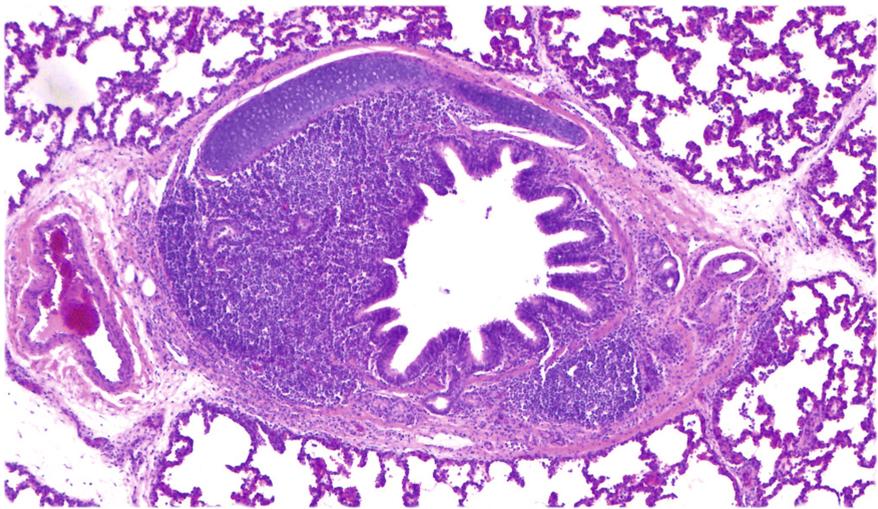


Sabrina Becker

Impuls-Oszilloresistometrie und Histologie in der
Diagnostik respiratorischer Erkrankungen beim Schwein



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus der Klinik für Wiederkäuer und Schweine
Professur für Schweinekrankheiten
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. habil. G. Reiner

**Impuls-Oszilloresistometrie und Histologie in der Diagnostik
respiratorischer Erkrankungen beim Schwein**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Sabrina Becker

geb. Lange

Tierärztin aus Rüdersdorf bei Berlin

Gießen, 2017

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

Dekan Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

1. Gutachter:

Prof. Dr. Dr. habil. G. Reiner

2. Gutachter:

Prof. Dr. Kerstin Fey

Tag der Disputation:

01.03.2017

Meinem Mann
Meiner Familie

Teile der Dissertation wurden veröffentlicht:

Püllen, C., Becker, S. Smith, H.J., Reinhold, P., Reiner, G. (2014):

Evaluation of impulse oscillometry in pigs originating from the field. In: Veterinary Journal 201 (1), S.78–82.

Püllen, C., Becker, S., Smith, H.J., Reinhold, P., Reiner, G. (2015):

Relationship between clinical signs and results of impulse oscillometry in pigs originating from the field. In: Research in Veterinary Science 98, S. 106–111. DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.11.015.

Weitere Publikationen

Becker, S., Püllen, C., Köhler, K., Willems, H., Reinhold, P., Reiner, G. (2016):

Patho-histologische Ursachen für die Variabilität von IOS-Messungen am Schwein (Conference Contribution) In Pneumologie 2016; 70 - A10 DOI: 10.1055/s-0036-1584386

Becker, S., Püllen, C., Köhler, K., Willems, H., Reiner, G. (2015):

Auswirkungen pathologisch-anatomischer und histologischer Aberrationen auf die Ergebnisse der Impuls-Oszilloresistometrie beim Schwein: Erste histo-pathologische Charakterisierungen (Conference contribution) In Pneumologie 69(06) Juni 2015: DOI: 10.1055/s-0035-1552910

Becker, S., Kronenberg, C., Willems, H., Reiner, G. (2013):

Impuls-Oszilloresistometrie und Lungengesundheit beim Schwein – Vergleich mit pathologischen und histologischen Untersuchungen (Conference contribution) In: Pneumologie 2013; 67 - A13 DOI: 10.1055/s-0033-1343973

Kronenberg, C.; Becker, S.; Willems, H.; Reinhold, P.; Reiner, G. (2013):

Impuls-Oszilloresistometrie System (IOS) und Lungengesundheit beim Schwein - Vergleich mit klinischen Untersuchungen. (Conference contribution) In: Pneumologie 67 (06). DOI: 10.1055/s-0033-1343972.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC)	3
2.1.1 Ätiologie, Epidemiologie, Pathogenese.....	3
2.1.2 Klinik und Bekämpfung	4
2.1.3 Diagnostik.....	5
2.2 Diagnostik von Lungenerkrankungen mit Hilfe von Lungenfunktionsstudien beim Schwein	6
2.2.1 Anatomische und physiologische Charakteristika der porzinen Lunge	6
2.2.2 Atemmechanik.....	7
2.2.3 Impuls-Oszilloresistometrie.....	9
2.2.4 Lungenpathologie und Pathohistologie	15
2.2.4.1 Makroskopischer und histologischer Aufbau der Schweinelunge	16
2.2.4.2 Pathohistologie der Schweinelunge.....	19
3 Material und Methoden	22
3.1 Betriebe und Tiere	22
3.2 Klinische Untersuchung	22
3.3 Analyse der Lungenfunktion durch Impuls-Oszilloresistometrie	25
3.4 Pathologisch-anatomische Untersuchung der Lunge.....	27
3.5 Histologische Untersuchung.....	29
3.5.1 Charakterisierung der Pneumoniefornen anhand der histologischen Parameter	31
3.6 Statistische Auswertung	37
4 Ergebnisse.....	39
4.1 Klinische Untersuchung	39
4.1.1 Deskriptive Darstellung.....	39
4.2 Impuls-Oszilloresistometrie.....	41
4.2.1 Deskriptive Darstellung.....	41
4.2.2 Zusammenhänge zwischen klinischen Daten und IOS.....	43

4.2.2.1	Verteilung der klinischen Ergebnisse innerhalb der IOS Reaktionstypen basierend auf dem klinischen Score	43
4.2.2.2	Korrelationsanalysen	45
4.2.2.3	Multiple Regressionsanalysen	49
4.3	Lungenpathologie und Histologie	52
4.3.1	Betrachtung der histologischen Einzelparameter	52
4.3.1.1	Histologische Charakterisierung der Lungenlappen.....	52
4.3.1.2	Histologische Charakterisierung der Lunge auf Tierebene	62
4.3.2	Zusammenfassende Charakterisierung der Pneumonieformen anhand der histologischen Einzelparameter	73
4.3.2.1	Deskriptive Charakterisierung der Pneumonieformen auf Ebene der Lungenlappen	73
4.3.2.2	Charakterisierung der Pneumonieformen auf Tierebene.....	77
4.4	Zusammenhang zwischen Pneumonieform, Klinik und IOS	85
4.4.1	Zusammenhänge zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern	85
4.4.2	Multiple Regressionsanalyse zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern.....	87
4.4.3	Multiple Regressionsanalyse zwischen den Pneumonieformen und den IOS Parametern	94
4.4.4	Einfluss der Pneumonieformen auf die IOS Reaktionstypen	98
5	Diskussion	104
5.1	Beitrag der Impuls-Oszilloresistometrie zur klinischen Diagnostik respiratorischer Erkrankungen beim Schwein.....	104
5.2	Beitrag der Histologie zur Diagnostik und zum besseren Verständnis des PRDC	107
5.3	Beitrag der Pathohistologie zum besseren Verständnis der Impuls-Oszilloresistometrie	113
5.4	Das IOS als neues klinisches Diagnostikum beim Schwein – Eignung, Grenzen, Weiterentwicklungspotential	117
6	Zusammenfassung	121
7	Summary.....	124
8	Literaturverzeichnis	126
9	Anhang.....	143

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzipieller Aufbau der IOS Messung beim Schwein (Klein und Reinhold, 2001).	10
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Komponenten der respiratorischen Impedanz (Zrs), nach Wagner (2010); C: Kapazitätance; R: Reactance; L: Inertance.	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Spektralverlaufs von Rrs und Xrs in Abhängigkeit von der Frequenz des Testsignals nach Reinhold (1997b).	11
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Spektralverlaufs von Rrs und Xrs bei physiologischen und pathologischen Bedingungen in Abhängigkeit von der Frequenz.	13
Abbildung 5: Schema der makroskopischen Beurteilung	28
Abbildung 6: Lungengewebe mit unterschiedlichen Entzündungsformen.	32
Abbildung 7: Lungengewebe mit Lymphozyten assoziierten Läsionen.	33
Abbildung 8: Lungengewebe mit entzündlichen Veränderungen im Aveolarbereich.	34
Abbildung 9: Lungengewebe mit Veränderungen im Alveolarbereich.	35
Abbildung 10: Zusammensetzung der Pneumoniefornen	36
Abbildung 11: Mittelwerte der respiratorischen Resistance (Rrs) (A) und der respiratorischen Reactance (Xrs) (B) bei 3-15 Hz basierend auf den IOS Reaktionstypen (n = 58).	42
Abbildung 12: Vorkommen von Pneumonie, Bronchopneumonie und Bronchitis in Rein- und Mischform im untersuchten Lungenlappenkollektiv (n = 342), unterteilt nach Vorkommen überhaupt, sowie mittel- und hochgradigem Vorkommen.	74
Abbildung 13: Vorkommen von Pneumonie, Bronchopneumonie und Bronchitis in Rein- und Mischform im untersuchten Tierkollektiv.	78
Abbildung 14: Anzahl der je Tier veränderten Lungenlappen.	80
Abbildung 15: Anzahl der je Tier von mittelgradigen Pneumoniefornen betroffenen Lungenlappen.	81
Abbildung 16: Anzahl der je Tier von hochgradigen Pneumoniefornen betroffenen Lungenlappen.	82
Abbildung 17: Score der verschiedenen Pneumoniefornen je Tier.	83
Abbildung 18: Score der mittelgradigen Pneumoniefornen je Tier.	84
Abbildung 19: Score der hochgradigen Pneumoniefornen je Tier.	85
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen von Pneumoniefornen.	98
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen mittelgradiger Pneumoniefornen.	99

Abbildung 22: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen hochgradiger Pneumonieformen.....	100
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen von histologischen Einzelparametern.....	101
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen von histologischen Einzelparametern in den Lungenlappen.....	102
Abbildung 25: Anzahl der Durchgänge pro Schwein nach Püllen et al. (2014)	154

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der klinischen Merkmale	23
Tabelle 2: Klinische Parameter (Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung) (n = 58).....	39
Tabelle 3: Häufigkeiten der klinischen Parameter (n = 58) alle Angaben in %.....	39
Tabelle 4: Ergebnisse der Lungenfunktionsparameter (Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung)	41
Tabelle 5: Anzahl der klinischen Ergebnisse innerhalb der IOS Reaktionstypen.....	44
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen den Lungenfunktions- und Klinikparametern.....	46
Tabelle 7: Multiple Regressionsanalyse und Korrelation zwischen IOS Parametern und klinischen Daten (Atemmechanik).....	50
Tabelle 8: Multiple Regressionsanalyse und Korrelation zwischen IOS Parametern und klinischen Daten (Belüftung)	51
Tabelle 9: Prozentuale Häufigkeit der histologischen Parameter in den Lungenlappen (n=342) sowie, bei semiquantifizierten Merkmalen, das Auftreten mittel- und hochgradiger Veränderungen.....	53
Tabelle 10: Verteilung (in %) der Lappenart auf die histologischen Einzelparameter	56
Tabelle 11: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Alveolen ..	60
Tabelle 12: Ausgewählte Korrelationen zwischen Alveolen und Bronchien.....	61
Tabelle 13: Prozentsatz betroffener Tiere mit histologischen Veränderungen, aufgeteilt in überhaupt, mittel- und hochgradig Betroffene. Zusätzlich die durchschnittliche Zahl der überhaupt, mittel - und hochgradig veränderten Lappen je Tier als Scores.	64
Tabelle 14: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Alveolen auf Tierebene	70
Tabelle 15: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Alveolen und Bronchien auf Tierebene.....	71
Tabelle 16: Anteile an Lungenlappen (n = 342) in Prozent mit perakuten, akuten, subakuten und chronischen Läsionen sowie Mischformen	75
Tabelle 17: Unterschiede im Auftreten der Krankheitsformen nach Art der Lungenlappen (%) ...	76
Tabelle 18: Anteil der Pneumoniefornen auf Tierebene (n = 58)	79
Tabelle 19: Einfluss der Struktur der Veränderung in % auf die IOS Parameter.....	90
Tabelle 20: Einfluss der Lokalisation innerhalb der betroffenen Struktur in % auf die IOS Parameter	91

Tabelle 21: Einfluss der beteiligten Zellen in % auf die IOS Parameter.....	92
Tabelle 22: Einfluss des Grades der histologischen Einzelparameter in % auf die IOS Parameter	93
Tabelle 23: Einfluss der Informationen zum Ausbreitungsgrad in % auf die IOS Parameter.....	94
Tabelle 24: Multiple Regressionsanalyse und Korrelationen zwischen den Pneumonieformen und den IOS Parametern der Atemmechanik	96
Tabelle 25: Multiple Regressionsanalyse zwischen den Pneumonieformen und den IOS Parametern der Belüftung	97
Tabelle 26: Bedeutung der histologischen Einzelparameter	143
Tabelle 27: Aufschlüsselung der histologischen Einzelparameter in Faktoren.....	157
Tabelle 28: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Bronchien und Bronchiolen.....	175
Tabelle 29: Ausgewählte Korrelationen zwischen Alveolen, Bronchien und übrigen Parametern	178
Tabelle 30: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Bronchien und Bronchiolen auf Tierebene	182
Tabelle 31: Ausgewählte Korrelationen zwischen histologischen Parametern der Alveolen, Bronchien und übrigen Parametern auf Tierebene	185
Tabelle 32a: Multiple Regressionsanalyse zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern.....	190
Tabelle 33: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Einzelparametern und den Lungenfunktionsparametern	201

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
APP	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
Aquadest.	destilliertes Wasser
AX	Reactance Fläche
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BALT	bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe
Cl	Compliance
C	Kapazität
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DIC	disseminated intravascular coagulation (disseminierte intravasale Gerinnung)
E	Elastanz
Fres	Resonanzfrequenz
g	Gramm
ggr.	geringgradig
HCL	Salzsäure
HE	Hämatoxylin Eosin
hgr.	hochgradig
HPS	<i>Hämophilus parasuis</i>
HPV	hypoxic pulmonary vasoconstriction
Hz	Hertz
i.m.	intra muskulär
IOS	Impuls-Oszilloresistometrie-System
JLU	Justus-Liebig-Universität Giessen
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
l	Liter
L	Inertance
µm	Mikrometer
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
min	Minute
ml	Milliliter
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
Obj.	Objektiv
P	Druck
Pa	Pascal
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCV2	Porzines Circovirus Typ 2
PRCV	Porzines Respiratorisches Coronavirus
PRDC	Porcine Respiratory Disease Complex
PRRSV	Porzines Reproduktives und Respiratorisches Syndrom Virus

Rrs	respiratorische Resistance
R3	Resistance bei 3 Hz
R5	Resistance bei 5 Hz
R10	Resistance bei 10 Hz
R15	Resistance bei 15 Hz
R3-R5	Differenz zwischen dem Widerstand bei 3Hz und dem Widerstand bei 5Hz
R5-R10	Differenz zwischen dem Widerstand bei 5 Hz und dem Widerstand bei 10 Hz
R5-R15	Differenz zwischen dem Widerstand bei 5Hz und dem Widerstand bei 15 Hz
R5-R20	Differenz zwischen dem Widerstand bei 5Hz und dem Widerstand bei 20 Hz
Rdist	Resistance der tiefen Atemwege
Rex	expiratorische Resistance
Rin	inspiratorische Resistance
Rprox	Resistance der oberen Atemwege
s	Sekunde
V'	Luftstrom
Vmin	Atemzeitvolumen
VT	Atemzugvolumen
X3	Reactance bei 3 Hz
X5	Reactance bei 5 HZ
X10	Reactance bei 10 Hz
Xex	expiratorische Reactance
Xin	inspiratorische Reactance
Xrs	respiratorische Reactance
Zrs	respiratorische Impedanz

1 Einleitung

Respiratorische Erkrankungen sind eines der Hauptprobleme der modernen Schweinehaltung (Christensen 1999; Brockmeier et al. 2002; Thacker und Thanawongnuwech 2002; Bochev 2007; Hansen et al. 2010; VanAlstine 2012). Beteiligt ist eine Vielzahl an Faktoren infektiöser und nicht infektiöser Art. Aufgrund dieser hohen Komplexität wird das Krankheitsbild daher häufig unter dem Begriff des „Porcine Respiratory Disease Complex“ (PRDC) zusammengefasst (z.B. Done und White 2003; Hansen et al. 2010; Opriessnig et al. 2011). Der PRDC zeigt eine starke Variabilität im Feld; bis zu 63 verschiedene Erregerkombinationen wurden beschrieben (Hansen et al. 2010). Klinisch tritt die Krankheit meist in der 10. bis 20. Lebenswoche auf, mit Kümmern, Anorexie, Lethargie, Fieber, Husten und Dyspnoe (Dee 1997; Halbur 1997; Thacker und Thanawongnuwech 2002; Opriessnig et al. 2011). Die Schwere der Klinik ist dabei abhängig von mehreren Faktoren, zu denen neben den beteiligten Erregern, auch das Produktionssystem und der Immunstatus der Tiere zählen (Bochev 2007). Die Vielzahl an ätiologischen Ursachen erschwert die Diagnose und erfordert eine Art Mosaikdiagnose unter Berücksichtigung von klinischer Untersuchung, Sektion und Erregerisolation (Nathues et al. 2012). Die Sektion bietet die Möglichkeit einer detaillierten makro- und mikroskopischen Untersuchung mit Probennahme direkt aus dem betroffenen Gewebe zur molekular- und mikrobiologischen Untersuchung auf die beteiligten Erreger (Hansen et al. 2010). Ein Nachteil der Sektion ist allerdings der begrenzte Stichprobenumfang aufgrund der hohen Invasivität dieser Methode. Hieraus ergibt sich eine Einschränkung der Aussagekraft, die mit Hilfe von Schlachtlungenchecks zumindest partiell aufgehoben werden können. Die Impuls-Oszilloresistometrie ist eine nicht-invasive Methode, die Informationen über die Funktion des Respirationstrakts liefert. Hauptvorteile der Methode sind der geringe Zeitbedarf und das Auskommen mit Spontanatmung, ohne spezielle Atemmanöver. Die Methode wurde bereits an mehreren Tierarten etabliert (Kalb, Pferd, Schwein) (Reinhold et al., 1996; Reinhold et al., 1998b; Klein und Reinhold, 2001; Klein et al., 2003; van Erck et al. 2004a). Dennoch stehen bislang nur wenige Studien am Schwein zur Verfügung, meist im Zusammenhang mit experimentellen Grundlagenuntersuchungen (Reinhold et al. 2005b; Wagner et al., 2011).

Die histologische Untersuchung wird beim Schwein in der Diagnostik routinemäßig angewandt und sie wird auch in experimentellen Studien genutzt, um die Lungenschädigungen bestimmter Erreger, zum Beispiel im Rahmen von Impfstudien darzustellen (Sørensen et al. 1997; Thacker et al. 1999; Allan et al. 2000; Sibila et al. 2007). Dabei liegt der Vorteil histologischer Untersuchungen in der Erkennbarkeit von Erkrankungen der Lunge, bevor Veränderungen makroskopisch sichtbar werden sowie im längeren Fortbestehen mikroskopischer Läsionen

(Whittlestone 1972; Kobisch et al. 1993; Sørensen et al. 1997; Maes et al. 2001). Die Beteiligung unterschiedlicher Erreger kann voneinander abgegrenzt werden. Es gibt nur wenige wissenschaftlich publizierte Studien, die sich mit histologischen Läsionen bei PRDC im Feld beschäftigen (Harms et al. 2002; Kim et al. 2003; Hansen et al. 2010; Ticó et al. 2013). Dabei wurde in den meisten Fällen, bei Aufführung der endgültigen Diagnosen, auf die Darstellung der histologischen Einzelbefunde verzichtet. Histologische Einzelbefunde im Zusammenhang mit PRDC finden sich lediglich bei Hansen et al. (2010).

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen der Lunge und den Einsatz des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS) beim Schwein mit PRDC wissenschaftlich zu begleiten und statistisch auszuwerten. Damit sollte die Grundlage geprüft werden, ob diese Methode als Ergänzung für die routinemäßige Untersuchung geeignet ist.

2 Literaturübersicht

2.1 Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC)

2.1.1 Ätiologie, Epidemiologie, Pathogenese

Erkrankungen des Respirationstrakts sind weit verbreitet und stellen eines der Hauptprobleme der modernen Schweinehaltung dar (Christensen 1999; Brockmeier et al. 2002; Thacker und Thanawongnuwech 2002; Bochev 2007; Hansen et al. 2010; VanAlstine 2012). Sie zählen zu den Hauptursachen für den Einsatz von Antibiotika in der Schweineproduktion (Elbers et al. 1990; Elbers, et al. 1990a; Hennig-Pauka 2007; Jong et al. 2014). Durch Erkrankungen des respiratorischen Systems entstehen Tierverluste zwischen 2 und 25 % (Christensen et al. 1999; Harms et al. 2002; Hansen et al. 2010). Die Lungengesundheit wird dabei durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst und aufgrund der hohen Komplexität des Krankheitsbildes werden respiratorische Erkrankungen gerne unter dem Begriff Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC) zusammengefasst (Done und White 2003; Hansen et al. 2010; Opriessnig et al. 2011). In verschiedenen Querschnittstudien, die an Schlachtlungen in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden, schwankten die Prävalenzen für Pneumonie und Pleuritis von 23,85 % bis 72,4 % und von 14 % bis 30 %. Diese Schwankungen hängen mit den unterschiedlichen Methoden des Lungenscorings zusammen (Enøe et al. 2002; Leneveu et al. 2005; Fraile et al. 2010; Meyns et al. 2011; Fablet et al. 2012a). Neben infektiösen Ursachen sind die Hauptfaktoren, die die Lungengesundheit negativ beeinflussen, Haltungsbedingungen, insbesondere Klimaschwankungen, zu hohe Besatzdichte, zu hohe Schadgasgehalte (Ammoniak) und Staub sowie das Umgruppieren von Schweinen (Halbur 1997; Thacker und Thanawongnuwech 2002). Neben den Haltungsfaktoren spielt die Interaktion von verschiedenen viralen und bakteriellen Krankheitserregern eine entscheidende Rolle. Die Pathogene lassen sich dabei in primäre und sekundäre opportunistische Pathogene einteilen. Die primären Erreger können Krankheit und Läsionen aufgrund ihrer eigenen Virulenz induzieren. Sekundäre Erreger hingegen benötigen primäre Koerreger, um Läsionen im Respirationstrakt hervorzurufen (Brockmeier et al. 2002; Thacker und Thanawongnuwech 2002). Die beteiligten primären Pathogene sind das Porcine Circovirus Typ 2 (PCV2), das Porcine Reproductive und Respiratorische Syndrom Virus (PRRSV), Influenza Typ A, *Mycoplasma (M.) hyopneumoniae* und *Actinobacillus (A.) pleuropneumoniae*. Sekundäre Erreger sind *Mycoplasma (M.) hyorhinis*, *Bordetella (B.) bronchiseptica*, *Pasteurella (P.) multocida*, und *Streptococcus (S.) suis* (Thacker und

Thanawongnuwech 2002; Young et al. 2003; Kim et al. 2003; Palzer et al. 2008; Martínez et al. 2009; Hansen et al. 2010; Opriessnig et al. 2011; Fablet et al. 2012b). Allerdings vereinfacht diese Klassifizierung die Interaktionen zwischen den Erregern zu sehr (Harms et al. 2002; Brockmeier et al. 2002). Unterschiedliche Studien zeigen, dass mehrere Erreger, z.B. *M. hyopneumoniae* und PRRSV synergistisch agieren und das klinische Bild verschlimmern (Thacker et al. 1999; Allan et al. 2000; Harms et al. 2001; Opriessnig et al. 2011). Aufgrund dieser komplexen Zusammenhänge zeigt der PRDC eine ausgeprägte Variabilität im Feld und bis zu 63 verschiedene Erregerkombinationen wurden beschrieben (Hansen et al. 2010). Viele der an diesem Komplex beteiligten Erreger kommen ubiquitär vor und kursieren innerhalb und zwischen den Produktionseinheiten (Dee 1996). Eine der Hauptinfektionsquellen sind subklinisch infizierte Tiere, die als Trägertiere fungieren (Bochev 2007; Hennig-Pauka et al. 2007), bei Zukauf bzw. Mischung von Tieren verschiedener Herkünfte können so neue Kombinationen von Erregern anwesend sein.

2.1.2 Klinik und Bekämpfung

Das Auftreten der Erkrankung erfolgt meist plötzlich in der 10.-20. Lebenswoche (Dee 1997; Halbur 1997; Thacker und Thanawongnuwech 2002; Done und White 2003; Bochev 2007). Die Schwere des Krankheitsbildes hängt ab vom Produktionssystem, dem Immunstatus der Tiere, dem Alter der Tiere und den beteiligten Erregern (Thacker und Thanawongnuwech 2002; Bochev 2007). Klinisch ist PRDC gekennzeichnet durch Kümmern, verminderte Futtermittelverwertung, Anorexie, Lethargie, Fieber, Husten sowie Dyspnoe oder Tachypnoe (Thacker und Thanawongnuwech 2002; Opriessnig et al. 2011).

Vakzinen spielen eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung der einzelnen Erreger. Sie können häufig die Krankheit verhindern, in einigen Fällen aber auch nur das klinische Bild mindern. Auch die Festlegung des richtigen Impfzeitpunktes gestaltet sich aufgrund unterschiedlicher Infektionszeitpunkte und der hohen Variabilität der beteiligten Erreger oft schwierig (Thacker und Thanawongnuwech 2002). Neben der Vakzination ist auch die Verbesserung der Management- und Haltungsbedingungen ein integraler Bestandteil der Bekämpfung (Thacker und Thanawongnuwech 2002).

2.1.3 Diagnostik

Die Diagnose von PRDC gestaltet sich aufgrund der Vielzahl von ätiologischen Ursachen schwierig (Honnold 1997). Zur Quantifizierung der Stärke der klinischen Erkrankung kann man einen Hustenscore heranziehen (Halbur et al. 1996; Bochev 2007; Nathues et al. 2012). Die klinische Untersuchung allein führt nicht zu einer ätiologischen Diagnose, da eine Vielzahl von Erregern und Erregerkombinationen Husten auslöst (Nathues et al. 2012). Außerdem zeigen subklinisch infizierte und persistent infizierte Tiere wenig bis keine klinischen Anzeichen (Pringle et al. 1988; Hennig-Pauka et al. 2007). Hieraus ergibt sich, dass eine diagnostische Methode alleine nicht ausreicht. Vielmehr bedarf es der Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren, insbesondere der Kombination von klinischer Untersuchung, Sektion und Erregerisolation (Nathues et al. 2012). Eine besonders interessante Diagnostikmöglichkeit stellt die bronchoalveoläre Lavage (BAL) dar. Mit dieser minimal invasiven Methode lässt sich ein hoher Stichprobenumfang erreichen. Sie wird routinemäßig in der Diagnostik von Atemwegserkrankungen eingesetzt. Die bei der Beprobung gewonnene Flüssigkeit kann mittels zytologischer, mikrobiologischer und molekularbiologischer Methoden untersucht werden. Aufgrund des starken Segmentierungsgrades der Schweinelunge erhält man allerdings nur einen stark begrenzten örtlichen Einblick (Reinhold et al. 2005a) und die beprobte Region stimmt kaum mit der Lage der Läsionen überein (Moorkamp et al. 2008). Die Sektion als postmortales Verfahren ermöglicht eine detaillierte makro- und mikroskopische Beurteilung. Direkt aus dem betroffenen Lungenabschnitt entnommene Proben können weiterführend mikrobiologisch oder molekularbiologisch untersucht werden, um den zugrundeliegenden Erreger zu isolieren (Hansen et al. 2010). Die Polymerase Chain Reaction (PCR) stellt die wichtigste molekulare Diagnostikmethode dar. Die Vorteile der PCR sind ihre Schnelligkeit, die Möglichkeit, auch virologische Erreger nachzuweisen und Bakterien unabhängig von zuvor stattgefundener antibiotischer Behandlung zu identifizieren (Maes et al. 1996; Wöste 2007). Manche Bakterien benötigen spezielle Nährmedien für die Anzucht, oder wachsen sehr langsam; auch in diesen Fällen erlaubt die PCR den problemlosen Nachweis (Maes et al. 1996; Wöste 2007). Die diagnostische Tötung zur Durchführung der Sektion führt allerdings zu begrenzten Stichprobenumfängen und damit zur Minderung der Aussagekraft. Eine Möglichkeit, diesem Problem zu begegnen, ist die Untersuchung von Lungen direkt nach dem Schlachtvorgang (Schlachtlungencheck). Hierdurch lässt sich der notwendige Stichprobenumfang leicht erreichen. Schlachtlungenchecks werden häufig für epidemiologische Studien und zur Bewertung der Herdengesundheit durchgeführt (Leneveu, et al. 2005; Sibila et al. 2007; Martínez et al. 2009;

Fraile et al. 2010; Hansen et al. 2010; Meyns et al. 2011; Fablet et al. 2012b; Merialdi et al. 2012; Hillen et al. 2014). Serologische Untersuchungen können unter anderem als Herdensingung und zur Kontrolle des Impferfolgs genutzt werden (Maes et al. 1996; Maes et al. 2000; Hennig-Pauka 2007). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass Serumantikörper aufgrund verschiedener Ursachen ansteigen können und nicht immer die ursächliche Beteiligung eines Erregers am Krankheitsgeschehen anzeigen. Das gilt insbesondere für den Nachweis von maternalen Antikörpern im Serum von Ferkeln und bei endemisch vorkommenden Krankheitserregern (Hennig-Pauka 2007). Außerdem müssen unterschiedliche Altersgruppen in die Untersuchung mit einbezogen werden, um den Zeitpunkt der Infektion im Betrieb feststellen zu können. Dabei ist zu bedenken, dass das serologische Profil einer Herde dynamisch ist und abhängt von der Herdenimmunität und der Aktivität der Erreger. Dieses Zusammenspiel aus Wirt und Erreger wird beeinflusst durch maternale Antikörper, Impfung, Stress und Infektionsdruck. Um Informationen über die Krankheitsdynamik in einer Herde zu bekommen, ist es folglich hilfreich, Proben zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu nehmen (Hennig-Pauka 2007).

2.2 Diagnostik von Lungenerkrankungen mit Hilfe von Lungenfunktionsstudien beim Schwein

2.2.1 Anatomische und physiologische Charakteristika der porzinen Lunge

Die verschiedenen Tierarten zeigen Unterschiede im Aufbau des Respirationstrakts, die wiederum zu Unterschieden in der Empfindlichkeit gegenüber Krankheitserregern führen. Betrachtet man die Anatomie der Säugetierlunge, dann können drei Lungentypen unterschieden werden (McLaughlin et al. 1961; Robinson 1982). Die Lunge des Schweins gehört neben der von Rind und Schaf zur Kategorie I. Diese Kategorie zeichnet sich durch die folgenden anatomischen und physiologischen Besonderheiten aus (Robinson 1982):

- starke Segmentierung/Lobulierung
- dicke Pleura
- keine kollaterale Ventilation (Lambert'sche Kanäle, Kohn'sche Poren, Martin'sche Kanäle)
- kräftige *Tunica muscularis* in den Gefäßwänden der kleinen Pulmonalarterien

In der Lunge von Schwein und Rind ist die Lobulierung besonders stark ausgeprägt. Jedes sekundäre Lungenläppchen ist eine makroskopisch deutlich abgrenzbare Einheit, getrennt von benachbarten Segmenten durch Bindegewebe. Sie werden durch den lobären Bronchus belüftet und mit Hilfe des funktionell dazugehörigen Blutsystems versorgt (Reinhold 2005).

Dieser hohe Grad an Segmentierung führt dazu, dass sich Infektionen und Entzündungen meist nicht über die ganze Lunge ausbreiten und betroffene und nicht betroffene Areale innerhalb desselben Lungenlappens nebeneinander existieren (Caswell und Williams 2007). Hieraus ergibt sich, dass Ergebnisse von Lungenbiopsien und bronchoalveolärer Lavage nur für den beprobten Lungenabschnitt repräsentativ sind, nicht aber für die ganze Lunge. Die starke Segmentierung bei Schwein und Kalb führt aber auch zu erhöhten Gewebswiderständen in der Lunge und zu einer verminderten Dehnbarkeit (dynamische Compliance) (Reinhold, 2005; Kirschvink und Reinhold 2008). Hieraus ergibt sich physiologisch eine erhöhte Atemarbeit während der Ruheatmung, die aufgewendet werden muss, um die Widerstände zu überwinden (Reinhold, 2005). Die kollaterale Ventilation ist ein Kompensationsmechanismus bei Verteilungsstörungen der Belüftung der Lunge. Die betroffene Region wird dann über akzessorische Wege mit Sauerstoff versorgt. Allerdings fehlen beim Schwein und beim Rind diese zusätzlichen Wege; ein Manko, das zur Entstehung von Atelektasen während der Obstruktion von Luftwegen führt. Bei Belüftungsstörungen lassen sich somit bei beiden Spezies Regionen mit ausgeprägter Atelektase und solche mit emphysematösen Veränderungen direkt nebeneinander nachweisen.

Solche regionalen Verteilungsstörungen können eine deutliche Beeinträchtigung des Gasaustauschs mit Hypoxämie, Hypercapnie, einer erhöhten Alveolen-Arterien-Sauerstoff-Partialdruckdifferenz und der Zunahme eines Rechts-Links Gefäßshunts mit sich bringen (Kirschvink und Reinhold, 2008). In den kleinen Pulmonalarterien ist der Grad der pulmonalen Vasokonstriktion bei Hypoxie (hypoxic pulmonary vasoconstriction [HPV]) positiv mit der Dicke der *Tunica muscularis* korreliert. HPV dient als Kompensationsmechanismus, der die Durchblutung von gut belüfteten Arealen durch die Umleitung von Blut aus schlecht belüfteten Arealen sichert.

Sowohl beim Schwein als auch beim Rind ist die *Tunica muscularis* sehr dick, was zu starkem pulmonalem Hochdruck während einer Alveolarhypoxie und anderen vasokonstriktiven Stimuli führt (Reinhold, 2005).

2.2.2 Atemmechanik

Die theoretischen Beschreibungen der Atemmechanik in diesem Kapitel basieren auf Arbeiten von Reinhold (1997a) und Robinson (2007). Die Ventilation der Lunge besteht aus der Inspiration, die Sauerstoff (O₂) zu den Alveolen transportiert und der Expiration, die Kohlenstoffdioxid (CO₂) von den Alveolen in die Umgebung transportiert. Dieser Mechanismus wird durch das respiratorische System, bestehend aus Atemwegen, Lunge und Thorax ermöglicht. Lunge und Thorax sind über die Pleuraflüssigkeit mechanisch miteinander verbunden. Demzufolge verhält

sich das respiratorische System als eine Einheit, die während des Atemprozesses für Druckunterschiede zwischen dem intrapleuralem und dem barometrischen Druck sorgt. Während der Inspiration müssen Druckunterschiede aktiv durch die Muskelkraft überwunden werden, um die reibungsbedingten Widerstände des Lungensystems zu überwinden. Die Ausatmung erfolgt passiv aufgrund der elastischen Lungenretraktion. Die Atemparameter sind die Atemfrequenz (AF), das Atemzugvolumen (VT) und das Atemzeitvolumen (V_{min}). Die normale Atemfrequenz von abgesetzten Schweinen beträgt 26 ± 5 Atemzüge/min (Plonait 2004).

Das Volumen, das während eines Atemzuges ein- und ausgeatmet wird, ist das Atemzugvolumen. Bei Säugetieren beträgt es meist um die 10ml/kg Körpergewicht, beim Schwein sind es 8-10 ml/kg Körpergewicht (Stahl 1967). Beim Atemzeitvolumen handelt es sich um das Produkt von Atemzugvolumen und Atemfrequenz ($V_{min} = VT \times AF$). Das Atemzeitvolumen repräsentiert das totale Volumen, das in einer Minute ein- bzw. ausgeatmet wird. Das heißt, es ist jenes Volumen, das aus Totraum und der alveolären Ventilation besteht. Der anatomische Totraum reicht von den Nasenlöchern bis zu den Bronchioli. Diese Bereiche werden auch als luftleitendes System bezeichnet, da sie nicht am Gasaustausch teilhaben. Für den Gasaustausch ist die Belüftung der Alveolen erforderlich. Mechanische Eigenschaften des Atemtrakts bestimmen die pulmonale Ventilation. Dabei handelt es sich um Resistance, Compliance und Inertance. Die Resistance (R), auch Widerstand genannt, beschreibt die Widerstände in den luftleitenden Wegen. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis von Druck und Strom (kPa/(L/s)). Der Widerstand des Atemstroms ist festgelegt durch den Durchmesser und die Länge der luftleitenden Wege. Der Widerstand ist größer bei Atemwegen mit kleinem Durchmesser als bei denen mit größerem. Der Durchmesser der Luftwege nimmt ab, je weiter sich die luftleitenden Wege verzweigen. Allerdings nimmt die Summe des Querschnitts der einzelnen Anteile zu, was den Luftstrom verlangsamt und damit den Atemwegwiderstand in Richtung der Lungenperipherie verringert. Das Gesetz von Hagen Poiseuille besagt, dass eine Reduktion des Atemwegsdurchmessers zu einer signifikanten Erhöhung des Widerstandes führt. Ein Beispiel dafür wäre die Obstruktion von Atemwegen.

Aufgrund dieser Verzweigung der Lunge ergibt sich, dass über 80 % des Widerstandes durch die Luftwege mit einem Durchmesser größer als 2 bis 5 mm entstehen. Zwanzig Prozent des Widerstandes entstehen in den Bronchioli. Das Verhältnis aus Volumen und Druck (l/kPa) bestimmt die Compliance (Cl), dieser Parameter stellt die thorakopulmonale Elastizität dar. Sie ist das Reziprok der Elastanz (E), die mit den elastischen Widerständen der Lunge übereinstimmt. Diese elastischen Widerstände müssen während der Einatmung überwunden werden. Innerhalb des Lungengewebes wird die elastische Lungenretraktion durch Kollagen und elastische Fasern sowie der Oberflächenspannung von terminalen Bronchioli und Alveolen erzeugt. Bei einer

gesteigerten Elastizität der Lunge, z.B. durch die Zunahme von Bindegewebe, steigt die Compliance an. Die Inertance (L) ist die Trägheit der Luftsäule in den Atemwegen und dem thorakopulmonalen Gewebe. Die Inertance ist vernachlässigbar während der Ruheatmung, während sie maßgeblich die dynamische Compliance während der schnellen und forcierten Atmung beeinflusst (Lekeux 1988; Art et al. 1989).

2.2.3 Impuls-Oszilloresistometrie

Funktionsweise und Interpretation des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS)

Das Messsignal ist ein Drucksignal und wird mittels eines externen Lautsprechers generiert. Es handelt sich dabei um einen elektrischen Rechteckimpuls, der durch einen nachgeschalteten Lautsprecher in einen Druckstoß umgewandelt wird (Reinhold 1997b). Diese Drucksignale werden auf die spontane Atmung aufgeprägt. Das Signal umfasst einen Frequenzbereich von 0 bis 100 Hz (Reinhold 1997b). Atemstrom und Drucksignale werden durch einen Pneumotachographen und einen Druckwandler gemessen, sie sind eng verbunden mit der Maske des Tieres (siehe Abbildung 1).

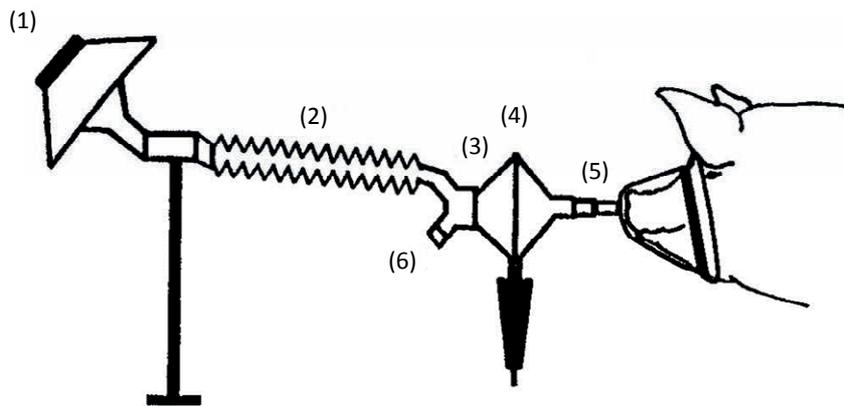


Abbildung 1: Prinzipieller Aufbau der IOS Messung beim Schwein (Klein und Reinhold, 2001).

1 = Lautsprecher, 2 = flexibler Faltenschlauch, 3 = Y-Adapter, 4 = Pneumotachograph und Drucksensor, 5 = Verbindung zur Maske, 6 = Abschlusswiderstand

Das respiratorische System reagiert auf das Drucksignal mit einer Änderung des Atemflusses (Reinhold 1997b). Diese Änderungen werden nach jedem Impuls erfasst, analysiert und interpretiert, basierend auf der Frequenz des Signals. Mit Hilfe einer mathematischen Analyse (Fast-Fourier-Transformation) wird die respiratorische Impedanz (Z_{rs}) berechnet. Außerdem werden auch Parameter der Ventilation, wie Atemfrequenz und Atemzugvolumen, erfasst (Reinhold 1998). Die respiratorische Impedanz ist ein komplexer Parameter, der aus einem realen Teil, der respiratorischen Resistance (R_{rs}) und einem imaginären Teil, der respiratorischen Reactance (X_{rs}), besteht. Die Resistance stellt den Widerstand in den luftleitenden Wegen dar und ist unter physiologischen Bedingungen unabhängig von der Frequenz. Die Reactance setzt sich aus der Kapazitätance (C) und Inertance (L) zusammen. Die elastischen Eigenschaften des respiratorischen Systems werden durch die kapazitiven Widerstände repräsentiert. Die Inertance spiegelt das Trägheitsverhalten der Luftsäule in den großen Atemwegen wieder (Reinhold 1997b; Reinhold et al. 1998a; Smith et al. 2005) (Abbildung 2).

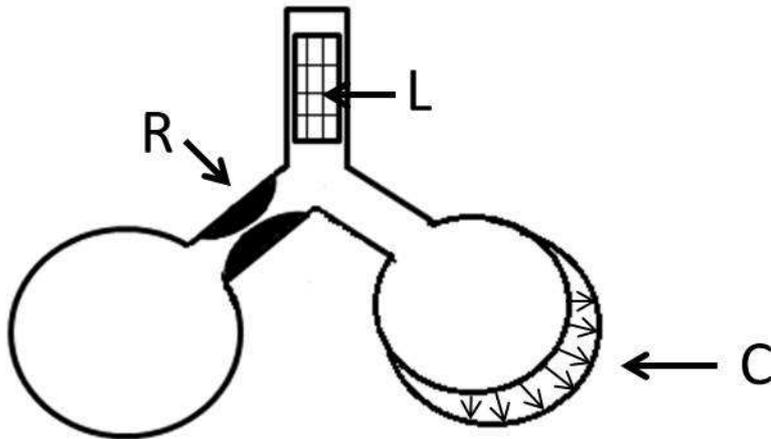


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Komponenten der respiratorischen Impedanz (Z_{rs}), nach Wagner (2010); C: Kapazität; R: Reactance; L: Inertance.

R_{rs} und X_{rs} werden basierend auf der Frequenz des Testsignals nach jeder Messung graphisch dargestellt (Abbildung. 3).

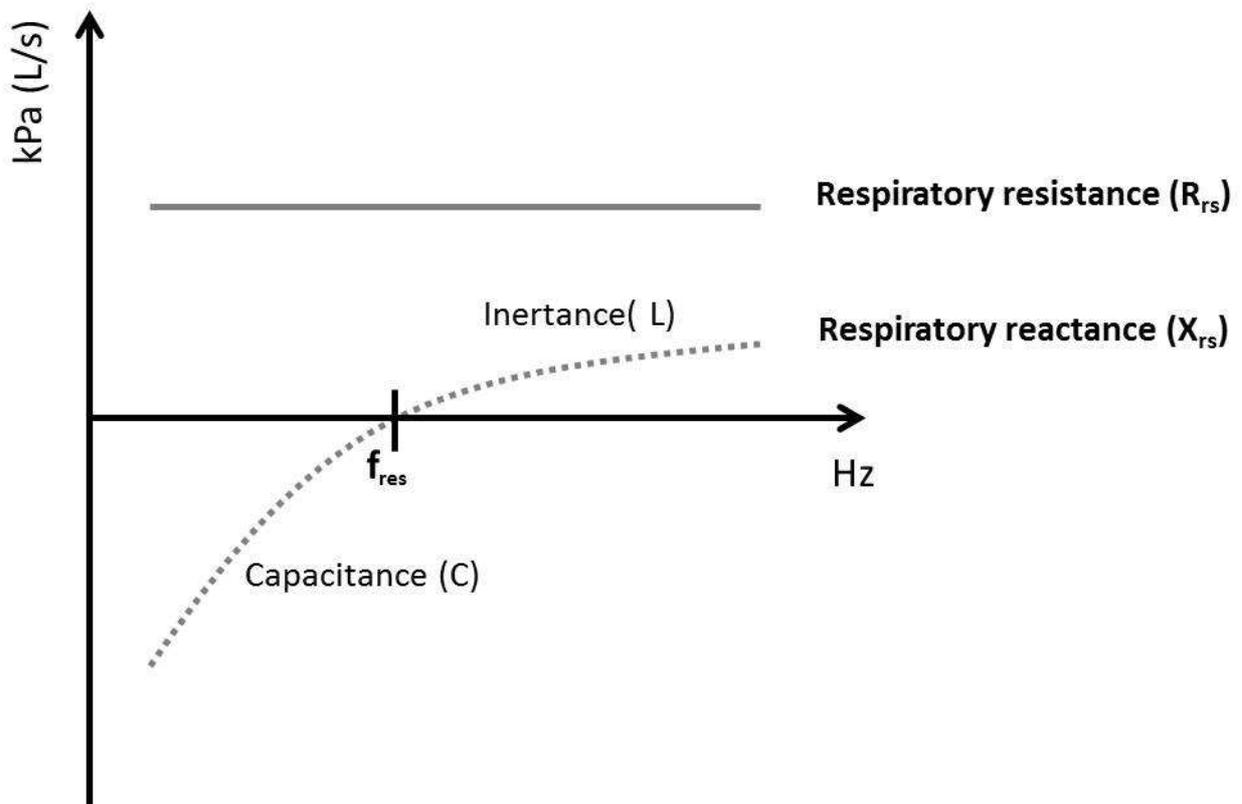


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Spektralverlaufs von R_{rs} und X_{rs} in Abhängigkeit von der Frequenz des Testsignals nach Reinhold (1997b).

Die kapazitiven Anteile von X_{rs} befinden sich im negativen Teil der Kurve von X_{rs} . Bei niedrigen Frequenzen nähert sich die Kurve der y-Achse an, bei hohen Frequenzen der x-Achse (Abbildung 3). Die Inertance ist immer positiv und steigt mit steigender Frequenz. Diese Frequenzabhängigkeit macht es möglich die inertiven und kapazitiven Komponenten der Reactance zu differenzieren. Der Spektralverlauf von X_{rs} wird durch C und L bestimmt, beginnt normalerweise negativ und wird dann mit steigender Frequenz positiv. Die Resonanzfrequenz (f_{res}) ist der Punkt, an dem die Reactance die Nulllinie schneidet. An diesem Punkt heben sich die kapazitiven und inertiven Widerstände auf. Die Resonanzfrequenz steigt sowohl bei obstruktiven als auch restriktiven Veränderungen in der Lungenperipherie an (Reinhold 1997b; Smith et al. 2005). Veränderungen der Lungenfunktion können abhängig von der Frequenz den peripheren oder proximalen Atemwegen zugeordnet werden. Die niedrigen Frequenzen gelangen tief in die Lunge und stellen die funktionellen Eigenschaften der Lungenperipherie dar (Smith et al. 2005). Die hohen Frequenzen hingegen verbleiben in den oberen Atemwegen und den extrathorakalen Regionen. Diese Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Impedanz führt zu speziellen Veränderungen, die auf die Lokalisation der Störung hindeuten (Abbildung 4). Bei Obstruktionen in den oberen Atemwegen steigt die Resistance über den gesamten Frequenzbereich an und die Reactance bleibt unverändert. Liegen die Werte der Resistance bei niedrigen Frequenzen (3-5 Hz) höher und fallen bei steigenden Frequenzen ab, dann ist das ein Zeichen für Obstruktionen in den peripheren Atemwegen. Diese Beziehung bezeichnet man als negative Frequenzabhängigkeit. Nehmen die Obstruktionen in der Peripherie zu, steigt auch die Frequenzabhängigkeit an. Gleichzeitig nimmt die Reactance bei niedrigen Frequenzen ab, was zu einem Abfall ihres Spektralverlaufs führt (Reinhold 1997b; Smith et al. 2005). Neben den spektralen Parametern gibt es die sogenannten Modellparameter [Widerstand der proximalen und distalen Atemwege (R_{prox} , R_{dist})]. Diese Parameter können zur weiteren Interpretation genutzt werden und sie vereinfachen die komplexen oszillometrischen Daten. Sie basieren auf dem Lungenmodell nach Mead (1961). Der proximale Widerstand bezieht sich auf die oberen Atemwege, d.h. die Nasenhöhlen, Larynx und Pharynx. Der distale Widerstand repräsentiert die Lungenperipherie. Beide Parameter wurden bereits im Rahmen anderer Studien an Kälbern und Schweinen beschrieben und validiert (Reinhold et al. 1998a; Reinhold et al. 1998b; Klein et al. 2003). Sie zeigten zudem bereits ihren diagnostischen Wert bei diesen Tierarten (Reinhold et al. 1998b; Klein und Reinhold 2001; Reinhold et al. 2005; Jaeger et al. 2007; Wagner et al. 2011).

