterschiedliche Untersuchungsbefunde bei Patienten mit obstruktiver Pneumopathie oder COB (ohne Exazerbation). Indices markieren Spalten mit signifikanten Unterschied.

| Parameter                                | Chronisch obstruktive Pneumopathie<br>n=8 (a) | COB (PMN)<br>n=75 (b)            | COB (MZ/Eos)<br>n=13 (c)         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Gesamtscore [Punkte]                     | 13,5<br>(10,5/14,3)                           | 14,0 <sup>c</sup><br>(12/16)     | 12 <sup>b</sup><br>(9/14)        |
| Hustenscore [Punkte]                     | 1,0 <sup>b</sup><br>(1,0/1,25)                | 2,0 <sup>a</sup><br>(1,0/3,0)    | 2,0<br>(1,0/3,0)                 |
| Leistungsmangel [%]                      | 100 <sup>b,c</sup> ± 0                        | 50 <sup>a</sup> ± 48             | 38 <sup>a</sup> ± 15             |
| Endoskopiescore [Punkte]                 | 8,5<br>(5,75/9,0)                             | 8,0 <sup>c</sup><br>(6,0/9,0)    | 6,0 <sup>b</sup><br>(4,5/7,0)    |
| Sekretmenge [Punkte]                     | 4,0 <sup>c</sup><br>(2,75/4,0)                | 3,0 <sup>c</sup><br>(3,0/4,0)    | 2,0 <sup>a,b</sup><br>(2,0/3,0)  |
| Erkrankungsdauer [Jahre]                 | 2,0 <sup>c</sup><br>(0,7/2,6)                 | 1,0<br>(0,5/3,0)                 | 0,67 <sup>a</sup><br>(0,25/1,0)  |
| Ruhe-Atemfrequenz [/min.]                | 26 <sup>b</sup><br>(21,5/33)                  | 20 <sup>a</sup><br>(16/24)       | 20<br>(18/27)                    |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> [mmHg] | 6,5 <sup>b</sup><br>(0,7/18,4)                | 17,1 <sup>a,c</sup><br>(10,4/25) | 8,6 <sup>b</sup><br>(0,4/12,1)   |
| Makrophagen [%]                          | 32,3 <sup>c</sup><br>(18,8/39,5)              | 25,1 <sup>c</sup><br>(17,6/34,8) | 42,9 <sup>a,b</sup><br>(37/51,6) |
| Lymphozyten [%]                          | 62,8 <sup>c</sup><br>(56,4/77,6)              | 58,8 <sup>c</sup><br>(48,2/67,4) | 53,8 <sup>a,b</sup><br>(42,6/57) |

Die Tabelle zeigt, dass die 13 Patienten der COB (MZ/Eos) Gruppe die niedrigsten Endoskopiescores (vor allem in der Sekretmenge) bekamen, erst seit kurzem erkrankt sind

und meist keine dramatisch veränderten Alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenzen aufweisen. Gleichwohl ergeben sich Überschneidungen mit den Werten der beiden anderen Gruppen, so dass anhand dieser Parameter nicht auf die Art der entzündlichen Veränderungen in der BALF des individuellen Patienten geschlossen werden kann. In der BALF Zytologie fiel (in den beiden nicht als Einteilungskriterien verwandten Zellgruppen) ein signifikant höherer Anteil an Alveolarmakrophagen zu Lasten der Lymphozyten in der COB (MZ/Eos) Gruppe auf. Während hier das mittlere Verhältnis von Lymphozyten : Makrophagen 1,25 betrug, wiesen die COB (PMN) Patienten ein Verhältnis von 2,3 und die Pferde mit allein obstruktiver Pneumopathie von 1,94 auf. Ob die Verschiebungen im Verhältnis der in den meisten BALF Differenzierungen beiden häufigsten Zellgruppen eine prognostische Bedeutung zukommt, müsste durch entsprechende Untersuchungen weiter geklärt werden.

Aus praktisch-therapeutischer Sicht könnte die BALF Differenzierung zukünftig Grundlage einer differenzierteren Therapie werden – belegen auch die eigenen Ergebnisse bei Einsatz u.a. von Kortikosteroiden zwar eine deutliche Erniedrigung der prozentualen PMN-Gehalte, nicht jedoch einen Einfluss auf die Mastzell-Prozentsätze in der BALF.

#### 4.2.4.3.1 Eosinophile Pneumopathien

Innerhalb der Patienten mit COB fiel ein Isländer mit einer Eosinophilie von 12,3% in der BALF auf. Durch intensives Nachfragen bei den Besitzern stellte sich heraus, dass dieses Pferd im Jahr vor der Vorstellung in der Klinik Kontakt mit einem Esel gehabt hatte. Aufgrund des Absinkens der eosinophilen Granulozyten nach Therapie mit Kortikosteroiden und einem Anthelminthikum aus der Gruppe der Avermectine auf 4,4% der BALF Zellen wurde hier die Verdachtsdiagnose einer Infektion mit *Dictyocaulus arnfieldi* gestellt. 9 weitere COB Patienten, einer davon mit Werten einer Exazerbation, wiesen prozentuale Anteile an eosinophilen Granulozyten über 0,7% bis 3,3% auf. Lediglich von einem dieser Pferde konnte eine zweite bronchoalveoläre Lavage (nach Therapie u.a. mit Kortikosteroiden) gewonnen werden - in der diese Zellen nicht mehr nachweisbar waren. Idiopathische eosinophile Pneumopathien mit mindestens 5% dieser Zellen in der BALF, wie sie bei jungen Rennpferden (Moore et al. 1995; Hare et al. 1998) und im Sektionsgut (Winder et al. 1989) in Einzelfällen beim Pferd beschrieben werden, konnten im eigenen Patientengut nicht nachgewiesen werden.

#### 4.2.4.3.2 Sommerweide-assoziierte obstruktive Lungenerkrankung

Von 2 Pferden berichteten die Besitzer, dass sich im Sommer bei Koppelgang eine Verschlechterung der Symptomatik einstellt. Hier kann der Verdacht einer Weide-assoziierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Summer-Pasture Associated Pulmonary Disease: SPAOPD) geäußert werden. Beide Tiere gehörten nach ihren Befunden zur Gruppe der COB Patienten, wobei beide nur geringfügig erhöhte prozentuale Anteile an Entzündungszellen in ihrer BALF zeigten: eines erwies sich mit 5,5% PMN knapp zur COB (PMN) Gruppe zugehörig und das andere Pferd wurde mit 0,23% eosinophilen Granulozyten (1,2% PMN und 0,47% MZ) in die COB (MZ/Eos) Gruppe eingeteilt. Das typische klinische Bild der SPAOPD in den feucht-heißen Südstaaten der USA verschwindet allerdings (rasch) bei Aufstallung dieser Tiere (Beadle 1983; Seahorn et al. 1996). Dieser Effekt trat bei den beiden eigenen Patienten nicht ein, so dass von einer mit der in unseren Breiten üblichen chronisch obstruktiven Bronchitis kombinierten Erkrankung ausgegangen werden muss. Solche Fälle wurden auch in Großbritannien vereinzelt beschrieben (Dixon et al. 1995; Mair 1996).

Tab. 76: Daten zu klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen bei den 132 CB Patienten je nach Diagnosegruppe. Angaben als Median (1./3. Quartil)

n \* Anzahl Patienten, bei denen  $R_{\text{visc}}$  und  $\Delta p_{\text{Pimax}}$  unsendiert gemessen wurden

| Parameter                                      | Exazerbation           | COB (PMN)              | V.a. RAO<br>[ $\approx$ COB<br>(PMN) ] | obstruktive<br>Pneumopathie | COB<br>(MZ/Eos)        | IAD                    | V.a. Dictyo-<br>caulus arnfeldi<br>Infektion | o.b.B.              |
|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------------------|---------------------|
| n (% der CB<br>Patienten)                      | 7<br>(5,30%)           | 74<br>(56,1%)          | 6<br>(4,55%)                           | 8<br>(6,06%)                | 13<br>(9,85%)          | 20<br>(15,2%)          | 1<br>(0,76%)                                 | 3<br>(2,72%)        |
| Alter<br>[Jahre]                               | 17<br>(11/18)          | 12<br>(9/16)           | 10<br>(6,75/11)                        | 13<br>(9,5/16)              | 9<br>(6/12,5)          | 11,5<br>(8/14)         | 10                                           | 6<br>(5,5/10,5)     |
| Erkrankungsdauer<br>[Jahre]                    | 0,5<br>(0,5/1,33)      | 1,0<br>(0,5/3,0)       | 1,5<br>(0,44/2,0)                      | 2,0<br>(0,71/2,63)          | 0,67<br>(0,25/1,0)     | 1,0<br>(0,5/2,0)       | 0,2                                          | 0,33<br>(0,17/1,42) |
| Klinikscore<br>[Punkte]                        | 10<br>(8,5/10,5)       | 6<br>(4/8)             | 8<br>(6,5/8)                           | 5 (4,75/5,25)               | 6 (4,5/6,5)            | 3<br>(2/3,75)          | 7                                            | 3<br>(2/3,5)        |
| Endoskopiescore<br>[Punkte]                    | 10<br>(9/10)           | 8<br>(6/9)             | 8<br>(5,75/8,75)                       | 8,5 (5,75/9)                | 6 (4,5/7)              | 6,5<br>(5/7,75)        | 8                                            | 4<br>(3,5/4)        |
| Ruhe-Atem-<br>frequenz [/min.]                 | 20<br>(18/36)          | 20<br>(16/24)          | 18<br>(16/20)                          | 26 (21,5/33)                | 20 (18/27)             | 16<br>(14/16)          | 28                                           | 16<br>(14/16)       |
| $P_{(A-a)O_2}$ [mmHg]                          | 24,6<br>(19,6/33,0)    | 17,5<br>(11,3/25,2)    | 20,9<br>(14,9/21,1)                    | 6,5<br>(0,67/18,4)          | 8,6<br>(0,37/12,1)     | 7,2<br>(1,3/13,8)      | 1,62                                         | 7,3<br>(6,1/9,3)    |
| n*                                             | 4                      | 53                     | 2                                      | 8                           | 6                      | 12                     | 1                                            | 1                   |
| $R_{\text{visc}}$ [l/(s*cmH <sub>2</sub> O)]   | 0,021<br>(0,019/0,027) | 0,022<br>(0,015/0,032) | 0,035<br>(0,015/0,038)                 | 0,018<br>(0,010/0,027)      | 0,011<br>(0,009/0,023) | 0,012<br>(0,010/0,017) | 0,026                                        | 0,013               |
| $\Delta p_{\text{Pimax}}$ [cmH <sub>2</sub> O] | 16,1<br>(14,8/19,5)    | 13,9<br>(10,8/19,0)    | 17,9<br>(15,8/20,0)                    | 13,2<br>(10,4/18,1)         | 9,0 (5,8/12,5)         | 8,6 (7,6/9,0)          | 11,8                                         | 9,1                 |



Tab. 77: Daten zytologischer BALF Parameter der 132 CB Patienten je nach Diagnosegruppe. Angaben als Median (1./3. Quartil)

| Parameter                                        | Exazerbation        | COB (PMN)           | V.a. RAO<br>[ $\approx$ COB<br>(PMN)] | obstruktive<br>Pneumopathie | COB<br>(MZ/Eos)     | IAD                 | V.a. Dictyo-<br>caulus armfeldii<br>Infektion | o.b.B.              |
|--------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
| n (% der CB<br>Patienten)                        | 7<br>(5,30%)        | 74<br>(56,1%)       | 6<br>(4,55%)                          | 8<br>(6,06%)                | 13<br>(9,85%)       | 20<br>(15,2%)       | 1<br>(0,76%)                                  | 3<br>(2,72%)        |
| PMN [%]                                          | 42,6<br>(26,7/55,3) | 13,1<br>(9,3/16,6)  | 14,7<br>(12,2/17,5)                   | 3,18<br>(2,55/3,98)         | 2,65<br>(1,22/3,66) | 6,15<br>(3,01/12,0) | 6,57                                          | 2,24<br>(1,95/3,58) |
| MK [%]                                           | 13,5<br>(9,6/24,3)  | 25,3<br>(18,3/35,0) | 27,4<br>(18,9/33,5)                   | 32,3<br>(18,8/39,5)         | 42,9<br>(37,0/51,6) | 33,8<br>(26,7/41,2) | 16,3                                          | 46,8<br>(37,8/48,8) |
| Lymph. [%]                                       | 40,4<br>(33,2/47,4) | 58,6<br>(48,2/67,3) | 54,5<br>(49,4/60,9)                   | 62,8<br>(56,4/77,7)         | 53,8<br>(42,6/57,3) | 53,7<br>(46,7/62,5) | 62,5                                          | 49,9<br>(47,7/58,0) |
| MZ [%]                                           | 1,14<br>(0,83/1,52) | 1,16<br>(0,65/2,09) | 1,05<br>(0,38/1,35)                   | 0,42<br>(0,33/0,86)         | 2,07<br>(1,23/3,59) | 1,77<br>(0,90/2,90) | 2,36                                          | 1,57<br>(0,90/1,62) |
| Eos [%]                                          | 0,0 (0,0/0,22)      | 0,0 (0,0/0,32)      | 0,0 (0,0/0,0)                         | 0,0 80,0/0,0)               | 0,21<br>(0,0/0,33)  | 0,09<br>(0,0/0,22)  | 12,3                                          | 0,0 (0,0/0,0)       |
| Hämosiderophagen<br>[% der MK]                   | 5,6 (1,6/12,9)      | 5,9 (2,8/20,8)      | 7,7 (6,0/13,7)                        | 13,9<br>(11,1/17,1)         | 4,3 (2,5/9,1)       | 7,5 (1,5/16,0)      | 8,5                                           | 2,7 82,0/8,2)       |
| Absolute Gesamt-<br>zellzahl [/ $\mu$ l<br>BALF] | 1075<br>(724/1698)  | 995<br>(450/1536)   | 1012<br>(650/1216)                    | 1269<br>(469/1396)          | 800<br>(500/1513)   | 700<br>(381/1066)   | 575                                           | 1183<br>(866/2241)  |

#### **4.2.5 Diskussion der Therapieauswirkungen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zweier Therapieverfahren, wie sie in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Behandlung der chronischen Bronchitis bzw. chronisch obstruktiven Bronchitis beim Pferd routinemäßig eingesetzt werden, zusammenfassend besprochen. Die Wirksamkeit der durchgeführten Maßnahmen und der verabreichten Arzneimittel ist vielfach belegt - dem interessierten Leser sei hierzu die folgende Literaturlauswahl empfohlen:

a.) Zur Staubverminderung in der Umgebung der Pferde, insbesondere durch Vermeidung des Kontaktes mit Stroh- und Heu: Thomson et McPherson 1984; Clarke 1987; Tremblay et al. 1993; Tesarowski et al. 1996; Vandenput et al. 1998; Schütz 1999; Jackson et al. 2000; Kirschvink et al. 2002. Hervorzuheben sind die bei RAO Pferden in Exazerbation regelmäßig beobachteten, innerhalb von 3 bis 7 Tagen eingetretenen Verbesserungen der Lungenfunktions-analytischen Parameter, wenn eine konsequente Heu- und Strohstaubvermeidung durchgeführt wird. Erhöhte Prozentsätze bzw. Anzahlen neutrophiler Granulozyten sind bei RAO Pferden aber noch nach wochenlangem Weidegang in der BALF nachweisbar (Jackson et al. 2000).

b.) Zum Effekt von Dexamethason auf Lungenfunktion und Entzündungsparameter: Rush et al. 1998a; Rush et al. 1998b; Lavoie et al. 2002; Robinson et al. 2002; Robinson et al. 2003; Picandet et al. 2003. Dieses Glukokortikoid wird aufgrund seiner regelmäßig stark verbessernden Wirkung auf klinische Symptome und Lungenfunktion in den meisten Studien als Positivkontrolle im Vergleich zu moderneren Kortikoiden genutzt. Dabei benutzten die Autoren vorzugsweise die täglich einmalige intravenöse Injektion des Dexamethasons. Robinson et al. (2003 und 2002) sowie Rush et al. (1998a und 1998b) verwendeten mit 0,10 mg/kg Körpergewicht (KGW) eine deutlich höhere Dosis als die anderen Verfasser, die mit 0,04 mg/kg KGW die auch in den eigenen Untersuchungen initial verabreichte Dosis benutzten.

c.) Zur bronchospasmolytischen Wirksamkeit von Clenbuterol beim Pferd: Sasse et Hajer 1977; Denac et Pfister 1981; Kreime 1981; Keller 1984; Sasse 1984; Traub-Dargatz et al. 1992; Erichsen et al. 1994; Sander et al. 2002. Clenbuterol besitzt zudem die Lungenclarence fördernde Eigenschaften (Turgut et Sasse 1989). Auf Pferdelymphozyten sind ebenfalls Rezeptoren für diese Substanz nachgewiesen (Abraham et al. 2002).

d.) Zur sekretolytischen Wirkung des Dembrexins beim Pferd: Sasse et Deegen 1984; Matthews et al. 1988.

e.) Zu den Effekten der Hyperinfusionstherapie: Gawlik; Detlef et al. 1982; Walden 1984; Sass 1985; Bosler 1986; Kraft et al. 1987; Rapp 1988; Rotinsulu 1995 und

f.) zum Effekt der inhalativen Verabreichung einer „Emser Sole“ (beim Menschen): Wolf et al. 1991; Haidl et al. 2000.

Die eigenen Behandlungsergebnisse stammen ausschließlich von regulären klinischen Patienten, die aufgrund der Dauer der Erkrankung sowie der Schwere ihrer klinischen, endoskopischen und/oder blutgasanalytischen Befunde auf Wunsch der jeweiligen Besitzer einer stationär in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik durchgeführten Therapie unterzogen wurden. Eine nicht- oder placebobehandelte Kontrollgruppe ließ sich aus diesem Material nicht rekrutieren. Die Autorin ist sich der hieraus entstehenden Einschränkungen in der Interpretation der Befunde bewusst. Andererseits ist die Datenlage, was den Einfluss einer Therapie auf endoskopische, lungenfunktionsanalytische und insbesondere BALF-zytologische Parameter bei den in praxi so häufigen Patienten mit chronischen Bronchitiden bzw. Bronchiolitiden, aber ohne provozierte Exazerbation, angeht, als minimal zu bezeichnen.

So berichten Traub-Dargatz et al. (1992) von ihren Behandlungen bei 13 Pferden, die bereits unter hochgradiger COPD litten. Die Tiere wurden auf einem Außenplatz ohne Streu gehalten und erhielten Alfalfa-Heu. Therapieversuche mit Prednison, Methylsulfofomethan oder Clenbuterol hatten keine klinischen oder blutgasanalytisch nachweisbaren Verbesserungen zur Folge. Die Autoren spekulieren selbst, dass die Erkrankung bei ihren Versuchstieren bereits zu weit fortgeschritten sein könnte, als dass eine medikamentelle Beeinflussung noch möglich gewesen wäre. Die Unwirksamkeit des oral verabreichten Prednisons ist inzwischen mehrfach belegt (Jackson et al. 2000; Robinson et al. 2002) und wird mit der mangelnden enteralen Absorption der Substanz beim Pferd erklärt (Robinson et al. 2000).

Dixon et al. (1995d) berichten von Nachuntersuchungen bei 76 von 148 sechs Wochen zuvor als COPD Patienten diagnostizierten Pferden. Alle Besitzer wurden detailliert angewiesen, die Haltungs- und Fütterungsbedingungen für diese Patienten zu optimieren. Einige wenige dieser Tiere erhielten über maximal 7 Tage Clenbuterol peroral. Es ließen sich dramatische

Verbesserungen in der Hustenhäufigkeit, der endoskopisch beurteilten Sekretmenge und den Anteilen neutrophiler Granulozyten sowohl im Tracheobronchialsekret als auch in der BALF nachweisen (Dixon et al. 1995). Bei Zusammenfassung der Befunde der Nachuntersuchungen und Auswertung telefonischer Rückfragen bei den Besitzern wird eine vollständige Besserung in 50,7% der COPD Fälle dokumentiert. Bei 36,5% gelang die teilweise Verbesserung der Symptomatik, während sich in 12,8% der Fälle keine Information mehr erhalten ließ oder die Besitzer sich hinsichtlich eines therapeutischen Erfolges der von ihnen durchgeführten Maßnahmen nicht sicher waren. Die in dieser schottischen Studie evaluierten Patienten erweisen sich als kürzer erkrankt (Median 7 Monate, Spannweite 2 bis 60 Monate) als die 50 therapierten eigenen CB Patienten, deren Erkrankungsdauer im Median 12 Monate bei einer Spanne von 6 Wochen bis 72 Monaten betrug.

Die folgenden Erörterungen beziehen sich auf die Auswirkungen eines geradezu konträren Therapieansatzes, wie er in der Behandlung der 50 eigenen CB Patienten verfolgt wurde. Es kann davon ausgegangen werden, dass die in den eigenen Untersuchungen erfolgte Kombination von staubverminderter Haltung und Fütterung sowie polypragmatischen Arzneimittel Einsatz (n=20) sowie zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=30) eine – in der dafür zur Verfügung stehenden Zeit – für den einzelnen Patienten maximal mögliche Verbesserung der Symptome leistet. Die beiden Therapieverfahren können zusammengefasst besprochen werden, da sich zwar quantitative, aber keine qualitativen Unterschiede in den Ergebnissen ergaben. Dabei ist nicht verwunderlich, dass die stärkeren Verbesserungen bei den mit zusätzlicher oraler Hyperinfusion therapierten Patienten erzielt wurden (s. Tab. 78, S. 305). Ob diese Effekte dem Verfahren der Hyperinfusion selbst oder der vor den Kontrolluntersuchungen im Mittel 3 Tage länger dauernden Therapie zuzurechnen sind, könnte in einer weiteren Studie geklärt werden. Wichtiger für die Konzeption zukünftiger Untersuchungen im Sinne der Medikamentenreduktion erscheint jedoch der Befund, dass bereits nach einwöchiger alleiniger Arzneimitteltherapie statistisch signifikante Verbesserungen in den gleichen Parametern zu verzeichnen sind, wie nach durchschnittlich 10tägiger Therapie mit zusätzlicher Hyperinfusion.

Die folgende Diskussion konzentriert sich auf die zytologischen BALF Befunde. Nach Kenntnis der Autorin wurden bislang nur wenige Studien zu Effekten von Managementmaßnahmen (Jackson et al. 2000; Kirschvink et al. 2002) oder Wirkungen einzelner Arzneisubstanzen auf die Entzündungszellen im bronchoalveolären Bereich veröffentlicht. Derartige Untersuchungen erfolgten an RAO Patienten mit induzierter

Exazerbation bzw. an Pferden, die den Kriterien einer RAO Exazerbation genügten, wobei die Haltungs- und Fütterungsbedingungen unter der Therapie meist nicht optimiert wurden (Traub-Dargatz et al. 1992; Lapointe et al. 1993; Hare et al. 1994; Rush et al. 1998a; Léguillette et al. 2002; Lavoie et al. 2002; van den Hoven et al. 2003). Lediglich Giguère et al. (2002) verabreichten nach erfolgter Induktion der RAO Exazerbation durch verschimmeltes Rauhfutter nicht nur ein Glukokortikoid, sondern verfütterten Heu einer ordentlichen Qualität.

#### 4.2.5.1 Diskussion der Ergebnisse bei 50 therapierten eigenen CB Patienten

Die Werte der Erstuntersuchungen wichen bei den therapierten eigenen Patienten deutlich weniger von ihren jeweiligen Referenzbereichen ab als die entsprechenden Daten der in den sonst veröffentlichten Therapiestudien verwendeten RAO Pferde, bei denen vor Verabreichung der zu prüfenden Substanz regelmäßig eine Exazerbation provoziert wurde. Eine solche Exazerbation ist durch einen Mindestwert der  $\Delta p_{Plmax}$  von 15 cmH<sub>2</sub>O und durch einen Mindestanteil der neutrophilen Granulozyten an allen BALF Zellen von 25% definiert (Robinson 2001). Diese beiden Kriterien wurden lediglich von einem der 50 in die Therapiestudien eingegangenen eigenen Patienten erfüllt. Allerdings wiesen zwei weitere Patienten Ausgangswerte von über 25% PMN in ihrer BALF auf, von denen keine Ergebnisse zur intrapleurale Druckmessung vorliegen. Da die klinische Untersuchung dieser beiden Tiere lediglich eine als geringgradig eingestufte Dyspnoe ergab und die  $p_{(A-a)O_2}$  Werte unter 14 mmHg lagen, erscheint es unwahrscheinlich, dass sie eine  $\Delta p_{Plmax}$  von über 15 cmH<sub>2</sub>O aufgewiesen hätten. Insgesamt belegen die auch in der Tab. 78 auf der folgenden Seite aufgeführten Werte bei den eigenen Patienten, dass diese eine deutlich geringer ausgeprägte Symptomatik vor Behandlungsbeginn zeigten, als die ansonsten in Therapiestudien verwendeten RAO Pferde. Deren Mittelwerte von  $\Delta p_{Plmax}$  bzw. des prozentualen PMN-Anteiles an BALF Zellen liegen regelmäßig über 30 cm H<sub>2</sub>O bzw. über 50% PMN (Lapointe et al. 1993; Jackson et al. 2000; Giguère et al. 2002; Robinson et al. 2002). Werden die therapierten eigenen 50 CB Patienten zusammengefasst, so ergeben sich für die  $\Delta p_{Plmax}$   $13,2 \pm 9,1$  cmH<sub>2</sub>O (n=37) und den PMN-Gehalt  $14,7\% \pm 12,0\%$  (n=50).

Alle Parameter, bei denen sich signifikante Unterschiede vor und nach den beiden durchgeführten Therapieformen, der alleinigen Arzneimitteltherapie (AT) oder der

zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie (HT), ergaben, sind in der folgenden Tab. 78 aufgeführt.

Tab. 78: Übersicht der sich vor und nach Therapie signifikant unterscheidenden Untersuchungsparameter. Alleinige Arzneimitteltherapie (AT: n=20, für  $\Delta p_{Plmax}$  n=15), zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie (HT: n=30, für  $\Delta p_{Plmax}$  n=22)

| Parameter                               | Vor AT      | Nach AT     | p-Wert | Vor HT      | Nach HT     | p-Wert |
|-----------------------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------|
| Ruhe-Atemfrequenz [/min.]               | 18,9 ± 5,9  | 15,9 ± 3,6  | 0,003  | 19,8 ± 4,7  | 15,5 ± 4,0  | <0,001 |
| Endoskopie-score [Punkte]               | 6,7 ± 1,7   | 5,3 ± 1,9   | 0,02   | 7,5 ± 2,2   | 4,6 ± 2,1   | <0,001 |
| $p_{(A-a)O_2}$ [mmHg]                   | 16,1 ± 10,3 | 7,3 ± 7,0   | <0,001 | 17,1 ± 11,0 | 6,0 ± 5,0   | <0,001 |
| $\Delta p_{Plmax}$ [cmH <sub>2</sub> O] | 9,97 ± 4,27 | 8,78 ± 3,85 | n.s.   | 15,6 ± 10,3 | 11,7 ± 5,7  | 0,05   |
| PMN [%]                                 | 13,3 ± 11,6 | 7,1 ± 5,3   | 0,02   | 15,7 ± 12,3 | 10,9 ± 9,60 | 0,01   |
| MK [%]                                  | 29,0 ± 13,6 | 33,3 ± 11,0 | 0,05   | 32,2 ± 11,7 | 38,5 ± 12,6 | 0,004  |
| Eos [%]                                 | 0,78 ± 2,72 | 0,39 ± 1,05 | n.s.   | 0,10 ± 0,22 | 0,05 ± 0,12 | 0,05   |
| HS [% der MK]                           | 12,1 ± 11,8 | 16,9 ± 17,6 | n.s.   | 11,8 ± 12,8 | 22,1 ± 16,0 | 0,002  |

Zu Auswirkungen von Managementverbesserung, sekretolytischen Maßnahmen und gemeinsamer Gabe von Glukokortikoiden sowie  $\beta_2$ -Sympathomimetika (im Folgenden auch Kombinationstherapie genannt) auf die so behandelten Patienten liegen nach Kenntnis der Autorin kaum Daten vor (Kraft et al. 1987; Rotinsulu 1995; Schütz 1999). Werden Studien durchgeführt, so besteht die Zielsetzung regelmäßig in der Erfassung der Wirkung einzelner Substanzen oder Verfahren. Zu Effekten einer kombinierten Therapie auf die BALF Zytologie bei Pferden gibt es nach Kenntnis der Autorin keine Angaben, weder unter experimentellen, noch unter klinischen Bedingungen. Ein Ziel der eigenen Untersuchungen war es daher zu prüfen, ob sich bei klinischen Patienten, die ganz überwiegend nicht im Stadium der Exazerbation, also ohne dramatisch veränderte Lungenfunktionswerte und stark erhöhten Anteilen der neutrophilen Granulozyten in der BALF, vorgestellt wurden, signifikante Veränderungen in der BALF Zytologie infolge einer Kombinationstherapie nachweisen lassen.

Hierzu wurden bei Aufstallung in einer gut belüfteten Einzelbox auf einem Gemisch aus Torf und Sägespänen und bei Fütterung von nassem Heu insgesamt 50 eigene CB Patienten behandelt. Alle Pferde erhielten Dexamethason intramuskulär und eine Kombination aus Clenbuterol und Dembrexin\* oral mit dem Futter. Die Arzneimitteldosierungen entsprachen den Herstellerangaben und können, ebenso wie weitere Details zu den Behandlungen, dem Kap. 3.1.1.4, S. 41 f. entnommen werden. Bei 30 der Patienten wurde zusätzlich über 3 Tage eine sogenannte zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie (HT) durchgeführt, auf die bei den restlichen 20 Pferden verzichtet wurde (alleinige Arzneimitteltherapie: AT). Nach im Mittel 6,5 (AT) bzw. 9,5 (HT) Tagen erfolgten die Kontrolluntersuchungen. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Ruhe-Atemfrequenz, dem Endoskopiescore und den Parametern der arteriellen Blutgasanalyse (s. Tab. 78 auf der vorigen Seite). Dagegen verbesserten sich die Werte der maximalen Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ) und des Atemwegswiderstandes ( $R_{visc}$ ) nur geringfügig, wobei die Erniedrigung der  $\Delta p_{Plmax}$  nach HT immerhin ein knapp signifikantes Ausmaß erreichte. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Ausgangswerte in diesen beiden Lungenfunktionsparametern nur bei wenigen Patienten im deutlich pathologischen Bereich lagen. Die relativ geringe Sensitivität der verwandten Messmethodik ist bekannt und empfindlichere Verfahren zur Erfassung von Lungenfunktionsstörungen beim Pferd werden evaluiert (Herholz et al. 2000; Couëtil et al. 2000; Herholz et al. 2003). Andererseits ist insbesondere die  $\Delta p_{Plmax}$  in der internationalen Literatur als Kenngröße der Lungenfunktion beim Pferd etabliert und wird wohl auch wegen ihrer technisch relativ einfachen Ermittlung auf absehbare Zeit ein wichtiger Vergleichsparameter bleiben (Robinson et al. 1999; Robinson 2001). In den eigenen Untersuchungen hat sich die arterielle Blutgasanalyse als praktikable und sensitive Alternative erwiesen, auch wenn sie keinen direkten Rückschluss auf den pathologischen Hintergrund der mit dieser Methode nachweisbaren Gasaustauschstörung erlaubt. Bei den durch entsprechende Voruntersuchungen ausgewählten CB Patienten ist eine Imbalance im Ventilations/Perfusionsverhältnis der Lunge anzunehmen, die mittels der Berechnung der  $p_{(A-a)O_2}$  objektiv erfasst wird (Anonymus 2001).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass klinisch, endoskopisch und per arterieller Blutgasanalyse bereits nach einer einwöchigen Therapie eine erheblich verbesserte Situation

---

\* Venti Plus®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, D-55216 Ingelheim/Rhein

auch für die Patienten nachweisbar ist, die vor der Therapie lediglich geringgradig veränderte Befunde aufwiesen. Die nicht ganz unerwarteten Therapieeffekte werden im BALF Differenzialzellbild von signifikanten Erniedrigungen der Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten (PMN) begleitet: sie sanken von  $13,3\% \pm 11,6\%$  auf  $7,1\% \pm 5,3\%$  ( $n=50$ ). Auffällig starke Abnahmen des prozentualen Neutrophilenanteils waren in der AT-Gruppe bei 3 der 4 Patienten zu verzeichnen, deren Ausgangswerte mehr als 20% PMN betrugen (s. Abb. 29, S. 173). Bei einem weiteren Pferd mit derartig erhöhten Werten blieb der Prozentsatz der PMN dagegen nahezu konstant (22,9% bzw. 21,4% nach der Therapie). Gleichwohl: auch wenn lediglich die 16 CB Patienten betrachtet werden, deren PMN Prozentsätze in der ersten BALF weniger als 20% betrugen, erwies sich der Abfall ihrer Werte nach der einwöchigen Therapie als signifikant.

Die individuellen Verläufe der Neutrophilenanzahlen stellten sich bei den Patienten in der HT-Gruppe deutlich uneinheitlicher dar (s. Abb. 34, S. 184). Insgesamt ergaben sich ebenfalls statistisch signifikante Verminderungen, sowohl ihrer prozentualen als auch absoluten Werte und dazu in stärkerem Ausmaß, als es in der AT-Gruppe beobachtet wurde. Von 10 Pferden mit initialen PMN Prozentsätzen von über 20% zeigten 5 dramatische Verminderungen dieser Werte in der zweiten BALF. Bei einem Pferd blieb der PMN Anteil aber in etwa gleich und zwei weitere Tiere zeigten sogar Anstiege in diesem Parameter. Auch bei den Pferden mit initialen Werten unter 20% PMN kam es zum Teil zu Anstiegen dieser Zellgruppe; bei 3 dieser Patienten sogar um mehr als das Doppelte des Ausgangswertes. Die Daten dieser drei Pferde ließen keinen Rückschluss auf die Ursache dieser Anstiege zu – alle drei zeigten ansonsten deutliche Verbesserungen in ihrer Symptomatik und sonstigen Untersuchungsergebnissen. Theoretisch könnte es sich um individuell länger anhaltende Reaktionen auf die erste bronchoalveoläre Lavage handeln, bei der es zum Neutrophileninflux in das gespülte Gebiet kommt. Eine Reaktion, die allerdings bei den meisten Pferden bereits 48 Stunden nach der BAL nicht mehr nachweisbar ist (Sweeney et al. 1994). Die erhöhten PMN-Anteile in der zweiten BAL bei einzelnen Patienten könnten auch von einer subklinisch verlaufenden Infektion herrühren, die unter der systemischen Kortikoidtherapie zu lokaler Vermehrung von Infektionserregern und Abwehrvorgängen geführt haben könnte. Keines dieser Pferde zeigte allerdings systemische Reaktionen wie Fieber, Abgeschlagenheit oder vermehrten Husten. Auch in der BALF Zytologie ergaben sich keine Hinweise auf ein infektiöses Geschehen, wie es bei erhöhten Anteilen der Makrophagen (Anderson et al. 1985), Epithelzellen (Dieckmann et Deegen 1990; Viel et Hewson 2003) oder degenerierten



neutrophilen Granulozyten (Zinkl 2002) vermutet werden könnte. Bakteriologische und virologische Untersuchungen der BALF könnten zukünftig diese Möglichkeit ausschließen helfen.

Die zur verbesserten klinischen Situation insgesamt parallel verlaufende Reduktion der in der BALF enthaltenen neutrophilen Granulozyten kann nicht als selbstverständlich vorausgesetzt werden. Bei RAO Pferden lassen sich zwar häufig die klinischen und lungenfunktionsanalytisch erfassbaren Parameter durch den Einsatz insbesondere von Glukokortikoiden verbessern, das Ausmaß des Absinkens der neutrophilen Granulozyten in der BALF erreicht aber häufig nicht die bei den sonst beobachteten Verbesserungen der Symptomatik erwartete Größenordnung (Lapointe et al. 1993; Rush et al. 1998a). Eine möglichst staubarme Umgebung, auch ohne weiteren Arzneimitteleinsatz, bewirkt bereits einen deutlichen Abfall der prozentualen Werte der PMN an den BALF Zellen (Jackson et al. 2000; Kirschvink et al. 2002). Allerdings erreichen typische RAO Pferde auch nach wochenlangem Weidegang nicht so niedrige Werte wie gesunde Kontrollpferde oder die eigenen Patienten nach einwöchiger Haltungsverbesserung und Arzneimitteltherapie (Bureau et al. 2000; Jackson et al. 2000; Jefcoat et al. 2001; Robinson et al. 2002). Möglicherweise kam es bei den eigenen Patienten, die zwar klinisch und lungenfunktionsanalytisch unter der Therapie eine Besserung, in der BALF aber gleichwohl einen erhöhten Anteil an neutrophilen Granulozyten zeigten, zu einer individuellen, lokalen Reaktion auf die in der Klinik verwandte Einstreu oder Heucharge. In Zukunft wäre in solchen Fällen zu prüfen, ob nochmals veränderte Management- und Fütterungsmaßnahmen zu dem erwünschten Absinken der PMN führen können.

Weiter ergab sich bei den 50 eigenen Patienten nach der Therapie eine signifikante Erhöhung des prozentualen Anteils der Makrophagen (MK) von  $30,9\% \pm 12,5\%$  auf  $36,4\% \pm 12,1\%$ . Da die in den größten Anteilen in der BALF nachgewiesenen Zellen, die Lymphozyten, keine signifikanten Veränderungen ihrer Prozentsätze in Abhängigkeit von der Therapie zeigten, erhöhten sich die Anteile der MK folglich auf Kosten der PMN. Aus den Abbildungen 30 und 35, S. 176 und 186, in denen die individuellen Wertepaare dargestellt sind, wird ersichtlich, dass dieser Anstieg bei der ganz überwiegenden Anzahl der Patienten stattgefunden hat. Zur Beeinflussung der Werte von Makrophagen und Lymphozyten wird in der Literatur nur selten Stellung genommen. Den zumindest zum Zeitpunkt der Exazerbation dominierenden und sich

regelmäßig signifikant verändernden Anteilen der neutrophilen Granulozyten gilt das Hauptinteresse der Zytologen, auch wenn in neuerer Zeit den Lymphozyten aufgrund ihrer regulatorischen Eigenschaften im Entzündungsgeschehen wieder größere Beachtung geschenkt wird (Giguère et al. 2002; Ainsworth et al. 2003). Den Makrophagen-Anteilen mag eine prognostische Bedeutung zukommen: 3 von 15 Pferden, die anhand vorberichtlicher und klinischer Befunde als COPD Patienten eingestuft wurden und innerhalb von 2 Jahren nach den Untersuchungen aufgrund ihrer schweren Lungenveränderungen getötet werden mussten (Naylor et al. 1992) zeigten mit  $8,0 \pm 4,7 \%$  dieser Zellgruppe schwach signifikant ( $p=0,05$ ) niedrigere Werte in ihrer BALF als 12 COPD Patienten, die die nächsten 2 bis 4 Jahre überlebten. Sie wiesen einen Anteil von  $25,6 \pm 13,3\%$  Makrophagen in ihrer BALF auf. Die neutrophilen Granulozyten besaßen in dieser Studie keinen prognostischen Aussagewert (Naylor et al. 1992).