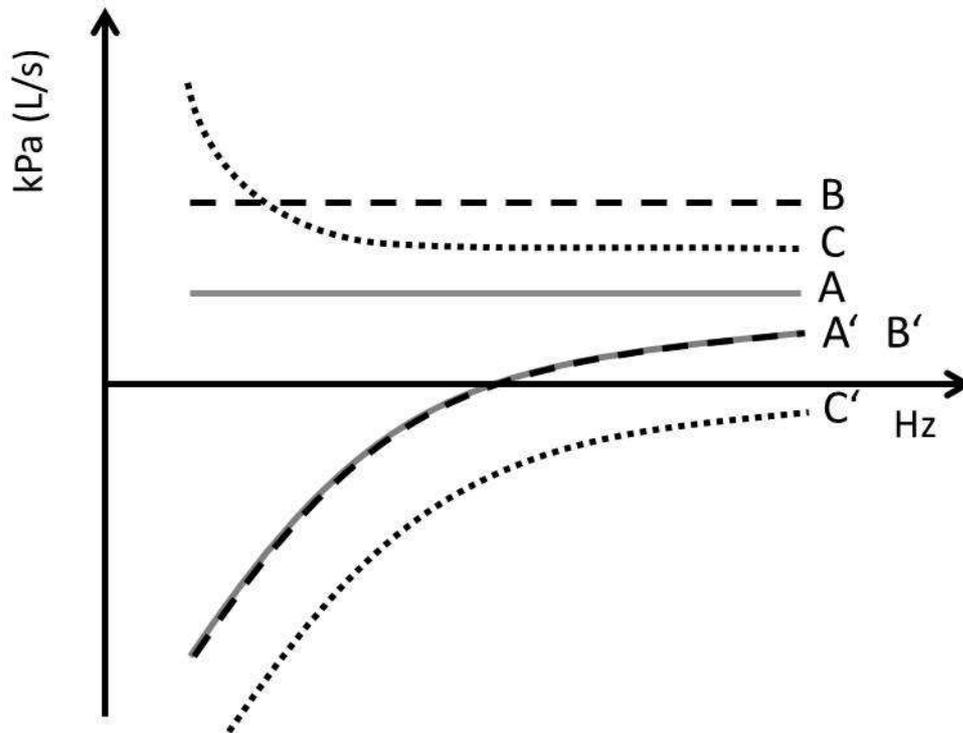


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Spektralverlaufs von Rrs und Xrs bei physiologischen und pathologischen Bedingungen in Abhängigkeit von der Frequenz

Spektralverlauf Rrs (A) und Xrs (A') bei physiologischen Bedingungen (durchgezogene Linie)

Spektralverlauf von Rrs (B) und Xrs (B') bei proximalen Obstruktionen (gestrichelte Linie)

Spektralverlauf von Rrs (C) und Xrs (C') während peripheren Obstruktionen (gepunktete Linie) nach Püllen (2015).

Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) in der Humanmedizin

Die Impuls-Oszilloresistometrie ist ein Verfahren der multifrequenten Methode der forcierten Oszillationen (Reinhold 1997b). Dabei handelt es sich um eine nicht-invasive Untersuchung der Atmungsmechanik der Lunge (Oostveen et al. 2003). Der Vorteil dieser Methode ist, dass keine Kabine oder Messgase benötigt werden. Außerdem ist das Gerät auch nicht viel größer als ein Spirometer (Smith et al. 2005). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die hohe Anwender- und Patientenfreundlichkeit, da nur eine geringe Kooperation und Koordination des Patienten nötig sind, weil die Messungen unter Spontanatmung durchgeführt werden (Reinhold 1997b; Smith et al. 2005). Es sind also keine speziellen Atemmanöver erforderlich (Navajas und Farré 1999; Oostveen et al. 2003). Deshalb ist es möglich; damit Kinder, Übergewichtige, alte und schwerkranke Patienten mit wenig Aufwand zu untersuchen (Smith et al. 2005). Folgende Parameter haben sich dabei als sensitiv erwiesen; um Störungen der Lungenfunktion zu detektieren: Resistance (Rrs) bei niedrigen Frequenzen (5 Hz), die Differenz zwischen R5

(Resistance bei 5 Hz) und R15 (Resistance bei 15 Hz) (R5-15) oder die Differenz zwischen R5 und R20 (R5-R20), die Reactance (Xrs) bei niedrigen Frequenzen (5 Hz), die Reactance-Fläche AX und die Resonanzfrequenz (Fres) (Goldman et al. 2002; Skloot et al. 2004; Larsen et al. 2009; Meraz et al. 2011; Shi et al. 2011; Frantz et al. 2012; Gonem et al. 2012; Qi et al. 2013; Schulz et al. 2013; Sugiyama et al. 2013). Die Resonanzfrequenz (Fres) ist ein sensitiver Parameter für obstruktive und restriktive Erkrankungen, bei denen sie ansteigt (Oostveen et al. 2003; Smith et al. 2005). Die Differenzen von R5-15 und R5-20 zeigen die Frequenzabhängigkeit der Resistance. Diese Parameter sind sensitiv für steigende periphere Strömungswiderstände (Brochard et al. 1987; Goldman et al. 2002). Die Reactance Fläche (AX) ist ein quantitativer Wert, der alle negativen Werte von Xrs bei 5 Hz und der Resonanzfrequenz mit einbezieht. Durch diese Integrierung wird eine Fläche zwischen der x-Achse und dem spektralen Verlauf von Xrs erzeugt. Die Reactance-Fläche zeigt Veränderungen im Grad der pulmonalen Restriktion und/oder Atemwegsobstruktionen in der Peripherie. AX wurde von Goldman (2001) und Goldman et al. (2002) eingeführt und validiert. Die Reactance-Fläche und die Differenzen zwischen R5-15 und R5-20 sind sensitive Parameter für die Funktion der kleinen Atemwege, d.h. Obstruktionen in der Peripherie und den Grad pulmonaler Restriktion (Skloot et al. 2004; Goldman et al. 2005; Smith et al. 2005; Meraz et al. 2011; Shi et al. 2011). Mit niedrigen Frequenzen, besonders 5 Hz können krankhafte Veränderungen sicher nachgewiesen werden (Smith et al. 2005). Diese Frequenz hat eine hohe Sensitivität, die bis in die Lungenperipherie reicht und die Streuung durch Interferenzen mit der Atmungsfrequenz ist gering (Smith et al. 2005). In der Humanmedizin konnten Studien belegen, dass der klinisch relevante Frequenzbereich für die Untersuchung bei 5 bis 30 Hz liegt. Frequenzen unter 5 Hz werden von der Atmung beeinflusst. Die hohen Frequenzen (30 Hz) dringen kaum noch in die Lunge ein (Smith et al. 2005).

Impuls-Oszilloresistometrie beim Tier im Allgemeinen und beim Schwein im Besonderen

Die Impuls-Oszilloresistometrie wurde als potentielle Methode zur Verbesserung der Evaluation respiratorischer Störungen bei mehreren Tierarten, zum Beispiel bei Kälbern und Pferden validiert (Reinhold et al. 1996; Reinhold et al. 1998a; Reinhold et al. 1998b; van Erck et al. 2004a; van Erck et al. 2004b). Dabei war die Impuls-Oszilloresistometrie der Sensitivität der klinischen Untersuchung und anderen etablierten Referenzmethoden überlegen, sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin (Strie et al. 1997; Goldman 2001; van Erck et al. 2004b; van Erck et al. 2006; Larsen et al. 2009; Richard et al. 2009; Frantz et al. 2012; Onmaz et al. 2013; Shi et al. 2013). Die meisten Parameter, die aus der Humanmedizin bekannt sind, können auch in der Tiermedizin zum Einsatz kommen, um Veränderungen der Lungenfunktion zu charakterisieren

(Reinhold 1997b; Strie et al. 1997; Klein et al. 2003; van Erck et al. 2006). Zusätzlich zu den Parametern der Resistance, Reactance und der Resonanzfrequenz wurden die Differenzen zwischen R5-10 und R5-15 in Studien am Tier eingesetzt. Beide Differenzen können die Intensität von peripheren Bronchokonstriktionen widerspiegeln (Young et al. 1997; Klein et al. 2003; van Erck et al. 2003). Der am besten zu nutzende Frequenzbereich für die Untersuchung hängt ab von der Körpergröße und ist unterschiedlich bei den verschiedenen Spezies (Smith et al. 2005). Bei Schweinen empfiehlt es sich, den Frequenzbereich von 3-15 Hz einzusetzen. Bei Frequenzen über 15 Hz werden hauptsächlich die extrathorakalen Atemwege bei Schwein und Kalb repräsentiert. Bei diesen Frequenzen werden die Signale durch die Atemmaske so beeinflusst, dass sie nicht das respiratorische System erreichen. Dieser Effekt wird auch als Kurzschluss oder kapazitiver Shunt bezeichnet. Deshalb eignen sich die Frequenzen über 15 Hz nicht, um Rrs und Xrs zu analysieren (Reinhold et al. 1998b; Klein et al. 2003).

Bisher gibt es nicht viele Studien, die die Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS) beim Schwein untersuchen. Die IOS wurde von Klein und Reinhold (2001) und Klein et al. (2003) bei dieser Tierart validiert. Es gab weitere Studien, die experimentell induzierte Veränderungen der Lunge mittels IOS untersuchten, zum Beispiel der Einfluss von Chlamydien und Porzinem reproduktiven und respiratorischen Syndrom Virus (PRRSV) (Reinhold et al. 2005b; Wagner et al. 2011). Außerdem wurde die Sensitivität dieser Methode, periphere Lungenveränderungen zu erfassen, mit Hilfe der Histopathologie untersucht (Wagner et al. 2011). Auch Teile der IOS-Untersuchungen der vorliegenden Arbeit, die in Kooperation durchgeführt wurden, wurden bereits publiziert (Püllen et al., 2014; Püllen et al. 2015a).

2.2.4 Lungenpathologie und Pathohistologie

Die Pathologie beschäftigt sich mit der Erforschung von Krankheiten. Sie untersucht morphologische Läsionen und strukturelle Abnormitäten, um Krankheiten zu charakterisieren. Dabei werden Gewebeabnormitäten mit Hilfe pathologisch-anatomischer und histologischer Untersuchungen identifiziert und bewertet (Bochsler und Slauson 2002). Die histologische Untersuchung ist besonders hilfreich, wenn es darum geht, frühe Stadien von Erkrankungen der Lunge zu identifizieren, bevor es zur Ausbildung makroskopisch sichtbarer Läsionen kommt. Mikroskopische Läsionen sind nicht nur früher nachweisbar, sondern sie bleiben auch länger bestehen als die makroskopischen Veränderungen (Whittlestone 1972; Kobisch et al. 1993; Sørensen et al. 1997; Maes et al. 2001).

Außerdem kann die Histologie entscheidend dazu beitragen, die Bedeutung nachgewiesener Erreger zu bewerten (Hansen et al. 2010). Das zeigt sich besonders deutlich am Beispiel des

PRRSV, denn die entstehenden Läsionen sind charakteristisch und können erfasst werden, auch wenn keine makroskopischen Veränderungen vorhanden sind (Halbur et al. 1996). Durch die histologischen Untersuchungen können öfter in Folge der charakteristischen Veränderungen Rückschlüsse auf die Erreger gezogen werden, was meist aufgrund der makroskopischen Läsionen nicht möglich ist (Thacker et al. 2001).

2.2.4.1 Makroskopischer und histologischer Aufbau der Schweinelunge

Die Darstellung des makroskopischen und mikroskopischen Lungenaufbaus erfolgt nach Angaben von Waibl (2004), Plopper und Adams (2006), Caswell und Williams (2007) und (Liebich 2010).

Makroskopischer Aufbau

Die Lunge des Schweins besteht, aus einer rechten und einer linken Lungenhälfte. Die jeweils von einem Hauptbronchus, abgehend von der Bifurkation der Trachea, versorgt werden. Die Hauptbronchien verzweigen sich weiter in die jeweiligen Lappenbronchien. Die Zahl der Lungenlappen variiert je nach Tierart. Das Schwein hat rechts vier Lungenlappen (*Lobus cranialis*, *Lobus medius*, *Lobus caudalis* und *Lobus accessorius*). Auf der rechten Seite zeigen Schwein und Wiederkäuer eine Besonderheit: der Bronchus der den rechten *Lobus cranialis* versorgt, entspringt vor der Bifurkation direkt aus der Trachea und wird als *Bronchus trachealis* bezeichnet. Die Lage dieses Lappens prädisponiert zum Einatmen von Fremdstoffen oder zur Anreicherung von Exsudat, das aus den distalen Lungenabschnitten mit Hilfe der mukociliären Clearance nach rostral gelangt. Daher ist dieser Lappen häufig von Pneumonien (inhalationsbedingt oder bei primärer bakterieller Bronchopneumonie) betroffen. Die linke Lungenhälfte besteht aus zwei Lungenlappen, dem *Lobus cranialis* mit *Pars cranialis* und *Pars caudalis*, sowie dem *Lobus caudalis*. Der Bronchialbaum ist wie folgt aufgebaut:

Trachea → *Bronchi principales* → *Bronchi lobares* → *Bronchi segmentales* → *Bronchioli* → *Bronchioli respiratorii* → *Ductuli alveolares* → *Sacculi alveolares* → *Alveoli pulmonis*

Die Trachea unterteilt sich an der Bifurkation in die beiden Stammbronchen (*Bronchi principales*). Diese zweigen sich dann weiter in die Lappenbronchen (*Bronchi lobares*) auf. Das von den *Bronchi lobares* belüftete Gebiet wird als *Lobus pulmonis* bezeichnet. Die Segmentbronchen (*Bronchi segmentales*) verzweigen sich von den Lappenbronchen weiter und belüften ein Lungengebiet (*Segmentum bronchopulmonale*) innerhalb der Lungenlappen. Dann erfolgt eine weitere subsegmentale Teilung der Segmentbronchen und daran anschließend der Übergang in die Bronchioli. Diese verzweigen sich weiter und enden in den letzten luftleitenden Ästen des Bronchialbaums, den *Bronchioli respiratorii*, die schon bläschenförmige Ausbuchtungen (Alveolen) aufweisen. Diese teilen sich nochmals und werden zu den Alveolengängen (*Ductuli alveolares*) und aus diesen gehen die *Sacculi alveolares* hervor, die dann mit den Alveolen enden.

Histologischer Aufbau der Lunge

Der Aufbau von Trachea und Bronchien ist ähnlich. Ein Unterschied besteht darin, dass die verschiedenen Schichten der Bronchien dünner sind. Die Bronchien sind ausgekleidet mit dem respiratorischen Epithel, das aus Zilien-besetzten Zellen, Becherzellen und Basalzellen besteht. Das Epithel ist mehrreihig und hochprismatisch. Die *Lamina propria mucosae* besteht aus losem Bindegewebe und ist durchsetzt mit Drüsen. Außerdem enthalten die Bronchien hyaline Knorpelringe, um ein Kollabieren der Atemwege zu verhindern und damit deren Durchgängigkeit zu gewährleisten. Die Bronchioli sind mit einem einschichtigen isoprismatischen Epithel ausgestattet. Das Epithel ist mit Zilien besetzt und enthält exokrine Zellen, die sogenannten Clara Zellen. Dabei handelt es sich um sekretorische Zellen, die auch dazu fähig sind körperfremde Stoffe zu metabolisieren. Die *Lamina propria mucosae* ist dünner als bei den Bronchien und ohne Drüsen. Außerdem besitzen die Bronchioli keinen hyalinen Knorpel. Die Durchgängigkeit der Bronchiolen wird durch ihre Anbindung an die Alveolen gewährleistet. Die Alveolarsepten sind mit der Bindegewebsschicht in der Wand der Bronchioli verbunden. Während der Inspiration sorgt diese Verbindung dafür, dass die Lumina der Bronchioli geweitet werden. Bei der Expiration lassen die Kräfte der interalveolären Septen nach und der Durchmesser nimmt ab. Die Alveolen ermöglichen aufgrund ihres Aufbaus den Gasaustausch. Sie sind unterteilt durch die interalveolären Septen. Das Epithel der Alveolen besteht aus zwei Arten von Zellen, den Pneumozyten vom Typ 1 und vom Typ 2. Der Typ 1 Pneumozyt ist eine flache Zelle, mit einem Kern im Zentrum und er befindet sich auf einer durchgehenden Basallamina. Der Basalmembran von Pneumozyten folgt die der Kapillaren, beide verschmelzen zum Teil miteinander. Das Endothel der Kapillaren ist nicht fenestriert. Diese beiden Anteile, die Typ 1 Pneumozyten und die

Endothelzellen der Kapillaren, bilden die Blut-Luft-Schranke. Ungefähr 97 % der Alveolaroberfläche sind mit Typ 1 Pneumozyten bedeckt. Typ 2 Pneumozyten sind kubisch, mit einem zentralen Kern. Sie sind die Vorläuferzellen für den Typ 1 Pneumozyten. Ihre Hauptfunktion besteht in der Synthese von Surfactant. Surfactant besteht aus einer Mischung von Phospholipiden und Proteinen, die die Oberflächenspannung in den Alveolen während der Atmung verringern um ein Zusammenfallen der Alveolen zu verhindern. Eine weitere Aufgabe der Typ 2 Pneumozyten ist die Resorption von alveolärer Flüssigkeit. Ist diese Funktion gestört, entwickelt sich ein alveoläres Ödem. Schätzungsweise 3 % der Alveolaroberfläche sind mit Typ 2 Pneumozyten ausgekleidet. Ein weiterer Zelltyp, der in den interalveolären Septen angetroffen wird, ist der Alveolarmakrophage, er ist Teil des Mononukleären Phagozytose Systems. Die interalveolären Septen sind dünn und bestehen aus Bindegewebe, in das die Kapillaren eingelagert sind. Außerdem können Kollagen, elastische Fasern, Fibrozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen hier vorkommen. Kollagen und elastische Fasern sind nicht gleichmäßig in den Alveolarwänden verteilt, dadurch gibt es „dünnere“ und „dickere“ Areale. Der Gasaustausch findet in den dünneren Regionen statt, wo keine bindegewebigen Anteile vorhanden sind.

Die Pleura überzieht den Brustkorb, das Zwerchfell und das Mediastinum und dieser Anteil wird als *Pleura parietalis* bezeichnet. Der Anteil, der die Lunge überzieht, wird als *Pleura visceralis* bezeichnet. Aufgebaut ist sie aus Mesothelzellen, die auf einer Basallamina sitzen. Die Mesothelzellen sind flach und tragen apikal Mikrovilli. Zwischen den einzelnen Zellen bestehen tight junctions. Sie spielen eine wichtige Rolle für den thorakalen Flüssigkeitshaushalt. Die Mesothelzellen können via Pinozytose Pleuraflüssigkeit aus der Brusthöhle aufnehmen. Sie können aber auch phagozytotisch wirksam werden. Außerdem produzieren diese Zellen Zytokine und extrazelluläre Matrix-Proteine, wie Kollagen und nehmen damit am Entzündungsgeschehen teil. Die Mesothelzellen sind auch in die Koagulation und Antikoagulation, durch die Bildung von koagulierenden und antikoagulierenden Proteinen eingebunden. Bei Störungen insbesondere des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Proteins entstehen Fibrinauflagerungen auf der Pleura. Bei einer Verletzung der Pleura nehmen die Zellen eine kubische Form an und bilden extrazelluläre Matrix, die von kleinen Kapillaren durchzogen ist. Die Pleuraflüssigkeit kommt beim gesunden Tier nur in geringer Menge vor (1 – 2 ml) und ist gleichzeitig Verbindung und das Gleitmittel zwischen Lunge und Brustwand während der Atmung. Außerdem verhindert sie eine Reibung zwischen Lunge und Thoraxwand.

2.2.4.2 Pathohistologie der Schweinelunge

In Tabelle 26 (siehe Anhang) sind die wichtigsten histologischen Einzelparameter und ihre Bedeutung zusammengefasst, die zur Beurteilung von Pneumonien beziehungsweise Bronchopneumonien herangezogen werden. Hauptsächlich wurden diese Veränderungen im Rahmen experimenteller Studien mit einzelnen Erregern oder Erregerkombinationen ermittelt. Spezifische Parameter definieren eine interstitielle Pneumonie, dazu gehören unter anderem die Verdickung der Alveolarsepten oder die Zerstörung des Alveolarepithels (Caswell und Williams 2007). Außerdem gibt es Parameter, die einer Bronchopneumonie zugeordnet werden, wie zum Beispiel die Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Plasmazellen, sowie die Infiltration des Epithels mit diesen Zellen (Caswell und Williams 2007). Die Verdickung der Alveolarsepten, die Zerstörung der Epithelien von Bronchien und Bronchioli und die Füllung der Lumina von Bronchien und Bronchioli mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen, welche sich auch in der Lamina propria finden können, treten ebenfalls im Rahmen einer Bronchopneumonie auf (Caswell und Williams 2007). Bei einer Bronchitis/Bronchiolitis finden sich unter anderem neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen infiltrierend im Epithel und in der Lamina propria der Bronchien und Bronchioli (Caswell und Williams 2007). Zahlreiche Erreger unter anderem *M. hyopneumoniae*, *A. pleuropneumoniae*, Influenza A, PRRSV und einige andere verursachen typische Läsionen, die man histopathologisch erfassen kann. Beim Schwein werden im Allgemeinen folgende Pneumonieformen auf der Basis von morphologischen Veränderungen unterschieden: embolische Pneumonie, Bronchopneumonie, interstitielle Pneumonie oder bronchointerstitielle Pneumonie (Caswell und Williams 2007). Die Veränderungen in der Schweinelunge beruhen hauptsächlich auf den Schäden, die von den Pathogenen in der Lunge verursacht werden. Es gibt zahlreiche Studien, die auf Basis der Histologie verschiedene Krankheitserreger und die durch sie verursachten Läsionen experimentell untersuchen und charakterisieren (Sørensen et al. 1997; Thacker et al. 1999; Beyer et al. 2000; Allan et al. 2000; Landolt et al. 2003; Reinhold et al. 2008; Deblanc et al. 2012). Dabei wird die Histopathologie hauptsächlich dazu genutzt, die Diagnostik abzusichern und die Krankheit und den Schweregrad zu bewerten. Dadurch ist für die einzelnen Erreger oder die Kombination von verschiedenen Erregern das jeweilige histopathologische Bild häufig gut charakterisiert. Es gibt nur wenige Studien, die sich detailliert mit der Histopathologie von PRDC im Feld auseinandersetzen und diese beschreiben (Harms et al. 2002; Kim et al. 2003; Hansen et al. 2010; Ticó et al. 2013). Harms et al. (2002) beschrieben drei unterschiedliche Fälle von PRDC, die mit PCV2 assoziiert waren. Dabei wurden im Rahmen dieser Studie 3163 Fälle berücksichtigt, bei denen eine

Pneumonie diagnostiziert worden ist. Die Interaktion von PCV2 mit PRRSV, Influenza A und *M. hyopneumoniae* wurde erforscht. Dabei wurden je nach Erregerkombination verschiedene histologische Veränderungen beschrieben. Der erste Fall beschäftigt sich mit der Coinfektion von PCV2 und PRRSV. Dabei wurden histologisch eine hochgradige diffuse, von Lymphozyten-dominierte interstitielle Pneumonie mit deutlicher Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten, nekrotische Zelltrümmer in den Alveolarlumina und eine mittelgradige multifokale eitrig Bronchopneumonie, sowie eine milde peribronchioläre Fibrose gefunden. Der zweite Fall charakterisiert die Veränderungen bei einer Infektion mit PCV2 und Influenza A. Es traten multifokale Nekrosen der Epithelien von Bronchien und Bronchioli sowie eine schuppenartige Hyperplasie und Metaplasie auf. Zugleich zeigten sich deutliche multifokale peribronchiale und peribronchioläre Fibrosen. Auch Makrophagen waren vorhanden, die sich fortsetzten in die Lamina propria der Luftwege. Zusätzlich trat eine multifokale eitrig Bronchopneumonie auf. Beim dritten Fall wurde eine Coinfektion mit PCV2 und *M. hyopneumoniae* charakterisiert. Histopathologisch trat in diesem Fall eine fibrinös-eitrig Pleuritis auf. Es gab multiple Thromben, neutrophile Granulozyten und eine geringgradige bis mittelgradige peribronchioläre Lymphozyten-Hyperplasie, sowie eine milde Fibrose der peribronchiolären Alveolarsepten. Auch die Studie von Kim et al. (2003) untersuchte die Beteiligung von PCV2 an PRDC. Dabei wurde eine Verdickung der Alveolarsepten durch die Infiltration mit Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen detektiert. Außerdem war eine Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten vorhanden und die Alveolarlumina enthielten viele nekrotische Zelltrümmer. Peribronchial und peribronchiolär wurden Fibrose gefunden, die oft in die Lamina propria der Luftwege ausstrahlten. Hansen et al. (2010) untersuchten Lungen vom Schlachthof mit einer Vielzahl von Erregerkombinationen makroskopisch und mikroskopisch. Folgende Strukturen wurden untersucht: Bronchien und Bronchioli, bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT), Alveolarductus und Alveoli einschließlich der Alveolarsepten. Des Weiteren wurden peribronchiale, peribronchioläre und interlobuläre Bindegewebe und die Pleura betrachtet. Das vorhandene Alveolarexsudat wurde klassifiziert nach Bochsler und Slauson (2002) in eitrig, nicht-eitrig oder gemischt. Außerdem wurden die Läsionen basierend auf der histopathologischen Untersuchung nach ihrem zeitlichen Verlauf in akut, subakut und chronisch unterteilt. Die endgültigen Diagnosen auf Basis der Einzelparameter waren eitrig, nicht-eitrig und gemischte Bronchopneumonien. Eitrig Bronchitis und Bronchiolitis traten auch isoliert auf. In den Alveolarlumina wurden alle Formen von Entzündungszellen detektiert. Außerdem traten Ödeme auf, bei den akuten und hier am stärksten, subakuten und chronischen Fällen. Ebenfalls fiel die Verdickung von Alveolarsepten auf, verursacht durch eine Vermehrung von Bindegewebe. Des Weiteren wurden Ödeme,

Lymphozyteninfiltrationen, sowie Fibrose in den interlobulären Interstitien beobachtet. Daneben gab es eine Hypertrophie der Muskulatur der Bronchioli und der alveolären Ductus, eine Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten sowie vereinzelt Thrombose und Nekrose. In der Studie von Ticó et al. (2013) wurde der Zusammenhang einer systemischen PCV2-Infektion und die Beteiligung von PCV2 an PRDC untersucht. Die Lungenläsionen wurden in folgende Formen unterteilt: katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie, Pleuritis, bronchointerstitielle Pneumonie, subakute interstitielle Pneumonie, proliferative nekrotisierende Pneumonie und fibrinös-nekrotisierende Pleuropneumonie. Es wurde unterschieden, ob die Läsionen allein oder in Kombination auftraten. Um die einzelnen Pneumonieformen zu diagnostizieren, wurden verschiedene histologische Strukturen beurteilt, unter anderem das Vorhandensein von Mucus und/oder Entzündungszellen in den Bronchioli und Alveolen, sowie die Nekrose des Epithels der Bronchioli, die Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten und eine Verdickung der Alveolarsepten. Veränderungen der Pleura und ihre Entzündungszellqualität wurden zusätzlich erfasst. Auch Infiltrationen von Zellen in das Interstitium wurden berücksichtigt, ebenso wie das Vorhandensein von nekrotischen Entzündungszellen, v.a. in den Alveolarlumina. Es wurden auch Nekrosen im Lungenparenchym und der Pleura erfasst, sowie das Vorhandensein von Ödemen, Fibrin und Thromben in den Gefäßen. Alle Studien außer die von Hansen et al. (2010) beschäftigten sich hauptsächlich mit der Bedeutung von PCV2 hinsichtlich PRDC sowie den dadurch entstehenden Läsionen. Bei diesen Studien erfolgte jedoch keine detaillierte Darstellung der Einzelbefunde, sondern es wurde lediglich die endgültige Diagnose, also die jeweilige Pneumonieform dargestellt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Zusammenhang zwischen Klinik und Impuls-Oszilloresistometrie sowie Pathologie/Pathohistologie und Impuls-Oszilloresistometrie herzustellen. Die Pathohistologie sollte genutzt werden, um die Variabilität der IOS-Parameter besser verstehen und erklären zu können. Außerdem sollte die Impuls-Oszilloresistometrie erstmalig an einer breit angelegten histologischen Charakterisierung von Schweinelungen mit unter Feldbedingungen erworbenem PRDC durchgeführt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Betriebe und Tiere

In die Untersuchung wurden 58 deutsche Hybridschweine aus 29 Betrieben mit Atemwegsproblematik einbezogen. Die Tiere wogen zwischen 25-30 kg und wurden für die Routinediagnostik der Schweineklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU Gießen), einschließlich des Schweinegesundheitsdienstes Mittelhessen, ausgesucht. Zwei Tiere pro Betrieb wurden an die Klinik für Schweine der JLU Gießen verbracht und dort der routinemäßigen klinischen und pathologischen Untersuchung zugeführt. Die Tiere wurden zu zweit über Nacht auf Stroh in 6 m² großen, gekachelten Boxen gehalten. Wasser stand den Tieren *ad libitum* zur Verfügung. Da es sich um eine reine Begleituntersuchung erforderlicher diagnostischer Maßnahmen handelte, wurde die Studie von der zuständigen Behörde nicht als Tierversuch eingestuft.

3.2 Klinische Untersuchung

Nach einer Ruhezeit von sechs Stunden wurden die Tiere von einer Person klinisch untersucht. Die allgemeine klinische Untersuchung beinhaltete die klinischen Symptome Ernährungszustand, Körperhaltung, Verhalten, Rektaltemperatur, Puls und Atemfrequenz. Die spezielle klinische Untersuchung des Atemtrakts beinhaltete das Atemmuster, Auskultation, das Vorhandensein von Dyspnoe, Husten, Niesen sowie Nasen- oder Augenausfluss. Die Parameter Puls, Rektaltemperatur und Atemfrequenz wurden als metrische Daten aufgenommen. Die genaue Aufschlüsselung der klinischen Merkmale ist in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt. sind.

Tabelle 1: Beschreibung der klinischen Merkmale

Allgemeine klinische Untersuchung	0	1	2	3	4	5
Ernährungszustand	normal	mäßig	schlecht	sehr schlecht	-	-
Verhalten	normal	ruhig	sehr ruhig	apathisch	-	-
Körperhaltung	normal	aufgekrümmter Rücken	-	-	-	-
Herzschlag	regelmäßig	unregelmäßig	-	-	-	-
spezielle klinische Untersuchung						
oberer Atemtrakt	0	1	2	3	4	5
Nasenausfluss	nicht vorhanden	vorhanden	-	-	-	-
Qualität des Nasenausfluss	nicht vorhanden	serös	seromukös	mukös	purulent	-
Grad des Nasenausfluss	nicht vorhanden	geringgradig	mittelgradig	hochgradig	-	-
Lokalisation des Nasenausfluss	nicht vorhanden	unilateral	bilateral	-	-	-
Niesen	nicht vorhanden	vorhanden	-	-	-	-
Schnüffeln	nicht vorhanden	vorhanden	-	-	-	-
Rüsselscheibe wird nach kaudal gezogen	nicht vorhanden	vorhanden	-	-	-	-
Augenausfluss	nicht vorhanden	vorhanden	-	-	-	-
unterer Atemtrakt	0	1	2	3	4	5
Atemtyp	costo-abdominal	costal	abdominal	Dyspnoe nach Bewegung	Dyspnoe in Ruhe	-
Auskultation	normal	abnormales bronchiales Atemgeräusch	-	-	-	-

	0	1	2	3	4	5
unterer Atemtrakt						
Grad des abnormalen bronchialen Atemgeräusches	kein bronchiales Atemgeräusch	geringgradig	geringgradig-mittelgradig	mittelgradig	mittelgradig-schwer	schwer
Atemgeräusche	nicht vorhanden	Knistern	-	-	-	-
Atemgeräusche	nicht vorhanden	Rasseln	-	-	-	-
Atemgeräusche	nicht vorhanden	Giemen	-	-	-	-
Atemgeräusche	nicht vorhanden	Reibegeräusche der Pleura	-	-	-	-
Atemgeräusche	nicht vorhanden	Röcheln	-	-	-	-
Lokalisation der Atemgeräusche	nicht vorhanden	tracheal	tracheo-bronchial	broncho-alveolär	-	-
Lokalisation der Atemgeräusche	nicht vorhanden	einseitig	beidseits	-	-	-
Atemphase in der Atemgeräuschaufttritt	nicht vorhanden	Inspiration	Expiration	beide	-	-
Husten	nicht vorhanden	vorhanden	-	-	-	-
Grad des Hustens	nicht vorhanden	geringgradig	mittelgradig	hochgradig	-	-
Hustenqualität	nicht vorhanden	trocken	produktiv	-	-	-

Tabelle nach Püllen et al. (2015a)

3.3 Analyse der Lungenfunktion durch Impuls-Oszilloresistometrie

Die Lungenfunktionsmessung wurde, wie bei Klein und Reinhold (2001) und Klein et al. (2003) beschrieben, durchgeführt. Um Tagesschwankungen zu minimieren, erfolgten die Messungen zwischen 07.00 Uhr und 10.00 Uhr (Reinhold et al. 1998a; Klein und Reinhold 2001). Das Impuls Oszillometrie System (MasterScreen IOS, CareFusion, Höchberg) wurde zum Aufwärmen 30 min vor Beginn der Messungen eingeschaltet. Außerdem wurden Umweltparameter, wie Temperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit, am Messplatz aufgezeichnet. Vor der Messung wurde eine Kalibrierung, sowie Qualitätskontrolle durchgeführt um die Genauigkeit des Systems zu gewährleisten. Dazu wurde das System eingeschaltet und ein fünfminütiger Testdurchlauf startete automatisch. Danach wurden Umgebungstemperatur und Luftdruck mittels Labmanager eingegeben. Es wurde eine Volumeneichung durchgeführt und im Anschluss erneut ein fünfminütiger Testdurchlauf mit dem Referenzkopf gestartet. Der Widerstand lag danach bei 0,21 Hz kPa/(l/s) und damit war das System messbereit.

Die zu untersuchenden Schweine wurden 15 min. vor der Lungenfunktionsuntersuchung mit Diazepam sediert (1,5-2,0 mg/kg Körpergewicht i.m.; Faustan, Temeler Pharma). Die sedierten Schweine wurden in einer Hängematte mit durchgesteckten Beinen fixiert, um eine standardisierte Körperhaltung zu gewährleisten (Klein und Reinhold 2001). Um die physiologische Kopfhaltung aufrecht zu erhalten, wurde der Kopf stabilisiert und über eine eng anliegende Gesichtsmaske mit dem System verbunden. Nach einer Eingewöhnungsphase von ungefähr 3 min wurde das IOS für die Lungenfunktionsanalyse gestartet.

Das IOS überlagert spontane Atmung mit Impulsdrucksignalen, die durch einen externen Lautsprecher mit Frequenzen von 0 bis 100 Hz generiert werden. Luftstrom (V') und Drucksignale (P) werden mittels Pneumotachograph nach Lilly (Siebwiderstand 36 Pa/L; CareFusion) und Druckumwandler gemessen. Abweichungen dieser Variablen wurden mittels der Fast Fourier Transformation analysiert, um die komplexe respiratorische Impedanz (Z_{rs}) zu ermitteln (Reinhold, 1998). Mit Hilfe des Pneumotachographen werden die Variablen der Ventilation wie Atemfrequenz und Atemzugvolumen aufgezeichnet. Die Abtastfrequenz liegt bei 200 Hz, nach jedem Impuls werden 32 Abtastpunkte erfasst. Pro Sekunde werden fünf Impulse generiert und jede individuelle Messung dauert 30 Sekunden. Somit ergeben sich insgesamt 150 unabhängige Ergebnisse pro Durchgang.

Die IOS Messungen beinhalteten bis zu 18 ($n = 1$) aufeinanderfolgende, artefaktfreie Messungen je Tier. Während der Messung werden Druck- und Strömungsgraphen in Echtzeit ausgegeben. Aufgrund der Verfälschung der Ergebnisse wurden die Messungen, bei denen die Tiere husteten,

niesten, schluckten oder sich bewegten, verworfen. Als Messwert wurde für jedes Tier der Mittelwert der ersten sechs Messungen generiert, um zufällige Abweichungen von Einzelmessungen auszuschalten. Die ersten sechs Messungen zeigten eine sehr hohe Wiederholbarkeit. Ab der siebten Messung nahm die Wiederholbarkeit signifikant ab. Die Anzahl von Durchgängen pro Schwein ist dargestellt in Abbildung 25 (siehe Anhang).

Die folgenden Variablen der Atemmechanik und Ventilation wurden durch die IOS Software angegeben: (1) Atemfrequenz (AF), (2) Atemzugvolumen (VT), (3) respiratorische Resistance (Rrs) bei 3, 5, 10 und 15 Hz, (4) respiratorische Reactance (Xrs) bei 3, 5, 10 und 15 Hz und (5) Rrs und Xrs getrennt nach Inspiration und Expiration (Rin, Rex, Xin, Xex, jede Form bei 3, 5, 10 und 15 Hz). Zusätzlich erfolgte die Berechnung der Differenzen der Resistance zwischen 3 und 5 Hz (R3-R5), 5 und 10 Hz (R5-R10) und 5 und 15 Hz (R5-R15).

Basierend auf dem Lungenmodell nach Mead (1961), in dem sieben Parameter unterschieden werden, wurde zudem die Resistance der oberen (Rprox) und tiefen (Rdist) Atemwege analysiert. Diese zwei strukturellen Parameter dienen zur Vereinfachung der komplexen oszillometrischen Daten. Sie wurden bereits fürs Schwein etabliert (Klein et al. 2003).

Die Analyse der IOS Parameter wurde auf den Frequenzbereich zwischen 3 und 15 Hz beschränkt (Klein et al. 2003). Die Begründung für diese Vorgehensweise liegt darin, dass die Interferenz der Atemfrequenz (Hintergrundgeräusche) bei niedrigeren Frequenzen (< 3 Hz) am höchsten ist und dadurch die Qualität der Ergebnisse gemindert wird (Goldman 2001). Die Parameter bei Frequenzen von > 15 Hz repräsentieren beim Schwein und beim Kalb hauptsächlich die extrathorakalen Atemwege und werden verzerrt bzw. absorbiert durch die Atemmaske, die für die Lungenfunktionsmessung erforderlich ist (Reinhold et al. 1998b; Klein et al. 2003).

Nach der Lungenfunktionsmessung wurden die Tiere noch in Narkose [20 mg/kg Körpergewicht Ketamin (Ursotamin, Serumwerke Bernburg) und 2 mg/kg Körpergewicht Azaperon, Stresnil, Janssen) als Mischung und davon 2 ml/10 kg Körpergewicht] intravenös mit Pentobarbital-Natrium (Narcoren®, Merial) euthanasiert und zur Sektion am Institut für Veterinärpathologie der JLU Gießen verbracht. Sowohl die klinische Untersuchung als auch die Lungenfunktionsmessung wurde in Zusammenarbeit mit Cilia Püllen durchgeführt.

3.4 Pathologisch-anatomische Untersuchung der Lunge

Die Lunge wurde im direkten Anschluss an die Euthanasie bei der Sektion aus dem Tierkörper entnommen. Die makroskopische Beurteilung der Lunge erfolgte mit Hilfe eines nach Hannan et al. (1982) modifizierten Bewertungsschemas, da dieses die detaillierteste Untersuchung ermöglichte. Dabei wurde die Lunge in 76 Dreiecke unterteilt (Abbildung 5). Das Ausmaß der Veränderungen wurde in das dazugehörige Dreieck eingetragen und wie folgt graduiert: von 0 = keine Veränderung, 1 = $\frac{1}{4}$ des Dreiecks betroffen, 2 = $\frac{1}{2}$ des Dreiecks betroffen, 3 = $\frac{3}{4}$ des Dreiecks betroffen und 4 = das ganze Dreieck betroffen. Daraus ergibt sich, dass eine Lunge einen Gesamtscore von bis zu 304 Punkten erreichen konnte.

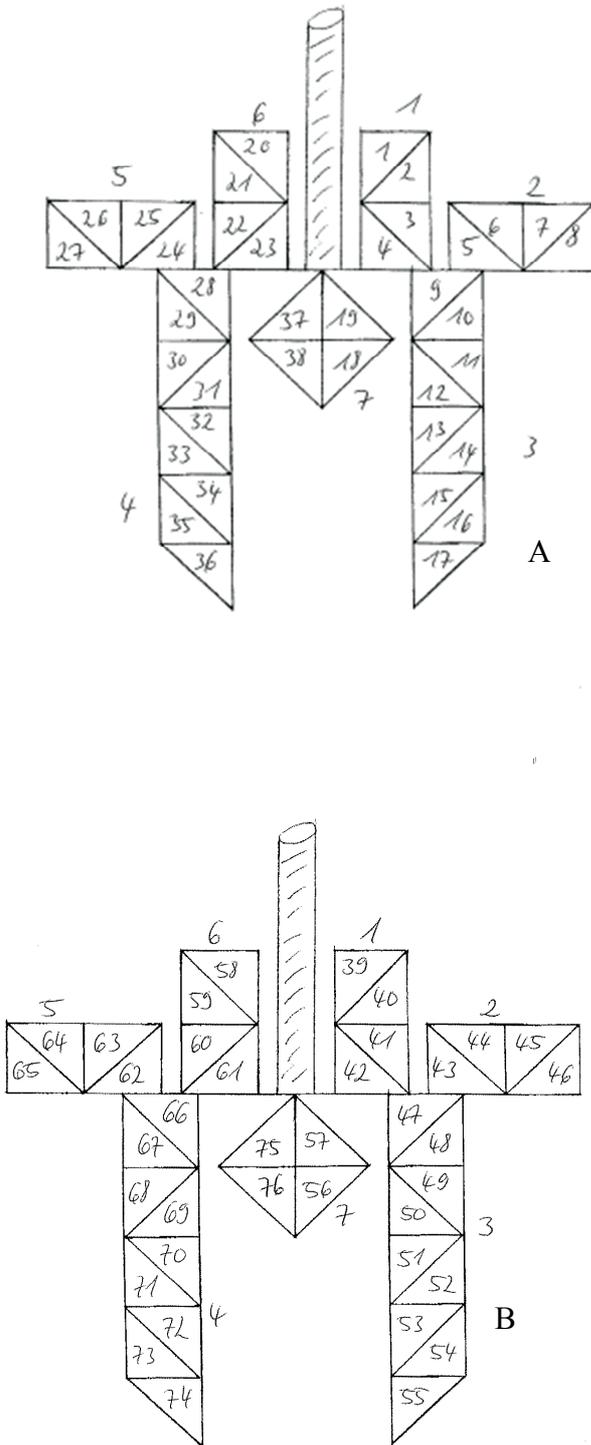


Abbildung 5: Schema der makroskopischen Beurteilung

A = dorsale Ansicht; B = ventrale Ansicht

1 und 6 = rechter und linker Spitzenlappen

2 und 5 = rechter und linker Herzlappen

3 und 4 = rechter und linker Zwerchfelllappen

7 = Lobus accessorius

Die Veränderungen der Pleura wurden mittels eines nach Ostanello et al. (2007) modifizierten Schemas erfasst. Es wurden dabei folgende Veränderungen aufgenommen: Verklebungen zwischen den kranioventralen Anteilen des kranialen, medialen und der Zwerchfelllappen, oder eine einseitige schwache Verklebung am ventralen Rand des Zwerchfelllappens; schwache bis mittlere Verklebungen in einem der Zwerchfelllappen; schwache bis mittlere Verklebungen in einem der Zwerchfelllappen, aber beidseitig, oder umfangreiche Verklebung in einem der Zwerchfelllappen; schwere Läsionen an mindestens 1/3 von beiden Zwerchfelllappen; Verklebungen mit der Pleura costalis.

Zusätzlich wurden folgende Parameter pathologisch-anatomisch erfasst: Lymphadenitis, Thoraxerguss, Perikarderguss, Ascites und Conchenatrophie. Darüber hinaus wurden die Lungen gewogen und ihr Volumen, mittels Überlaufmethode kurz nach Entnahme aus dem Tierkörper gemessen.

Nach der makroskopischen Beurteilung erfolgte die Probennahme. Für die histologische Untersuchung wurde von jedem der sechs Lungenlappen (außer dem Lobus accessorius) ein ca. 3 x 3 cm großes Lungenstück entnommen, das repräsentativ für die makroskopische Veränderung war. Diese Lungenstücke dienten zusätzlich der mikrobiologischen und molekularbiologischen Untersuchung, die allerdings nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind.

3.5 Histologische Untersuchung

Zur Vorbereitung der histologischen Untersuchung wurden die Lungenstücke in 10%igem Formalin fixiert. Der Zuschnitt der fixierten Stücke erfolgte 24 Stunden später. Die Präparate wurden in Paraffin eingebettet, die Paraffinblöcke über Nacht getrocknet und nach fünf minütiger Behandlung auf Eis mit Hilfe eines Mikrotoms (Leica Mikrotom, Leica RM 2165; 4 µm Schnittdicke) geschnitten. Danach wurde ein Objektträger (Super Frost® Plus Objektträger, R. Langenbrink) mit Wasser benetzt, um eine Schwimmschicht zu erhalten. Der Schnitt wurde auf ein ca. 40° C warmes Wasserbad aufgebracht und von dort gerade und gestreckt auf den benetzten Objektträger aufgezogen. Anschließend kam der Objektträger mit dem Gewebeschnitt für 30 min zum Trocknen in einen Brutschrank. Diese Paraffinschnitte wurden mit einem Färbeautomat (Robot-Stainer HMS 740, Microm) mit Hämatoxylin Eosin (HE) gefärbt. Das Färbeprotokoll des Automaten befindet sich im Anhang.

Die Einbettung in Paraffin, der Zuschnitt auf 4 µm und die HE Färbung erfolgte durch das Institut für Veterinärpathologie der JLU, Gießen.

Die vorliegenden HE Schnitte wurden nach Anleitung durch einen Pathologen vom Institut für Veterinärpathologie der JLU, Gießen, selbständig lichtmikroskopisch mit bis zu 400facher Vergrößerung beurteilt. Dabei wurden folgende Strukturen erfasst:

Die Beurteilung der Bronchien erfolgte anhand der Intaktheit ihres Epithels und des Zellgehaltes im Epithel und der Lamina propria. Ein weiteres Merkmal war die Füllung der Lumina und die Qualität und Menge der vorhandenen Entzündungszellen in den Bronchien. Das gleiche Bewertungsschema wurde für die Bronchioli benutzt. Bei den Alveolarsepten wurden der Grad der Verdickung und die Infiltration von Entzündungszellen beurteilt. Die Beurteilung der Alveolarlumina erfolgte hinsichtlich ihrer Füllung und der Menge und Qualität der vorhandenen Entzündungszellen. Der Grad der Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten wurde beurteilt. Eine Hyperplasie lag vor, wenn mehr als 3 % der Alveolaroberfläche betroffen waren (Plopper und Adams, 2006). Die Beurteilung erfolgte anhand von morphologischen Kriterien: es handelt sich um kubische Zellen mit einem zentralen Kern, die apikal Mikrovilli aufweisen, mit zytoplasmatischen, lamellenartigen Einschlüssen (Caswell und Williams 2007). Des Weiteren wurde die Infiltration der interlobulären Interstitien mit Entzündungszellen und deren Qualität validiert. Die Hyperplasie des Bronchus-assoziierten-lymphatischen Gewebes (BALT) wurde nach Ross (1999) folgendermaßen beurteilt: 0 = keine Veränderungen; 1 = geringgradige diffuse Infiltration mit Lymphozyten im peribronchialen, peribronchiolären und perivaskulären Gewebe einschließlich der Lamina propria der Luftwege; 2 = mittelgradige erhöhte diffuse Infiltration von Lymphozyten und/oder das Auftreten von einigen Lymphknötchen; 3 = ausgeprägte Zahl von Lymphknötchen (Abbildung 7d); 4 = umfangreiche Zahl von Lymphknötchen (Abbildung 7e), die den größten Teil des Lungenschnittes einnehmen. Außerdem erfolgte eine Beurteilung der Pleura nach dem Grad der Verdichtung und der Infiltration von Entzündungszellen (Abbildung 7f).

Es wurde erfasst, ob und in welchem Grad ein Emphysem, ein Ödem, eine Stauung, Fibrose (Abbildung 9j), Synzytien, Riesenzellen und Herzfehlerzellen vorhanden waren. Von diesem Schema abweichende auffällige Veränderungen wurden ebenfalls protokolliert. Zur Beurteilung der histologischen Parameter wurde ein semiquantitatives Bewertungsschema angewendet: 0 = keine Läsionen, 1 = geringgradige Läsionen, 2 = mittelgradige Läsionen, 3 = hochgradige Läsionen. Es gab einige Parameter, deren Quantifizierung wenig sinnvoll oder mit der HE Färbung nicht möglich war. Bei diesen Parametern entfällt die Unterscheidung in mittel- und hochgradig. Bei ausgewählten Präparaten wurden unter Anleitung auch Spezialfärbungen, wie die Elastica von Gieson Färbung, zur Erkennung einer Zunahme von Bindegewebe, die Turnbull-Blau-Reaktion und die Berliner-Blau-Reaktion zur Darstellung von zweiwertigem- bzw. dreiwertigem Eisen, sowie die Sirius-Rot-Färbung zur Differenzierung von neutrophilen

Granulozyten von eosinophilen Granulozyten durchgeführt. Diese Färbeprotokolle befinden sich im Anhang.