Die sogenannten schaumigen Makrophagen, deren Auftreten im Tracheobronchialsekret als Zeichen einer gesteigerten bronchiolären Clearance interpretiert wird (Costa et Deegen 1985), steigerten bei 19 der 50 eigenen therapierten Patienten ihre Anteile an den insgesamt differenzierten Makrophagen. 14 der CB Patienten zeigten allerdings Verminderungen der schaumigen MK und bei den restlichen 17 Pferden blieben die Werte dieser Zellgruppe vor und nach Arzneimitteltherapie in ähnlicher Größenordnung, so dass sich insgesamt keine signifikanten Veränderungen ergaben. Das Auftreten schaumiger Makrophagen in der BALF scheint ein eher individuelles Geschehen zu sein, dass keinen Schluss auf die Effektivität der Therapie zulässt.

Für Mastzellen und eosinophile Granulozyten ergaben sich kaum Unterschiede vor und nach der Therapie. Immerhin zeigten die eosinophilen Granulozyten bei alleiniger Betrachtung der Patienten, die die zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie erhielten, eine schwach signifikante Abnahme. Eosinophile Granulozyten waren weder vor noch nach Therapie in den BALF Proben von 29 Patienten nachweisbar. Ein Islandpferd fiel durch den außergewöhnlich hohen Wert von 12,3% an eosinophilen Granulozyten in seiner BALF auf. Im Nachhinein wurde ein möglicher Kontakt dieses Tieres mit einem Esel bekannt. Hier erfolgte neben der Arzneimitteltherapie die zusätzliche Verabreichung eines Anthelmintikums, dessen Wirkspektrum auch *Dictyocaulus arnfieldi* umfasste. Dieses Pferd zeigte in der zweiten BALF einen Rückgang der eosinophilen Granulozyten auf 4,40%, aber auch einen deutlichen

Anstieg der Mastzellen von 2,36% auf 5,81%. Viel et Hewson (2003) berichten bei jungen Pferden von einer transienten BALF Eosinophilie, die der Degranulation von (ebenfalls in erhöhten Prozentsätzen vorkommenden) Mastzellen folgt – der Befund am eigenen Patienten lässt vermuten, dass auch umgekehrt Faktoren aus eosinophilen Granulozyten Mastzellen in die Atemwege locken könnten. Ein weiterer Patient mit relativ milder bronchialer Symptomatik zeigte nach der Arzneimitteltherapie neben geringfügig verschlechtertem Endoskopiescore auch eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten von 0,22% auf 2,07%. Trotz mehrfacher Verabreichung entsprechend wirksamer Anthelmintika zeigten sich bei Kontrolluntersuchungen im folgenden Jahr wiederholt auch im venösen Blut erhöhte relative und absolute Werte der eosinophilen Granulozyten. Da aber keine Einwilligung zur wiederholten BAL bzw. zu der vorgeschlagenen Lungenbiopsie gegeben wurde, blieb es in diesem Fall bei der Verdachtsdiagnose der idiopathischen pulmonalen Eosinophilie.

Abgesehen von diesen Einzelfällen erstaunen doch die sich insgesamt unter der Therapie kaum veränderten Werte der eosinophilen Granulozyten und Mastzellen. Entgegen der Erwartung, dass sie insbesondere durch die parenteralen Dexamethasongaben zurückgehen müssten, lagen die relativen und absoluten Werte der Mastzellen nach der Therapie sogar (geringfügig) über ihren Ausgangswerten. Auch bei alleiniger Betrachtung der 13 Tiere, deren Mastzellgehalt in der ersten BALF über 2,0% lag - ein Wert, der zumindest beim jungen Pferd als Grenzwert zum Pathologischen angesehen wird (Hare et al. 1994; Anonymus 2003) - kam es infolge der Therapie nicht zu einer Beeinflussung. Rush et al. (1998) erwähnen bei ihren Behandlungsversuchen bei provozierter RAO Exazerbation mit inhalativ verabreichten Beclomethason oder Dexamethason-Injektionen ebenfalls, dass zwar signifikante Abnahmen der neutrophilen Granulozyten unter beiden Therapeutika zu verzeichnen waren, aber keine Veränderungen des Mastzellgehaltes beobachtet wurden. Ihre Versuchspferde zeigten aber auch zu keinem Zeitpunkt Werte dieser Zellgruppe von über 2,0%. In einer weiteren Therapiestudie wird davon berichtet, dass einzelne Pferde mit hochgradiger COB nicht auf inhalativ verabreichtes Budesonid ansprachen, was mit einer zu kurzen Behandlungsdauer oder damit erklärt wurde, dass das Medikament die entzündlich veränderten Strukturen nicht erreicht haben könnte (Kampmann et al. 2001). Auf eine eventuelle Beteiligung von Mastzellen an diesen Entzündungen gingen die Autoren nicht ein. In künftigen Studien müsste geklärt werden, ob die Tiere, die initial oder nach Kortikoidgaben erhöhte Mastzell-werte in der BALF aufweisen, von einer Therapie mit

Mastzellstabilisatoren profitieren, wie es für Rennpferde mit IAD nachgewiesen wurde (Hare et al. 1994; Laan et al. 2001).

Eine signifikante Erniedrigung fand sich im eigenen Patientengut bei den im BALF Differenzialzellbild erkennbaren Epithelzellen, deren prozentuale Werte sich auf alle differenzierten Korpuskel der BALF beziehen. Ganz überwiegend handelte es sich um prismatische bis hochprismatische Flimmerepithelzellen. Ihre Werte erwiesen sich als deutlich rechtsschief verteilt. Der Medianwert sowie (1./3. Quartil) betrug in der ersten BAL 1,01% (0,28/1,94)% während nach der Therapie noch 0,47% (0,00/1,04)% gefunden wurden. Epithelzellen in hoher Anzahl finden sich insbesondere bei viralen Infektionen, die zu Epithelläsionen im Respirationstrakt führen (Viel et Hewson 2003). Dies kann aufgrund der sonstigen Untersuchungsergebnisse und niedrigen Epithelzellanteile bei den eigenen Patienten ausgeschlossen werden. Auch die Prozedur der bronchoalveolären Lavage selbst kann zu vermehrten Epithelzellgehalt in BALF-Zytopräparaten führen, wobei dann vermehrt Epithelzellverbände zu erwarten sind (Viel et Hewson 2003). Eine plausible Erklärung für die verminderten Epithelzellgehalte in den BALF Differenzialzellbildern der eigenen Patienten nach Therapie bietet die Beobachtung, dass bei Hustenanfällen auch vermehrt Zellverbände, die als Creola-Körperchen bezeichnet werden, im Tracheobronchialsekret chronisch lungenkranker Pferde gefunden werden (Deconto 1985; Dieckmann et Deegen 1990). Ebenso wie bei Kleinkindern mit Asthma (Najafi et al. 2003) oder nach Bronchoprovokationstests bei adulten Asthmatikern (Beasley et al. 1989) werden diese Epithelzellen als Anzeichen einer vermehrten Abschilferung bei entzündlich bedingter Hyperplasie des Epithels interpretiert. Da durch die Therapie Hustenfrequenz und – als Anzeichen für bronchiale Entzündung – Endoskopiescores gesenkt werden konnten, kommt es vermutlich zu den erniedrigten Epithelzellzahlen in der BALF aufgrund der geringeren mechanischen Reizung des Atemwegsepithels.

Für die prozentualen Anteile der sich in der Preussisch-Blau-Färbung positiv darstellenden Makrophagen (sogenannte Hämosiderophagen), ergaben sich signifikant höhere Werte lediglich nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie, nicht nach der alleinigen Arzneimitteltherapie. Hämosiderophagen enthalten freie Eisenionen, die nach Phagozytose und Abbau von Erythrozyten im Zytoplasma der Makrophagen verbleiben. Ihr signifikanter

Anstieg nach der Hyperinfusionstherapie könnte mit dem dabei erhöhten Blutdruck in der Arteria pulmonalis (Detlef et al. 1983) zusammenhängen, der zu einem vermehrten Übertritt von Erythrozyten in das Alveolarlumen führen könnte. Das Ausmaß der Blutdruckerhöhung unter Hyperinfusionstherapie ist im Vergleich zu den beim leistungsinduzierten Lungenbluten erreichten Werten von etwa 95 mmHg (Langsetmo et al. 2000) allerdings als sehr gering einzuschätzen. Demnach mögen eher die bei den eigenen Patienten vorhandenen entzündlichen Veränderungen zu Blutungen im bronchiolären Bereich geführt haben. Für eine innerhalb der letzten 3 bis 4 Tage vor der zweiten BAL erfolgte vermehrte Phagozytose und Hämosiderinbildung bei diesen Patienten spricht der Befund, dass vor allem die Anzahl der Hämosiderophagen mit diffus bläulich angefärbtem Zytoplasma zunahm – granuläre Hämosiderinansammlungen konnten bei in vitro Versuchen erst 5 Tage nach Zugabe von Erythrozyten zu einer Makrophagenkultur nachgewiesen werden (Sherman et al. 1984).

#### 4.2.5.2 Diskussion der Befunde bei Pferden mit geringerem Therapieerfolg

Sowohl nach alleiniger Arzneimitteltherapie als auch nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie wurden für alle Patienten zusammen statistisch signifikant verbesserte Werte in den Parametern Ruhe-Atemfrequenz, Endoskopiescore und  $p_{(A-a)O_2}$  festgestellt. Einzelne Tiere zeigten gleichwohl in mindestens einer dieser Messgrößen einen verschlechterten Wert. Auch wenn sich in den sonstigen Parametern Verbesserungen nachweisen ließen, wurden diese Tiere als die mit geringerem Erfolg behandelten Patienten betrachtet. Bei der AT-Gruppe (n=20) handelte es sich dabei um 8 und bei der HT-Gruppe (n=30) um 9 Pferde. Es ist nicht zu entscheiden, ob die höhere Erfolgsrate in der HT-Gruppe dieser Therapieform oder der um im Mittel 3 Tage längeren Behandlungsdauer zuzuschreiben ist. Das Ziel dieser Einteilung bestand nicht in einem Wirksamkeitsvergleich der Behandlungsformen, der ein anderes Studiendesign erfordert hätte, sondern in der retrospektiven Analyse der BALF-Daten hinsichtlich eventuell möglicher prognostischer Aussagen. Unabhängig von der Therapieform ergaben sich wiederum ähnliche Befunde bei den Patienten, so dass beide Gruppen gemeinsam besprochen werden können. Zunächst fiel bei Betrachtung der anamnestischen Daten auf, dass lediglich 6 der insgesamt 17 Pferde (35% aller 50 behandelten Tiere) mit geringerem Ansprechen auf die stationär durchgeführten therapeutischen Maßnahmen vorberichtlich von einem Haustierarzt vorbehandelt waren. 70% der Pferde mit gutem Therapieerfolg hatten bereits Arzneimittel erhalten. In Klinik- und

Endoskopiescore zeigten die Tiere mit geringerem Therapieerfolg aus der AT-Gruppe und zusätzlich in der  $p_{(A-a)}O_2$  jene der HT Gruppe signifikant niedrigere Ausgangswerte als jene mit dem besseren Ansprechen auf die Therapie. Dieses setzte sich bei der Analyse der zytologischen BALF Daten fort: Signifikant niedrigere relative und absolute Werte der neutrophilen Granulozyten wurden wiederum bei jenen Tieren gefunden, die trotz der polypragmatischen stationären Therapie zumindest in einem der o.g. Parameter keine Verbesserung zeigten. Die prozentualen Mastzellwerte lagen bei diesen Tieren nach beiden Therapieformen höher als in der ersten BALF, allerdings nur in der HT Gruppe in einem signifikanten Ausmaß. Hier ergaben sich auch signifikant höhere prozentuale Anteile der Lymphozyten am BALF Differenzialzellbild und niedrigere Hämosiderophagen-Prozentsätze.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Patienten, die von vornherein geringe Symptome und Befunde zeigen, am schwierigsten mit nachweisbaren Erfolg zu behandeln sind. Andersherum formuliert ist die Prognose auf eine sichtliche Besserung der Erkrankung umso günstiger, je schlechter die Ausgangswerte dieser Patienten sind – abgesehen von Tieren mit irreversiblen Veränderungen (insbesondere Lungenemphysemen), die sich nicht im eigenen Patientengut befanden.

Die höheren Mastzellprozentsätze der Pferde mit geringerem Ansprechen auf die Therapie in Zusammenhang mit der im vorigen Kapitel diskutierten Erkenntnis, dass sich gerade diese Zellgruppe in ihren Anteilen durch die beiden hier durchgeführten Therapieschemata nicht beeinflussen lässt, sollte dazu führen, bei solchen Patienten über den Kortikosteroideinsatz besonders kritisch nachzudenken und, insbesondere bei nicht deutlich erhöhten Anteilen der neutrophilen Granulozyten, eventuell spezifische Mastzellstabilisatoren zu bevorzugen.

## **5 SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Die Schlussfolgerungen orientieren sich an den in der Einleitung aufgeworfenen Fragen, deren Wiederholung hier erlaubt sei. Unter einem vierten Punkt finden sich weitere Folgerungen.

### **1. Entspricht das Krankheitsbild der RAO jenem, dass reguläre Pferdepatienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen an einer veterinärmedizinischen hessischen Universitätsklinik aufweisen?**

a.) Da das Krankheitsbild der Recurrent Airway Obstruction als zwischen den Extremen Exazerbation und klinische Remission oszillierend beschrieben wird, kann zunächst jede nicht infektiös bedingte, chronische Erkrankung der tiefen Atemwege mit diesem Begriff bezeichnet werden. Zur RAO gehört allerdings definitionsgemäß der Nachweis der beiden Extremzustände. Grenzwerte der maximalen Interpleuraldruckdifferenz und BALF Zytologie müssen zum einen in der Exazerbation, die durch schimmelpilzhaltiges Heu ausgelöst wird, überschritten werden und zum anderen gehört eine klinische Remission nach staubarmer Haltung und Fütterung der betroffenen Pferde zum Krankheitsbild. Bei klinischen Patienten (zur Begründung des Begriffes der chronischen Bronchitis als Sammeldiagnose in den eigenen Untersuchungen s. S. 203 ff.) sind diese Extreme bereits aus ethischen wie praktischen Gründen in aller Regel nicht herbeizuführen. Die Diagnose der RAO ist in praxi nicht zu sichern. Daher sollte dieser Begriff entsprechend überprüfbaren (Versuchs)-Tieren vorbehalten bleiben.

b.) Bei 7 der 132 eigenen Patienten (5,3%) konnten Atembeschwerden und Neutrophilie der BALF in einem Ausmaß nachgewiesen werden, wie es der Definition einer RAO Exazerbation entspricht. Die Schwere der Erkrankung verdient vom klinischen Standpunkt her sicher besondere Aufmerksamkeit. Von der Anzahl der betroffenen Patienten her erweisen sich die diagnostisch schwieriger zu erfassenden und therapeutisch weniger zu beeinflussenden Tiere mit geringgradigeren, für Besitzer wie Patienten gleichwohl erheblichen Befunden als ungleich wichtiger.

c.) Bei lediglich 7 der 132 eigenen Patienten (5,3%) kam es vorberichtlich zu anfallsartiger Atemnot, wie sie nach entsprechender Provokation RAO Patienten zeigen. Im eigenen Patientengut wurde wesentlich häufiger von saisonal schleichend verstärkten Symptomen berichtet (76,5% der Patienten). 79 der 132 eigenen Patienten (59,9%) erhielten trockenes Heu, wobei lediglich drei dieser Tiere die Kriterien einer RAO Exazerbation erfüllten. Patienten, bei

denen das Management im Sinne einer staubärmeren Haltung und Fütterung geändert worden war, wiesen gleichwohl schwerwiegendere Befunde auf, als die (kürzer erkrankten) Pferde mit Stroh- und Heukontakt. Diese Befunde lassen es als sehr fraglich erscheinen, ob RAO Pferde und klinisch relevante Patienten ätiologisch und pathogenetisch gleiche Erkrankungen aufweisen.

## **2. Erweitert die BALF Zytologie die differenzialdiagnostische Abklärung chronischer Atemwegs- bzw. Lungenerkrankungen des Pferdes?**

a.) Ja, denn die zwar häufig signifikanten, meist aber schwachen Korrelationskoeffizienten zwischen sonstigen Untersuchungsergebnissen und BALF Parametern zeigen, dass im Einzelfall weder die Art noch die Schwere von entzündlichen Veränderungen in den Atemwegen aus den sonst angewendeten diagnostischen Verfahren abgeleitet werden kann.

b.) Die Diagnose der Exazerbation (5,3% der 132 eigenen Patienten) und der (nicht mit einer klinisch nachweisbaren Atemwegsobstruktion einhergehenden) IAD (15,2% der eigenen Patienten) erfordern per definitionem die Erfüllung zytologischer BALF Kriterien. Bei den restlichen 102 eigenen Patienten (77,3%) lagen obstruktive Veränderungen der Atemwege in sehr unterschiedlichem Ausmaß vor (s. Tab. 76 und 77, S. 299 und 300). Die BALF Zytologie erlaubte folgende weitere Differenzierungen:

- COB (PMN): Chronisch obstruktive Bronchitis/Bronchiolitis, die von  $\geq 5\%$  neutrophilen Granulozyten dominiert wird (60,6% der eigenen Patienten, einschließlich 6 Pferde, bei denen aufgrund anamnestisch angegebener, anfallsartig auftretender Atemnot die Verdachtsdiagnose der RAO gestellt wurde);
- COB (MZ/Eos): Chronisch obstruktive Bronchitis/Bronchiolitis, die von Mastzellen und/oder eosinophilen Granulozyten (letztere aber  $< 5\%$ ) bestimmt wird (9,9% der eigenen Patienten) und
- Eosinophile Pneumopathie: begründete bei einem Islandpferd den Verdacht auf eine Infektion mit *Dictyocaulus arnfieldi* (n=1; 0,76%).

Weiter belegt der Ausschluss von entzündlichen Veränderungen im BALF Differenzialzellbild das Vorkommen einer rein obstruktiven Pneumopathie (n=8; 6,1%). Bei 3 weiteren Pferden (2,7%) erlaubten fehlende Veränderungen im BALF Differenzialzellbild, zusammen mit den Ergebnissen der sonstigen Untersuchungen, mit hoher Wahrscheinlichkeit den Ausschluss einer Erkrankung der tiefen Atemwege.



### **3. Ergeben sich durch therapeutische Maßnahmen, die zur Verbesserung der klinischen Symptomatik führen, auch Veränderungen im Differenzialzellbild der BALF?**

Ja, es zeigen sich signifikante Abnahmen der prozentualen Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) zugunsten der Makrophagen. Die Abnahmen der PMN fallen umso dramatischer aus, je höher die Ausgangswerte liegen. In wenigen Einzelfällen ergeben sich Anstiege der PMN Prozentsätze, deren Ursache noch ungeklärt ist. Die (selten vorkommenden) eosinophilen Granulozyten zeigen nach den hier durchgeführten Behandlungen lediglich schwach signifikant erniedrigte prozentuale Werte. Die Prozentsätze der Mastzellen blieben von der Therapie unbeeinflusst.

Insgesamt veränderten sich die prozentualen Werte der PMN in der BALF unter der Therapie in weniger signifikantem Ausmaß als z.B. Ruhe-Atemfrequenz, Endoskopiescore und Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz. Dies lässt darauf schließen, dass neutrophil dominierte entzündliche Veränderungen in den Atemwegen eine längere Behandlungsdauer erfordern, als die Verbesserung in den sonstigen Parametern vermuten lässt. Im Falle der selteneren, allein von Mastzellen und/oder eosinophilen Granulozyten bestimmten Atemwegsentzündung ist ein anti-inflammatorischer Behandlungserfolg (der hier verwandten Therapieschemata) als fraglich anzusehen.

### **4. Weitere Schlussfolgerungen**

- a.) Die Analyse der klinischen Untersuchungsergebnisse führte zu einem begründeten Vorschlag für einen optimierten Klinikscore (s. Tab. 66, S. 237).
- b.) Die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz erwies sich zur Einschätzung des Schweregrades von Atemwegserkrankungen als besser geeignet als die maximale Interpleuraldruckdifferenz.
- c.) Eine allein altersbedingte Zunahme der prozentualen Anteile neutrophiler Granulozyten in der BALF von Pferden erscheint wahrscheinlich und müsste durch wiederholte Untersuchungen an lungengesunden Pferden weiter evaluiert werden (ebenso wie Abnahmen der maximalen Interpleuraldruckdifferenz).

## **6 ZUSAMMENFASSUNG**

Vorberichtliche, klinische, endoskopische und lungenfunktionsanalytische Befunde sichern die in der Pferdemedizin sehr häufig zu stellende Diagnose der chronischen Bronchitis /Bronchiolitis. Die Art der entzündlichen Veränderungen, die sich vorwiegend in den kleinen Atemwegen abspielen, lässt sich durch die Bestimmung der prozentualen Anteile von Entzündungszellen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) näher charakterisieren und quantifizieren. Im angloamerikanischen Sprachraum wurde die Exazerbation der Recurrent Airway Obstruction (RAO) und die Inflammatory Airway Disease (IAD) u.a. über den Gehalt an neutrophilen Granulozyten (PMN), Mastzellen (MZ) und eosinophilen Granulozyten (Eos) in der BALF symptomatischer Pferde definiert. Da sprachlich der Begriff der RAO jenen der equinen COPD ersetzen soll, ergibt sich die Frage, ob keine medizinisch fassbaren Unterschiede zwischen den Krankheitsbildern bestehen.

Während die equine COPD ursprünglich über den Nachweis einer Atemwegsobstruktion mittels maximaler Interpleuraldruckdifferenz und/oder arterieller Sauerstoffpartialdrücke definiert wurde, wird das Krankheitsbild der RAO als zwischen klinischer Remission und Exazerbation oszillierend beschrieben. Für die Diagnose der RAO Exazerbation ist neben der hochgradigen Atembeschwerde die Neutrophilie der BALF (über 25%) erforderlich. Zur Sicherung einer RAO wäre definitionsgemäß zu zeigen, dass der Patient beide Extremzustände einnehmen kann.

Um festzustellen, inwiefern sich die Pferdepatienten der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik der JLU Gießen mit chronischen Erkrankungen der tiefen Atemwege anhand ihrer BALF Zytologie weiter als durch die bislang üblichen diagnostischen Verfahren differenzieren lassen bzw. den in den letzten Jahren definierten Diagnosen IAD und RAO Exazerbation zuzuordnen sind, wurden in 5,25 Jahren 170 Patienten mit chronischen Erkrankungen der tiefen Atemwege einer bronchoalveolären Lavage unterzogen. 132 dieser Pferde genügten den Kriterien (s. S. 62), mittels derer sie zunächst unter der Verdachtsdiagnose der chronischen Bronchitis zusammengefasst wurden. Bei 50 dieser Patienten erfolgte eine zweite Lavage nach einer stationären Therapie. 10 Pferde konnten nach klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen als lungengesunde Kontrolltiere eingestuft werden. Bei 3 der 132 eigenen Patienten half die BALF Zytologie, eine Erkrankung der tiefen Atemwege begründet auszuschließen. 8 weitere Tiere zeigten zwar eine Atemwegsobstruktion, aber keine entzündlichen Veränderungen in

der BALF Zytologie. 20 Patienten erfüllten die Kriterien der IAD. Aufgrund einer Eosinophilie der BALF wurde bei einem Patienten eine diagnostische (erfolgreiche) Therapie gegen *Dictyocaulus arnfieldi* eingeleitet. Bei den sonstigen 100 Patienten lagen sowohl obstruktive als auch entzündliche Veränderungen der Atemwege vor. Die für eine RAO Exazerbation geforderten Werte erreichten hiervon lediglich 7 Tiere (s. Tab. 76 und 77, S. 299 und 300). Mittels der zytologischen BALF Untersuchungen konnten zudem 13 Patienten identifiziert werden (9,9% der 132 Patienten), bei denen ausschließlich die Prozentsätze der Mastzellen und/oder eosinophilen Granulozyten die für lungengesunde Pferde postulierten Grenzwerte überschritten. Der größte Anteil der Patienten (60,6%) zeigte eine von neutrophilen Granulozyten dominierte Entzündungsreaktion in ihren Atemwegen.

In den eigenen Therapiestudien kam es nach stationärer Aufnahme bei optimierten Haltungs- und Fütterungsbedingungen sowie dem Einsatz von Kortikoiden,  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Sekretolytika und Hyperinfusionstherapie neben den erwarteten Verbesserungen der klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Befunde zu signifikanten Abnahmen der Prozentsätze der neutrophilen Granulozyten zugunsten der Makrophagen. Die Prozentsätze der Mastzellen blieben unbeeinflusst und die eosinophilen Granulozyten wiesen lediglich schwach signifikante Abnahmen ihrer prozentualen Werte auf. Insgesamt konnten desto größere Therapieerfolge verbucht werden, je ungünstiger die Ausgangsbefunde waren. Als problematisch erwiesen sich die Tiere mit aus medizinischer Sicht eher als geringgradig eingeschätzten Befunden, die für Besitzer wie Patienten gleichwohl erhebliche Ausmaße angenommen hatten und zur Vorstellung in der Klinik führten.

Die eigenen Ergebnisse belegen, dass gering- bis mittelgradige Erkrankungen der tiefen Atemwege des Pferdes diagnostisch wie therapeutisch eine Herausforderung darstellen. Nicht die Vermeidung, Erkennung bzw. Therapie einer Exazerbation stellt in der Praxis das Problem dar, sondern die Kontrolle der oft tierärztlicherseits als eher mild eingestuften Symptome. Auch wenn aus den eigenen Ergebnissen nicht auf einen regelhaft progressiven Verlauf der Erkrankung geschlossen werden kann, so ist eine Konzentration der Forschung auf langfristige Kontrolle bzw. Vermeidung der Symptome bei klinisch relevanten, nicht exazerbierten Patienten dringend notwendig. Zytologische Untersuchungen der BALF werden sich bei der Auswahl von Patienten zur Entwicklung spezifischerer Therapien, aber auch für die individuelle Kontrolle von Krankheitsverlauf und Therapieeffekten am Patienten als unerlässlich erweisen.

## **7 SUMMARY**

Anamnestic information, results of clinical, tracheobronchoscopic, and sometimes lung function examinations, are used to evaluate the high case load of equine clinical patients with symptoms of chronic lower airway disease. The type and extent of inflammatory reactions in the smaller airways can be characterised by cytologic examination of bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Groups of international experts in equine pulmonary medicine joined in two workshops and defined cytologic BALF features for exacerbation of Recurrent Airway Disease (RAO), Inflammatory Airway Disease (IAD) and control horses, concentrating on percentages of neutrophils, mast cells and eosinophils. As a main conclusion of the first meeting in 2001, the term RAO should replace the term COPD in equine medicine. However, to the knowledge of the author, a discussion concerning the similarity of the diseases meant by these terms, has not been made public. The term equine COPD was introduced in the early seventies of the last century. Evaluation of airway obstruction in the horse was made possible by measurement of maximum interpleural pressure differences or arterial blood gases by some authors. Nowadays, RAO exacerbation is defined as an influx of neutrophils in response to inhalation of mouldy hay dust, combined with a very marked degree of airway obstruction. Horses affected with RAO (or heaves) show disease states in between clinical remission and exacerbation, depending on their environment. For ascertaining the diagnosis, by definition, both extremes need to be shown in the patient.

To evaluate the usefulness of bronchoalveolar lavage for differentiating patients with chronic lower airway diseases and to get information about the incidence of the defined diseases, 170 horses were evaluated from march 1998 to june 2003 in the Veterinary and Forensic Clinic of the Justus-Liebig-University in Giessen/Germany. 132 patients, at least 3 years old, with chronic (> 6 weeks) complaints of cough, exercise intolerance and/or exaggerated respiratory effort were included. Exclusion criteria comprised infectious disease or concurrent diseases of other body systems. 50 of these 132 patients were evaluated twice, including a second lavage after inpatient therapy. 10 horses served as healthy controls. Apart from BALF cytology, examinations comprised clinical and endoscopic evaluation, arterial blood gas analysis and measurements of maximum interpleural pressure differences.

The results are summarized in tables on page 299 and 300. In 3 of the 132 patients, cytology of BALF showed no abnormalities confirming clinical and endoscopic results, that lower airway disease was highly improbable. 8 patients (6.1%) suffered from airway obstruction,

but there were no detectable inflammatory signs in BALF cytology. These animals were classified as having solely an obstructive disorder of the lung. 20 horses (15.2%) fulfilled IAD criteria. In one animal, eosinophilia (12.3%) in BALF cytology hinted on parasitic infection and resolved after anthelmithic treatment. In 100 patients some (mainly mild) degree of airway obstruction as well as inflammatory changes were detected. Criteria for RAO exacerbation (including development of a validated clinical score for estimating the degree of airway obstruction) were met by 7 horses (5.3% of 132 patients). In 13 animals, additionally to signs of airway obstruction, BALF cytology showed elevations in mastcells and/or eosinophils, but not neutrophils. However, the main proportion of our clinical relevant patients (60.1%) had  $\geq 5.0\%$  neutrophils detected in their BALF (median 13.1%; 1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> Quartil 9,3/16,6%), sometimes joined by elevated percentages of mastcells or eosinophils (see fig. 40 and 41, p. 293 and 295).

Dust reduction in the environment of horses and concurrent therapy with dexamethasone, clenbuterole, dembrexine and oral hyperinflation for 6 to 10 days resulted, as expected, in significant improvement in clinical, endoscopic and lung function measurements. Concurrently, BALF cytology showed significant reductions in neutrophil percentages, in favor of macrophages. However, the higher the neutrophils initially, the more dramatic (with few exceptions) was their reduction. Neutrophil percentages of less than 10% remained fairly consistent, despite of antiinflammatory therapy. Mastcell percentages were not influenced by therapeutic interventions at all, while eosinophils showed statistically significant ( $p=0.05$ ) reduction. In summary, animals with severe symptoms showed marked improvement after therapy. However, the high proportion of patients diagnosed with, from a veterinarian but not owners point of view, a mild to moderate degree of airway obstruction and inflammatory disease, were treated less successfully.

The results of this study point to the problems of an equine clinician. The high incidence of low degree chronic airway disease in the horse challenges diagnostic and therapeutic efforts. RAO exacerbation is easily recognised and can be managed very successfully. Management and therapeutic efforts need to be aimed to relieve and control mild to moderate symptoms, even if they do not progress over time, as the results suggest. BALF cytology has been proven to be a very valuable tool in differentiation of the underlying inflammatory processes in a clinical setting. It should become an invaluable means for the development and adjustment of more specific drug therapy for clinical patients.

## **8 LITERATURVERZEICHNIS**

- ABRAHAM, G.; Brodde, O.E.; Ungemach, F.R. (2002):  
Regulation of equine lymphocyte beta-adrenoceptors under the influence of clenbuterol and dexamethasone. *Equine Vet. J.* 34: 587-593.
- ABRAMSON, S.L.; Malech, H.L.; Gallin, J.I.:  
Neutrophils. In: *The Lung-Scientific Foundations*, p. 553-563. Eds.: Crystal, R.G.; West, J.B.; Barnes, N.C.; Cherniack, N.S.; Weibel, E.R. Raven Press, New York (2001).
- AGUILERA-TEJÉRO, E.; Estepa, J.C.; López, I.; Mayer-Valor, R.; Rodriguez, M. (1998):  
Arterial blood gases and acid-base balance in healthy young and aged horses.  
*Equine Vet. J.* 30: 352-354.
- AINSWORTH, D.M.; Appleton, J.A.; Antczak, D.F.; Santiago, M.A.; Aviza, G. (2002):  
IgG antibody responses to an inhaled antigen in horses with "heaves" (recurrent airway obstruction). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 84: 169-180.
- AINSWORTH, D.M.; Grünig, G.; Matychak, M.B.; Young, J.; Wagner, B.; Hollis, N.E.; Antczak, D.F. (2003):  
Recurrent airway obstruction (RAO) in horses is characterized by IFN- $\gamma$  and IL-8 production in bronchoalveolar lavage cells.  
*Vet. Immunol. Immunopathol.* 96: 83-91.
- AINSWORTH, D.M.; Weldon, A.D.; Beck, K.A.; et al. (1993):  
Recognition of *Pneumocystis carinii* in foals with respiratory distress.  
*Equine Vet. J.* 25: 103-108.
- AMES, T.R.:  
Pathophysiology and Diagnosis of Respiratory Disease. In: *The horse: diseases and clinical management*, 199-212. Eds.: Kobluk, C.N.; Ames, T.R.; Geor, R.J.; W.B. Saunders, Philadelphia (1995).
- ANDERSON, N.V.; DeBowes, R.M.; Nyrop, K.A.; Dayton, A.D. (1985):  
Mononuclear phagocytes of transport-stressed horses with viral respiratory tract infection.  
*Am. J. Vet. Res.* 46: 2272-2277.
- ANONYMUS (2001):  
The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.  
<http://www.merck.com/pubs/mmanual/section6/chapter64/64a.htm>.
- ANONYMUS (2003):  
Inflammatory airway disease: defining the syndrome. Conclusions of the Havemeyer Workshop October 2002. *Equine Vet. Educ.* 15: 61-63.
- 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.; Gustin, P.; Desmecht, D.; Amory, H.; Paiva, M. (1989):  
Inertance of the respiratory system in ponies. *J. Appl. Physiol* 67: 534-540.

- ART, T.; Duvivier, D.H.; Votion, D.; Anciaux, N.; Vandenput, S.; Bayly, W.M.; Lekeux, P. (1998): Does an acute COPD crisis modify the cardiorespiratory and ventilatory adjustments to exercise in horses? *J. Appl. Physiol* 84: 845-852.
- ART, T.; Kirschvink, N.; Smith, N.; Lekeux, P. (1999):  
Indices of oxidative stress in blood and pulmonary epithelium lining fluid in horses suffering from recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.* 31: 397-401.
- ART, T.; Tack, S.; Kirschvinck, N.; Busoni, V.; Votion, D.; Freeman, K.; Lekeux, P. (2002):  
Effect of instillation into lung of autologous blood on pulmonary function and tracheobronchial wash cytology. *Equine Vet. J. Suppl* 442-446.
- ASMUNDSSON, T.; Gunnarsson, E.; Johannesson, T. (1983):  
"Haysickness" in Icelandic horses:precipitin tests and other studies.  
*Equine Vet. J.* 15: 229-232.
- BANKS, E.M.; Kyriakidou, M.; Little, S.; Hamblin, A.S. (1999):  
Epithelial lymphocyte and macrophage distribution in the adult and fetal equine lung.  
*J. Comp Pathol.* 120: 1-13.
- BARDANA, E.J., Jr. (1999):  
Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): guidelines for diagnosis and treatment and insight into likely prognosis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83: 583-586.
- BEADLE, R.E.:  
Summer pasture-associated obstructive pulmonary disease. In: *Current Therapy in Equine Medicine*, 1 512-516. Ed.: Robinson, N.E; WB Saunders, Philadelphia (1983).
- BEASLEY, R.; Roche, H.; Roberts, J.A.; Holgate, S.T. (1989):  
Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation.  
*Am. Rev. Respir. Dis.* 139: 806-817.
- BEECH, J. (1989):  
Managing horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Med.* 14: 620-626.
- BEEH, K.M. et Buhl, R. (2001):  
Pathogenese des Asthma bronchiale - Eröffnung neuer therapeutischer Perspektiven.  
*Med. Klin.* 96: 15-25.
- BEEH, K.M.; Welte, T.; Buhl, R. (2002):  
Anticholinergics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.  
*Respiration* 69: 372-379.
- BENAMOU, A.E.; Art, T.; Marlin, D.J.; Roberts, C.A.; Lekeux, P. (1999):  
Effect of exercise on concentrations of immunoreactive endothelin in bronchoalveolar lavage fluid of normal horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease.  
*Equine Vet. J. Suppl* 30: 92-95.
- BENDALI-AHCENE, S.; Monier, J.C.; Fontaine, M.; Cadore, J.L. (1995):  
Analyse cytologique et cytofluorimétrique du lavage bronchoalvéolaire (LBA) des chevaux souffrant de bronchopneumopathies chronique et obstructive )BCPO).  
*Revue Méd. Vét.* 146: 349-356.

- BERRY, C.R.; O'Brien, T.R.; Madyastha, K.R.; et al. (1991):  
Thoracic radiographic features of silicosis in 19 horses. *J. Vet. Intern. Med.* 5: 248-256.
- BLUMENTHAL, R.L.; Campbell, D.E.; Hwang, P.; DeKruyff, R.H.; Frankel, L.R.; Umetsu, D.T. (2001): Human alveolar macrophages induce functional inactivation in antigen-specific CD4 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107: 258-264.
- BOERMA, S.; Meeus, P.; Sasse, H.H. (1985):  
Intrathoracic pressure in the Horse. Correlation between intrapleural and esophageal pressures. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, Hippatrika Verlagsgesellschaft, D-Calw, S. 49-51.
- BOSLER, K. (1986):  
Langzeiterfolg der NaCl-Hyperinfusionstherapie beim Pferd mit chronisch obstruktiver Bronchitis. *Pferdeheilkunde* 2: 197-200.
- BRACHER, V.; von Fellenberg, R.; Winder, C.N.; Grünig, G.; Hermann, M.; Krähenmann, A. (1991): An investigation of the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in random populations of Swiss horses. *Equine Vet. J.* 23: 136-141.
- BRAZIL, T.J. et McGorum, B.C. (2001):  
Molecules and mediators of inflammation in equine heaves: mechanisms and markers of disease (editorial). *Equine Vet. J.* 33: 113-115.
- BROADSTONE, R.V.; Gray, P.R.; Robinson, N.E.; Derksen, F.J. (1992):  
Effects of xylazine on airway function in ponies with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1813-1817.
- BROSNAHAN, M.M. et Paradis, M.R. (2003):  
Demographic and clinical characteristics of geriatric horses: 467 cases (1989-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 223: 93-98.
- BTS (1997):  
COPD Guidelines. *Thorax* 52 (*Suppl. 5*): S1-S28.
- BUIST, A.S. (2003):  
Similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease: treatment and early outcomes. *Eur. Respir. J. Suppl* 39: 30s-35s.
- BUREAU, F.; Bonizzi, G.; Kirschvink, N.; Delhalle, S.; Desmecht, D.; Merville, M.P.; Bours, V.; Lekeux, P. (2000a): Correlation between nuclear factor-kappaB activity in bronchial brushing samples and lung dysfunction in an animal model of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161: 1314-1321.
- BUREAU, F.; Delhalle, S.; Bonizzi, G.; Fievez, L.; Dogne, S.; Kirschvink, N.; Vanderplasschen, A.; Merville, M.P.; Bours, V.; Lekeux, P. (2000b): Mechanisms of persistent NF-kappa B activity in the bronchi of an animal model of asthma. *J. Immunol.* 165: 5822-5830.
- BURNS, D.M.; Shure, D.; Francoz, R.; Kalafer, M.; Harrell, J.; Witztum, K.; Moser, K.M. (1983): The physiologic consequences of saline lobar lavage in healthy human adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 695-701.