3.5.1 Charakterisierung der Pneumoniefornen anhand der histologischen Parameter

Die histologischen Veränderungen wurden gemäß Hansen et al. (2010) klassifiziert in folgende Formen: eitrig Bronchitis (dominiert durch neutrophile Granulozyten) (Abbildung 6a-b), nicht-eitrig Bronchitis (dominiert durch mononukleäre Zellen) (Abbildung 6c), eitrig Bronchopneumonie (dominiert durch neutrophile Granulozyten) (Abbildung 8h), nicht-eitrig Bronchopneumonie (dominiert durch mononukleäre Zellen), eitrig Pneumonie (dominiert durch neutrophile Granulozyten), nicht-eitrig Pneumonie (dominiert durch mononukleäre Zellen) (Abbildung 8i) und interstitielle Pneumonie (Abbildung 8g).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die verschiedenen Formen wie folgt definiert:

Die Pneumoniefornen wurden entsprechend der geübten pathologisch-histologischen Routinediagnostik (siehe auch Hansen et al., 2010) anhand ihrer hauptdefinierenden Merkmale abgeleitet (siehe. Abbildung 10). Jede Pneumonieform wurde dabei zusätzlich als mittelgradig bewertet, wenn mindestens einer dieser Zielmerkmale aus Abbildung 10 in mittelgradiger, aber keiner in hochgradiger Ausprägung vorkam. Die Ausprägung einer Pneumonieforn wurde als hochgradig bezeichnet, wenn mindestens eines der Zielmerkmale als hochgradige Form eingestuft wurde. Der Hauptparameter, der die Pneumonie definiert, war die Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten oder mononukleären Zellen. Die Bronchitis wurde definiert durch eine Füllung der Lumina von Bronchien und Bronchiolen mit neutrophilen Granulozyten oder mononukleären Zellen. Die Bronchopneumonie beinhaltet sowohl eine Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten oder mononukleären Zellen, als auch die Füllung der Bronchien und Bronchiolen mit diesen Zellen. Die interstitielle Pneumonie wurde durch die Parameter Verdickung der Alveolarsepten und Interstitien, Infiltration der Alveolarsepten mit Lymphozyten oder Makrophagen und Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen oder Lymphozyten definiert. Alle Formen wurden als mittelgradig und hochgradig festgelegt. Die Klassifikation des Exsudats erfolgte gemäß Bochsler und Slauson (2002). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die verschiedenen Ausprägungen der vorgefundenen Lungenpathologie wie Pneumonie, Bronchopneumonie, Bronchitis und Bronchiolitis im Folgenden verallgemeinernd als Pneumoniefornen bezeichnet.

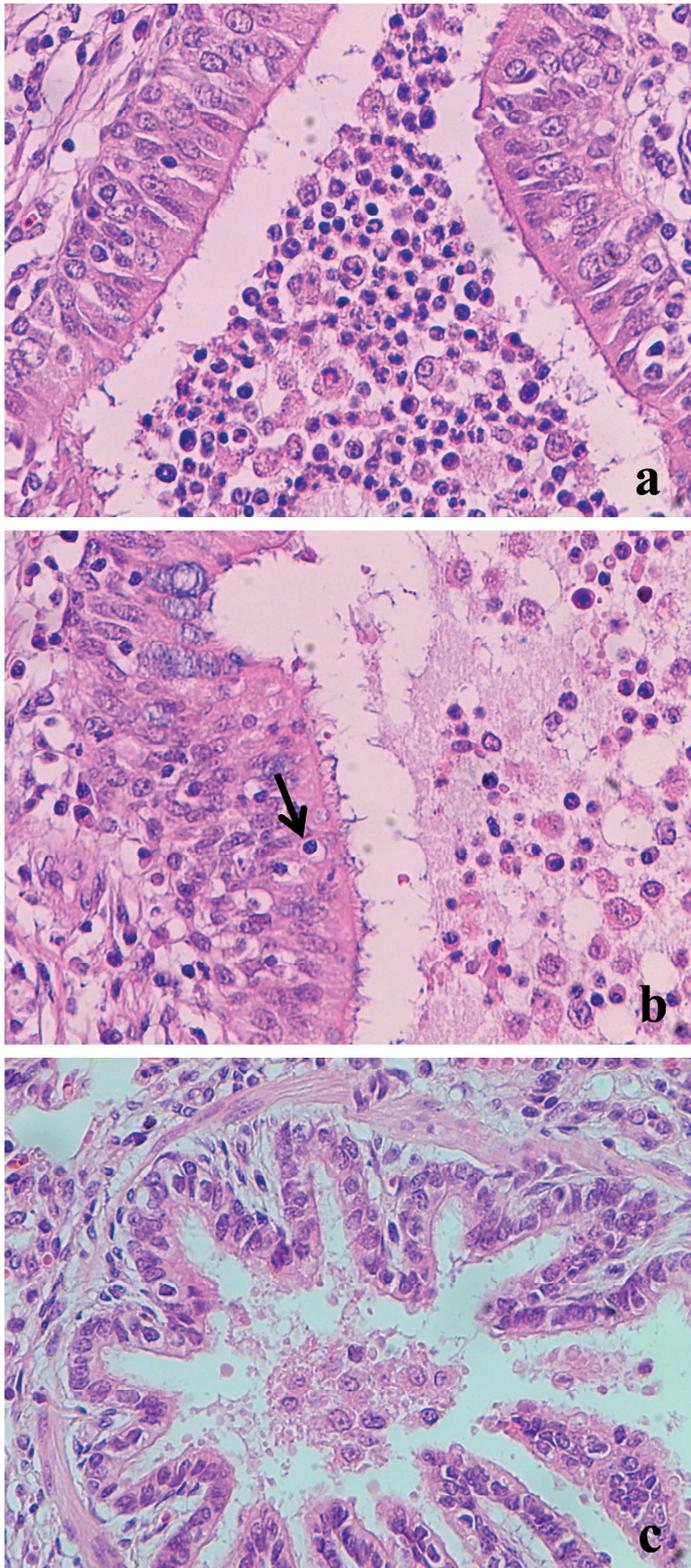


Abbildung 6: Lungengewebe mit unterschiedlichen Entzündungsformen.

- a) Obj. 400: eitrige Bronchiolitis mit überwiegend neutrophilen Granulozyten im Lumen des Bronchiolus, HE; b) Obj. 400: eitrige Bronchitis mit neutrophilen Granulozyten im Lumen des Bronchus und infiltrierenden neutrophilen Granulozyten im Epithel (Pfeil), HE; c) Obj. 400: nicht-eitrige Bronchiolitis mit mononukleären Infiltraten im Lumen, HE

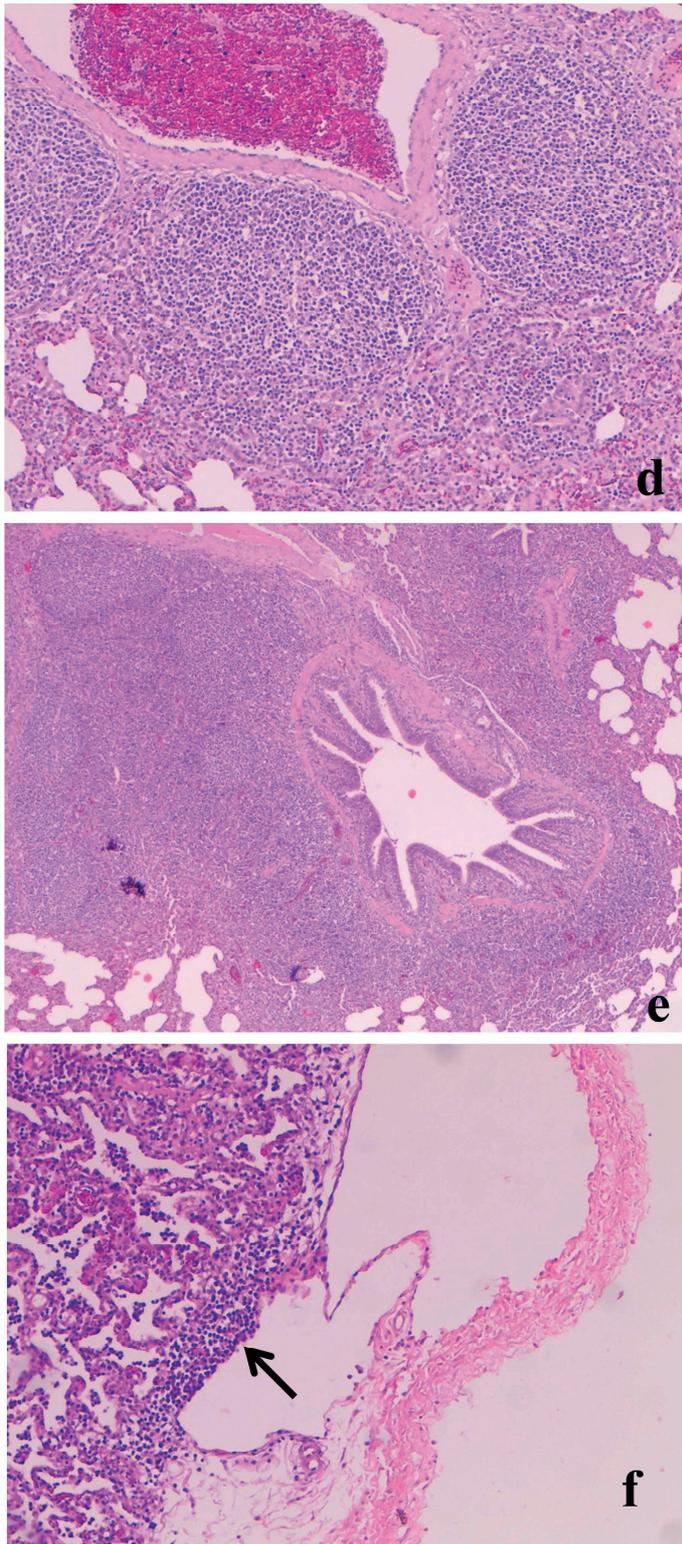


Abbildung 7: Lungengewebe mit Lymphozyten assoziierten Läsionen.

d) Obj. 100: BALT Hyperplasie (3) mit ausgeprägter Zahl von Lymphknötchen, HE; e) Obj. 40: BALT Hyperplasie (4) mit umfangreicher Zahl von Lymphknötchen, die den größten Teil des Lungenschnittes einnehmen, HE; f) Obj. 100: subpleurales Lymphozyteninfiltrat (Pfeil), HE

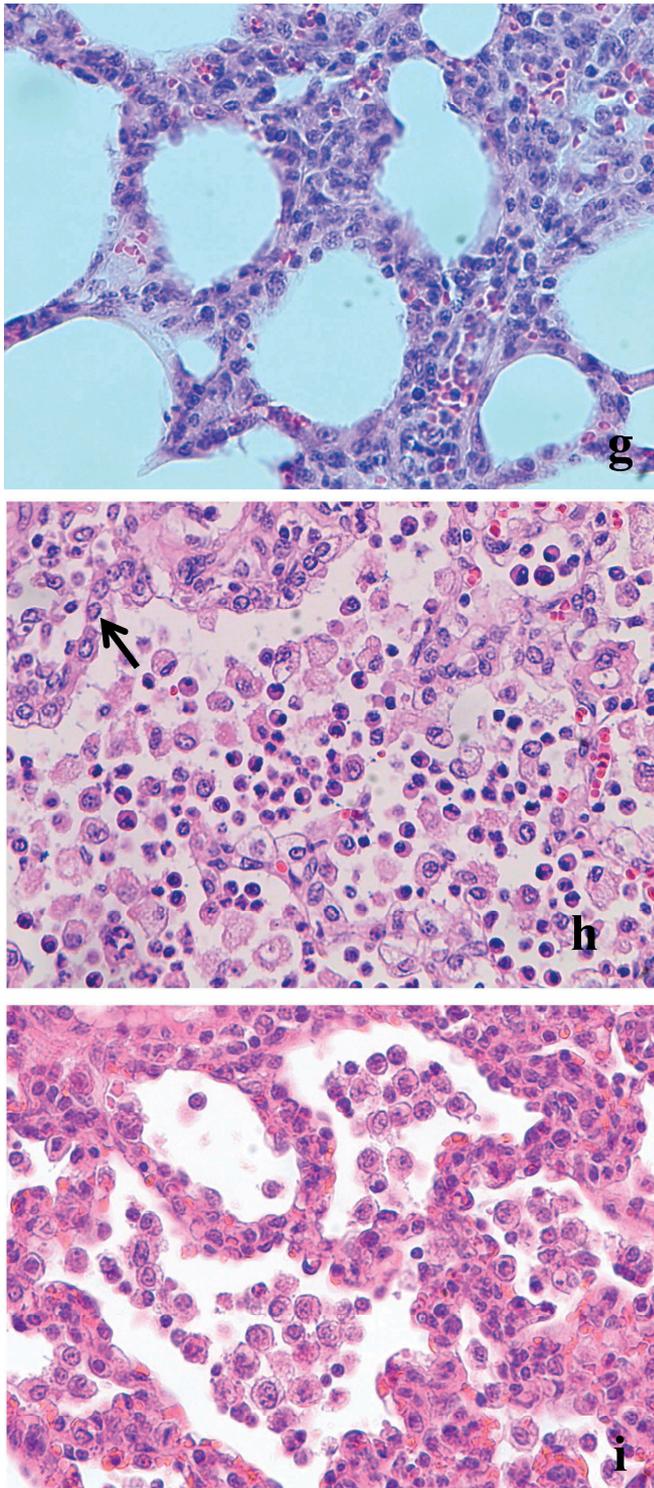


Abbildung 8: Lungengewebe mit entzündlichen Veränderungen im Aveolarbereich.

g) Obj. 400: interstitielle Pneumonie mit überwiegend mononukleären Infiltraten in den Alveolarsepten, HE; h) Obj. 400: eitrig Bronchopneumonie mit neutrophilen Granulozyten im Lumen der Alveolen und Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten (Pfeil), dargestellt sind die alveolären Läsionen, HE; i) Obj. 400 nicht-eitrig Pneumonie mit mononukleären Infiltraten in den Alveolarlumina, HE;

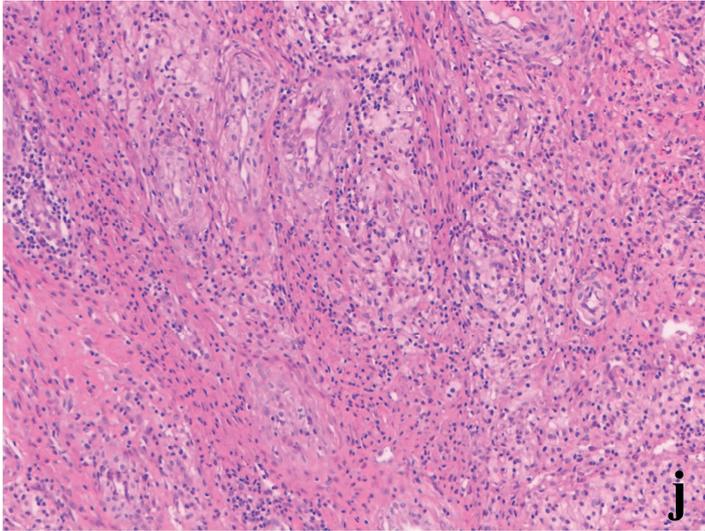


Abbildung 9: Lungengewebe mit Veränderungen im Alveolarbereich.

j) Obj. 100: Fibrose, HE

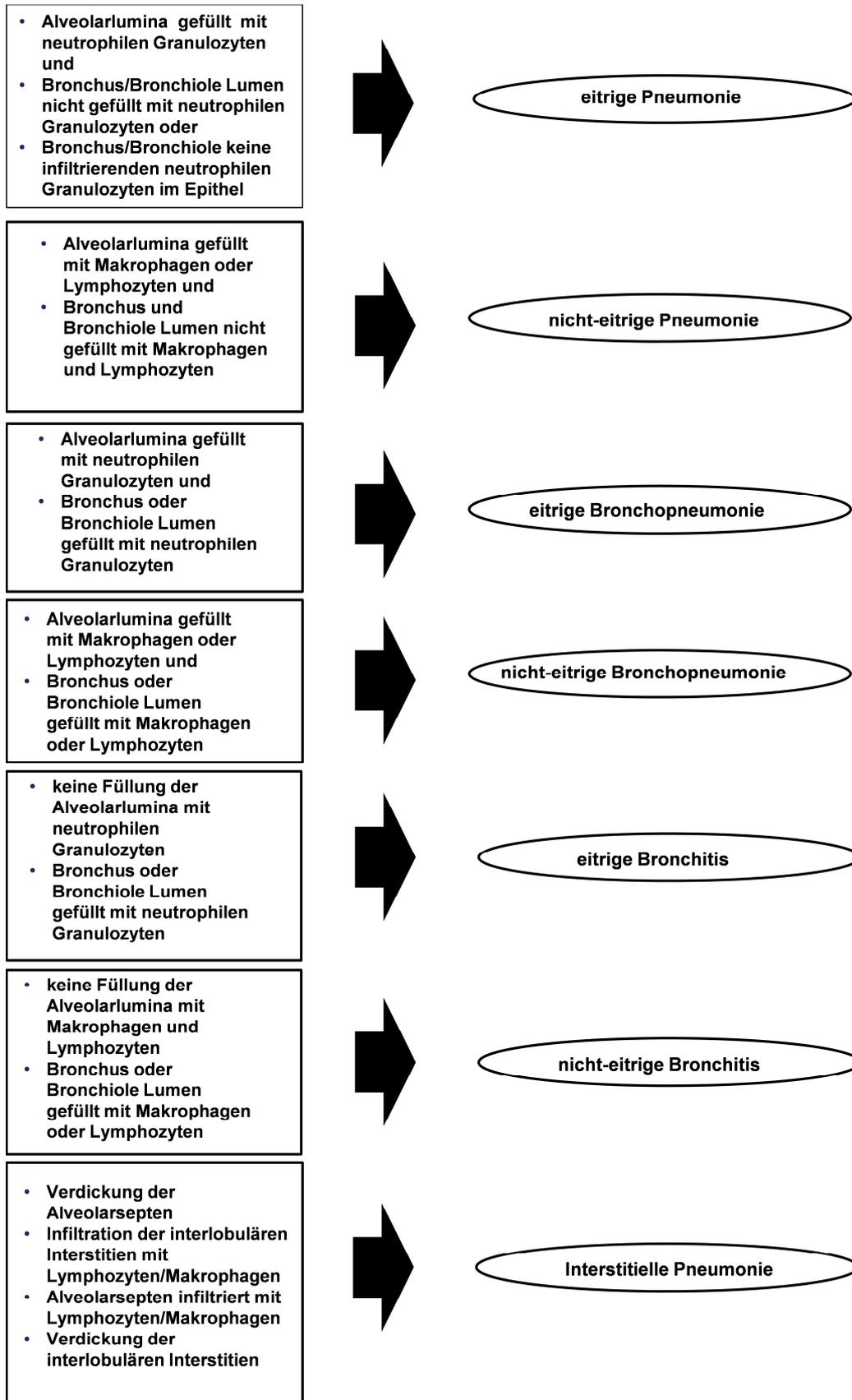


Abbildung 10: Zusammensetzung der Pneumonieformen

Außerdem wurden die Läsionen nach ihrem zeitlichen Verlauf unterteilt in perakut, akut, subakut und chronisch gemäß Bochsler und Slauson (2002). Die perakuten Läsionen wurden mittels folgender histologischer Parameter definiert: geringgradiges Ödem, geringgradige Hyperämie, Einblutungen, geringgradige Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten, geringgradige Füllung der Lumina von Bronchien und Bronchioli mit neutrophilen Granulozyten und geringgradige Infiltration von neutrophilen Granulozyten in das Epithel von Bronchien und Bronchioli. Zur Definition der akuten Läsionen wurden folgende Parameter herangezogen: hochgradiges Ödem, Einblutungen, Füllung der Alveolarlumina und Interstitien mit Fibrin, hochgradige Hyperämie, hochgradige Füllung der Alveolarlumina und der Lumina von Bronchien und Bronchiolen mit neutrophilen Granulozyten, mittelgradige bis hochgradige Infiltration von neutrophilen Granulozyten in das Epithel von Bronchien und Bronchioli und eine hochgradige Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten. Chronische Läsionen wurden mittels folgender Parameter definiert: mittelgradige und hochgradige Fibrose, hochgradige Füllung der Alveolarlumina und der Lumina von Bronchien und Bronchioli mit Makrophagen und die mittelgradige, ausgeprägte und umfangreiche Hyperplasie des BALT. Die subakuten Läsionen liegen zwischen den akuten und chronischen Läsionen und ergeben sich aus diesen als Mischform. Hier traten häufig zusätzlich Plasmazellen auf.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der IBM SPSS Statistics Software, Version 23 durchgeführt.

Zur Auswertung der pathohistologischen Daten wurden verschiedene Formen der histologischen Einzelparameter erstellt. Alle Einzelparameter und die aus diesen berechneten Pneumoniefornen wurden jeweils in einen qualitativen Parameter (0, 1 = nicht beobachtet vs. beobachtet) bezogen auf den jeweiligen Lungenlappen und in einen Score unter Berücksichtigung aller 6 Lungenlappen (Summe der Einzelergebnisse für alle 6 Lungenlappen = 0-6) umgewandelt. Dabei wurden das grundsätzliche Auftreten sowie das Auftreten mittel- und hochgradiger Formen gesondert berechnet. Die aus den Einzelparametern abgeleiteten Pneumoniefornen wurden zusätzlich zu einem Score zusammengefasst, der als Produkt der Anzahl von Lungendreiecken, die von der jeweiligen Form betroffen waren mit dem qualitativen Vorkommen (0, 1) der Pneumoniefornen, errechnet wurde.

Die Daten wurden zunächst mittels deskriptiver Statistik beschrieben (Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum, Maximum). Gruppenunterschiede von Daten, deren Residuen der Normalverteilung entsprachen, wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse berechnet.

Unterschiede zwischen dichotomen Variablen (0, 1) wurden mittels Chi²-Test ausgewertet und auf Signifikanz geprüft. Die Signifikanzen von Unterschieden zwischen ordinal verteilten Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (2 unabhängige Stichproben), bzw. mittels Kruskal-Wallis-Test (mehrere unabhängige Stichproben) berechnet.

Zusammenhänge zwischen Daten wurden zunächst mittels Korrelationsanalyse dargestellt. Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten wurden für nicht parametrische Daten errechnet, der Korrelationskoeffizient nach Pearson für parametrische Daten (z.B. Puls, Atemfrequenz, Körpertemperatur). Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Bei der Bewertung der komplexen histologischen Einzelparameter wurde aufgrund der hohen Zahl an Merkmalen auf die Ermittlung der statistischen Signifikanz verzichtet. Diese Daten werden lediglich deskriptiv dargestellt. In allen anderen Fällen wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni angepasst. Komplexe Zusammenhänge wurden mittels multipler Regressionsanalyse untersucht. Dabei wurden die unabhängigen Variablen schrittweise aufgenommen.

Eine Kategorisierung der Tiere in IOS-Gruppen mit unterschiedlicher Abweichung vom physiologischen Zustand, erfolgte anhand des Atemwegswiderstandes bei 3 Hz und der Differenz des Atemwegswiderstandes zwischen 3 und 10 Hz. Hierfür wurden die Tiere in drei gleichgroße Gruppen eingeteilt; Reaktionsgruppe eins zeigte keine Abweichung vom physiologischen Wert (niedrigste Werte). In Gruppe drei waren die Tiere mit der größten pathologischen Abweichung zusammengefasst (höchste Werte). Tiere in Gruppe zwei zeigten mittlere Werte.

Schließlich wurden die histologischen Einzelparameter in ihre Komponenten zerlegt, um die Aussagekraft hinsichtlich der Bedeutung der betroffenen Struktur (Alveole, Bronchiole, Bronchus, Interstitium, BALT, Pleura und Sonstige), der Lokalisation innerhalb der betroffenen Struktur (Lumen, infiltrierend, Epithel, Lamina propria, Alveolarsepten, interlobuläre Septen, Interstitium, Pleura, Alveolarsepten und Lumina), der beteiligten Zellen (keine, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen, Makrophagen und Plasmazellen), des Grades (0-4) und der Information zum Ausbreitungsgrad zu untersuchen. Im Falle der Information zum Ausbreitungsgrad wurde geprüft, ob der Zusammenhang zwischen Histologie und Impulsozilloresistometrie durch das qualitative Vorkommen eines Merkmals (ja/nein), bzw. den Ausbreitungsgrad des Merkmals über die Lungenlappen (1-6) unterschiedlich beeinflusst würden. Die Vorgehensweise zur Komponentenerlegung und die dabei entstandenen Ergebnisse finden sich im Anhang (Tabelle 27). Ausgewertet wurden die Anteile signifikanter Ergebnisse aus Korrelationen zwischen Komponenten histologischer Merkmale (z.B. Beteiligung der Alveolen) und IOS-Parametern. Die Schätzung der Einflüsse erfolgte mittels Varianzanalyse der jeweiligen Korrelationskoeffizienten.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Untersuchung

4.1.1 Deskriptive Darstellung

In Tabelle 2 sind die untersuchten metrischen klinischen Parameter mit Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die Tiere hatten im Mittel eine Rektaltemperatur von 39,0°C. Der Puls betrug im Mittel 130,7 Schläge pro Minute und die Atemfrequenz lag bei 38,4 Atemzügen pro Minute.

In Tabelle 3 sind die übrigen klinischen Merkmale dargestellt. Die Tiere zeigten ein ruhiges Verhalten. Am häufigsten war bei der Auskultation beidseits eine geringgradig verschärfte Atmung während der Inspiration feststellbar. Außerdem zeigten die Tiere Nasen- und Augenausfluss. Der Nasenausfluss war geringgradig und trat häufiger beidseits auf. Die übrigen klinischen Merkmale traten in 1,7-29,3 % der Fälle auf.

Tabelle 2: Klinische Parameter (Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung) (n = 58)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Rektaltemperatur °C	37,5	39,9	39,0	0,45
Puls (Schläge/min)	72,0	200,0	130,7	26,93
Atemzüge/min	20,0	84,0	38,4	13,05

Tabelle 3: Häufigkeiten der klinischen Parameter (n = 58) alle Angaben in %

klinisches Merkmal	Grad der klinischen Ausprägung					
	0	1	2	3	4	5
Auskultation (0-2)	27,6	72,4	-	-	-	-
Lokalisation Atemgeräusch (0-3)	28,6	-	26,8	44,6	-	-
Grad der verschärfte Atmung (0-5)	29,6	33,3	1,9	24,1	1,9	9,3
Atmungsphase während Atemgeräusch (0-3)	31,4	33,3	19,6	15,7	-	-
Lokalisation des Atemgeräusches (0-2)	32,7	10,2	57,1	-	-	-
Augenausfluss (0-1)	44,8	55,2	-	-	-	-
Nase (0-1)	51,7	48,3	-	-	-	-
Art des Nasenausflusses (0-5)	51,7	22,4	17,2	1,7	-	6,9
Ausmass des Nasenausflusses (0-3)	52,6	31,6	15,8	-	-	-
Lokalisation des Ausflusses (0-2)	54,5	14,5	30,9	-	-	-
Verhalten (0-4)	55,2	37,9	6,9	-	-	-
Ernährungszustand (0-4)	65,5	29,3	5,2	-	-	-
Husten (0-1)	72,4	27,6	-	-	-	-
Hustenqualität (0-2)	77,4	3,8	18,9			

klinisches Merkmal	Grad der klinischen Ausprägung					
	0	1	2	3	4	5
Schniefendes Nasengeräusch (0-1)	81	19	-	-	-	-
Atemtyp (0-5)	81,0	1,7	12,1	1,7	3,4	-
Körperhaltung (0-3)	84,5	15,5	-	-	-	-
Niesen (0-1)	84,5	15,5	-	-	-	-
Auskultation Atemgeräusch Brummen (0-1)	86,2	13,8	-	-	-	-
Auskultation Atemgeräusch Giemen (0-1)	87,9	12,1	-	-	-	-
Grad des Hustens (0-3)	89,1	2,2	8,7	-	-	-
Auskultation Atemgeräusch Reiben (0-1)	89,7	10,3	-	-	-	-
Regelmäßigkeit (0-1)	94,8	5,2	-	-	-	-
Rüsselscheibe (0-2)	96,6	3,4	-	-	-	-
Auskultation Atemgeräusch Rasseln (0-1)	98,3	1,7	-	-	-	-
Auskultation Atemgeräusch Röhrenatmen (0-1)	98,3	1,7	-	-	-	-

Ernährungszustand: 0 = gut; 1 = mäßig; 2 = schlecht; 3 = sehr schlecht; 4 = adipös; Verhalten: 0 = obB; 1 = ruhig; 2 = sehr ruhig; 3 = apathisch; 4 = komatös; Körperhaltung: 0 = obB; 1 = aufgekrümmter Rücken; 2 = Kopfschiefhaltung; 3 = hundesitzige Haltung; Regelmäßigkeit: 0 = regelmäßig; 1 = unregelmäßig; Nase: 0 = obB; 1 = Ausfluss; Art des Nasenausflusses: 0 = obB; 1 = serös; 2 = seromukös; 3 = mukös; 4 = blutig; 5 = eitrig; Ausmaß des Nasenausflusses: 0 = obB; 1 = ggr.; 2 = mgr.; 3 = hgr.; Lokalisation des Ausflusses: 0 = obB; 1 = einseitig; 2 = beidseitig Niesen: 0 = nein; 1 = ja; Schniefendes Nasengeräusch: 0 = obB; 1 = ja; Rüsselscheibe: 0=obB; 1 = nach kaudal gezogen; 2 = Verformung der Nasenscheidewand; Augenausfluss: 0 = obB; 1 = ja; Atemtyp: 0 = costo-abdominal; 1 = costal betont; 2 = abdominal betont; 3 = Dyspnoe bei Belastung; 4 = Dyspnoe auch während Ruhe; 5 = Maulatmung; Auskultation/Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = verschärft; 2 = Atmung sehr leise; Grad der verschärften Atmung: 0 = obB; 1 = ggr.; 2 = ggr.-mgr.; 3 = mgr.; 4 = mgr.-hgr.; 5 = hgr.; Auskultation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Rasseln; Auskultation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Brummen; Auskultation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Giemen; Auskultation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Reiben; Auskultation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Röhrenatmen; Lokalisation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = tracheal; 2 = tracheo-bronchial; 3 = broncho-alveolär; Lokalisation des Atemgeräusches: 0 = obB; 1 = einseitig; 2 = beidseitig; Atmungsphase während Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Inspiration; 2 = Expiration; 3 = beides; Husten: 0 = nein; 1 = ja; Grad des Hustens: 0 = obB; 1 = ggr.; 2 = mgr.; 3 = hgr.; Hustenqualität: 0 = obB; 1 = trocken; 2 = produktiv

4.2 Impuls-Oszilloresistometrie

4.2.1 Deskriptive Darstellung

In Tabelle 4 sind die Lungenfunktionsparameter mit ihren Minima, Maxima und Mittelwerten, sowie der Standardabweichung dargestellt. Für die Resistance nehmen die Werte bei den Frequenzen von 3 nach 5 Hz ab. Für die Reactance nehmen die Werte im Frequenzbereich von 3 nach 10 Hz zu, werden also positiver.

Tabelle 4: Ergebnisse der Lungenfunktionsparameter (Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	0,5	5,3	1,5	0,76
Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	0,8	3,6	1,4	0,51
Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	1,0	1,7	1,3	0,16
Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	-3,3	0,5	-0,2	0,54
Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	-3,1	0,6	-0,2	0,56
Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	-2,0	0,6	-0,1	0,49
R3-R5 kPa/(l/s)	-1,7	0,2	-0,1	0,26
R3-R10 kPa/(l/s)	-3,9	0,7	-0,3	0,66
R5-R15 kPa/(l/s)	-2,3	0,5	-0,2	0,49
Rprox kPa/(l/s)	-0,1	1,1	0,6	0,26
Rdist kPa/(l/s)	-0,6	2,3	0,6	0,71
AX kPa/(l/s)	-6,7	18,8	2,8	5,76
VT (l)	0,1	0,6	0,3	0,11
AF (min)	20,0	84,0	38,4	13,05

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale Resistance; Rdist = distale Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz; R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

Spektraler Verlauf der respiratorischen Resistance und Reactance bei unterschiedlichen IOS-Reaktionstypen

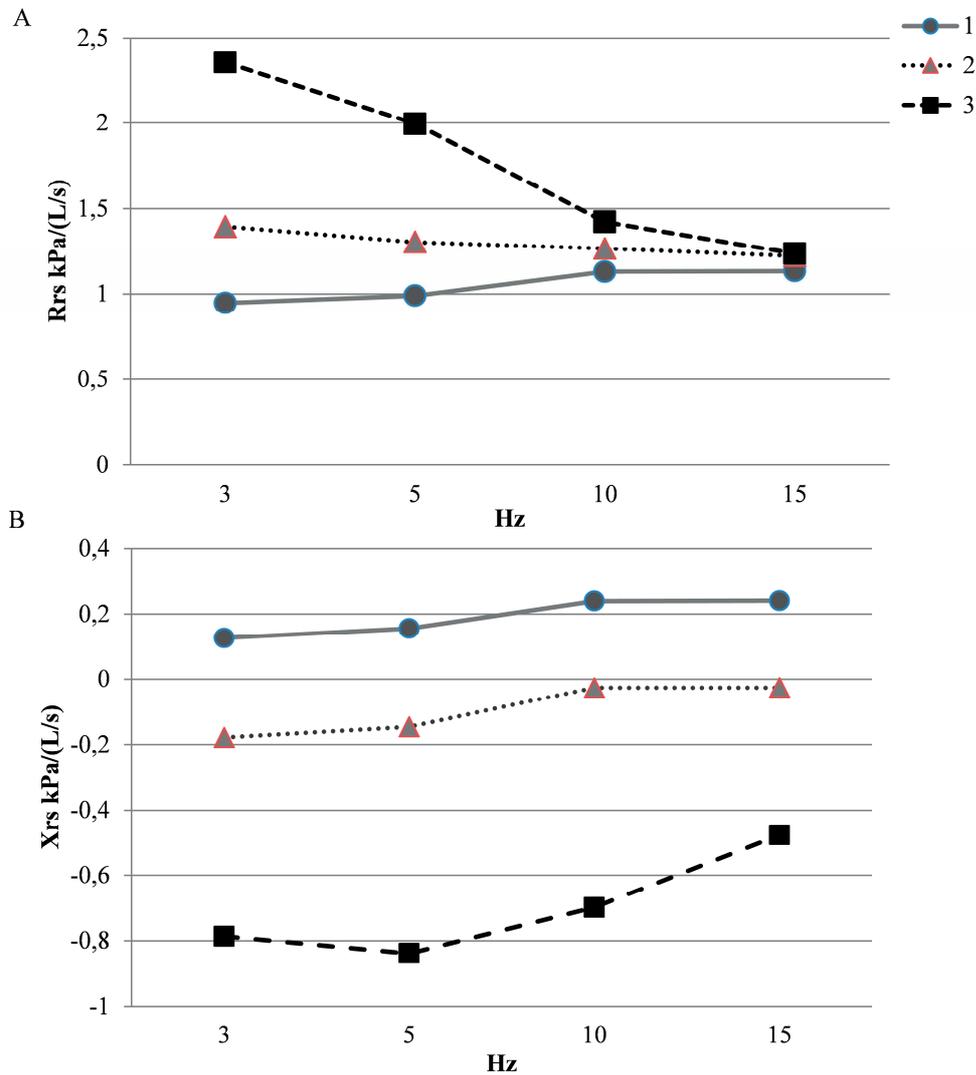


Abbildung 11: Mittelwerte der respiratorischen Resistance (Rrs) (A) und der respiratorischen Reactance (Xrs) (B) bei 3-15 Hz basierend auf den IOS Reaktionstypen (n = 58).

Reaktionstyp 1: n = 21; Reaktionstyp 2: n = 20; Reaktionstyp 3: n = 17. Die Kategorisierung der Tiere in Reaktionstypen erfolgte anhand des Widerstandes bei 3 Hz und der Differenz des Widerstandes zwischen 3 und 10 Hz. nach Püllen et al. (2015a)

Spektraler Verlauf der respiratorischen Resistance und Reactance bei unterschiedlichen IOS-Reaktionstypen

Abb. 11A zeigt den Verlauf der respiratorischen Resistance (Rrs) basierend auf den IOS Reaktionstypen. Die respiratorische Resistance wurde zwischen 3 und 15 Hz beobachtet. In Reaktionstyp 1 stieg Rrs von 3 bis 10 Hz leicht an. Die niedrigsten Werte wurden bei 3 Hz gemessen. In Reaktionstyp 2 wurden bei 3 Hz die höchsten Messwerte erreicht, mit 1,39 kPa/(L/s). Diese Werte nahmen dann langsam ab auf 1,22 kPa/(L/s) bei 15 Hz. In Reaktionstyp 3 zeigte sich ein negativer frequenzabhängiger Verlauf des respiratorischen Widerstands, mit höchsten Werten bei 3 Hz und bei höherer Frequenz abnehmenden Werten.

Abb. 11B zeigt die respiratorische Reactanz der drei IOS Reaktionstypen innerhalb desselben Frequenzspektrums von 3 bis 15 Hz. In Reaktionstyp 3 zeigt Xrs negative Werte über den ganzen Frequenzbereich, die niedrigsten Werte liegen bei 5 Hz (-0,84 kPa/(L/s)). Die niedrigsten Werte von Xrs in Reaktionstyp 2 wurden bei 3 Hz aufgezeichnet (-0,18 KPa/(L/s)), sie steigen allmählich an aber zeigen negative Werte von 5 bis 15 Hz. In Reaktionstyp 1 war Xrs über alle Frequenzen positiv mit den niedrigsten Werten bei 3 Hz, welche geringfügig anstiegen bei steigender Frequenz.

4.2.2 Zusammenhänge zwischen klinischen Daten und IOS

4.2.2.1 Verteilung der klinischen Ergebnisse innerhalb der IOS Reaktionstypen basierend auf dem klinischen Score

Nur die klinischen Variablen, die sich aus der multiplen Regressionsanalyse ergaben und die statistisch signifikant mit den IOS Reaktionstypen korrelierten wurden in Tabelle 5 dargestellt ($p \leq 0,05$). In Reaktionstyp 1 traten am häufigsten physiologische, keine oder milde klinische Symptome auf. Die Häufigkeit von physiologischen oder keinen klinischen Zeichen verringerte sich in Reaktionstyp 2, während der Schweregrad und das Auftreten von z.B. Niesen, Atemtyp und der Grad von unregelmäßiger Bronchialatmung zunahm. Reibegeräusche der Pleura traten nur in Reaktionstyp 3 auf. Bei diesem Reaktionstyp waren die Häufigkeit und der Schweregrad der respiratorischen Symptome am höchsten. Die Atemfrequenz lag bei den Tieren des Reaktionstyps 1 bei $36 \pm 10,28$, beim Reaktionstyp 2 bei $34,2 \pm 8,46$ Atemzüge/min und beim Reaktionstyp 3 bei $46,3 \pm 17,11$ Atemzüge/min.

Tabelle 5: Anzahl der klinischen Ergebnisse innerhalb der IOS Reaktionstypen

klinische Symptome	klinische Befunde	IOS Reaktionstypen			Signifikanz (Chi ² Test)
		1	2	3	
Atemgeräusch:	nein	21	20	11	≤0,001
Reibegeräusch der Pleura ^a	ja	0	0	6	
Grad des abnormalen bronchialen Atemgeräusches ^a	nicht vorhanden	9	6	1	≤0,001
	geringgradig	9	7	3	
	mittelgradig	1	5	8	
	hochgradig	1	1	3	
Niesen ^a	nein	20	17	12	0,004
	ja	1	3	5	
Atemtyp ^a	costoabdominal	20	16	11	0,013
	costal	0	0	1	
	abdominal	1	4	2	
	Dyspnoe nach Bewegung	0	0	1	
	Dyspnoe in Ruhe	0	0	2	

Kategorie 1: n=21; Kategorie 2: n=20; Kategorie 3: n=17

Die Korrelationen wurden bei nicht parametrischen Daten mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet⁽³⁾. P ≤ 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Die Ergebnisse sind nach steigendem p-Wert sortiert. nach Pullen et al. (2015a)

4.2.2.2 Korrelationsanalysen

In Tabelle 6 sind die signifikanten Zusammenhänge zwischen den Lungenfunktionsparametern und den Klinikparametern dargestellt. Es gab einen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz (Puls) und den Parametern der Atemmechanik ($r = -0,37-0,41$; $p < 0,01$) und der Belüftung ($r = -0,44-0,31$; $p < 0,05$), außer für den proximalen Widerstand und die Atemfrequenz.

Der Atemtyp und das Atemgeräusch „Reiben“ korrelierten sowohl mit allen Parametern der Atemmechanik, als auch mit denen der Belüftung ($r = -0,46-0,47$; $p < 0,01$). Auch die Lokalisation (einseitig oder beidseitig) und die Atmungsphase in der das Atemgeräusch auftrat (Inspiration oder Expiration), hatten einen signifikanten Einfluss auf die Variablen der Atemmechanik und der Belüftung. Ob eine oder beide Seiten von Atemgeräuschen betroffen waren zeigte sich mit allen Parametern der IOS korreliert ($r = -0,48-0,49$ $p < 0,01$), außer mit dem proximalen Widerstand und der Atemfrequenz. Die Atmungsphase hatte außer auf den proximalen und distalen Widerstand, AX und die Atemfrequenz einen Einfluss auf die übrigen Lungenfunktionsparameter ($r = -0,41-0,43$; $p < 0,01$). Der Grad des Hustens beeinflusste vor allem den Widerstand bei 10 Hz und die Differenz von R5-15 ($r = -0,32$; $p < 0,05$; $r = 0,31$; $p < 0,05$). Die Hustenqualität korrelierte gut mit dem Widerstand bei 10 Hz ($r = 0,35$; $p < 0,01$).

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen den Lungenfunktions- und Klinikparametern

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/ s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/ s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/ s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/ s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/ s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/ s)	R3-R5 kPa/(l/ s)	R3- R10 kPa/(l/ s)	R5- R15 kPa/(l/ s)	Rprox kPa/(l/ s)	Rdist kPa/(l/ s)	AX kPa/(l/ s)	VT (l)	AF (min)
Ernährungs- zustand (0-4)			,35 ^b											
Puls (Schläge/min)	,40 ^b	,41 ^b	,34 ^b	-,34 ^b	-,37 ^b	-,37 ^b	-,35 ^b	-,36 ^b	-,44 ^b		,27 ^a	,31 ^a	-,278 ^a	
Regelmäßig- keit (0-1)			,29 ^a						-,27 ^a					,32 ^a
Atemzüge/min				-,30 ^a			-,30 ^a		-	-,31 ^a	,31 ^a		-,29 ^a	1
Nase (0-1)	,27 ^a	,28 ^a	,34 ^b		-,27 ^a									
Art des Nasen- ausflusses (0-5)	,29 ^a	,29 ^a	,35 ^b	-0,23	-,28 ^a				-,26 ^a				-	
Ausmaß Nasen- ausfluss (0-3)			,28 ^a											
Lokalisation Ausfluss (0-2)			,28 ^a											
Niesen (0-1)	,29 ^a	,28 ^a	,32 ^a	-,29 ^a	-,31 ^a	-,35 ^b	-0,23	-0,22	-,26 ^a	-,31 ^a		,41 ^b	-,28 ^a	
Rüsselscheibe (0-2)	-,32 ^a	-,32 ^a		,32 ^a	,32 ^a	,32 ^a	,32 ^a	,32 ^a	,32 ^a	,32 ^a	-,32 ^a	-,32 ^a	-,29 ^a	
Atemtyp (0-5)	,39 ^b	,39 ^b	,31 ^a	-,39 ^b	-,36 ^b	-,36 ^b	-,41 ^b	-,39 ^b	-,40 ^b	-,29 ^a	,36 ^b	,28 ^a	-,40 ^b	,34 ^a
Auskultation/ Atemgeräusch (0-2)	,30 ^a	,31 ^a	,38 ^b		-		-,26 ^a		-,26 ^a					
Grad der verschärften Atmung (0-5)	,43 ^b	,45 ^b	,50 ^b	-,33 ^a	-,36 ^b	-,37 ^b	-,36 ^b	-,34 ^a	-,42 ^b	-0,21	,28 ^a	,29 ^a	-,32 ^a	

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/ s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/ s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/ s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/ s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/ s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/ s)	R3-R5 kPa/(l/ s)	R3- R10 kPa/(l/ s)	R5- R15 kPa/(l/ s)	Rprox kPa/(l/ s)	Rdist kPa/(l/ s)	AX kPa/(l/ s)	VT (l)	AF (min)
Auskultation Atemgeräusch Brummen(0-1)			,26 ^a											
Auskultation Atemgeräusch (0-1) Reiben	,47 ^b	,47 ^b	,39 ^b	-,45 ^b	-,45 ^b	-,45 ^b	-,46 ^b	-,47 ^b	-,46 ^b	-,38 ^b	,46 ^b	,40 ^b	-,46 ^b	,44 ^b
Lokalisation Atemgeräusch (0-3)	,28 ^a	,29 ^a	,34 ^a						-,28 ^a					
Lokalisation des Atemgeräuschs (0-2)	,48 ^b	,49 ^b	,48 ^b	-,36 ^a	-,43 ^b	-,37 ^b	-,42 ^b	-,41 ^b	-,48 ^b		,33 ^a	,29 ^a	-,37 ^b	
Atmungsphase während Atemgeräusch (0-3)	,41 ^b	,41 ^b	,43 ^b	-,34 ^a	-,35 ^a	-,30 ^a	-,41 ^b	-,37 ^b	-,39 ^b		,29 ^a		-,32 ^a	
Husten (0-1)			,33 ^a											
Grad des Hustens (0-3)	,30 ^a	,29 ^a	,31 ^a			-			-,32 ^a					
Hustenqualität (0-2)	,29 ^a	,27 ^a	,35 ^b		-,28 ^a	-,32 ^a			-,29 ^a			,31 ^a		

Ernährungszustand: 0 = gut; 1 = mäßig; 2 = schlecht; 3 = sehr schlecht; 4 = adipös; Regelmäßigkeit: 0 = regelmäßig; 1 = unregelmäßig; Nase: 0 = obB; 1 = Ausfluss; Art des Nasenausflusses: 0 = obB; 1 = serös; 2 = seromukös; 3 = mukös; 4 = blutig; 5 = eitrig; Ausmaß des Nasenausflusses: 0 = obB; 1 = ggr.; 2 = mgr.; 3 = hgr.; Lokalisation des Ausflusses: 0 = obB; 1 = einseitig; 2 = beidseitig

Niesen: 0 = nein; 1 = ja; Schniefendes Nasengeräusch: 0 = obB; 1 = ja; Rüsselscheibe: 0=obB; 1 = nach kaudal gezogen; 2 = Verformung der Nasenscheidewand; Augenausfluss: 0 = obB; 1 = ja; Atemtyp: 0 = costo-abdominal; 1 = costal betont; 2 = abdominal betont; 3 = Dyspnoe bei Belastung; 4 = Dyspnoe auch während Ruhe; 5 = Maulatmung; Auskultation/Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = verschärft; 2 = Atmung sehr leise; Grad der verschärften Atmung: 0

= obB; 1 = ggr.; 2 = ggr.-mgr.; 3 = mgr.; 4 = mgr.-hgr.; 5 = hgr.); Auskultation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Brummen; Auskultation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Reiben; Lokalisation Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = tracheal; 2 = tracheo-bronchial; 3 = broncho-alveolär; Lokalisation des Atemgeräuschs: 0 = obB; 1 = einseitig; 2 = beidseitig; Atmungphase während Atemgeräusch: 0 = obB; 1 = Inspiration; 2 = Expiration; 3 = beides; Husten: 0 = nein; 1 = ja; Grad des Hustens: 0 = obB; 1 = ggr.; 2 = mgr.; 3 = hgr.; Hustenqualität: 0 = obB; 1 = trocken; 2 = produktiv

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale Resistance; Rdist = distale Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz; R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

Die Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

^b $p \leq 0.01$; ^a $p \leq 0.05$

4.2.2.3 Multiple Regressionsanalysen

Klinische Parameter aus der Allgemeinen und Speziellen Untersuchung für die multiple Regressionsanalyse zeigt Tabelle 1. Die ursprünglich 29 klinischen Variablen wurden durch die Analyse auf 8 reduziert (Tabelle 7 und 8). Die Bestimmtheitsmaße für Variablen der Atemmechanik lagen zwischen 0,40 and 0,58 und zeigten einen mittleren Determinierungskoeffizienten von 0,52 (Tabelle 7). Das durchschnittliche Bestimmtheitsmaß für Variablen der Ventilation lag bei 0,38 und schwankte zwischen 0,28 und 0,48 (Tabelle 8).