- BURRELL, M.H.; Whitwell, K.E.; Wood, J.L.; Mumford, J.A. (1996):  
Respiratory disease in Thoroughbred horses in training: the relationship between disease and viruses, bacteria and environment. *Vet. Rec.* 139: 308-313.
- BUTTARELLO, M.; Gadotti, M.; Lorenz, C.; Toffalori, E.; Ceschini, N.; Valentini, A.; Rizzotti, P. (1992): Evaluation of four automated hematology analyzers. A comparative study of differential counts (imprecision and inaccuracy). *Am. J. Clin. Pathol.* 97: 345-352.
- CASABURI, R.; Mahler, D.A.; Jones, P.W.; Wanner, A.; San, P.G.; ZuWallack, R.L.; Menjoge, S.S.; Serby, C.W.; Witek, T., Jr. (2002): A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 19: 217-224.
- CHRISTLEY, R.M.; Hodgson, D.R.; Rose, R.J.; Wood, J.L.; Reid, S.W.; Whitehair, K.J.; Hodgson, J.L. (2001): A case-control study of respiratory disease in Thoroughbred racehorses in Sydney, Australia. *Equine Vet. J.* 33: 256-264.
- CHUNG, K.F. et Barnes, P.J. (1999):  
Cytokines in asthma. *Thorax* 54: 825-857.
- CLARK, C.K.; Lester, G.D.; Vetro, T.; Rice, B. (1995):  
Bronchoalveolar lavage in horses: effect of exercise and repeated sampling on cytology. *Aust. Vet. J.* 72: 249-252.
- CLARKE, A.F. (1987):  
A review of environmental and host factors in relation to equine respiratory disease. *Equine Vet. J.* 19: 435-441.
- CLARKE, A.F.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.  
In: *Current Therapy in Equine Medicine*, 3 (ed.): Robinson, N.E.; W.B. Saunders, Philadelphia (1992): 329-332.
- COLAHAN, P.T.; Bailey, J.E.; Chou, C.C.; Johnson, M.; Rice, B.L.; Jones, G.L.; Cheeks, J.P. (2002): Effect of flunixin meglumine on selected physiologic and performance parameters of athletically conditioned thoroughbred horses subjected to an incremental exercise stress test. *Vet. Ther.* 3: 37-48.
- COOK, W.R. (1976):  
Chronic bronchitis and alveolar emphysema in the horse. *Vet. Rec.* 99: 448-451.
- COSTA, L.R.; Seahorn, T.L.; Moore, R.M.; Taylor, H.W.; Gaunt, S.D.; Beadle, R.E. (2000):  
Correlation of clinical score, intrapleural pressure, cytologic findings of bronchoalveolar fluid, and histopathologic lesions of pulmonary tissue in horses with summer pasture-associated obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.* 61: 167-173.
- COSTA, P. et Deegen, E. (1985):  
Marker Cells in Tracheobronchial Mucus During Anti-Obstructive Therapy of Horses with Pulmonary Diseases. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, Hippiafrika Verlagsgesellschaft, D-Calw 38-40.
- COSTABEL, U. (1994):  
Atlas der bronchoalveolären Lavage. Thieme Verlag, Stuttgart, New York

- COSTABEL, U. (1997):  
CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis?  
*Eur. Respir. J.* 10: 2699-2700.
- COSTABEL, U. et Guzman, J. (2001):  
Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 7: 255-261.
- COUËTIL, L.L. et DeNicola, D.B. (1999):  
Blood gas, plasma lactate and bronchoalveolar lavage cytology analyses in racehorses with respiratory disease. *Equine Vet. J. Suppl* 30: 77-82.
- COUËTIL, 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: 538-546.
- COUËTIL, L.L.; Rosenthal, F.S.; Simpson, C.M. (2000):  
Forced expiration: a test for airflow obstruction in horses. *J. Appl. Physiol* 88: 1870-1879.
- CRANE, S.A.; Ziemer, E.L.; Sweeney, C.R. (1989):  
Cytologic and bacteriologic evaluation of tracheobronchial aspirates from clinically normal foals. *Am. J. Vet. Res.* 50: 2042-2048.
- CRYSTAL, R.G.: Alveolar macrophages.  
In: *The lung; Scientific foundations*, Vol. 1; Eds.: Crystal, R.G.; West, J.B.; Barnes, N.C.; Cherniack, N.S.; Weibel, E.R., 527-538. Raven Press, New York (1991).
- CRYSTAL, R.G.; Reynolds, H.Y.; Kalica, A.R. (1986):  
Bronchoalveolar lavage: report of an international conference. *Chest* 90: 122-131.
- DAVIS, E. et Rush, B.R. (2002):  
Equine recurrent airway obstruction: pathogenesis, diagnosis, and patient management.  
*Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18: 453-467.
- DAVIS, M.S.; Murray, M.J.; Donaldson, L.L. (1998):  
Clinical assessment of gas exchange in mature horses. *Equine Vet. J.* 30: 396-400.
- DECONTO, I. (1985):  
Cytomorphologic Findings in the Tracheobronchial Secretions from Horses with Acute or Chronic Pulmonary Disease. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, Hippiafrika Verlagsgesellschaft, D-Calw 23-24.
- DEEGEN, E. et Muller, P. (1983):  
Die Bedeutung von "air trapping" bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.  
*Tierärztl. Prax.* 11: 77-84.
- DEEGEN, E.; Muller, P.; Petzoldt, K. (1982):  
Bronchoscopy and cytological examination of bronchial secretions of horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Poumon. Coeur* 38: 311-316.
- DENAC, M. et Pfister, R. (1981):  
Der Einfluss des  $\beta_2$ -Rezeptoren-stimulierenden Sympathikomimetikums Ventipulmin(R) (NAB-365) auf die Atmungsmechanik des Pferdes. *Tierärztl. Umschau* 36: 188-194.

- DERKSEN, F.J.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.  
In: Current therapy in equine medicine, 5. Ed.: Robinson, N.E.; W.B. Saunders Company, Philadelphia (1987), pp. 596-602.
- DERKSEN, F.J. (1993):  
Chronic obstructive pulmonary disease (heaves) as an inflammatory condition (editorial).  
Equine Vet. J. 25: 257-258.
- DERKSEN, F.J.: Chronic obstructive pulmonary disease.  
In: Equine Medicine and Surgery, 5<sup>th</sup> ed. Eds.: Colahan, P.; Merritt, A.M.; Moore, J.N.; Mayhew, I.G.; Mosby, St. Louis (1999): pp. 539-544.
- DERKSEN, F.J.; Brown, C.M.; Sonea, I.; Darien, B.J.; Robinson, N.E. (1989):  
Comparison of transtracheal aspirate and bronchoalveolar lavage cytology in 50 horses with chronic lung disease. Equine Vet. J. 21: 23-26.
- DERKSEN, F.J. et Robinson, N.E. (1980):  
Esophageal and intrapleural pressures in the healthy conscious pony.  
Am. J. Vet. Res. 41: 1756-1761.
- DERKSEN, F.J.; Robinson, N.E.; Armstrong, P.J.; Stick, J.A.; Slocombe, R.F. (1985a):  
Airway reactivity in ponies with recurrent airway obstruction (heaves).  
J. Appl. Physiol 58: 598-604.
- DERKSEN, F.J.; Scott, D.; Robinson, N.E.; Slocombe, R.F.; Armstrong, P.J. (1985b):  
Intravenous histamine administration in ponies with recurrent airway obstruction (heaves).  
Am. J. Vet. Res. 46: 774-777.
- DERKSEN, F.J.; Scott, J.S.; Miller, D.C.; Slocombe, R.F.; Robinson, N.E. (1985c):  
Bronchoalveolar lavage in ponies with recurrent airway obstruction (heaves).  
Am. Rev. Respir. Dis. 132: 1066-1070.
- DERKSEN, F.J. et Woods, P.S. (1994):  
Chronic lung disease in the horse: role of aeroallergens and irritants and methods of evaluation. Equine Practice 16: 11-13.
- DETLEF, E.; Kohler, L.; Allmeling, G. (1982):  
Erfahrungen mit der NaCl-Hyperinfusionstherapie bei der Behandlung von chronisch obstruktiven Bronchitiden beim Pferd. Tierärztliche Praxis 10: 209-217.
- DETLEF, E.; Kohler, L.; Pieper, G. (1983):  
Verhalten des Blutdruckes, der Herzfrequenz, des Hamatokrites und der Serumeiweisskonzentration während einer Hyperinfusionstherapie bei chronisch obstruktiven Bronchitiden. Berl. Münch. Tierärztliche Wochenschrift 96: 78-80.
- Di MARIA, G.; Spicuzza, L.; Mazzearella, G. (2002):  
Future treatment of chronic obstructive pulmonary disease.  
Monaldi Arch. Chest Dis. 57: 200-205.
- Di STEFANO, A.; Maestrelli, P.; Roggeri, A.; Turato, G.; Calabro, S.; Potena, A.; Mapp, C.E.; Ciaccia, A.; Covacev, L.; Fabbri, L.M. (1994):

- Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149: 803-810.
- DIECKMANN, M. et Deegen, E. (1990):  
Klinische Bedeutung der Tracheobronchialsekret-Zytologie. *Pferdeheilkunde* 6: 101-110.
- DIECKMANN, M.P.:  
Zur Wirksamkeit von Ambroxolhydrochlorid (Mukovent) bei lungenkranken Pferden - klinische, funktionelle und zytologische Untersuchungen. *Vet. Med. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover* (1987).
- DIRSCHERL, P.; Grabner, A.; Buschmann, H. (1993):  
Responsiveness of basophil granulocytes of horses suffering from chronic obstructive pulmonary disease to various allergens. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 38: 217-227.
- DIXON, P.M. (1997):  
Ancillary diagnostic techniques for the investigation of equine pulmonary disease. *Equine Vet. Educ.* 9: 72-80.
- DIXON, P.M. et McGorum, B. (1990):  
Pasture-associated seasonal respiratory disease in two horses. *Vet. Rec.* 126: 9-12.
- DIXON, P.M.; Nicholls, J.R.; McPherson, E.A.; Lawson, G.H.; Thomson, J.R.; Pirie, H.W.; Breeze, R.G. (1982):  
Chronic obstructive pulmonary disease anatomical cardiac studies. *Equine Vet. J.* 14: 80-82.
- DIXON, P.M.; Railton, D.I.; McGorum, B.C. (1995a):  
Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 1: Examination techniques, diagnostic criteria and diagnoses. *Equine Vet. J.* 27: 416-421.
- DIXON, P.M.; Railton, D.I.; McGorum, B.C. (1995b):  
Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 2: Details of animals and of historical and clinical findings. *Equine Vet. J.* 27: 422-427.
- DIXON, P.M.; Railton, D.I.; McGorum, B.C. (1995c):  
Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 3: Ancillary diagnostic findings. *Equine Vet. J.* 27: 428-435.
- DIXON, P.M.; Railton, D.I.; McGorum, B.C.; Tothill, S. (1995d):  
Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 4: Treatments and re-examination findings. *Equine Vet. J.* 27: 436-439.
- DONALDSON, L.L. (1991):  
A review of the pathophysiology of exercise-induced pulmonary haemorrhage in the equine athlete. *Vet. Res. Commun.* 15: 211-226.
- DOUCET, M.Y. et Viel, L. (2002):  
Alveolar macrophage graded hemosiderin score from bronchoalveolar lavage in horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage and controls. *J. Vet. Intern. Med.* 16: 281-286.

- 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.
- DROMMER, W.; Kaup, F.J.; Iregui, C.; Deegen, E. (1985):  
Transmission and Scanning Electron Microscopic Findings in the Tracheobronchial Tree of  
Horses with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Lung Function and Respiratory  
Diseases in the Horse, Hippiafrika Verlagsgesellschaft, D-Calw 16-19.
- DROMMER, W.; Kaup, F.J.; Klein, O.; Deegen, E. (1987):  
Ultrastrukturelle Alterationen an den Clara-Zellen bei Pferden mit chronisch obstruktiven  
Lungenerkrankungen. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 94: 63-67.
- DUDEN Fremdwörterbuch (2001): eds.: Wissenschaftlicher Rat der Dudenredaktion:  
Wermke, M.; Kunkel-Razum, K.; Scholze-Stubenrecht, W. Dudenverlag; Mannheim,  
Leipzig, Wien, Zürich.
- DYER, R.M. et Leid, R.W. (1983):  
Surface receptors for IgG and complement on equine alveolar macrophages.  
Inflammation 7: 183-195.
- EDER, C.; Cramer, R.; Mayer, C.; Eicher, R.; Straub, R.; Gerber, H.; Lazary, S.; Marti, E.  
(2001): Influence of environmental and genetic factors on allergen-specific  
immunoglobulin-E levels in sera from Lipizzan horses. Equine Vet. J. 33: 714-720.
- EMPEY, D.W.; Laitinen, L.A.; Jacobs, L.; Gold, W.M.; Nadel, J.A. (1976):  
Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract  
infection. Am. Rev. Respir. Dis. 113: 131-139.
- ERCK, E.v.; Votion, D.; Art, T.; Lekeux, P. (2004):  
Measurement of respiratory function by impulse oscillometry in horses.  
Equine Vet. J. 36: 21-28.
- ERICHSEN, D.F.; Aviad, A.D.; Schultz, R.H.; Kennedy, T.J. (1994):  
Clinical efficacy and safety of clenbuterol HCl when administered to effect in horses with  
chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Equine Vet. J. 26: 331-336.
- ERIKSEN, L. (1985):  
Studies on Micropolyspora faeni and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Lung  
Function and Respiratory Diseases in the Horse, Hippiafrika Verlagsgesellschaft, D-Calw  
32-34.
- ERS; Siafakas, N.M.; Vermeire, P.; et al. (1995):  
Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).  
Eur. Respir. J. 8: 1398-1420.
- EWING, P.J.; Cowell, R.L.; Tyler, R.D.; MacAllister, C.G.; Meinkoth, J.H. (1994):  
Pneumocystis carinii pneumonia in foals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 204: 929-933.
- FABBRI, L.; Caramori, G.; Beghe, B.; Papi, A.; Ciaccia, A. (1998):  
Chronic obstructive pulmonary disease international guidelines.  
Curr. Opin. Pulm. Med. 4: 76-84.

- FABBRI, L.; Hurd, C.D.; for the GOLD Committee (2003):  
Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update (editorial). *Eur. Respir. J.* 22: 1-2.
- FAIRBAIRN, S.M.; Marr, K.A.; Lees, P.; Cunningham, F.M.; Page, C.P. (1996):  
Effects of platelet activating factor on the distribution of radiolabelled leucocytes and platelets in normal horses and asymptomatic horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Res. Vet. Sci.* 61: 107-113.
- FAIRBAIRN, S.M.; Page, C.P.; Lees, P.; Cunningham, F.M. (1993):  
Early neutrophil but not eosinophil or platelet recruitment to the lungs of allergic horses following antigen exposure. *Clin. Exp. Allergy* 23: 821-828.
- FEHRENBACH, H. et al. (2003):  
Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 21: 421-428.
- FEY, K.; Klatt, P.; Schmidt, H.; Sasse, H.H. (1995):  
Nachweis zweier Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen im Bronchialsekret von Pferden und Bestimmung der Blutspiegel. *Tierärztl. Prax.* 23: 59-65.
- FEY, K. et Sasse, H.H.L.:  
Die bronchoalveoläre Lavage als Diagnostikum beim Pferd. Internationales Symposium Diagnostik beim Pferd, Bad Homburg 1997. In: 3. Band der Reihe Internationale Symposien der Gesellschaft für Pferdemedizin e.V., (1997) 133-134.
- FEY, K.; Wenisch, T.; Sasse, H.H.L.:  
Incidence of Hemosiderophages in BALF of Horses with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: The Elite Show Jumper - Conference on Equine Sports Medicine and Science, Messina and Taormina/Italy (2000) 181-185.
- FISCHER, J. (1980):  
Bronchoskopische Untersuchungen als Beitrag zur klinischen und ätiologischen Diagnostik bei Pferden mit Atemwegserkrankungen. *Vet. Med. Diss.*, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- FLAMINIO, M.J.; Rush, B.R.; Cox, J.H.; Moore, W.E. (1998):  
CD4+ and CD8+ T-lymphocytopenia in a filly with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Aust. Vet. J.* 76: 399-402.
- FLETCHER, C. et Peto, R. (1977):  
The natural history of chronic airway obstruction. *Br. Med. J.* 1: 1645-1648.
- FLOER, W. et Deegen, E. (1973):  
Untersuchungen über die Beteiligung von Bakterien an Erkrankungen der Atemwege des Pferdes. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 86: 381-384.
- FOGARTY, U. (1990):  
Evaluation of a bronchoalveolar lavage technique. *Equine Vet. J.* 22: 174-176.

- FOLEY, F.D. et Lowell, F.C. (1966):  
Equine centrilobular emphysema. With further observations on the pathology of heaves.  
Am. Rev. Respir. Dis. 93: 17-21.
- FRANCHINI, M.; Gill, U.; von Fellenberg, R.; Bracher, V.D. (2000):  
Interleukin-8 concentration and neutrophil chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid of horses with chronic obstructive pulmonary disease following exposure to hay.  
Am. J. Vet. Res. 61: 1369-1374.
- FRANCHINI, M.; Gilli, U.; Akens, M.K.; Fellenberg, R.V.; Bracher, V. (1998):  
The role of neutrophil chemotactic cytokines in the pathogenesis of equine chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Vet. Immunol. Immunopathol. 66: 53-65.
- FREEMAN, K.P. et al. (1993):  
A review of cytological specimens from horses with and without clinical signs of respiratory disease. Equine Vet. J. 25: 523-526.
- GANTER, M. et Hensel, A. (1997):  
Cellular variables in bronchoalveolar lavage fluids (BALF) in selected healthy pigs.  
Res. Vet. Sci. 63: 215-217.
- GAWLIK, A. (1989):  
Erfolgskontrolle verschiedener Behandlungsmethoden der chronisch obstruktiven Pneumopathien des Pferdes mit besonderer Berücksichtigung des Vergleiches der enteralen und intravenösen Infusionstherapie. Vet. Med. Diss., Justus-Liebig-Universität Gießen
- GEISEL, O. et von Sandersleben, J. (1987):  
Pathomorphologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung beim Pferd.  
Tierärztl. Prax. Suppl 2: 52-56.
- GEOR, R.J.:  
Performance-Limiting Conditions of the Lungs. In: The horse: diseases and clinical management, 263-268. W.B. Saunders Company, Philadelphia (1995).
- GEOR, R.J.; Ommundson, L.; Fenton, G.; Pagan, J.D. (2001):  
Effects of an external nasal strip and frusemide on pulmonary haemorrhage in Thoroughbreds following high-intensity exercise. Equine Vet. J. 33: 577-584.
- GERBER, H. (1980):  
Zur Pathogenese der chronischen obstruktiven Bronchitis des Pferdes. In: 7. Arbeitstagung der FG Pferdekrankheiten der DVG, Hamburg, 1. -3. Okt. 1980 1-16.
- GERBER, H.:  
Krankheiten der unteren Luftwege. In: Krankheiten des Pferdes, 2. 49-57. Paul Parey Verlag, Berlin (1997).
- GERBER, V.; King, M.; Schneider, D.A.; Robinson, N.E. (2000):  
Tracheobronchial mucus viscoelasticity during environmental challenge in horses with recurrent airway obstruction. Equine Vet. J. 32: 411-417.

- GERBER, V.; Robinson, N.E.; Luethi, S.; Marti, E.; Wampfler, B.; Straub, R. (2003a):  
Airway inflammation and mucus in two age groups of asymptomatic well-performing sport horses. *Equine Vet. J.* 35: 491-495.
- GERBER, V.; Robinson, N.E.; Venta, R.J.; Rawson, J.; Jefcoat, A.M.; Hotchkiss, J.A. (2003b): Mucin genes in horse airways: MUC5AC, but not MUC2, may play a role in recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.* 35: 252-257.
- GIGUÈRE, S.; Viel, L.; Lee, E.; MacKay, R.J.; Hernandez, J.; Franchini, M. (2002):  
Cytokine induction in pulmonary airways of horses with heaves and effect of therapy with inhaled fluticasone propionate. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 85: 147-158.
- GILLISSEN, A. et Richter, F.:  
Ursächliche Faktoren. In: COPD - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen, 7-28. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien (2002).
- GILLISSEN, A. et Seeger, W. (2002a):  
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung - Pathophysiologie und Diagnostik.  
*Dtsch. Med. Wochenschr.* 127: 507-509.
- GILLISSEN, A. et Seeger, W. (2002b):  
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung - Therapie.  
*Dtsch. Med. Wochenschr.* 127: 510-513.
- GINA (1997):  
Practical Guide for the Diagnosis and Management of Asthma. Based on the Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication No. 97-4053. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- GINA (2002):  
Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No. 02-3659. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- GLEICH, G.J. (1986):  
The pathology of asthma: with emphasis on the role of the eosinophil.  
*N. Engl. Reg Allergy Proc.* 7: 421-424.
- GOLD (2001):  
Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Physicians and Nurses. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- GOLD (2003):  
Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- GRANDGUILLOT, L.; Fairbrother, J.M.; Vrins, A. (1991):  
Use of a protected catheter brush for culture of the lower respiratory tract in horses with small airway disease. *Can. J. Vet. Res.* 55: 50-55.
- GREEN, E.M.:  
Esophageal Obstruction. In: Current Therapy in Equine Medicine, 3. Ed.: Robinson, N.E.; W.B. Saunders, Philadelphia (1992) 175-184.



- GREET, T.R. (1982):  
Collection of tracheal aspirates in horses. *Vet. Rec. Suppl. 4*: 148-149
- HAIDL, P.; Schonhofer, B.; Siemon, K.; Kohler, D. (2000):  
Inhaled isotonic alkaline versus saline solution and radioaerosol clearance in chronic cough. *Eur. Respir. J. 16*: 1102-1108.
- HALLIWELL, R.E.; McGorum, B.C.; Irving, P.; Dixon, P.M. (1993):  
Local and systemic antibody production in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Immunol. Immunopathol. 38*: 201-215.
- HAMANN, J.:  
Chronisch-obstruktive Bronchitis. In: *Handbuch Pferdepraxis*, 2. 334-337. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1999) 334-337.
- HAMM, H.:  
Rehabilitation. In: *COPD - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien (2002) 225-239.
- HARE, J.E. et Viel, L. (1998):  
Pulmonary eosinophilia associated with increased airway responsiveness in young racing horses. *J. Vet. Intern. Med. 12*: 163-170.
- HARE, J.E.; Viel, L.; O'Byrne, P.M.; Conlon, P.D. (1994):  
Effect of sodium cromoglycate on light racehorses with elevated metachromatic cell numbers on bronchoalveolar lavage and reduced exercise tolerance. *J. Vet. Pharmacol. Ther. 17*: 237-244.
- HATTOTUWA, K.; Gamble, E.A.; O'Shaughnessy, T.; Jeffery, P.K.; Barnes, N.C. (2002):  
Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest 122*: 1909-1912.
- HAWKINS, E.C.; Kennedy-Stoskopf, S.; Levy, J.; Meuten, D.J.; Cullins, L.; DeNicola, D.; Tompkins, W.A.; Tompkins, M.B. (1994):  
Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats. *Am. J. Vet. Res. 55*: 795-802.
- HEAD, M.J. et Wood, J.L.N. (2001):  
Coughing: a source of irritation? (editorial). *Equine Vet. J. 33*: 221-223.
- HENRIKSON, S.L. et Rush, B.R. (2001):  
Efficacy of salmeterol xinafoate in horses with recurrent airway obstruction. *J. Am. Vet. Med. Assoc. 218*: 1961-1965.
- HERHOLZ, C.; Tschudi, P.; Gerber, H.; Moens, Y.; Straub, R. (1997):  
Ultrasound spirometry in the horse: a preliminary report on the method and the effects of xylazine and lobeline hydrochloride medication. *Schweiz. Arch. Tierheilkd. 139*: 558-563.
- HERHOLZ, C.; Busato, A.; Straub, R. (2000):  
Lungenfunktionsprüfung beim Pferd unter besonderer Berücksichtigung der Ultraschall-Spirometrie/Kapnographie. *Schweiz. Arch. Tierheilkd. 142*: 299-303.
- HERHOLZ, C.; Phillip, M.; Straub, R.; Ueltschi, G.; Busato, A. (2001):  
Comparison of the clearance of <sup>99m</sup>Technetium-DTPA from the lung and lung function

- indices derived from the single breath diagram for carbon dioxide in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 48: 553-561.
- HERHOLZ, C.; Straub, R.; Gerber, V.; Wampfler, B.; Luthi, S.; Imhof, A.; Moens, Y.; Busato, A. (2002a): Relationship between clinical signs and pulmonary function estimated by the single breath diagram for CO<sub>2</sub> (SBD-CO<sub>2</sub>) in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. J.* 163: 187-195.
- HERHOLZ, C.; Straub, R.; Luthi, S.; Imhof, A.; Busato, A. (2002b): Differences in pulmonary functional indices derived from the single-breath diagram for CO<sub>2</sub> (SBD-CO<sub>2</sub>) in horses related to age, sex and usage. *Vet. Res. Commun.* 26: 467-478.
- HERHOLZ, C.; Straub, R.; Braendlin, C.; Imhof, A.; Luthi, S.; Busato, A. (2003a): Measurement of tidal breathing flow-volume loop indices in horses used for different sporting purposes with and without recurrent airway obstruction. *Vet. Rec.* 152: 288-292.
- HERHOLZ, C.; Straub, R.; Imhof, A.; Busato, A. (2003b): Early detection of pulmonary dysfunction in the horse - an introduction. *Pferdeheilkunde* 19: 365-378.
- Herholz, C.P.; Gerber, V.; Tschudi, P.; Straub, R.; Imhof, A.; Busato, A. (2003c): Use of volumetric capnography to identify pulmonary dysfunction in horses with and without clinically apparent recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 64: 338-345.
- HINES, M.T.; Palmer, G.H.; Byrne, K.M.; Brassfield, A.L.; McGuire, T.C. (1996): Quantitative characterization of lymphocyte populations in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of normal adult Arabian horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 51: 29-37.
- HOFFMAN, A.M.; Mazan, M.R.; Ellenberg, S. (1998): 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.; Kühn, H.; Riedelberger, K.; Kupcinskas, R.; Miskovic, M.B. (2001): Flowmetric comparison of respiratory inductance plethysmography and pneumotachography in horses. *J. Appl. Physiol* 91: 2767-2775.
- HOFFMAN, A.M. (2002): The prescience to measure airway reactivity in horses without heaves. *Pferdeheilkunde* 18: 622-624.
- HOFFMAN, A.M.: Inflammatory Airway Disease: Definitions and Diagnosis in the Performance Horse. In: Current Therapy in Equine Medicine, 5. Ed.: Robinson, N.E.; W.B. Saunders, St. Louis (2003) 412-417.
- HOLCOMBE, S.J.; Jackson, C.; Gerber, V.; Jefcoat, A.; Berney, C.; Eberhardt, S.; Robinson, N.E. (2001): Stabling is associated with airway inflammation in young Arabian horses. *Equine Vet. J.* 33: 244-249.

- JACKSON, C.A.; Berney, C.; Jefcoat, A.M.; Robinson, N.E. (2000):  
Environment and prednisone interactions in the treatment of recurrent airway obstruction (heaves). *Equine Vet. J.* 32: 432-438.
- JEAN, D.; Vrins, A.; Lavoie, J.P. (1999):  
Monthly, daily, and circadian variations of measurements of pulmonary mechanics in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Vet. Res.* 60: 1341-1346.
- JEFCOAT, A.M.; Hotchkiss, J.A.; Gerber, V.; Harkema, J.R.; Basbaum, C.B.; Robinson, N.E. (2001): Persistent mucin glycoprotein alterations in equine recurrent airway obstruction. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 281: L704-L712.
- JOSE-CUNILLERAS, E.; Kohn, C.W.; Hillier, A.; Saville, W.J.; Lorch, G. (2001):  
Intradermal testing in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease, recurrent urticaria, or allergic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219: 1115-1121.
- KAMPMANN, C.; Ohnesorge, B.; Venner, M.; Deegen, E. (2001):  
Budesonid-Aerosoltherapie und Lungenfunktion bei chronisch lungenkranken Pferden. *Pferdeheilkunde* 17: 155-160.
- KANEENE, J.B.; Ross, A.; Miller, R. (1997):  
The Michigan equine monitoring system. II. Frequencies and impact of selected health problems. *Preventive Vet. Med.* 29: 277-292.
- KAUP, F.J.; Drommer, W.; Damsch, S.; Deegen, E. (1990a):  
Ultrastructural findings in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). II: Pathomorphological changes of the terminal airways and the alveolar region. *Equine Vet. J.* 22: 349-355.
- KAUP, F.J.; Drommer, W.; Damsch, S.; v.Scheven, A.; Klein, O.; Deegen, E. (1990b):  
Ultrastruktur der Epithelzellen im Bereich der Lunge gesunder Pferde. *Pferdeheilkunde* 6: 147-154.
- KAUP, F.J.; Drommer, W.; Deegen, E. (1990c):  
Ultrastructural findings in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). I: Alterations of the larger conducting airways. *Equine Vet. J.* 22: 343-348.
- KEATINGS, V.M.; Collins, P.D.; Scott, D.M.; Barnes, P.J. (1996):  
Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 530-534.
- KELLER, H. (1984):  
Klinische Erfahrungen mit der Ventipulmin (Clenbuterol-)Behandlung bronchitiskranker Pferde-Untersuchungen zur Dosisreduzierung. *Tierärztliche Umschau* 39: 653-654.
- KERN, I.; Kecelj, P.; Kosnik, M.; Mermolja, M. (2003):  
Multinucleated giant cells in bronchoalveolar lavage. *Acta Cytol.* 47: 426-430.
- KIM, C.K.; Kim, S.W.; Park, C.S.; Kim, B.I.; Kang, H.; Koh, Y.Y. (2003):  
Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112: 64-71.

- KIRSCHVINK, N.; Fievez, L.; Dogne, S.; Bureau, F.; Art, T.; Lekeux, P. (2001):  
Comparison of inulin with urea as dilutional markers of bronchoalveolar lavage in healthy and heaves-affected horses. *Vet. Res.* 32: 145-154.
- KIRSCHVINK, N.; Di Silvestro, F.; Sbai, I.; Vandenput, S.; Art, T.; Roberts, C.; Lekeux, P. (2002a): The use of cardboard bedding material as part of an environmental control regime for heaves-affected horses: in vitro assessment of airborne dust and aeroallergen concentration and in vivo effects on lung function. *Vet. J.* 163: 319-325.
- KIRSCHVINK, N.; Smith, N.; Fievez, L.; Bougnet, V.; Art, T.; Degand, G.; Marlin, D.; Roberts, C.; Genicot, B.; Lindsey, P.; Lekeux, P. (2002b): Effect of chronic airway inflammation and exercise on pulmonary and systemic antioxidant status of healthy and heaves-affected horses. *Equine Vet. J.* 34: 563-571.
- KLEIBER, C.; Grünig, G.; Jungi, T.; Schmucker, N.; Gerber, H.; Davis, W.C.; Straub, R. (1999): Phenotypic analysis of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes in horses with chronic pulmonary disease. *Zentralbl. Veterinarmed. A* 46: 177-184.
- KLEIN, H.-J. (1984):  
Der Histamininhalationsprovokationstest zur Bestimmung der unspezifischen Reagibilität der Atemwege beim Pferd. *Vet. Med. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover.*
- KLEIN, H.-J. et Deegen, E. (1985):  
Non-specific Airway hyperreactivity in horses and the influence of corticosteroids. *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse, Hippatrika Verlagsgesellschaft, D-Calw* 61-64.
- KLUCINSKI, W.; Winnicka, A.; Olszewski, M.; Sikora, J.; Sitarska, E.; Niemaltowski, M.; Muzylak, M.; Bylinka, G.; Wyszynski, M. (1994): Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes lavaged from the lungs of horses with clinically diagnosed chronic pulmonary disease. *Zentralbl. Veterinarmed. A* 41: 558-567.
- KOLM, G.; Zappe, H.; Schmid, R.; Riedelberger, K.; van den, H.R. (2003):  
Efficacy of montelukast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in five horses. *Vet. Rec.* 152: 804-806.
- KRAFT, W.; Gawlik, A.; Grabner, A.; Dammer, E.M. (1987):  
Behandlung von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen.  
*Tierärztl. Prax. Suppl* 2: 24-32.
- KREIME, U. (1981):  
Intraindividueller Wirksamkeitsvergleich von Atrovent® und Ventipulmin® bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis. *Vet. Med. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover.*
- KROEGEL, C.; Bartuschka, B.; Henzgen, M.:  
Allergie, Pathomechanismen, Krankheitsbilder. Klassifikation und Definition allergischer Erkrankungen. In: *Klinische Pneumologie 3. Auflage.* Hrsg.: Matthys, H.; Seeger, W.; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (2002) 115-119.
- KROEGEL, C.; Jaeger, L.; Walker, C. (1997):  
Is there a place for intrinsic asthma as a distinct immunopathological entity?  
*Eur. Respir. J.* 10: 513-515.

- KROMBACH, F.; Gerlach, J.T.; Padovan, C.; Burges, A.; Behr, J.; Beinert, T.; Vogelmeier, C. (1996): Characterization and quantification of alveolar monocyte-like cells in human chronic inflammatory lung disease. *Eur. Respir. J.* 9: 984-991.
- LAAN, T.T.; van Nieuwstadt, R.A.; Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM; Breukink, H.J. (2001): Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of lower airway disorders in horses. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 126: 554-559.
- LAKRITZ, J.; Wilson, W.D.; Berry, C.R.; et al. (1993):  
Bronchointerstitial pneumonia and respiratory distress in young horses: clinical, clinicopathologic, radiographic, and pathological findings in 23 cases (1984-1989). *J. Vet. Intern. Med.* 7: 277-288.
- LAM, S.; Leriche, J.; Kijek, K. (1985):  
Effect of filtration and concentration on the composition of bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 87: 740-742.
- LAMBLIN, C.; Saelens, T.; Bergoin, C.; Wallaert, B. (2000):  
The common mucosal immune system in respiratory disease. *Rev. Mal. Respir.* 17: 941-946.
- LANGSETMO, I.; Meyer, M.R.; Erickson, H.H. (2000):  
Relationship of pulmonary arterial pressure to pulmonary haemorrhage in exercising horses. *Equine Vet. J.* 32: 379-384.
- 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.
- LAPOINTE, J.M.; Vrins, A.; Lavoie, J.P. (1994):  
Effects of centrifugation and specimen preparation technique on bronchoalveolar lavage analysis in horses. *Equine Vet. J.* 26: 227-229.
- LARSON, V.L. et Busch, R.H. (1985):  
Equine tracheobronchial lavage - Comparison of lavage cytologic and pulmonary histopathologic findings. *Am. J. Vet. Res.* 46: 144-146.
- LARSSON, K.; Larsson, B.M.; Sandstrom, T.; Sundblad, B.M.; Palmberg, L. (2001):  
Sodium cromoglycate attenuates pulmonary inflammation without influencing bronchial responsiveness in healthy subjects exposed to organic dust. *Clin. Exp. Allergy* 31: 1356-1368.
- 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.:  
Chronic obstructive pulmonary disease. In: *Current Therapy in Equine Medicine*, 4. Ed.: Robinson, N.E.; W.B. Saunders Company, Philadelphia (1997) 431-435.

- LAVOIE, J.P.; Maghni, K.; Desnoyers, M.; Taha, R.; Martin, J.G.; Hamid, Q.A. (2001):  
Neutrophilic airway inflammation in horses with heaves is characterized by a Th2-type cytokine profile. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164: 1410-1413.
- LAVOIE, J.P.; Léguillette, R.; Pasloske, K.; Charette, L.; Sawyer, N.; Guay, D.; Murphy, T.; Hickey, G.J. (2002): Comparison of effects of dexamethasone and the leukotriene D4 receptor antagonist L-708,738 on lung function and airway cytologic findings in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 63: 579-585.
- LAVOIE, J.P.:  
Heaves (Recurrent Airway Obstruction): Practical Management of Acute Episodes and Prevention of Exacerbations. In: *Current Therapy in Equine Medicine 5*. Ed.: Robinson, N.E.; W.B. Saunders Company, St. Louis (2003) 417-421.
- LÉGUILLETTE, R. (2003):  
Recurrent airway obstruction--heaves. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 19: 63-86.
- LÉGUILLETTE, R.; Desevaux, C.; Lavoie, J.P. (2002):  
Effects of pentoxifylline on pulmonary function and results of cytologic examination of bronchoalveolar lavage fluid in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 63: 459-463.
- LIMA, C.; Perini, A.; Garcia, M.L.; Martins, M.A.; Teixeira, M.M.; Macedo, M.S. (2002):  
Eosinophilic inflammation and airway hyper-responsiveness are profoundly inhibited by a helminth (*Ascaris suum*) extract in a murine model of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 32: 1659-1666.
- LINDBERG, A.; Nasman-Glaser, B.; Lindgren, J.A.; Robinson, N.E. (2002):  
Evaluation of leukotriene biosynthetic capacity in lung tissues from horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 63: 794-798.
- LOISTL, A. (1996):  
Untersuchung der möglichen Bedeutung von ausgewählten Allergenen für die COB des Pferdes anhand von Intrakutantests. *Vet. Med. Diss., Justus-Liebig-Universität Gießen.*
- LORCH, G.; Hillier, A.; Kwochka, K.W.; Saville, W.A.; LeRoy, B.E. (2001):  
Comparison of immediate intradermal test reactivity with serum IgE quantitation by use of a radioallergosorbent test and two ELISA in horses with and without atopy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218: 1314-1322.
- LOWELL, F.C. (1990a):  
Observations on heaves. An asthma-like syndrome in the horse. *Allergy Proc.* 11: 149-150.
- MACAUBAS, C.; DeKruyff, R.H.; Umetsu, D.T. (2003):  
Respiratory tolerance in the protection against asthma. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2: 175-186.
- MacINTYRE, N.R. (2001):  
Chronic obstructive pulmonary disease management: the evidence base. *Respir. Care* 46: 1294-1303.