Reibegeräusche der Pleura korrelierten hoch signifikant mit allen Merkmalen der Atemmechanik sowie mit VT ($p \leq 0.01$). Sie waren positiv mit dem respiratorischen Widerstand bei 3 bis 10 Hz, mit den Differenzen der Atemwegswiderstände (R3-R5, R3-R10 und R5-R15), Rdist und AX korreliert. Xrs bei 3-15 Hz, Rprox und das Lungenvolumen waren negativ mit pleuralen Reibegeräuschen korreliert. Der Atemtyp korrelierte in ähnlicher Weise mit denselben IOS-Merkmalen, außer mit Rrs bei 10 Hz, Xrs bei 15 Hz, AX und VT. Die Hustenqualität war positiv mit AX und negativ mit Xrs bei 15 Hz ($p \leq 0.05$) korreliert. Niesen war signifikant und positiv mit Rrs bei 3 bis 10 Hz, R5-R15 und AX sowie negativ mit Xrs bei 3 bis 15 Hz, Rprox und VT korreliert. Atembewegungen der Rüsselscheibe waren positiv mit Xrs bei 5 bis 15 Hz, Rprox und VT korreliert, jedoch negativ mit R bei 3 bis 10 Hz, Rdist und AX.

Tabelle 7: Multiple Regressionsanalyse und Korrelation zwischen IOS Parametern und klinischen Daten (Atemmechanik)

klinische Parameter	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)
Atemgeräusch: Reibegeräusch der Pleura ^c	,47 ^b	,47 ^b	,39 ^b	-,45 ^b	-,45 ^b	-,45 ^b	-,44 ^b
Atemtyp ^c	,39 ^b	,39 ^b		-,39 ^b	-,36 ^b	-,36 ^b	
Grad des abnormalen bronchialen Atemgeräusches ^d			,50 ^b				
Niesen ^c	,29 ^a	,28 ^a	,32 ^a	-,29 ^a	-,31 ^a	-,35 ^b	-,36 ^b
Hustenqualität: produktiv/trocken ^e							-,35 ^a
Rüsselscheibe wird nach kaudal gezogen					,32 ^a	,32 ^a	,31 ^a
Bestimmtheitsmaß	0,55	0,56	0,40	0,57	0,54	0,56	0,58

Die Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. ^c n = 58; ^d n = 54; ^e n = 53.

^b p ≤ 0,01; ^a p ≤ 0,05

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz. nach Püllen et al. (2015a)

Tabelle 8: Multiple Regressionsanalyse und Korrelation zwischen IOS Parametern und klinischen Daten (Belüftung)

klinische Parameter	R3-R5 kPa/(L/s)	R3-R10 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s)	Rprox kPa/(l/s)	Rdist kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s)	VT (l)	AF (min)
Atemgeräusch: Reibegeräusch der Pleura ^c	,46 ^b	,47 ^b	,46 ^b	-,38 ^b	,46 ^b	,40 ^b	-,46 ^b	
Atemtyp ^c	,41 ^b	,39 ^b	,40 ^b	-,29 ^a	,36 ^b			
Atemzüge/min ^c								,53 ^b
Puls/min ^c								,30 ^a
Niesen ^c			,26 ^a	-,31 ^a		,40 ^b	-,28 ^a	
Hustenqualität: produktiv/trocken ^c						,31 ^a		
Rüsselscheibe wird nach kaudal gezogen ^c		-,32 ^a		,32 ^a	-,32 ^a	-,32 ^a	,29 ^a	
Bestimmtheitsmaß	0,43	0,51	0,57	0,52	0,53	0,48	0,48	0,28

Die Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. ^c n = 58; ^d n = 54; ^e n = 53.

^b p ≤ 0.01; ^a p ≤ 0.05

AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale Resistance; Rdist = distale Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz; R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz. nach Püllen et al. (2015a)

4.3 Lungenpathologie und Histologie

4.3.1 Betrachtung der histologischen Einzelparameter

4.3.1.1 Histologische Charakterisierung der Lungenlappen

Deskriptive Darstellung

Die 73 untersuchten histologischen Einzelparameter deren Vorkommen qualitativ, sowie in Abstufungen nach mittelgradig und hochgradig sind in Tabelle 9 auf Lappenebene dargestellt. Bei Parametern, die in mittelgradig und hochgradig unterteilt sind, sind diese Anteile im Anteil der betroffenen enthalten. Einige Parameter wurden lediglich qualitativ beurteilt, weil deren Quantifizierung wenig sinnvoll oder mit der gegebenen Färbung nicht möglich war. Bei diesen Parametern entfällt die Unterscheidung in mittel- und hochgradig. Am häufigsten trat eine Verdickung der Alveolarsepten auf, gefolgt von der Infiltration der Septen mit Lymphozyten und Makrophagen.

Nur 4-17 % der untersuchten Lungenlappen zeigten eine fokale Verdickung der Alveolarsepten, eine Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen oder Fibrin oder eine Infiltration der Alveolarsepten mit Plasmazellen. Die übrigen Parameter konnten in 20 bis 44 % der Lungenlappen identifiziert werden. Die Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten wurde in 16 % der untersuchten Lungenlappen nachgewiesen. Die Veränderungen in den Bronchien und Bronchioli waren nicht so deutlich wie die der Alveolen. Die meisten Lungenlappen zeigten eine Füllung der Lumina von Bronchien und Bronchioli mit neutrophilen Granulozyten, teilweise in Kombination mit Lymphozyten, die das Epithel von Bronchien und Bronchioli infiltrierten. Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen waren selten in den Lumina vorhanden. Die Zahl der Lymphozyten in der Lamina propria von Bronchien und Bronchioli war häufig erhöht. Zellschäden des Epithels der Bronchien und Bronchioli und das Auftreten von Plasmazellen in der Lamina propria der Bronchiolen traten nur in Ausnahmefällen auf.

Pleura-assoziierte Veränderungen waren weniger schwer, als die der Alveolen, Bronchien und Bronchioli. Einige Lungenlappen zeigten mittelgradige subpleurale Lymphozyteninfiltrate. Eine Infiltration der Pleura mit Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten wurde häufiger gesehen, als die mit Makrophagen und Plasmazellen.

Eine Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten und/oder Makrophagen trat bei ca. 80 % der untersuchten Lungenlappen auf. Die Hyperplasie des Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebes (BALT) wurde in 71 % der untersuchten Lungenlappen gefunden. Die Füllung der Interstitien mit Fibrin oder die Infiltration mit Plasmazellen wurden hingegen nur

selten beobachtet. Lungenödeme lagen in 32 % der untersuchten Lungenlappen vor. Der Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen trat in 18 % der Lappen auf. Auf fokaler Ebene war diese Veränderung selten. Alle anderen histologischen Veränderungen traten in weniger als 20 % der Lungenlappen auf.

Tabelle 9: Prozentuale Häufigkeit der histologischen Parameter in den Lungenlappen (n=342) sowie, bei semiquantifizierten Merkmalen, das Auftreten mittel- und hochgradiger Veränderungen.

Parameter	betroffen	mgr.	hgr.
Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten	88,2	-	-
Verdickung der Alveolarsepten	87,8	44,0	10,0
Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen	87,8	-	-
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen	44,4	11,0	16,0
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten	35,7	12,0	10,0
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	34,8	-	-
Füllung Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten	28,7	5,0	16,0
Zerstörung des Alveolarepithels	22,8	-	-
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	18,4	-	-
fokale Verdickung der Alveolarsepten	17,4	6,2	9,8
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen	17,0	3,8	3,2
Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten	15,8	-	-
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal	6,7	-	-
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten	6,7	2,1	4,1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen	6,7	1,8	5,0
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophile Granulozyten	6,7	1,5	5,0
Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen	4,7	-	-
Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin	4,6	-	-
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen	2,6	0,6	0,0
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	92,4	-	-
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	52,6	-	-
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen	46,5	5,3	0,0
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	36,6	7,6	12,0
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	34,8	-	-
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	23,5	1,8	0,0
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel	19,0	7,3	3,8
Zerstörung des Bronchiolarepithels	13,5	-	-
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	9,9	-	-
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel	6,7	0,3	1,2
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel	2,6	0,3	0,0
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	2,1	0,0	0,0

Parameter	betroffen	mgr.	hgr.
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel	0,6	0,3	0,0
Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	86,5	-	-
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	57,2	-	-
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	45,2	-	-
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	39,9	7,6	8,5
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel	35,5	9,7	3,5
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen	34,0	3,5	0,0
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel	29,3	2,1	1,8
Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	25,2	-	-
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	20,8	1,5	0,0
Zerstörung des Bronchialepithels	15,5	-	-
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel	2,9	0,6	0,0
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	0,9	0,3	0,0
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel	0,3	0,0	0,0
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten	87,7	28,0	9,7
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen	78,0	27,0	6,5
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten	32,6	7,3	9,4
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen	16,1	2,6	2,4
Interstitien gefüllt mit Fibrin	5,6	-	-
subpleurale Lymphozyteninfiltrate	74,5	13,0	8,2
Pleura infiltriert mit Lymphozyten	12,7	-	-
Verdichtung der Pleura	10,1	-	-
Pleura infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	7,9	-	-
Fibrinauflagerungen Pleura	4,4	-	-
Pleura infiltriert mit Makrophagen	2,3	-	-
Pleura infiltriert mit Plasmazellen	0,4	-	-
Hyperplasie BALT	71,0	19,0	2,9
Ödem	31,8	8,7	8,1
Hyperämie	16,1	2,6	0,3
Fibrose	14,4	1,2	0,6
Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten	14,0	-	-
Herzfehlerzellen	12,3	-	-
fokale Hämorrhagien	2,3	-	-
Sequester	2,0	-	-
Emphysem	1,5	0,0	0,0
Atelektase	1,5	-	-
Dystelektase	1,2	-	-
Koagulationsnekrose	1,2	-	-
Hämorrhagien	0,6	-	-
peribronchiales Makrophagen- und Plasmazellenreiches Infiltrat	0,3	-	-
Pyogranulom	0,3	-	-
Abszess	0,3	-	-

Einfluss der Lappenart

In Tabelle 10 sind die verschiedenen pathohistologischen Einzelparameter und ihr Vorkommen in den Spitzen-, Herz-, und Zwerchfelllappen dargestellt. Dabei war die Differenzierung zwischen Spitzen- und Herzlappen für keinen der untersuchten Parameter statistisch signifikant. Es gab statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Spitzen- und Zwerchfelllappen. Die Parameter Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten, Vorkommen infiltrierender neutrophiler Granulozyten im Epithel der Bronchien und die Infiltration der Pleura mit Lymphozyten traten dabei häufiger im Herzlappen auf. Das Vorkommen von Herzfehlerzellen und die Füllung der Lumina der Bronchioli mit Makrophagen traten hingegen stärker im Zwerchfelllappen auf. Auch die Zwerchfell- und Herzlappen unterschieden sich statistisch bedeutsam. Die folgenden Merkmale Zerstörung des Alveolarepithels, Vermehrung von neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria der Bronchioli, Vermehrung von Plasmazellen in der Lamina propria von Bronchien und Bronchioli, Zerstörung des Epithels der Bronchien, Infiltration von neutrophilen Granulozyten im Epithel der Bronchien, Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen, Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen, Infiltration der Pleura mit Lymphozyten und Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten traten vermehrt in den Herzlappen auf. Der Parameter Füllung der Lumina der Bronchioli mit Makrophagen hingegen kam häufiger im Zwerchfelllappen vor.

In allen drei Lappenarten trat am häufigsten die Infiltration der Alveolarsepten mit Lymphozyten und Makrophagen mit Verdickung der Septen auf. Auch von einer Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten und Makrophagen sowie von einer Hyperplasie des BALT waren häufig alle drei Lappenarten betroffen.

Tabelle 10: Verteilung (in %) der Lappenart auf die histologischen Einzelparameter

Parameter	Spitzen- lappen (1)	Herz- lappe n (2)	Zwerch- fell- lappen (3)	Signifikanz Lappenart 1:3	Signifikanz Lappenart 2:3
Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten	88,0	85,0	91,0	n.s.	n.s.
Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen	88,0	84,0	91,0	n.s.	n.s.
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	33,0	30,0	40,0	n.s.	n.s.
Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen	5,0	2,0	6,0	n.s.	n.s.
Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin	4,0	5,0	4,0	n.s.	n.s.
Füllung Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten	28,7	34,0	23,2	n.s.	n.s.
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten	33,0	36,5	37,5	n.s.	n.s.
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen	40,9	47,0	45,5	n.s.	n.s.
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen	14,9	24,4	11,6	n.s.	0,01
Verdickung der Alveolarsepten	89,4	82,6	90,9	n.s.	n.s.
Zerstörung des Alveolarepithels	23,0	30,0	15,0	n.s.	0,007
fokale Verdickung der Alveolarsepten	19,4	20,2	13,1	n.s.	n.s.
Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten	18,0	23,0	6,0	0,005	< 0,001
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	21,9	21,7	26,8	n.s.	n.s.
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen	41,7	41,7	56,3	0,02	0,02
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	35,7	38,3	35,7	n.s.	n.s.
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	1,7	3,5	0,9	n.s.	n.s.
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	92,0	92,0	93,0	n.s.	n.s.
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	54,0	57,0	47,0	n.s.	n.s.
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	36,0	43,0	26,0	n.s.	0,006
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	11,0	13,0	5,0	n.s.	0,037
Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	89,0	88,0	83,0	n.s.	n.s.
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	60,0	60,0	51,0	n.s.	n.s.
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	44,0	49,0	42,0	n.s.	n.s.
Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	27,0	31,0	17,0	n.s.	0,01
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	20,0	20,9	21,6	n.s.	n.s.
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen	30,4	33,9	37,8	n.s.	n.s.
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	41,7	44,4	33,3	n.s.	n.s.
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	0,9	1,7	0	n.s.	n.s.
Zerstörung des Bronchialepithels	17,0	20,0	10,0	n.s.	0,026

Parameter	Spitzen- lappen (1)	Herz- lappe n (2)	Zwerch- fell- lappen (3)	Signifikanz Lappenart 1:3	Signifikanz Lappenart 2:3
Zerstörung des Bronchiolarepithels	14,0	15,0	12,0	n.s.	n.s.
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel	28,7	32,2	27,0	n.s.	n.s.
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel	6,1	7,0	7,1	n.s.	n.s.
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel	1,7	4,4	2,7	n.s.	n.s.
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel	2,6	2,6	2,7	n.s.	n.s.
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel	38,3	40,9	27,0	0,049	0,02
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel	18,3	21,7	17,0	n.s.	n.s.
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel	0	0,9	0	n.s.	n.s.
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel	0,9	0,9	0	n.s.	n.s.
Hyperplasie BALT	73,7	69,6	69,6	n.s.	n.s.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	18,0	25,0	12,0	n.s.	0,006
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal	8,0	6,0	6,0	n.s.	n.s.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten	7,8	6,1	6,3	n.s.	n.s.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen	7,8	6,1	6,3	n.s.	n.s.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophile Granulozyten	7,8	6,1	6,3	n.s.	n.s.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen	3,5	0,9	3,6	n.s.	n.s.
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten	89,5	87,0	86,6	n.s.	n.s.
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen	81,6	80,0	72,3	n.s.	n.s.
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten	32,5	38,3	26,8	n.s.	0,044
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen	15,8	20,9	11,6	n.s.	0,043
Interstitien gefüllt mit Fibrin	4,0	7,0	6,0	n.s.	n.s.
Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten	15,0	18,0	9,0	n.s.	0,031
Pleura infiltriert mit Lymphozyten	15,0	17,0	5,0	0,026	0,009
Pleura infiltriert mit Makrophagen	3,0	2,0	1,0	n.s.	n.s.
Pleura infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	9,0	10,0	5,0	n.s.	n.s.

Parameter	Spitzen- lappen (1)	Herz- lappe n (2)	Zwerch- fell- lappen (3)	Signifikanz Lappenart 1:3	Signifikanz Lappenart 2:3
Pleura infiltriert mit Plasmazellen	1,0	0	0	n.s.	n.s.
subpleurale Lymphozyteninfiltrate	75,5	79,4	67,9	n.s.	n.s.
Verdichtung der Pleura	11,0	10,0	10,0	n.s.	n.s.
Fibrinauflagerungen Pleura	6,0	5,0	1,0	n.s.	n.s.
peribronchiales Makrophagen- und Plasmazellenreiches Infiltrat	0	0	1,0	n.s.	n.s.
Emphysem	1,8	0,9	1,8	n.s.	n.s.
Fibrose	14,0	18,3	10,7	n.s.	n.s.
Hämorrhagien	0	1,0	1,0	n.s.	n.s.
fokale Hämorrhagien	2,0	3,0	0	n.s.	n.s.
Herzfehlerzellen	8,0	13,0	16,0	0,043	n.s.
Atelektase	2,0	1,0	2,0	n.s.	n.s.
Dystelektase	0	2,0	2,0	n.s.	n.s.
Ödem	32,2	33,6	29,6	n.s.	n.s.
Hyperämie	14,0	13,9	20,5	n.s.	n.s.
Pyogranulom	0	0	1,0	n.s.	n.s.
Koagulationsnekrose	1,0	1,0	2,0	n.s.	n.s.
Abszess	0	0	1,0	n.s.	n.s.
Sequester	2,0	1,0	3,0	n.s.	n.s.
Verdickung der interlobulären Interstitien	13,2	15,7	9,7	n.s.	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Zusammenhang zwischen den histologischen Einzelparametern

Die Dichte der Lymphozyten in den Alveolarlumina korrelierte gut mit der Dichte an Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in den Lumina der Alveolen (Tabelle 11) ($r = 0,85-0,91$; $p < 0,001$) und mit den Plasmazellen in den Alveolarlumina ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Das Vorhandensein solcher Zelltypen ging häufig mit einer Zerstörung des Alveolarepithels ($r = 0,76-0,89$; $p < 0,001$) einher. Aus den Ergebnissen ergibt sich ein Zusammenhang zwischen Makrophagen und Lymphozyten und einer Verdickung der Alveolarsepten ($r = 0,55-0,56$; $p < 0,01$).

Auch die Vorkommen verschiedener Entzündungszellen in den Bronchien und Bronchiolen (Tabelle 28, siehe Anhang) korrelierten miteinander ($r = 0,21-0,52$; $p < 0,05$). Das Auftreten von Plasmazellen war hingegen lediglich mit der Anwesenheit von Makrophagen korreliert. Makrophagen in den Lumina korrelierten mit der Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten ($r = 0,43$; $p < 0,001$) und Lymphozyten ($r = 0,71$; $p < 0,001$). Die Scores infiltrierender und luminaler, neutrophiler Granulozyten und Plasmazellen, aber nicht die der anderen Zellen korrelierten gut ($r = 0,57-0,63$; $p < 0,001$) miteinander. Die Situation in Bronchien und Bronchioli

war vergleichbar. Die Zerstörung der Epithelien von Bronchien und Bronchiolen war assoziiert mit der Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten ($r = 0,63-0,85$; $p < 0,001$), Makrophagen und Lymphozyten ($r = 0,3-0,42$; $p < 0,001$).

Die Infiltration der Alveolen mit neutrophilen Granulozyten, Makrophagen oder Lymphozyten (Tabelle 12) korrelierte mit der Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten in den Lumina und der Lamina propria von Bronchien und Bronchiolen ($r = 0,42-0,66$; $p < 0,001$). Die Zerstörung des Bronchiolarepithels ging einher mit einer Zerstörung des Alveolarepithels und einer Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten ($r = 0,59-0,60$; $p < 0,001$). Bei der Infiltration der Lamina propria von Bronchien und Bronchiolen mit Plasmazellen fanden sich diese Zellen auch in den Alveolarlumina ($r = 0,54-0,75$; $p < 0,001$).

Der Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen (Tabelle 29, siehe Anhang) korrelierte gut mit dem Vorhandensein von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen in den Lumina ($r = 0,68-0,81$; $p < 0,001$), der Zerstörung des Alveolarepithels ($r = 0,87$; $p < 0,001$) und der Zerstörung des Bronchiolarepithels ($r = 0,56$; $p < 0,001$). Bei einer Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten war das Alveolarepithel zerstört und es trat eine Füllung der Lumina mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen auf ($r = 0,59-0,76$; $p < 0,001$). Außerdem fanden sich neutrophile Granulozyten und Plasmazellen in den Lumina, der Lamina propria und infiltrierend im Epithel von Bronchien und Bronchioli ($r = 0,46-0,77$; $p < 0,001$). Das Bronchiolarepithel war zerstört ($r = 0,63$; $p < 0,001$). Bei einer Infiltration der Alveolarlumina mit Makrophagen, neutrophilen Granulozyten oder Lymphozyten waren die interlobulären Interstitien häufig auch mit diesen Zellen infiltriert ($r = 0,47-0,78$; $p < 0,001$). Zusätzlich fanden sich Lungenödeme ($r = 0,75-0,84$; $p < 0,001$) und Fibrosen ($r = 0,4-0,51$; $p < 0,001$). In den aufgeführten Tabellen wurden die signifikanten Korrelationen ausgewählt und dargestellt.

Tabelle 11: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Alveolen

Parameter	Alvs. V erdickt	A. Lum N	A. LumL	A. Lum M	A. Lum Mf	A. Lum. gef.m.P	Alvs. Ver- dicktfokal	A. E. kap -utt	Alvs. N.	Alvs. L.	Alvs. M.	Alvs. P	Fibrin in A.
Alvs. Ver- dickt	1	,28 ^c	,32 ^c	,28 ^c		,16 ^b		,26 ^c	,32 ^c	,55 ^c	,56 ^c	,17 ^c	
A. LumN	,28 ^c	1	,85 ^c	,83 ^c		,75 ^c		,89 ^c	,50 ^c	,14 ^a		,18b	,30c
A. LumL	,32 ^c	,85 ^c	1	,91 ^c		,68 ^c		,77 ^c	,42 ^c	,19 ^b	,16 ^b	,19 ^b	,27 ^c
A. LumM	,28 ^c	,83 ^c	,91 ^c	1		,64 ^c		,76 ^c	,39 ^c	,16 ^b	,14 ^a	,20 ^b	,27 ^c
A. LumP	,16 ^b	,75 ^c	,68 ^c	,64 ^c		1		,76 ^c	,28 ^c			,50 ^c	,32 ^c
Alvs. Ver- dickt fokal							1			,14 ^a	,18 ^b		
Alvep.kap- utt	,26 ^c	,89 ^c	,77 ^c	,76 ^c		,76 ^c		1	,33 ^c				,33 ^c
Alvs. N.	,32 ^c	,50 ^c	,42 ^c	,39 ^c		,28 ^c		,33 ^c	1	,27 ^c	,25 ^c	,12 ^a	,14 ^a
Alvs. L.	,55 ^c	,14 ^a	,19 ^b	,16 ^b			,14 ^a		,27 ^c	1	,92 ^c		
Alvs. M.	,56 ^c		,16 ^b	,14 ^a			,18 ^b		,25 ^c	,92 ^c	1		
Alvs. P.	,17 ^b	,18 ^b	,19 ^b	,20 ^b		,50 ^c			,12 ^a			1	,14 ^a
Fibrin in A.		,30 ^c	,27 ^c	,27 ^c		,32 ^c		,33 ^c	,14 ^a			,14 ^a	1

Alvs. Verdickt = Verdickung der Alveolarsepten; A. LumM = Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten; A. LumL = Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten; A. LumN = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen; A. LumP = Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen;

Alveolarlumina mit Lymphozyten; A. LumM = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen; A. LumP = Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen;

Alvs. Verdicktfokal = Verdickung der Alveolarsepten fokal; A. E. kaputt = Zerstörung des Alveolarepithels; Alvs. N. = Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten; Alvs. L. = Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten; Alvs. M. = Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen; Alvs. P. = Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen; Fibrin in A. = Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin

^c p ≤ 0,001; ^b p ≤ 0,01; ^a p ≤ 0,05

Tabelle 12: Ausgewählte Korrelationen zwischen Alveolen und Bronchien

Parameter	B.E. kaputt	B.i.NE	B.Lum N	B.Lam.p. N	B.Lam.p. M	B.Lam.p. P	Bi.E.kaputt	Bi.i.NE	Bi.Lum N	Bi.Lam.p. N	Bi.Lam.p. P
Alvs.Verdickt											
A.LumN	,40 ^c	,43 ^c	,14 ^a	,15 ^a	,26 ^c	,21 ^b	,19 ^b	,14 ^a	,28 ^c	,28 ^c	,12 ^a
A.LumL	,30 ^c	,30 ^c	,52 ^c	,44 ^c	,44 ^c	,51 ^c	,59 ^c	,64 ^c	,76 ^c	,65 ^c	,56 ^c
A.LumM	,31 ^c	,30 ^c	,52 ^c	,42 ^c	,45 ^c	,48 ^c	,47 ^c	,50 ^c	,66 ^c	,55 ^c	,47 ^c
A.Lum.P	,36 ^c	,37 ^c	,56 ^c	,42 ^c	,30 ^c	,54 ^c	,46 ^c	,50 ^c	,66 ^c	,55 ^c	,45 ^c
Alvs.Verdickt fokal	-,12 ^a	-,16 ^b	-,20 ^b	-,14 ^a							
A.E.kaputt	,40 ^c	,44 ^c	,61 ^c	,50 ^c	,37 ^c	,54 ^c	,60 ^c	,67 ^c	,71 ^c	,64 ^c	,59 ^c
Alvs.N.	,21 ^b	,42 ^c	,32 ^c	,55 ^c	,38 ^c	,31 ^c	,29 ^c	,36 ^c	,48 ^c	,62 ^c	,22 ^c
Alvs.L.					,20 ^b	,13 ^a				,17 ^b	
Alvs.M.					,18 ^b					,14 ^a	
Alvs.P.						,13 ^a	,21 ^b	,13 ^a			,29 ^c
Fibrin in A.	,38 ^c	,30 ^c	,30 ^c	,22 ^c	,11 ^a	,31 ^c	,46 ^c	,37 ^c	,31 ^c	,27 ^c	,29 ^c

Alvs.Verdickt = Verdickung der Alveolarsepten; A.LumN = Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten; A.LumL = Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten; A.LumM = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen; A.LumP = Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen; Alvs.Verdickt fokal = Verdickung der Alveolarsepten fokal; A.E.kaputt = Zerstörung des Alveolarseptels; Alvs.N. = Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten; Alvs.L. = Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten; Alvs.M. = Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen; Alvs.P. = Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen; Fibrin in A. = Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin; B.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialeptels; B.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialeptel; B.LumN = Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; B.Lam.p. N = Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; B.Lam.p. M = Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; B.Lam.p. P = Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; Bi.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialeptels; Bi.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialeptel; Bi.Lum N = Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; Bi. Lam.p. N = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; Bi. Lam.p. P = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt

^c $p \leq 0,001$; ^b $p \leq 0,01$; ^a $p \leq 0,05$

4.3.1.2 Histologische Charakterisierung der Lunge auf Tierebene

Deskriptive Darstellung

Tabelle 13 zeigt das Vorkommen der einzelnen histologischen Parameter je Tier. Hierzu wurden die Lappenergebnisse pro Tier zusammengeführt und getrennt nach Freisein bzw. Vorkommen, sowie nach mittel- und hochgradigem Befall dargestellt. Die Ausgangswerte konnten zwischen 0 (kein Lappen des Tieres betroffen) und 1 (mindestens ein Lappen des Tieres betroffen) variieren. Ein Tier wurde als mittel- und hochgradig eingestuft, wenn bei ihm sowohl mittel- als auch hochgradig betroffene Lappen vorkamen. Zusätzlich zeigt Tabelle 13 einen summarischen Score der Lappensituation der Tiere, dessen Ausgangswerte zwischen 0 (keiner der Lappen des Tieres betroffen) und 6 (alle Lappen des Tieres betroffen) variieren konnten. Bei allen Tieren war eine Vermehrung von Lymphozyten in der Lamina propria der Bronchioli zu beobachten. Bei den meisten Tieren traten eine Verdickung der Alveolarsepten, sowie eine Infiltration derselben mit Lymphozyten und Makrophagen auf, gefolgt von einer Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten und Makrophagen und der Vermehrung von Lymphozyten in der Lamina propria der Bronchien. Subpleurale Lymphozyteninfiltrate traten bei ca. 90 % der Tiere auf. Die Vermehrung des Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebes kam bei 86 % der Tiere vor. Über 70 % der Tiere zeigten eine Vermehrung von Makrophagen in der Lamina propria von Bronchien und Bronchioli und eine Füllung der Lumina von Bronchioli und Alveolen mit Makrophagen. Bei 29 % der Tiere waren die Alveolen hochgradig betroffen. Bei über 60 % der untersuchten Tiere traten Makrophagen in den Lumina der Bronchien auf sowie eine Infiltration von Lymphozyten durch das Bronchialepithel. Außerdem waren vermehrt neutrophile Granulozyten in der Lamina propria der Bronchien und in den Lumina der Alveolen nachweisbar. Bei über der Hälfte der Tiere infiltrierten neutrophile Granulozyten in das Epithel der Bronchien; sie traten vermehrt in der Lamina propria der Bronchioli und in den Lumina von Bronchien und Bronchioli in Erscheinung. Außerdem infiltrierten die neutrophilen Granulozyten auch das interlobuläre Interstitium. Eine Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten kam bei über 50 % der Tiere vor, bei 26 % der Tiere hochgradig. In über 40 % der Fälle kamen eine Füllung der Lumina von Bronchien und Bronchioli mit Lymphozyten und eine Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten vor. Letztere war bei 28 % der betroffenen Tiere hochgradig. Ein Lungenödem kam ebenfalls in über 40 % der Fälle vor und ca. 40 % der Tiere zeigten eine Hyperämie. Veränderungen der Pleura traten selten auf. Die übrigen Parameter kamen mit Prävalenzen zwischen 0 und 34,5 % vor. Am seltensten waren unter anderem Synzytien, Abszesse, Atelektasen, Dystelektasen, Einblutungen,

Fibrin in den Alveolen und Interstitien, Sequester und Pyogranulome. Mit den häufigsten Veränderungen traten auch die höchsten Scores auf.

Tabelle 13: Prozentsatz betroffener Tiere mit histologischen Veränderungen, aufgeteilt in überhaupt, mittel- und hochgradig Betroffene. Zusätzlich die durchschnittliche Zahl der überhaupt, mittel - und hochgradig veränderten Lappen je Tier als Scores.

Parameter	% Tiere überhaupt betroffen	mgr. betroffene Tiere (%)	hgr. betroffene Tiere (%)	Anzahl betroffener Lappen	Anzahl betroffener Lappen mgr.	Anzahl betroffener Lappen hgr.
Verdickung der Alveolarepten	98,2	53,0	25,0	4,5	2,2	0,5
Alveolarepten infiltriert mit Lymphozyten	98,0	-	-	4,5	-	-
Alveolarepten infiltriert mit Makrophagen	98,0	-	-	4,5	-	-
Füllung Alveolarlumina mit Makrophagen	70,7	16,0	29,0	2,6	0,7	0,9
Alveolarepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	62,0	-	-	1,8	-	-
Füllung Alveolarlumina mit Lymphozyten	55,2	17,0	26,0	2,1	0,7	0,6
Füllung Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten	41,4	5,0	28,0	1,7	0,3	0,9
Verdickung der Alveolarepten fokal	34,6	11,0	22,0	0,9	0,4	0,6
Zerstörung des Alveolarepithels	34,0	-	-	1,3	-	-
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	33,0	-	-	1,1	-	-
Füllung Alveolarlumina mit Plasmazellen	32,8	5,0	9,0	1,0	0,2	0,2
Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten	28,0	-	-	0,9	-	-
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten	22,4	7,0	16,0	0,4	0,1	0,2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen	22,4	7,0	16,0	0,4	0,1	0,3
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophile Granulozyten	22,4	2,0	21,0	0,4	0,1	0,3
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal	22,0	-	-	0,4	-	-
Alveolarepten infiltriert mit Plasmazellen	13,0	-	-	0,2	-	-
Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin	12,0	-	-	0,3	-	-
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen	10,3	3,0	0,0	0,2	0,0	0,0

Parameter	% Tiere überhaupt betroffen	mgr. betroffene Tiere (%)	hgr. betroffene Tiere (%)	Anzahl betroffener Lappen	Anzahl betroffener Lappen mgr.	Anzahl betroffener Lappen hgr.
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	100,0	-	-	5,5	-	-
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen	74,1	14,0	0,0	2,7	0,4	0,7
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	71,0	-	-	3,1	-	-
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	55,2	9,0	24,0	2,2	-	0,0
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	53,0	-	-	2,1	-	-
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	46,6	5,0	0,0	1,4	0,3	0,0
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel	31,0	9,0	12,0	1,1	0,4	0,2
Zerstörung des Bronchiolarepithels	24,0	-	-	0,8	-	-
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	19,0	-	-	0,6	-	-
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel	15,5	0,0	3,0	0,4	0,0	0,1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	6,9	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel	6,9	2,0	0,0	0,2	0,0	0,0
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel	3,5	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	98,0	-	-	5,1	-	-
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	76,0	-	-	3,4	-	-
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel	65,5	9,0	5,0	1,7	0,1	0,1
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	64,0	-	-	2,7	-	-
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen	63,8	14,0	0,0	2,0	0,2	0,0
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	58,6	10,0	22,0	2,3	0,4	0,5

Parameter	% Tiere überhaupt betroffen	mgr. betroffene Tiere (%)	hgr. betroffene Tiere (%)	Anzahl betroffener Lappen	Anzahl betroffener Lappen mgr.	Anzahl betroffener Lappen hgr.
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel	58,6	19,0	12,0	2,1	0,6	0,2
Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	48,0	-	-	1,5	-	-
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	44,8	7,0	0,0	1,2	0,1	0,0
Zerstörung des Bronchialepithels	36,0	-	-	0,9	-	-
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel	8,6	3,0	0,0	0,2	0,0	0,0
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	5,2	2,0	0,0	0,1	0,0	0,0
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten	98,3	40,0	24,0	5,2	1,6	0,6
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen	94,8	33,0	19,0	4,6	1,6	0,4
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten	53,5	14,0	16,0	1,9	0,4	0,6
Verdickung der interlobulären Interstitien	31,0	3,0	5,0	0,8	0,1	0,1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen	25,9	3,0	7,0	0,9	0,2	0,1
Interstitien gefüllt mit Fibrin	14,0	-	-	0,3	-	-
subpleurale Lymphozyteninfiltrate	89,3	21,0	18,0	3,6	0,6	0,4
Pleura infiltriert mit Lymphozyten	30,0	-	-	0,6	-	-
Verdichtung der Pleura	21,0	-	-	0,5	-	-
Pleura infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	16,0	-	-	0,4	-	-
Fibrinauflagerungen Pleura	7,0	-	-	0,2	-	-
Pleura infiltriert mit Makrophagen	5,0	-	-	0,1	-	-
Pleura infiltriert mit Plasmazellen	2,0	-	-	0,0	-	-
Hyperplasie BALT	86,2	0,0	0,0	4,2	0,1	0,0

Parameter	% Tiere überhaupt betroffen	mgr. betroffene Tiere (%)	hgr. betroffene Tiere (%)	Anzahl betroffener Lappen	Anzahl betroffener Lappen mgr.	Anzahl betroffener Lappen hgr.
Ödem	44,8	12,0	21,0	1,9	0,5	0,5
Hyperämie	39,7	10,0	2,0	0,9	0,2	0,0
Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten	33,0	-	-	0,8	-	-
Fibrose	32,8	5,0	2,0	0,8	0,1	0,0
Herzfehlerzellen	24,0	-	-	0,7	-	-
Synzytien	13,8	3,0	0,0	0,3	0,1	0,0
Sequester	7,0	-	-	0,1	-	-
Emphysem	6,9	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
Atelektasen	5,0	-	-	0,1	-	-
Dystelektasen	5,0	-	-	0,1	-	-
Koagulationsnekrose	3,0	-	-	0,1	-	-
Abszess	2,0	-	-	0,0	-	-
Einblutungen	2,0	-	-	0,0	-	-
Makrophagen- und Plasmazellenreiches Infiltrat	2,0	-	-	0,0	-	-
Pyogranulom	2,0	-	-	0,0	-	-
Riesenzellen	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Zusammenhang zwischen den histologischen Einzelparametern auf Tierebene

Die Zerstörung des Alveolarepithels (Tabelle 14) ging einher mit einer Infiltration der Alveolarsepten mit neutrophilen Granulozyten, sowie einer Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen ($r = 0,45-0,86$; $p < 0,001$). Die Zahl der Lymphozyten in den Alveolarlumina korrelierte gut mit der Zahl der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen ($r = 0,71-0,76$; $p < 0,001$). Die Dichte der Plasmazellen in den Alveolarlumina korrelierte gut mit der der neutrophilen Granulozyten ($r = 0,76$; $p < 0,001$). Auch die Infiltration der Alveolarsepten mit Lymphozyten und Makrophagen korrelierten sehr gut. Beim Auftreten dieser zwei Zelltypen kam es zu einer Verdickung der Alveolarsepten ($r = 1,00$; $p < 0,001$). Das Vorkommen verschiedener Entzündungszellen in den Bronchien und Bronchiolen (Tabelle 30, siehe Anhang) korrelierte miteinander ($r = 0,40-0,86$; $p < 0,01$). Das Vorhandensein von neutrophilen Granulozyten in den Lumina von Bronchien und Bronchiolen, der Lamina propria und infiltrierend im Epithel korrelierten gut miteinander ($r = 0,56-0,90$; $p < 0,001$). Die Anwesenheit der neutrophilen Granulozyten in diesen Strukturen ging mit einer Zerstörung des Bronchial- und Bronchiolarepithels einher ($r = 0,46-0,84$; $p < 0,001$). Daran beteiligt waren auch Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen ($r = 0,40-0,65$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Infiltrierende und luminale Makrophagen und Plasmazellen traten ebenfalls gemeinsam auf ($r = 0,40-0,86$; $p < 0,01$). Zusätzlich traten in den Lumina Lymphozyten auf ($r = 0,45-0,61$; $p < 0,001$).

Die Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Plasmazellen (Tabelle 15) sowohl infiltrierend im Epithel, als auch in der Lamina propria und in den Lumina von Bronchien und Bronchioli und die Zerstörung der Epithelien dieser beiden Strukturen ging einher mit einer Zerstörung des Alveolarepithels ($r = 0,32-0,69$; $p < 0,001$). Waren die Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten, wurden diese Zellen auch in den Bronchien und Bronchioli angetroffen ($r = 0,42-0,78$; $p < 0,01$). Bei einer Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten, waren diese Zellen auch in den Strukturen der Bronchien und Bronchioli anzutreffen, auch in Kombination mit Makrophagen und Plasmazellen ($r = 0,41-0,65$; $p < 0,01$). Außerdem trat eine Zerstörung der Epithelien von Bronchien und Bronchioli auf ($r = 0,36-0,59$; $p < 0,001$). Die Infiltration der Alveolarlumina und -septen (Tabelle 31, siehe Anhang) mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen korrelierte mit der Anwesenheit dieser Zellen in den interlobulären Interstitien ($r = 0,39-1,00$; $p < 0,001$). Die in den Alveolarlumina vorhandenen neutrophilen Granulozyten waren dann ebenfalls zerstört ($r = 0,76$; $p < 0,001$). Das Auftreten von Lymphozyten und Makrophagen in den interlobulären Interstitien stand in Zusammenhang mit der Verdickung der Alveolarsepten ($r = 0,57-1,00$; $p < 0,001$). Der

Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen spiegelte sich wieder in dem Auftreten von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen in den Alveolarlumina ($r = 0,45-0,83$; $p < 0,001$). Zusätzlich zeigte sich dann zerstörtes Alveolarepithel ($r = 0,96$; $p < 0,001$), meist einhergehend mit einer Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten ($r = 0,85$; $p < 0,001$). Das Epithel von Bronchien und Bronchioli war in diesem Zusammenhang ebenfalls zerstört ($r = 0,58-0,73$; $p < 0,001$). Außerdem wurde jetzt häufig Fibrin in den Alveolen ($r = 0,42$; $p < 0,01$) und in den Interstitien beobachtet ($r = 0,77$; $p < 0,001$).

Die starke Entzündungszellinfiltration des Alveolarbereichs und der damit einhergehende Verlust der alveolären Struktur korrelierte gut mit dem Auftreten von infiltrierenden neutrophilen Granulozyten im Epithel, in den Lumina und der Lamina propria von Bronchien und Bronchioli ($r = 0,51-0,65$; $p < 0,001$). Neben neutrophilen Granulozyten waren auch Plasmazellen und Makrophagen in der Lamina propria von Bronchien und Bronchioli anzutreffen ($r = 0,39-0,60$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Lungenödeme ($r = 0,41-0,72$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) und Fibrosen ($r = 0,41-0,58$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) kamen ebenfalls vor. Traten Plasmazellen infiltrierend im Epithel von Bronchien auf, dann fanden sich diese auch in der Pleura ($r = 1,00$; $p < 0,001$). In den aufgeführten Tabellen wurden die signifikanten Korrelationen ausgewählt und dargestellt.

Tabelle 14: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Alveolen auf Tierebene

	A.E.kaputt	Alvs.N.	Alvs.L.	Alvs.M.	Alvs.P.	Fibrin in A.	Alvs.Verdickt	A.LumN	A.LumL	A.LumM	A.LumP
A.E.kaputt	1	,45 ^b				,40 ^b		,86 ^c	,65 ^c	,47 ^c	,81 ^c
Alvs.N.	,45 ^b	1				,28 ^a		,54 ^c	,46 ^c	,37 ^c	,45 ^b
Alvs.L.			1	1,00 ^b			1,00 ^b				
Alvs.M.			1,00 ^b	1			1,00 ^b				
Alvs.P.					1						,34 ^a
Fibrin in A.	,40 ^b	,28 ^a				1		,33 ^a			,42 ^b
Alvs.Verdickt			1,00 ^b	1,00 ^b			1				
A.LumN	,86 ^c	,54 ^c				,33 ^a		1	,76 ^c	,54 ^c	,76 ^c
A.LumL	,65 ^c	,46 ^c						,76 ^c	1	,71 ^c	,63 ^c
A.LumM	,47 ^c	,37 ^b						,54 ^c	,71 ^c	1	,45 ^c
A.Lum.P	,81 ^c	,45 ^b			,34 ^a	,42 ^b		,76 ^c	,63 ^c	,45 ^c	1

A.E.kaputt = Zerstörung des Alveolarepithels; Alvs.N. = Alveolaresepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten; Alvs.L. = Alveolaresepten infiltriert mit Lymphozyten; Alvs.M. = Alveolaresepten infiltriert mit Makrophagen; Alvs.P. = Alveolaresepten infiltriert mit Plasmazellen; Fibrin in A. = Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin; Alvs.Verdickt = Verdickung der Alveolaresepten; A.LumN = Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten; A.LumL = Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten; A.LumM = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen; A.Lum.P = Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen

^c p ≤ 0,001; ^b p ≤ 0,01; ^a p ≤ 0,05

Tabelle 15a: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Alveolen und Bronchien auf Tierebene

Parameter	B.i.NE.	B.i.ME.	B.LumN	B.LumM	B.LumP	Bi.i.NE	Bi.i.ME	Bi.i.PE
A.E.kaputt	,54 ^c	,42 ^b	,54 ^c	,32 ^a	,32 ^a	,69 ^c	,38 ^b	,26 ^a
Alvs.N	,78 ^c		,62 ^c	,34 ^a		,42 ^b		
Alvs.P		,31 ^a			,63 ^c		,63 ^c	,51 ^c
Fibrin in A.	,31 ^a	,45 ^c				,32 ^a	,32 ^a	
A.Lum.N	,49 ^c	,37 ^b	,49 ^c	,41 ^b	,28 ^a	,65 ^c	,32 ^a	
A.Lum.L	,37 ^b	,28 ^a	,51 ^c	,48 ^c		,46 ^c		
A.Lum M			,31 ^a	,38 ^b		,35 ^b		
A.Lum P	,44 ^b	,31 ^a	,51 ^c	,30 ^a	,34 ^a	,56 ^c	,39 ^b	,27 ^a

Tabelle 15b: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Alveolen und Bronchien auf Tierebene

Parameter	Bi.LumN	Bi.LumL	Bi.LumM	B.E.kaputt	B.Lam.pN	B.Lam.pM	B.Lam.pP	Bi.E.kaputt	Bi.Lam.pN	Bi.Lam.pM	Bi.Lam.pP
A.E.kaputt	,65 ^c	,34 ^b	,26 ^a	,51 ^c	,55 ^c	,41 ^b	,61 ^c	,69 ^c	,68 ^c	,47 ^c	,67 ^c
Alvs.N	,53 ^c	,27 ^a		,41 ^b	,69 ^c	,40 ^b	,44 ^b	,33 ^a	,65 ^c	,37 ^b	
Alvs.P											,27 ^a
Fibrin in A.				,38 ^b	,28 ^a		,28 ^a	,41 ^b	,35 ^b		,50 ^c
A.Lum.N	,62 ^c	,34 ^b	,34 ^b	,53 ^c	,49 ^c	,47 ^c	,66 ^c	,59 ^c	,64 ^c	,54 ^c	,58 ^c
A.Lum.L	,65 ^c	,42 ^b	,42 ^b	,54 ^c	,40 ^b	,55 ^c	,5 ^c	,43 ^b	,48 ^c	,64 ^c	,44 ^c
A.Lum M	,33 ^a	,30 ^a	,40 ^b	,41 ^b				,36 ^b	,31 ^a		,31 ^a
A.Lum P	,56 ^c	,31 ^a		,39 ^b	,37 ^b	,39 ^b	,50 ^c	,55 ^c	,50 ^c	,45 ^c	,69 ^c

A.E.kaputt = Zerstörung des Alveolarepithels; Alvs.N. = Alveolaresepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten; Alvs.L. = Alveolaresepten infiltriert mit Lymphozyten; Alvs.M. = Alveolaresepten infiltriert mit Makrophagen; Alvs.P. = Alveolaresepten infiltriert mit Plasmazellen; Fibrin in A. = Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin; A.Lum.N = Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten; A.Lum.L = Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten; A.Lum.M = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen; A.Lum.P = Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen
 Bi.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; Bi.i.ME. = infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel; B.LumN = Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; B.LumM = Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen; B.LumP = Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; Bi.i.NE =

infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel; Bi.i.ME = infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel; Bi.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel; Bi.LumN = Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; Bi.LumL = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; Bi.LumM = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen; B.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialepithels; B.Lam.pN = Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; B.Lam.pM = Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; B.Lam.pP = Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; Bi.E.kaputt = Zerstörung des Bronchiolarepithels; Bi.Lam.pN = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; Bi.Lam.pM = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; Bi.Lam.pP = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt

^c $p \leq 0,001$; ^b $p \leq 0,01$; ^a $p \leq 0,05$

4.3.2 Zusammenfassende Charakterisierung der Pneumonieformen anhand der histologischen Einzelparameter

4.3.2.1 Deskriptive Charakterisierung der Pneumonieformen auf Ebene der Lungenlappen

Abbildung 12 zeigt das prozentuale Vorkommen der aus den histologischen Einzelparametern abgeleiteten unterschiedlichen Pneumonieformen als Einzel- oder Mischform in mittel- und hochgradiger Ausprägung auf Lappenebene. In der Darstellung werden eitrige und nicht-eitrige Formen unterschieden. Die interstitielle Pneumonie hatte eine Prävalenz von 89,4 %. Insgesamt zeigten 36,1 % der Lappen eine nicht-eitrige Pneumonie. Die nicht-eitrige Bronchitis und Bronchopneumonie waren in 0,8 bzw. 2,1 % der Fälle vertreten. Eine nicht-eitrige Pneumonie und Bronchopneumonie in Kombination traten in 4,5 % der Lobi auf. In 56,5 % der Lappen lag keinerlei nicht-eitrige Form vor. Insgesamt trat in 7,6 % der Lungenlappen eine eitrige Pneumonie auf. Die eitrige Bronchitis und Bronchopneumonie kamen in 3,6 bzw. 13,9 % der Fälle vor. In 9,2 % der untersuchten Lobi trat die Kombination aus eitriger Pneumonie und Bronchopneumonie auf. Die Kombination von eitriger Bronchitis und Pneumonie kam in 2,9 % der Lappen vor. Keine der Formen kam in 62,8 % der Fälle vor. Eine hochgradige nicht-eitrige Pneumonie wurde in 15,3 % der untersuchten Lungenlappen gefunden. Hochgradige Mischformen traten nicht auf und 84,7 % der untersuchten Lungenlappen zeigten keine der hochgradigen nicht-eitrigen Pneumonieformen. Eine hochgradige eitrige Pneumonie wurde in 4,7 % der Lungenlappen detektiert. Eine hochgradige eitrige Pneumonie und Bronchopneumonie wurden in 9,2 % der untersuchten Lungenlappen in Kombination nachgewiesen. Eine hochgradige eitrige Pneumonie mit eitriger Bronchitis wurde in 2,9 % der Lungenlappen nachgewiesen. In 83,1 % der untersuchten Lappen lag keinerlei eitrige Pneumonieform vor. Die hochgradige interstitielle Pneumonie zeigte eine Prävalenz von 79,8 % innerhalb der untersuchten Lappen.

Eine mittelgradige nicht-eitrige Pneumonie wurde in 20,8 % der Lobi gefunden. Eine mittelgradige nicht-eitrige Pneumonie und Bronchopneumonie zusammen wurden in 4,5 % der Lungenlappen detektiert. Eine mittelgradige nicht-eitrige Bronchitis und Bronchopneumonie traten in 0,8 % und 2,1 % der untersuchten Lungenlappen auf. In 71,8 % der Lobi wurde keine mittelgradige nicht-eitrige Pneumonie gefunden. Die mittelgradige eitrige Pneumonie wurde in 2,9 %, die mittelgradige eitrige Bronchitis in 3,6 % und die mittelgradige Bronchopneumonie in 13,9 % der untersuchten Lappen diagnostiziert. Mittelgradige gemischte Formen traten nicht auf. In 79,7 % der Lobi wurde keine mittelgradige eitrige Form gefunden. Die mittelgradige interstitielle Pneumonie wurde in 9,6 % der untersuchten Lungenlappen gefunden.