- MacKAY, R.J.; King, R.R.; Dankert, J.R.; Reis, K.J.; Skelley, L.A. (1991):  
Cytotoxic tumor necrosis factor activity produced by equine alveolar macrophages:  
preliminary characterization. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 29: 15-30.
- MacNAMARA, B.; Bauer, S.; Iafe, J. (1990):  
Endoscopic evaluation of exercise-induced pulmonary hemorrhage and chronic obstructive  
pulmonary disease in association with poor performance in racing Standardbreds.  
*J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196: 443-445.
- MacNEILL, A.L.; Alleman, A.R.; Franklin, R.P.; Long, M.; Giguère, S.; Uhl, E.; Lopez-  
Martinez, A.; Wilkerson, M. (2003): What is your diagnosis? Pneumonia in a Paso-Fino  
mare. *Vet. Clin. Pathol.* 32: 73-76.
- MAIR, T.S. (1987):  
Value of tracheal aspirates in the diagnosis of chronic pulmonary diseases in the horse.  
*Equine Vet. J.* 19: 463-465.
- MAIR, T.S.; Stokes, C.R.; Bourne, F.J. (1987):  
Cellular content of secretions obtained by lavage from different levels of the equine  
respiratory tract. *Equine Vet. J.* 19: 458-462.
- MAIR, T.S. (1996):  
Obstructive pulmonary disease in 18 horses at summer pasture. *Vet. Rec.* 138: 89-91.
- MAISI, P.; Koivunen, A.L.; Rantala, A.R.; Turgut, K. (1994):  
Beta-glucuronidase and trypsin inhibitor capacity of tracheal lavage fluid as indicators of  
seasonal airway irritation in the horse. *Equine Vet. J.* 26: 385-391.
- MANOHAR, M.; Hutchens, E.; Coney, E. (1993):  
Pulmonary haemodynamics in the exercising horse and their relationship to exercise-  
induced pulmonary haemorrhage. *Br. Vet. J.* 149: 419-428.
- MARQUES, L.J.; Teschler, H.; Guzman, J.; Costabel, U. (1997):  
Smoker's lung transplanted to a nonsmoker. Long-term detection of smoker's macrophages.  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1700-1702.
- MARTI, E.; Gerber, H.; Essich, G.; Oulehla, J.; Lazary, S. (1991):  
The genetic basis of equine allergic diseases. 1. Chronic hypersensitivity bronchitis.  
*Equine Vet. J.* 23: 457-460.
- MARTINEZ, J.A. et al. (1997):  
Increased expression of the interleukin-10 gene by alveolar macrophages in interstitial lung  
disease. *Am. J. Physiol* 273: L676-L683.
- MATTHEWS, A.G.; Hackett, I.J.; Lawton, W.A. (1988):  
The mucolytic effect of Sputolysin in horses with respiratory disease.  
*Vet. Rec.* 122: 106-108.
- MATTHYS, H. et Soricther, S.:  
Arterielle Blutgase. In: *Klinische Pneumologie* 3. Auflage. Hrsg.: Matthys, H. et Seeger,  
W.; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (2003) 71-76.

- 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.
- MAZAN, M.R.; Hoffman, A.M.; Kuehn, H.; Deveney, E.F. (2003):  
Effect of aerosolized albuterol sulfate on resting energy expenditure determined by use of open-flow indirect calorimetry in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 64: 235-242.
- McGORUM, B.C. et Dixon, P.M. (1993):  
Evaluation of local endobronchial antigen challenges in the investigation of equine chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet. J.* 25: 269-272.
- McGORUM, B.C.; Dixon, P.M.; Halliwell, R.E. (1993a):  
Phenotypic analysis of peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes in control and chronic obstructive pulmonary disease affected horses, before and after 'natural (hay and straw) challenges'. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 36: 207-222.
- McGORUM, B.C.; Dixon, P.M.; Halliwell, R.E. (1993b):  
Quantification of histamine in plasma and pulmonary fluids from horses with chronic obstructive pulmonary disease, before and after 'natural (hay and straw) challenges'. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 36: 223-237.
- McGORUM, B.C.; Dixon, P.M.; Halliwell, R.E. (1993c):  
Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens. *Equine Vet. J.* 25: 261-267.
- McGorum, B.C. et Dixon, P.M. (1994):  
The analysis and interpretation of equine bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cytology. *Equine Vet. J.* 6: 203-209.
- McKANE, S.A.; Canfield, P.J.; Rose, R.J. (1993):  
Equine bronchoalveolar lavage cytology: survey of thoroughbred racehorses in training. *Aust. Vet. J.* 70: 401-404.
- McKANE, S.A. et Slocombe, R.F. (1999):  
Sequential changes in bronchoalveolar cytology after autologous blood inoculation. *Equine Vet. J. Suppl* 30: 126-130.
- McPHERSON, E.A.; Lawson, G.H.; Murphy, J.R.; Nicholson, J.M.; Fraser, J.A.; Breeze, R.G.; Pirie, H.M. (1978): Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of affected horses. *Equine Vet. J.* 10: 47-53.
- McPHERSON, E.A.; Lawson, G.H.; Murphy, J.R.; Nicholson, J.M.; Breeze, R.G.; Pirie, H.M. (1979a): Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in horses: aetiological studies: responses to intradermal and inhalation antigenic challenge. *Equine Vet. J.* 11: 159-166.
- McPHERSON, E.A.; Lawson, G.H.; Murphy, J.R.; Nicholson, J.M.; Breeze, R.G.; Pirie, H.M. (1979b): Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): factors influencing the occurrence. *Equine Vet. J.* 11: 167-171.



- McPHERSON, E.A. et Thomson, J.R. (1983):  
Chronic obstructive pulmonary disease in the horse. 1: Nature of the disease.  
*Equine Vet. J.* 15: 203-206.
- MEYER, K.C.; Rosenthal, N.S.; Soergel, P.; Peterson, K. (1998a):  
Neutrophils and low-grade inflammation in the seemingly normal aging human lung.  
*Mech. Ageing Dev.* 104: 169-181.
- MEYER, T.S.; Fedde, M.R.; Gaughan, E.M.; Langsetmo, I.; Erickson, H.H. (1998b):  
Quantification of exercise-induced pulmonary haemorrhage with bronchoalveolar lavage.  
*Equine Vet. J.* 30: 284-288.
- MIKUZ, G. et Gschwendtner, A. (2000):  
Wertigkeit der Lavage in der Diagnostik von Lungenerkrankungen.  
*Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 84:129-35.: 129-135.
- MILNE, E.M.; Pemberton, A.D.; McGorum, B.C.; Dixon, P.M.; Scudamore, C.L.; Miller, H.R. (1994): Quantitation of alpha-1 proteinase inhibitor in the pulmonary epithelial lining fluid of horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Res. Vet. Sci.* 57: 262-264.
- MOORE, B.D.; Balasuriya, U.B.; Watson, J.L.; Bosio, C.M.; MacKay, R.J.; MacLachlan, N.J. (2003): Virulent and avirulent strains of equine arteritis virus induce different quantities of TNF-alpha and other proinflammatory cytokines in alveolar and blood-derived equine macrophages. *Virology* 314: 662-670.
- MOORE, B.R.; Krakowka, S.; Robertson, J.T.; Cummins, J.M. (1995):  
Cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid obtained from standardbred racehorses with inflammatory airway disease. *Am. J. Vet. Res.* 56: 562-567.
- MOORE, B.R. et Cox, J.H. (1996):  
Diagnostic use of bronchoalveolar lavage in horses. *Equine Practice* 18: 7-15.
- MOORE, B.R.; Krakowka, S.; Mcvey, D.S.; Cummins, J.M.; Robertson, J.T. (1997):  
Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid of standardbred racehorses with inflammatory airway disease: response to interferon-alpha. *Equine Vet. J.* 29: 142-147.
- MOSMANN, T.R. et Sad, S. (1996):  
The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more.  
*Immunol. Today* 17: 138-146.
- MURRAY, C.J. et Lopez, A.D. (1997):  
Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1498-1504.
- MUYLLE, E.; Nuytten, J.; Deprez, P.; Van den Hende, C.L.; Oyaert, W. (1985):  
Comparison of three methods for the evaluation of soundness of pulmonary function in horses. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, Hippatrika Verlagsgesellschaft, D-Calw 65-66.
- NAJAFI, N.; Demanet, C.; Dab, I.; De Waele, M.; Malfroot, A. (2003):  
Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children.  
*Pediatr. Pulmonol.* 35: 302-308.

- NAYLOR, J.M.; Clark, E.G.; Clayton, H.M. (1992):  
Chronic obstructive pulmonary disease: Usefulness of clinical signs, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy as diagnostic and prognostic aids. *Can. Vet. J.* 33: 591-598.
- NEWHOUSE, M.T.; Sanchis, J.; Bienenstock, J. (1976):  
Lung defense mechanisms. *N. Engl. J. Med.* 295: 990-998.
- NEWTON, J.R. et Wood, J.L. (2002):  
Evidence of an association between inflammatory airway disease and EIPH in young Thoroughbreds during training. *Equine Vet. J. Suppl* 417-424.
- NICHOLLS, J.R.; Clayton, H.M.; Pirie, H.M.; Duncan, J.L. (1978):  
A pathological study of the lungs of foals infected experimentally with *Parascaris equorum*. *J. Comp Pathol.* 88: 261-274.
- NIH et NHLBI (2002):  
NAEPP Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Update on selected Topics 2002. NIH Publication No. 02-5075
- NUYTTEN, J.; Muylle, E.; Oyaert, W.; van den Hende C.; Vlaminck, K.; de Keersmaecker, F. (1983): Cytology, bacteriology and phagocytic capacity of tracheo-bronchial aspirates in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Zentralbl. Veterinärmed. A* 30: 114-120.
- NYMAN, G.; Bjork, M.; Funkquist, P. (1999):  
Gas exchange during exercise in standardbred trotters with mild bronchiolitis. *Equine Vet. J. Suppl* 30: 96-101.
- O'CALLAGHAN, M.W.; Hornof, W.J.; Fisher, P.E.; Pascoe, J.R. (1987):  
Exercise-induced pulmonary haemorrhage in the horses: results of a detailed clinical, post mortem and imaging study. VII. Ventilation/perfusion scintigraphy in horses with EIPH. *Equine Vet. J.* 19: 423-427.
- OBERTACKE, U.; Joka, T.; Pison, U.; Riewendt, H.D.; Stimming, W. (1987):  
Normal values of cell distribution and function in the human alveolus. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in intensive care medicine. *Anasth. Intensivther. Notfallmed.* 22: 224-228.
- OLSZEWSKI, M.A.; Robinson, N.E.; Zhu, F.X.; Zhang, X.Y.; Tithof, P.K. (1999):  
Mediators of anaphylaxis but not activated neutrophils augment cholinergic responses of equine small airways. *Am. J. Physiol* 276: L522-L529.
- PADRID, P.A.; Feldman, B.F.; Funk, K.; Samitz, E.M.; Reil, D.; Cross, C.E. (1991):  
Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* 52: 1300-1307.
- PANTELIDIS, P.; McGrath, D.S.; Southcott, A.M.; Black, C.M.; Du Bois, R.M. (2001):  
Tumour necrosis factor-alpha production in fibrosing alveolitis is macrophage subset specific. *Respir. Res.* 2: 365-372.

PAUWELS, R.A. (2000):

National and international guidelines for COPD: the need for evidence.  
*Chest* 117: 20S-22S.

PETSCHE, 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.

PFORTE, A.:

Definition und Epidemiologie. In: COPD - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien (2002) 1-5.

PFORTE, A. et Hauber, H.-P.:

Therapie. In: COPD - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien (2002) 163-224. .

PICANDET, V.; Léguillette, R.; Lavoie, J.P. (2003a):

Comparison of efficacy and tolerability of isoflupredone and dexamethasone in the treatment of horses affected with recurrent airway obstruction ("heaves").  
*Equine Vet. J.* 35: 419-424.

PICKLES, K.; Pirie, R.S.; Rhind, S.; Dixon, P.M.; McGorum, B.C. (2002a):

Cytological analysis of equine bronchoalveolar lavage fluid. Part 1: Comparison of sequential and pooled aliquots. *Equine Vet. J.* 34: 288-291.

PICKLES, K.; Pirie, R.S.; Rhind, S.; Dixon, P.M.; McGorum, B.C. (2002b):

Cytological analysis of equine bronchoalveolar lavage fluid. Part 2: Comparison of smear and cytocentrifuged preparations. *Equine Vet. J.* 34: 292-296.

PICKLES, K.; Pirie, R.S.; Rhind, S.; Dixon, P.M.; McGorum, B.C. (2002c):

Cytological analysis of equine bronchoalveolar lavage fluid. Part 3: The effect of time, temperature and fixatives. *Equine Vet. J.* 34: 297-301.

PICOT, R.; Das, I.; Reid, L. (1978):

Pus, deoxyribonucleic acid, and sputum viscosity. *Thorax* 33: 235-242.

PIRIE, R.S.; Collie, D.D.; Dixon, P.M.; McGorum, B.C. (2002a):

Evaluation of nebulised hay dust suspensions (HDS) for the diagnosis and investigation of heaves. 2: Effects of inhaled HDS on control and heaves horses.  
*Equine Vet. J.* 34: 337-342.

PIRIE, R.S.; Dixon, P.M.; McGorum, B.C. (2002b):

Evaluation of nebulised hay dust suspensions (HDS) for the diagnosis and investigation of heaves. 3: Effect of fractionation of HDS. *Equine Vet. J.* 34: 343-347.

PIRIE, R.S.; Collie, D.D.; Dixon, P.M.; McGorum, B.C. (2003):

Inhaled endotoxin and organic dust particulates have synergistic proinflammatory effects in equine heaves (organic dust-induced asthma). *Clin. Exp. Allergy* 33: 676-683.

POLITZ, K. (1989):

Zur Pathomorphologie des Tracheal- und Bronchialepithels bei Pferden mit COPD unter

- besonderer Berücksichtigung der Zonulae occludentes. Vet. med. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover.
- PONS Kompaktwörterbuch (2002), Englisch Deutsch, Deutsch Englisch. 5. Auflage. Ernst Klett Sprachen GmbH, Stuttgart.
- PRESCOTT, J.F.; Wilcock, B.P.; Carman, P.S.; et al. (1991):  
Sporadic, severe bronchointerstitial pneumonia in foals. Can. Vet. J. 32: 421-425.
- RAIDT, J. et Petzoldt, K. (1981):  
Ein praktischer Nachweis allergieassoziierter Zellen im Bronchialsekret von lungenkranken Pferden. Tierärztl. Prax. 9: 353-358.
- RAJAMAKI, M.M.; Jarvinen, A.K.; Saari, S.A.; Maisi, P.S. (2001):  
Effect of repetitive bronchoalveolar lavage on cytologic findings in healthy dogs. Am. J. Vet. Res. 62: 13-16.
- RAMM, B.; Hofmann, G.; Hahn, N.; Hopfenmüller, W. (1987):  
Biomathematik und medizinische Statistik. Hrsg.: Ramm, B.; Hofmann, G.; Enke Verlag, Stuttgart.
- RAPP, H.J. (1988):  
Untersuchungen über die Veränderung einiger Blut- und Harnparameter während der kombinierten Überwässerungstherapie zur Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis (COB) beim Pferd. Tierärztl. Prax. 16: 167-173.
- RAULO, S.M.; Sorsa, T.; Tervahartiala, T.; Pirila, E.; Maisi, P. (2001a):  
MMP-9 as a marker of inflammation in tracheal epithelial lining fluid (TELF) and in bronchoalveolar fluid (BALF) of COPD horses. Equine Vet. J. 33: 128-136.
- RAULO, S.M.; Sorsa, T.A.; Kiili, M.T.; Maisi, P.S. (2001b):  
Evaluation of collagenase activity, matrix metalloproteinase-8, and matrix metalloproteinase-13 in horses with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Vet. Res. 62: 1142-1148.
- REINHOLD, P.; Becher, G.; Rothe, M. (2000):  
Evaluation of the measurement of leukotriene B4 concentrations in exhaled condensate as a noninvasive method for assessing mediators of inflammation in the lungs of calves. Am. J. Vet. Res. 61: 742-749.
- REITEMEYER, H. (1983):  
Klinische und endoskopische Reihenuntersuchungen der oberen und tiefen Atemwege bei 3-7jährigen hannoverschen Reitpferden. Vet. Med. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover
- REITEMEYER, H.; Klein, H.J.; Deegen, E. (1986):  
The effect of sedatives on lung function in horses. Acta Vet. Scand. Suppl 82: 111-120.
- RENNARD, S.I. (1997):  
Pathophysiological mechanisms of COPD. Eur. Respir. Rev. 7: 206-210.

- RICHTER, F. et Gillissen, A. (2002):  
Die Säulen der COPD-Diagnostik: Spirometrie, Pulsoxymetrie, Bronchospasmodylsetest.  
MMW. Fortschr. Med. 144: 312-315.
- RICKARDS, K.J.; Page, C.P.; Lees, P.; Gettinby, G.; Cunningham, F.M. (2003):  
In vitro and ex vivo effects of the phosphodiesterase 4 inhibitor, rolipram, on thromboxane  
production in equine blood. J. Vet. Pharmacol. Ther. 26: 123-130.
- RIEDLER, J.; Grigg, J.; Stone, C.; Tauro, G.; Robertson, C.F. (1995):  
Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children.  
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152: 163-168.
- Robinson, D.S.; Hamid, Q.; Ying, S.; Tsicopoulos, A.; Barkans, J.; Bentley, A.M.; Corrigan,  
C.; Durham, S.R.; Kay, A.B. (1992): Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte  
population in atopic asthma. N. Engl. J. Med. 326: 298-304.
- ROBINSON, N.E.; Derksen, F.J.; Olszewski, M.A.; Buechner-Maxwell, V.A. (1996):  
The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses.  
Br. Vet. J. 152: 283-306.
- ROBINSON, N.E.:  
Pulmonary physiology and pathophysiology. In: Equine Medicine and Surgery, 5<sup>th</sup> ed. Eds.:  
Colahan, P.; Mayhew, I.G.; Merritt, A.M.; Moore, J.N.; Mosby, St. Louis (1999) 448-458.
- ROBINSON, N.E.; Derksen, F.J.; Olszewski, M.; Berney, C.; Boehler, D.; Matson, C.;  
Hakala, J. (1999): Determinants of the maximal change in pleural pressure during tidal  
breathing in COPD-affected horses. Vet. J. 157: 160-165.
- ROBINSON, N.E.; Jackson, C.A.; Peroni, D.; Stanley, S.; Kollias-Baker, C.; Jefcoat, A.M.;  
Berney, C.E.; Derksen, F.J. (2000a): Why is oral prednisone ineffective for treatment of  
heaves? Proc. Am. Ass. Equine Practicioners 46: 266-267.
- ROBINSON, N.E.; Olszewski, M.A.; Boehler, D.; Berney, C.; Hakala, J.; Matson, C.;  
Derksen, F.J. (2000b): Relationship between clinical signs and lung function in horses with  
recurrent airway obstruction (heaves) during a bronchodilator trial.  
Equine Vet. J. 32: 393-400.
- ROBINSON, N.E. (ed.) (2001):  
International workshop on equine chronic airway disease, Michigan State University 16-18  
June 2000. Equine Vet. J. 33: 5-19.
- ROBINSON, N.E.; Jackson, C.; Jefcoat, A.; Berney, C.; Peroni, D.; Derksen, F.J. (2002a):  
Efficacy of three corticosteroids for the treatment of heaves. Equine Vet. J. 34: 17-22.
- ROBINSON, N.E.; Jefcoat, A.M.; Gerber, V. (2002b):  
Mucus and inflammation in equine heaves. Pferdeheilkunde 18: 551-556.
- ROBINSON, N.E.; Berney, C.; Eberhart, S.; deFeijter-Rupp, H.L.; Jefcoat, A.M.; Cornelisse,  
C.J.; Gerber, V.M.; Derksen, F.J. (2003): Coughing, mucus accumulation, airway  
obstruction, and airway inflammation in control horses and horses affected with recurrent  
airway obstruction. Am. J. Vet. Res. 64: 550-557.

ROCHE Lexikon Medizin:

Urban und Fischer Verlag, München, Jena (2003)

ROHLWES, J.N.:

Von der Herzschrägigkeit, oder dem Dampfe. In: Allgemeines Vieharzneibuch oder Unterricht, wie der Landmann seine Pferde, sein Rindvieh, seine Schafe, seine Schweine, Ziegen und Hunde aufziehen, warten und füttern, und ihre Krankheiten erkennen und heilen soll, 6. Kapitel, Berlin (1817) 106-108.

RONAI, Z.; Bauer, P.C.; Wang, Y.M.; Costabel, U. (1993):

Detection of mast cells in bronchoalveolar lavage with various stains.  
*Pneumologie* 47: 456-457.

ROSSEAU, S. et al. (2000):

Phenotypic characterization of alveolar monocyte recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 279: L25-L35.

ROSSIER, Y.; Sweeney, C.R.; Ziemer, E.L. (1991):

Bronchoalveolar lavage fluid cytologic findings in horses with pneumonia or pleuropneumonia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198: 1001-1004.

ROTINSULU, F.D. (1995):

Nachweis der Wirksamkeit der peroralen Überwässerungstherapie bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COB). *Vet. Med. Diss., Justus-Liebig-Universität Gießen.*

RUSH, B.R.; Flaminio, M.J.; Matson, C.J.; Hakala, J.E.; Shuman, W. (1998a):

Cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. *Am. J. Vet. Res.* 59: 1033-1038.

RUSH, B.R.; Raub, E.S.; Rhoads, W.S.; Flaminio, M.J.; Matson, C.J.; Hakala, J.E.; Gillespie, J.R. (1998b): Pulmonary function in horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. *Am. J. Vet. Res.* 59: 1039-1043.

RUSH, B.R.; Raub, E.S.; Thomsen, M.M.; Davis, E.G.; Matson, C.J.; Hakala, J.E. (2000):

Pulmonary function and adrenal gland suppression with incremental doses of aerosolized beclomethasone dipropionate in horses with recurrent airway obstruction.  
*J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217: 359-364.

SALTINI, C.; Richeldi, L.; Holroyd, K.J.; Du Bois, R.M.; Crystal, R.G.:

Lymphocytes. In: *The Lung - Scientific Foundations*, Eds.: Crystal, R.G.; West, J.B.; Barnes, N.C.; Cherniack, N.S.; Weibel, E.R., Raven Press, New York (1991) 459-479.

SANDER, K.; Deegen, E.; Ohnesorge, B. (2002):

Beeinflussung atemgasanalytischer Lungenfunktionsparameter durch intravenöse Clenbuterol-Applikation beim chronisch lungenkranken Pferd.  
*Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 109: 295-299.

- SANDERSEN, C.; Bureau, F.; Turlej, R.; Fievez, L.; Dogne, S.; Kirschvink, N.; Lekeux, P. (2001): p65 Homodimer activity in distal airway cells determines lung dysfunction in equine heaves. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 80: 315-326.
- SASS, B.-O. (1985):  
Lungenfunktionsanalysen vor und nach massiver Infusionsbehandlung bei Pferden mit chronischen Bronchialerkrankungen. *Vet. Med. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover.*
- SASSE, H.H.L. (1971):  
Some Pulmonary Function Tests in Horses: An Aid to Early Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ("Heaves") in Horses. PhD Thesis, University of Utrecht
- SASSE, H.H.L. et Hajer, R. (1977):  
Enkele veterinaire klinische ervaringen met het gebruik van een  $\beta_2$ -receptoren stimulerenden sympathico-mimeticum (NAB-365) bij paarden met longaadeningen. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 102: 1233-1238.
- SASSE, H.H.L. (1984):  
Ein Vergleich des Effektes nach einmaliger parenteraler Gabe von Ventipulmin oder Euphyllin auf die Lungenfunktionsprüfung bei an C.O.P.D. erkrankten Pferden. *Tierärztliche Umschau* 39: 656-659.
- SASSE, W. et Deegen, E. (1984):  
Zur Wirksamkeit von Sputolysin bei Pferden mit chronischen Bronchialerkrankungen. *Tierärztliche Umschau* 39: 941-945.
- SASSE, H.H.L.; Boerma, S.; Smolders, A.A. (1985):  
The relationship between pulmonary function tests and other parameters. Results of a Research Project into the etiology of C.O.P.D. in horses. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, Hippatrika Verlagsgesellschaft, D-Calw 46-48.
- SASSE, H.H.L. (1995):  
C.O.B.-Prognose und Behandlungsmaßnahmen. *Prakt. Tierarzt -Collegium veterinarium* XXV 66-69.
- SCHÄFER, H.; Ewig, S.; Gillissen, A. (2000):  
Therapeutische Optionen im Management der stabilen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 125: 230-235.
- SCHATZMANN, U.; Straub, R.; Gerber, H.; Lazary, S.; Meister, U.; Spörri, H. (1973):  
Die Elimination von Heu und Stroh als Therapie chronischer Lungenerkrankungen des Pferdes. *Tierärztl. Prax.* 2: 207-214.
- SCHMALLENBACH, K.H.; Rahman, I.; Sasse, H.H.L.; Dixon, P.M.; Halliwell, R.E.; McGorum, B.C.; Crameri, R.; Miller, H.R. (1998): Studies on pulmonary and systemic *Aspergillus fumigatus*-specific IgE and IgG antibodies in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 66: 245-256.
- SCHOON, H.-A. et Deegen, E. (1983):  
Histopathologie der chronisch obstruktiven Bronchitis bei klinisch manifest erkrankten Pferden. *Tierärztl. Prax.* 11: 213-221.

- SCHUSSER, G.F.; Wiegand, M.; Ruhland, A. (1999):  
Technik und Differentialzellbild der bronchoalveolären Lavage bei Pferden mit COPD.  
Prakt. Tierarzt 80: 601-604.
- SCHÜTZ, M. (1999):  
Vergleich der Fütterung von Heu und einer Grasanwelksilage (HorseHage(R)) hinsichtlich der Staubfreisetzung sowie des Krankheitsverlaufs von Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis. Vet. Med. Diss., Justus-Liebig-Universität Gießen.
- SEAHORN, T.L.; Groves, M.G.; Harrington, K.S.; Beadle, R.E. (1996):  
Chronic obstructive pulmonary disease in horses in Louisiana.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 208: 248-251.
- SHEPHERD, J.M.; Duddleston, D.N.; Hicks, G.S.; Low, A.K.; Russell, L.D.; Brown, C.A. (2002): Asthma: a brief overview. Am. J. Med. Sci. 324: 174-179.
- SHERMAN, J.M.; Winnie, G.; Thomassen, M.J.; Abdul-Karim, F.W.; Boat, T.F. (1984):  
Time Course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages.  
Chest 86: 409-411.
- SONT, J.K.; Willems, L.N.; Bel, E.H.; van Krieken, J.H.; Vandenbroucke, J.P.; Sterk, P.J. (1999): Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159: 1043-1051.
- SPÖRRI, H. et Denac, M. (1971):  
Pulmonary nitrogen-flushing test: peculiarities in the N<sub>2</sub>-flushing curve in horses with pulmonary emphysema. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 113: 299-310.
- STADLER, P. et 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: 171-178.
- STADLER, P.; Reinhard, H.J.; Deegen, E. (1985):  
Ein varianzanalytisches Modell zur Auswertung von zirkadianen Rhythmen der Lungenfunktion beim Pferde. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 92: 37-84.
- STEP, D.L.; Freeman, K.; Gleed, F.D.; Hackett, I.J. (1991):  
Cytologic and endoscopic findings after intrapulmonary blood inoculation in horses. J Equine Vet Science 11: 340-345.
- SUTINEN, S.; Riska, H.; Backman, R.; Sutinen, S.H.; Froseth, B. (1995):  
Alveolar lavage fluid (ALF) of normal volunteer subjects: cytologic, immunocytochemical, and biochemical reference values. Respir. Med. 89: 85-92.
- SWEENEY, C.R. et Beech, J.:  
Bronchoalveolar lavage. In: Equine Respiratory Disorders, Lea & Febiger, Philadelphia (1991) 55-61.
- SWEENEY, C.R.; Humber, K.A.; Roby, K.A. (1992a):  
Cytologic findings of tracheobronchial aspirates from 66 thoroughbred racehorses.  
Am. J. Vet. Res. 53: 1172-1175.



- SWEENEY, C.R.; Rossier, Y.; Ziemer, E.L.; Lindborg, S. (1992b):  
Effects of lung site and fluid volume on results of bronchoalveolar lavage fluid analysis in horses. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1376-1379.
- SWEENEY, C.R.; Rossier, Y.; Ziemer, E.L.; Lindborg, S.R. (1994):  
Effect of prior lavage on bronchoalveolar lavage fluid cell population of lavaged and unlavaged lung segments in horses. *Am. J. Vet. Res.* 55: 1501-1504.
- SWEENEY, C.R.; Weiher, J.; Baez, J.L.; Lindborg, S.R. (1992c):  
Bronchoscopy of the horse. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1953-1956.
- SZOKE, M.O.; Blais, D.; Cuvelliez, S.G.; Lavoie, J.P. (1998):  
Effects of buprenorphine on cardiovascular and pulmonary function in clinically normal horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease.  
*Am. J. Vet. Res.* 59: 1287-1291.
- TASHKIN, D. et Kesten, S. (2003):  
Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 123: 1441-1449.
- TESAROWSKI, D.B.; Viel, L.; McDonell, W.N. (1996):  
Pulmonary function measurements during repeated environmental challenge of horses with recurrent airway obstruction (heaves). *Am. J. Vet. Res.* 57: 1214-1219.
- THOMAS, J.S.; Gray, P.R.; Tobey, J.C. (1993):  
Bronchoalveolar lavage in ponies with heaves during disease remission.  
*Vet. Clin. Pathol.* 22: 49-53.
- THOMSON, J.R. et McPherson, E.A. (1981):  
Prophylactic effects of sodium cromoglycate on chronic obstructive pulmonary disease in the horse. *Equine Vet. J.* 13: 243-246.
- THOMSON, J.R. et McPherson, E.A. (1983):  
Chronic obstructive pulmonary disease in the horse. 2: Therapy.  
*Equine Vet. J.* 15: 207-210.
- THOMSON, J.R. et McPherson, E.A. (1984):  
Effects of environmental control on pulmonary function of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Vet. J.* 16: 35-38.
- THORSEN, J.; Willoughby, R.A.; McDonell, W.; Valli, V.E.; Viel, L.; Bignell, W. (1983):  
Influenza hemagglutination inhibiting activity in respiratory mucus from horses with chronic obstructive pulmonary disorders (heaves syndrome).  
*Can. J. Comp Med.* 47: 332-335.
- TOSI, M.F.; Stark, J.M.; Smith, C.W.; Hamedani, A.; Gruenert, D.C.; Infeld, M.D. (1992):  
Induction of ICAM-1 expression on human airway epithelial cells by inflammatory cytokines: effects on neutrophil-epithelial cell adhesion. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 7: 214-221.
- TRAUB-DARGATZ, J.L.; McKinnon, A.O.; Thrall, M.A.; Jones, R.L.; Bruyninckx, W.; Blancquaert, A.M.; Dargatz, D.A. (1992): Evaluation of clinical signs of disease,

- bronchoalveolar and tracheal wash analysis, and arterial blood gas tensions in 13 horses with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone, methyl sulfonmethane, and clenbuterol hydrochloride. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1908-1916.
- TREMBLAY, G.M.; Ferland, C.; Lapointe, J.M.; Vrins, A.; Lavoie, J.P.; Cormier, Y. (1993): Effect of stabling on bronchoalveolar cells obtained from normal and COPD horses. *Equine Vet. J.* 25: 194-197.
- TURGUT, K. et Sasse, H.H. (1989): Influence of clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Rec.* 125: 526-530.
- VAN DEN HOVEN, R.; Zappe, H.; Zitterl-Eglseer, K.; Jugl, M.; Franz, C. (2003): Study of the effect of Bronchipret on the lung function of five Austrian saddle horses suffering recurrent airway obstruction (heaves). *Vet. Rec.* 152: 555-557.
- VAN DEN INGH, T.S. (1985): Morphological Aspects of Bronchitis and Bronchiolitis in the Horse. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, Hippatrika Verlagsgesellschaft, D-Calw 13-15.
- VANDENPUT, S.; Istasse, L.; Nicks, B.; Lekeux, P. (1997): Airborne dust and aeroallergen concentrations in different sources of feed and bedding for horses. *Vet. Q.* 19: 154-158.
- VANDENPUT, S.; Duvivier, D.H.; Votion, D.; Art, T.; Lekeux, P. (1998a): Environmental control to maintain stabled COPD horses in clinical remission: effects on pulmonary function. *Equine Vet. J.* 30: 93-96.
- Vandenput, S.; Votion, D.; Duvivier, D.H.; van Erck, E.; Anciaux, N.; Art, T.; Lekeux, P. (1998b): Effect of a set stabled environmental control on pulmonary function and airway reactivity of COPD affected horses. *Vet. J.* 155: 189-195.
- VENNER, M. (2003): Akute interstitielle Pneumopathie beim Pferd - Experimentelle Induktion mit Perilla-Keton. Ph.D. These, Tierärztliche Hochschule Hannover
- VIEL, L. (1983): Structural-functional correlations of the lung in horses with small airway disease. PhD Thesis, Guelph/Ontario, Canada.
- VIEL, L. (1985): Structural-Functional Correlations of the Lung in Horses with Small Airway Disease. In: *Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse*, Hippatrika Verlagsgesellschaft, D-Calw 41-45.
- VIEL, L. (1997): Small airway disease as a vanguard for chronic obstructive pulmonary disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 13: 549-560.
- VIEL, L. et Hewson, J.: Bronchoalveolar Lavage. In: *Current Therapy in Equine Medicine* 5. Ed. : Robinson, N.E. Saunders, St. Louis (2003) 407-411.

VIRCHOW, J.C. et Matthys, H.:

Optische und bioptische Untersuchungsmethoden. In: Klinische Pneumologie. 3. Auflage. Hrsg.: Matthys, H.; Seegers, W.; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (2003) 93-95.

VON ESSEN, S.G.; Robbins, R.A.; Spurzem, J.R.; Thompson, A.B.; McGranaghan, S.S.; Rennard, S.I. (1991): Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage causes neutrophil recruitment to the lower respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 848-854.

VON FELLEBERG, R. (1987):

Proteasen und Pproteaseinhibitoren von möglicher klinischer Relevanz bei der COPD des Pferdes. *Tierärztl. Prax.* 15: 399-407.

VRINS, A.; Doucet, M.; Nunez-Ochoa, L. (1991):

A retrospective study of bronchoalveolar lavage cytology in horses with clinical findings of small airway disease. *Zentralbl. Veterinarmed. A* 38: 472-479.

WALDEN, A. (1984):

Der Einfluss der peroralen Überwässerungstherapie bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis auf die Blutparameter: Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamteiweiß, Leukozyten, Differentialblutbild, Natrium, Kalium und Chlorid. *Vet. Med. Diss.*, Justus-Liebig-Universität Gießen.

WALSH, G.M.; Sexton, D.W.; Blaylock, M.G. (2003):

Corticosteroids, eosinophils and bronchial epithelial cells: new insights into the resolution of inflammation in asthma. *J. Endocrinol.* 178: 37-43.

WATSON, E.D.; Sweeney, C.R.; Steensma, K.A. (1992):

Arachidonate metabolites in bronchoalveolar lavage fluid from horses with and without COPD. *Equine Vet. J.* 24: 379-381.

WATSON, J.L.; Stott, J.L.; Blanchard, M.T.; Lavoie, J.P.; Wilson, W.D.; Gershwin, L.J.;

Wilson, D.W. (1997): Phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease and in normal controls. *Vet. Pathol.* 34: 108-116.

WEDZICHA, J.A. et Donaldson, G.C. (2003):

Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 48: 1204-1213.

WELTE, T.; Köhnlein, T.; Golpon, H.:

Pathogenese. In: COPD - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien (2002) 29-39.

WENISCH, T.; Fey, K.; Sasse, H.H.L. (2001):

Zum Einfluss der Präparaterstellung und Lagerung auf die absolute Zellzahl und das Differenzialzellbild der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) beim Pferd. *Tierärztl. Prax.* 29 (G): 249-255.

WENISCH, T. (2001):

Einfluss der Probenaufbereitung und der Lagerungsmethoden auf das Differenzialzellbild

der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) beim Pferd. Vet. Med. Diss., Justus-Liebig-Universität Gießen.

WHEELER, R.G.; Christley, R.M.; McGowan, C.M. (2002):

Prevalence of owner-reported respiratory disease in Pony Club horses.  
Vet. Rec. 150: 79-81.

WHITWELL, K.E. et Greet, T.R. (1984):

Collection and evaluation of tracheobronchial washes in the horse.  
Equine Vet. J. 16: 499-508.

WILKINS, P.:

Interstitial Pneumonia. In: Current Therapy in Equine Medicine 5. Ed.: Robinson, N.E.; Saunders, St. Louis, Missouri (2003) 425-429.

WILLCOX, M.; Kervitsky, A.; Watters, L.C.; King, T.E. (1988):

Comparison of cytocentrifuge preparations with filter method.  
Am. Rev. Respir. Dis. 138: 74-80.

WILLOUGHBY, R.A. et McDonell, W.N. (1979):

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

WILLS-KARP, M.; Luyimbazi, J.; Xu, X.; Schofield, B.; Neben, T.Y.; Karp, C.L.;

Donaldson, D.D. (1998): Interleukin-13: Central Mediator of Allergic Asthma.  
Science 282: 2258-2261.

WINDER, N.C.; Grünig, G.; Hermann, M.; Howald, B.; von Fellenberg, R. (1989):

Comparison of respiratory secretion cytology and pulmonary histology in horses.  
Zentralbl. Veterinarmed. A 36: 32-38.

WINDER, N.C.; Grünig, G.; Hermann, M.; von Fellenberg, R. (1991):

Comparison of bronchoalveolar lavage and respiratory secretion cytology in horses with histologically diagnosed pulmonary disease.  
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 133: 123-130.

WINDER, N.C.; Hermann, M.; Grünig, G.; Hulliger, C.; von Fellenberg, R. (1990):

Comparison of bronchoalveolar lavage and respiratory secretion cytology in horses with clinically diagnosed chronic pulmonary disease.  
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 132: 505-510.

WINDER, N.C. et von Fellenberg, R. (1986):

Immunofluorescent evaluation of the lower respiratory tract of healthy horses and of horses with chronic bronchiolitis. Am. J. Vet. Res. 47: 1271-1274.

WINDER, N.C. et von Fellenberg, R. (1987):

Chronic small airway disease in horses slaughtered in Switzerland.  
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 129: 585-593.

WIRTZ, H.:

Klinik und Diagnostik. In: COPD - Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien (2002) 41-162.