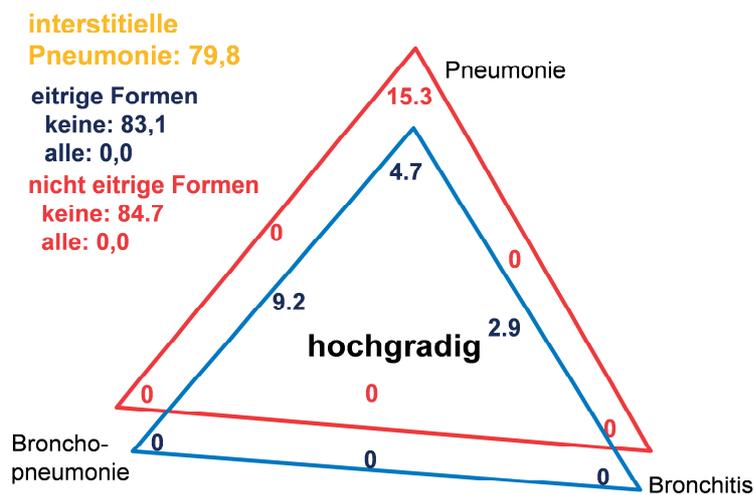
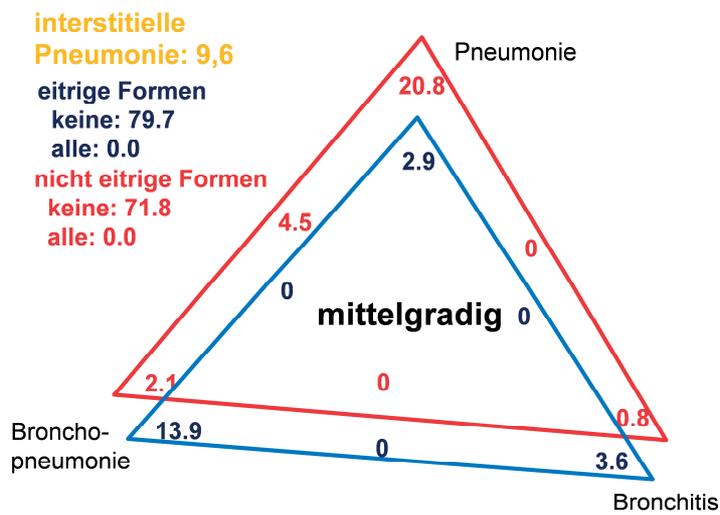
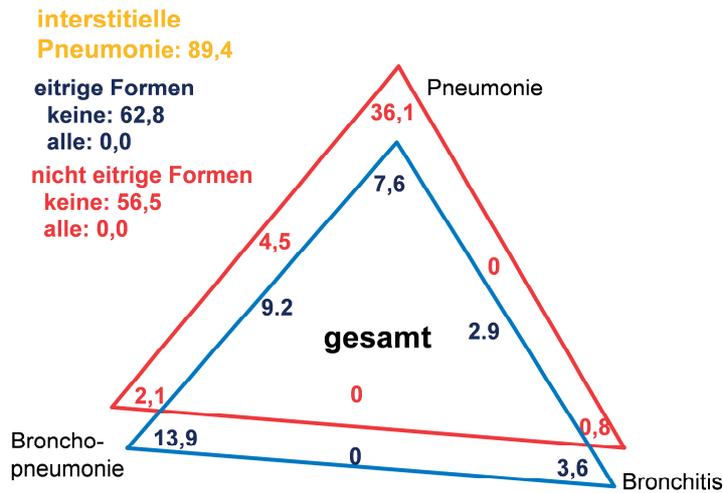


Abbildung 12: Vorkommen von Pneumonie, Bronchopneumonie und Bronchitis in Rein- und Mischform im untersuchten Lungenlappenkollektiv (n = 342), unterteilt nach Vorkommen überhaupt, sowie mittel- und hochgradigem Vorkommen.

Eitrige Formen wurden der besseren Übersicht wegen in blau, nicht-eitrige in rot dargestellt. Alle Angaben in %.

Darüber hinaus zeigten sich auch Hinweise auf perakute, akute, subakute und chronische Läsionen (Tabelle 16) in 30 %, 9 %, 1,2 % und 12,3 % der betroffenen Lappen. Auch Lappen mit Mischformen und bezüglich des Verlaufs nicht typisierbare Lappen kamen vor.

Tabelle 16: Anteile an Lungenlappen (n = 342) in Prozent mit perakuten, akuten, subakuten und chronischen Läsionen sowie Mischformen

nicht typisierbar	perakut	akut	subakut	chronisch	Mischform
28,0	30,0	9,0	1,2	12,3	19,0

Einfluss der Lappenart

In Tabelle 17 sind die Pneumoniefornen und ihr Vorkommen in den Spitzen-, Herz- und Zwerchfelllappen dargestellt. Am häufigsten traten die mittelgradige interstitielle Pneumonie und die hochgradige interstitielle Pneumonie in den untersuchten Lungen auf. Für die hochgradige eitrig eitrige Pneumonie, die hochgradige Makrophagen dominierte Pneumonie, die hochgradige Lymphozyten dominierte Pneumonie, die hochgradige nicht-eitrig eitrige Pneumonie und die mittelgradige eitrig eitrige Bronchopneumonie war die Unterscheidung zwischen den Lungenlappenarten statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Spitzen- und Herzlappen unterschieden sich hingegen bezüglich keiner der Erkrankungsformen. Die Unterscheidung zwischen Spitzen- und Zwerchfelllappen war signifikant für die hochgradige eitrig eitrige Pneumonie, die hochgradige Makrophagen-dominierte Pneumonie, die hochgradige Lymphozyten-dominierte Pneumonie, die hochgradige nicht eitrig eitrige Pneumonie und die mittelgradige eitrig eitrige Bronchopneumonie ($p < 0,05$). Die Differenzierung zwischen Herz- und Zwerchfelllappen ($p \leq 0,001$), sowie zwischen Spitzen- und Zwerchfelllappen ($p \leq 0,05$) waren gleichermaßen signifikant für die mittelgradige eitrig eitrige Bronchopneumonie. Bei allen anderen mittelgradigen Formen war die Differenzierung der einzelnen Lappen nicht signifikant. Die hochgradige nicht-eitrig eitrige Bronchitis und Bronchopneumonie kamen nicht vor.

Tabelle 17: Unterschiede im Auftreten der Krankheitsformen nach Art der Lungenlappen (%)

Formen	Spitzen- lappen (1)	Herz- lappen (2)	Zwerchfell- lappen (3)	Signifikanz	Signifikanz Lappenart 1:3	Signifikanz Lappenart 2:3	% betroffene Tiere
hgr. eitrig Pneumonie	20,9	23,5	11,6	.055	.043	.014	18,7
hgr. Makrophagen dominierte Pneumonie	17,4	22,6	8,0	.010	.027	.002	16,1
hgr. Lymphozyten dominierte Pneumonie	11,3	17,4	4,5	.008	.047	.001	11,1
hgr. Plasmazellen dominierte Pneumonie	4,3	4,3	0,9	n.s.	n.s.	n.s.	3,2
hgr. eitrig Bronchopneumonie	12,2	11,3	7,1	n.s.	n.s.	n.s.	10,2
hgr. eitrig Bronchitis	3,5	4,3	1,8	n.s.	n.s.	n.s.	3,2
hgr. nicht-eitrig Pneumonie	17,4	22,6	8,9	.019	.045	.004	16,4
hgr. interstitielle Pneumonie	81,7	73,9	83,9	n.s.	n.s.	.046	79,8
mgr. interstitielle Pneumonie	89,6	87,0	92,0	n.s.	n.s.	n.s.	89,5
mgr. eitrig Bronchopneumonie	17,2	24,1	8,6	.006	.038	.001	16,7
mgr. eitrig Bronchitis	6,0	4,3	2,6	n.s.	n.s.	n.s.	4,3
mgr. eitrig Pneumonie	4,3	1,7	4,3	n.s.	n.s.	n.s.	3,4
mgr. nicht-eitrig Bronchopneumonie	5,2	10,4	5,4	n.s.	n.s.	n.s.	7,0
mgr. nicht eitrig Pneumonie	24,3	27,8	25,0	n.s.	n.s.	n.s.	25,7
mgr. nicht-eitrig Bronchitis	1,7	0,9	0,0	n.s.	n.s.	n.s.	0,9

n.s. = nicht signifikant

4.3.2.2 Charakterisierung der Pneumonieformen auf Tierebene

Abbildung 13 zeigt die Prävalenzen (in %) der unterschiedlichen Pneumonieformen in mittel- oder hochgradiger Ausprägung im untersuchten Tierkollektiv. Insgesamt trat die interstitielle Pneumonie am häufigsten auf, gefolgt von der nicht-eitrigen Pneumonie. Die nicht-eitrige Bronchitis und nicht-eitrige Bronchopneumonie kamen im Untersuchungskollektiv nicht vor. Auch die Kombination aus allen nicht-eitrigen Formen war selten. Hingegen trat bei den eitrigen Pneumonieformen die Kombination aus allen Formen am häufigsten auf. Auch die Mischung aus eitriger Pneumonie und Bronchopneumonie waren mit 13,7 % vertreten. Isolierte eitrige Bronchopneumonien kamen nicht vor. Bei 60,3 % und 51,7 % der Tiere gab es keine eitrigen oder nicht-eitrigen Pneumonieformen. Bei den mittelgradigen und hochgradigen Pneumonieformen kam ebenfalls die interstitielle Pneumonie, gefolgt von der nicht-eitrigen Pneumonie am häufigsten vor. Kombinationen aus allen mittelgradigen Pneumonieformen waren selten, sowohl für eitrige, als auch für nicht-eitrige Formen. Die mittelgradige nicht-eitrige Bronchopneumonie kam nicht vor. Bei 60,3 % der Tiere kam keine mittelgradige eitrige Form und bei 53,4 keine mittelgradige nicht-eitrige Form vor. Eine Mischung aus hochgradigen nicht-eitrigen Formen konnte ebenfalls nicht beobachtet werden, ebenso wie die hochgradige eitrige und nicht-eitrige Bronchitis und Bronchopneumonie allein. Bei 70,7 % bzw. 69 % der untersuchten Tiere zeigte sich keine hochgradige eitrige beziehungsweise nicht-eitrige Pneumonieform.

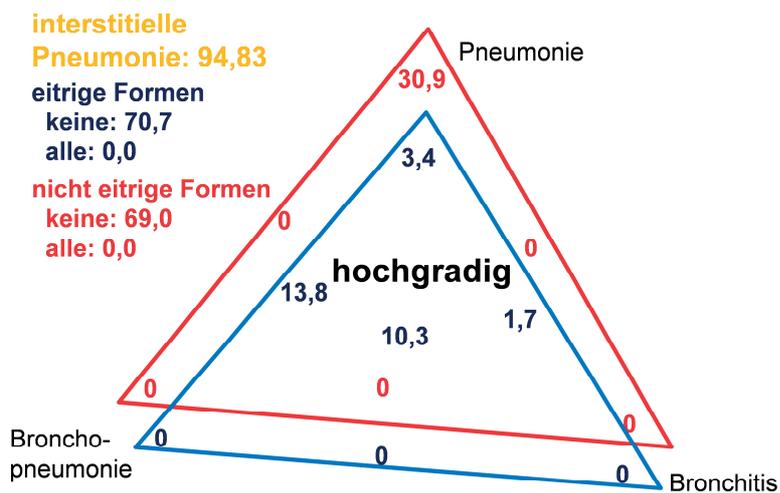
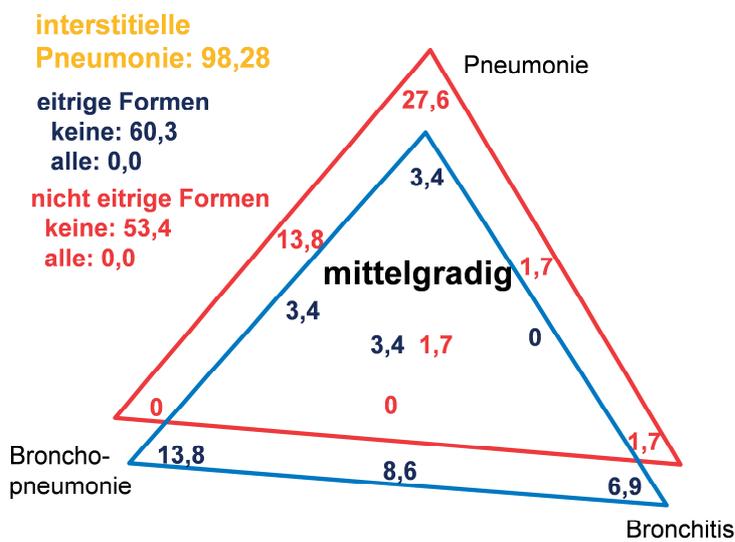
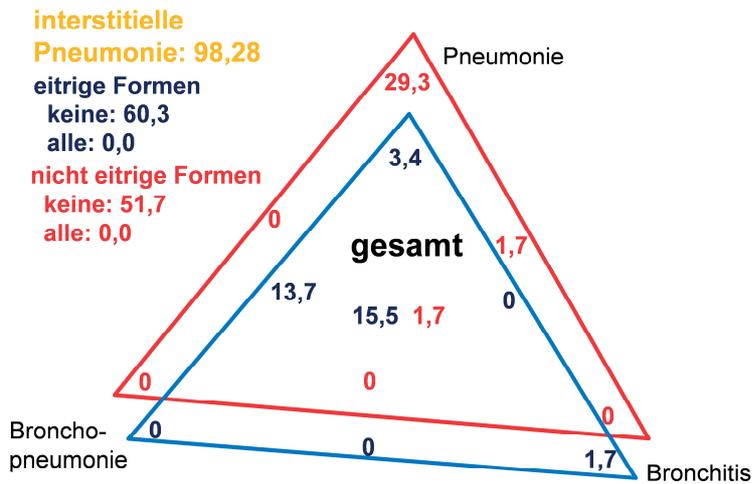


Abbildung 13: Vorkommen von Pneumonie, Bronchopneumonie und Bronchitis in Rein- und Mischform im untersuchten Tierkollektiv.

Die Darstellung wurde nach dem gesamten Vorkommen, sowie mittel- und hochgradigen Formen unterschieden. Eitrige Formen wurden der besseren Übersicht wegen in blau, nicht-eitrige in rot dargestellt. Alle Zahlen in %.

Tabelle 18: Anteil der Pneumoniefornen auf Tierebene (n = 58)

Welche Form ist vorhanden und in welcher Ausprägung (mittelgradig oder hochgradig). Alle Zahlen sind Prozentzahlen.

Pneumonieforn	vorhanden	mgr.	hgr.
eitrige Pneumonie	32,8	3,5	29,3
eitrige Bronchopneumonie	29,3	5,2	24,1
eitrige Bronchitis	22,4	10,3	12,1
nicht-eitrige Bronchitis	5,2	5,2	0
nicht-eitrige Pneumonie	44,8	15,5	29,3
nicht-eitrige Bronchopneumonie	15,5	15,5	0
Lymphozyten dominierte Pneumonie	27,6	0	27,6
Makrophagen dominierte Pneumonie	29,3	0	29,3
Plasmazellen dominierte Pneumonie	8,6	0	8,6
interstitielle Pneumonie	98,3	3,5	94,8

In Tabelle 18 ist das Vorkommen der einzelnen Pneumoniefornen mit ihrem Grad dargestellt. In der ersten Spalte ist dargestellt wieviel Prozent der Tiere die jeweilige Form hatten, sowohl als Einzel- wie auch Mischform. Die zweite Spalte bedeutet, in wieviel Prozent der Tiere die Form als nur mittelgradig auftrat. Spalte drei bedeutet in wieviel Prozent der Tiere mindestens ein Lungenlappen hochgradig betroffen war. Die interstitielle Pneumonie kam mit 98,3 % am häufigsten vor. Auch die nicht-eitrige Pneumonie war mit 44,8 % häufig vertreten. Für die Lymphozyten-dominierte, die Makrophagen-dominierte und die Plasmazellen-dominierte Pneumonie kamen die mittelgradigen Formen nicht vor. Am seltensten war die nicht-eitrige Bronchitis mit 5,2 %, die nur als mittelgradige Form auftrat. Auch die nicht-eitrige Bronchopneumonie war selten und lag ebenfalls nur als mittelgradige Form vor.

Befallsgrad der Lappen

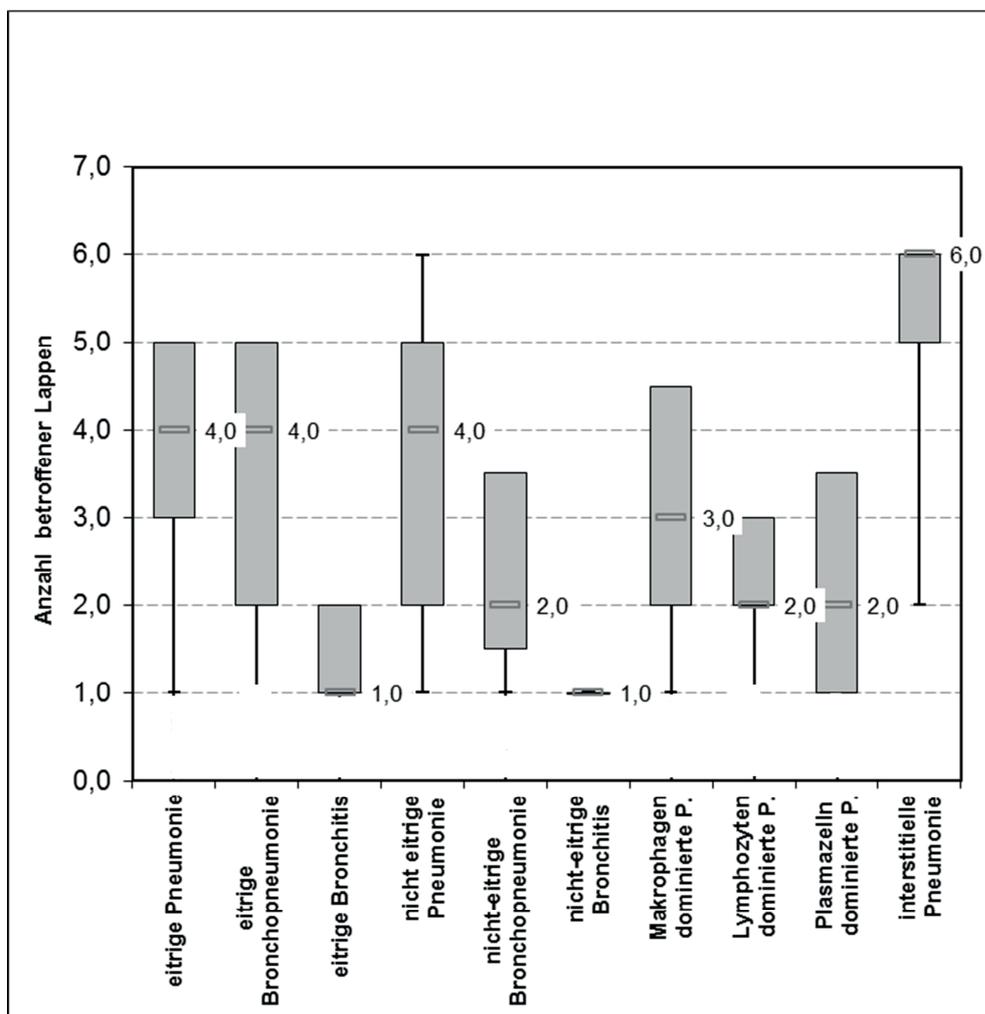


Abbildung 14: Anzahl der je Tier veränderten Lungenlappen.

Die Box-Whisker-Plots zeigen die Mediane (einschließlich Zahlenwert), sowie die 95 %, 75 %, 25 % und 5 % Perzentilen.

In Abbildung 14 ist die Verteilung der Anzahl der von den Pneumonieformen betroffenen Lungenlappen bei den untersuchten Tieren anhand von Box-Whisker-Plots dargestellt. Exemplarisch für die nicht-eitrige Pneumonie waren bei 50 % der Tiere weniger und bei 50 % der Tiere mehr als 4 Lungenlappen betroffen. Insgesamt waren bei 50 % der Tiere 2 bis 5 Lungenlappen und bei jeweils 20 % der Tiere über 5 bis 6 Lungenlappen sowie 1 bis unter 2 Lungenlappen betroffen. Am umfassendsten waren die Lungen mit interstitieller Pneumonie befallen, gefolgt von nicht-eitriger und eitriger Pneumonie sowie eitriger Bronchopneumonie. Nicht-eitrige und eitrige Bronchitis zeigten die geringste Ausbreitung in den untersuchten Lungen; meist war nur ein Lappen betroffen.

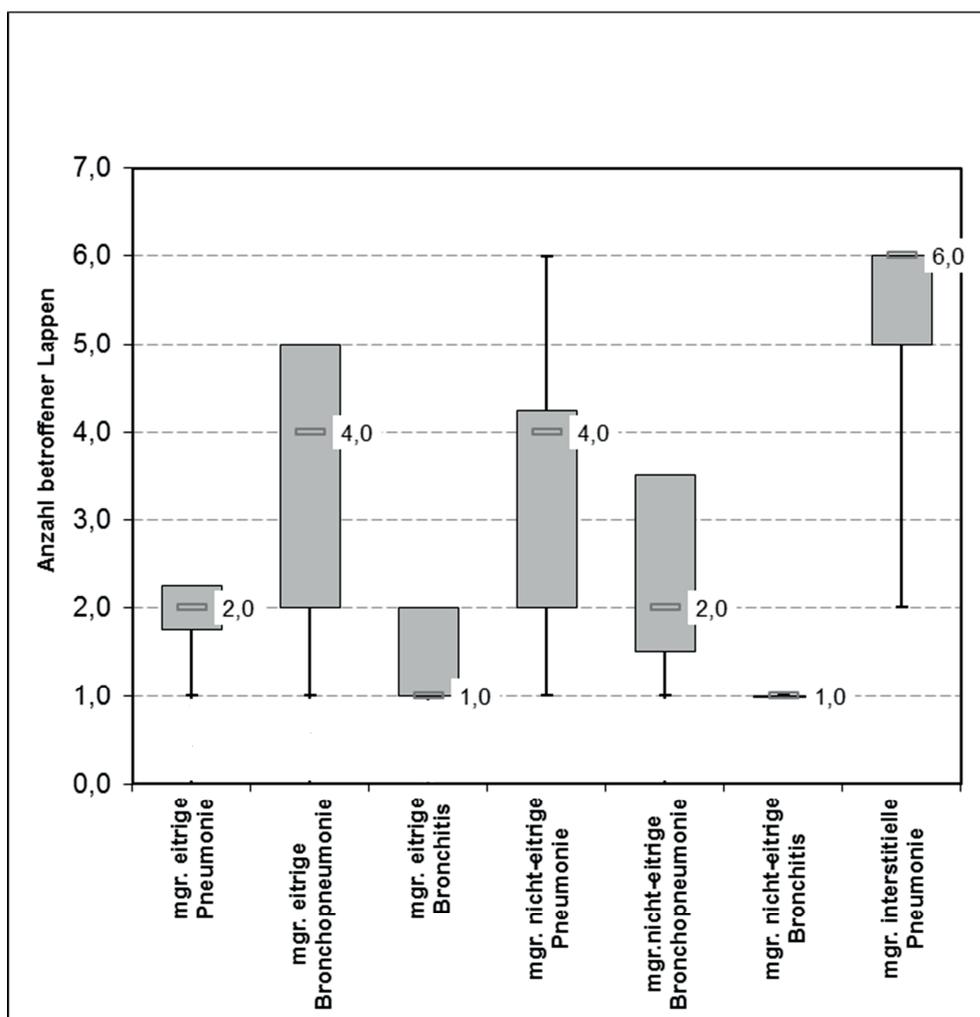


Abbildung 15: Anzahl der je Tier von mittelgradigen Pneumonieformen betroffenen Lungenlappen. Die Box-Whisker-Plots zeigen die Mediane (einschließlich Zahlenwert), sowie die 95 %, 75 %, 25 % und 5 % Perzentilen.

In Abbildung 15 ist die Beteiligung von Lungenlappen an den vorgefundenen mittelgradigen Pneumonieformen bei den untersuchten Tieren dargestellt. Bei den meisten Tieren war praktisch die gesamte Lunge von mittelgradiger interstieller Pneumonie betroffen. Auch von mittelgradiger eitrigem Bronchopneumonie und nicht-eitrigem Pneumonie waren im Mittel 4 Lungenlappen betroffen, während mittelgradige eitriges und nicht-eitriges Bronchitis im Wesentlichen nur einen Lappen betrafen.

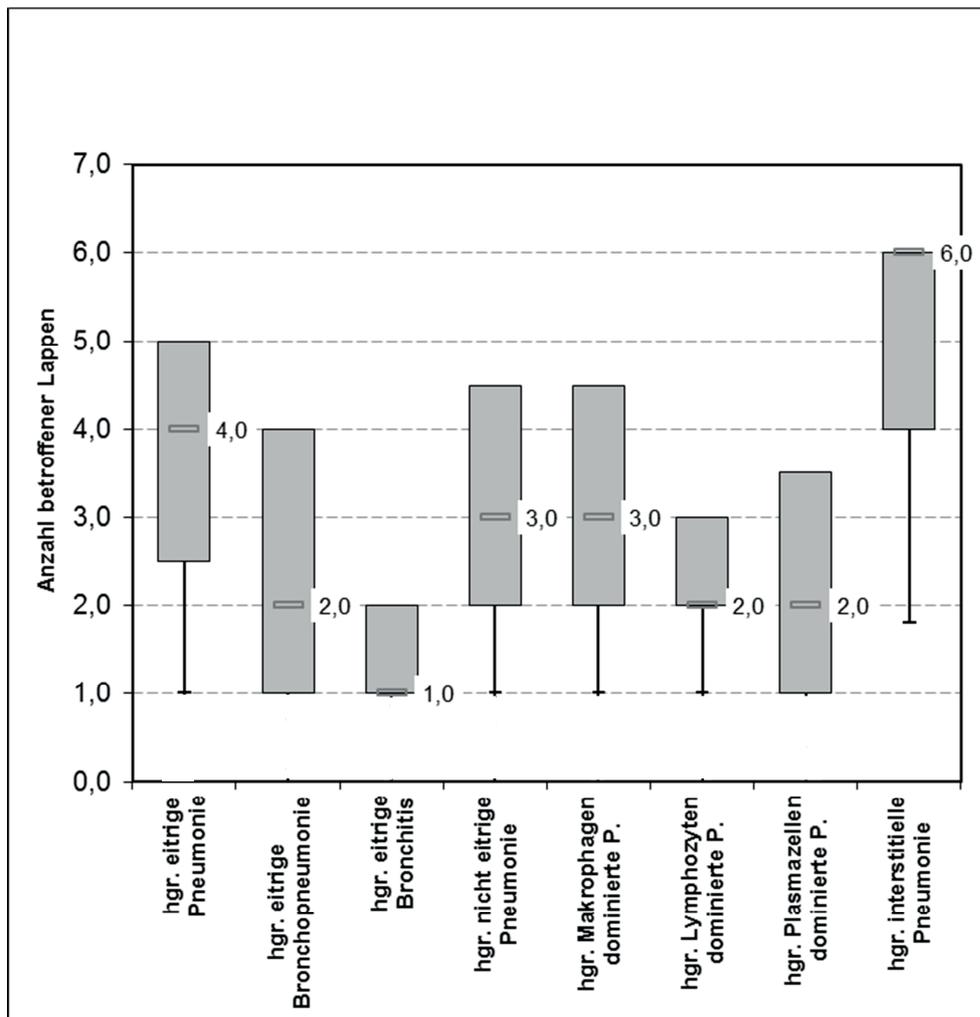


Abbildung 16: Anzahl der je Tier von hochgradigen Pneumonieförmen betroffenen Lungenlappen.

Die Box-Whisker-Plots zeigen die Mediane (einschließend Zahlenwert), sowie die 95 %, 75 %, 25 % und 5% Perzentilen.

Abbildung 16 zeigt die Anzahl der je Tier von hochgradigen Pneumonieförmen betroffenen Lungenlappen, aufgeteilt nach den vorgefunden Pneumonieförmern. Die umfassendste Schädigung zeigte sich für die hochgradige interstitielle Pneumonie, während von hochgradiger eitrigem Bronchitis lediglich 1 bis 2 Lappen betroffen waren.

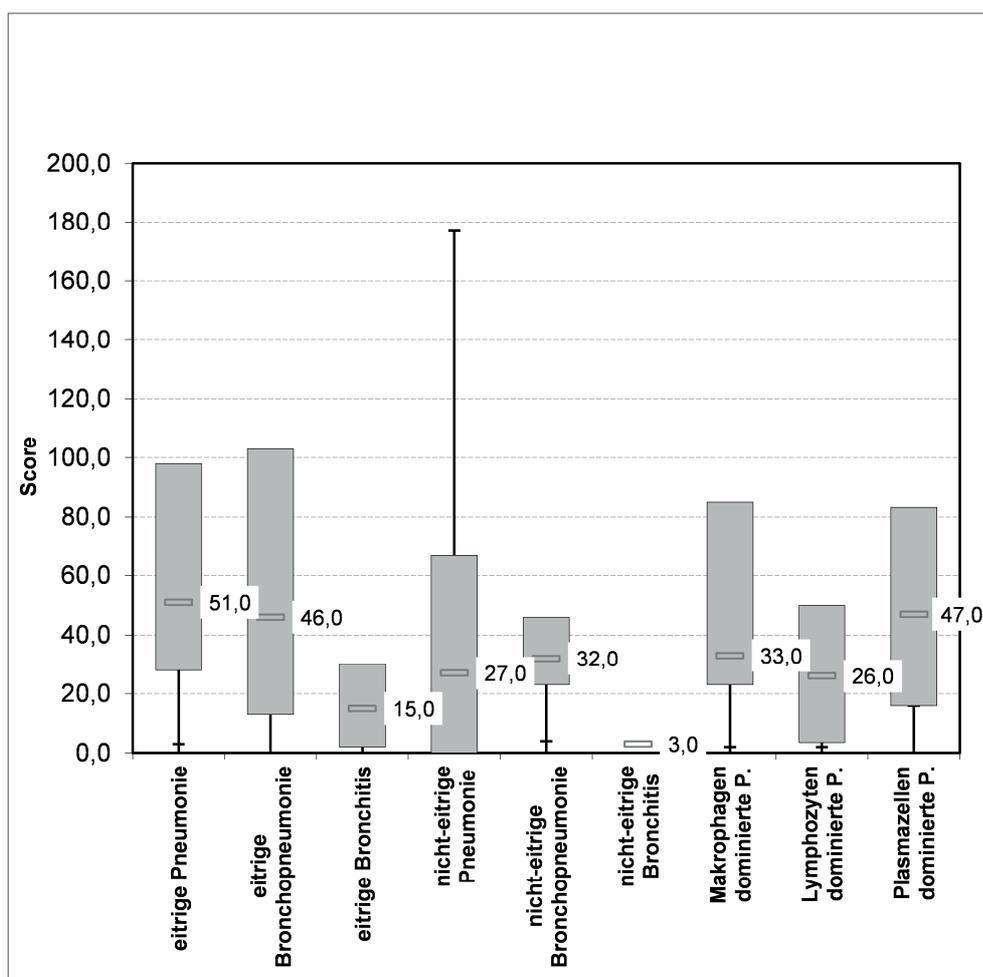


Abbildung 17: Score der verschiedenen Pneumonieformen je Tier.

Die Box-Whisker-Plots zeigen die Mediane (einschließlich Zahlenwert) sowie die 95 %, 75 %, 25 % und 5 % Perzentilen.

Ausbreitung der unterschiedlichen Pneumonieformen (Score)

Abbildung 17 zeigt die Verteilung des Score der Ausbreitung der unterschiedlichen Pneumonieformen der betroffenen Tiere anhand von Box-Whisker-Plots. Für jede nachgewiesene Pneumonieform wurde die Summe der erreichten Werte (1-4) aller 76 Lungendreiecke gebildet (Score). Die interstitielle Pneumonie wurde so nicht berechnet, da sie über die gesamte Lunge verteilt und makroskopisch nicht sicher beurteilbar ist und deshalb nicht einem bestimmten Dreieck zugeordnet werden konnte. Tiere mit eitriges Pneumonie zeigten den höchsten Median. Die niedrigsten Werte kamen bei der eitriges Bronchitis und der nicht-eitriges Bronchitis vor. Für die übrigen Formen lagen die Mediane bei 27 bis 47.

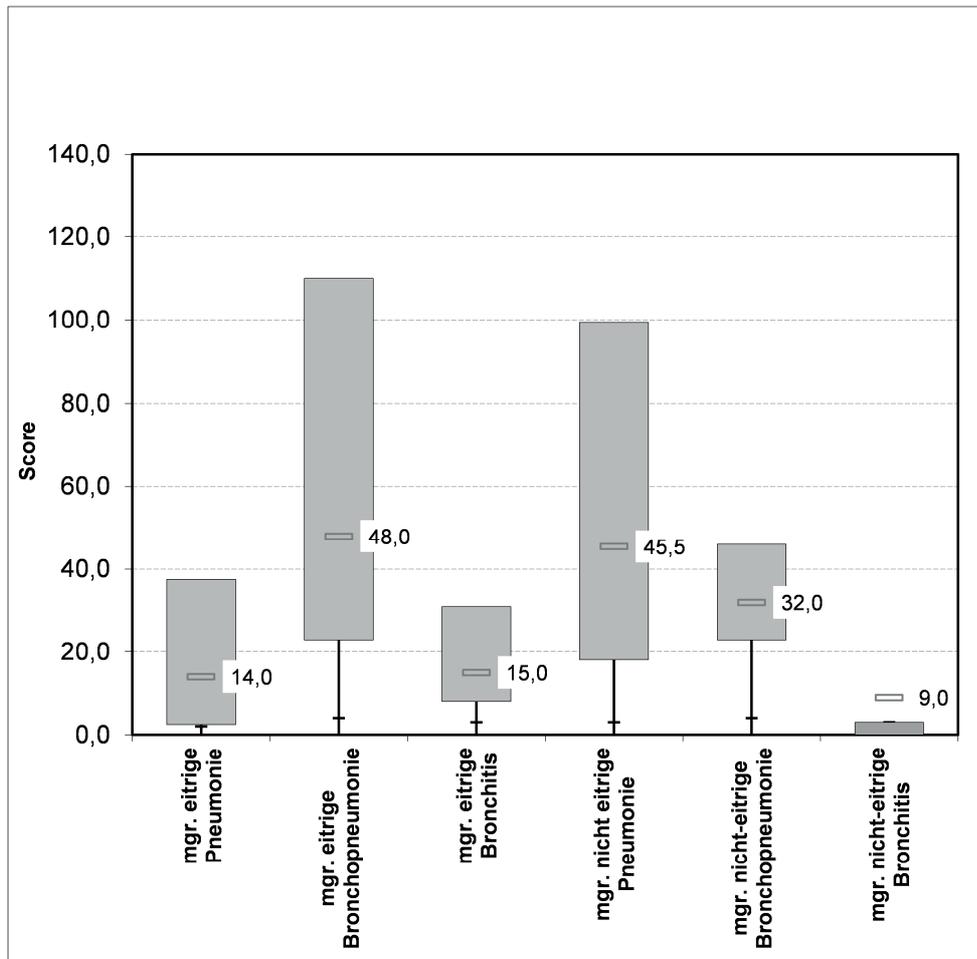


Abbildung 18: Score der mittelgradigen Pneumonieformen je Tier.

Die Box-Whisker-Plots zeigen die Mediane (einschließlich Zahlenwert), sowie die 95 %, 75 %, 25 % und 5 % Perzentilen.

In Abbildung 18 ist die Verteilung des Score für die mittelgradigen Pneumonieformen dargestellt. Exemplarisch für die mittelgradige eitrig Bronchopneumonie lag der Median des Scores bei 48. Die Hälfte der Schweine zeigte einen Score zwischen 9 und 48, weitere 20% zwischen 2,5 und 23. Die geringsten Werte konnten für die mittelgradigen nicht-eitrigen Bronchitiden beobachtet werden.

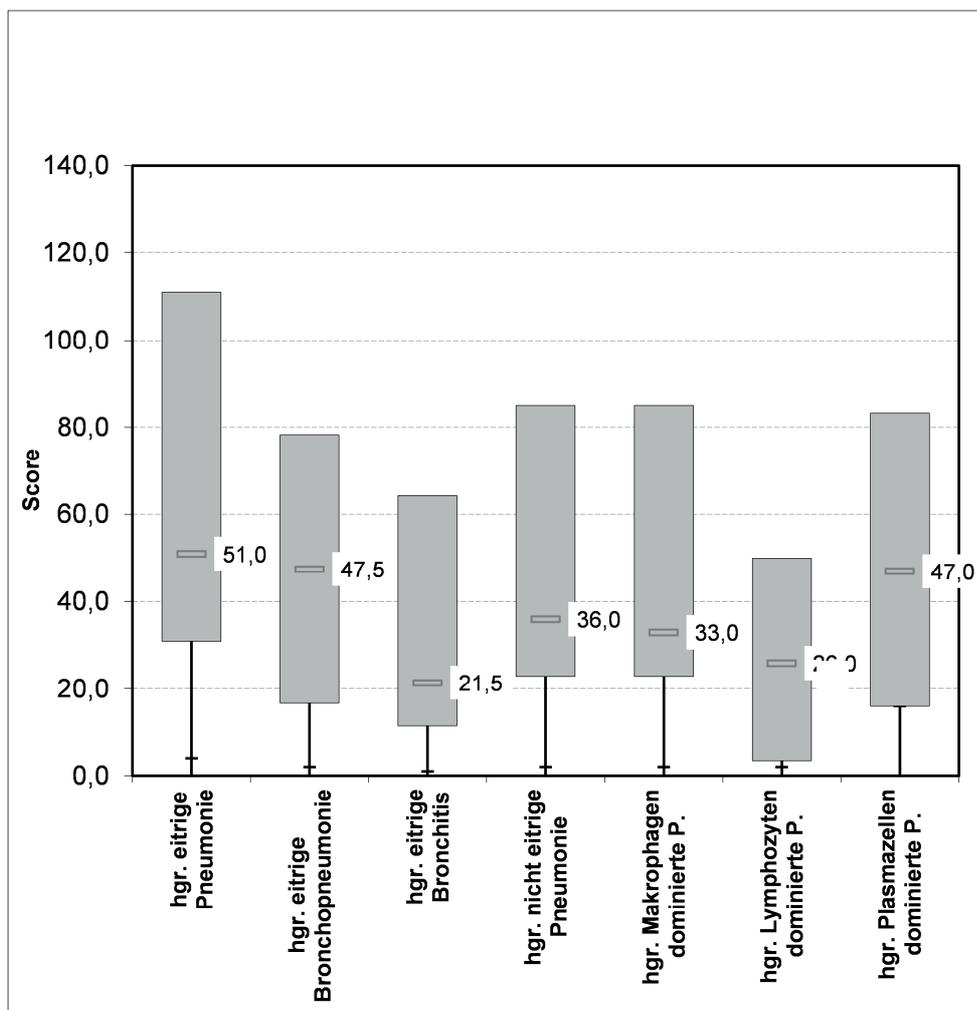


Abbildung 19: Score der hochgradigen Pneumonieförm je Tier.

Die Box-Whisker-plots zeigen die Mediane (einschließlic Zahlenwert), sowie die 95 %, 75 %, 25 % und 5 % Perzentilen.

Abbildung 19 zeigt den Score für die verschiedenen hochgradigen Pneumonieförm. Tiere mit einer hochgradigen eitrigen Pneumonie hatten im Mittel den höchsten Score. Der Median lag hier bei 51. Die Tiere mit hochgradiger Lymphozyten-dominiierter Pneumonie und hochgradiger eitriger Bronchitis hatten die niedrigsten Scores. Für die übrigen Formen lagen die Mediane zwischen 33 und 47,5.

4.4 Zusammenhang zwischen Pneumonieförm, Klinik und IOS

4.4.1 Zusammenhänge zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern

In Tabelle 33 (siehe Anhang) sind die Korrelationen zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern dargestellt.

Die Erhöhung der Atemwegswiderstände (Rrs) bei 3 und 5 Hz hing häufig mit einer Füllung der Alveolarlumina mit Entzündungszellen wie Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten und einer Zerstörung des Alveolarepithels zusammen ($r = 0,30-0,48$ $p \leq 0,001$). Die Erhöhung von Rrs spiegelte sich auch im Zusammenhang mit den histologischen Parametern der Bronchien und Bronchioli wieder. Die Situation beider Strukturen war vergleichbar. Sowohl die Lamina propria, als auch das Epithel und die Lumina führten zu einer Verschlechterung der IOS-Werte, wenn sie mit neutrophilen Granulozyten oder Makrophagen ($r = 0,30-0,42$; $p \leq 0,001$) infiltriert waren. Auch der Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen führte zu einer Erhöhung von Rrs bei 3 und 5 Hz ($r = 0,30-0,49$; $p \leq 0,0001$). Die Infiltration der interlobulären Interstitien mit Entzündungszellen wie Makrophagen und neutrophilen Granulozyten führte ebenfalls zur Beeinträchtigung der Lungenfunktion ($r = 0,31-0,43$; $p \leq 0,001$). Mit dem Auftreten von Ödemen wurde der Lungenwiderstand signifikant erhöht ($r = 0,32-0,35$; $p \leq 0,007$). Der Atemwegswiderstand bei 10 Hz korrelierte ebenfalls mit der Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen ($r = 0,31-0,33$; $p \leq 0,011$). Außerdem wurde die Lungenfunktion durch die Zerstörung des Alveolarepithels und die Infiltration der Alveolarsepten mit neutrophilen Granulozyten ($r = 0,31-0,41$; $p \leq 0,002$) in Mitleidenschaft gezogen. Das gleiche galt bei Einbeziehung der Bronchien und Bronchioli für Rrs bei 3, 5 und 10 Hz ($r = 0,31-0,46$; $p \leq 0,0001$). Messbare Veränderungen des Lungenwiderstands bei 10 Hz entstanden bei einem Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen, der Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, Ödemen und einer Hyperämie ($r = 0,31-0,42$; $p \leq 0,001$). Die Reactance (Xrs) bei 3 und 5 Hz korrelierte mit der Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten und Makrophagen, sowie mit der Zerstörung des Alveolarepithels ($r = -0,44$ bis $-0,28$; $p \leq 0,001$). Der Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen führte ebenfalls zu einer Verringerung von Xrs bei 3 und 5 Hz ($r = -0,44$ bis $-0,44$; $p \leq 0,0001$). Neutrophile Granulozyten in der Lamina propria von Bronchien und Bronchioli, sowie infiltrierend im Epithel der Bronchioli führten zu einer Erniedrigung der Reactance ($r = -0,33$ bis $-0,31$; $p \leq 0,011$). Auch die Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hatte einen Einfluss auf Xrs ($r = -0,39$ bis $-0,31$; $p \leq 0,003$). Für die Reactance bei 10 und 15 Hz zeigte sich ein ähnliches Bild. Allerdings waren hier auf der Ebene der Bronchien und Bronchioli auch die Epithelien zerstört und neben den neutrophilen Granulozyten kamen auch Makrophagen vor. Die Steigung der Veränderung im Widerstand,

ausgedrückt durch die Differenzen von R bei 3 und 5 Hz (R3-5), bei 3 und 10 Hz (R3-10) und bei 5 und 15 Hz (R5-15) zeigten einen Zusammenhang mit der Füllung der Alveolarlumina mit Entzündungszellen, wie Makrophagen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten ($r = -0,44$ - $0,32$; $p \leq 0,001$). Die Differenz von R5-15 zeigte dabei einen stärkeren Zusammenhang mit den Parametern aus Bronchien und Bronchiolen ($r = -0,44$ bis $-0,25$; $p \leq 0,001$). Der periphere Atemwegswiderstand (Rdist) korrelierte mit bronchialen und bronchiolären Parametern, hier vor allem mit infiltrierenden neutrophilen Granulozyten im Epithel und der Lamina propria. Dabei trat auch eine Zerstörung des Epithels auf ($r = 0,31$ - $0,52$; $p \leq 0,0001$). Auch eine Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten und eine Verdickung der Alveolarsepten hatten einen Einfluss auf den peripheren Atemwegswiderstand ($r = 0,30$ - $0,35$; $p \leq 0,01$). Entzündungszellen in den Bronchien und Bronchiolen, hauptsächlich infiltrierend im Epithel führten zu einer Verringerung des Atemzugvolumens ($r = -0,33$ bis $-0,30$; $p \leq 0,011$). Auch die Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten führte zu einer Verringerung des Atemzugvolumens ($r = -0,44$ bis $-0,32$; $p \leq 0,001$). Die Atemfrequenz war im Zusammenhang mit der Füllung der Alveolarlumina mit Entzündungszellen, wie Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen häufig erhöht ($r = 0,31$ - $0,38$; $p \leq 0,004$). Auch das Vorhandensein von Entzündungszellen in den Bronchien und Bronchioli oder im interlobulären Interstitium, der Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen und Ödematisierung führten zu einer Erhöhung der Atemfrequenz ($r = 0,31$ - $0,53$; $p \leq 0,0001$).

4.4.2 Multiple Regressionsanalyse zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern

In Tabelle 32 (siehe Anhang) sind die histologischen Parameter dargestellt, die die Varianz der IOS Parameter erklären. Bis auf die IOS Parameter Xrs bei 15 Hz und die Atemfrequenz liegt das Bestimmtheitsmaß für die übrigen IOS Parameter bei 1. Außerdem ist dargestellt, welchen Rang der jeweilige histologische Parameter im Modell erreicht hat und wie oft er insgesamt vorkam. Dabei fällt auf, dass die Varianz der IOS Variablen häufig durch Parameter der Alveolen, Bronchien und Bronchioli sowie durch Veränderungen im Interstitium erklärt werden. Am häufigsten war das bei hochgradiger Füllung der Lumina der Bronchien mit neutrophilen Granulozyten, der Infiltration der Alveolarsepten mit Makrophagen und dem Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen zu beobachten.

Gerade die Infiltration der Alveolarsepten und –lumina mit Entzündungszellen zeigte häufig die höchsten Korrelationen mit Lungenfunktionsparametern.

Zerlegung der histologischen Einzelparameter in Faktoren

Tabellen 19 bis 23 zeigen die Zerlegung der histologischen Einzelparameter in deren Faktoren Struktur (Alveole, Bronchiole, Bronchus, Interstitium, BALT, Pleura und Sonstige), Lokalisation innerhalb der betroffenen Struktur (Lumen von Alveolen, Bronchioli und Bronchien, infiltrierend, Epithel, Lamina propria, Alveolarsepten, interlobuläre Septen, Interstitium, Pleura und Alveolarsepten und Lumina), beteiligte Zellen (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Makrophagen und Plasmazellen und keine Zellen), Grad (kein Grad und 1-4) und Informationen zum Ausbreitungsgrad [qualitativ (0/1) oder quantitativ (0-6)] sowie deren jeweiligen signifikanten Einfluss auf die Lungenfunktionsparameter. Dabei gab es deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Faktoren. Waren die Bronchiolen und Bronchien beteiligt, hatten sie einen Einfluss auf den Atemwegwiderstand über alle Frequenzen und die Atemfrequenz, der Einfluss der anderen Lokalisationen war hingegen geringer (Tabelle 19). Für die Reactance zeigte sich der größte Einfluss bei den Bronchien und für Xrs bei 3 Hz spielten die Alveolen und für Xrs bei 10 Hz die Bronchioli eine Rolle. Auch bezüglich AX war der Einfluss der Bronchioli am stärksten, verglichen mit den übrigen Lokalisationen. Auf den peripheren Atemwegwiderstand wirkte sich das BALT am deutlichsten aus. Das Epithel hatte einen signifikanten Einfluss auf den Atemwegwiderstand über den gesamten Frequenzbereich, die Differenz von R3-10 und R5-15, den peripheren Atemwegwiderstand, die Reactance bei 5 bis 15 Hz, das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz im Vergleich zu den anderen Strukturen (Tabelle 20). Der Füllungsgrad des Lumens zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Resistance bei 5 und 10 Hz. Die Lamina propria und die Infiltration waren für die signifikante Veränderung von Rrs bei 5 und 10 Hz, Xrs bei 10 und 15 Hz, die Differenz von R5-15 von besonderer Bedeutung. Die Atemfrequenz wurde signifikant von der Pleura und der Infiltration beeinflusst, wobei die Pleura einen etwas größeren Einfluss hatte. Auch bei den vorkommenden Zellen gab es deutliche Unterschiede (Tabelle 21). Die neutrophilen Granulozyten zeigten einen signifikanten Einfluss auf alle Parameter der Lungenfunktion. Auch die Makrophagen hatten neben den neutrophilen Granulozyten eine Wirkung auf die Resistance bei 5 und 10 Hz, die Reactance bei 10 Hz, die Differenz von R5-15 und die Atemfrequenz. Hochgradige histologische Veränderungen (Grad 3) zeigten eine signifikant stärkere Wirkung auf die IOS-Parameter als die mittelgradigen. (Tabelle 22). Am stärksten war der Einfluss auf Rrs bei 5 und 10 Hz, die Differenz von R5-15, den distalen Widerstand und die Atemfrequenz. Bezüglich der Informationen zum

Ausbreitungsgrad hatten die quantitativen (1-6) Informationen für alle Lungenfunktionsparameter eine größere Bedeutung als die qualitativen (0-1) Informationen (Tabelle 23).