- WOLF, G.; Koidl, B.; Pelzmann, B. (1991):  
Regeneration of the ciliary beat of human ciliated cells.  
*Laryngorhinootologie* 70: 552-555.
- WOODS, P.S.; Robinson, N.E.; Swanson, M.C.; Reed, C.E.; Broadstone, R.V.; Derksen, F.J.  
(1993): Airborne dust and aeroallergen concentration in a horse stable under two different  
management systems. *Equine Vet. J.* 25: 208-213.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2000):  
WHO Fact Sheet N° 206: Bronchial Asthma.  
[www.who.int/inf-fs/en/fact206.html](http://www.who.int/inf-fs/en/fact206.html)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2002):  
WHO strategy for prevention and control of chronic respiratory diseases. [www.who.int/](http://www.who.int/)
- WORTH, H.; Buhl, R.; Cegla, U.; Criece, C.P.; Gillissen, A.; Kardos, P.; Kohler, D.;  
Magnussen, H.; Meister, R.; Nowak, D.; Petro, W.; Rabe, K.F.; Schultze-Werninghaus, G.;  
Sitter, H.; Teschler, H.; Welte, T.; Wettengel, R. (2002): Leitlinie der Deutschen  
Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und  
Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem  
(COPD). *Pneumologie* 56: 704-738.
- YAMAMOTO, C.; Yoneda, T.; Yoshikawa, M.; Fu, A.; Tokuyama, T.; Tsukaguchi, K.; et al.  
(1997): Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8.  
*Chest* 112: 505-510.
- YING, S.; Robinson, D.S.; Varney, V.; Meng, Q.; Tsicopoulos, A.; Moqbel, R.; Durham,  
S.R.; Kay, A.B.; Hamid, Q. (1991): TNF alpha mRNA expression in allergic inflammation.  
*Clin. Exp. Allergy* 21: 745-750.
- YOUNG, S.S.; Tesarowski, D.; Viel, L. (1997):  
Frequency dependence of forced oscillatory respiratory mechanics in horses with heaves.  
*J. Appl. Physiol* 82: 983-987.
- ZEITLER, M. (1985):  
Konzentration und Korngrößenverteilung von luftgetragenen Staubpartikeln in  
Pferdeställen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 98: 241-246.
- ZINKL, J.G.:  
Lower Respiratory Tract. In: *Diagnostic Cytology and Hematology of the Horse* 2<sup>nd</sup> ed.  
Ed.: Schreffer, J.A; Mosby, St. Louis/USA (2002) 73-86.

## **9 ANHANG**

### **9.1 Tabellenverzeichnis**

|          |                                                                                                                                          |    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 2:  | Bewertung vorberichtlicher und klinischer Befunde mit Punkten zur Berechnung des Klinikscores                                            | 30 |
| Tab. 2:  | Bewertung endoskopischer Befunde mit Score-Punkten                                                                                       | 33 |
| Tab. 3:  | Aus Spirogramm und Ösophagusdruckmessung direkt abgeleitete Parameter                                                                    | 37 |
| Tab. 4:  | Werte der prozentualen Zellanteile bei 5malig wiederholter Differenzierung von 20 Präparaten aus unterschiedlichen BALF Proben           | 55 |
| Tab. 5:  | Ergebnisse der Differenzierung von je 4 Präparaten aus 20 BALF Proben                                                                    | 57 |
| Tab. 6:  | Vergleich von Differenzialzellbildern je nach Filterpapiereinlage                                                                        | 58 |
| Tab. 7:  | Werte ausgewählter klinischer, endoskopischer und lungenfunktions-analytischer Parameter bei den 132 CB Patienten                        | 63 |
| Tab. 8:  | Ergebnisse der BALF-Zytologie bei den 132 CB Patienten                                                                                   | 64 |
| Tab. 9:  | Signifikant unterschiedliche Werte bei Pferden mit vorberichtlichen Atemnot-Anfällen im Vergleich zu den sonstigen CB Patienten          | 67 |
| Tab. 10: | Klinische Scores in Abhängigkeit von der anamnestic ermittelteten Jahreszeit mit einer verstärkten CB Symptomatik                        | 71 |
| Tab. 11: | Häufigkeitstafel mit Altersgruppen versus Score für entzündliche Veränderungen im Pharynx- und Larynxbereich ( $r_s=0,31$ ; $p=0,0004$ ) | 79 |
| Tab. 12: | Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen dem Alter der CB Patienten und zytologischen BALF Parametern ( $n=132$ )           | 80 |
| Tab. 13: | Werte der BALF Zytologie je nach Altersgruppe der CB Patienten ( $n=132$ )                                                               | 81 |
| Tab. 14: | Klinische und endoskopische Befunde bei den CB Patienten in Abhängigkeit von der Ruhe-Atemfrequenz ( $n=132$ )                           | 84 |
| Tab. 15: | Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse bei CB Patienten in Abhängigkeit von der Ruhe-Atemfrequenz ( $n=129$ )                         | 85 |
| Tab. 16: | Signifikant unterschiedliche Werte der BALF Zytologie nach Einteilung der CB Patienten in Abhängigkeit von ihrer Ruhe-Atemfrequenz       | 87 |
| Tab. 17: | Signifikante Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen Score- und sonstigen Parametern inklusive BALF-Zytologie              | 91 |
| Tab. 18: | Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit Signifikanz zwischen Unterparametern des Klinikscores und Werten der BALF Zytologie     | 92 |
| Tab. 19: | Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit Signifikanz zwischen Unterparametern des Endoskopiescores und BALF Zytologie            | 93 |
| Tab. 20: | Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen $p_aO_2$ bzw. $p_{(A-a)}O_2$ und den Werten der BALF Zytologie.          | 95 |
| Tab. 21: | Werte der klinischen und endoskopischen Scoreparameter in Abhängigkeit von der $p_{(A-a)}O_2$ ( $n=129$ )                                | 96 |
| Tab. 22: | Lungenfunktionswerte in Abhängigkeit von der $p_{(A-a)}O_2$ ( $n=85$ )                                                                   | 97 |
| Tab. 23: | Zytologische BALF Parameter in Abhängigkeit von der $p_{(A-a)}O_2$ ( $n=129$ )                                                           | 99 |

## Tabellenverzeichnis

|          |                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab. 24: | Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit Signifikanzgrad zwischen Atemwegswiderstand ( $R_{\text{visc}}$ ) bzw. maximaler Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{\text{Plmax}}$ ) und den klinischen oder endoskopischen Score-Parametern | 101 |
| Tab. 25: | Signifikant unterschiedliche Scorewerte der klinischen und endoskopischen Parameter nach Einteilung der CB Patienten anhand ihrer $\Delta p_{\text{Plmax}}$ (n=87)                                                                                 | 103 |
| Tab. 26: | BALF Zytologie bei Einteilung der CB Patienten anhand ihrer maximalen Interpleuraldruckdifferenz in zwei Gruppen (n=87)                                                                                                                            | 104 |
| Tab. 27: | Werte der signifikant zwischen den Pferderassen unterschiedlichen Parameter (n=132) sowie Vergleichsdaten zur Tab. 28                                                                                                                              | 107 |
| Tab. 28: | Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Islandpferden und Warmblutpferden in Offenstallhaltung.                                                                                                                                         | 109 |
| Tab. 29: | Parameter mit signifikant unterschiedlichen Werten je nach Geschlecht der CB Patienten                                                                                                                                                             | 112 |
| Tab. 30: | Klinische Scorepunkte bei CB Patienten, eingeteilt nach Haltungsformen                                                                                                                                                                             | 113 |
| Tab. 31: | Signifikant unterschiedliche Hauptparameter bei CB Patienten in Abhängigkeit von ihrer Staubbelastung durch Heu und Stroh. Rf.: Rauhfutter                                                                                                         | 117 |
| Tab. 32: | Werte ausgewählter Parameter je nach Vorbehandlung der CB Patienten (n=131); 1 Pferd mit antitussiver Medikation ausgeschlossen                                                                                                                    | 121 |
| Tab. 33: | Werte der BALF Zytologie in Abhängigkeit von der Vorbehandlung der CB Patienten (n=131); 1 Pferd mit antitussiver Medikation ausgeschlossen                                                                                                        | 122 |
| Tab. 34: | Übersicht der Rang-Korrelationsfaktoren nach Spearman mit ihren Signifikanzen zwischen prozentualen Anteilen der Hauptzellgruppen und Nicht-Zytologischen Parametern                                                                               | 127 |
| Tab. 35: | Übersicht der Rang-Korrelationsfaktoren nach Spearman mit ihren Signifikanzen zwischen absoluten Anzahlen der Hauptzellgruppen und Nicht-Zytologischen Parametern                                                                                  | 128 |
| Tab. 36: | Korrelationen zwischen den prozentualen Anteilen der Hauptzellgruppen in den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten                                                                                                                     | 130 |
| Tab. 37: | Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen absoluter Gesamtzellzahl und absoluten Anzahlen der differenzierten Zellgruppen in BALF Proben der 132 CB Patienten.                                                                | 132 |
| Tab. 38: | Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen prozentualen und absoluten Werten der neutrophilen Granulozyten (PMN) einerseits sowie sonstigen zytologischen BALF-Parametern andererseits                                         | 134 |
| Tab. 39: | Übersicht der signifikanten Korrelationskoeffizienten der Alveolarmakrophagen (MK) und ihrer Untergruppen einerseits und den klinischen, endoskopischen und blutgasanalytischen Parametern andererseits                                            | 136 |
| Tab. 40: | Parameter mit signifikant unterschiedlichen Werten je nach Vorkommen von mehrkernigen Makrophagen in den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten.                                                                                        | 139 |

|          |                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab. 41: | Signifikant mit der Rückgewinnrate korrelierende Parameter. Angaben als Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) außer beim Alter, dort Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r$ )                                     | 148 |
| Tab. 42: | Zytologische BALF-Ergebnisse nach Aufteilung der 132 CB Patienten anhand ihrer Gehalte an neutrophilen Granulozyten (PMN), Mastzellen (MZ $\geq 2,0\%$ ) und eosinophilen Granulozyten ( $Eo \geq 0,70\%$ ) am Differenzialzellbild | 151 |
| Tab. 43: | Vergleich der Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) der CB Patientengruppe zwischen den prozentualen Anteilen der jeweils namensgebenden Zellgruppe und den Nicht-Zytologischen Parametern                         | 152 |
| Tab. 44: | Vergleich klinischer, endoskopischer und lungenfunktionsanalytischer Parameter nach Einteilung der CB Patienten anhand ihrer BALF-Zytologie                                                                                         | 154 |
| Tab. 45: | Daten zur PMN-Gruppe nach ihrer Untergliederung je nach prozentualem Gehalt an neutrophilen Granulozyten am Differenzialzellbild                                                                                                    | 156 |
| Tab. 46: | Vergleich der Daten zu ausgewählten klinischen und blutgasanalytischen Parametern zwischen 132 CB Patienten und 10 Kontrolltieren                                                                                                   | 163 |
| Tab. 47: | Vergleich der BALF Parameter zwischen 10 Kontrollpferden und den 132 CB Patienten                                                                                                                                                   | 164 |
| Tab. 48: | Kriterien zur Schweregradeinteilung der chronischen Bronchitis                                                                                                                                                                      | 165 |
| Tab. 49: | Vergleich der Scorewerte je nach Schweregrad der chronischen Bronchitis                                                                                                                                                             | 165 |
| Tab. 50: | Vergleich der Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse je nach Schweregrad der chronischen Bronchitis                                                                                                                              | 166 |
| Tab. 51: | Parameter mit signifikanten Unterschieden bei Einteilung der eigenen Patienten je nach Schweregrad der CB. Ausgenommen wurden direkt an der Gradbestimmung beteiligte und zytologische BALF Meßgrößen                               | 167 |
| Tab. 52: | BALF-Zytologie der Kontrollgruppe im Vergleich mit den nach Erkrankungsgrad eingeteilten CB Patienten                                                                                                                               | 168 |
| Tab. 53: | Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung des Respirationstraktes vor und nach Arzneimitteltherapie                                                                                                                                | 170 |
| Tab. 54: | Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse vor und nach Arzneimitteltherapie                                                                                                                                                         | 171 |
| Tab. 55: | Ergebnisse der Spirometrie und Pneumotachografie vor und nach Arzneimitteltherapie                                                                                                                                                  | 171 |
| Tab. 56: | Relative und absolute Werte der Hauptzellgruppen in der BALF-Zytologie vor und nach Arzneimitteltherapie                                                                                                                            | 174 |
| Tab. 57: | Anteil der Hämosiderophagen (HS) an den Makrophagen vor und nach Arzneimitteltherapie                                                                                                                                               | 175 |
| Tab. 58: | Retrospektive Betrachtung der Erstuntersuchungs-Daten nach Einteilung der Patienten je nach Ansprechen auf die Arzneimitteltherapie                                                                                                 | 179 |
| Tab. 59: | Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung des Respirationstraktes vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=30)                                                                                                   | 181 |



## Tabellenverzeichnis

|          |                                                                                                                                                             |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab. 60: | Ergebnisse der arteriellen Blutgasanalyse vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=30)                                                    | 181 |
| Tab. 61: | Ergebnisse der Spirometrie und Pneumotachografie vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=21)                                             | 182 |
| Tab. 62: | Relative und absolute Anteile der Hauptzellgruppen in der BALF-Zytologie vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (n=30)                     | 183 |
| Tab. 63: | Daten der drei CB Patienten, deren PMN Werte nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie (HT) um mehr als das Doppelte des Ausgangswertes anstiegen | 184 |
| Tab. 64: | Anteile der freie Eisenionen enthaltenden Makrophagen vor und nach der zusätzlichen oralen Hyperinfusionstherapie (n=29)                                    | 189 |
| Tab. 65: | Retrospektive Betrachtung von Erstuntersuchungs-Daten nach Einteilung der Patienten je nach Ansprechen auf zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie         | 191 |
| Tab. 66: | Vorschlag für einen Klinikscore (nach eigenen Ergebnissen optimiert)                                                                                        | 237 |
| Tab. 67: | Vergleich von Sekretmenge und Sekretviskosität der 132 eigenen CB Patienten mit 26 klinisch gesunden Pferden (Gerber et al. 2003)                           | 241 |
| Tab. 68: | Vergleich der BALF Daten von Kontrollpferden nach staubarmer Haltung und Fütterung                                                                          | 256 |
| Tab. 69: | Vergleich klinisch und endoskopisch unauffälliger Kontrollpferde                                                                                            | 259 |
| Tab. 70: | Prozentuale Anteile neutrophiler Granulozyten bei RAO Exazerbation bzw. staubreicher Haltung und Fütterung von Pferden mit COPD                             | 264 |
| Tab. 71: | Mastzellprozentsätze in der BALF von gesunden Kontrollpferden. Angaben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder Median (Spannbreite)                    | 272 |
| Tab. 72: | Dyspnoe- und Auskultationsscores sowie $p_{(A-a)O_2}$ Werte in Abhängigkeit einer $\Delta p_{Plmax}$ von 15 cmH <sub>2</sub> O (Grenzwert RAO Exazerbation) | 288 |
| Tab. 73: | Scoreparameter sowie $p_{(A-a)O_2}$ hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und ihrer Vorhersagewerte für eine $\Delta p_{Plmax} \geq 15$ cmH <sub>2</sub> O  | 289 |
| Tab. 74: | Daten der 12 eigenen CB Patienten mit BALF Neutrophilie ( $\geq 25\%$ ).<br>Grau: Zellen bei Erreichen bzw. Überschreiten der Grenzwerte                    | 291 |
| Tab. 75: | Klinische, endoskopische und lungenfunktionsanalytische Parameter zwischen Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen, aber ohne Exazerbation          | 296 |
| Tab. 76: | Daten zu klinischen, endoskopischen und lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen bei den 132 CB Patienten je nach Diagnosegruppe                          | 299 |
| Tab. 77: | Daten zytologischer BALF Parameter der 132 CB Patienten je nach Diagnosegruppe                                                                              | 300 |
| Tab. 78: | Übersicht der sich vor und nach Therapie signifikant unterscheidenden Untersuchungsparameter                                                                | 305 |

## 9.2 **Abbildungsverzeichnis**

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abb. 1:  | Ausschnitt eines Lungenfunktionsprotokolls mit den Strecken, die die maximale Interpleuraldruckdifferenz ( $\Delta p_{Plmax}$ ), sowie die für die dynamische Compliance ( $C_{Ldyn}$ ) relevanten Parameter Atemzugvolumen ( $V_T$ ) und Interpleuraldruckdifferenz C ( $\Delta p_{PlC}$ ) repräsentieren                | 36 |
| Abb. 2:  | Ausschnitt eines Lungenfunktionsprotokolls mit den für die Bestimmung des Atemwegswiderstand ( $R_{visc}$ ) relevanten Strecken, welche zu Zeitpunkten ohne Atemströmung (Mitte der In- bzw. Expiration) ermittelt werden, namentlich Interpleuraldruckdifferenz R ( $\Delta p_{PlR}$ ) und Atemstromstärke ( $\dot{V}$ ) | 37 |
| Abb. 3:  | Eichkurve zur indirekten Ermittlung der absoluten Zellzahl aus der Zellanzahl pro Gesichtsfeld im Zytopräparat (1000fache Vergrößerung, Ölimmersion)                                                                                                                                                                      | 44 |
| Abb. 4:  | Aufsicht auf das Hettich-Zyto-System für die Erstellung von Zytopräparaten in einer Becherzentrifuge                                                                                                                                                                                                                      | 46 |
| Abb. 5:  | Ungefärbtes Zytopräparat mit Durchmusterungsschema                                                                                                                                                                                                                                                                        | 48 |
| Abb. 6:  | Schema eines Boxplots mit rechtsschiefer Werteverteilung                                                                                                                                                                                                                                                                  | 52 |
| Abb. 7:  | Während bronchoalveolärer Lavage in Mundhöhle abgeknickter und durch Kaubewegungen zerstörter Video-Endoskopschaft (s. Blockpfeile)                                                                                                                                                                                       | 60 |
| Abb. 8:  | Endoskopiescore-Punkte in Abhängigkeit zur Jahreszeit der Untersuchung                                                                                                                                                                                                                                                    | 68 |
| Abb. 9:  | Absolute Zellzahl in Abhängigkeit der Jahreszeit der BALF-Probenahme                                                                                                                                                                                                                                                      | 69 |
| Abb. 10: | Anamnestisch ermittelte, jahreszeiten-abhängige Symptomverschlechterung bei den 132 CB Patienten                                                                                                                                                                                                                          | 70 |
| Abb. 11: | Endoskopiescorepunkte in Abhängigkeit von anamnestisch erfasster, jahreszeitlicher Verschlechterung der Symptome                                                                                                                                                                                                          | 71 |
| Abb. 12: | Boxplot der relativen PMN-Anteile an der BALF der CB Patienten in Abhängigkeit von einer saisonalen verstärkten Symptomatik                                                                                                                                                                                               | 72 |
| Abb. 13: | Anzahl der CB Patienten je nach der vom Besitzer bemerkten Erkrankungsdauer                                                                                                                                                                                                                                               | 74 |
| Abb. 14: | Altersunterschiede der CB Patienten je nach vorberichtlicher Dauer der Erkrankung                                                                                                                                                                                                                                         | 75 |
| Abb. 15: | Boxplot der absoluten Mastzellwerte in Abhängigkeit von der anamnestisch erhobenen Erkrankungsdauer                                                                                                                                                                                                                       | 76 |
| Abb. 16: | Altersverteilung der Patienten mit chronischer Bronchitis (n=132)                                                                                                                                                                                                                                                         | 78 |
| Abb. 17: | Gewichtsverteilung der CB Patienten. Jedes Karo repräsentiert 1 Pferd (n=132)                                                                                                                                                                                                                                             | 82 |
| Abb. 18: | Spirometrisch ermittelte Atemfrequenz im Verhältnis zur Ruhe-Atemfrequenz (n=106)                                                                                                                                                                                                                                         | 86 |
| Abb. 19: | Zusammensetzung der Gesamtscore-Punktzahlen: 1 Balken pro Patient (n=132)                                                                                                                                                                                                                                                 | 88 |
| Abb. 20: | Unterteilung der Klinik-Scorepunkte. Jeder Balken repräsentiert einen CB Patienten (n=132)                                                                                                                                                                                                                                | 90 |

|          |                                                                                                                                                                                           |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abb. 21: | Unterteilung der Endoskopie-Scorepunkte. Jeder Balken repräsentiert einen CB Patienten (n=132)                                                                                            | 90  |
| Abb. 22: | Häufigkeitsverteilung der absoluten Gesamtzellzahlen in den BALF Proben der 132 CB Patienten                                                                                              | 132 |
| Abb. 23: | Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) an den BALF Differenzialzellbildern von 132 CB Patienten                                               | 133 |
| Abb. 24: | Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der Makrophagen (MK) an den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten                                                              | 136 |
| Abb. 25: | Häufigkeitsverteilung der Hämosiderophagen, dargestellt als Prozent der Makrophagen (MK) in den BALF Zytopräparaten von 124 CB Patienten                                                  | 140 |
| Abb. 26: | Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der Lymphozyten (Lymph.) an den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten                                                          | 142 |
| Abb. 27: | Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der Mastzellen (MZ) an den BALF Differenzialzellbildern der 132 CB Patienten                                                               | 144 |
| Abb. 28: | Häufigkeitsverteilung der prozentualen Anteile der eosinophilen Granulozyten (Eos) an den BALF Differenzialzellbildern von 131 CB Patienten (1 Pferd mit 12,3% Eos ist nicht dargestellt) | 146 |
| Abb. 29: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)                                              | 173 |
| Abb. 30: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Makrophagen (MK) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)                                                             | 176 |
| Abb. 31: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Lymphozyten (Lymph.) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)                                                         | 176 |
| Abb. 32: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Mastzellen (MZ) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)                                                              | 177 |
| Abb. 33: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der eosinophilen Granulozyten (Eos) vor und nach Arzneimitteltherapie (AT)                                              | 177 |
| Abb. 34: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der neutrophilen Granulozyten (PMN) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie                                          | 184 |
| Abb. 35: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Alveolar-makrophagen (MK) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie (HT)                                           | 186 |
| Abb. 36: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Lymphozyten (Lymph) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie (HT)                                                 | 186 |
| Abb. 37: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der Mastzellen (MZ) vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (HT) in der May-Grünwald-Giemsa-Färbung     | 187 |
| Abb. 38: | Verhalten der prozentualen (links) und absoluten (rechts) Anteile der eosinophilen Granulozyten (Eos) vor und nach oraler Hyperinfusionstherapie (HT)                                     | 188 |
| Abb. 39: | Verhalten der Hämosiderophagen (in prozentualen Anteilen an den Alveolar-makrophagen) vor und nach zusätzlicher oraler Hyperinfusionstherapie (HT)                                        | 189 |

- Abb. 40: Verteilung von Patienten ohne Hinweis auf Atemwegsobstruktion je nach Gehalt ihrer BALF Differenzialzellbilder an neutrophilen Granulozyten (PMN), Mastzellen (MZ) und eosinophilen Granulozyten (Eos). Die Kreisflächen entsprechen nur näherungsweise der Patientenzahl. 293
- Abb. 41: Verteilung der Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung (n=94) je nach Gehalt ihrer BALF Differenzialzellbilder an neutrophilen Granulozyten (PMN), Mastzellen (MZ) und eosinophilen Granulozyten (Eos). Die Kreisflächen entsprechen nur näherungsweise der Patientenzahl. 295

### **9.3 Wörtliches Zitat**

Aus: Robinson, N.E. (workshop chairperson): International Workshop on Equine Chronic Airway Disease, Michigan State University 16<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> June 2000.

**Eq. Vet. J. (2001) 33: 5 – 19:**

#### ***“Workshop conclusions***

- 1. Equine inflammatory airway disease can have various causes and is observed in various degrees of severity. Is is inappropriate to use one term, such as COPD, for all these syndromes.*
- 2. New information in human and equine medicine has revealed major differences between human COPD and equine “heaves” so that, at present, it is no longer appropriate to use the term COPD in equine medicine.*
- 3. The term “heaves” or recurrent airway obstruction (RAO) should be used for the mature horse with airway obstruction that is reversed by a change in environment or use of bronchodilators.”*

## **9.4 DATENVERZEICHNIS**

### **9.4.1 Tabellen zu Patientendaten**

Erläuterungen zu Begriffen in den Tabellenköpfen ebenso wie die dazugehörigen Einheiten finden sich neben der Tabelle, auf der Folgeseite oder im Abkürzungsverzeichnis. Asterix (\*) ersetzt fehlende Werte. Quantitative Messwerte werden in den untersten Tabellenzeilen zusätzlich folgendermaßen charakterisiert:

n: Anzahl der Messwerte  
min.: Minimalwert  
max.: Maximalwert  
MW: arithmetischer Mittelwert  
Stabw.: Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

9.4.1.1 Daten zu Patienten, die die alleinige Arzneimitteltherapie (AT) erhielten

Tab. Ia: Grunddaten zu Patienten, Vorbericht und Gruppeneinteilung bei AT. Erläuterungen zum Tabellenkopf s. nächste Seite.

| Nr.    | Alter | Rasse | Sex | KGW   | Dauer | Nut-<br>zung | Hal-<br>tung | Streu | Futter | Vorb. | Vorb.-<br>Art | Erfolg | Diff.-<br>Gruppe | Grad |
|--------|-------|-------|-----|-------|-------|--------------|--------------|-------|--------|-------|---------------|--------|------------------|------|
| 1      | 8     | 1     | 3   | 569   | 2,5   | 1            | 2            | 1     | 1      | 0     | 0             | 0      | 1                | 2    |
| 2      | 9     | 1     | 1   | 608   | 3,0   | 2            | 1            | 2     | 2      | 0     | 0             | 0      | 1                | 2    |
| 3      | 17    | 2     | 2   | 444   | 6,0   | 1            | 1            | 1     | 1      | 1     | 3             | 1      | 1                | 3    |
| 4      | 13    | 3     | 2   | 560   | 3,0   | 1            | 1            | 2     | 1      | 1     | 5             | 1      | 1                | 3    |
| 5      | 11    | 1     | 1   | 600   | 0,5   | 2            | 2            | 1     | 1      | 1     | 4             | 1      | 1                | 2    |
| 6      | 11    | 2     | 2   | 386   | 1,0   | 1            | 3            | 1     | 2      | 1     | Atussin       | 1      | 1                | 2    |
| 7      | 12    | 2     | 2   | 360   | 1,5   | 1            | 1            | 2     | 1      | 1     |               | 1      | 1                | 2    |
| 8      | 10    | 2     | 1   | 390   | 0,2   | 1            | 1            | 2     | 2      | 1     | 3             | 1      | 3                | 2    |
| 9      | 9     | 3     | 1   | 615   | 0,2   | 1            | 1            | 1     | 2      | 1     | 3             | 0      | 1                | 2    |
| 10     | 15    | 1     | 1   | 565   | 2,5   | 1            | 3            | 2     | 2      | 0     | 0             | 0      | 1                | 1    |
| 11     | 12    | 2     | 2   | 380   | 3,0   | 1            | 1            | 1     | 2      | 0     | 0             | 0      | 2                | 2    |
| 12     | 15    | 1     | 3   | 613   | 2,0   | 1            | 3            | 1     | 1      | 1     | 3             | 1      | 1                | 3    |
| 13     | 12    | 1     | 2   | 632   | 2,0   | 1            | 2            | 2     | 2      | 1     | 3             | 1      | 1                | 2    |
| 14     | 12    | 1     | 1   | 605   | 3,0   | 1            | 1            | 1     | 1      | 0     | 0             | 1      | 1                | 3    |
| 15     | 9     | 1     | 2   | 530   | 0,5   | 1            | 1            | 1     | 2      | 0     | 0             | 1      | 1                | 3    |
| 16     | 18    | 1     | 1   | 635   | 3,0   | 1            | 2            | 1     | 2      | 0     | 0             | 1      | 1                | 3    |
| 17     | 17    | 2     | 2   | 300   | 0,5   | 1            | 1            | 1     | 1      | 0     | 0             | 1      | 2                | 3    |
| 18     | 8     | 1     | 1   | 605   | 2,0   | 1            | 2            | 1     | 1      | 0     | 5             | 0      | 2                | 2    |
| 19     | 16    | 1     | 1   | 657   | 4,0   | 1            | 2            | 1     | 2      | 0     | 0             | 0      | 1                | 3    |
| 20     | 11    | 3     | 1   | 433   | 1,0   | 1            | 2            | 1     | 1      | 0     | 0             | 0      | 2                | 2    |
| N      | 20    | 20    | 20  | 20    | 20,0  | 20           | 20           | 20    | 20     | 20    | 20            | 20     | 20               | 20   |
| Min    | 8     |       |     | 300   | 0,2   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 1    |
| Max    | 18    |       |     | 657   | 6,0   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 3    |
| MW     | 12,3  |       |     | 524,4 | 2,1   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 2,4  |
| Stabw. | 3,1   |       |     | 112,0 | 1,5   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 0,6  |

## Erläuterungen und Einheiten zur Tabelle Ia:

Nr.: Nummer des Patienten in Arzneimitteltherapie-Liste

Alter [in Jahren]

Rasse: 1: Warmblutpferd; 2: Kleinpferd oder Pony; 3: Sonstige Großpferdrassen

Sex: 1: Wallach; 2: Stute; 3: Hengst

KGW: Körpergewicht [in kg]

Dauer: Erkrankungsdauer [in Jahren]

Nutzung: 1: Freizeitnutzung; 2: Einsatz im Sport

Haltung: 1: Offenstall oder reine Koppelhaltung; 2: Boxenhaltung

Streu: 1 Stroheinstreu bzw. Strohfütterung

2 Kein Strohkontakt

Futter: 1 Trockenens Heu als Rauhfutter

2 Als Rauhfutter ausschließlich nasses Heu, Silage oder Gras

Vorb.: Vorbehandlung 0 Keine Medikamentengabe in letzten 7 Tagen vor der Erstuntersuchung

1 Medikamentengabe in den letzten 7 Tagen vor Erstuntersuchung erfolgt

Vorb.-Art: 0 Keine

3  $\beta_2$ -Sympathomimetika, keine Glukokortikoidoide, eventuell Sekretolytika

4 Glukokortikoidoide und eventuell weitere Arzneimittel

5 Sekretolytika ohne weitere Arzneimittel

6 Antibiotisch wirksame Substanz(en)

Erfolg: 0 Geringer Therapieerfolg (Ruheatemfrequenz, Endoskopiescore oder A-aDO<sub>2</sub> nach Therapie verschlechtert)

1 Guter Therapieerfolg (zumindest einer der o.g. Parameter verbessert)

Diff.-Gruppe: 1 Relative Anteile der Mastzellen  $\leq 2,00\%$  und eosinophile Granulozyten  $\leq 0,70\%$

2 Relative Anteile der Mastzellen  $> 2,00\%$

3 Relative Anteile der eosinophilen Granulozyten  $> 0,70\%$

Erkrankungsgrad: 1 ggr. 2 mgr. 3 hgr. (s.a. Material und Methoden)

Abbildungsverzeichnis

Tab. Ib: Klinische Daten der Patienten vor, sowie Endoskopie-Scorepunkte vor und nach AT (Erläuterungen s.nächste Seite).

| Nr.   | Ge-<br>samt-<br>Score | Klinik-<br>Score | Hus-<br>ten | Leis-<br>tung | Dys-<br>pnoe | Aus-<br>kul-<br>tation | Endo-<br>skopie<br>vor | Endo-<br>skopie<br>nach | Sekret-<br>menge<br>vor | Sekret-<br>menge<br>nach | Sekret-<br>visk.<br>vor | Sekret-<br>visk.<br>nach | Mukosa-<br>Schw.<br>vor | Mukosa-<br>Schw.<br>nach | Folli-<br>kel<br>vor | Folli-<br>kel<br>nach |
|-------|-----------------------|------------------|-------------|---------------|--------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| 1     | 8                     | 2                | 1           | 0             | 0            | 1                      | 6                      | 7                       | 2                       | 3                        | 2                       | 2                        | 2                       | 2                        | 2                    | 0                     |
| 2     | 8                     | 5                | 2           | 1             | 0            | 2                      | 3                      | 6                       | 2                       | 2                        | 1                       | 3                        | 0                       | 1                        | 1                    | 1                     |
| 3     | 18                    | 9                | 2           | 1             | 2            | 4                      | 9                      | 3                       | 4                       | 1                        | 3                       | 1                        | 2                       | 1                        | 1                    | 1                     |
| 4     | 13                    | 6                | 2           | 0             | 2            | 2                      | 7                      | 4                       | 3                       | 1                        | 1                       | 1                        | 3                       | 2                        | 1                    | 1                     |
| 5     | 11                    | 4                | 2           | 0             | 1            | 1                      | 7                      | 4                       | 3                       | 2                        | 2                       | 2                        | 2                       | 0                        | 1                    | 0                     |
| 6     | 15                    | 8                | 2           | 1             | 3            | 2                      | 7                      | 5                       | 4                       | 3                        | 3                       | 2                        | 0                       | 0                        | 0                    | 1                     |
| 7     | 10                    | 5                | 2           | 0             | 2            | 1                      | 5                      | 4                       | 3                       | 2                        | 2                       | 2                        | 0                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| 8     | 15                    | 7                | 3           | 1             | 1            | 2                      | 8                      | 5                       | 2                       | 1                        | 3                       | 1                        | 3                       | 3                        | 0                    | 0                     |
| 9     | 11                    | 5                | 1           | 0             | 2            | 2                      | 6                      | 9                       | 3                       | 4                        | 2                       | 3                        | 1                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 10    | 7                     | 3                | 1           | 0             | 1            | 1                      | 4                      | 5                       | 2                       | 2                        | 1                       | 2                        | 1                       | 1                        | 0                    | 0                     |
| 11    | 12                    | 7                | 1           | 1             | 3            | 2                      | 5                      | 1                       | 2                       | 0                        | 2                       | 0                        | 1                       | 1                        | 1                    | 0                     |
| 12    | 13                    | 3                | 2           | 0             | 1            | 0                      | 10                     | 6                       | 4                       | 2                        | 3                       | 2                        | 3                       | 2                        | 1                    | 0                     |
| 13    | 12                    | 4                | 2           | 0             | 1            | 1                      | 8                      | 7                       | 3                       | 2                        | 3                       | 3                        | 2                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 14    | 12                    | 6                | 2           | 0             | 2            | 2                      | 6                      | 6                       | 3                       | 2                        | 3                       | 3                        | 0                       | 1                        | 0                    | 0                     |
| 15    | 14                    | 8                | 2           | 1             | 3            | 2                      | 6                      | 5                       | 3                       | 2                        | 2                       | 2                        | 1                       | 1                        | 0                    | 0                     |
| 16    | 17                    | 9                | 3           | 1             | 2            | 3                      | 8                      | 5                       | 3                       | 1                        | 3                       | 1                        | 2                       | 3                        | 0                    | 0                     |
| 17    | 14                    | 8                | 2           | 0             | 2            | 4                      | 6                      | 4                       | 3                       | 1                        | 2                       | 1                        | 1                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 18    | 10                    | 3                | 2           | 0             | 1            | 0                      | 7                      | 5                       | 2                       | 1                        | 2                       | 2                        | 3                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 19    | 13                    | 5                | 2           | 1             | 1            | 1                      | 8                      | 9                       | 3                       | 4                        | 2                       | 3                        | 3                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 20    | 14                    | 6                | 2           | 0             | 2            | 2                      | 8                      | 5                       | 3                       | 2                        | 3                       | 2                        | 2                       | 1                        | 1                    | 0                     |
| n     | 20                    | 20               | 20          | 20            | 20           | 20                     | 20                     | 20                      | 20                      | 20                       | 20                      | 20                       | 20                      | 20                       | 20                   | 20                    |
| min   | 7                     | 2                | 1           | 0             | 0            | 0                      | 3                      | 1                       | 2                       | 0                        | 1                       | 0                        | 0                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| max   | 18                    | 9                | 3           | 1             | 3            | 4                      | 10                     | 9                       | 4                       | 4                        | 3                       | 3                        | 3                       | 3                        | 2                    | 1                     |
| MW    | 12,4                  | 5,7              | 1,9         | 0,4           | 1,6          | 1,8                    | 6,7                    | 5,3                     | 2,9                     | 1,9                      | 2,3                     | 1,9                      | 1,6                     | 1,5                      | 0,5                  | 0,2                   |
| Stabw | 2,9                   | 2,1              | 0,6         | 0,5           | 0,9          | 1,1                    | 1,7                    | 1,9                     | 0,7                     | 1,0                      | 0,7                     | 0,9                      | 1,1                     | 0,9                      | 0,6                  | 0,4                   |



**Erläuterungen und Einheiten zur Tabelle Ib:**

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gesamt-Score: Addition von Klinik- und Endoskopie-Scorepunkten (maximal 22 Punkte erreichbar) |                                                                                                                                                                                                              |
| Klinikscore:                                                                                  | Addition von Husten-, Leistungs-, Dyspnoe- und Auskultations-Scorepunkten (maximal 12 Punkte erreichbar)                                                                                                     |
| Husten:                                                                                       | 0 Keiner<br>1 Vorberichtlich selten<br>2 Vorberichtlich mehrmals täglich                                                                                                                                     |
| Leistung:                                                                                     | 0 Vorberichtlich kein Leistungsabfall angegeben bzw. nicht beurteilbar<br>1 Leistungsabfall von Besitzer bemerkt<br>0 bis 4 Punkte (s. Material und Methoden)                                                |
| Dyspnoe:                                                                                      | 0 bis 4 Punkte (s. Material und Methoden)                                                                                                                                                                    |
| Auskultation:                                                                                 | 0 bis 4 Punkte (s. Material und Methoden)                                                                                                                                                                    |
| Endoskopie:                                                                                   | Endoskopie-Score = Addition von Scorepunkten für endoskopisch beurteilte<br>Sekretmenge (0-4 Punkte),<br>Sekretviskosität (0-3 Punkte) und<br>Mukosaschwellung (0-3 Punkte),<br>maximal 10 Punkte erreichbar |
| Follikel:                                                                                     | 0 bis 2 Punkte (Beurteilung von Entzündungsreaktionen im Rachen und Kehlkopfbereich, s.a. Material und Methoden)                                                                                             |

Tab. Ic: Ruhe-Atemfrequenz [/min.] und arterielle Blutgaswerte [mmHg] vor und nach AT.