Tabelle 19: Einfluss der Struktur der Veränderung in % auf die IOS Parameter

	Alveole n=175	Bronchiole n=78	Bronchus n=74	Interstitium n=69	BAL T n=10	Pleura n=12	Signifikanz
Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	8,6	10,3	9,5	7,2	0	0	n.s.
Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	8,6	14,1	13,5	8,7	0	0	n.s.
Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	16,6	21,8	24,3	14,5	0	0	n.s.
Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	7,4	1,3	1,4	5,8	0	0	n.s.
Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	5,1	5,1	5,4	5,8	0	0	n.s.
Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	5,1	12,8	10,8	7,2	0	0	n.s.
R3-R5 kPa/(l/s)	6,9	1,3	1,4	5,8	0	0	n.s.
R3-R10 kPa/(l/s)	6,9	5,1	4,1	7,2	0	0	n.s.
R5-R15 kPa/(l/s)	8,6	15,4	14,9	8,7	0	0	n.s.
Rprox kPa/(l/s)	4,6	9	5,4	2,9	10	0	n.s.
Rperi kPa/(l/s)	6,9	12,8	8,1	4,3	30	0	.043
AX kPa/(l/s)	1,7	5,1	2,7	1,4	0	0	n.s.
VT (l)	4,6	3,8	8,1	4,3	10	8,3	n.s.
AF (min)	7,4	11,5	10,8	2,9	0	16,7	n.s.

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale

Resistance; Rdist = distal Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz;

R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

Tabelle 20: Einfluss der Lokalisation innerhalb der betroffenen Struktur in % auf die IOS Parameter

	Lumen n=163	infiltrierend n=69	Epi- thel n=7	Lamina propria n=11	Alveol- arsepten n=36	interlobuläre Septen n=40	Interstiti- um n=44	Pleura n=12	Alveolarepten + Lumina n=36	Signifikanz
Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	5,5	15,9	57,1	18,2	5,6	12,5	0	0	5,6	.000
Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	7,4	20,3	57,1	27,3	2,8	12,5	2,3	0	5,6	.000
Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	16	26,1	100	36,4	19,4	22,5	2,3	0	5,6	.000
Xrs bei 3 Hz kPa/(L/s)	5,5	1,4	14,3	9,1	2,8	10	0	0	5,6	n.s.
Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	4,3	7,2	28,6	18,2	0	10	0	0	2,8	.009
Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	4,9	18,8	42,9	18,2	0	12,5	0	0	2,8	.000
R3-R5 kPa/(l/s)	4,3	1,4	14,3	9,1	5,6	10	0	0	5,6	n.s.
R3-R10 kPa/(l/s)	4,9	7,2	28,6	9,1	2,8	12,5	0	0	5,6	.062
R5-R15 kPa/(l/s)	8,6	20,3	57,1	27,3	2,8	12,5	2,3	0	5,6	.000
Rprox kPa/(L/s)	3,7	10,1	14,1	0	8,3	5	4,5	0	2,8	n.s.
Rperi kPa/(l/s)	4,9	13	42,9	18,2	8,3	7,5	11,4	0	2,8	.009
AX kPa/(l/s)	0,6	5,8	14,3	9,1	2,8	2,5	0	0	2,8	.099
VT (l)	4,3	10,1	28,6	0	2,8	7,5	2,3	8,3	0	.042
AF (min)	9,2	15,9	14,3	0	0	5	0	16,7	8,3	.043

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale

Resistance; Rdist = distal Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz;

R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

Tabelle 21: Einfluss der beteiligten Zellen in % auf die IOS Parameter

	neutrophile Granulozyten n=70	Lymphozyten n=81	Makrophagen n=73	Plasmazellen n=64	keine Zellen n=128	Signifikanz
Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	18,6	2,5	12,3	0	8,6	.001
Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	25,7	3,7	15,1	0	7,8	.000
Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	42,9	7,4	19,2	10,9	13,3	.000
Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	10	1,2	5,5	0	5,5	.06
Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	15,7	1,2	5,5	0	3,9	.000
Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	20	2,5	13,7	0	4,7	.000
R3-R5 kPa/(l/s)	10	1,2	4,1	0	5,5	.056
R3-R10 kPa/(l/s)	14,3	1,2	8,2	0	5,5	.004
R5-R15 kPa/(l/s)	28,6	3,7	15,1	0	7,8	.000
Rprox kPa/(l/s)	10	3,7	5,5	3,1	4,7	n.s.
Rdist kPa/(l/s)	15,7	7,4	6,8	3,1	7,8	n.s.
AX kPa/(l/s)	8,6	0	0	0	3,1	.004
VT (l)	8,6	2,5	6,8	0	7	n.s.
AF (min)	15,7	6,2	13,7	6,3	3,1	.018

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale

Resistance; Rdist = distal Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz;

R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

Tabelle 22: Einfluss des Grades der histologischen Einzelparameter in % auf die IOS Parameter

	Grad 1 n=89	Grad 2 n=81	Grad 3 n=2	Grad 4 n=2	kein Grad n=160	Signifikanz
Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	4,5	6,2	8,1	0	11,9	n.s.
Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	6,7	7,4	10,5	0	13,1	n.s.
Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	10,1	11,1	15,1	0	26,9	.003
Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	3,4	4,9	3,5	0	5,6	n.s.
Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	3,4	3,7	4,7	0	6,9	n.s.
Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	5,6	7,4	7,0	0	9,4	n.s.
Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)	3,4	4,9	7,0	0	6,9	n.s.
R3-R5 kPa/(l/s)	2,2	4,9	3,5	0	5,6	n.s.
R3-R10 kPa/(l/s)	5,6	4,9	5,8	0	6,3	n.s.
R5-R15 kPa/(l/s)	6,7	7,4	10,5	0	14,4	n.s.
Rprox kPa/(l/s)	3,4	4,9	9,3	0	4,4	n.s.
Rdist kPa/(l/s)	6,7	4,9	10,5	0	9,4	n.s.
AX kPa/(l/s)	1,1	2,5	1,2	0	3,8	n.s.
VT (l)	4,5	8,6	4,7	0	4,4	n.s.
AF (min)	9	8,6	10,5	0	6,3	n.s.

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT =

Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale Resistance; Rdist = distal Resistance; R3-

R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und

Rrs bei 10 Hz; R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

Tabelle 23: Einfluss der Informationen zum Ausbreitungsgrad in % auf die IOS Parameter

	qualitative Information (0/1) n=209	quantitative Information (1-6) n=209	Signifikanz
Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	3,8	12,9	.001
Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	3,8	16,3	.000
Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	13,4	22,0	.029
Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	2,9	6,2	n.s.
Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	2,4	7,7	.023
Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	2,4	12,9	.000
Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)	2,9	8,6	.019
R3-R5 kPa/(l/s)	2,4	6,2	n.s.
R3-R10 kPa/(l/s)	2,9	8,6	.019
R5-R15 kPa/(l/s)	3,8	17,2	.000
Rprox kPa/(l/s)	2,9	7,7	.046
Rperi kPa/(l/s)	4,8	11,5	.019
AX kPa/(l/s)	1,4	3,3	n.s.
VT (l)	3,3	7,2	n.s.
AF (min)	6,2	10	n.s.

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale Resistance; Rdist = distal Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz; R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

4.4.3 Multiple Regressionsanalyse zwischen den Pneumonieformen und den IOS Parametern

Die multiple Regressionsanalyse der Pneumonieformen mit den IOS Parametern der Atemmechanik und Belüftung findet sich in Tabelle 24 und 25. Die Zahlen zeigen die individuellen signifikanten Korrelationen zwischen Pneumonieform und IOS Parameter sowie das jeweilige Bestimmtheitsmaß der signifikanten Pneumonieformen in der multiplen Regressionsanalyse auf die IOS Parameter. Das Bestimmtheitsmaß schwankte zwischen 0,17 und 0,80. Für die Pneumonieformen zeigte sich jeweils der Grad der Ausdehnung der histologischen Veränderungen in der Gesamtlunge als Korrelat zu den Parametern der Atemmechanik. Der Ausdehnungsgrad der hochgradigen Makrophagen-dominierten

Pneumonie korrelierte hoch signifikant mit der Differenz der Resistance bei 5-15 Hz ($p < 0,001$). Die Ausdehnung der nicht-eitrigen Pneumonie korrelierte hoch signifikant mit der Reactance bei 3 und 5 Hz ($p < 0,001$). Die Ausdehnung der eitrigen Bronchopneumonie korrelierte hoch signifikant mit der Resistance bei 10 Hz ($p < 0,001$). Die Ausdehnung der nicht-eitrigen Bronchopneumonie korrelierte hoch signifikant mit der Differenz der Resistance bei 3-5Hz. Die Ausdehnung der hochgradigen eitrigen Bronchopneumonie zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang mit der Atemfrequenz ($p < 0,001$). Die Ausdehnung der nicht-eitrigen Pneumonie zeigte einen hoch signifikanten Zusammenhang mit der Differenz der Resistance bei 3-10 Hz ($p < 0,001$).

Tabelle 24: Multiple Regressionsanalyse und Korrelationen zwischen den Pneumonieformen und den IOS Parametern der Atemmechanik

Pneumonieformen	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)
mgr. eitrige Bronchitis x Ausdehnung	,41 ^b	,28 ^a			
nicht-eitrige Pneumonie gesamt x Ausdehnung				-,53 ^c	-,53 ^c
eitrige Bronchopneumonie gesamt x Ausdehnung			,41 ^c		
Bestimmtheitsmaß	0,73	0,68	0,17	0,71	0,70

^a p ≤ 0,05; ^b p ≤ 0,01; ^c p ≤ 0,001

Rrs = Respiratorische Resistance; Xrs = Respiratorische Reactance.

Pneumonieformen: gesamt = Zusammenfassung der mittelgradigen und hochgradigen Form; Ausdehnung = Ausbreitung der Form in der Lunge (beteiligte Dreiecke)

Tabelle 25: Multiple Regressionsanalyse zwischen den Pneumonieformen und den IOS Parametern der Belüftung

Pneumonieformen	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s)	Rprox kPa/(l/s)	AF (min)
mgr. eitrig Bronchitis x Ausdehnung	-,50 ^c		-,31 ^a		
nicht-eitrig Bronchopneumonie gesamt x Ausdehnung	,70 ^c				
hgr. eitrig Bronchopneumonie x Ausdehnung					,55 ^c
eitrig Bronchopneumonie gesamt				,32 ^a	
hgr. eitrig Bronchitis				,44 ^b	
Makrophagen-dominierte Pneumonie gesamt x Ausdehnung			-,56 ^c		
hgr. eitrig Pneumonie Score				,28 ^a	
hgr. eitrig Pneumonie x Ausdehnung				-,67 ^c	
eitrig Pneumonie gesamt				-,48 ^c	
hgr. nicht-eitrig Pneumonie x Ausdehnung	-,33 ^a				
nicht-eitrig Pneumonie gesamt x Ausdehnung		-,57			
Bestimmtheitsmaß	0,80 ^c	0,75 ^c	0,71 ^c	0,56 ^c	0,30 ^c

^a $p \leq 0,05$; ^b $p \leq 0,01$; ^c $p \leq 0,001$

Rprox = proximale Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3 Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5 Hz und Rrs bei 10 Hz; R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5 Hz und Rrs bei 15 Hz.

Pneumonieformen: gesamt = Zusammenfassung der mittelgradigen und hochgradigen Form; Score = Anzahl der betroffenen Lungenlappen (1-6 für die Lungenlappen); Ausdehnung = Ausbreitung der Form in der Lunge (beteiligte Dreiecke)

4.4.4 Einfluss der Pneumoniefornen auf die IOS Reaktionstypen

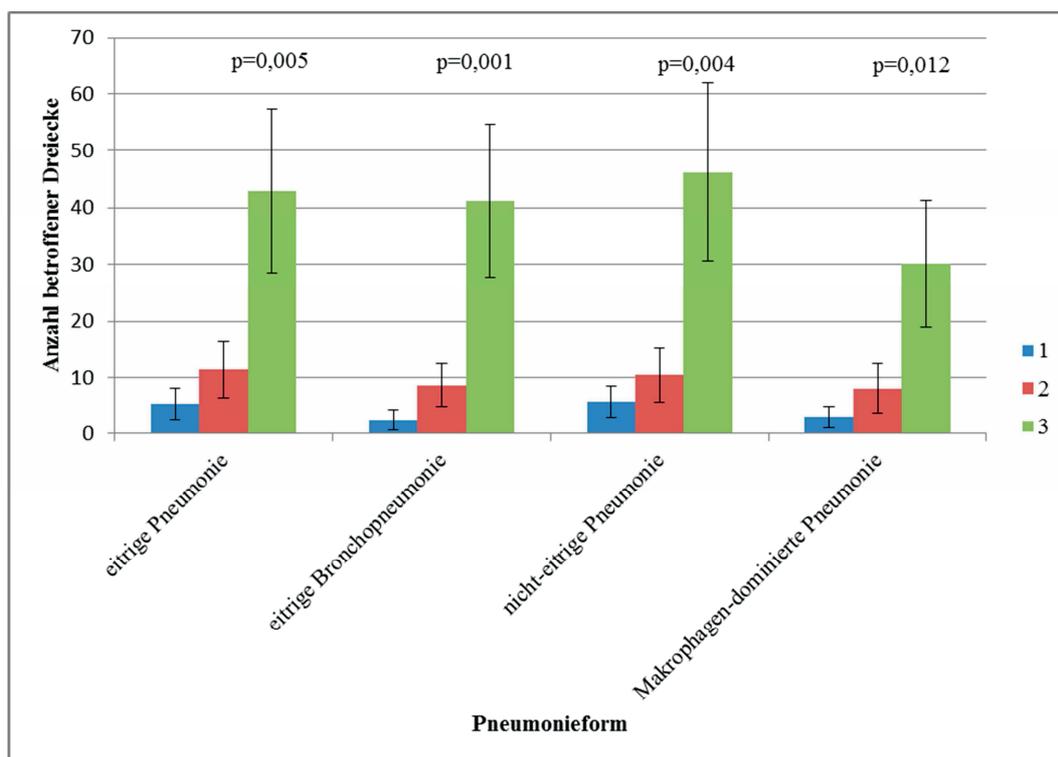


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen von Pneumoniefornen.

Reaktionstyp 1: Tiere mit nicht oder geringgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte Rrs bei 3Hz: 0,95 kPa/(L/s), 5Hz: 0,99 kPa/(L/s) 10 Hz: 1,13 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,14 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: 0,13 kPa/(L/s), 5 Hz: 0,16 kPa/(L/s), 10 Hz: 0,24 kPa/(L/s), 15 Hz: 0,24 kPa/(L/s)) Reaktionstyp 2: Tiere mit mittelgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte Rrs bei 3 Hz: 1,39 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,30 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,27 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,22 kPa/(L/s); X bei 3 Hz: -0,18 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,15 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,03 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,03 kPa/(L/s))

Reaktionstyp 3: Tiere mit hochgradig veränderten IOS Werten (Grenzwerte: Rrs bei 3 Hz: 2,36 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,99 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,42 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,24 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: -0,79 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,84 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,7 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,48 kPa/(L/s)). Die Kategorisierung der Tiere in Reaktionstypen erfolgte anhand des Widerstandes bei 3 Hz und der Differenz des Widerstandes zwischen 3 und 10 Hz.

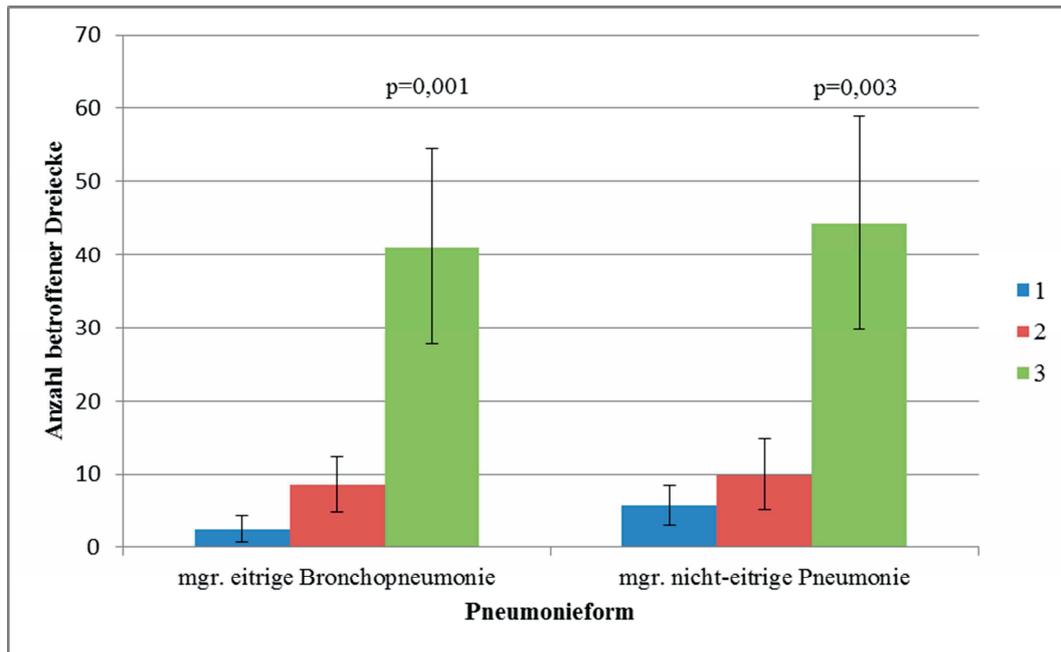


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen mittelgradiger Pneumonieformen.

Reaktionstyp 1: Tiere mit nicht oder geringgradig veränderten IOS Werten (Grenzwerte Rrs bei 3Hz: 0,95 kPa/(L/s), 5Hz: 0,99 kPa/(L/s) 10 Hz: 1,13 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,14 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: 0,13 kPa/(L/s), 5 Hz: 0,16 kPa/(L/s), 10 Hz: 0,24 kPa/(L/s), 15 Hz: 0,24 kPa/(L/s)) Reaktionstyp 2: Tiere mit mittelgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte Rrs bei 3 Hz: 1,39 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,30 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,27 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,22 kPa/(L/s); X bei 3 Hz: -0,18 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,15 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,03 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,03 kPa/(L/s))

Reaktionstyp 3: Tiere mit hochgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte: Rrs bei 3 Hz: 2,36 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,99 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,42 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,24 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: -0,79 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,84 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,7 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,48 kPa/(L/s)). Die Kategorisierung der Tiere in Reaktionstypen erfolgte anhand des Widerstandes bei 3 Hz und der Differenz des Widerstandes zwischen 3 und 10 Hz.

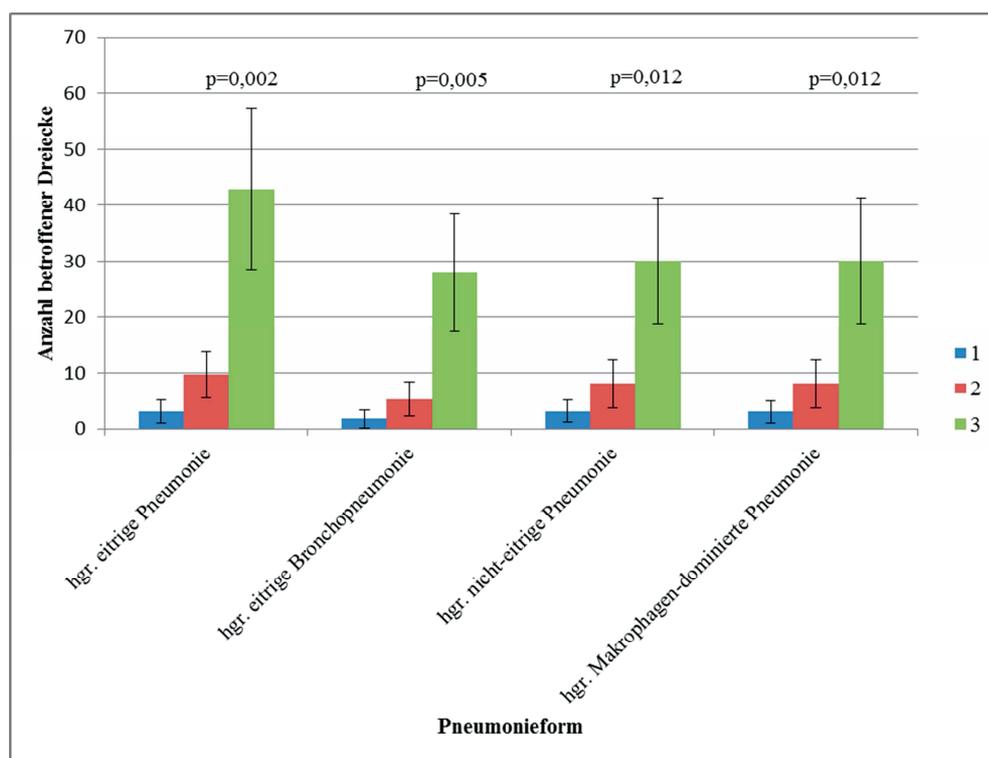


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen hochgradiger Pneumonieformen.

Reaktionstyp 1: Tiere mit nicht oder geringgradig veränderten IOS Werten (Grenzwerte Rrs bei 3Hz: 0,95 kPa/(L/s), 5Hz: 0,99 kPa/(L/s) 10 Hz: 1,13 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,14 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: 0,13 kPa/(L/s), 5 Hz: 0,16 kPa/(L/s), 10 Hz: 0,24 kPa/(L/s), 15 Hz: 0,24 kPa/(L/s)) Reaktionstyp 2: Tiere mit mittelgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte Rrs bei 3 Hz: 1,39 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,30 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,27 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,22 kPa/(L/s); X bei 3 Hz: -0,18 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,15 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,03 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,03 kPa/(L/s))

Reaktionstyp 3: Tiere mit hochgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte: Rrs bei 3 Hz: 2,36 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,99 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,42 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,24 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: -0,79 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,84 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,7 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,48 kPa/(L/s)). Die Kategorisierung der Tiere in Reaktionstypen erfolgte anhand des Widerstandes bei 3 Hz und der Differenz des Widerstandes zwischen 3 und 10 Hz.

In den Abbildungen 20-22 ist die Anzahl der von der jeweiligen Pneumonieform betroffenen Dreiecke, sowie ihre mittel- und hochgradigen Formen in Abhängigkeit vom erreichten IOS Reaktionstyp der Tiere dargestellt. Für alle dargestellten Pneumonieformen führt die Ausdehnung der Veränderungen in der Lunge, also je mehr Dreiecke von der Pneumonieform betroffen sind, zu einem höheren IOS-Reaktionstyp.

Einfluss der histologischen Einzelparameter auf die IOS Reaktionstypen

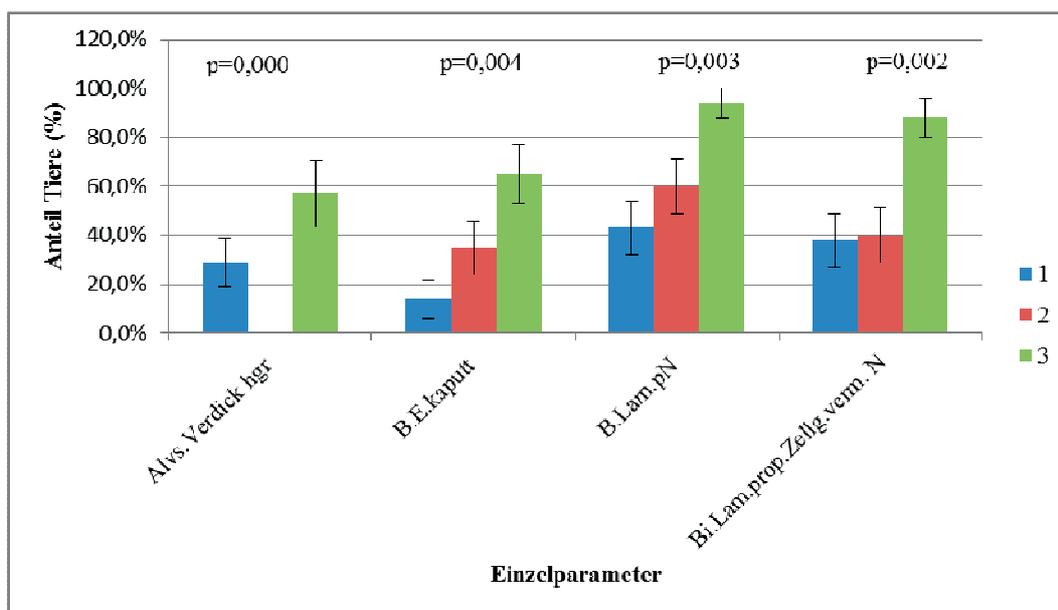


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen von histologischen Einzelparametern.

Reaktionstyp 1: Tiere mit nicht oder geringgradig veränderten IOS Werten (Grenzwerte Rrs bei 3Hz: 0,95 kPa/(L/s), 5Hz: 0,99 kPa/(L/s) 10 Hz: 1,13 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,14 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: 0,13 kPa/(L/s), 5 Hz: 0,16 kPa/(L/s), 10 Hz: 0,24 kPa/(L/s), 15 Hz: 0,24 kPa/(L/s)) Reaktionstyp 2: Tiere mit mittelgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte Rrs bei 3 Hz: 1,39 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,30 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,27 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,22 kPa/(L/s); X bei 3 Hz: -0,18 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,15 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,03 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,03 kPa/(L/s))

Reaktionstyp 3: Tiere mit hochgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte: Rrs bei 3 Hz: 2,36 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,99 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,42 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,24 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: -0,79 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,84 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,7 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,48 kPa/(L/s)). Die Kategorisierung der Tiere in Reaktionstypen erfolgte anhand des Widerstandes bei 3 Hz und der Differenz des Widerstandes zwischen 3 und 10 Hz.

Alvs.Verdickt hgr. = Verdickung der Alveolarsepten hgr.; B.E. kaputt: Zerstörung des Bronchialepithels; B.Lam.pN = Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophile Granulozyten vermehrt; Bi.Lam.prop. Zellg. verm.N = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophile Granulozyten vermehrt

In Abbildung 23 sind die wichtigsten histologischen Einzelparameter mit signifikantem Einfluss auf die IOS Reaktionstypen dargestellt. Mit ansteigendem Vorkommen der histologischen Parameter in den erkrankten Lungen stieg wie erwartet auch der IOS Reaktionstyp bei den betreffenden Tieren an. Aus statistischen Gründen wurden die Zusammenhänge zwischen histologischen Parametern und IOS-Werten nur deskriptiv dargestellt. Dadurch soll ein grober Überblick ermöglicht werden. Exakte signifikanzbasierte Aussagen hätten aufgrund der extremen Vielfalt unterschiedlicher histologischer Einzelbefunde eine Tierzahl erfordert, die weit über die Machbarkeit einer solchen Studie hinausgegangen wäre.

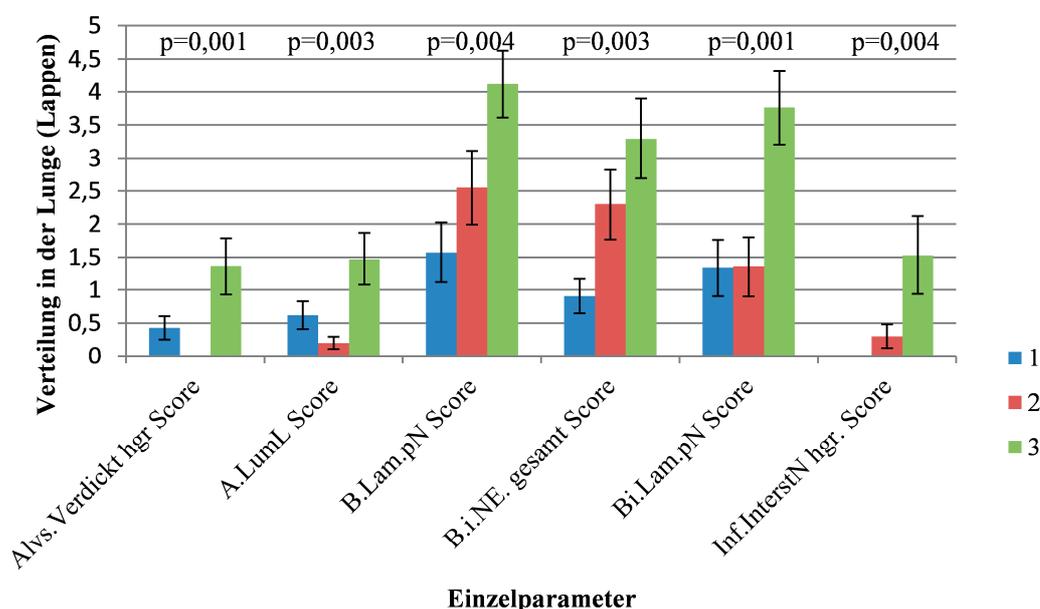


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen den IOS Reaktionstypen 1-3 und dem Vorkommen von histologischen Einzelparametern in den Lungenlappen.

Reaktionstyp 1: Tiere mit nicht oder geringgradig veränderten IOS Werten (Grenzwerte Rrs bei 3Hz: 0,95 kPa/(L/s), 5Hz: 0,99 kPa/(L/s) 10 Hz: 1,13 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,14 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: 0,13 kPa/(L/s), 5 Hz: 0,16 kPa/(L/s), 10 Hz: 0,24 kPa/(L/s), 15 Hz: 0,24 kPa/(L/s)) Reaktionstyp 2: Tiere mit mittelgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte Rrs bei 3 Hz: 1,39 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,30 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,27 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,22 kPa/(L/s); X bei 3 Hz: -0,18 kPa/(L/s), 5 Hz: -0,15 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,03 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,03 kPa/(L/s))

Reaktionstyp 3: Tiere mit hochgradig veränderten IOS-Werten (Grenzwerte: Rrs bei 3 Hz: 2,36 kPa/(L/s), 5 Hz: 1,99 kPa/(L/s), 10 Hz: 1,42 kPa/(L/s), 15 Hz: 1,24 kPa/(L/s); Xrs bei 3 Hz: -0,79

kPa/(L/s), 5 Hz: -0,84 kPa/(L/s), 10 Hz: -0,7 kPa/(L/s), 15 Hz: -0,48 kPa/(L/s)). Die Kategorisierung der Tiere in Reaktionstypen erfolgte anhand des Widerstandes bei 3 Hz und der Differenz des Widerstandes zwischen 3 und 10 Hz.

Alvs.Verdickt hgr = Verdickung der Alveolarsepten hgr.; A.LumL: Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten; B.Lam.pN = Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophile Granulozyten vermehrt; B.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; Bi.Lam.pN = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophile Granulozyten vermehrt; Inf.Interst.N hgr. = Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr.

In Abbildung 24 ist die Anzahl der von den wichtigsten histologischen Einzelparametern betroffenen Lungenlappen mit signifikantem Einfluss auf die IOS Reaktionstypen dargestellt. Da der Lobus accessorius nicht mit einbezogen wurde, kann die Anzahl betroffener Lappen folglich Werte zwischen 0 und 6 annehmen. Wie erwartet stieg auch in diesem Falle der IOS Reaktionstyp mit der Anzahl der vom jeweiligen histologischen Einzelparameter betroffenen Lungenlappen an.

5 Diskussion

5.1 Beitrag der Impuls-Oszilloresistometrie zur klinischen Diagnostik respiratorischer Erkrankungen beim Schwein

Die Funktionsweise des IOS sowie die Interpretation der Daten wurden bereits detailliert von Smith et al. (2005) beschrieben. Die Impuls-Oszilloresistometrie misst einen komplexen Parameter, die respiratorische Impedanz (Zrs), bestehend aus der Resistance (Rrs) und der Reactance (Xrs). Die Reactance besteht aus inertiven und kapazitiven Komponenten. Die Messung funktioniert mit Hilfe eines durch einen Generator erzeugten externen Drucksignals. Dieses Signal mit einem Frequenzbereich von 0 bis 100 Hz wird auf das zu untersuchende respiratorische System übertragen (Reinhold 1997b). Abhängig von der Frequenz können die Lungenveränderungen dem oberen oder unteren Respirationstrakt zugeordnet werden. Niedrige Frequenzen (3-5 Hz) dringen tief in die Lunge ein und stellen den gesamten Respirationstrakt und die funktionellen Eigenschaften der peripheren Atemwege dar (Smith et al. 2005). Hohe Frequenzen (10-15 Hz) verbleiben im oberen Atemtrakt und geben Auskunft über die extrathorakalen Atemwege. Die IOS Parameter, die die peripheren Atemwege darstellen, zeigten in vorliegender Studie signifikante Zusammenhänge mit den klinischen Parametern, die ebenfalls für Veränderungen in den tiefen Atemwegen stehen. Die klinischen Parameter Reibegeräusche der Pleura bzw. Atemtyp korrelierten mit der Resistance bei niedrigen Frequenzen und dem distalen Atemwegswiderstand (Rdist). Dieser Zusammenhang zeigt einen erhöhten Atemwegswiderstand in den peripheren Atemwegen. Die Differenzen von Rrs bei 3 und 5 sowie bei 10 und 15 Hz stimmten mit der Frequenzabhängigkeit der Resistance überein. Sie können als sensitiv für einen erhöhten peripheren Widerstand angesehen werden (Goldman et al. 2002). Außerdem waren auch diese Differenzen positiv korreliert mit dem Atemtyp und den Reibegeräuschen der Pleura. Einige der untersuchten Schweine zeigten eine abdominal betonte Atmung. Die Ursache dafür ist eine erhöhte Muskelaktivität, um die Einschränkungen beim Ausatmen zu überwinden, die aufgrund eines erhöhten Widerstandes in den Atemwegen entstehen (Jaeger et al. 2007). Die Schweine, bei denen eine abdominale Atmung auftrat, zeigten diese Veränderung sowohl in Bewegung als auch in Ruhe. Die beiden klinischen Veränderungen des Atemtyps zeigten einen negativen Zusammenhang mit der Reactance bei 3 bis 10 Hz.

Der physiologische Atemtyp von Schweinen ist costoabdominal. Der Atemtyp ändert sich im Zuge einer Dyspnoe und kann dann abdominal oder costal betont sein. Die abdominale Atmung lässt auf eine schwere Lungenerkrankung oder Schmerz schließen (Jackson und Cockcroft 2002).

Sie kann mit der reduzierten Dehnbarkeit der Lunge zusammenhängen, ausgedrückt durch sinkende Reactance Werte. Ein Abfall der Reactance zeigte sich im Zusammenhang mit Reibegeräuschen der Pleura. Diese treten auf, wenn es Verklebungen oder andere pathologische Schädigungen zwischen dem viszeralem und dem parietalen Anteil der Pleura gibt. Dadurch wird die Reibung erhöht, was man dann mittels Stethoskop hören kann (Jackson und Cockcroft 2002). Zudem ergibt sich eine Reduktion der Lungenelastizität, was durch die negative Korrelation der Reactance bei 3 bis 15 Hz und einer Verringerung des Atemzugvolumens zum Ausdruck kommt. Der proximale Atemwegswiderstand (R_{prox}) zeigte eine negative Korrelation mit den Reibegeräuschen der Pleura und dem Atemtyp. Diese Beziehung deutet auf eine Weitstellung der oberen Atemwege hin (Reinhold et al. 2005b; Wagner et al. 2011). Dabei handelt es sich um einen Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der Belüftung bei Veränderungen in den peripheren Atemwegen. Der Gesamtströmungswiderstand wird durch die Weitstellung der oberen Atemwege (Nasenhöhle, Larynx, Pharynx), dargestellt durch R_{prox} , verringert. Das Ziehen der Rüsselscheibe nach kaudal könnte ein weiterer Kompensationsmechanismus bei Störungen der peripheren Belüftung sein. Diese Veränderungen äußern sich mit einer Weitstellung der Nasenlöcher in der Phase der inspiratorischen Dyspnoe (Baumgartner 2005). Dieses klinische Bild korrelierte negativ mit dem distalen Atemwegswiderstand und der Differenz von R_3 zu R_{10} , was eine Verminderung des peripheren Widerstandes bedeutet. Außerdem gab es einen positiven Zusammenhang mit der Reactance bei 5-15 Hz und dem Atemzugvolumen, was auf eine Verbesserung der Elastizität und Belüftung hindeutet. Allerdings trat eine Weitstellung der Nasenlöcher in dieser Studie nur bei zwei Schweinen auf. Um die Hypothese zu überprüfen, müssten demnach in Folgestudien weitere Schweine, die dieses klinische Bild zeigen, auf ihre Lungenfunktion hin untersucht werden.

Das Niesen zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit den IOS Parametern des unteren Atemtraktes. Dieses deutet auf eine funktionelle Beeinträchtigung der unteren Atemwege hin. Im Rahmen der klinischen Untersuchung gibt Niesen normalerweise einen Hinweis auf Erkrankungen des oberen Respirationstrakts (Sørensen et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit zeigte dieser klinische Parameter aber sogar eine negative Korrelation mit dem proximalen Widerstand (R_{prox}), also mit einem verminderten Atemwegswiderstand in den oberen Atemwegen. Diese Besonderheit kann durch die Expirationsphase beim Niesen erklärt werden. Sie ist gekennzeichnet durch einen schnellen Anstieg des transpulmonalen Druckes, der aufgrund von starken Kontraktionen des Zwerchfells und der Bauchmuskulatur entsteht (Brubaker 1919). Diese Veränderungen können zu dem Abfall der Reactance und dem Anstieg der Resistance über den eigentlichen Niesvorgang hinaus geführt haben, der abrupt zu einer extremen Einengung des

Lungengewebes und der luftleitenden Wege in der Lungenperipherie führt, die evtl. nicht sofort vollständig reversibel sind. Ähnliche Veränderungen wurden bereits in einer Studie mit niesenden Neugeborenen beobachtet. Auch hier fiel beim Niesen die dynamische Compliance ab, während die Resistance deutlich anstieg (Javorka et al. 1982). Der Abfall der Resistance in den oberen Atemwegen hängt wahrscheinlich mit dem plötzlichen Ausstoß der Luft durch die Nase zusammen.

In der vorliegenden Studie korrelierten die klinischen Parameter, die auf Erkrankungen in der Lungenperipherie hindeuten mit der Fläche der Reactance (AX). Das waren zum Beispiel Reibegeräusche der Pleura und das nach kaudal Ziehen der Rüsselscheibe. Außerdem gab es einen Zusammenhang mit der Hustenqualität, was auf eine Verstärkung der pulmonalen Restriktion oder Atemwegsveränderungen hindeutet. Bei AX handelt es sich um einen in der Tiermedizin neuen Parameter, der alle negativen Werte zwischen der Resonanzfrequenz (Fres) und Xrs beinhaltet um die Variabilität von X zu reduzieren (Goldman 2001; Püllen et al., 2014).

Der Zusammenhang zwischen Klinik und der Impuls-Oszilloresistometrie konnte auch anhand der IOS Reaktionstypen nachvollzogen werden. In Reaktionstyp eins traten einteilungsgemäß für Rrs und Xrs die niedrigsten Werte auf; in dieser Gruppe fanden sich also jene Schweine, die die geringsten Einschränkungen der Lungenfunktion aufwiesen. Die Werte für die Resistance zeigten eine geringe positive Frequenzabhängigkeit und die Reactance hatte über das Frequenzspektrum von 3-15 Hz positive Werte. Das alles entspricht sogar den physiologischen Gegebenheiten (Reinhold et al. 1996; van Erck et al. 2004a). Dazu passen auch die Ergebnisse der klinischen Untersuchung, die gesunde oder nur geringgradig kranke Tiere zeigten. Bei den Tieren des Reaktionstyps zwei gab es definitionsgemäß eine Verschlechterung der Lungenfunktion. Es trat eine geringe Frequenzabhängigkeit von Rrs auf und für Xrs wurden die Werte über den gesamten Frequenzbereich negativ. Der Mittelwert von Rrs bei dem Reaktionstyp zwei zeigte trotzdem, verglichen mit anderen Studien (Klein und Reinhold 2001; van Erck et al. 2004a) auf der Umrechnungsbasis von einem kg Körpergewicht, noch physiologische Werte. Allerdings waren die Werte für die Reactance erniedrigt. Der Schweregrad und das Auftreten klinischer Parameter nahmen bei Tieren des Reaktionstyps zwei zu. Beim Reaktionstyp drei wiesen definitionsgemäß sowohl die Resistance als auch die Reactance die höchsten Werte auf. Die Resistance zeigte eine negative Frequenzabhängigkeit und die Reactance nahm über den gesamten Frequenzbereich von 3-5 Hz ab, was als Hinweis auf Veränderungen in den peripheren Atemwegen zu werten ist. Diese Ergebnisse stimmten auch mit den Veränderungen der klinischen Parameter überein. Tiere des Reaktionstyps drei waren am stärksten betroffen und zeigten eine erhöhte Atemfrequenz ($46,3 \pm 17,11$ Atemzüge/min) (Dewey und Straw 2006). Die IOS Ergebnisse von Tieren des

Reaktionstyps drei stimmten mit denen von Schweinen, bei denen eine experimentelle Bronchokonstriktion durchgeführt wurde, beziehungsweise mit denen erkrankter Schweine aus Praxisherden überein (Klein et al. 2003; Reinhold et al. 2005b; Wagner et al. 2011; Püllen et al. 2014). Erstmals wurde in der eigenen Studie eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, wonach die klinische Untersuchung 52 % der IOS Variationen erklärt. Im Umkehrschluss lassen sich allerdings die übrigen 48 % der Abweichungen in IOS-Parametern eben nicht mittels klinischer Untersuchungen detektieren. Frühere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen bei Kälbern und Jungrindern (Strie et al. 1997; Lockwood et al. 2003; Scott 2010). Deshalb wurde in der eigenen Untersuchung überprüft, ob speziell die Pathologie und Pathohistologie helfen können, weitere Faktoren der IOS-Variabilität zu identifizieren.

5.2 Beitrag der Histologie zur Diagnostik und zum besseren Verständnis des PRDC

PRDC wird von zahlreichen Autoren aufgrund der makroskopischen Veränderungen von Schlachtlungen beschrieben. In diesen Studien wird allerdings kaum auf die histologischen Veränderungen eingegangen (Morrison et al. 1985; Leneveu, P. et al. 2005; Fraile et al. 2010; Fablet et al. 2012a; Fablet et al. 2012b; Merialdi et al. 2012).

Histologische Untersuchungen erlauben in idealer Weise die Charakterisierung der bei einer Erkrankung aufgetretenen Veränderungen und erlauben dadurch Rückschlüsse auf die beteiligten Pathogene. Sie kommen daher häufig in Studien zur Anwendung, die Impfstoffe miteinander vergleichen oder die exakte Schädigung der Gewebe durch bestimmte Erreger detailliert darstellen (Sørensen et al. 1997; Thacker et al. 1999; Allan et al. 2000; Landolt et al. 2003; Reinhold et al. 2008; Deblanc et al. 2012). Nur wenige Studien beschäftigen sich allerdings mit histologischen Läsionen rund um PRDC im Feld (Harms et al. 2002; Kim et al. 2003; Hansen et al. 2010; Ticó et al. 2013). Dabei werden die histologischen Einzelbefunde dem Leser zu Gunsten einer aus diesen abgeleiteten Gesamtdiagnose vorenthalten. Eine Ausnahme stellt hier die Studie von Hansen et al. (2010) dar, in der Schlachtlungen makroskopisch und mikroskopisch untersucht und sowohl die histologischen Einzelparameter als auch die abgeleiteten Gesamtdiagnosen detailliert darstellgestellt sind. Es ist die erste Studie nach Kenntnis der Autorin, die eine detaillierte histologische Charakterisierung von Lungen mit PRDC vornimmt.

Ähnlich wie in der Studie von Hansen et al. (2010) an Schlachtlungen, war es die Intention der vorliegenden Arbeit, Lungen von Schweinen mit PRDC aus Praxisbetrieben histologisch zu charakterisieren und damit die Situation betroffener Tiere aufzuzeigen. Außerdem sollte mit Hilfe der detaillierten histologischen Untersuchungen das diagnostische Potential der Impuls-

Oszilloresistometrie validiert werden. Hierzu wurden 6 Lungenlappen (mit Ausnahme des *Lobus accessorius*) untersucht, da dieser bei den Schweinen der vorliegenden Studie selten Veränderungen aufwies. Makroskopisch wurde die Ausbreitung von Veränderungen anhand von Dreiecken quantifiziert. Histologisch wurden die jeweiligen Veränderungen anhand von Schnitten aus dem betroffenen Bereich und den Übergangsbereichen zwischen Läsion und gesundem Gewebe eines jeden Lappens charakterisiert. So konnte ein umfassendes Bild über die makroskopische und v.a. histologische Beschaffenheit der jeweiligen Lunge gewonnen und nach Krankheits- und Ausbreitungsgrad quantifiziert werden. Diese Untersuchung mündete schließlich in der Klassifizierung der in den jeweiligen Lappen und Tieren vorhandenen Pneumonieformen und –grade.

Im Unterschied zu Hansen et al. (2010) wurden für die vorliegende Studie keine Schlachtlungen genutzt. Die hier untersuchten Lungen stammen aus der Routinediagnostik und wurden bei der Sektion frisch entnommen und untersucht. Die Untersuchung von Lungen aus Schweinebetrieben mit Atemwegserkrankungen am Schlachthof ist weit verbreitet (Schlachtlungenchecks). Allerdings muss der Untersucher die durch eine Pneumonie verursachten Läsionen von Artefakten aufgrund des Schlachtprozesses unterscheiden (Nathues et al. 2008). Ein Beispiel dafür sind Einblutungen in die Lunge, diese sind multifokal, oft unterschiedlich groß und entstehen nicht nur als Folge des Schlachtprozesses, sondern auch bei Erkrankungen der Tiere wie z. B. bei einer hämorrhagischen Diathese, auch im Zusammenhang mit Septikämien und DIC. Auch Vasculitis, Infarzierung, rupturierte Aneurysmen, Traumen, Tumoren und einige Erreger kommen als Ursache in Frage (Caswell und Williams 2007). Diese Veränderungen müssen von der Blutaspiration während des Schlachtprozesses abgegrenzt werden, die häufig auftritt. Die Veränderungen bei der Blutaspiration sind multipel, klein und mit unscharfen Grenzen (Caswell und Williams 2007). Außerdem kann beim Brühvorgang Wasser in die Lunge gelangen und zu Veränderungen an den Epithelien der Bronchien führen und es können dadurch Zelltrümmer und auch bakterielle Ansammlungen in eigentlich gesunden Lungen eingebracht werden (Marois et al. 2008). Diese Veränderungen treten bei der Entnahme aus dem Tierkörper während der Sektion nicht auf.

Die Pilotstudie von Hansen et al. (2010) zeigt im Zusammenhang mit PRDC ein hochkomplexes histopathologisches Erscheinungsbild. Dabei lassen sich Pneumonieformen isoliert oder in Kombination nachweisen (Hansen et al. 2010). Dieses komplexe Bild wird mit der eigenen Studie bestätigt, wobei die Situation der Einzellappen mit der der Gesamtlunge weitgehend übereinstimmt. Bei 98 % der Tiere trat eine Verdickung der Alveolarsepten infolge einer Infiltration durch Makrophagen und Lymphozyten auf. Diese Veränderung muss als interstitielle

Pneumonie angesprochen werden (Caswell und Williams 2007). Häufig (33-71 % der Tiere) waren auch die Lumina der Alveolen mit Entzündungszellen gefüllt, ein Hinweis auf das Vorliegen einer Pneumonie (Caswell und Williams 2007). Die Bronchien und Bronchioli, waren in der Regel gemeinsam mit Entzündungszellen infiltriert. Dies wurde als Hinweis auf Bronchitis bzw. Bronchiolitis gewertet (Caswell und Williams 2007). Waren die Strukturen von Bronchien und Bronchioli mit Entzündungszellen, vor allem neutrophilen Granulozyten, infiltriert, dann zeigte sich diese Infiltration auch in den Alveolen. Diese Situation wurde nun als Bronchopneumonie angesprochen (Caswell und Williams 2007). Infiltrationen mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen waren häufig in der Lamina propria von Bronchien und Bronchioli und auch im Epithel zu finden. In diesem Zusammenhang waren Bronchial- und Bronchiolarepithelien als Folge der Infiltration der Entzündungszellen zerstört. Allerdings muss häufig auch eine Infektion mit Viren für die Zerstörung der Epithelien verantwortlich gemacht werden (Caswell und Williams 2007). Die Zerstörung der Alveolarepithelien charakterisiert eine diffuse Schädigung der Alveolen, die Caswell und Williams (2007) als eine Form der interstitiellen Pneumonie ansehen. Die Schädigung führt zu einem Untergang von Typ 1 Pneumozyten und dadurch bedingt zu einer Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten. Bei einem Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen waren auch die Septen und Lumina stark infiltriert und die Epithelien zerstört. Häufig waren auch die Bronchioli betroffen. Diese Veränderungen sprechen für das Vorliegen einer schweren Bronchopneumonie (Caswell und Williams 2007). Waren die Alveolarlumina mit Entzündungszellen infiltriert, dann kamen diese auch in den interlobulären Interstitien vor. So zeigt sich die Ausbreitung einer Pneumonie. Allerdings ist beim Schwein zu bedenken, dass aufgrund der starken interlobulären Septen die Entzündungszellen meist nicht über die Lappengrenze hinaus vordringen können (Caswell und Williams 2007). Häufig trat auch eine Hyperplasie des BALT auf, welche die peribronchioläre Form der interstitiellen Pneumonie widerspiegelt (Weiss und Rudolph 2007). Auch diese Hyperplasie kann als Folge diverser Erreger entstehen (Thacker et al. 2001; Caswell und Williams 2007; Deblanc et al. 2012; Pors et al. 2013). Daten zu Erregern konnten allerdings im Rahmen der vorliegenden Arbeit noch nicht mit einbezogen werden.

Eine ähnlich detailreiche Studie zu PRDC wie die vorliegende, ist in der Literatur nicht verfügbar. Bezogen auf die Gesamtlunge ähneln die vorliegenden Ergebnisse jenen aus der Studie von Hansen et al. (2010). Auch dort war einer der Hauptbefunde die Füllung der Alveolarlumina mit Entzündungszellen, wie Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten und die Verdickung der Alveolarsepten aufgrund der beteiligten Entzündungszellen.

Auch Kim et al. (2003) beschreiben eine Verdickung der Alveolarsepten und die Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen bei einer durch PCV2 ausgelösten Pneumonie. Alveolarödeme traten in den von Hansen et al. (2010) untersuchten Lungen häufiger auf als in der eigenen Arbeit. Die Beurteilung eines Ödems im histologischen Präparat wird allerdings durch die Bearbeitung der Schnitte mit Auswaschung des Proteins in der Flüssigkeit erschwert, sodass die geringere Prävalenz in der eigenen Arbeit hierdurch ihre Erklärung finden könnte. Für die Beurteilung, ob ein Ödem vorhanden ist, eignet sich daher die makroskopische Untersuchung grundsätzlich besser (Caswell und Williams 2007).

In der vorliegenden Studie wurden häufig (89,3 % auf Tierebene) subpleurale Lymphozyteninfiltrate gefunden. Diese Veränderung wurde bisher nicht beim Schwein beschrieben. Beim Menschen sind mononukleäre Infiltrate unterhalb der Pleura bekannt. Diese Veränderung tritt in Kombination mit einer Pleuritis auf, die meistens nicht durch ein Karzinom oder Tuberkulose bedingt ist (Nagata et al. 1990). Diese Infiltrate können großflächig ausgeprägt sein und eine Form der Hyperplasie von Lungenlymphknoten darstellen bzw. bei einer Lymphozyten-dominierten interstitiellen Pneumonie auftreten (Poletti et al. 2013). Außerdem kommen diese Infiltrate auch im Zusammenhang mit einer Hyperplasie des BALT beim Menschen vor (Travis und Galvin 2001). Über Ursache und Bedeutung beim Schwein ist bislang nichts bekannt. Eine Pleuritis, die Hyperplasie des BALT oder eine Lymphozyten-dominierte interstitielle Pneumonie wären jedoch auch beim Schwein ursächlich denkbar.

Bei Hansen et al. (2010) werden im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit hauptsächlich die kranioventralen Anteile der Lunge, nämlich die Spitzen- und Herzlappen betrachtet. In der eigenen Untersuchung fällt auf, dass sich die Verhältnisse im Bereich der Zwerchfelllappen für einige der untersuchten histologischen Parameter signifikant von denen der Herz- und Spitzenlappen unterscheiden. Dabei kamen die Veränderungen häufiger in den Spitzen- und Herzlappen vor. Einige der Parameter sind dabei typisch für das Auftreten bestimmter Pathogene, z. B. die Füllung der Bronchioli mit Makrophagen, infiltrierende neutrophile Granulozyten im Epithel der Bronchien, Nekrosen der vorhandenen neutrophilen Granulozyten und die Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Bestimmte Erreger, zum Beispiel APP treten vor allem in den mittleren oder kaudalen Lungenlappen auf, was die Unterschiede zwischen den Lappen erklären könnte (Caswell und Williams 2007; Bertram 1985). Zur weiteren Absicherung dieses Zusammenhangs werden die im eigenen Material nachgewiesenen Erreger in einer Folgearbeit mit den histologischen Ergebnissen abgeglichen.

Anhand der histologischen Einzelparameter wurden die Pneumoniefornen definiert. Dies geschieht in der Literatur zum Teil auf sehr unterschiedliche Art und Weise. Zur Standardisierung

nimmt die vorliegende Arbeit im Wesentlichen Bezug auf die Einteilung nach Caswell und Williams (2007), die folgende Pneumoniefornen beinhaltet: embolische Pneumonie, Bronchopneumonie, interstitielle Pneumonie und bronchointerstitielle Pneumonie. Die genannten Formen basieren hauptsächlich auf Veränderungen, die in experimentellen Studien charakterisiert wurden. Dabei wurde meist nur ein Erreger verwendet (Hansen et al. 2010).

Hansen et al. (2010) unterscheiden wie ansonsten auch üblich zusätzlich eitrig, gemischtzellige und nicht-eitrig Bronchopneumonien, kombiniert mit dem zeitlichen Verlauf, also akut, subakut und chronisch. Beide Einteilungskriterien wurden auch in der eigenen Arbeit berücksichtigt, allerdings in leicht modifizierter Form. So wurden neben der Bronchopneumonie und Bronchitis auch die Pneumonie und die interstitielle Pneumonie berücksichtigt. Eine weitere Einteilung erfolgte anhand der Qualität (eitrig, nicht-eitrig) der Entzündungszellen und dem Grad der Läsionen. Das Alter der Veränderungen wurde insgesamt, jedoch nicht aufgeteilt auf die einzelnen Pneumoniefornen, berücksichtigt. Hierfür konnten nicht genug Tiere in die doch sehr aufwendige histologische Untersuchung einbezogen werden. Der Grad der Läsionen berücksichtigt die mittel- und hochgradigen, nicht aber die geringgradigen Veränderungen; denn die geringgradigen Veränderungen weisen noch nicht zwangsläufig auf das Vorliegen klinisch bedeutsamer, pathologischer Abweichungen hin. Die Festlegung, mindestens als mittelgradig eingestufte Veränderungen als für eine Erkrankung relevant zu bewerten, entspricht dem allgemeinen Vorgehen der Pathologen (Köhler, persönliche Mitteilung).

In der Studie von Hansen et al. (2010) mit insgesamt 148 Tieren in der Fallgruppe wurde bei allen akuten, subakuten und chronischen Fällen eine eitrig Bronchopneumonie nachgewiesen. In der eigenen Studie trat dagegen am häufigsten (98 %) eine interstitielle Pneumonie auf. Auch in der Untersuchung von Ticó et al. (2013), die sich retrospektiv mit dem Zusammenhang zwischen einer systemischen PCV2 Infektion und PRDC beschäftigt, wurde am häufigsten (76,6 %) eine subakute interstitielle Pneumonie in den untersuchten Lungen nachgewiesen. Auch bei Kim et al. (2003) tritt die interstitielle Pneumonie in Form einer bronchointerstitiellen Pneumonie am häufigsten auf. Wie bei Ticó et al. (2013) war auch bei Kim et al. (2003) der Zusammenhang zwischen PCV2 und PRDC die Fragestellung. Das Vorliegen einer interstitiellen Pneumonie ergibt sich auch bei Hinzutreten von PRRSV und *M. hyopneumoniae* (Harms et al. 2002).

Bezüglich der Lokalisation ist bei Hansen et al. (2010) die interstitielle Pneumonie nicht eindeutig definiert. Die Autoren beziehen sich hauptsächlich auf die peribronchioläre Form der interstitiellen Pneumonie, während die vorliegende Arbeit auch die intra- und interlobuläre Form berücksichtigt (Weiss und Rudolph 2007). Generell ist der Begriff der interstitiellen Pneumonie sehr weit gefasst. Er beschreibt die Schädigung, oder die Entzündung von alveolären und

interlobulären Septen. Über eine eindeutige Terminologie herrscht in der Veterinärmedizin keine Übereinstimmung, was die Vergleiche verschiedener Studien erschwert (Caswell und Williams 2007). Die interstitielle Pneumonie ist die typische Folge der Infektion mit viralen Erregern oder *M. hyopneumoniae* (Thacker et al. 2001; Harms et al. 2002; Caswell und Williams 2007; Redondo et al. 2009; VanAlstine 2012). Die Unterschiede zwischen den Pneumonieformen erklären sich also eventuell auch mit einem anderen Erregerspektrum als bei Hansen et al. (2010). In einem nächsten Schritt müssen daher die mikrobiologischen Ergebnisse zu den Lungenlappen mit einbezogen werden, um diese Frage abschließend beantworten zu können. In der eigenen Untersuchung traten außerdem in großem Maßstab Mischformen auf. Am seltensten waren isolierte Fälle von Bronchitis (1,7 % auf Tierebene), da diese meist in Kombination mit einer Pneumonie auftrat. Bronchitiden lassen sich selten isoliert beobachten. Sie treten meist in Kombination mit Entzündungen der oberen Atemwege oder der Lunge auf (Weiss und Rudolph 2007). Eitrige Bronchitiden entstehen aufgrund der Inhalation von Bakterien aus den oberen Atemwegen. Eine Bronchopneumonie kann dann durch die Aspiration von infektiösem Material oder als Folge einer reduzierten mukoziliären Clearance entstehen.

Die Vielzahl der vorgefundenen Krankheitsbilder könnte unterschiedlichen Kombinationen von Lungenpathogenen geschuldet sein, eine Vermutung, die in einer späteren Untersuchung überprüft werden sollte. Auch andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass histologisch differenzierbaren Lungenpathologien meist in Kombination vorkommen, abhängig von den nachgewiesenen Erregern (Harms et al. 2002; Hansen et al. 2010; Ticó et al. 2013). Mittelgradige Formen traten häufiger auf als hochgradige. Auch die Lappenlokalisation zeigt Auswirkungen auf die vorkommenden Pneumonien, Bronchitiden und ihre Mischformen. Die interstitielle Pneumonie kam in der eigenen Untersuchung in Spitzen-, Herz- und Zwerchfelllappen mit jeweils fast 100 % gleich häufig vor. Dieses Verteilungsmuster wird von anderen Autoren bestätigt (Caswell und Williams 2007; VanAlstine 2012). Allerdings können die dorsokaudalen Lungenregionen durchaus stärker betroffen sein. (Caswell und Williams 2007). Eitrige Pneumonien und Bronchopneumonien traten mit rund 14 % vermehrt in den Spitzen- und Herzlappen auf – in den Zwerchfelllappen wurden diese Formen nur zu 8 % gefunden. Auch dieser Befund entspricht den bekannten Fakten zur eitrigem Pneumonie und Bronchopneumonie (Maes et al. 2001; Caswell und Williams 2007; Hansen et al. 2010; Jirawattanapong et al. 2010; VanAlstine 2012). Die Ursache liegt in der gravitationsbedingten Ablagerung von inhalierten Partikeln und der Ansammlung von aspirierten Sekreten (Caswell und Williams 2007). In der vorliegenden Arbeit kamen auch die nicht-eitrige Pneumonie, sowie die Makrophagen-, Lymphozyten- und Plasmazellen-dominierte Pneumonie hauptsächlich in den kranioventralen Anteilen der Lunge vor; Befunde, die mit denen

von Hansen et al. (2010) übereinstimmen. Die Unterschiede zwischen den Lungenlappen spiegeln sich auch wider in der Anzahl der betroffenen Lappen für die jeweilige Form. Die interstitielle Pneumonie kommt in allen 6 untersuchten Lappen vor, entsprechend einer Verteilung über die gesamte Lunge. Die anderen Formen zeigen hingegen, entsprechend ihrer bereits diskutierten Verteilungsmuster, eine geringere Lappenanzahl. Bei den hochgradigen Pneumonieförmungen sind mehr Lungenlappen betroffen als bei den mittelgradigen Formen. Dies liegt vermutlich darin begründet, weil die jeweilige hochgradige Pneumonieförmung einen höheren Krankheitsgrad repräsentiert und deshalb mehr Lappen involviert sind. Allerdings sorgt die spezielle Anatomie der Schweinelunge dafür, dass die Ausbreitung von Läsionen über die Lappen und Läppchen hinweg eingegrenzt wird. Diese Besonderheit bewirkt, dass sich Entzündungen nicht so einfach zwischen den Lappen ausbreiten können (Caswell und Williams 2007).

5.3 Beitrag der Pathohistologie zum besseren Verständnis der Impuls-Oszilloresistometrie

Um die Varianz der IOS Ergebnisse der je zwei Schweine aus 29 Betrieben mit respiratorischen Problemen außer durch klinische Befunde weiter zu erklären, wurde die pathologische beziehungsweise pathohistologische Untersuchung eingesetzt. Dafür wurde eine Vielzahl von histologischen Einzelparametern erfasst, die dann zu den wichtigsten Pneumonieförmungen zusammengefasst wurden. Die histologischen Einzelparameter, aus denen sich die Pneumonieförmungen zusammensetzen, die die Varianz der IOS Messergebnisse am besten erklären, korrelierten gut mit den IOS Parametern. Allerdings gibt es noch eine Vielzahl weiterer Parameter, die ebenfalls die Atemmechanik und Belüftung beeinflussen und einen Zusammenhang mit den IOS Parametern zeigen, z.B. Bronchospasmen. Niedrige Frequenzen (3 und 5 Hz) dringen tief in die Lunge ein und repräsentieren den gesamten Respirationstrakt, sowie die funktionellen Eigenschaften der peripheren Atemwege (Smith et al. 2005). Eine Erhöhung von Rrs in diesem Frequenzbereich spricht für eine Obstruktion in den peripheren Atemwegen. Die Füllung der Alveolarlumina mit Entzündungszellen oder Ödeme und auch die Beteiligung der Bronchioli illustrieren dieses Bild einer peripheren Obstruktion (Lekeux et al. 1993a). Auch Rrs bei 10 Hz zeigte noch einen Zusammenhang mit den Parametern, die die Alveolen betreffen. Der Atemwegswiderstand bei 10 Hz reflektiert bereits Anteile der oberen Atemwege, allerdings gibt es keine strikte Trennung der Frequenzen und Strukturen, die Übergänge sind fließend und deshalb existiert auch dieser Zusammenhang mit den alveolären Veränderungen (Smith et al. 2005). Obstruktionen in den peripheren Atemwegen führen zu einer Versteifung der Lunge und dadurch bedingt zu einer Verringerung der Dehnbarkeit, was mit einer Abnahme der Reactance bei 5 Hz

einhergeht (Lekeux et al. 1993a; Reinhold et al. 2002; Wagner 2010). Die Reactance bei 5 Hz charakterisiert die kapazitiven, also elastischen Eigenschaften des peripheren Atemsystems (Reinhold 1997b; Reinhold et al. 2002). In erster Linie führen morphologische Veränderungen der Lunge, wie z.B. eine Verdickung der Alveolarsepten und auch die Infiltration von interlobulären Septen mit Entzündungszellen zu einer verringerten Dehnbarkeit der Lunge. Diese Veränderungen traten bei den Tieren der vorliegenden Arbeit auf und korrelierten mit der Reactance bei 5 Hz. Bei Obstruktionen und Restriktionen kommt es außerdem zu einer Verringerung des Atemzugvolumens (Wagner 2010). Bei Wagner (2010) zeigte sich bei PRRSV infizierten Tieren genau diese Veränderung und aufgrund der reduzierten Dehnbarkeit konnte das Atemzugvolumen nicht konstant gehalten werden. Zur Kompensation dieses Problems wurde die Atemfrequenz erhöht. Diese Zusammenhänge traten in der vorliegenden Studie ebenfalls auf.

Aus statistischen Gründen wurden die Zusammenhänge zwischen histologischen Parametern und IOS-Werten nur deskriptiv dargestellt. Dadurch soll ein grober Überblick ermöglicht werden. Exakte signifikanzbasierte Aussagen hätten aufgrund der extremen Vielfalt unterschiedlicher histologischer Einzelbefunde eine Tierzahl erfordert, die weit über die Machbarkeit einer solchen Studie hinausgegangen wäre. In einem zweiten Schritt wurden die histologischen Einzelparameter in ihre Faktoren Struktur (Alveole, Bronchiole, Bronchus, Interstitium, BALT, Pleura und Sonstige), Lokalisation innerhalb der betroffenen Struktur (Lumen, infiltrierend, Epithel, Lamina propria, Alveolarsepten, interlobuläre Septen, Interstitium, Pleura und Alveolarsepten und Lumina), beteiligte Zellen (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Makrophagen und Plasmazellen und keine Zellen), Grad (0-4) und die Informationen zum Ausbreitungsgrad (quantitativ, qualitativ zerlegt. Mit Hilfe dieser Aufspaltung sollte der Einfluss der Einzelkomponenten an den Veränderungen der IOS Parameter dargestellt werden. Dabei zeigten Alveolen, Bronchiolen und Bronchien einen Einfluss auf den Rrs bei allen Frequenzen. Dies zeigt sowohl eine Beteiligung der oberen, wie auch der peripheren Atemwege (Smith et al. 2005). Die Bronchien haben einen Einfluss auf die Reactance bei 10 und 15 Hz. Dieser Frequenzbereich stellt bei der Reactance den Einfluss der inertiven Widerstände dar, d.h. die Masseträgheit der Luftsäule in den großen Atemwegen (Reinhold 1998). Eine Obstruktion in diesem Bereich führt zu einer Veränderung der inertiven Eigenschaften im System (Reinhold 1998). Bronchien und Bronchioli haben einen Einfluss auf die Differenz von R5-15. Dieser Parameter stellt das Verhalten der kleinen Atemwege dar und spiegelt auch die negative Frequenzabhängigkeit der Resistance bei peripheren Obstruktionen wieder, was der Einfluss der Bronchioli zeigt (Goldman et al. 2002; Smith et al. 2005).

Die Strukturen, die die peripheren Atemwege widerspiegeln, haben alle einen Einfluss auf den peripheren Atemwegswiderstand ($p < 0,043$). Der Einfluss des BALT ist hier stark, eine massive Hyperplasie des BALT kann zur Einengung der Lumina von Bronchien und Bronchioli führen und hat auch einen Einfluss auf den Rest des Lungengewebes (Caswell und Williams 2007). Bei der Lokalisation innerhalb der betroffenen Strukturen, hat das Epithel einen Einfluss auf die IOS Parameter ($p < 0,0001$). Da sowohl Bronchien, als auch Bronchioli und Alveolen mit Epithel überzogen sind, sind alle Frequenzbereiche involviert. Strukturen, wie Lumina und Lamina propria haben einen größeren Einfluss auf die höheren Frequenzen sowohl von Xrs, als auch von Rrs ($p < 0,0001$). Der Parameter Lumen beinhaltet neben Alveolarlumen und Lumen der Bronchioli, auch das Lumen der Bronchien, was diesen Einfluss erklären könnte. Die Lamina propria kommt nur bei den Bronchien vor, was deren Einfluss auf die höheren Frequenzen zeigt. Eine Obstruktion in diesen Bereichen führt zu einer Erhöhung der Resistance und beeinflusst möglicherweise die inertiven Anteile von Xrs.

Die beteiligten Entzündungszellen haben ebenfalls einen Einfluss auf die IOS Parameter. Den größten Einfluss zeigen neutrophile Granulozyten und Makrophagen ($p < 0,001$). Je nachdem wo die Zellen vorkommen führen sie zu einer Obstruktion, oder Restriktion (Lekeux et al. 1993a, 1993b). Außerdem können Obstruktionen wieder Restriktionen bedingen (Wagner 2010). Deshalb werden sowohl die Resistance als auch die Reactance durch Entzündungszellen beeinflusst. Der Grad, in dem die histologischen Veränderungen vorkamen, hatte nur einen geringen Einfluss auf die IOS Parameter. Am größten war dieser für die Resistance. Je stärker z.B. der Grad der histologisch bewerteten Obstruktion war, desto höher war auch der Atemwegswiderstand. Da die Impuls-Oszilloresistometrie die Lunge in ihrer Gesamtheit betrachtet, war für die quantitative Ausbreitung der Veränderung der Zusammenhang am stärksten. Die qualitative Ausbreitung zeigte einen geringeren Zusammenhang mit der Lungenfunktion. Aus der Zerlegung der histologischen Einzelparameter in ihre Faktoren ergibt sich, dass sich die deutlichsten Effekte auf die IOS-Parameter zeigten, wenn die Epithelien mit neutrophilen Granulozyten oder Makrophagen weiträumig betroffen waren. Eine Zerstörung der Epithelien und die Beteiligung von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen sprechen für eine starke Entzündungsreaktion und dadurch bedingte Beeinträchtigung der Lunge (Caswell und Williams 2007). Diese Beeinträchtigung spiegelt sich in den Veränderungen der Atemmechanik wieder. Die Zusammenfassung der histologischen Einzelparameter erfolgte in enger Anlehnung an Hansen et al. (2010). Dabei zeigte sich bei den untersuchten Schweinen eine ganze Reihe unterschiedlicher Formen von Lungenerkrankungen oder Pneumonieförmern, die größtenteils auch in Kombination beobachtet werden konnten. Die Pneumonieförmern erklären 70 % der Varianz der Impuls-

Oszilloresistometrie. Grundsätzlich haben sowohl die eitrigen wie auch die nicht eitrigen Pneumonieformen einen Einfluss auf die IOS Parameter. Dabei korrelierten die alveolären Parameter mit den IOS Parametern bei niedrigen Frequenzen (Lungenperipherie). Der Grund ist die Obstruktion der Alveolen mit Entzündungszellen, die einerseits zu einer Erhöhung der Resistance und andererseits zu einer Verringerung der Reactance führt. Obstruktionen beeinflussen aufgrund der Versteifung der Lunge ebenfalls ihre Dehnbarkeit und damit die Reactance (Lekeux et al. 1993a; Reinhold et al. 2002; Wagner 2010). Auch die histologisch nachgewiesenen Bronchitiden korrelierten zum Teil mit Parametern, die eine Aussage über periphere Veränderungen zulassen, wie z.B. die Differenz von R5-15. Das liegt daran, dass Bronchitiden ganz überwiegend mit Bronchiolitiden vergesellschaftet sind.

Der proximale Widerstand zeigte eine negative Korrelation mit der eitrigen Pneumonie und der hochgradigen eitrigen Pneumonie. Diese Beziehung könnte auf ein kompensatorisches Weitstellen der oberen Atemwege hindeuten (Wagner et al. 2011). Hierdurch kann die Belüftung des Lungengewebes zunächst noch aufrechterhalten werden. Der Gesamtströmungswiderstand wird durch eine Weitstellung der oberen Atemwege (Nasenhöhle, Larynx, Pharynx), dargestellt durch R_{prox} , verringert. Diese Veränderungen wurden auch im Zusammenhang mit klinischen Parametern beobachtet (s. Kap. 5.1). Allerdings kam diese Veränderung bei zu wenigen Tieren vor und muss deshalb an einer größeren Tierzahl verifiziert werden. Die IOS Reaktionstypen, die bereits im Zusammenhang mit den Parametern der klinischen Untersuchung standen, wurden auch auf ihren Zusammenhang mit der Pathohistologie untersucht. Die Zuordnung zu den Reaktionstypen der Lungenfunktion war am besten mit der Gesamtausdehnung der Pneumonieformen, also der Anzahl involvierter Dreiecke, auf die Lunge assoziiert. Das galt insbesondere für die eitrigen Pneumonien, die eitrig Bronchopneumonie, die nicht-eitrig Pneumonie und die Makrophagen-dominierte Pneumonie. Die Anzahl involvierter Dreiecke war für Tiere des Reaktionstyps eins, die physiologische Werte in den IOS Parametern und keine beziehungsweise nur geringgradige klinische Zeichen aufwiesen, am niedrigsten. Je schlechter die IOS Werte waren, desto mehr Dreiecke waren involviert mit ansteigendem Reaktionstyp. Schließlich führten diese Pneumonieformen zu Obstruktionen, die dann auch Restriktionen bedingten und so die Änderungen von R_{rs} und X_{rs} einleiteten. Auch das Vorkommen und die Ausbreitung der histologischen Einzelparameter stiegen mit zunehmendem IOS Reaktionstyp an. Es handelte sich dabei um Parameter, die sowohl Obstruktionen als auch Restriktionen verursachen können und dadurch zu den Veränderungen von Resistance und Reactance in Reaktionstyp zwei und drei führten. Es gibt zwar experimentelle Infektionsstudien, die die Pathologie und Histologie von Veränderungen des Atemtraktes bei bei Kälbern und Schweinen

mit einbeziehen (Reinhold et al. 2002; Wagner 2010), doch wurden histologische Einzelparameter bislang nicht in dieser Ausführlichkeit mit IOS Parametern in Verbindung gebracht. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich zudem um eine Studie mit Tieren aus dem Feld. Dadurch gibt es eine Vielzahl von Krankheitserregern und Faktoren, die einen Einfluss auf die Lungenfunktion haben können. Reinhold et al. (2002) stellen fest, dass die Korrelationen zwischen der Pathologie/Histologie und den IOS Parametern beim Kalb schwach und nicht signifikant sind. Genauere Angaben werden von den Autoren nicht gemacht. Wagner (2010) nutzte die Histologie ebenfalls, um Veränderungen der IOS Ergebnisse zu erklären. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit hat Wagner (2010) in den experimentell mit PRRSV infizierten Schweinen keine Gewebezubildungen, Mucus oder Bronchialwandödeme festgestellt. Deshalb führt die Autorin Veränderungen der Resistance auf funktionelle Veränderungen wie Bronchospasmen zurück. Die Veränderungen der Reactance erklärt Wagner (2010) mit verdickten interalveolären Septen und der Infiltration mit mononukleären Zellen. Auf eine genaue Darstellung der histologischen Daten wurde von der Autorin verzichtet, da die Daten nicht Bestandteil ihrer Arbeit waren.

Für die Histologie gibt es Grenzen in der Erklärung der Variabilität; das gilt auch für die vorliegende Studie. So lassen sich insbesondere funktionelle Veränderungen, wie Bronchospasmen, mit dem IOS detektieren, aber nicht am toten Gewebe nachweisen (Reinhold et al. 2002). Dazu gehören Bronchokonstriktionen, die zu Obstruktionen der Atemwege führen (Reinhold et al. 2002; Wagner 2010). Diese Veränderungen kann man nicht anhand eines histologischen Präparates beurteilen, weil die Kontraktionen nach dem Tod nicht weiterbestehen (Wagner 2010). Es gibt verschiedene Mechanismen, die den Tonus der Bronchialmuskulatur regeln. Dazu gehören die Innervation der Atemwege, humorale Mediatoren und die Sekretion von Gewebshormonen (Wagner 2010). Diese Autorin beschreibt die verschiedenen Mechanismen detailliert und bringt sie in Zusammenhang mit einer PRRSV Infektion. Es ist vorstellbar, dass andere Erreger ebenfalls an der Auslösung von Bronchokonstriktionen beteiligt sind, was nachfolgend weiter untersucht werden sollte. Das Auftreten von Bronchokonstriktionen ist eine mögliche Ursache dafür, dass auch die Pathohistologie die Impuls-Oszilloresistometrie nicht zu 100 %, sondern zu 70 % erklären kann.

5.4 Das IOS als neues klinisches Diagnostikum beim Schwein – Eignung, Grenzen, Weiterentwicklungspotential

Die forcierte Oszilloresistometrie, zu der auch die Impuls-Oszilloresistometrie gehört, wurde ursprünglich für die Humanmedizin entwickelt. Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass der Patient nicht mitarbeiten muss. Wegen dieses Vorteils ist der Einsatz dieser Methode auch beim

Tier interessant. Außerdem handelt es sich um ein nicht invasives Untersuchungsverfahren, womit es auch den Anforderungen des Tierschutzes gerecht wird (Reinhold 1997b). Es gibt Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Impuls-Oszilloresistometrie und bestimmten Krankheitserregern bei Kälbern nachwiesen (Hildebrandt 1999). Hierbei wurden Tiere mit enzootischer Bronchopneumonie untersucht. Allerdings zeigten sich in dieser Untersuchung nur geringe Zusammenhänge zwischen dem Erreger und den IOS Messdaten. Obwohl eigentlich ein höherer Zusammenhang zu erwarten wäre, da sich unterschiedliche Erreger und selbst unterschiedliche Erregerstämme erheblich in ihrer Auswirkung auf Epithelien, rekrutierten Zielzellen, Ausbreitung und freigesetzten Zytokinmustern unterscheiden. Ein solcher Verdacht ergibt sich nicht zuletzt aus der Schätzung der Komponenteneffekte in vorliegender Arbeit.

Das PRDC beim Schwein ist - per definitionem - durch zahlreiche Einflussfaktoren geprägt (Erregermischung, Immunstatus, Genetik, Management- und Haltungsbedingungen). Es ist fast unmöglich, solche komplexen Krankheitsgeschehen experimentell nachzubilden (Maes 2010). Hierin liegt eine der wesentlichen Anreize, Untersuchungen unter Feldbedingungen durchzuführen, um die Gegebenheiten, für die neue Tools entwickelt werden sollen, vorliegen zu haben.

Abhängig von den verschiedenen Frequenzen kann die Impuls-Oszilloresistometrie mechanische Veränderungen des oberen oder unteren Respirationstraktes detektieren (Smith et al. 2005). Allerdings erlaubt diese Methode keine Unterscheidung zwischen Obstruktion und Restriktion und auch die Bestimmung der Ätiologie der zugrundeliegenden Lungenveränderungen ist nicht möglich (Hildebrandt 1999). Das heißt, die Impuls-Oszilloresistometrie ist eine unterstützende diagnostische Methode, aber klinische pathologische und mikro-/molekularbiologische Untersuchungen müssen nach wie vor herangezogen werden, um eine zuverlässige Diagnostik von Erkrankungen des Respirationstraktes zu gewährleisten (Püllen 2015). Zudem dürfte sich ein Einsatz des IOS im Feld nur schwer umsetzen lassen, da die Voraussetzungen, die für gute Messergebnisse erforderlich sind, dort kaum gegeben sind: geeignete Fixation der Tiere, mindestens zwei Personen zur Durchführung und ein ruhiger Raum für die sedierten Schweine (Püllen 2015). Tiere, die sediert wurden, brauchen eine ruhige Umgebung, um die Sedation aufrechtzuerhalten und eine reverse Reaktion zu verhindern (Löscher et al. 2006). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Biosicherheit. Die Reinigung und Desinfektion des Systems ist aufwendig und teuer, aber vonnöten, um die Verbreitung von Krankheitserregern zwischen Betrieben zu verhindern (Püllen 2015). Die Vorbereitung und Durchführung der Lungenfunktionsmessung mittels IOS sind sehr aufwendig und die Akzeptanz auch der Landwirte dürfte daher nicht im

notwendigen Maße gegeben sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen allerdings, dass die Impuls-Oszilloresistometrie durchaus wertvolle Hinweise auf den Grad der Schädigung des Respirationstrakts erlaubt, die insbesondere zur Unterstützung klinischer Untersuchungen zu Lungenerkrankungen beitragen können.

Schlussfolgerung

Komplexe respiratorische Erkrankungen, wie sie im Rahmen des PRDC auftreten sind weit verbreitet und eines der Hauptprobleme in der Schweinehaltung. Die Variationen der Lungenveränderungen sind im Feld bisher trotz Routinediagnostik nicht hinreichend genau charakterisiert. Daher war die Fragestellung für die vorliegende Arbeit die genaue Charakterisierung dieser komplexen respiratorischen Erkrankungen mit Hilfe der klassischen klinischen Untersuchung und einer Erweiterung der klinischen Untersuchung mittels Impuls-Oszilloresistometrie sowie eine detaillierte histopathologische Untersuchung. Zugleich sollte hieraus ein vertieftes Verständnis der Impuls-Oszilloresistometrie abgeleitet werden. Es gab erhebliche Variationen in der Klinik und eine Vielzahl von Merkmalen trat auf. Am häufigsten waren bei der Auskultation beidseits eine geringgradig verschärfte Atmung während der Inspiration feststellbar, sowie ein broncho-alveoläres Atemgeräusch. Die Variationen der Klinik konnten mit Hilfe der Impuls-Oszilloresistometrie nachvollzogen werden insbesondere für den Widerstand bei 3 und 5 Hz, als Parameter der peripheren Lungenfunktion. Die hohe Variabilität der Impuls-Oszilloresistometrie fand ihre Begründung im klinischen Zustand der Tiere. Anhand der IOS Daten, dem Widerstand bei 3 Hz und der Steigung der Kurve, wurden drei Reaktionstypen gebildet. Tiere in Reaktionstyp eins zeigten die wenigsten Veränderungen in der Lungenfunktion und auch kaum klinische Symptome. Tiere des Reaktionstyps drei zeigten die höchsten Werte in der Resistance und die schlechteste Dehnbarkeit der Lunge und diese Veränderungen konnten anhand der verstärkten Klinik nachvollzogen werden. Die klinischen Parameter, die maßgeblich die Impuls-Oszilloresistometrie bestimmten und 52 % der Varianz erklärten waren Reibegeräusche der Pleura, Atemtyp, Atemzüge pro Minute, Grad des bronchialen Atemgeräusches, Niesen, Hustenqualität und die Bewegung der Rüsselscheibe. Die Betrachtung der histopathologischen Einzelparameter war erwartungsgemäß extrem komplex. Die aus diesen Parametern abgeleiteten Pneumonieformen allerdings zeigten eine erhebliche Übereinstimmung mit den IOS-Ergebnissen und erklärten rund 70 % der ihnen innenwohnenden Varianz. Interstitielle Pneumonie und Kombinationen der interstitiellen Pneumonie mit anderen Formen traten häufig auf. Gerade die eitrig und nicht-eitrig Pneumonie, die eitrig Bronchopneumonie und die Makrophagen-dominierte Pneumonie und insbesondere deren flächenhafte Ausprägung

in der Lunge führten zu einer erheblichen Verschlimmerung der IOS-Werte. Als Kernproblem zeigte sich dabei die Infiltration der Epithelien von Alveolen, Bronchioli und Bronchien mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen, insbesondere bei deutlicher Ausbreitung über die Lunge. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die IOS in idealer Weise zur verbesserten Charakterisierung und Quantifizierung respiratorischer Erkrankungen eingesetzt werden kann. Aufgrund infrastruktureller und hygienischer Engpässe, die ihren Einsatz in der Praxis erheblich erschweren, dürfte die Methode allerdings gezielten Forschungsfragestellungen vorbehalten bleiben.

6 Zusammenfassung

Respiratorische Erkrankungen sind eines der Hauptprobleme der modernen Schweinehaltung. Beteiligt sind eine Vielzahl an Faktoren infektiöser und nicht infektiöser Art. Aufgrund dieser hohen Komplexität wird das Krankheitsbild daher häufig unter dem Begriff des „Porcine Respiratory Disease Complex“ (PRDC) zusammengefasst. Der PRDC zeigt eine hohe Variabilität im Feld; bis zu 63 verschiedene Erregerkombinationen wurden beschrieben. Klinisch tritt die Krankheit meist in der 10. bis 20. Lebenswoche auf. Klinische Zeichen sind Kümmeren, Anorexie, Lethargie, Fieber, Husten und Dyspnoe. Die Schwere der Klinik ist abhängig von zahlreichen Faktoren, zu denen neben den beteiligten Erregern auch das Produktionssystem und der Immunstatus der Tiere zählen. Die Vielzahl an ätiologischen Ursachen erschwert die Diagnose und macht ihre Durchführung als Mosaikdiagnose unter Berücksichtigung von klinischer Untersuchung, Sektion und Erregerisolation erforderlich. Die Sektion bietet die Möglichkeit einer detaillierten pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung mit Probennahme direkt aus dem betroffenen Gewebe zur weiterführenden Untersuchung auf die beteiligten Erreger. Ein Nachteil der Sektion bei diagnostischen Tötungen ist der begrenzte Stichprobenumfang. Hieraus ergeben sich Einschränkungen der Aussagekraft, die mit Hilfe von Schlachtlungenchecks zumindest partiell aufgehoben werden können.

Im Rahmen dieser Studie wurden 58 Schweine aus 29 Herden mit PRDC untersucht. Es wurden jeweils zwei Tiere aus einer Bucht vom Herkunftsbetrieb für die Routinediagnostik der Schweineklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) sowie im Rahmen des Schweinegesundheitsdienstes Mittelhessen ausgewählt. Die Tiere wurden an die Klinik für Schweine verbracht. Hier erfolgte eine detaillierte klinische Untersuchung mit besonderem Fokus auf den Respirationstrakt, für den 29 Einzelparameter Berücksichtigung fanden. Die klassische klinische Untersuchung wurde um die Untersuchung der Atemmechanik und Belüftung mittels Impuls-Oszilloresistometrie-System (IOS) erweitert. Im direkten Anschluss wurden die Tiere euthanasiert und pathologisch-anatomisch untersucht. Zusätzlich zur Routinesektion wurden die Lungen in 76 Messbezirke unterteilt, die je nach Ausbreitung der Veränderungen einen Score von 0 bis 4 erhielten. Maximal war pro Lunge ein Score von 304 erreichbar. Lungengewebe aus sechs Lungenlappen wurde histopathologisch untersucht. Histologisch wurden mehr als 100 Einzelparameter erfasst, die die Alveolen, Bronchiolen, Bronchien, Pleura und das Interstitium einbezogen. Anhand der histologischen Einzelparameter erfolgte in Anlehnung an Hansen et al. (2010) eine Klassifizierung in jeweils eitrig und nicht-eitrig Bronchitis, Bronchopneumonie und Pneumonie sowie interstitielle Pneumonie. Die initial 29 klinischen Parameter wurden mittels

multipler Regressionsanalyse auf acht Parameter reduziert, die einen starken Bezug zu den Variablen der Impuls-Oszilloresistometrie aufwiesen. Diese klinischen Parameter konnten die Variabilität der IOS Ergebnisse zu 52 % erklären. Parameter, die den unteren Atemtrakt repräsentieren, zeigten einen engen Zusammenhang mit den Lungenfunktionsparametern, die die Lungenperipherie darstellen. Bei den histologischen Einzelparametern trat am häufigsten eine Verdickung der Alveolarsepten zusammen mit der Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten als Zeichen einer interstitiellen Pneumonie auf. Die Lumina der Alveolen waren häufig mit Entzündungszellen gefüllt (Pneumonie). Die Bronchien und Bronchioli waren ebenfalls infiltriert mit Entzündungszellen (Bronchitis). Die Infiltration mit Entzündungszellen konnte auch Alveolen und Bronchien gleichzeitig betreffen (Bronchopneumonie). Außerdem wurden subpleurale Lymphozyteninfiltrate gefunden, die bisher nicht beim Schwein beschrieben wurden. Die interstitielle Pneumonie trat in allen Lappen gleichmäßig auf. Eitrige Pneumonien und Bronchopneumonien traten signifikant vermehrt in den Spitzen- und Herzlappen im Vergleich zum Zwerchfelllappen der Lungen auf. Auch die nicht-eitrigen Pneumonien waren häufiger in den kranioventralen Anteilen der Lunge zu finden. Auch bei der Anzahl der betroffenen Lappen gab es Unterschiede zwischen den einzelnen Pneumonieformen. Die interstitielle Pneumonie kam in allen sechs untersuchten Lungenlappen vor. Um die Unterschiede bzw. Veränderungen der histologischen Einzelparameter und die daraus resultierenden Pneumonieformen besser erklären zu können, sollen in einer Folgearbeit die beteiligten Erreger in die Betrachtung einbezogen werden.

Histologische Einzelparameter korrelierten z.T. gut mit den IOS Parametern. Vor allem Parameter, die an den eitrig und nicht-eitrig Pneumonieformen beteiligt sind hatten einen signifikanten Einfluss auf die Lungenfunktionsparameter. Eine Betrachtung der Tiere nach IOS-Reaktionstypen unterstrich den engen Zusammenhang zwischen IOS Ergebnissen und klinischen Befunden sowie histologischen Einzelparametern und Pneumonieformen. Klinische Parameter konnten im multiplen schrittweisen Regressionsansatz die IOS Ergebnisse zu 52 %, histologische Parameter zu 70 % erklären. Bei der Betrachtung der Faktoren der histologischen Einzelparameter zeigte sich, dass bei einer Infiltration der Epithelien von Alveolen, Bronchiolen und Bronchien mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen die in der gesamten Lunge vorkommen eine erhebliche Beeinträchtigung der relevanten IOS Parameter vorlag. Unerklärt bleiben Effekte auf die IOS Daten, wie sie von Bronchospasmen und ähnlichen funktionalen Veränderungen ausgehen dürften. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Impuls-Oszilloresistometrie in Kombination mit den üblichen Verfahren der Routinediagnostik wertvolle Informationen zur Beurteilung respiratorischer Störungen bei Schweinen mit PRDC unter Praxisbedingungen liefern kann.

Außerdem wird zum ersten Mal das umfangreiche patho-histologische Ausmaß dieses Krankheitskomplexes sichtbar.

7 Summary

Diseases of the respiratory tract are common in modern swine production. Different infectious and non-infectious factors are involved. Due to the high complexity of the disease pattern, this problem is often dealt as the “porcine respiratory disease complex” (PRDC). PRDC shows a high variability in the field, up to 63 different combinations of pathogens have been described. Clinical signs like wasting, anorexia, lethargy, fever, coughing and dyspnea appear around 10 to 20 weeks of age. The severity of clinical manifestation depends on various factors. Besides the involved pathogens, the production system and immune status of the animals play an important role. Because of this wide spectrum of etiological factors, diagnosis is complex and difficult, including clinical examination, dissection and the isolation of the pathogens involved. Dissection offers the possibility of a detailed pathological anatomical and histological examination and sampling of the affected tissue for screening of the pathogens involved. The disadvantage of dissection however is the limited sample size due to the high degree of invasivity. Thus, results must be interpreted with caution. Slaughter checks represent one possibility to increase the number of samples and thus, the safety of the results.

In the course of the study, 58 pigs from 29 herds with PRDC were examined. The pigs were chosen in pairs from one pen during routine diagnostics by the Clinic for Swine at the Justus-Liebig-University Giessen (JLU) within the herd health service for Mittelhessen. At the clinic, the pigs were thoroughly examined with a special focus on the respiratory tract. Twenty nine individual clinical parameters were included. Classical clinical examination was enlarged by examination of respiratory mechanics and ventilation by the use of impulse oscillometry (IOS). The pigs were euthanized subsequently and gross pathology was performed. In addition to the routine dissection, the lungs were divided into 76 triangles. Each of the triangles was scored 0 to 4, representing the degree of its area involved by macroscopic lesions. One single lung could reach a total score of 304 points (76 triangles completely involved [4]). Furthermore lung tissue was taken (from six lobes) for histopathological examination. The histological examination included more than 100 parameters regarding the alveoli, bronchi, bronchioles, pleura and the interstitia. According to Hansen et al. (2010) and based on the individual histological parameters, the following forms of pathological specification were defined: suppurative bronchitis, non-suppurative bronchitis, suppurative bronchopneumonia, non-suppurative bronchopneumonia, suppurative pneumonia, non-suppurative pneumonia and interstitial pneumonia. The initial 29 clinical parameters were reduced to eight by the use of multiple regression analysis. These eight parameters had a strong association with the variables of the impulse oscillometry. Clinical

parameters explained 52% of the variability of the IOS. Parameters representing the lower respiratory tract correlated with parameters of lung function describing the peripheral airways. The main histological finding was thickening of the alveolar septa together with the infiltration of macrophages and lymphocytes, as a sign of interstitial pneumonia. Filling of the alveoli with inflammatory cells was common (pneumonia). The bronchi and bronchioles were infiltrated with inflammatory cells as well (bronchitis). Alveoli and Bronchi could be infiltrated with inflammatory cells at the same time (bronchopneumonia). In addition subpleural infiltrates of lymphocytes were found, which were not seen in pigs up to now. The involvement of caudal, middle and cranial lung lobes differed significantly. Interstitial pneumonia was found evenly in all three kinds of lobe, while suppurative pneumonia and bronchopneumonia were seen more frequently in the cranial and middle lobes. The non-suppurative pneumonia was rather seen in the cranioventral parts of the lung. The number of affected lobes differed between the different forms of pneumonia. Interstitial pneumonia affected all six lobes. For the explanation of the differences of histological parameters and the resulting forms of pneumonia further studies are needed including the pathogens involved that were not subject of the present thesis. The individual histological parameters correlated well with the IOS parameters. Disturbed reactance at lower frequencies resulted from changes in lung parenchyma like thickening of the alveolar septa and infiltration with inflammatory cells. Suppurative and non-suppurative forms of pneumonia influenced the parameters of lung function. Clinical parameters explained 50% of IOS and histological parameters explained up to 70%. Infiltration of the epithelium of alveoli, bronchioles and bronchi with neutrophils and macrophages across the whole lung were identified as the principal components of histological parameters influencing IOS results. Some effects e.g. bronchospasms and other functional impairments that can influence IOS remained unexplained. The results of the present study show that IOS in combination with classical diagnostics can add valuable information on the state of PRDC in swine under practical conditions. Additionally, this thesis shows for the first time a detailed pattern of pathohistological lesions associated with PRDC under practical field conditions.

8 Literaturverzeichnis

Allan, G. M.; McNeilly, F.; Ellis, J.; Krakowka, S.; Meehan, B.; McNair, I. et al. (2000): Experimental infection of colostrum deprived piglets with porcine circovirus 2 (PCV2) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) potentiates PCV2 replication. In: *Arch. Virol.* 145 (11), S. 2421–2429. DOI: 10.1007/s007050070031.

Amano, H.; Shibata M.; Kajio, N.; Morozumi, T. (1994): Pathologic Observations of Pigs Intranasally Inoculated with Serovar 1, 4 and 5 of *Haemophilus parasuis* Using Immunoperoxidase Method. In: *The Journal of Veterinary Medical Science.* 56 (4), S. 639-644.

Art, T.; Lekeux, P.; Gustin, P.; Desmecht, D.; Amory, H.; Paiva, M. (1989): Inertance of the respiratory system in ponies. In: *J. Appl. Physiol.* 67 (2), S. 534–540. Online verfügbar unter <http://jap.physiology.org/content/67/2/534.full.pdf#page=1&view=FitH>.

Baumgartner, W. (2005): *Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere.* 6. Aufl. Stuttgart: Parey.

Berndt, A.; Müller, G. (1995): Occurrence of T lymphocytes in perivascular regions of the lung after intratracheal infection of swine with *Pasteurella multocida*. In: *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 49(1-2), S. 143-159.

Bertram, T. A. (1985): Quantitative Morphology of Peracute Pulmonary Lesions in Swine Induced by *Haemophilus pleuropneumoniae*. In: *Veterinary Pathology* 22 (6), S. 598–609. DOI: 10.1177/030098588502200615.

Beyer, J.; Fichtner, D.; Schirrmeier, H.; Polster, U.; Weiland, E.; Wege, H. (2000): Porcine Reproductive and Respiratory Syndrom Virus (PRRSV): Kinetics of Infection in Lymphatic Organs and Lung. In: *J. Vet. Med.* (47), S. 9–25.

Bochev (2007): Porcine respiratory disease complex (PRDC). In: *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* 10 (3), S. 131–146.

Bochsler, PN; Slauson, DO (2002): Inflammation and repair of tissue. In: *Mechanisms of Disease. A Textbook of Comparative General Pathology*, 3.Edit., DO Slauson, BJ Cooper, Eds. S. 140-245. St. Louis: Mosby.

Bossé, J. T.; Janson, H.; Sheehan, B. J.; Beddek, A.; Rycroft, N.; Kroll, S.; Langford, P. R.. (2002): *Actinobacillus pleuropneumoniae*: pathobiology and pathogenesis of infection. In: *Microbes and Infection.* 4(2), S. 225-235.

- Brochard, L.; Pelle, G.; Palmas, J. de; Brochard, P.; Carre, A.; Lorino, H.; Harf, A. (1987): Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. In: *Am. Rev. Respir. Dis* 135 (3), S. 579–584.
- Brockmeier, S. L.; Palmer, M. V.; Bolin, S. R. (2000): Effects of intranasal inoculation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, *Bordetella bronchiseptica*, or a combination of both organisms in pigs. In: *American Journal of Veterinary Research*. 61(8), S. 892-899.
- Brockmeier, S. L.; Halbur, P. G.; Thacker, E. L. (2002): Porcine Respiratory Disease Complex. In: Brogden KA, Guthmiller JM, editors, *Polymicrobial Diseases*. Washington (DC): ASM Press; 2002.
- Brockmeier, S. L.; Loving, C. L.; Nicholson, T. L.; Palmer, M. V. (2008): Coinfection of pigs with porcine respiratory coronavirus and *Bordetella bronchiseptica*. In: *Veterinary Microbiology*. 128(1-2), S. 36-47.
- Brubaker, A. P. (1919): The physiology of sneezing. In: *JAMA* 73 (8), S. 585–587. DOI: 10.1001/jama.1919.02610340017004.
- Caswell, J. L.; Williams, K. (2007): Respiratory System. In: Jubb, K. V. F. Kennedy, P. C., Palmer, N., Maxie, M. G. (Eds.): *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals - volume 2*, S. 523-653. 5th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders (*Pathology of Domestic Animals*).
- Chae, C. (2005): A review of porcine circovirus 2-associated syndromes and diseases. In: *The Veterinary Journal*. 169(3), S. 326-336.
- Christensen, G.; Sørensen, V.; Mousing, J. (1999): Diseases of the Respiratory System. In: Straw, B.E.; D'Allaire, S.; Mengeling, W.L.; Taylor, D.J. (Hg.): *Diseases of Swine* 8. Auflage. Ames, Iowa: Iowa State University Press. S. 913-940
- Collins, J. E.; Benfield, D. A.; Christianson, W. T.; et al. (1992): Isolation of Swine Infertility and Respiratory Syndrome Virus (Isolate ATCC VR-2332) in North America and Experimental Reproduction of the Disease in Gnotobiotic Pigs. In: *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 4(2), S. 117-126.
- Deblanc, C.; Gorin, S.; Quéguiner, S.; Gautier-Bouchardon, A.V; Ferré, S.; Amenna, N. et al. (2012): Pre-infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* modifies outcomes of infection with European swine influenza virus of H1N1, but not H1N2, subtype. In: *Veterinary Microbiology* 157 (1-2), S. 96–105. DOI: 10.1016/j.vetmic.2011.12.027.