| Nr.   | Ruhe-<br>Atemfrequenz<br>vor | Ruhe-<br>Atemfrequenz<br>nach | PaCO <sub>2</sub><br>vor | PaCO <sub>2</sub><br>nach | PaO <sub>2</sub><br>vor | PaO <sub>2</sub><br>nach | A-aDO <sub>2</sub><br>vor | A-aDO <sub>2</sub><br>nach |
|-------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1     | 16,0                         | 12,0                          | 45,2                     | 46,5                      | 89,4                    | 93,0                     | 19,3                      | 6,2                        |
| 2     | 16,0                         | 16,0                          | 45,6                     | 56,5                      | 94,6                    | 87,3                     | 13,2                      | 8,5                        |
| 3     | 26,0                         | 20,0                          | 46,3                     | 37,5                      | 76,9                    | 113,0                    | 24,2                      | 1,0                        |
| 4     | 12,0                         | 12,0                          | 43,8                     | 44,9                      | 85,7                    | 102,0                    | 21,4                      | 2,4                        |
| 5     | 16,0                         | 12,0                          | 48,3                     | 45,0                      | 105,6                   | 103,5                    | -1,8                      | 1,0                        |
| 6     | 24,0                         | 16,0                          | 45,2                     | 43,7                      | 91,0                    | 94,1                     | 13,2                      | 12,5                       |
| 7     | 20,0                         | 16,0                          | 40,6                     | 41,7                      | 97,3                    | 105,4                    | 11,9                      | 3,5                        |
| 8     | 28,0                         | 24,0                          | 45,1                     | 42,4                      | 104,1                   | 111,0                    | 1,6                       | -3,2                       |
| 9     | 16,0                         | 16,0                          | 44,6                     | 45,4                      | 102,6                   | 108,7                    | 5,6                       | -4,0                       |
| 10    | 16,0                         | 12,0                          | 45,8                     | 44,4                      | 98,1                    | 102,7                    | 7,3                       | 4,1                        |
| 11    | 32,0                         | 24,0                          | 47,5                     | 40,4                      | 85,4                    | 89,8                     | 18,5                      | 22,8                       |
| 12    | 12,0                         | 16,0                          | 44,2                     | 45,6                      | 91,8                    | 96,9                     | 16,7                      | 9,0                        |
| 13    | 16,0                         | 16,0                          | 42,2                     | 41,8                      | 94,6                    | 104,2                    | 15,0                      | 6,0                        |
| 14    | 16,0                         | 12,0                          | 47,5                     | 46,7                      | 84,3                    | 99,3                     | 21,7                      | 6,4                        |
| 15    | 28,0                         | 18,0                          | 45,7                     | 45,6                      | 68,8                    | 89,2                     | 37,1                      | 16,7                       |
| 16    | 24,0                         | 16,0                          | 44,4                     | 43,1                      | 83,3                    | 95,5                     | 24,4                      | 10,8                       |
| 17    | 16,0                         | 16,0                          | 41,6                     | 46,7                      | 83,0                    | 101,8                    | 28,0                      | 3,5                        |
| 18    | 12,0                         | 16,0                          | 49,1                     | 47,7                      | 100,9                   | 96,8                     | 1,5                       | 5,7                        |
| 19    | 16,0                         | 12,0                          | 45,9                     | 48,3                      | 72,8                    | 88,6                     | 31,5                      | 13,8                       |
| 20    | 16,0                         | 16,0                          | 40,4                     | 49,0                      | 99,0                    | 83,4                     | 12,2                      | 19,0                       |
| n     | 20                           | 20                            | 20                       | 20                        | 20                      | 20                       | 20                        | 20                         |
| min   | 12,0                         | 12,0                          | 40,4                     | 37,5                      | 68,8                    | 83,4                     | -1,8                      | -4,0                       |
| max   | 32,0                         | 24,0                          | 49,1                     | 56,5                      | 105,6                   | 113,0                    | 37,1                      | 22,8                       |
| MW    | 18,9                         | 15,9                          | 44,9                     | 45,1                      | 90,5                    | 98,3                     | 16,1                      | 7,3                        |
| Stabw | 5,9                          | 3,6                           | 2,4                      | 3,9                       | 10,4                    | 8,3                      | 10,3                      | 7,0                        |

|                                   |                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Ruhe-Atemfrequenz [Atemzüge/min.] |                                                           |
| PaCO <sub>2</sub> :               | Arterieller Kohlendioxidpartialdruck [mmHg]               |
| PaO <sub>2</sub> :                | Arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]                 |
| A-aDO <sub>2</sub> :              | Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz [mmHg] |

Abbildungsverzeichnis

Tab. Id: Spirometrische Lungenfunktionswerte vor und nach AT (Erläuterungen s. Abkürzungsverzeichnis).

| Nr.   | In/Ex<br>vor | In/Ex<br>nach | Vt<br>vor | Vt<br>nach | Af<br>vor | Af<br>nach | MKV<br>vor | MKV<br>nach | $\dot{V}$<br>vor | $\dot{V}$<br>nach | Raw<br>vor | Raw<br>nach | $\Delta P_{plmax}$<br>vor | $\Delta P_{plmax}$<br>nach |
|-------|--------------|---------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|-------------|------------------|-------------------|------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| 1     | 0,98         | 1,04          | 1,95      | 3,78       | 28,10     | 14,92      | 52,2       | 57,8        | 258,8            | 212,5             | 0,025      | 0,010       | 8,70                      | 9,23                       |
| 2     | 0,67         | 0,89          | 1,93      | 4,35       | 23,08     | 39,29      | 44,1       | 169,6       | 231,3            | 850,0             | 0,028      | 0,005       | 10,39                     | 5,71                       |
| 3     | 0,87         | 0,73          | 4,95      | 6,75       | 26,72     | 14,35      | 131,5      | 97,6        | 626,3            | 542,5             | 0,026      | 0,014       | 17,99                     | 12,65                      |
| 4     | 0,85         | 1,11          | 6,40      | 9,20       | 39,99     | 22,56      | 250,7      | 207,1       | 1151,3           | 891,3             | 0,015      | 0,014       | 14,08                     | 17,65                      |
| 5     | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 6     | 0,37         | 0,48          | 2,00      | 2,94       | 17,84     | 12,19      | 34,3       | 35,4        | 461,3            | 126,9             | 0,011      | 0,027       | 7,96                      | 7,89                       |
| 7     | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 8     | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 9     | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 10    | 0,58         | 0,75          | 6,65      | 5,45       | 13,49     | 18,85      | 89,7       | 95,1        | 377,5            | 380,0             | 0,009      | 0,013       | 8,87                      | 8,25                       |
| 11    | 0,52         | 0,51          | 3,85      | 3,96       | 14,45     | 13,54      | 56,5       | 53,6        | 263,8            | 193,8             | 0,024      | 0,028       | 11,10                     | 15,03                      |
| 12    | 1,16         | 0,68          | 8,73      | 5,85       | 7,57      | 12,33      | 66,2       | 72,3        | 187,5            | 211,3             | 0,019      | 0,017       | 13,70                     | 11,46                      |
| 13    | 0,99         | 0,94          | 7,95      | 6,85       | 11,74     | 11,78      | 93,3       | 81,0        | 375,0            | 248,8             | 0,011      | 0,009       | 6,85                      | 7,38                       |
| 14    | 0,61         | 0,66          | 6,73      | 8,23       | 10,72     | 10,13      | 72,1       | 84,9        | 327,5            | 361,3             | 0,019      | 0,008       | 9,62                      | 6,53                       |
| 15    | 0,73         | 0,59          | 2,80      | 7,70       | 18,05     | 10,89      | 50,6       | 83,8        | 336,3            | 205,0             | 0,003      | 0,006       | 4,35                      | 5,10                       |
| 16    | 0,46         | 0,44          | 6,40      | 8,50       | 7,43      | 7,01       | 47,6       | 59,7        | 255,0            | 287,5             | 0,053      | 0,008       | 17,78                     | 5,88                       |
| 17    | 0,33         | 0,31          | 4,20      | 2,64       | 10,21     | 12,07      | 43,0       | 32,1        | 216,3            | 150,6             | 0,011      | 0,021       | 5,10                      | 7,45                       |
| 18    | 0,50         | 0,49          | 7,18      | 6,98       | 10,51     | 15,08      | 63,2       | 94,7        | 305,0            | 382,5             | 0,015      | 0,012       | 7,58                      | 7,65                       |
| 19    | 0,71         | 0,62          | 7,63      | 7,75       | 13,92     | 10,25      | 104,6      | 79,3        | 418,8            | 300,0             | 0,008      | 0,006       | 5,51                      | 3,76                       |
| 20    | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| n     | 15           | 15            | 15        | 15         | 15        | 15         | 15         | 15          | 15               | 15                | 15         | 15          | 15                        | 15                         |
| min   | 0            | 0             | 2         | 3          | 7         | 7          | 34,3       | 32,1        | 187,5            | 126,9             | 0,003      | 0,005       | 4                         | 4                          |
| max   | 1            | 1             | 9         | 9          | 40        | 39         | 250,7      | 207,1       | 1151,3           | 891,3             | 0,053      | 0,028       | 18                        | 18                         |
| MW    | 0,7          | 0,7           | 5,3       | 6,1        | 16,9      | 15,0       | 80,0       | 86,9        | 386,1            | 356,3             | 0,018      | 0,013       | 10,0                      | 8,8                        |
| Stabw | 0,4          | 0,4           | 3,1       | 3,2        | 10,8      | 9,4        | 58,6       | 55,5        | 267,8            | 256,2             | 0,013      | 0,009       | 5,7                       | 5,1                        |

Tab. 1e: Relative Zellzahlen der BALF vor und nach AT.

| Nr.   | PMN<br>vor | PMN<br>nach | Am<br>vor | Am<br>nach | Lymph<br>vor | Lymph<br>nach | MZ<br>vor | MZ<br>nach | Eos<br>vor | Eos<br>nach | MKs<br>vor | MKs<br>nach | Mehrkr.<br>MK<br>vor | Mehrkr.<br>MK<br>nach |
|-------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|---------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|----------------------|-----------------------|
| 1     | 3,59       | 3,00        | 46,19     | 36,87      | 48,65        | 56,91         | 1,35      | 1,15       | 0,22       | 2,07        | 0,49       | 0,00        | 1,46                 | 0,00                  |
| 2     | 5,74       | 2,36        | 24,50     | 38,92      | 69,32        | 56,84         | 0,44      | 1,89       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                 | 0,00                  |
| 3     | 12,14      | 4,19        | 26,52     | 28,85      | 61,34        | 65,47         | 0,00      | 1,49       | 0,00       | 0,00        | 3,61       | 1,55        | 0,00                 | 0,52                  |
| 4     | 22,94      | 21,44       | 13,81     | 21,44      | 60,58        | 54,31         | 2,45      | 2,61       | 0,22       | 0,20        | 0,00       | 0,00        | 0,00                 | 0,00                  |
| 5     | 12,06      | 9,00        | 40,07     | 47,45      | 46,01        | 41,61         | 1,86      | 1,95       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 3,08        | 0,46                 | 0,51                  |
| 6     | 46,99      | 7,37        | 10,60     | 37,45      | 41,37        | 52,79         | 1,04      | 2,39       | 0,00       | 0,00        | 1,96       | 0,53        | 0,00                 | 0,00                  |
| 7     | 3,30       | 4,89        | 50,94     | 46,01      | 43,87        | 47,28         | 1,18      | 1,63       | 0,71       | 0,18        | 3,24       | 0,00        | 0,46                 | 0,00                  |
| 8     | 6,57       | 6,51        | 16,33     | 36,27      | 62,46        | 47,01         | 2,36      | 5,81       | 12,29      | 4,40        | 0,00       | 10,19       | 0,00                 | 0,49                  |
| 9     | 6,85       | 2,96        | 21,92     | 22,33      | 69,86        | 73,12         | 1,17      | 1,38       | 0,20       | 0,20        | 2,68       | 0,00        | 0,00                 | 0,00                  |
| 10    | 1,66       | 0,69        | 46,79     | 53,11      | 49,90        | 44,12         | 1,66      | 2,08       | 0,00       | 0,00        | 2,21       | 1,95        | 0,00                 | 0,00                  |
| 11    | 12,23      | 10,87       | 22,10     | 32,20      | 62,23        | 53,73         | 3,43      | 3,20       | 0,00       | 0,00        | 2,91       | 4,64        | 0,00                 | 0,00                  |
| 12    | 14,16      | 4,68        | 24,52     | 29,62      | 59,83        | 65,48         | 1,27      | 0,22       | 0,21       | 0,00        | 0,00       | 1,50        | 0,00                 | 0,00                  |
| 13    | 10,08      | 10,54       | 27,57     | 28,60      | 61,11        | 60,43         | 1,03      | 0,22       | 0,21       | 0,22        | 0,75       | 0,75        | 0,00                 | 0,00                  |
| 14    | 24,84      | 10,84       | 34,77     | 38,83      | 38,88        | 49,21         | 0,86      | 1,13       | 0,65       | 0,00        | 0,62       | 1,74        | 0,00                 | 0,00                  |
| 15    | 14,87      | 5,02        | 45,26     | 47,88      | 39,44        | 46,15         | 0,43      | 0,78       | 0,00       | 0,16        | 0,00       | 0,00        | 0,48                 | 0,00                  |
| 16    | 16,82      | 10,79       | 14,55     | 18,50      | 66,59        | 68,50         | 1,82      | 2,20       | 0,23       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 1,56                 | 0,00                  |
| 17    | 34,61      | 8,94        | 17,56     | 20,26      | 44,53        | 69,16         | 2,80      | 1,64       | 0,51       | 0,00        | 0,00       | 0,90        | 0,00                 | 0,90                  |
| 18    | 2,07       | 1,06        | 49,31     | 43,31      | 45,39        | 53,72         | 3,00      | 1,49       | 0,23       | 0,42        | 0,00       | 3,92        | 0,00                 | 0,00                  |
| 19    | 11,84      | 15,78       | 11,18     | 15,58      | 76,10        | 67,46         | 0,88      | 1,18       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 6,33        | 0,00                 | 0,00                  |
| 20    | 2,65       | 1,70        | 34,96     | 22,93      | 57,74        | 72,82         | 4,65      | 2,55       | 0,00       | 0,00        | 2,53       | 0,93        | 0,63                 | 0,00                  |
| n     | 20         | 20          | 20        | 20         | 20           | 20            | 20        | 20         | 20         | 20          | 20         | 20          | 20                   | 20                    |
| min   | 1,66       | 0,69        | 10,60     | 15,58      | 38,88        | 41,61         | 0,00      | 0,22       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                 | 0,00                  |
| max   | 46,99      | 21,44       | 50,94     | 53,11      | 76,10        | 73,12         | 4,65      | 5,81       | 12,29      | 4,40        | 3,61       | 10,19       | 1,56                 | 0,90                  |
| MW    | 13,30      | 7,13        | 28,97     | 33,32      | 55,26        | 57,31         | 1,68      | 1,85       | 0,78       | 0,39        | 1,05       | 1,90        | 0,25                 | 0,12                  |
| Stabw | 11,61      | 5,28        | 13,56     | 10,99      | 11,27        | 9,94          | 1,14      | 1,20       | 2,72       | 1,05        | 1,33       | 2,64        | 0,48                 | 0,26                  |

PMN:  
neutrophile Granulozyten  
[%]

MK: Makrophagen [%]

Lymph:  
Lymphozyten [%]

MZ:  
Mastzellen [%]

Eos:  
Eosinophile Granulozyten  
[%]

MKs:  
Schaumige Makrophagen  
[% der MK]

Mehrkr. MK:  
Mehrkernige Makrophagen  
[% der MK]

Abbildungsverzeichnis

Tab. If: Absolute Zellzahlen [pro µl BALF] vor und nach AT. Erläuterungen s. Tab. Ae; Abs ZZ: absolute Gesamtzellzahl.

| Nr    | Abs<br>ZZ<br>vor | Abs<br>ZZ<br>nach | PMN<br>vor | PMN<br>nach | MK<br>vor | MK<br>nach | Lymph<br>vor | Lymph<br>nach | MZ<br>vor | MZ<br>nach | Eos<br>vor | Eos<br>nach | MKs<br>vor | MKs<br>nach | Mehrkr.<br>MK<br>vor | Mehrkr.<br>MK<br>nach |
|-------|------------------|-------------------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|---------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|----------------------|-----------------------|
| 1     | 1100,0           | 1705,0            | 39,5       | 51,1        | 508,1     | 628,6      | 535,2        | 970,4         | 14,80     | 19,64      | 2,47       | 35,36       | 5,3        | 0,0         | 16,0                 | 0,0                   |
| 2     | 2035,0           | 1127,5            | 116,8      | 26,6        | 498,6     | 438,8      | 1410,6       | 640,9         | 8,98      | 21,27      | 0,00       | 0,00        | 0,0        | 0,0         | 0,0                  | 0,0                   |
| 3     | 2227,5           | 2117,5            | 270,4      | 88,6        | 590,7     | 610,9      | 1366,4       | 1386,3        | 0,00      | 31,65      | 0,00       | 0,00        | 80,5       | 32,9        | 0,0                  | 11,0                  |
| 4     | 1155,0           | 742,5             | 265,0      | 159,2       | 159,5     | 159,2      | 699,7        | 403,2         | 28,30     | 19,34      | 2,57       | 1,49        | 0,0        | 0,0         | 0,0                  | 0,0                   |
| 5     | 1815,0           | 412,5             | 218,9      | 37,1        | 727,3     | 195,7      | 835,1        | 171,6         | 33,67     | 8,03       | 0,00       | 0,00        | 0,0        | 12,7        | 8,4                  | 2,1                   |
| 6     | 1075,0           | 900,0             | 505,1      | 66,3        | 114,0     | 337,1      | 444,8        | 475,1         | 11,17     | 21,51      | 0,00       | 0,00        | 21,1       | 4,8         | 0,0                  | 0,0                   |
| 7     | 600,0            | 750,0             | 19,8       | 36,7        | 305,7     | 345,1      | 263,2        | 354,6         | 7,08      | 12,23      | 4,25       | 1,36        | 19,4       | 0,0         | 2,8                  | 0,0                   |
| 8     | 575,0            | 725,0             | 37,8       | 47,2        | 93,9      | 262,9      | 359,1        | 340,8         | 13,55     | 42,12      | 70,66      | 31,91       | 0,0        | 73,9        | 0,0                  | 3,5                   |
| 9     | 950,0            | 450,0             | 65,1       | 13,3        | 208,2     | 100,5      | 663,7        | 329,1         | 11,15     | 6,23       | 1,86       | 0,89        | 25,4       | 0,0         | 0,0                  | 0,0                   |
| 10    | 550,0            | 675,0             | 9,1        | 4,7         | 257,3     | 358,5      | 274,4        | 297,8         | 9,11      | 14,01      | 0,00       | 0,00        | 12,2       | 13,2        | 0,0                  | 0,0                   |
| 11    | 300,0            | 475,0             | 36,7       | 51,7        | 66,3      | 152,9      | 186,7        | 255,2         | 10,30     | 15,19      | 0,00       | 0,00        | 8,7        | 22,0        | 0,0                  | 0,0                   |
| 12    | 850,0            | 725,0             | 120,4      | 33,9        | 208,5     | 214,8      | 508,6        | 474,7         | 10,78     | 1,61       | 1,80       | 0,00        | 0,0        | 10,9        | 0,0                  | 0,0                   |
| 13    | 500,0            | 1575,0            | 50,4       | 166,0       | 137,9     | 450,5      | 305,6        | 951,8         | 5,14      | 3,39       | 1,03       | 3,39        | 3,7        | 11,8        | 0,0                  | 0,0                   |
| 14    | 625,0            | 700,0             | 155,2      | 75,8        | 217,3     | 271,8      | 243,0        | 344,5         | 5,40      | 7,90       | 4,05       | 0,00        | 3,9        | 12,2        | 0,0                  | 0,0                   |
| 15    | 1350,0           | 550,0             | 200,8      | 27,6        | 611,0     | 263,3      | 532,4        | 253,8         | 5,82      | 4,32       | 0,00       | 0,86        | 0,0        | 0,0         | 6,4                  | 0,0                   |
| 16    | 450,0            | 450,0             | 75,7       | 48,6        | 65,5      | 83,3       | 299,7        | 308,3         | 8,18      | 9,91       | 1,02       | 0,00        | 0,0        | 0,0         | 7,0                  | 0,0                   |
| 17    | 225,0            | 625,0             | 77,9       | 55,9        | 39,5      | 126,6      | 100,2        | 432,3         | 6,30      | 10,26      | 1,15       | 0,00        | 0,0        | 5,6         | 0,0                  | 5,6                   |
| 18    | 225,0            | 200,0             | 4,7        | 2,1         | 110,9     | 86,6       | 102,1        | 107,4         | 6,74      | 2,97       | 0,52       | 0,85        | 0,0        | 7,8         | 0,0                  | 0,0                   |
| 19    | 275,0            | 875,0             | 32,6       | 138,1       | 30,8      | 136,3      | 209,3        | 590,2         | 2,41      | 10,36      | 0,00       | 0,00        | 0,0        | 55,4        | 0,0                  | 0,0                   |
| 20    | 575,0            | 575,0             | 15,3       | 9,8         | 201,0     | 131,8      | 332,0        | 418,7         | 26,71     | 14,65      | 0,00       | 0,00        | 14,6       | 5,3         | 3,6                  | 0,0                   |
| n     | 20               | 20                | 20         | 20          | 20        | 20         | 20           | 20            | 20        | 20         | 20         | 20          | 20         | 20          | 20                   | 20                    |
| min   | 225,0            | 200,0             | 4,7        | 2,1         | 30,8      | 83,3       | 100,2        | 107,4         | 0,00      | 1,61       | 0,00       | 0,00        | 0,0        | 0,0         | 0,0                  | 0,0                   |
| max   | 2227,5           | 2117,5            | 505,1      | 166,0       | 727,3     | 628,6      | 1410,6       | 1386,3        | 33,67     | 42,12      | 70,66      | 35,36       | 80,5       | 73,9        | 16,0                 | 11,0                  |
| MW    | 872,9            | 817,8             | 115,8      | 57,0        | 257,6     | 267,8      | 483,6        | 475,3         | 11,28     | 13,83      | 4,57       | 3,81        | 9,7        | 13,4        | 2,2                  | 1,1                   |
| Stabw | 595,6            | 476,8             | 124,6      | 47,9        | 212,1     | 164,3      | 367,0        | 308,5         | 8,70      | 10,09      | 15,62      | 10,25       | 18,6       | 19,7        | 4,2                  | 2,8                   |

Abbildungsverzeichnis

| Nr.   | Rück-<br>gewinn<br>vor | Rück-<br>gewinn<br>nach | HS<br>vor | HS<br>nach | Toluidi<br>n<br>positiv<br>vor | Toluidi<br>n<br>positiv<br>nach | Epi<br>vor | Epi<br>nach | ND<br>vor | ND<br>nach | Diff.<br>Zellen<br>vor | Diff.<br>Zellen<br>nach |
|-------|------------------------|-------------------------|-----------|------------|--------------------------------|---------------------------------|------------|-------------|-----------|------------|------------------------|-------------------------|
| 1     | 54,2                   | 25,0                    | 22,74     | 1,75       | 1,09                           | 0,19                            | 1,30       | 0,68        | 1,30      | 0,00       | 446                    | 434                     |
| 2     | 69,4                   | 58,3                    | 15,37     | 11,69      | 0,18                           | 0,00                            | 0,44       | 1,37        | 0,44      | 1,60       | 453                    | 424                     |
| 3     | 27,8                   | 66,7                    | 4,16      | 17,38      | 0,51                           | 0,77                            | 1,41       | 0,74        | 0,63      | 0,30       | 626                    | 669                     |
| 4     | 47,0                   | 63,9                    | 3,23      | 18,32      | 0,81                           | 0,00                            | 1,30       | 0,00        | 1,52      | 0,20       | 449                    | 499                     |
| 5     | 47,6                   | 6,0                     | 43,01     | 22,25      | 2,34                           | 2,94                            | 1,23       | 7,91        | 4,04      | 1,32       | 539                    | 411                     |
| 6     | 22,9                   | 20,8                    | 26,12     | 71,53      | *                              | 3,69                            | 0,21       | 0,20        | 0,62      | 1,57       | 481                    | 502                     |
| 7     | 27,1                   | 58,3                    | 6,28      | 10,24      | 2,94                           | *                               | 1,62       | 0,72        | 0,46      | 0,00       | 424                    | 552                     |
| 8     | 50,0                   | 20,8                    | 8,50      | 3,95       | 2,67                           | 2,56                            | 3,06       | 0,00        | 1,13      | 0,35       | 594                    | 568                     |
| 9     | 50,0                   | 13,9                    | 18,69     | 32,52      | 2,65                           | 2,00                            | 1,15       | 0,57        | 0,96      | 3,42       | 511                    | 506                     |
| 10    | 30,3                   | 41,7                    | 13,70     | 17,75      | 3,73                           | 2,40                            | 1,60       | 0,00        | 1,40      | 0,17       | 483                    | 578                     |
| 11    | 21,7                   | 20,8                    | 3,50      | 5,00       | 2,38                           | 0,40                            | 5,62       | 1,03        | 3,49      | 1,85       | 466                    | 469                     |
| 12    | 36,1                   | 23,6                    | 0,99      | 2,97       | 1,25                           | 0,18                            | 0,00       | 0,00        | 0,00      | 0,88       | 473                    | 449                     |
| 13    | 38,5                   | 46,1                    | 25,78     | 26,35      | 0,39                           | 0,75                            | 0,40       | 0,00        | 1,21      | 1,27       | 486                    | 465                     |
| 14    | 38,9                   | 23,6                    | 7,87      | 34,32      | 0,20                           | 0,95                            | 0,64       | 0,45        | 1,06      | 0,00       | 463                    | 443                     |
| 15    | 24,2                   | 22,7                    | 0,00      | 4,94       | 0,53                           | 0,71                            | 0,00       | 0,00        | 0,43      | 2,00       | 464                    | 637                     |
| 16    | 20,5                   | 21,8                    | 1,00      | 2,73       | 4,04                           | 1,29                            | 4,96       | 0,66        | 3,72      | 0,00       | 440                    | 454                     |
| 17    | 11,7                   | 19,4                    | 4,94      | 3,74       | 2,16                           | 3,00                            | 18,06      | 2,77        | 3,88      | 1,73       | 393                    | 548                     |
| 18    | 12,5                   | 23,6                    | 1,15      | 1,72       | 5,71                           | 1,38                            | 0,22       | 0,41        | 4,40      | 2,47       | 434                    | 471                     |
| 19    | 8,2                    | 15,4                    | 8,50      | 12,86      | 0,40                           | 0,74                            | 0,64       | 1,54        | 1,50      | 0,58       | 456                    | 507                     |
| 20    | 18,5                   | 22,2                    | 0,50      | 2,68       | 2,69                           | 1,95                            | 1,09       | 1,05        | 0,00      | 0,21       | 452                    | 471                     |
| n     | 20                     | 20                      | 20        | 20         | 19                             | 19                              | 20         | 20          | 20        | 20         | 20                     | 20                      |
| min   | 8                      | 6                       | 0         | 2          | 0                              | 0                               | 0          | 0           | 0         | 0          | 393                    | 411                     |
| max   | 69                     | 67                      | 43        | 72         | 6                              | 4                               | 18         | 8           | 4         | 3          | 626                    | 669                     |
| MW    | 32,9                   | 30,7                    | 10,8      | 15,2       | 1,9                            | 1,4                             | 2,2        | 1,0         | 1,6       | 1,0        | 476,7                  | 502,9                   |
| Stabw | 16,3                   | 18,1                    | 11,4      | 16,8       | 1,6                            | 1,1                             | 4,0        | 1,8         | 1,4       | 1,0        | 55,2                   | 69,9                    |

Rückgewinn: [% der instillierten Lavageflüssigkeit]

HS: Hämosiderophagen = Positive Zellen in Eisen-Blau-Färbung [% der MK]

Toluidin positiv [% von 500 Zellen]

Epi: Epithelzellen [% aller ausgezählten Zellen]

ND: nicht differenzierbare Zellen [% aller ausgezählten Korpuskel]

Diff. Zellen: Gesamtzahl der pro Objektträger differenzierten Zellen

9.4.1.2 Daten zu Patienten, die die zusätzliche orale Hyperinfusionstherapie (HT) erhielten

Tab. IIa: Grunddaten zu Patienten 1-25, die die HT erhielten sowie Informationen zu Vorbericht und Gruppeneinteilung. Tabellenfortsetzung und Erläuterungen zum Tabellenkopf s. nächste Seite

| Nr. | Alter | Rasse | Sex | KGW | Dauer | Nut-<br>zung | Hal-<br>tung | Streu | Futter | Vorb. | Vorb.-<br>Art | Erfolg | Diff.-<br>Gruppe | Grad |
|-----|-------|-------|-----|-----|-------|--------------|--------------|-------|--------|-------|---------------|--------|------------------|------|
| 1   | 6     | 3     | 1   | 549 | 0,3   | 2            | 2            | 1     | 2      | 1     | 1             | 1      | 1                | 3    |
| 2   | 6     | 1     | 2   | 575 | 0,3   | 1            | 2            | 1     | 1      | 2     | 3             | 1      | 1                | 2    |
| 3   | 10    | 1     | 1   | 488 | 1,0   | 2            | 2            | 2     | 2      | 1     | 1             | 1      | 1                | 3    |
| 4   | 13    | 1     | 1   | 500 | 1,0   | 1            | 2            | 1     | 1      | 2     | 4             | 1      | 1                | 2    |
| 5   | 13    | 2     | 1   | 425 | 0,3   | 1            | 1            | 1     | 1      | 2     | 3             | 1      | 1                | 3    |
| 6   | 14    | 2     | 2   | 375 | 2,0   | 1            | 1            | 1     | 1      | 2     | 3             | 1      | 1                | 3    |
| 7   | 12    | 2     | 2   | 370 | 0,3   | 1            | 1            | 1     | 1      | 2     | 5             | 1      | 1                | 3    |
| 8   | 16    | 1     | 1   | 550 | 0,3   | 1            | !            | 2     | 2      | 1     | 1             | 1      | 1                | 2    |
| 9   | 13    | 2     | 1   | 365 | 0,5   | 2            | 1            | 1     | 1      | 1     | 1             | 0      | 1                | 2    |
| 10  | 7     | 1     | 2   | 645 | 0,5   | 1            | 2            | 1     | 1      | 2     | 4             | 1      | 1                | 2    |
| 11  | 20    | 1     | 2   | 527 | 2,0   | 1            | 2            | 1     | 1      | 1     | 1             | 1      | 1                | 3    |
| 12  | 11    | 1     | 2   | 500 | 2,0   | 1            | 2            | 1     | 1      | 2     | 4             | 1      | 1                | 3    |
| 13  | 7     | 1     | 2   | 525 | 1,0   | 2            | 2            | 1     | 2      | 2     | 3             | 1      | 1                | 2    |
| 14  | 11    | 1     | 1   | 623 | 0,3   | 2            | 2            | 2     | 2      | 2     | 6             | 1      | 1                | 3    |
| 15  | 8     | 1     | 1   | 580 | 4,0   | 1            | 2            | 2     | 1      | 2     | 4             | 1      | 2                | 2    |
| 16  | 18    | 2     | 3   | 420 | 5,0   | 1            | 2            | 1     | 1      | 1     | 1             | 1      | 1                | 3    |
| 17  | 7     | 1     | 2   | 600 | 0,5   | 2            | 2            | 1     | 1      | 2     | 3             | 1      | 1                | 2    |
| 18  | 12    | 1     | 1   | 575 | 1,0   | 2            | 2            | 2     | 1      | 1     | 1             | 1      | 1                | 3    |
| 19  | 18    | 1     | 2   | 580 | 4,0   | 1            | 1            | 1     | 1      | 2     | 6             | 1      | 1                | 3    |
| 20  | 3     | 3     | 2   | 475 | 1,0   | 1            | 1            | 2     | 1      | 2     | 3             | 1      | 1                | 3    |
| 21  | 16    | 2     | 2   | 380 | 0,2   | 1            | 1            | 1     | 1      | 2     | 6             | 0      | 3                | 2    |
| 22  | 5     | 2     | 1   | 588 | 0,3   | 1            | 1            | 1     | 1      | 2     | 5             | 1      | 2                | 2    |
| 23  | 11    | 1     | 2   | 628 | 0,5   | 1            | 2            | 1     | 1      | 2     | 4             | 1      | 2                | 2    |
| 24  | 13    | 2     | 1   | 537 | 2,0   | 1            | 2            | 2     | 2      | 1     | 1             | 0      | 2                | 2    |
| 25  | 4     | 1     | 1   | 610 | 0,1   | 1            | 1            | 2     | 2      | 2     | 5             | 1      | 2                | 2    |

Fortsetzung Tabelle IIa:

| Nr.   | Alter | Rasse | Sex | KGW   | Dauer | Nut-<br>zung | Hal-<br>tung | Streu | Futter | Vorb. | Vorb.-<br>Art | Erfolg | Diff.-<br>Gruppe | Grad |
|-------|-------|-------|-----|-------|-------|--------------|--------------|-------|--------|-------|---------------|--------|------------------|------|
| 26    | 11    | 1     | 2   | 599   | 0,5   | 2            | 2            | 2     | 2      | 1     | 1             | 0      | 2                | 2    |
| 27    | 8     | 3     | 2   | 636   | 1,0   | 2            | 1            | 1     | 2      | 1     | 1             | 0      | 1                | 1    |
| 28    | 7     | 1     | 2   | 565   | 1,0   | 2            | 2            | 2     | 2      | 2     | 3             | 1      | 1                | 2    |
| 29    | 20    | 2     | 1   | 420   | 0,5   | 1            | 1            | 1     | 1      | 1     | 1             | 1      | 1                | 3    |
| 30    | 12    | 1     | 1   | 668   | 0,5   | 1            | 2            | 2     | 2      | 2     | 3             | 1      | 1                | 3    |
| n     | 30    | 30    | 30  | 30    | 30    | 30           | 29           | 30    | 30     | 30    | 30            | 30     | 30               | 30   |
| min   | 3     |       |     | 365   | 0,1   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 1,0  |
| max   | 20    |       |     | 668   | 5,0   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 3,0  |
| MW    | 11,1  |       |     | 529,3 | 1,1   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 2,4  |
| Stabw | 4,6   |       |     | 89,7  | 1,2   |              |              |       |        |       |               |        |                  | 0,6  |

### Erläuterungen und Einheiten zur Tabelle IIa:

Nr.: Nr. des Patienten in Hyperinfusionstherapie-Liste  
Alter [in Jahren]

Rasse: 1 Warmblutpferd  
2 Kleinpferd oder Pony  
3 Sonstige Großpferdrassen

Sex: 1: Wallach; 2: Stute; 3: Hengst

KGW: Körpergewicht [in kg]

Dauer: Erkrankungsdauer [in Jahren]

Nutzung: 1 Freizeitnutzung

2 Einsatz im Sport / Turniernutzung

Hal tung: 1 Offenstall oder reine Koppelhaltung

2 Boxenhaltung

Streu: 1 Stroh Einstreu bzw. Strohfütterung

2 Kein Strohkontakt

Futter: 1 Trockenes Heu als Rauhfutter

2 Als RF nasses Heu, Silage oder Gras

Vorbehandlung: 0 Keine in letzten 7 Tagen vor der Erstuntersuchung  
1 Medikamente bis 7 Tagen vor Erstuntersuchung

Vorb.-Art: 0 Keine

3  $\beta_2$ -Sympathomimetika

4 Glukokortikoide (u.a.)

5 Sekretolytika ohne weitere Arzneimittel

6 Antibiotisch wirksame Substanz(en)

Erfolg 0 Geringer Therapieerfolg (Ruhe-Af, Endoskopie-  
score oder A-aDO<sub>2</sub> nach Therapie schlechter)

1 Guter Therapieerfolg (Keine Verschlechterung in  
Ruhe-Af, Endoskopiescore und A-aDO<sub>2</sub>)

Diff.-Gruppe: 1 Mastzellen  $\leq 2,0\%$  und

eosinophile Granulozyten  $\leq 0,7\%$

2 Mastzellen  $>2,0\%$

3 Eosinophile Granulozyten  $>0,7\%$

Grad = Erkrankungsgrad: 1 ggr.; 2 mgr.; 3 hgr.

(zu Einteilungskriterien s. Material und Methoden)



Tab. IIb:  
Seite)

Klinische Daten der Patienten 1-25 vor, sowie Endoskopie-Scorepunkte vor und nach HT (Fortsetzung der Tab. und Erläuterungen s.nächste

| Nr. | Ge-<br>samt-<br>Score | Klinik-<br>Score | Hus-<br>ten | Lei-<br>stung | Dys-<br>pnoe | Aus-<br>kulta-<br>tion | Endo-<br>skopie<br>vor | Endo-<br>skopie<br>nach | Sekret-<br>menge<br>vor | Sekret-<br>menge<br>nach | Sekret-<br>visk.<br>vor | Sekret-<br>visk.<br>nach | Mukosa-<br>Schw.<br>vor | Mukosa-<br>Schw.<br>nach | Folli-<br>kel<br>vor | Folli-<br>kel<br>nach |
|-----|-----------------------|------------------|-------------|---------------|--------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| 1   | 14                    | 4                | 2           | 0             | 1            | 1                      | 10                     | 7                       | 4                       | 3                        | 3                       | 2                        | 3                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 2   | 15                    | 7                | 2           | 0             | 3            | 2                      | 8                      | 4                       | 3                       | 1                        | 3                       | 1                        | 2                       | 2                        | 2                    | 0                     |
| 3   | 19                    | 9                | 2           | 1             | 3            | 3                      | 10                     | 7                       | 4                       | 3                        | 3                       | 2                        | 3                       | 2                        | 2                    | 0                     |
| 4   | 13                    | 7                | 2           | 0             | 2            | 3                      | 6                      | 2                       | 2                       | 1                        | 3                       | 1                        | 1                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| 5   | 18                    | 8                | 2           | 0             | 3            | 3                      | 10                     | 7                       | 4                       | 2                        | 3                       | 3                        | 3                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 6   | 17                    | 7                | 2           | 0             | 2            | 3                      | 10                     | 7                       | 4                       | 3                        | 3                       | 2                        | 3                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 7   | 17                    | 7                | 3           | 0             | 0            | 4                      | 11                     | 8                       | 5                       | 3                        | 3                       | 3                        | 3                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 8   | 10                    | 3                | 1           | 1             | 1            | 0                      | 7                      | 3                       | 4                       | 1                        | 3                       | 1                        | 0                       | 1                        | 1                    | 0                     |
| 9   | 9                     | 3                | 1           | 1             | 0            | 1                      | 6                      | 2                       | 3                       | 1                        | 2                       | 1                        | 1                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| 10  | 13                    | 6                | 2           | 1             | 2            | 1                      | 7                      | 5                       | 3                       | 2                        | 2                       | 1                        | 2                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 11  | 15                    | 8                | 3           | 1             | 2            | 2                      | 7                      | 6                       | 3                       | 2                        | 3                       | 2                        | 1                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 12  | 16                    | 8                | 2           | 0             | 2            | 4                      | 8                      | 1                       | 3                       | 1                        | 3                       | 0                        | 2                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| 13  | 12                    | 4                | 2           | 0             | 1            | 1                      | 8                      | 5                       | 4                       | 2                        | 3                       | 2                        | 1                       | 1                        | 0                    | 1                     |
| 14  | 10                    | 4                | 1           | 1             | 1            | 1                      | 6                      | 4                       | 3                       | 1                        | 2                       | 3                        | 1                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| 15  | 12                    | 4                | 1           | 1             | 1            | 1                      | 8                      | 4                       | 4                       | 1                        | 3                       | 3                        | 1                       | 0                        | 1                    | 1                     |
| 16  | 17                    | 9                | 2           | 0             | 3            | 4                      | 8                      | 2                       | 4                       | 0                        | 2                       | 0                        | 2                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 17  | 11                    | 3                | 1           | 0             | 1            | 1                      | 8                      | 3                       | 4                       | 1                        | 3                       | 1                        | 1                       | 1                        | 1                    | 0                     |
| 18  | 8                     | 2                | 1           | 0             | 0            | 1                      | 6                      | 4                       | 4                       | 1                        | 2                       | 1                        | 0                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 19  | 21                    | 11               | 3           | 1             | 3            | 4                      | 10                     | 6                       | 4                       | 3                        | 3                       | 2                        | 3                       | 1                        | 1                    | 0                     |
| 20  | 21                    | 12               | 3           | 1             | 4            | 4                      | 10                     | 5                       | 5                       | 2                        | 3                       | 3                        | 2                       | 0                        | 1                    | 1                     |
| 21  | 10                    | 6                | 3           | 0             | 1            | 2                      | 4                      | 6                       | 3                       | 2                        | 1                       | 2                        | 0                       | 2                        | 3                    | 0                     |
| 22  | 12                    | 5                | 3           | 0             | 1            | 1                      | 7                      | 4                       | 2                       | 2                        | 3                       | 2                        | 2                       | 0                        | 1                    | 0                     |
| 23  | 10                    | 3                | 1           | 0             | 0            | 2                      | 7                      | 7                       | 4                       | 2                        | 3                       | 3                        | 0                       | 2                        | 1                    | 0                     |
| 24  | 10                    | 6                | 2           | 0             | 1            | 3                      | 4                      | 2                       | 2                       | 0                        | 2                       | 0                        | 0                       | 2                        | 0                    | 0                     |
| 25  | 14                    | 6                | 2           | 1             | 1            | 2                      | 8                      | 4                       | 4                       | 2                        | 2                       | 2                        | 2                       | 0                        | 2                    | 2                     |

Fortsetzung Tabelle IIb:

| Nr    | Ge-<br>samt-<br>Score | Klinik-<br>Score | Hus-<br>ten | Lei-<br>stung | Dys-<br>pnoe | Aus-<br>kulta-<br>tion | Endo-<br>skopie<br>vor | Endo-<br>skopie<br>nach | Sekret-<br>menge<br>vor | Sekret-<br>menge<br>nach | Sekret-<br>visk.<br>vor | Sekret-<br>visk.<br>nach | Mukosa-<br>Schw.<br>vor | Mukosa-<br>Schw.<br>nach | Folli-<br>kel<br>vor | Folli-<br>kel<br>nach |
|-------|-----------------------|------------------|-------------|---------------|--------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| 26    | 11                    | 3                | 0           | 1             | 1            | 1                      | 8                      | 7                       | 3                       | 2                        | 3                       | 2                        | 2                       | 3                        | 0                    | 0                     |
| 27    | 9                     | 5                | 2           | 1             | 1            | 1                      | 4                      | 8                       | 1                       | 3                        | 1                       | 3                        | 2                       | 2                        | 1                    | 0                     |
| 28    | 8                     | 5                | 1           | 1             | 1            | 2                      | 2                      | 1                       | 1                       | 0                        | 0                       | 0                        | 1                       | 1                        | 0                    | 0                     |
| 29    | 15                    | 9                | 1           | 1             | 3            | 4                      | 6                      | 4                       | 3                       | 2                        | 2                       | 1                        | 1                       | 1                        | 1                    | 0                     |
| 30    | 15                    | 5                | 1           | 1             | 0            | 3                      | 10                     | 2                       | 4                       | 1                        | 4                       | 1                        | 2                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| n     | 30                    | 30               | 30          | 30            | 30           | 30                     | 30                     | 30                      | 30                      | 30                       | 30                      | 30                       | 30                      | 30                       | 30                   | 30                    |
| min   | 8                     | 2                | 0           | 0             | 0            | 0                      | 2                      | 1                       | 1                       | 0                        | 0                       | 0                        | 0                       | 0                        | 0                    | 0                     |
| max   | 21                    | 12               | 3           | 1             | 4            | 4                      | 11                     | 8                       | 5                       | 3                        | 4                       | 3                        | 3                       | 3                        | 3                    | 2                     |
| MW    | 13,4                  | 6,0              | 1,8         | 0,5           | 1,5          | 2,2                    | 7,5                    | 4,6                     | 3,4                     | 1,7                      | 2,5                     | 1,7                      | 1,6                     | 1,2                      | 0,6                  | 0,2                   |
| Stabw | 3,7                   | 2,5              | 0,8         | 0,5           | 1,1          | 1,2                    | 2,2                    | 2,1                     | 1,0                     | 0,9                      | 0,8                     | 1,0                      | 1,0                     | 0,9                      | 0,8                  | 0,5                   |

### Erläuterungen und Einheiten zur Tab. IIb:

Gesamt-Score: Addition von Klinik- und Endoskopie-Scorepunkten (maximal 22 Punkte erreichbar)

Klinikscore: Addition von Husten-, Leistungs-, Dyspnoe- und Auskultations-Scorepunkten (maximal 12 Punkte erreichbar)

Husten: 0 Keiner

1 Vorberichtlich selten

2 Vorberichtlich mehrmals täglich

Leistung: 0 Vorberichtlich kein Leistungsabfall angegeben bzw. nicht beurteilbar

1 Leistungsabfall von Besitzer bemerkt

Dyspnoe: 0 bis 4 Punkte (s. Material und Methoden)

Auskultation: 0 bis 4 Punkte (s. Material und Methoden)

Endoskopie: Endoskopie-Score = Addition von Scorepunkten für endoskopisch beurteilte

Sekretmenge (0-4 Punkte),

Sekretviskosität (0-3 Punkte) und

Mukosaschwellung (0-3 Punkte),

maximal 10 Punkte erreichbar

Follikel: 0 bis 2 Punkte (Beurteilung von Entzündungsreaktionen im Rachen und Kehlkopfbereich, s.a. Material und Methoden)

Tab. IIc: : Ruhe-Atemfrequenz [/min.] und arterielle Blutgaswerte [mmHg] vor und nach HT bei Patienten 1-25. (Fortsetzung der Tab. s. nächste Seite)

| Nr | Ruhe-Atemfrequenz vor | Ruhe-Atemfrequenz nach | PaCO <sub>2</sub> vor | PaCO <sub>2</sub> nach | PaO <sub>2</sub> vor | PaO <sub>2</sub> nach | A-aDO <sub>2</sub> vor | A-aDO <sub>2</sub> nach |
|----|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| 1  | 16                    | 14                     | 49,3                  | 49,9                   | 85,5                 | 93,6                  | 13,6                   | 2,6                     |
| 2  | 20                    | 16                     | 46,3                  | 47,8                   | 95,6                 | 99,3                  | 6,6                    | 2,3                     |
| 3  | 20                    | 16                     | 50,4                  | 50,6                   | 63,3                 | 92,9                  | 34,1                   | 4,4                     |
| 4  | 18                    | 14                     | 41,0                  | 42,7                   | 88,2                 | 96,3                  | 18,4                   | 9,6                     |
| 5  | 24                    | 18                     | 41,9                  | 41,6                   | 69,2                 | 98,6                  | 35,7                   | 7,3                     |
| 6  | 24                    | 24                     | 40,2                  | 40,3                   | 71,5                 | 99,7                  | 34,9                   | 7,6                     |
| 7  | 26                    | 14                     | 44,0                  | 45,2                   | 77,3                 | 92,6                  | 29,5                   | 11,3                    |
| 8  | 20                    | 12                     | 41,9                  | 45,8                   | 88,5                 | 106,3                 | 15,9                   | -0,7                    |
| 9  | 28                    | 28                     | 49,0                  | 48,1                   | 90,3                 | 84,2                  | 8,8                    | 15,9                    |
| 10 | 20                    | 14                     | 40,5                  | 42,6                   | 96,9                 | 96,7                  | 12,2                   | 9,8                     |
| 11 | 20                    | 12                     | 43,2                  | 44,4                   | 77,4                 | 100,0                 | 27,7                   | 5,2                     |
| 12 | 16                    | 14                     | 45,7                  | 47,1                   | 81,5                 | 99,1                  | 21,1                   | 3,3                     |
| 13 | 28                    | 14                     | 44,8                  | 46,6                   | 94,8                 | 99,2                  | 9,8                    | 4,2                     |
| 14 | 16                    | 8                      | 46,5                  | 49,7                   | 82,5                 | 95,1                  | 20,2                   | 6,2                     |
| 15 | 20                    | 20                     | 48,6                  | 48,4                   | 89,7                 | 103,0                 | 10,0                   | -3,3                    |
| 16 | 16                    | 14                     | 46,8                  | 43,6                   | 83,1                 | 96,3                  | 20,8                   | 10,8                    |
| 17 | 28                    | 12                     | 43,0                  | 45,1                   | 98,6                 | 97,2                  | 8,6                    | 8,4                     |
| 18 | 24                    | 16                     | 43,1                  | 46,0                   | 84,9                 | 93,1                  | 22,1                   | 9,9                     |
| 19 | 20                    | 18                     | 43,9                  | 44,6                   | 80,1                 | 94,2                  | 24,6                   | 11,5                    |
| 20 | 24                    | 16                     | 40,0                  | 42,3                   | 72,7                 | 98,2                  | 37,7                   | 10,1                    |
| 21 | 22                    | 20                     | 43,0                  | 44,3                   | 95,3                 | 100,6                 | 9,2                    | 6,0                     |
| 22 | 20                    | 12                     | 43,3                  | 48,1                   | 92,5                 | 98,1                  | 12,9                   | 2,4                     |
| 23 | 16                    | 12                     | 40,6                  | 43,2                   | 96,8                 | 102,2                 | 12,2                   | 4,1                     |
| 24 | 12                    | 16                     | 45,5                  | 43,5                   | 105,7                | 109,5                 | -1,4                   | -2,5                    |
| 25 | 16                    | 16                     | 48,6                  | 45,9                   | 95,6                 | 100,5                 | 7,1                    | 5,3                     |

Ruhe-Atemfrequenz [Atemzüge/min.]  
PaCO<sub>2</sub>: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck [mm Hg]  
PaO<sub>2</sub>: Arterieller Sauerstoffpartialdruck [mm Hg]  
A-aDO<sub>2</sub>: Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz [mm Hg]

Fortsetzung Tabelle IIc:

| Nr    | Ruhe-<br>Atemfrequenz<br>vor | Ruhe-<br>Atemfrequenz<br>nach | PaCO <sub>2</sub><br>vor | PaCO <sub>2</sub><br>nach | PaO <sub>2</sub><br>vor | PaO <sub>2</sub><br>nach | A-aDO <sub>2</sub><br>vor | A-aDO <sub>2</sub><br>nach |
|-------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 26    | 12                           | 12                            | 45,8                     | 41,1                      | 98,4                    | 102,7                    | 7,0                       | 8,4                        |
| 27    | 12                           | 16                            | 38,5                     | 39,7                      | 115,6                   | 102,0                    | -1,8                      | 10,4                       |
| 28    | 16                           | 12                            | 44,3                     | 45,5                      | 96,2                    | 99,0                     | 10,9                      | 6,8                        |
| 29    | 24                           | 20                            | 42,4                     | 44,1                      | 75,6                    | 98,7                     | 33,3                      | 9,6                        |
| 30    | 16                           | 16                            | 44,9                     | 51,3                      | 95,9                    | 107,2                    | 10,8                      | -7,7                       |
| n     | 30                           | 30                            | 30                       | 30                        | 30                      | 30                       | 30                        | 30                         |
| min   | 12,00                        | 8,00                          | 38,47                    | 39,73                     | 63,30                   | 84,20                    | -1,80                     | -7,75                      |
| max   | 28,00                        | 28,00                         | 50,40                    | 51,30                     | 115,63                  | 109,50                   | 37,71                     | 15,87                      |
| MW    | 19,80                        | 15,53                         | 44,22                    | 45,29                     | 87,97                   | 98,52                    | 17,09                     | 5,97                       |
| Stabw | 4,68                         | 3,99                          | 3,06                     | 3,03                      | 11,53                   | 4,92                     | 10,99                     | 5,04                       |

Tab. IId: Spirometrische Lungenfunktionswerte vor und nach HT bei den Patienten 1-25 (Erläuterungen s. Abkürzungsverzeichnis).

| Nr. | In/Ex<br>vor | In/Ex<br>nach | Vt<br>vor | Vt<br>nach | Af<br>vor | Af<br>nach | MKV<br>vor | MKV<br>nach | $\dot{V}$<br>vor | $\dot{V}$<br>nach | Raw<br>vor | Raw<br>nach | $\Delta P_{plmax}$<br>vor | $\Delta P_{plmax}$<br>nach |
|-----|--------------|---------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|-------------|------------------|-------------------|------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| 1   | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 2   | 0,69         | 0,62          | 5,50      | 4,45       | 15,90     | 23,30      | 86,70      | 105,20      | 355,00           | 555,00            | 0,03       | 0,01        | 17,30                     | 4,08                       |
| 3   | 0,71         | 0,78          | 4,80      | 4,00       | 21,90     | 11,01      | 105,20     | 43,96       | 470,00           | 140,00            | 0,06       | 0,04        | 51,27                     | 11,02                      |
| 4   | 1,02         | 0,76          | 6,23      | 6,81       | 17,29     | 15,00      | 107,37     | 82,16       | 308,75           | 215,00            | 0,02       | 0,01        | 15,20                     | 6,83                       |
| 5   | 0,75         | 0,77          | 4,65      | 5,75       | 25,20     | 14,70      | 117,00     | 84,50       | 561,30           | 298,80            | 0,05       | 0,02        | 39,60                     | 9,83                       |
| 6   | 0,87         | 0,89          | 3,35      | 4,85       | 19,37     | 21,59      | 64,70      | 104,70      | 298,75           | 292,50            | 0,07       | 0,03        | 25,77                     | 13,12                      |
| 7   | 0,90         | 0,73          | 3,94      | 6,40       | 47,06     | 20,03      | 184,50     | 126,95      | 822,50           | 530,00            | 0,01       | 0,01        | 10,88                     | 8,26                       |
| 8   | 1,10         | 0,76          | 7,10      | 9,45       | 20,35     | 21,85      | 143,50     | 206,03      | 448,75           | 896,25            | 0,0192     | 0,02        | 12,7                      | 20,54                      |
| 9   | 1,11         | 1,15          | 6,63      | 4,24       | 17,30     | 22,10      | 91,60      | 93,50       | 400,00           | 370,00            | 0,02       | 0,01        | 13,90                     | 4,66                       |
| 10  | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 11  | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 12  | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 13  | 0,61         | 0,85          | 6,93      | 10,35      | 13,49     | 8,91       | 87,02      | 91,62       | 326,25           | 293,75            | 0,01       | 0,01        | 13,19                     | 12,12                      |
| 14  | 0,82         | 0,95          | 7,65      | 12,70      | 7,70      | 7,95       | 58,90      | 101,10      | 183,75           | 366,25            | 0,03       | 0,01        | 14,90                     | 10,85                      |
| 15  | 0,94         | 0,88          | 7,05      | 8,30       | 15,02     | 12,78      | 104,76     | 105,60      | 440,00           | 332,50            | 0,01       | 0,01        | 7,62                      | 7,46                       |
| 16  | 0,84         | 0,65          | 4,95      | 6,10       | 15,30     | 11,13      | 75,63      | 67,30       | 322,50           | 301,25            | 0,02       | 0,01        | 7,68                      | 8,60                       |
| 17  | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 18  | 0,96         | 0,85          | 5,55      | 9,30       | 16,59     | 11,37      | 91,78      | 105,55      | 376,25           | 381,25            | 0,02       | 0,02        | 10,00                     | 11,90                      |
| 19  | 0,73         | 0,72          | 7,10      | 9,10       | 13,79     | 12,26      | 97,90      | 111,82      | 377,50           | 467,50            | 0,02       | 0,014       | 16,56                     | 13,073                     |
| 20  | 0,55         | 0,73          | 5,60      | 13,20      | 16,49     | 8,60       | 92,62      | 113,40      | 323,75           | 312,50            | 0,02       | 0,01        | 12,78                     | 8,43                       |
| 21  | 1,07         | 1,00          | 2,90      | 4,90       | 18,60     | 15,50      | 49,69      | 75,66       | 175,00           | 203,75            | 0,02       | 0,01        | 12,07                     | 6,17                       |
| 22  | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 23  | 0,90         | 0,53          | 4,46      | 6,44       | 11,19     | 14,78      | 50,19      | 95,18       | 202,50           | 372,50            | 0,03       | 0,02        | 11,12                     | 13,19                      |
| 24  | 1,00         | 0,95          | 3,36      | 7,28       | 21,64     | 20,97      | 70,20      | 152,59      | 340,00           | 613,75            | 0,03       | 0,01        | 12,72                     | 13,91                      |
| 25  | 0,97         | 0,92          | 6,70      | 5,65       | 10,80     | 14,32      | 72,45      | 81,04       | 293,75           | 291,25            | 0,01       | 0,01        | 6,46                      | 8,50                       |

Fortsetzung Tabelle II d:

| Nr.   | In/Ex<br>vor | In/Ex<br>nach | Vt<br>vor | Vt<br>nach | Af<br>vor | Af<br>nach | MKV<br>vor | MKV<br>nach | $\dot{V}$<br>vor | $\dot{V}$<br>nach | Raw<br>vor | Raw<br>nach | $\Delta P_{plmax}$<br>vor | $\Delta P_{plmax}$<br>nach |
|-------|--------------|---------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|-------------|------------------|-------------------|------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| 26    | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 27    | 0,58         | 0,69          | 3,20      | 4,95       | 19,05     | 16,42      | 61,51      | 81,00       | 313,75           | 385,00            | 0,02       | 0,01        | 8,19                      | 7,38                       |
| 28    | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| 29    | 0,44         | 0,50          | 4,70      | 7,94       | 10,75     | 8,87       | 50,61      | 70,57       | 263,75           | 361,43            | 0,02       | 0,02        | 6,77                      | 15,31                      |
| 30    | *            | *             | *         | *          | *         | *          | *          | *           | *                | *                 | *          | *           | *                         | *                          |
| n     | 21           | 21            | 21        | 21         | 21        | 21         | 21         | 21          | 21               | 21                | 21         | 21          | 21                        | 21                         |
| min   | 0,44         | 0,50          | 2,90      | 4,00       | 7,70      | 7,95       | 49,69      | 43,96       | 175,00           | 140,00            | 0,01       | 0,01        | 6,46                      | 4,08                       |
| max   | 1,11         | 1,15          | 7,65      | 13,20      | 47,06     | 23,30      | 184,50     | 206,03      | 822,50           | 896,25            | 0,07       | 0,04        | 51,27                     | 20,54                      |
| MW    | 0,84         | 0,79          | 5,35      | 7,25       | 17,85     | 14,93      | 88,75      | 99,97       | 362,09           | 380,01            | 0,03       | 0,02        | 15,56                     | 10,25                      |
| Stabw | 0,42         | 0,39          | 2,78      | 4,03       | 10,60     | 8,09       | 49,50      | 54,21       | 205,56           | 223,68            | 0,02       | 0,01        | 11,66                     | 5,77                       |

Tab. IIe: Relative Zellzahlen der BALF vor und nach HT bei Patienten 1-25

| Nr. | PMN<br>vor | PMN<br>nach | Am<br>vor | Am<br>nach | Lymph<br>vor | Lymph<br>nach | MZ<br>vor | MZ<br>nach | Eos<br>vor | Eos<br>nach | MKs<br>vor | MKs<br>nach | Mehrkr.<br>MK<br>vor | Mehrkr.<br>MK<br>nach |
|-----|------------|-------------|-----------|------------|--------------|---------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|----------------------|-----------------------|
| 1   | 20,70      | 26,91       | 31,06     | 27,16      | 48,03        | 45,93         | 0,21      | 0,00       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                 | 1,82                  |
| 2   | 23,30      | 3,21        | 48,44     | 37,33      | 27,16        | 58,95         | 0,92      | 0,51       | 0,18       | 0,00        | 0,76       | 0,45        | 0,38                 | 0,45                  |
| 3   | 23,58      | 23,08       | 20,84     | 19,49      | 54,53        | 55,38         | 1,05      | 2,05       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 1,32        | 0,00                 | 0,00                  |
| 4   | 13,14      | 12,95       | 26,69     | 34,18      | 58,47        | 51,59         | 1,69      | 1,27       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                 | 0,00                  |
| 5   | 14,16      | 7,61        | 19,69     | 46,19      | 64,38        | 44,16         | 1,77      | 2,03       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 3,30        | 0,00                 | 0,00                  |
| 6   | 9,49       | 6,77        | 32,48     | 34,82      | 56,39        | 55,71         | 1,64      | 2,71       | 0,00       | 0,00        | 1,69       | 28,33       | 0,56                 | 2,22                  |
| 7   | 21,33      | 32,20       | 29,59     | 23,58      | 48,62        | 43,31         | 0,46      | 0,91       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,96        | 0,00                 | 0,00                  |
| 8   | 6,99       | 18,79       | 30,07     | 34,68      | 61,54        | 45,41         | 0,93      | 0,89       | 0,47       | 0,22        | 1,55       | 0,00        | 0,78                 | 0,65                  |
| 9   | 13,41      | 2,75        | 24,19     | 50,69      | 61,02        | 44,99         | 1,08      | 1,38       | 0,31       | 0,20        | 1,27       | 2,71        | 1,27                 | 0,00                  |
| 10  | 23,39      | 17,40       | 44,42     | 49,48      | 31,33        | 32,08         | 0,86      | 1,05       | 0,00       | 0,00        | 1,93       | 1,27        | 0,00                 | 0,00                  |
| 11  | 14,38      | 15,14       | 15,88     | 35,58      | 68,88        | 48,32         | 0,64      | 0,96       | 0,21       | 0,00        | 0,00       | 1,35        | 0,00                 | 0,00                  |
| 12  | 18,05      | 15,14       | 34,69     | 35,58      | 46,37        | 48,32         | 0,88      | 0,96       | 0,00       | 0,00        | 5,61       | 2,70        | 0,00                 | 0,00                  |
| 13  | 22,14      | 16,29       | 18,57     | 23,13      | 57,04        | 57,17         | 2,25      | 3,42       | 0,00       | 0,00        | 2,02       | 0,70        | 0,00                 | 0,00                  |
| 14  | 26,90      | 3,28        | 30,18     | 44,32      | 41,89        | 51,75         | 1,03      | 0,66       | 0,00       | 0,00        | 6,80       | 5,42        | 0,00                 | 0,00                  |
| 15  | 10,34      | 9,11        | 33,26     | 51,86      | 53,26        | 36,25         | 2,92      | 2,79       | 0,22       | 0,00        | 8,11       | 8,24        | 0,00                 | 0,00                  |
| 16  | 12,83      | 9,72        | 38,24     | 42,43      | 48,22        | 47,85         | 0,71      | 0,00       | 0,00       | 0,00        | 1,24       | 0,44        | 0,00                 | 0,00                  |
| 17  | 7,43       | 3,98        | 21,24     | 37,83      | 70,98        | 57,52         | 0,35      | 0,66       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 4,68        | 0,00                 | 0,00                  |
| 18  | 13,51      | 2,58        | 38,79     | 31,83      | 47,13        | 65,59         | 0,57      | 0,00       | 0,00       | 0,00        | 5,19       | 0,68        | 0,00                 | 0,00                  |
| 19  | 68,58      | 37,86       | 8,72      | 19,26      | 20,64        | 41,36         | 1,83      | 1,09       | 0,23       | 0,44        | 2,63       | 5,68        | 0,00                 | 0,00                  |
| 20  | 9,41       | 19,66       | 48,51     | 31,50      | 41,83        | 48,20         | 0,00      | 0,42       | 0,25       | 0,21        | 4,08       | 1,34        | 0,00                 | 0,67                  |
| 21  | 12,81      | 6,49        | 57,44     | 55,84      | 27,89        | 36,80         | 0,83      | 0,43       | 1,03       | 0,43        | 2,88       | 1,16        | 1,44                 | 0,00                  |
| 22  | 4,20       | 1,12        | 59,16     | 71,97      | 34,54        | 25,11         | 2,10      | 1,79       | 0,00       | 0,00        | 4,84       | 0,62        | 0,32                 | 0,93                  |
| 23  | 7,95       | 2,42        | 39,17     | 49,31      | 49,90        | 47,58         | 2,98      | 0,69       | 0,00       | 0,00        | 1,02       | 2,46        | 1,52                 | 0,35                  |
| 24  | 0,60       | 1,79        | 29,23     | 36,25      | 66,53        | 56,57         | 3,63      | 5,38       | 0,00       | 0,00        | 1,38       | 3,30        | 0,00                 | 0,00                  |
| 25  | 9,85       | 2,30        | 30,63     | 55,23      | 56,67        | 41,21         | 2,84      | 1,26       | 0,00       | 0,00        | 0,71       | 2,65        | 0,00                 | 0,00                  |

PMN:  
neutrophile Granulozyten  
[%]

MK: Makrophagen [%]

Lymph:  
Lymphozyten [%]

MZ:  
Mastzellen [%]

Eos:  
Eosinophile Granulozyten  
[%]

MKs:  
Schaumige Makrophagen  
[% der MK]

Mehrkr. MK:  
Mehrkernige Makrophagen  
[% der MK]

Fortsetzung Tabelle IIe:

| Nr.   | PMN<br>vor | PMN<br>nach | Am<br>vor | Am<br>nach | Lymph<br>vor | Lymph<br>nach | MZ<br>vor | MZ<br>nach | Eos<br>vor | Eos<br>nach | MKs<br>vor | MKs<br>nach | Mehrk.<br>MK<br>vor | Mehrk.<br>MK<br>nach |
|-------|------------|-------------|-----------|------------|--------------|---------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|---------------------|----------------------|
| 26    | 1,27       | 8,03        | 31,14     | 32,57      | 62,92        | 54,82         | 4,66      | 4,59       | 0,00       | 0,00        | 0,68       | 1,41        | 0,00                | 0,00                 |
| 27    | 21,32      | 3,85        | 33,19     | 50,85      | 43,52        | 41,03         | 1,98      | 4,27       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                | 0,00                 |
| 28    | 6,88       | 6,09        | 43,52     | 44,57      | 47,77        | 46,74         | 1,82      | 2,61       | 0,00       | 0,00        | 1,40       | 0,98        | 0,47                | 0,98                 |
| 29    | 7,49       | 3,75        | 23,79     | 19,33      | 67,40        | 74,56         | 1,32      | 2,37       | 0,00       | 0,00        | 0,93       | 1,02        | 0,00                | 0,00                 |
| 30    | 25,00      | 5,71        | 24,57     | 26,73      | 49,15        | 65,92         | 1,07      | 1,63       | 0,21       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                | 0,00                 |
| n     | 30         | 30          | 30        | 30         | 30           | 30            | 30        | 30         | 30         | 30          | 30         | 30          | 30                  | 30                   |
| min   | 0,60       | 1,12        | 8,72      | 19,26      | 20,64        | 25,11         | 0,00      | 0,00       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                | 0,00                 |
| max   | 68,58      | 37,86       | 59,16     | 71,97      | 70,98        | 74,56         | 4,66      | 5,38       | 1,03       | 0,44        | 8,11       | 28,33       | 1,52                | 2,22                 |
| MW    | 15,68      | 10,87       | 32,25     | 38,45      | 50,47        | 49,01         | 1,50      | 1,63       | 0,10       | 0,05        | 1,89       | 2,77        | 0,22                | 0,27                 |
| Stabw | 12,34      | 9,60        | 11,70     | 12,58      | 13,00        | 10,34         | 1,07      | 1,38       | 0,22       | 0,12        | 2,21       | 5,21        | 0,45                | 0,56                 |



Tab. IIIf: Absolute Zellzahlen [pro µl BALF] vor und nach HT bei Patienten 1-25. Erläuterungen s. Tab. Be; Abs ZZ: absolute Gesamtzellzahl.

| Nr | Abs<br>ZZ<br>vor | Abs<br>ZZ<br>nach | PMN<br>vor | PMN<br>nach | MK<br>vor | MK<br>nach | Lymp<br>h<br>vor | Lymp<br>h<br>nach | MZ<br>vor | MZ<br>nach | Eos<br>vor | Eos<br>nach | MKs<br>vor | MKs<br>nach | Mehrk.<br>MK<br>vor | Mehrk.<br>MK<br>nach |
|----|------------------|-------------------|------------|-------------|-----------|------------|------------------|-------------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|---------------------|----------------------|
| 1  | 850,0            | 440,0             | 176,0      | 118,4       | 264,0     | 119,5      | 408,3            | 202,1             | 1,8       | 0,0        | 0,0        | 0,0         | 0,0        | 0,0         | 0,0                 | 8,0                  |
| 2  | 2310,0           | 1045,0            | 538,3      | 33,5        | 1119,0    | 390,1      | 627,3            | 616,1             | 21,2      | 5,3        | 4,2        | 0,0         | 17,5       | 4,7         | 8,8                 | 4,7                  |
| 3  | 1100,0           | 852,5             | 259,4      | 196,7       | 229,3     | 166,1      | 599,8            | 472,2             | 11,6      | 17,5       | 0,0        | 0,0         | 0,0        | 11,2        | 0,0                 | 0,0                  |
| 4  | 1677,5           | 1375,0            | 220,3      | 178,1       | 447,8     | 470,0      | 980,9            | 709,4             | 28,4      | 17,5       | 0,0        | 0,0         | 0,0        | 0,0         | 0,0                 | 0,0                  |
| 5  | 1402,5           | 2970,0            | 198,6      | 226,1       | 276,2     | 1371,9     | 902,9            | 1311,6            | 24,8      | 60,3       | 0,0        | 0,0         | 0,0        | 97,9        | 0,0                 | 0,0                  |
| 6  | 577,5            | 1300,0            | 54,8       | 88,0        | 187,6     | 452,6      | 325,6            | 724,2             | 9,5       | 35,2       | 0,0        | 0,0         | 9,7        | 368,3       | 3,2                 | 28,9                 |
| 7  | 4537,5           | 1540,0            | 967,9      | 495,9       | 1342,5    | 363,2      | 2206,3           | 667,0             | 20,8      | 14,0       | 0,0        | 0,0         | 0,0        | 14,8        | 0,0                 | 0,0                  |
| 8  | 1265,0           | 1127,5            | 88,5       | 211,9       | 380,4     | 391,0      | 778,5            | 512,0             | 11,8      | 10,1       | 5,9        | 2,5         | 19,6       | 0,0         | 9,8                 | 7,3                  |
| 9  | 3355,0           | 1017,5            | 449,7      | 28,0        | 811,6     | 515,7      | 2047,1           | 457,8             | 36,2      | 14,0       | 10,3       | 2,0         | 42,7       | 27,6        | 42,7                | 0,0                  |
| 10 | 1210,0           | 1347,5            | 283,0      | 234,5       | 537,5     | 666,7      | 379,1            | 432,2             | 10,4      | 14,1       | 0,0        | 0,0         | 23,4       | 17,1        | 0,0                 | 0,0                  |
| 11 | 357,5            | 300,0             | 51,4       | 45,4        | 56,8      | 106,7      | 246,3            | 145,0             | 2,3       | 2,9        | 0,8        | 0,0         | 0,0        | 4,1         | 0,0                 | 0,0                  |
| 12 | 1237,5           | 1725,0            | 223,4      | 261,2       | 429,3     | 613,7      | 573,8            | 833,5             | 11,0      | 16,6       | 0,0        | 0,0         | 69,5       | 46,6        | 0,0                 | 0,0                  |
| 13 | 1320,0           | 1512,5            | 292,2      | 246,3       | 245,2     | 349,8      | 752,9            | 864,6             | 29,7      | 51,7       | 0,0        | 0,0         | 26,7       | 10,7        | 0,0                 | 0,0                  |
| 14 | 1100,0           | 907,5             | 295,9      | 29,7        | 332,0     | 402,2      | 460,8            | 469,6             | 11,3      | 5,9        | 0,0        | 0,0         | 74,8       | 49,2        | 0,0                 | 0,0                  |
| 15 | 1512,5           | 1787,5            | 156,3      | 162,8       | 503,0     | 927,0      | 805,5            | 647,9             | 44,2      | 49,8       | 3,4        | 0,0         | 122,6      | 147,4       | 0,0                 | 0,0                  |
| 16 | 1760,0           | 3190,0            | 225,7      | 310,1       | 673,1     | 1353,5     | 848,6            | 1526,4            | 12,5      | 0,0        | 0,0        | 0,0         | 21,9       | 14,1        | 0,0                 | 0,0                  |
| 17 | 962,5            | 2200,0            | 71,5       | 87,6        | 204,5     | 832,3      | 683,2            | 1265,5            | 3,3       | 14,6       | 0,0        | 0,0         | 0,0        | 102,9       | 0,0                 | 0,0                  |
| 18 | 1237,5           | 1787,5            | 167,1      | 46,1        | 480,1     | 568,9      | 583,2            | 1172,4            | 7,1       | 0,0        | 0,0        | 0,0         | 64,2       | 12,1        | 0,0                 | 0,0                  |
| 19 | 1072,5           | 1265,0            | 735,5      | 478,9       | 93,5      | 243,6      | 221,4            | 523,2             | 19,7      | 13,8       | 2,5        | 5,5         | 28,2       | 71,9        | 0,0                 | 0,0                  |
| 20 | 1760,0           | 2255,0            | 165,5      | 443,4       | 853,9     | 710,3      | 736,2            | 1087,0            | 0,0       | 9,5        | 4,4        | 4,8         | 71,8       | 30,3        | 0,0                 | 15,1                 |
| 21 | 797,5            | 1237,5            | 102,2      | 80,4        | 458,1     | 691,1      | 222,4            | 455,4             | 6,6       | 5,4        | 8,2        | 5,4         | 22,9       | 14,4        | 11,5                | 0,0                  |
| 22 | 1677,5           | 990,0             | 70,4       | 11,1        | 992,4     | 712,5      | 579,4            | 248,6             | 35,2      | 17,8       | 0,0        | 0,0         | 81,2       | 6,2         | 5,4                 | 9,3                  |
| 23 | 1567,5           | 2172,5            | 124,7      | 52,6        | 613,9     | 1071,2     | 782,2            | 1033,6            | 46,7      | 15,0       | 0,0        | 0,0         | 15,9       | 53,4        | 23,9                | 7,6                  |
| 24 | 962,5            | 357,5             | 5,8        | 6,4         | 281,4     | 129,6      | 640,4            | 202,3             | 34,9      | 19,2       | 0,0        | 0,0         | 13,3       | 11,8        | 0,0                 | 0,0                  |
| 25 | 475,0            | 275,0             | 46,8       | 6,3         | 145,5     | 151,9      | 269,2            | 113,3             | 13,5      | 3,5        | 0,0        | 0,0         | 3,4        | 7,3         | 0,0                 | 0,0                  |

Fortsetzung Tabelle If:

| Nr    | Abs<br>ZZ<br>vor | Abs<br>ZZ<br>nach | PMN<br>vor | PMN<br>nach | MK<br>vor | MK<br>nach | Lymph<br>h<br>vor | Lymph<br>h<br>nach | MZ<br>vor | MZ<br>nach | Eos<br>vor | Eos<br>nach | MKS<br>vor | MKS<br>nach | Mehrkr.<br>MK<br>vor | Mehrkr.<br>MK<br>nach |
|-------|------------------|-------------------|------------|-------------|-----------|------------|-------------------|--------------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|----------------------|-----------------------|
| 26    | 400,0            | 850,0             | 5,1        | 68,2        | 124,6     | 276,8      | 251,7             | 465,9              | 18,6      | 39,0       | 0,0        | 0,0         | 2,7        | 12,0        | 0,0                  | 0,0                   |
| 27    | 1925,0           | 700,0             | 410,4      | 26,9        | 638,8     | 356,0      | 837,7             | 287,2              | 38,1      | 29,9       | 0,0        | 0,0         | 0,0        | 0,0         | 0,0                  | 0,0                   |
| 28    | 250,0            | 100,0             | 17,2       | 6,1         | 108,8     | 44,6       | 119,4             | 46,7               | 4,6       | 2,6        | 0,0        | 0,0         | 3,5        | 1,0         | 1,2                  | 1,0                   |
| 29    | 450,0            | 400,0             | 33,7       | 15,0        | 107,0     | 77,3       | 303,3             | 298,2              | 5,9       | 9,5        | 0,0        | 0,0         | 4,2        | 4,1         | 0,0                  | 0,0                   |
| 30    | 1800,0           | 1732,5            | 450,0      | 99,0        | 442,3     | 463,2      | 884,6             | 1142,0             | 19,2      | 28,3       | 3,8        | 0,0         | 0,0        | 0,0         | 0,0                  | 0,0                   |
| n     | 30               | 30                | 30         | 30          | 30        | 30         | 30                | 30                 | 30        | 30         | 30         | 30          | 30         | 30          | 30                   | 30                    |
| min   | 250,0            | 100,0             | 5,08       | 6,09        | 56,77     | 44,57      | 119,43            | 46,74              | 0,00      | 0,00       | 0,00       | 0,00        | 0,00       | 0,00        | 0,00                 | 0,00                  |
| max   | 4537,5           | 3190,0            | 967,9      | 495,9       | 1342,5    | 1371,9     | 2206,3            | 1526,4             | 46,74     | 60,30      | 10,34      | 5,54        | 122,64     | 368,33      | 42,74                | 28,89                 |
| MW    | 1363,7           | 1292,0            | 229,6      | 143,2       | 446,0     | 499,6      | 668,6             | 631,1              | 18,03     | 17,43      | 1,45       | 0,67        | 24,66      | 38,03       | 3,55                 | 2,73                  |
| Stabw | 883,5            | 763,8             | 222,3      | 142,8       | 321,8     | 349,9      | 465,0             | 393,8              | 13,29     | 15,90      | 2,73       | 1,65        | 31,75      | 71,97       | 9,03                 | 6,23                  |

Tab. IIg: Weitere Daten zur BALF-Zytologie bei Patienten 1-25 vor und nach HT

| Nr. | Rück-<br>gewinn<br>vor | Rück-<br>gewinn<br>nach | HS<br>vor | HS<br>nach | Toluidi<br>n<br>positive<br>vor | Toluidi<br>n<br>positive<br>nach | EPI<br>vor | EPI<br>nach | ND<br>vor | ND<br>nach | Diff.<br>Zellen<br>vor | Diff.<br>Zellen<br>nach |
|-----|------------------------|-------------------------|-----------|------------|---------------------------------|----------------------------------|------------|-------------|-----------|------------|------------------------|-------------------------|
| 1   | *                      | *                       | 26,0      | 22,3       | 0,39                            | 2,34                             | 0,81       | 0,00        | 0,81      | 0,00       | 483                    | 405                     |
| 2   | 50,0                   | 71,7                    | 53,1      | 50,5       | 0,71                            | 0,79                             | 0,00       | 0,34        | 0,91      | 0,00       | 545                    | 592                     |
| 3   | 25,9                   | 10,0                    | 8,7       | 16,9       | 0,39                            | 1,60                             | 1,85       | 6,64        | 0,62      | 0,95       | 475                    | 390                     |
| 4   | 53,3                   | 35,2                    | 11,6      | 23,0       | 1,38                            | 2,00                             | 2,67       | 2,28        | 0,41      | 0,00       | 472                    | 471                     |
| 5   | 56,6                   | 31,3                    | 20,8      | 26,3       | 1,20                            | 2,57                             | 0,66       | 0,17        | 0,66      | 0,00       | 452                    | 591                     |
| 6   | 18,8                   | 12,5                    | 8,2       | 16,4       | 2,34                            | 1,32                             | 5,15       | 0,76        | 0,69      | 0,76       | 548                    | 517                     |
| 7   | 32,8                   | 14,8                    | 14,6      | 41,9       | 1,31                            | 0,92                             | 1,80       | 1,55        | 0,00      | 0,22       | 436                    | 441                     |
| 8   | 33,3                   | 33,3                    | 24,2      | 25,0       | 1,50                            | 0,77                             | 0,69       | 0,44        | 0,69      | 0,88       | 429                    | 447                     |
| 9   | 25,0                   | 41,7                    | 3,0       | 21,3       | 2,39                            | 2,98                             | 0,30       | 0,00        | 1,06      | 0,39       | 649                    | 509                     |
| 10  | 39,4                   | 40,0                    | 4,0       | 21,6       | 1,74                            | 3,10                             | 1,06       | 0,21        | 0,00      | 0,21       | 466                    | 477                     |
| 11  | 11,7                   | 16,7                    | 0,7       | 43,0       | 0,39                            | 3,31                             | 0,00       | 0,47        | 2,48      | 1,64       | 466                    | 416                     |
| 12  | 58,3                   | 40,0                    | 31,2      | 28,4       | 1,35                            | 1,53                             | 0,00       | 0,47        | 0,53      | 1,64       | 565                    | 416                     |
| 13  | 33,3                   | 33,3                    | 23,8      | 48,9       | *                               | *                                | 0,19       | 0,64        | 0,74      | 0,16       | 533                    | 614                     |
| 14  | 37,5                   | 33,3                    | 8,6       | 25,4       | 1,60                            | 2,14                             | 0,60       | 0,00        | 1,21      | 1,50       | 487                    | 458                     |
| 15  | 30,6                   | 36,1                    | 13,9      | 56,2       | 5,57                            | 5,34                             | 2,14       | 0,00        | 2,14      | 0,00       | 445                    | 538                     |
| 16  | 16,4                   | 54,2                    | 31,3      | 23,4       | *                               | *                                | 0,23       | 0,00        | 0,94      | 1,29       | 421                    | 535                     |
| 17  | 33,3                   | 45,8                    | 8,4       | 26,6       | *                               | *                                | 0,00       | 0,00        | 0,85      | 0,44       | 579                    | 452                     |
| 18  | 58,3                   | 25,0                    | 3,0       | 3,0        |                                 | *                                | 1,68       | 0,42        | 1,12      | 1,26       | 348                    | 465                     |
| 19  | 11,1                   | 18,2                    | 1,0       | 21,1       | 1,27                            | 0,00                             | 9,84       | 0,44        | 0,82      | 0,00       | 436                    | 457                     |
| 20  | 61,7                   | 68,8                    | 5,8       | 37,6       | *                               | *                                | 0,97       | 0,63        | 0,97      | 0,42       | 404                    | 473                     |
| 21  | 7,6                    | 7,4                     | 25,4      | 1,0        | 1,20                            | 1,57                             | 1,98       | 1,66        | 1,98      | 1,25       | 484                    | 462                     |
| 22  | 30,5                   | 30,0                    | 2,8       | 1,7        | *                               | *                                | 0,00       | 0,88        | 0,19      | 0,00       | 524                    | 446                     |
| 23  | 32,1                   | 48,7                    | 1,3       | 32,6       | *                               | *                                | 0,39       | 0,00        | 0,20      | 1,01       | 503                    | 578                     |
| 24  | 40,0                   | 25,0                    | 1,5       | 4,5        | *                               | *                                | 0,20       | 0,00        | 0,60      | 0,79       | 496                    | 502                     |
| 25  | 75,0                   | 75,0                    | 5,9       | 4,7        | 1,57                            | 2,59                             | 4,25       | 0,81        | 2,83      | 1,43       | 457                    | 478                     |

Rückgewinn: [% der instillierten  
Lavageflüssigkeit

HS: Hämosiderophagen = Positive  
Zellen in Eisen-Blau-Färbung [% der  
MK]

Toluidin positive [% von 500 Zellen]

EPI: Epithelzellen [% aller ausgezählten  
Zellen]

ND: nicht differenzierbare Zellen [%  
aller ausgezählten Korpuskel]

Diff. Zellen: Gesamtanzahl der pro  
Objektträger differenzierten Zellen

Fortsetzung Tabelle IIg:

| Nr.   | Rück-<br>gewinn<br>vor | Rück-<br>gewinn<br>nach | HS<br>vor | HS<br>nach | Toluidi<br>n<br>positive<br>vor | Toluidi<br>n<br>positive<br>nach | EPI<br>vor | EPI<br>nach | ND<br>vor | ND<br>nach | Diff.<br>Zellen<br>vor | Diff.<br>Zellen<br>nach |
|-------|------------------------|-------------------------|-----------|------------|---------------------------------|----------------------------------|------------|-------------|-----------|------------|------------------------|-------------------------|
| 26    | 13,9                   | 21,1                    | 1,0       | 1,7        | 5,42                            | 4,97                             | 0,62       | 0,23        | 1,45      | 0,00       | 472                    | 436                     |
| 27    | 19,2                   | 33,3                    | 0,3       | 3,4        | 0,79                            | 2,96                             | 0,64       | 1,88        | 2,76      | 0,42       | 455                    | 468                     |
| 28    | 9,0                    | 6,7                     | 2,0       | 10,8       | 1,20                            | 1,80                             | 4,55       | 7,74        | 1,89      | 3,29       | 494                    | 460                     |
| 29    | 25,9                   | 25,9                    | 0,8       | 1,0        | 1,71                            | 2,96                             | 1,93       | 2,67        | 0,86      | 0,76       | 454                    | 507                     |
| 30    | *                      | *                       | *         | *          | *                               | *                                | 3,89       | 1,01        | 0,00      | 0,40       | 468                    | 490                     |
| n     | 28                     | 28                      | 29        | 29         | 21                              | 21                               | 30         | 30          | 30        | 30         | 30                     | 30                      |
| min   | 7,60                   | 6,70                    | 0,25      | 0,99       | 0,39                            | 0,00                             | 0,00       | 0,00        | 0,00      | 0,00       | 348,0                  | 390,0                   |
| max   | 75,00                  | 75,00                   | 53,07     | 56,20      | 5,57                            | 5,34                             | 9,84       | 7,74        | 2,83      | 3,29       | 649,0                  | 614,0                   |
| MW    | 33,59                  | 33,39                   | 11,80     | 22,08      | 1,69                            | 2,26                             | 1,64       | 1,08        | 1,01      | 0,70       | 481,5                  | 483,0                   |
| Stabw | 19,21                  | 19,57                   | 12,75     | 16,27      | 1,39                            | 1,51                             | 2,12       | 1,81        | 0,78      | 0,74       | 58,1                   | 56,5                    |

9.1.2.3 Rangkorrelationskoeffizienten

Tab. III: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen ausgewählten Untersuchungsparametern bei den 132 CB Patienten. Die Angaben erfolgen als:

|                                  |
|----------------------------------|
| Rang-Korrelationskoeffizient     |
| (Probenumfang)                   |
| p-Wert (grau, wenn $\leq 0,05$ ) |

|                                   | Gesamt-<br>score             | Klinik-<br>score             | Endosko-<br>piescore         | Alter                      | Dauer                      | KGW                         |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Gesamt-<br>score                  |                              | 0,8759<br>( 132)<br><0,0001  | 0,7989<br>( 132)<br><0,0001  | 0,1347<br>( 132)<br>0,12   | 0,1535<br>( 132)<br>0,08   | -0,1935<br>( 132)<br>0,03   |
| Klinik-<br>score                  | 0,8759<br>( 132)<br><0,0001  |                              | 0,4311<br>( 132)<br><0,0001  | 0,1022<br>( 132)<br>0,24   | 0,1618<br>( 132)<br>0,06   | -0,2916<br>( 132)<br>0,0007 |
| Endo-<br>skopie-<br>score         | 0,7989<br>( 132)<br><0,0001  | 0,4311<br>( 132)<br><0,0001  |                              | 0,1154<br>( 132)<br>0,19   | 0,0748<br>( 132)<br>0,39   | -0,0005<br>( 132)<br>0,996  |
| Alter                             | 0,1347<br>( 132)<br>0,12     | 0,1022<br>( 132)<br>0,24     | 0,1154<br>( 132)<br>0,19     |                            | 0,3287<br>( 132)<br>0,0001 | -0,1848<br>( 132)<br>0,03   |
| Dauer                             | 0,1535<br>( 132)<br>0,08     | 0,1618<br>( 132)<br>0,06     | 0,0748<br>( 132)<br>0,39     | 0,3287<br>( 132)<br>0,0001 |                            | 0,0020<br>( 132)<br>0,98    |
| KGW                               | -0,1935<br>( 132)<br>0,03    | -0,2916<br>( 132)<br>0,0007  | -0,0005<br>( 132)<br>0,996   | -0,1848<br>( 132)<br>0,03  | 0,0020<br>( 132)<br>0,98   |                             |
| Ruhe-<br>Atem-<br>frequenz        | 0,3722<br>( 132)<br><0,0001  | 0,3589<br>( 132)<br><0,0001  | 0,2439<br>( 132)<br>0,005    | 0,1232<br>( 132)<br>0,16   | 0,1220<br>( 132)<br>0,16   | -0,3153<br>( 132)<br>0,0002 |
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>    | -0,0312<br>( 129)<br>0,73    | -0,0379<br>( 129)<br>0,67    | 0,0023<br>( 129)<br>0,98     | -0,0614<br>( 129)<br>0,49  | 0,0332<br>( 129)<br>0,71   | 0,0564<br>( 129)<br>0,53    |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>     | -0,6128<br>( 129)<br><0,0001 | -0,5530<br>( 129)<br><0,0001 | -0,4723<br>( 129)<br><0,0001 | -0,0671<br>( 129)<br>0,45  | -0,1045<br>( 129)<br>0,24  | 0,0782<br>( 129)<br>0,38    |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | 0,6013<br>( 129)<br><0,0001  | 0,5580<br>( 129)<br><0,0001  | 0,4416<br>( 129)<br><0,0001  | 0,0814<br>( 129)<br>0,36   | 0,1216<br>( 129)<br>0,17   | -0,0798<br>( 129)<br>0,37   |
| R <sub>visc</sub>                 | 0,3787<br>( 87)<br>0,0003    | 0,3619<br>( 87)<br>0,0006    | 0,3106<br>( 87)<br>0,003     | 0,2840<br>( 87)<br>0,008   | 0,2664<br>( 87)<br>0,01    | -0,1955<br>( 87)<br>0,07    |
| Δp <sub>Plmax</sub>               | 0,4660<br>( 87)<br><0,0001   | 0,4251<br>( 87)<br><0,0001   | 0,3940<br>( 87)<br>0,0002    | 0,2931<br>( 87)<br>0,006   | 0,2273<br>( 87)<br>0,03    | -0,0383<br>( 87)<br>0,73    |

# Anhang -Rangkorrelationskoeffizienten

|                      | Gesamt-<br>score            | Klinik-<br>score            | Endosko-<br>piescore        | Alter                       | Dauer                     | KGW                       |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| PMN [%]              | 0,4283<br>( 132)<br><0,0001 | 0,3875<br>( 132)<br><0,0001 | 0,3281<br>( 132)<br>0,0001  | 0,2098<br>( 132)<br>0,02    | 0,1030<br>( 132)<br>0,24  | 0,0265<br>( 132)<br>0,76  |
| MK [%]               | -0,3241<br>( 132)<br>0,0002 | -0,2396<br>( 132)<br>0,006  | -0,3073<br>( 132)<br>0,0003 | -0,3188<br>( 132)<br>0,0002 | -0,1224<br>( 132)<br>0,16 | 0,0055<br>( 132)<br>0,95  |
| Lymph.<br>[%]        | -0,0522<br>( 132)<br>0,55   | -0,1189<br>( 132)<br>0,18   | 0,0379<br>( 132)<br>0,67    | 0,1672<br>( 132)<br>0,055   | 0,0789<br>( 132)<br>0,37  | 0,0479<br>( 132)<br>0,59  |
| MZ [%]               | -0,1586<br>( 132)<br>0,07   | -0,0993<br>( 132)<br>0,26   | -0,1561<br>( 132)<br>0,07   | -0,1343<br>( 132)<br>0,13   | -0,0941<br>( 132)<br>0,28 | -0,0269<br>( 132)<br>0,76 |
| Eos [%]              | 0,0050<br>( 132)<br>0,95    | 0,0372<br>( 132)<br>0,67    | -0,0087<br>( 132)<br>0,92   | 0,0201<br>( 132)<br>0,82    | -0,0073<br>( 132)<br>0,93 | -0,0515<br>( 132)<br>0,56 |
| absolute<br>Zellzahl | 0,0624<br>( 132)<br>0,48    | -0,0074<br>( 132)<br>0,93   | 0,1234<br>( 132)<br>0,16    | -0,2803<br>( 132)<br>0,001  | -0,1218<br>( 132)<br>0,16 | 0,0896<br>( 132)<br>0,31  |

Forts. 1 Tab. III: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen ausgewählten Untersuchungsparametern bei den 132 CB Patienten

|                            | Ruhe-Atem-<br>frequenz      | p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> | p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> | p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | R <sub>visc</sub>         | Δp <sub>F1max</sub>        |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Gesamt-<br>score           | 0,3722<br>( 132)<br><0,0001 | -0,0312<br>( 129)<br>0,73      | -0,6128<br>( 129)<br><0,0001  | 0,6013<br>( 129)<br><0,0001       | 0,3787<br>( 87)<br>0,0003 | 0,4660<br>( 87)<br><0,0001 |
| Klinik-<br>score           | 0,3589<br>( 132)<br><0,0001 | -0,0379<br>( 129)<br>0,67      | -0,5530<br>( 129)<br><0,0001  | 0,5580<br>( 129)<br><0,0001       | 0,3619<br>( 87)<br>0,0006 | 0,4251<br>( 87)<br><0,0001 |
| Endo-<br>skopie-<br>score  | 0,2439<br>( 132)<br>0,005   | 0,0023<br>( 129)<br>0,98       | -0,4723<br>( 129)<br><0,0001  | 0,4416<br>( 129)<br><0,0001       | 0,3106<br>( 87)<br>0,003  | 0,3940<br>( 87)<br>0,0002  |
| Alter                      | 0,1232<br>( 132)<br>0,16    | -0,0614<br>( 129)<br>0,49      | -0,0671<br>( 129)<br>0,45     | 0,0814<br>( 129)<br>0,36          | 0,2840<br>( 87)<br>0,008  | 0,2931<br>( 87)<br>0,006   |
| Dauer                      | 0,1220<br>( 132)<br>0,16    | 0,0332<br>( 129)<br>0,71       | -0,1045<br>( 129)<br>0,24     | 0,1216<br>( 129)<br>0,17          | 0,2664<br>( 87)<br>0,01   | 0,2273<br>( 87)<br>0,03    |
| KGW                        | -0,3153<br>( 132)<br>0,0002 | 0,0564<br>( 129)<br>0,53       | 0,0782<br>( 129)<br>0,38      | -0,0798<br>( 129)<br>0,37         | -0,1955<br>( 87)<br>0,07  | -0,0342<br>( 87)<br>0,73   |
| Ruhe-<br>Atem-<br>frequenz |                             | -0,0386<br>( 129)<br>0,66      | -0,3067<br>( 129)<br>0,0004   | 0,2772<br>( 129)<br>0,002         | 0,1065<br>( 87)<br>0,33   | 0,2630<br>( 87)<br>0,01    |

# Anhang -Rangkorrelationskoeffizienten

|                                   | Ruhe-Atem-<br>frequenz      | p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> | p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> | p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | R <sub>visc</sub>          | Δp <sub>Plmax</sub>        |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>    | -0,0386<br>( 129)<br>0,66   |                                | -0,1254<br>( 129)<br>0,16     | -0,1029<br>( 129)<br>0,25         | -0,1704<br>( 85)<br>0,12   | -0,2513<br>( 85)<br>0,02   |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>     | -0,3067<br>( 129)<br>0,0004 | -0,1254<br>( 129)<br>0,16      |                               | -0,9490<br>( 129)<br><0,0001      | -0,1882<br>( 85)<br>0,09   | -0,3114<br>( 85)<br>0,004  |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | 0,2772<br>( 129)<br>0,002   | -0,1029<br>( 129)<br>0,25      | -0,9490<br>( 129)<br><0,0001  |                                   | 0,2590<br>( 85)<br>0,02    | 0,3638<br>( 85)<br>0,0006  |
| R <sub>visc</sub>                 | 0,1065<br>( 85)<br>0,33     | -0,1704<br>( 85)<br>0,12       | -0,1882<br>( 85)<br>0,09      | 0,2590<br>( 85)<br>0,02           |                            | 0,7630<br>( 87)<br><0,0001 |
| Δp <sub>Plmax</sub>               | 0,2630<br>( 87)<br>0,01     | -0,2513<br>( 85)<br>0,02       | -0,3114<br>( 85)<br>0,004     | 0,3638<br>( 85)<br>0,0006         | 0,7630<br>( 85)<br><0,0001 |                            |
| PMN [%]                           | 0,1612<br>( 132)<br>0,07    | -0,0658<br>( 129)<br>0,46      | -0,4874<br>( 129)<br><0,0001  | 0,4961<br>( 129)<br><0,0001       | 0,2200<br>( 87)<br>0,04    | 0,3425<br>( 87)<br>0,001   |
| MK [%]                            | -0,0300<br>( 132)<br>0,73   | 0,0883<br>( 129)<br>0,32       | 0,3177<br>( 129)<br>0,0002    | -0,3373<br>( 129)<br><0,0001      | -0,1523<br>( 87)<br>0,16   | -0,3478<br>( 87)<br>0,001  |
| Lymph.<br>[%]                     | -0,0853<br>( 132)<br>0,33   | -0,0414<br>( 129)<br>0,64      | 0,0120<br>( 129)<br>0,89      | 0,0070<br>( 129)<br>0,94          | 0,0264<br>( 87)<br>0,81    | 0,1503<br>( 87)<br>0,15    |
| MZ [%]                            | -0,1304<br>( 132)<br>0,14   | -0,0159<br>( 129)<br>0,86      | 0,2091<br>( 129)<br>0,02      | -0,1864<br>( 129)<br>0,03         | -0,0681<br>( 87)<br>0,53   | -0,0841<br>( 87)<br>0,44   |
| Eos [%]                           | 0,0105<br>( 132)<br>0,91    | 0,0602<br>( 129)<br>0,50       | -0,0190<br>( 129)<br>0,83     | 0,0005<br>( 129)<br>0,995         | -0,1258<br>( 87)<br>0,25   | -0,0663<br>( 87)<br>0,54   |
| absolute<br>Zellzahl              | -0,0541<br>( 132)<br>0,54   | 0,0741<br>( 129)<br>0,40       | -0,0298<br>( 129)<br>0,74     | -0,0104<br>( 129)<br>0,91         | 0,0377<br>( 87)<br>0,73    | 0,0097<br>( 87)<br>0,93    |
| Gesamt-<br>score                  | 0,4283<br>( 132)<br><0,0001 | -0,3241<br>( 132)<br>0,0002    | -0,0522<br>( 132)<br>0,55     | -0,1586<br>( 132)<br>0,07         | 0,0050<br>( 132)<br>0,95   | 0,0624<br>( 132)<br>0,48   |
| Klinik-<br>score                  | 0,3875<br>( 132)<br><0,0001 | -0,2396<br>( 132)<br>0,006     | -0,1189<br>( 132)<br>0,18     | -0,0993<br>( 132)<br>0,26         | 0,0372<br>( 132)<br>0,67   | -0,0074<br>( 132)<br>0,93  |
| Endo-<br>skopie-<br>score         | 0,3281<br>( 132)<br>0,0001  | -0,3073<br>( 132)<br>0,0003    | 0,0379<br>( 132)<br>0,67      | -0,1561<br>( 132)<br>0,07         | -0,0087<br>( 132)<br>0,92  | 0,1234<br>( 132)<br>0,16   |
| Alter                             | 0,2098<br>( 132)<br>0,02    | -0,3188<br>( 132)<br>0,0002    | 0,1672<br>( 132)<br>0,055     | -0,1343<br>( 132)<br>0,13         | 0,0201<br>( 132)<br>0,82   | -0,2803<br>( 132)<br>0,001 |

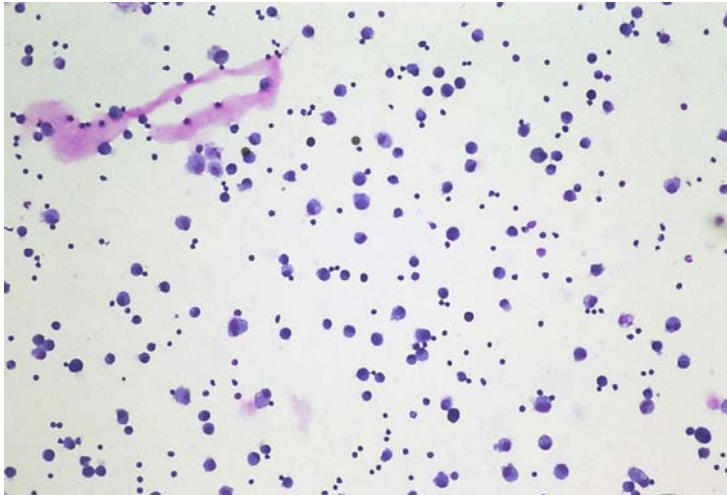
Forts. 2 Tab. III:      Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen ausgewählten  
Untersuchungsparametern bei den 132 CB Patienten

|                                   | PMN [%]                      | MK [%]                       | Lymph. [%]                   | MZ [%]                    | Eos [%]                   | absolute<br>Zellzahl      |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dauer                             | 0,1030<br>( 132)<br>0,24     | -0,1224<br>( 132)<br>0,16    | 0,0789<br>( 132)<br>0,37     | -0,0941<br>( 132)<br>0,28 | -0,0073<br>( 132)<br>0,93 | -0,1218<br>( 132)<br>0,16 |
| KGW                               | 0,0265<br>( 132)<br>0,76     | 0,0055<br>( 132)<br>0,95     | 0,0479<br>( 132)<br>0,59     | -0,0269<br>( 132)<br>0,76 | -0,0515<br>( 132)<br>0,56 | 0,0896<br>( 132)<br>0,31  |
| Ruhe-<br>Atem-<br>frequenz        | 0,1612<br>( 132)<br>0,07     | -0,0300<br>( 132)<br>0,73    | -0,0853<br>( 132)<br>0,33    | -0,1304<br>( 132)<br>0,14 | 0,0105<br>( 132)<br>0,91  | -0,0541<br>( 132)<br>0,54 |
| p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>    | -0,0658<br>( 129)<br>0,46    | 0,0883<br>( 129)<br>0,32     | -0,0414<br>( 129)<br>0,64    | -0,0159<br>( 129)<br>0,86 | 0,0602<br>( 129)<br>0,50  | 0,0741<br>( 129)<br>0,40  |
| p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>     | -0,4874<br>( 129)<br><0,0001 | 0,3177<br>( 129)<br>0,0002   | 0,0120<br>( 129)<br>0,89     | 0,2091<br>( 129)<br>0,02  | -0,0190<br>( 129)<br>0,83 | -0,0298<br>( 129)<br>0,74 |
| p <sub>(A-a)</sub> O <sub>2</sub> | 0,4961<br>( 129)<br><0,0001  | -0,3373<br>( 129)<br><0,0001 | 0,0070<br>( 129)<br>0,94     | -0,1864<br>( 129)<br>0,03 | 0,0005<br>( 129)<br>0,995 | -0,0104<br>( 129)<br>0,91 |
| R <sub>visc</sub>                 | 0,2200<br>( 87)<br>0,04      | -0,1523<br>( 87)<br>0,16     | 0,0264<br>( 87)<br>0,81      | -0,0681<br>( 87)<br>0,53  | -0,1258<br>( 87)<br>0,25  | 0,0377<br>( 87)<br>0,73   |
| Δp <sub>Plmax</sub>               | 0,3425<br>( 87)<br>0,001     | -0,3478<br>( 87)<br>0,001    | 0,1503<br>( 87)<br>0,17      | -0,0841<br>( 87)<br>0,44  | -0,0663<br>( 87)<br>0,54  | 0,0100<br>( 87)<br>0,93   |
| PMN [%]                           |                              | -0,4298<br>( 132)<br><0,0001 | -0,2410<br>( 132)<br>0,005   | -0,1660<br>( 132)<br>0,06 | 0,0153<br>( 132)<br>0,86  | 0,0423<br>( 132)<br>0,63  |
| MK [%]                            | -0,4298<br>( 132)<br><0,0001 |                              | -0,6504<br>( 132)<br><0,0001 | 0,2135<br>( 132)<br>0,01  | 0,1309<br>( 132)<br>0,14  | 0,1222<br>( 132)<br>0,16  |
| Lymph.<br>[%]                     | -0,2410<br>( 132)<br>0,005   | -0,6504<br>( 132)<br><0,0001 |                              | -0,1862<br>( 132)<br>0,03 | -0,2005<br>( 132)<br>0,02 | -0,1430<br>( 132)<br>0,10 |
| MZ [%]                            | -0,1660<br>( 132)<br>0,06    | 0,2135<br>( 132)<br>0,01     | -0,1862<br>( 132)<br>0,03    |                           | 0,2454<br>( 132)<br>0,005 | -0,1905<br>( 132)<br>0,03 |
| Eos [%]                           | 0,0153<br>( 132)<br>0,86     | 0,1309<br>( 132)<br>0,14     | -0,2005<br>( 132)<br>0,02    | 0,2454<br>( 132)<br>0,005 |                           | -0,0995<br>( 132)<br>0,26 |
| absolute<br>Zellzahl              | 0,0423<br>( 132)<br>0,63     | 0,1222<br>( 132)<br>0,16     | -0,1430<br>( 132)<br>0,10    | -0,1905<br>( 132)<br>0,03 | -0,0995<br>( 132)<br>0,26 |                           |

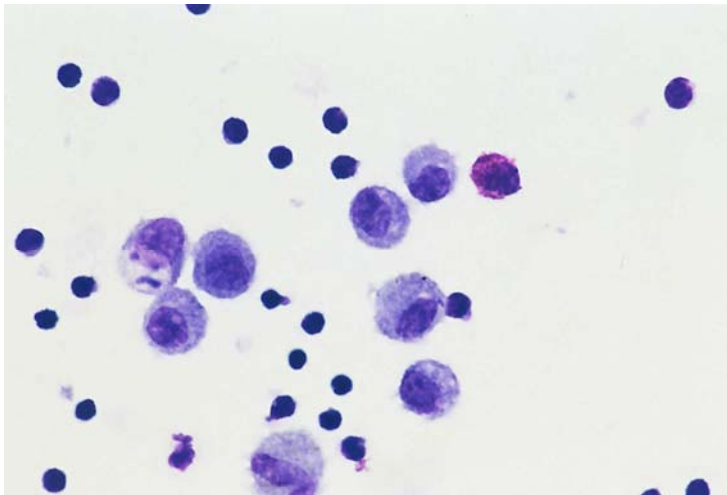


10

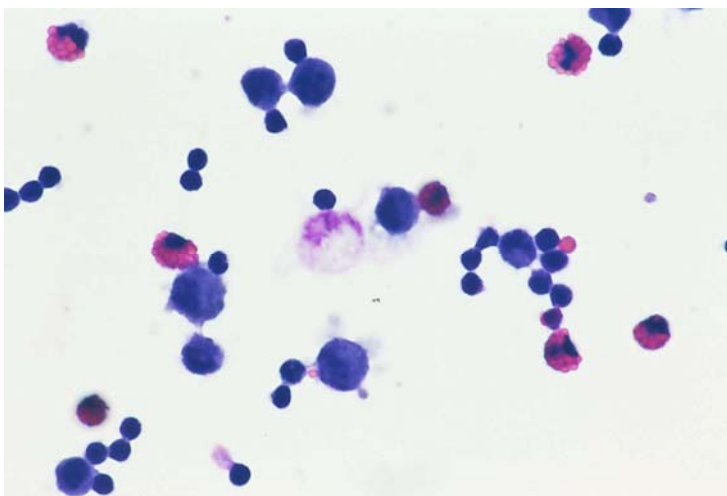
**Tafeln**



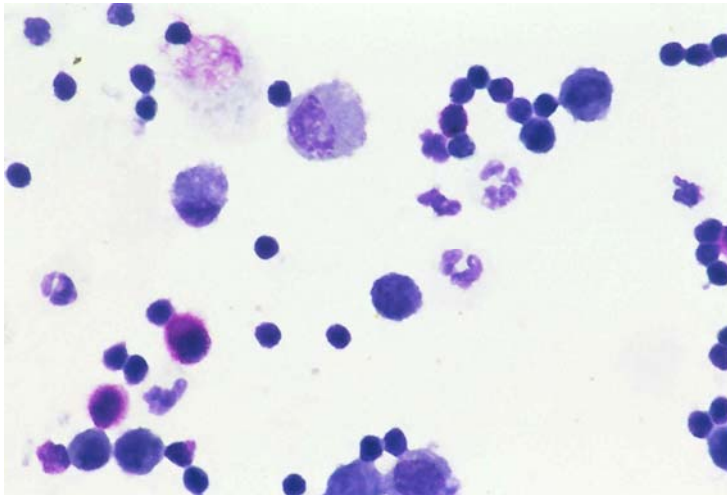
Tafel 1: Gleichmäßige Verteilung korpuskulärer Bestandteile der BALF auf einem Zytopräparat. 400fache Vergrößerung, Trockensystem.



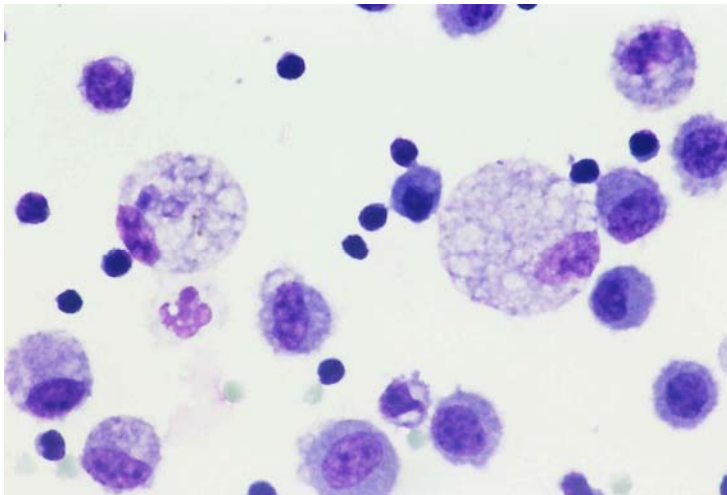
Tafel 2: Makrophagen und Lymphozyten in der BALF eines Pferdes. Mastzelle im rechten Drittel mit rötlich gefärbten Zytoplasma. 1000fache Vergrößerung, Öl-Immersion.



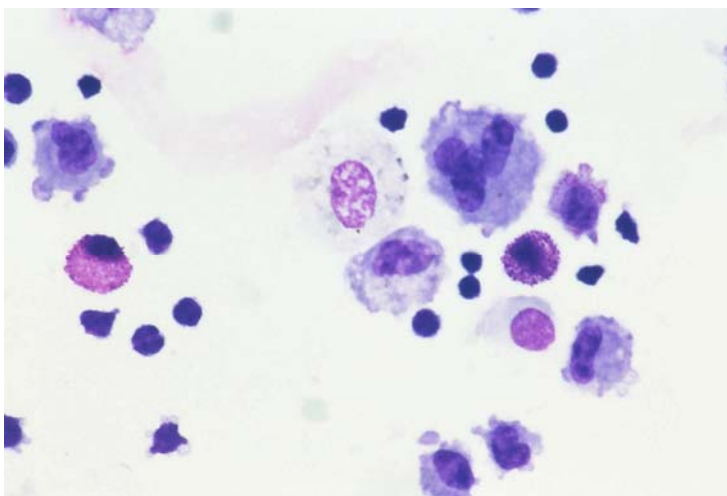
Tafel 3: Eosinophilie in der BALF. 1000fache Vergrößerung, Öl-Immersion.



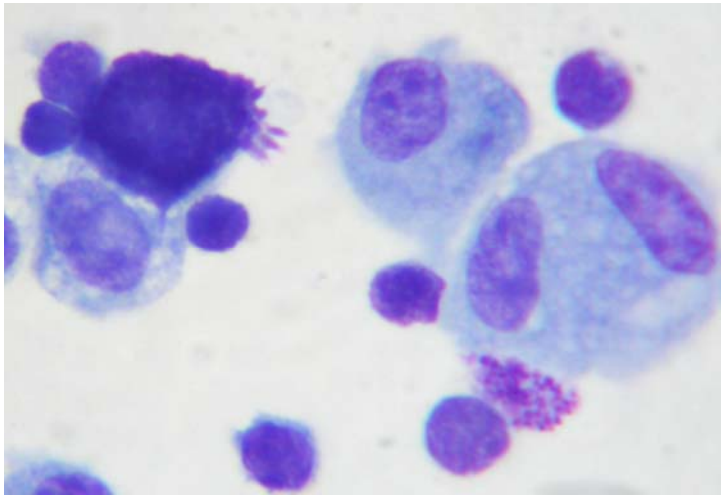
Tafel 4: Gemischte inflammatorische Reaktion. Links unten 2 Mastzellen, oberhalb rechts mehrere neutrophile Granulozyten. 1000fache Vergrößerung, Öl-Immersion.



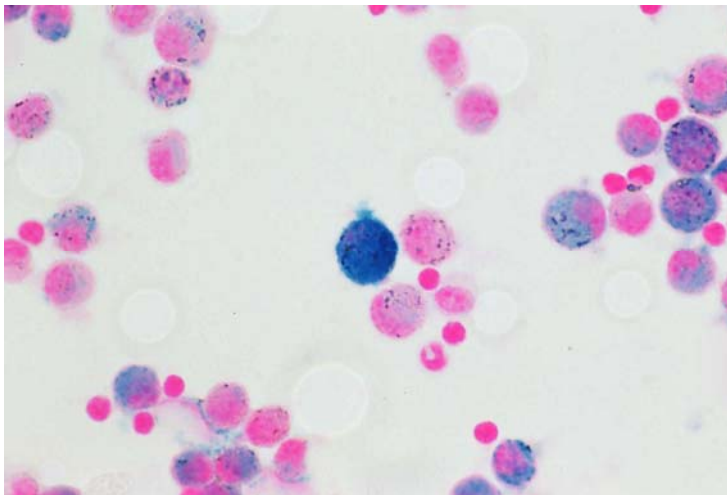
Tafel 5: Zwei schaumige Makrophagen. 1000fache Vergrößerung, Öl-Immersion.



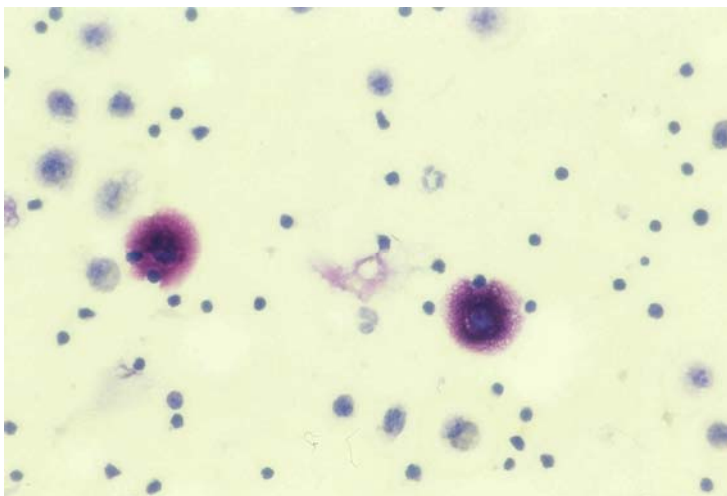
Tafel 6: Mehrkerniger Makrophage. 1000fache Vergrößerung, Öl-Immersion.



Tafel 7: Globuläres Körperchen oben links, Öl-Immersion, 1000fache Vergrößerung und Zoom.



Tafel 8: Hämosiderophagen unterschiedlicher Anfärbungsintensität in Eisen-blau Färbung. Öl-Immersion, 1000fache Vergrößerung.



Tafel 9: Mastzellen in der Toluidin-Blau Färbung. Öl-Immersion, 1000fache Vergrößerung.

## **Danksagung**

Mein ganz herzlicher, großer Dank gilt an allererster Stelle unserem verehrten „Chef“ der Professur für Innere Medizin der Pferde an der Justus-Liebig-Universität, Herrn Prof. Dr. H.H.L. Sasse. Sein unerschütterliches Vertrauen, dass diese Habilitationsschrift abgeschlossen werden wird, hat einen ganz erheblichen Teil dazu beigetragen, dass sie nun wirklich vorliegt. Aber nicht nur seine Gesprächsbereitschaft, das immer „offene Ohr“ und die konstruktiven kritischen Anregungen, Argumente und Korrekturen haben die Arbeit vorangetrieben. Zu großem Dank fühle ich mich ihm auch verpflichtet, weil es seinem ganz persönlichen und auch privaten Engagement zuzurechnen ist, dass eine solche Studie in der doch recht kleinen Professur überhaupt angefertigt werden konnte. Ich hoffe sehr, dass mich seine Einstellung und seine Art der Zusammenarbeit fachlich und menschlich dauerhaft geprägt haben! Froh und herzlich danke ich ihm für die insgesamt überaus angenehmen und lehrreichen Jahre, die ich an der von ihm geleiteten Professur verbringen durfte.

Entscheidend für die Anfertigung dieser Schrift war aber auch das große Verständnis (für allerlei) meiner lieben Kollegen, die mich nicht allein von Routineaufgaben konsequent entlastet haben. Ohne ihre aktive Unterstützung gerade in den letzten Monaten wäre diese Arbeit längst noch nicht abgeschlossen. Mein großer Dank gilt allen Mitarbeitern der Professur für Innere Krankheiten der Pferde, insbesondere aber Frau Dr. Katja Roscher, der Tierärztin Nicole Lamberti, dem Tierarzt Marc Schütte und den beiden Tierärztinnen Karen Kötter und Manu Franz.

Danken möchte ich zudem ausdrücklich für die geduldige und intensive Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung durch Herrn Dr. Failing und Herrn Heiter von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung.

**ISBN 3-938026-08-1**



**Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH**  
**35392 Gießen · Frankfurter Str. 89 · Tel.: 06 41/2 44 66 · Fax: 06 41/2 53 75**  
**e-mail: [Geschaeftsstelle @dvg.net](mailto:Geschaeftsstelle@dvg.net) · Homepage: <http://www.dvg.net>**