- Dee, S. A. (1996): The porcine respiratory disease complex: Are subpopulations important? (commentary). In: *Journal of Swine Health and Production* (4), S. 147–149.
- Dee, S. A. (1997): Porcine Respiratory Disease Complex – the "18 Week Wall". In: *Proceedings of the 28th Meeting of American Association of Swine Practitioners, Quebec*, S. 465–466.
- Dewey, C. E.; Straw, B. E. (2006): Herd examination. In: B. E. Straw, J. J. Zimmermann, S. D'Allaire und D. J. Taylor (Hg.): *Diseases of Swine*. 9. Aufl. Ames, Iowa: Blackwell Publishing, S. 3–14.
- Done, S.; White, M. (2003): Porcine respiratory disease and complexes: the story to date. In: *In Practice* 2003 (25), S. 410–417.
- Elbers, A. R.; Cromwijk, W. A.; Hunneman, W. A.; Tielen, M. J. (1990): Logboekregistratie op vleesvarkensbedrijven in het Integrale Keten Beheersing (IKB) project. I. Gebruik van medicijnen en vaccins. In: *Tijdschrift voor diergeneeskunde* 115 (6), S. 249–261.
- Elbers, A. R. W.; Cromwijk, W. A.; Hunnemann, W. A.; Tielen, M. J. M. (1990a): Log book registration of farms for slaughtering pigs in the Integrated Quality Control Project. I. Use of drugs and vaccines. In: *Tijdschrift voor diergeneeskunde* 115 (6), S. 249–261.
- Enøe, C.; Mousing, J.; Schirmer, A. L.; Willeberg, P. (2002): Infectious and rearing-system related risk factors for chronic pleuritis in slaughter pigs. In: *Preventive veterinary medicine* 54 (4), S. 337–349. DOI: 10.1016/S0167-5877(02)00029-6.
- Fablet, C.; Marois, C.; Dorenlor, V.; Eono, F.; Eveno, E.; Jolly, J. P et al. (2012a): Bacterial pathogens associated with lung lesions in slaughter pigs from 125 herds. In: *Research in Veterinary Science* 93 (2), S. 627–630. DOI: 10.1016/j.rvsc.2011.11.002.
- Fablet, C.; Marois-Créhan, C.; Simon, G.; Grasland, B.; Jestin, A.; Kobisch, M. et al. (2012b): Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: a cross-sectional study. In: *Veterinary Microbiology* 157 (1-2), S. 152–163. DOI: 10.1016/j.vetmic.2011.12.015.
- Fraile, L.; Alegre, A.; López-Jiménez, R.; Nofrarias, M.; Segalés, J. (2010): Risk factors associated with pleuritis and cranio-ventral pulmonary consolidation in slaughter-aged pigs. In: *The Veterinary Journal* 184 (3), S. 326–333. DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.03.029.
- Frantz, S.; Nihlén, U.; Dencker, M.; Engström, G.; Löfdahl, C.G; Wollmer, P. (2012): Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. In: *Respir Med* 106 (8), S. 1116–1123. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.04.010.

Goldman, M. D. (2001): Clinical application of forced oscillation. In: *Pulm Pharmacol Ther* 14 (5), S. 341–350. DOI: 10.1006/pupt.2001.0310.

Goldman, M. D.; Carter R.; Klein R.; Fritz G.; Carter B.; Pachucki P. (2002): Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. In: *Pediatr. Pulmonol.* 34 (4), S. 312–319. DOI: 10.1002/ppul.10168.

Goldman, M. D.; Saadeh C.; Ross D. (2005): Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. In: *Respir Physiol Neurobiol* 148, S. 179–194, zuletzt geprüft am 24.09.2013.

Gonem, S.; Umar, I.; Burke, D.; Desai, D.; Corkill, S.; Owers-Bradley, J.; Brightling, C. E.; Siddiqui, S. (2012): Airway impedance entropy and exacerbations in severe asthma. In: *Eur. Respir. J.* 40 (5), S. 1156–1163. DOI: 10.1183/09031936.00228611.

Haesebrouck, F.; Pensaert, M. B. (1986): Effect of intratracheal challenge of fattening pigs previously immunised with an inactivated influenza H1N1 vaccine. In: *Veterinary Microbiology.* 11(3), S. 239-249.

Halbur, P. G.; Paul, P. S.; Vaughn, E. M.; Andrews, J. J. (1993): Experimental Reproduction of Pneumonia in Gnotobiotic Pigs with Porcine Respiratory Coronavirus Isolate AR310. In: *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 5(2), S. 184-188.

Halbur, P. G.; Paul, P. S.; Meng, X.-J.; Lum, M. A.; Andrews, J. J.; Rathje, J. A. (1996): Comparative Pathogenicity of Nine US Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) Isolates in a Five-Week-Old Cesarean-Derived, Colostrum-Deprived Pig Model. In: *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 8 (1), S. 11–20. DOI: 10.1177/104063879600800103.

Halbur, P. G. (1997): Porcine Respiratory Disease Complex. In: *Proceedings of the North Carolina Healthy Hogs Seminar.*

Hall, W.; Bane, D.P.; Kilroy, C.R.; Essex-Sorlie, D.L. (1990): A Model for the Induction of *Pasteurella multocida* Type-A Pneumonia in pigs. In: *Can J Vet Res* 1990; 54, S. 238-243 16.

Halloy, David J.; Bouhet, S.; Oswald, I. P.; Goret-Nicaise, M.; Kobisch, M.; Mainil, J.; Gustin, P. G. (2004): Pathophysiological changes occurring during *Escherichia coli* endotoxin and *Pasteurella multocida*. In: *Vet. Res.* 35 (3), S. 309-324.

- Hannan, P. C. T.; Bhogal, B. S.; Fish, J. P. (1982): Tylosin tartrate and tiamulin effects on experimental piglet pneumonia induced with pneumonic pig lung homogenate containing mycoplasmas, bacteria and viruses. In: *Research in Veterinary Science* (33), S. 76–88.
- Hansen, M. S.; Pors, S. E.; Jensen, H. E.; Bille-Hansen, V.; Bisgaard, M.; Flachs, E. M.; Nielsen, O. L. (2010): An Investigation of the Pathology and Pathogens Associated with Porcine Respiratory Disease Complex in Denmark. In: *Journal of Comparative Pathology* 143 (2-3), S. 120–131. DOI: 10.1016/j.jcpa.2010.01.012.
- Harms, P. A.; Sorden, S. D.; Halbur, P. G.; Bolin, S. R.; Lager, K. M.; Morozov, I.; Paul, P. S. (2001): Experimental Reproduction of Severe Disease in CD/CD Pigs Concurrently Infected with Type 2 Porcine Circovirus and Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. In: *Veterinary Pathology* 38 (5), S. 528–539. DOI: 10.1354/vp.38-5-528.
- Harms, P. A., DVM, MS; Halbur, P. G. DVM, PhD; Sorden, S. D., DVM, PhD Dipl ACVP (2002): Three cases of porcine respiratory disease complex associated with porcine circovirus type 2 infection. In: *Journal of Swine Health and Production*, S. 27–30.
- Hennig-Pauka (2007): Respiratory disease markers in porcine bronchoalveolar lavage fluid. Institut für Mikrobiologie, Zentrum für Infektionsmedizin und der Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin und Ambulatorischen Klinik der Tierärztlichen Hochschule Hannover.
- Hennig-Pauka, I.; Bremerich, S.; Nienhoff, H.; Schroder, C.; Verspohl, J.; Strutzberg-Minder, K. et al. (2007): Respiratory disease markers in porcine bronchoalveolar lavage fluid. In: *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* 54 (8), S. 434–440. DOI: 10.1111/j.1439-0442.2007.00960.x.
- Hildebrandt, E. (1999): Auswirkungen respiratorischer Erkrankungen auf impulsoszillogresistometrisch bestimmte Kriterien der Lungenfunktion bei Zukaufkälbern. Dissertation. Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, zuletzt geprüft am 19.12.2012.
- Hillen, S.; Berg, S. von; Köhler, K.; Reinacher, M.; Willems, H.; Reiner, G. (2014): Occurrence and severity of lung lesions in slaughter pigs vaccinated against *Mycoplasma hyopneumoniae* with different strategies. In: *Preventive veterinary medicine* 113 (4), S. 580–588. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2013.12.012.
- Honnold, C. (1997): Porcine Respiratory Disease Complex. Online verfügbar unter <https://www.extension.purdue.edu/pork/health/caryhonnold.html>, zuletzt aktualisiert am 22.09.2016.

- Jackson, P. G. G.; Cockcroft, P. D. (2002): Clinical examination of farm animals. Oxford, UK, Malden, MA, USA: Blackwell Science.
- Jaeger, J.; Liebler-Tenorio, E.; Kirschvink, N.; Sachse, K.; Reinhold, P. (2007): A clinically silent respiratory infection with *Chlamydophila* spp. in calves is associated with airway obstruction and pulmonary inflammation. In: *Vet. Res.* 38 (5), S. 711–728. DOI: 10.1051/vetres:2007027.
- Javorka, K.; Tomori, Z.; Zavorská, L. (1982): Mechanics of breathing during sneezing and crying in premature newborns. In: *Eur J Respir Dis* 63 (5), S. 442–448.
- Jirawattanapong, P.; Stockhofe-Zurwieden, N.; van Leengoed, L.; Wisselink, H.; Raymakers, R.; Crujisen, T.; van der Peet-Schwering, C.; Nielen, M.; van Nes, A. (2010): Pleuritis in slaughter pigs: Relations between lung lesions and bacteriology in 10 herds with high pleuritis. In: *Research in Veterinary Science* 88 (1), S. 11–15. DOI: 10.1016/j.rvsc.2009.06.007.
- Jong, A. de; Thomas, V.; Simjee, S.; Moyaert, H.; El Garch, F.; Maher, K.; Morrissey, I.; Butty, P.; Klein, U.; Marion, H.; Rigaut, D.; Vallé, M. (2014): Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe: the VetPath study. In: *Veterinary Microbiology* 172 (1-2), S. 202–215. DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.04.008.
- Kim, J.; Chung, H.-K.; Chae, C. (2003): Association of porcine circovirus 2 with porcine respiratory disease complex. In: *The Veterinary Journal* 166 (3), S. 251–256. DOI: 10.1016/S1090-0233(02)00257-5.
- Kirschvink, N.; Reinhold, P. (2008): Use of alternative animals as asthma models. In: *Curr Drug Targets* 9 (6), S. 470–484.
- Klein, C.; Reinhold, P. (2001): Analysis of respiratory mechanics by impulse oscillometry in non-sedated and diazepam-sedated swine. In: *Research in Veterinary Science* 70 (3), S. 181–189. DOI: 10.1053/rvsc.2001.0458.
- Klein, C.; Smith, H.-J.; Reinhold, P. (2003): Respiratory mechanics in conscious swine: effects of face mask, head position and bronchoconstriction evaluated by impulse oscillometry. In: *Research in Veterinary Science* 75 (1), S. 71–81. DOI: 10.1016/S0034-5288(03)00037-7.
- Kobisch, M.; Blanchard, B.; Le Potier, Mf. (1993): *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs: duration of the disease and resistance to reinfection. In: *Veterinary Research, Biomed Central* (24 (1)), S. 67–77.

- Landolt, G. A.; Karasin, A. I.; Phillips, L.; Olsen, C. W. (2003): Comparison of the Pathogenesis of Two Genetically Different H3N2 Influenza A Viruses in Pigs. In: *Journal of Clinical Microbiology* 41 (5), S. 1936–1941. DOI: 10.1128/JCM.41.5.1936-1941.2003.
- Larsen, Gary L.; Morgan, Wayne; Heldt, Gregory P.; Mauger, David T.; Boehmer, S. J.; Chinchilli, Vernon M. et al. (2009): Impulse oscillometry versus spirometry in a long-term study of controller therapy for pediatric asthma. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 123 (4), 861-7.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.036.
- Lekeux, P. (1988): Influence of inertance on measurements of the mechanical properties of the bovine respiratory system. In: *Vet. Res. Commun.* 12, S. 61–66. Online verfügbar unter <http://www.springerlink.com/content/v7715830h4nh21qk/>.
- Lekeux, P.; Clercx, C.; Art, T. (1993a): Functional effects of obstructive pulmonary diseases. In: P. Lekeux (Hg.): Pulmonary function in healthy, exercising and diseased animals. Gent, Belgium: Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift (Flemish veterinary journal Vlaams diergeneeskundig tijdschrift. Special issue), S. 230–261.
- Lekeux, P.; Clercx, C.; Art, T. (1993b): Functional effects of restrictive pulmonary diseases. In: P. Lekeux (Hg.): Pulmonary function in healthy, exercising and diseased animals. Gent, Belgium: Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift (Flemish veterinary journal Vlaams diergeneeskundig tijdschrift. Special issue), S. 307–325.
- Leneveu, P.; Roberts, N.; Alassane, K.; Pagot, E.; Pommier, P.; Tessier, P. (2005): Lung lesions in pigs in slaughter: A 2-Year epidemiological study in France. In: *The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* (5), S. 259–265.
- Liebich, H.-G. (2010): Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel. Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis. 5. Aufl. Stuttgart: Schattauer.
- Lockwood, P. W.; Johnson, J. C.; Katz, T. L. (2003): Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. In: *Vet. Rec.* 152 (13), S. 392–394.
- Löscher, W.; Ungemach, F. R.; Kroker, R. (Hg.) (2006): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7. Aufl. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart.
- Maes, D.; Verdonck, M.; Deluyker, H.; Kruif, A. de (1996): Enzootic pneumonia in pigs. In: *Veterinary Quarterly* 18 (3), S. 104–109. DOI: 10.1080/01652176.1996.9694628.

- Maes, D.; Deluyker, H.; Verdonck, M.; Castryck, F.; Miry, C.; Vrijens, B.; Kruif, A. de (2000): Herd factors associated with the seroprevalences of four major respiratory pathogens in slaughter pigs from farrow-to-finish pig herds. In: *Veterinary research* 31 (3), S. 313–327. DOI: 10.1051/vetres:2000122.
- Maes, D. G.; Deluyker, H.; Verdonck, M.; Kruif, A. de; Ducatelle, R.; Castryck, F. et al. (2001): Non-infectious factors associated with macroscopic and microscopic lung lesions in slaughter pigs from farrow-to-finish herds. In: *Veterinary Record* 148 (2), S. 41–46. DOI: 10.1136/vr.148.2.41.
- Maes, D. G. (2010): *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs: update on epidemiology and control. In: *Proceedings of the 21st IPVS Congress 2010*, S. 30–35.
- Marois, C.; Cariolet, R.; Morvan, H.; Kobisch, M. (2008): Transmission of pathogenic respiratory bacteria to specific pathogen free pigs at slaughter. In: *Veterinary Microbiology* 129 (3-4), S. 325–332. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.11.030.
- Martín de la Fuente, A. J.; Gutiérrez Martín, C. B.; Pérez Martínez, C.; García Iglesias, M. J.; Tejerina, F.; Rodríguez Ferri, E. F. (2009): Effect of different vaccine formulations on the development of Glässer's disease induced in pigs by experimental *Haemophilus parasuis* infection. In: *Journal of Comparative Pathology*. 140(2-3), S. 169-176.
- Martínez, J.; Peris, B.; Gómez, E. A.; Corpa, J. M." (2009): The relationship between infectious and non-infectious herd factors with pneumonia at slaughter and productive parameters in fattening pigs. In: *Veterinary Journal* (179), S. 240–246.
- McLaughlin, Richard F.; Tyler, Walter S.; Canada, Robert O. (1961): A study of the subgross pulmonary anatomy in various mammals. In: *Am. J. Anat.* 108 (2), S. 149–165. DOI: 10.1002/aja.1001080203.
- Mead, J. (1961): Physiology of Lungs. In: *APS* 41, S. 281–329. Online verfügbar unter <http://physrev.physiology.org/content/41/2/281.full.pdf+html>, zuletzt geprüft am 18.08.2011.
- Meraz, E. G.; Nazeran, H.; Ramos, C. D.; Nava, P.; Diong, B.; Goldman, M. D. (2011): Analysis of impulse oscillometric measures of lung function and respiratory system model parameters in small airway-impaired and healthy children over a 2-year period. In: *BioMed Eng OnLine* 10 (1), S. 21. DOI: 10.1186/1475-925X-10-21.
- Merialdi, G.; Dottori, M.; Bonilauri, P.; Luppi, A.; Gozio, S.; Pozzi, P.; Spaggiari, B.; Martelli, P. (2012): Survey of pleuritis and pulmonary lesions in pigs at abattoir with a focus on the extent of

the condition and herd risk factors. In: *The Veterinary Journal* 193 (1), S. 234–239. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.11.009.

Meyer, R. C.; Beamer, P. D. (1973): Bordetella bronchiseptica Infections in Germ-Free Swine: An Experimental Pneumonia. In: *Veterinary Pathology*. 10(6), S. 550-556.

Meys, T.; van Steelant, J.; Rolly, E.; Dewulf, J.; Haesebrouck, F.; Maes, D. (2011): A cross-sectional study of risk factors associated with pulmonary lesions in pigs at slaughter. In: *The Veterinary Journal* 187 (3), S. 388–392. DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.12.027.

Moorkamp, L.; Nauwynck, H.; Spersger, J.; Tegeler, R.; grosse Beilage, E. (2008): Detection of respiratory pathogens in porcine lung tissue and lavage fluid. In: *Veterinary Journal* (175), S. 273–275.

Morrison, R. B.; Hilley, H. D.; Leman, A. D. (1985): Comparison of methods for assessing the prevalence and extent of pneumonia in market weight swine. In: *Can Vet J* (26), S. 381–384.

Nagata, N.; Kawarada, Y.; Shigematsu, N.; Ishibashi, T. (1990): Subpleural Mononuclear Cell Infiltration. In: *Chest* 98 (5), S. 1116–1120. DOI: 10.1378/chest.98.5.1116.

Nathues, H.; Hewicker-Trautwein, M.; Große Beilage, E. (2008): Differenzierung schlachtungsbedingter Artefakte von pneumonischen Veränderungen beim Lungencheck an Schlachtschweinen. In: *Tierärztliche Praxis* 36 (4), S. 258–262

Nathues, H.; Spersger, J.; Rosengarten, R.; Kreienbrock, L.; grosse Beilage, E. (2012): Value of the clinical examination in diagnosing enzootic pneumonia in fattening pigs. In: *The Veterinary Journal* 193 (2), S. 443–447. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.01.013.

Navajas, D.; Farré, R. (1999): Oscillation mechanics. In: *Europ. Resp. Monograph* 31 (12), S. 112–140.

Onmaz, A. C.; Stoklas-Schmidt, C.; van den Hoven, R. (2013): Daily variability of forced oscillometry parameters in horses suffering recurrent airway obstruction, a pilot study. In: *Vet. Res. Commun.* 37, S. 11–17. DOI: 10.1007/s11259-012-9541-y.

Ono, M.; Okada, M.; Namimatsu, T.; Fujii, S.; Mukai, T.; Sakano, T. (2003): Septicaemia and Arthritis in Pigs Experimentally Infected with Pasteurella multocida Capsular Serotype A. In: *Journal of Comparative Pathology*. 129(4), S. 251-258.

- Oostveen, E.; MacLeod, D.; Lorino, H.; Farre, R.; Hantos, Z.; Desager, K.; Marchal, F. (2003): The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. In: *Eur. Respir. J.* 22 (6), S. 1026–1041. DOI: 10.1183/09031936.03.00089403.
- Opriessnig, T.; Halbur, P. G.; Yoon, K.-J.; Pogranichniy, R. M.; Harmon, K. M.; Evans, R.; Key, K. F.; Pallares, F. J.; Thomas, P.; Meng, X. J. (2002): Comparison of Molecular and Biological Characteristics of a Modified Live Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) Vaccine (Ingelvac PRRS MLV), the Parent Strain of the Vaccine (ATCC VR2332), ATCC VR2385, and Two Recent Field Isolates of PRRSV. In: *Journal of Virology.* 76(23), S. 11837-11844.
- Opriessnig, T.; Thacker, E. L.; Yu, S.; Fenaux, M.; Meng, X.-J.; Halbur, P. G. (2004): Experimental Reproduction of Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome in Pigs by Dual Infection with *Mycoplasma hyopneumoniae* and Porcine Circovirus Type 2. In: *Veterinary Pathology.* 41(6), S. 624-640.
- Opriessnig, T.; Baker, R. B.; Halbur, P. G. (2007): Use of an experimental model to test the efficacy of planned exposure to live porcine reproductive and respiratory syndrome virus. In: *Clinical and vaccine immunology.* CVI.;14(12), S. 1572-1577.
- Opriessnig, T.; Giménez-Lirola, L. G.; Halbur, P. G. (2011): Polymicrobial respiratory disease in pigs. In: *Anim. Health. Res. Rev.* 12 (02), S. 133–148. DOI: 10.1017/S1466252311000120.
- Ostanello, F.; Dottori, M.; Gusmara, C.; Leotti, G.; Sala, V. (2007): Pneumonia Disease Assessment using a Slaughterhouse Lung-Scoring Method. In: *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* (54), S. 70–75.
- Palzer, A.; Ritzmann, M.; Wolf, G.; Heinritzi, K. (2008): Associations between pathogens in healthy pigs and pigs with pneumonia. In: *Veterinary Record* (162), S. 267–271.
- Park, C.; Choi, K.; Jeong, J.; Chae, C. (2015): Cross-protection of a new type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) modified live vaccine (Fostera PRRS) against heterologous type 1 PRRSV challenge in growing pigs. In: *Veterinary Microbiology.* 177(1-2), S. 87-94.
- Plonait, H. (2004): Fieberhafte Allgemeinerkrankungen. In: K-H Waldmann und M. Wendt (Hg.): *Lehrbuch der Schweinekrankheiten.* 4. Aufl. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart, S. 93–105.

Plopper, C. G.; Adams, D. R. (2006): Respiratory System In:Dellmann`s Textbook of Veterinary Histology, 6th Edition, Eurell, Jo Ann, Frappier, Brian L., S. 153-169.

Poletti, V.; Ravaglia, C.; Tomassetti, S.; Gurioli, C.; Casoni, G.; Asiola, S.; Dubini, A.; Piciocchi, S.; Chilosi, M. (2013): Lymphoproliferative lung disorders: clinicopathological aspects. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 22 (130), S. 427–436. DOI: 10.1183/09059180.00004313.

Pors, S. E.; Hansen, M. S.; Bisgaard, M.; Jensen, H. E.; Iburg, T. M. (2013): Immunohistochemical study of porcine lung lesions associated with *Pasteurella multocida*. In: *Veterinary journal (London, England : 1997)* 197 (2), S. 483–488. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.03.004.

Pringle, J. K.; Viel, L.; Shewen, P. E.; Willoughby, R. A.; Martin, S. W.; Valli, V. E. (1988): Bronchoalveolar lavage of cranial and caudal lung regions in selected normal calves: cellular, microbiological, immunoglobulin, serological and histological variables. In: *Can. J. Vet. Res.* 52 (2), S. 239–248.

Püllen, C.; Becker, S.; Smith, H.-J.; Reinhold, P.; Reiner, G. (2014): Evaluation of impulse oscillometry in pigs of unknown disease status originating from the field. In: *Veterinary journal* 201 (1), S. 78–82. DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.04.005.

Püllen, C. (2015): Evaluation of impulse oscillometry in pigs originating from the field. 1. Aufl. Giessen: Lauffersweiler (Edition scientifique).

Püllen, C.; Becker, S.; Smith, H.-J.; Reinhold, P.; Reiner, G. (2015 a): Relationship between clinical signs and results of impulse oscillometry in pigs originating from the field. In: *Research in Veterinary Science* 98, S. 106-111

Qi, G.-S.; Zhou, Z.-C.; Gu, W.-C.; Xi, F.; Wu, H.; Yang, W.-L.; Liu, J.-M. (2013): Detection of the Airway Obstruction Stage in Asthma Using Impulse Oscillometry System. In: *J Asthma* 50 (1), S. 45–51. DOI: 10.3109/02770903.2012.743154.

Redondo, E.; Masot, A. J.; Fernández, A.; Gázquez, A. (2009): Histopathological and Immunohistochemical Findings in the Lungs of Pigs Infected Experimentally with *Mycoplasma hyopneumoniae*. In: *Journal of Comparative Pathology* 140 (4), S. 260–270. DOI: 10.1016/j.jcpa.2008.12.008.

Reinhold, P.; Macleod D.; Lekeux P. (1996): Comparative evaluation of impulse oscillometry and a monofrequency forced oscillation technique in clinically healthy calves undergoing bronchochallenges. In: *Res. Vet. Sci.* 61, S. 206–213.

Reinhold, P. (1997a): Mechanics of breathing in animals Part 1: Physiology of respiratory mechanics and conventional measuring techniques. In: *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr* 110, S. 251–256.

Reinhold, P. (1997b): Atmungsmechanik beim Tier 2. Mitteilung: Die forcierte Oszilloresistometrie beim Tier-Übersichtsarbeit. In: *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 110, S. 257–266.

Reinhold, P. (1998): Atmungsmechanik beim Tier 3. Mitteilung: Methodische und physiologische Aspekte bei der Anwendung des Impuls-Oszilloresistometrie-Systems (IOS). In: *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 111, S. 253–261.

Reinhold, P.; Smith, H.-J.; Langenberg, A.; Lekeux, P. (1998a): Measurement of respiratory impedance in healthy calves using the impulse oscillation technique—Physiological and methodological aspects. In: *Vet. J.* 155 (1), S. 27–38. DOI: 10.1016/S1090-0233(98)80032-4.

Reinhold, P.; Smith, H.-J.; Close, R.; Genicot, B.; Lekeux, P. (1998b): Validation of impulse oscillometry in Friesian and Blue Belgian calves with respect to changes in extrathoracic upper airway resistance. In: *Research in Veterinary Science* 65 (2), S. 93–101. DOI: 10.1016/S0034-5288(98)90158-8.

Reinhold, P.; Rabeling, B.; Günther, H.; Schimmel, D. (2002): Comparative evaluation of ultrasonography and lung function testing with the clinical signs and pathology of calves inoculated experimentally with *Pasteurella muftocida*. In: *Veterinary Record* (150), S. 109–114.

Reinhold, P. (2005): Modelle pulmonaler Infektionen bei Großtieren - speziesspezifische Unterschiede. In: *Pneumologie* 59 (6), S. 412–417. DOI: 10.1055/s-2004-830312.

Reinhold, P.; Jaeger, J.; Melzer, F.; Sachse, K. (2005b): Evaluation of lung function in pigs either experimentally or naturally infected with Chlamydiaceae. In: *Vet. Res. Commun.* 29 Suppl 1, S. 125–150.

Reinhold, P.; Costabel, U.; Hamacher, J.; Theegarten, D.; Rosenbruch, M. (2005a): Vergleichende Aspekte der broncho-alveolären Lavage bei Mensch und Tier. In: *Pneumologie (Stuttgart)* (59), S. 485–501.

- Reinhold, P.; Kirschvink, N.; Theegarten, D.; Berndt, A. (2008): An experimentally induced *Chlamydia suis* infection in pigs results in severe lung function disorders and pulmonary inflammation. In: *Vet. Res* 39 (3), S. 35. DOI: 10.1051/vetres:2008012.
- Richard, E. A.; Fortier, G. D.; Denoix, J-M; Art, T.; Lekeux, P. M.; van Erck, E. (2009): Influence of subclinical inflammatory airway disease on equine respiratory function evaluated by impulse oscillometry. In: *Equine Vet. J* 41 (4), S. 384–389. Online verfügbar unter <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.2746/042516409X366121/asset/042516409X366121.pdf?v=1&t=h651mqcs&s=ee6102ec60d5249dd6a226b33bfc9727e05add8e>.
- Robinson, N. E. (1982): Some functional consequences of species differences in lung anatomy. In: *Adv Vet Sci Comp Med* 26, S. 1–33.
- Robinson, N. E. (2007): Respiratory Function. In: James G. Cunningham und Bradley G. Klein (Hg.): *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. 4th ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, S. 565–618.
- Ross R.F. (1999): Mycoplasmal diseases. In: *Diseases of Swine*, 8. Edit., B.E. Straw, S. D'Allaire, W.L. Mengeling, D.J. Taylor, Eds., S. 495-509. Oxford: Blackwell Science.
- Schulz, H.; Flexeder, C.; Behr, J.; Heier, M.; Holle, R.; Huber, R. M. et al. (2013): Reference Values of Impulse Oscillometric Lung Function Indices in Adults of Advanced Age. In: *PLoS ONE* 8 (5), e63366. DOI: 10.1371/journal.pone.0063366.
- Scott, P. R. (2010): Lung auscultation recordings from normal sheep and from sheep with well-defined respiratory tract pathology. In: *Small Ruminant Res* 92 (1-3), S. 104–107. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2010.04.010.
- Shi, Y.; Aledia, A. S.; Tatavoosian, Ahramahzd V.; Vijayalakshmi, Shruthi; Galant, Stanley P.; George, Steven C. (2011): Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 129 (3), S. 671–678. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.002.
- Shi, Y.; Aledia, A. S.; Galant, S. P.; George, S. C. (2013): Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (3), S. 718–723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
- Sibila, M.; Nofrarias, M.; Lopez-Soria, S.; Segales, J.; Valero, O.; Espinal, A. et al. (2007): Chronological study of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection, seroconversion and associated lung lesions in vaccinated and non-vaccinated pigs. In: *Veterinary Microbiology* 122 (1-2), S. 97–107. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.01.010.

- Skloot, G.; Goldman, M.; Fischler, D.; Goldman, C.; Schechter, C.; Levin, S.; Teirstein, A. (2004): Respiratory symptoms and physiologic assessment of ironworkers at the World Trade Center disaster site. In: *Chest* 125 (4), S. 1248–1255.
- Smith, H.-J.; Reinhold, P.; Goldman M. D. (2005): Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: *Europ. Resp. Monograph* 1999 (31), S. 72–105. Online verfügbar unter http://www.sensormedics.com/prod_serv/downloads/ra_ch5.pdf.
- Sørensen, V.; Ahrens, P.; Barfod, K.; Feenstra, A. A.; Feld, N. C.; Friis, N. F. et al. (1997): Mycoplasma hyopneumoniae infection in pigs: Duration of the disease and evaluation of four diagnostic assays. In: *Veterinary Microbiology* 54 (1), S. 23–34. DOI: 10.1016/S0378-1135(96)01266-7.
- Sørensen, V.; Jorsal, S. E.; Mousing, J. (2006): Diseases of the Respiratory System. In: B. E. Straw, J. J. Zimmermann, S. D'Allaire und D. J. Taylor (Hg.): Diseases of Swine. 9. Aufl. Ames, Iowa: Blackwell Publishing, S. 149–179.
- Stahl, W. R. (1967): Scaling of respiratory variables in mammals. In: *J Appl Physiol* 22 (3), S. 453–460.
- Strie, R.; Doll, K.; Pöttmann, B.; Scholz, H. (1997): Einfluss verschiedener Faktoren auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung mittels multifrequenter Impuls-Oszillometrie bei Kälbern und Jungrindern. In: *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 104 (8), S. 286–290.
- Sugiyama, A.; Hattori, N.; Haruta, Y.; Nakamura, I.; Nakagawa, M.; Miyamoto, S. et al. (2013): Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. In: *Respir Med* 107 (6), S. 875–882. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.005.
- Thacker, E. L.; Halbur, P. G.; Ross, R. F.; Thanawongnuwech, R.; Thacker, B. J. (1999): Mycoplasma hyopneumoniae potentiation of Porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced pneumonia. In: *Journal of Clinical Microbiology* (Vol. 37), S. 620–627.
- Thacker, E. L.; Thacker, B. J.; Janke, B. H. (2001): Interaction between Mycoplasma hyopneumoniae and swine influenza virus. In: *Journal of Clinical Microbiology* 39 (7), S. 2525–2530. DOI: 10.1128/JCM.39.7.2525–2530.2001.
- Thacker; Thanawongnuwech (2002): Porcine Respiratory Disease Complex. In: *Thai J. Vet. Med. Vol. 32 Supplement, 2002* (Vol. 32 Supplement), S. 125–134.

Thanawongnuwech, R.; Brown, G. B.; Halbur, P. G.; Roth, J. A.; Royer, R. L.; Thacker, B. J. (2000): Pathogenesis of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus-induced Increase in Susceptibility to *Streptococcus suis* Infection. In: *Veterinary Pathology*, 37(2), S. 143-152.

Ticó, G.; Segalés, J.; Martínez, J. (2013): The blurred border between porcine circovirus type 2-systemic disease and porcine respiratory disease complex. In: *Veterinary Microbiology* 163 (3-4), S. 242–247. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.01.001.

Travis, W. D.; Galvin, J. R. (2001): Rare diseases bullet 13. Non-neoplastic pulmonary lymphoid lesions. In: *Thorax* 56 (12), S. 964–971. DOI: 10.1136/thorax.56.12.964.

Vahle, J. L.; Haynes, J. S.; Andrews, J. J. (1995): Experimental Reproduction of *Haemophilus Parasuis* Infection in Swine: Clinical, Bacteriologic, and Morphologic Findings. In: *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 7(4), S. 476-480.

van Erck, E.; Votion, D. M.; Kirschvink, N.; Art, T.; Lekeux, P. (2003): Use of the impulse oscillometry system for testing pulmonary function during methacholine bronchoprovocation in horses. In: *Am. J. Vet. Res* 64 (11), S. 1414–1420. Online verfügbar unter <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2003.64.1414>.

van Erck, E.; Votion, D.; Art, T.; Lekeux, P. (2004a): Measurement of respiratory function by impulse oscillometry in horses. In: *Equine Vet. J* 36 (1), S. 21–28. DOI: 10.2746/0425164044864714.

van Erck, E.; Votion, D.; Kirschvink, N.; Genicot, B.; Lindsey, J.; Art, T.; Lekeux, P. (2004b): Influence of breathing pattern and lung inflation on impulse oscillometry measurements in horses. In: *Vet. J.* 168 (3), S. 259–269. DOI: 10.1016/j.tvjl.2003.09.010.

van Erck, E.; Votion, D.; Art, T.; Lekeux, P. (2006): Qualitative and quantitative evaluation of equine respiratory mechanics by impulse oscillometry. In: *Equine Vet. J* 38 (1), S. 52–58. Online verfügbar unter <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.2746/042516406775374252/asset/042516406775374252.pdf?v=1&t=h651z2ep&s=adb7942b81723273b1bc8ee5350dd6d40c03a34d>.

van Reeth, K.; Labarque, G.; Nauwynck, H.; Pensaert, M. (1999): Differential production of proinflammatory cytokines in the pig lung during different respiratory virus infections: correlations with pathogenicity. In: *Research in Veterinary Science*. 67(1), S. 47-52.

van Reeth, K.; Nauwynck, H. (2000): Proinflammatory cytokines and viral respiratory disease in pigs. In: *Veterinary research*. 31(2), S. 187-213.

- VanAlstine (2012): Respiratory System. In Zimmermann, JJ., Karriker, L.A., Ramirez, A., Schwartz, K.J., Stevenson, G. (Eds.): Diseases of Swine. Blackwell Publishing, Ames, Iowa, S. 348-362. 10th ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Waibl, H. (2004): Atmungsapparat, Apparatus respiratorius In: Nickel, Richard; Schummer, August; Seiferle, Eugen, Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II Eingeweide. Unter Mitarbeit von Josef Frewein, Hagen Gasse, Rudolf Leiser, Heide Roos, Harald Thomé, Bernd Vollmerhaus und Helmut Waibl. 9. unveränderte Auflage. 5 Bände. Stuttgart: Parey.
- Wagner, J. (2010): Einfluss von PRRSV-Infektionen auf die Lungenfunktion des Schweines. Dissertation. Freie Universität Berlin, Berlin. Institut für Veterinärmedizin. Online verfügbar unter http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000009617/Wagner_%28Judith%29_online.pdf;jsessionid=0DFF717FC116DEAF7B797A808FDC2802?hosts=.
- Wagner, J.; Kneucker, A.; Liebler-Tenorio, E.; Fachinger, V.; Glaser, M.; Pesch, S.; Murtaugh, M. P.; Reinhold, P. (2011): Respiratory function and pulmonary lesions in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. In: *The Veterinary Journal* 187 (3), S. 310–319. DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.12.022.
- Weiss, E.; Rudolph, R. (2007): Atmungsorgane in: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere S. 49-. 6., völlig neu bearb. Aufl. Hg. v. Dahme, Erwin und E. Weiss. Stuttgart: Enke.
- Whittlestone, P. (1972): The role of Mycoplasmas in the Production of Pneumonia in the Pig. In Pathogenic Mycoplasmas. pp 263 283. Amsterdam: Associated Scientific Publishers.
- Wöste, Klaus (2007): Beschreibung des aktuellen Wissensstandes zur Übertragung ausgewählter viraler und bakterieller Erreger respiratorischer Erkrankungen zwischen Schweinebeständen. Dissertationsschrift. Tierärztliche Hochschule Hannover Außenstelle für Epidemiologie.
- Wohlsein, P.; Reifinger, M. (2015): Kapitel 9: Todeszeichen und Wundaltersbestimmung. In: Baumgärtner, Wolfgang; Gruber, Achim Dieter In: Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin, S. 269-282. 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Enke
- Young, S. S.; Tesarowski, D.; Viel, L. (1997): Frequency dependence of forced oscillatory respiratory mechanics in horses with heaves. In: *J. Appl. Physiol.* 82 (3), S. 983–987.

Young, K. C.; Sagar, M. G.; Han, S. J. (2003): Retrospective analysis of etiologic agents associated with respiratory diseases in pigs. In: *The Canadian Veterinary Journal* (44), S. 735–737.

9 Anhang

Tabelle 26: Bedeutung der histologischen Einzelparameter

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Verdickung der Alveolarsepten	geringgradig- hochgradig	Charakteristisch für die interstitielle Pneumonie und häufig das Ergebnis einer Schädigung der Alveolarsepten. Die Schädigung der Alveolarsepten während einer chronischen eitrigen Bronchopneumonie oder ein großflächiges fibrinöses Exsudat kann zur Fibroplasie führen. Diese Fibroplasie kann dann ebenfalls eine Verdickung der Alveolarsepten verursachen (8). Die Verdickung der Septen ist oft ein Zeichen für die Infiltration mit verschiedenen Zellen während einer Infektion mit bestimmten Erregern (3,4,6,8-10,15-17,19,21,23,24,27,29,30,36-38).
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten	geringgradig- hochgradig	Dieser Parameter charakterisiert die akute Bronchopneumonie und ist auch ein Zeichen für die chronische eitrige Bronchopneumonie (8). Hier sind aber auch Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in hoher Anzahl vorhanden. Während der akuten exsudativen Phase der interstitiellen Pneumonie sind neutrophile Granulozyten in unterschiedlicher Zahl in den Alveolarlumina (8). Die Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten ist die Antwort auf eine Infektion mit verschiedenen Pathogenen (2-4,6-8,15,19-21,23,29,30,33,35).
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten	geringgradig- hochgradig	Die Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten ist das Ergebnis einer Infektion mit verschiedenen Erregern (4,8,14,15,21,29,30,37), häufig nicht bakteriell bedingt.
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen	geringgradig- hochgradig	Die Alveolarlumina sind gefüllt mit Makrophagen bei der akuten Bronchopneumonie und in der akuten exsudativen Phase der interstitiellen Pneumonie (8). Die Füllung der Lumina mit Makrophagen ist die Antwort auf die Infektion mit verschiedenen Erregern (3,4,8,13-15,20,21,23,29,30,32,33,35,37,38).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen	geringgradig- hochgradig	Bei einer Bronchopneumonie können Plasmazellen in den Alveolen vorhanden sein (8). Die Füllung der Alveolarlumina mit unterschiedlicher Zahl von Plasmazellen existiert bei einer durch <i>M. hyopneumoniae</i> verursachten Pneumonie (19).
Zerstörung Alveolarepithel	ja oder nein	Diese Läsion zeigt eine diffuse Schädigung der Alveolen, die eine Form der interstitiellen Pneumonie ist. Das Ergebnis dieser Schädigung ist eine Zerstörung der Typ 1 Pneumozyten. Dadurch kommt es zur Proliferation der Typ 2 Pneumozyten, der Bildung von hyalinen Membranen und interstitieller Fibrose (8). Es ist ebenfalls ein Zeichen für die Infektion mit verschiedenen Erregern (5,8,12,14,15,18,21,36,37).
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	ja oder nein	Die Infiltration mit neutrophilen Granulozyten ist das Zeichen einer Infektion mit verschiedenen Pathogenen und resultiert in einer Verdickung der Alveolarsepten (3,8,15,20,35).
Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten	ja oder nein	Die Infiltration mit Lymphozyten ist das Ergebnis der Infektion mit verschiedenen Pathogenen und führt zur Verdickung der Alveolarsepten (6-10,13,15,16,19,25,27,30,32,33,36-38).
Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen	ja oder nein	Die Infektion mit verschiedenen Erregern führt zu einer Infiltration der Septen mit Makrophagen und einer Verdickung derselben (3,4,6-10,13,15,16,20,24,25,27,30,32,33,35-38).
Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen	ja oder nein	Die Infiltration mit Plasmazellen ist das Zeichen einer Infektion mit verschiedenen Pathogenen und führt zu einer Verdickung der Septen (7,8,15).
Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin	ja oder nein	Die Alveolarlumina sind mit Fibrin gefüllt bei einer akuten Bronchopneumonie und es kommen Fibrinstränge bei der akuten exsudativen Phase der interstitiellen Pneumonie vor (8). Außerdem findet sich Fibrin in den Lumina bei der Infektion mit verschiedenen Erregern (3,8,15,20,21,23,29,35).
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel	geringgradig- hochgradig	Diese Läsion ist ein Zeichen für eine Bronchitis und Bronchopneumonie (8). Infiltrierende neutrophile Granulozyten im Epithel des Bronchus kommen bei einer Infektion mit APP vor (8).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel	geringgradig-hochgradig	Diese Läsion kommt bei einer Bronchitis und/oder Bronchopneumonie vor, tritt aber auch bei einer länger anhaltenden Verletzung der Epithelzellen auf (8). Bei einer experimentellen Pneumonie mit <i>Pasteurella multocida</i> gibt es Lymphozyteninfiltrate in den Wänden der Bronchien (16).
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel	geringgradig-hochgradig	Makrophagen kommen, neben den anderen Zelltypen ebenfalls bei einer Bronchitis und/oder Bronchopneumonie vor (8). Wenige Makrophagen dringen in die Schleimhaut der Bronchien ein bei einer Infektion mit APP (8).
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel	geringgradig-hochgradig	Plasmazellen kommen, neben den anderen Zelltypen, bei einer Bronchitis und/oder Bronchopneumonie vor und sind auch das Zeichen für eine chronische Entzündung (8,39).
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	geringgradig-hochgradig	Das Lumen der Bronchien ist gefüllt mit neutrophilen Granulozyten während einer Bronchopneumonie und bei der Infektion mit verschiedenen Erregern (2,6,8,12,21,37).
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	geringgradig-hochgradig	Die Lumina sind mit Lymphozyten gefüllt während einer Bronchopneumonie (8). Diese Läsion tritt bei einer Infektion mit verschiedenen Erregern auf (21,37).
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen	geringgradig-hochgradig	Die Füllung der Lumina mit Makrophagen tritt bei einer Infektion mit verschiedenen Erregern auf (12,21,37).
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	geringgradig-hochgradig	Bei einer Bronchopneumonie kommen neben den anderen Zelltypen Plasmazellen in den Lumina der Bronchien vor (8).
infiltrierende neutrophilen Granulozyten im Bronchiolarepithel	geringgradig-hochgradig	Das Epithel der Bronchioli ist infiltriert mit neutrophilen Granulozyten während einer akuten Bronchopneumonie (8). Außerdem ist die Veränderung bei einer Infektion mit APP zu finden (8).
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel	geringgradig-hochgradig	Die Infiltration mit Lymphozyten kommt bei einer durch Mykoplasmen verursachten Pneumonie vor (8). Es tritt ebenfalls auf bei einer experimentellen Infektion mit <i>Pasteurella multocida</i> (16).
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel	geringgradig-hochgradig	Wenige Makrophagen dringen in die Mucosa der Bronchioli ein bei einer Infektion mit APP (8).
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel	geringgradig-hochgradig	Diese Läsion ist aufgrund der Plasmazellen ein Zeichen für eine chronische Entzündung (39).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten	geringgradig-hochgradig	Die Lumina der Bronchioli sind mit neutrophilen Granulozyten gefüllt während der akuten Bronchopneumonie (8). Außerdem tritt diese Läsion bei der Infektion mit diversen Erregern auf (2,8,12,15,29,30,35,37).
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten	geringgradig-hochgradig	Die Füllung mit Lymphozyten ist das Ergebnis der Infektion mit verschiedenen Erregern (14,15,29,37).
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen	geringgradig-hochgradig	Die Bronchioli sind mit Makrophagen gefüllt bei einer akuten Bronchopneumonie und einige Erreger verursachen diese Läsion ebenfalls (8,12,14,15,29,37).
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen	geringgradig-hochgradig	Plasmazellen treten bei einer Bronchopneumonie auf (8). Außerdem sind sie bei einer experimentellen Infektion mit <i>Pasteurella multocida</i> vorhanden (15).
Zerstörung Bronchialepithel	ja oder nein	Die Nekrose des Bronchialepithels ist das Zeichen einer durch neutrophile Granulozyten vermittelten Schädigung des Epithels bei einer Bronchitis oder Bronchopneumonie. Es ist nicht das typische Zeichen einer Bronchopneumonie und deutet auf eine darunterliegende Virusinfektion hin. Es kann aber auch bei einer bakteriellen Infektion vorkommen (8). Diverse Erreger unter anderem Influenza A und PCV2 können zu einer Zerstörung des Epithels führen (8,14,18,30,36,37).
Bronchus Lamina propria Anzahl neutrophile Granulozyten vermehrt	ja oder nein	Diese Läsion tritt bei einer Bronchitis und/oder Bronchopneumonie auf und bei einer Infektion mit APP (8).
Bronchus Lamina propria Anzahl Lymphozyten vermehrt	ja oder nein	Diese Läsion tritt bei einer Bronchitis und/oder Bronchopneumonie auf (8). Die Lymphozyten sind vermehrt bei einer Pneumonie verursacht durch Influenza A und <i>M. hyopneumoniae</i> (8).
Bronchus Lamina propria Anzahl Makrophagen vermehrt	ja oder nein	Diese Läsion tritt bei einer Bronchitis und/oder Bronchopneumonie auf (8). Wenige Makrophagen dringen in die Mucosa der Bronchien ein bei einer Infektion mit APP (8).
Bronchus Lamina propria Anzahl Plasmazellen vermehrt	ja oder nein	Diese Läsion ist aufgrund der Plasmazellen ein Zeichen für eine chronische Entzündung und tritt auch bei einer Bronchitis/Bronchopneumonie auf (8,39).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Zerstörung Bronchiolarepithel	ja oder nein	Die Zerstörung des Bronchiolarepithels ist das Ergebnis einer durch neutrophile Granulozyten vermittelten Schädigung bei einer Bronchopneumonie. Läsionen der Bronchioli sind das Ergebnis einer expandierenden Bronchitis, einer bakteriellen Bronchopneumonie oder einer Bronchiektasie. Es ist normalerweise nicht das typische Zeichen einer Bronchopneumonie, sondern es weist auf eine darunterliegende virale Infektion hin. Trotzdem kann es auch während einer bakteriellen Infektion zu einer Zerstörung des Epithels kommen (8,11,12,14,18,30,31,36,37).
Bronchiolus Lamina propria Anzahl neutrophile Granulozyten vermehrt	ja oder nein	Es ist ein Zeichen für eine Bronchitis/Bronchopneumonie (8), bei der auch Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen anwesend sind.
Bronchiolus Lamina propria Anzahl Lymphozyten vermehrt	ja oder nein	Diese Veränderung tritt auf bei einer Bronchitis/Bronchopneumonie (8). Die Zahl der Lymphozyten ist während einer durch Influenza A und <i>M. hyopneumoniae</i> verursachten Pneumonie erhöht (8).
Bronchiolus Lamina propria Anzahl Makrophagen vermehrt	ja oder nein	Diese Zellen treten auf bei einer Bronchitis/Bronchopneumonie (8). Wenige Makrophagen dringen in die Mucosa der Bronchioli ein bei einer Infektion mit APP (8).
Bronchiolus Anzahl Plasmazellen vermehrt	ja oder nein	Diese Läsion ist aufgrund der Plasmazellen ein Zeichen für eine chronische Entzündung und eine Bronchitis/Bronchopneumonie (8,39).
Infiltration interlobulärer Interstitien mit neutrophilen Granulozyten	ja oder nein	Die Interstitien enthalten eine Vielzahl von neutrophilen Granulozyten bei einer Pneumonie verursacht durch APP oder HPS (3,35).
Infiltration interlobulärer Interstitien mit Lymphozyten	geringgradig-hochgradig	Interstitielle Lymphozyteninfiltrate gibt es bei einer Infektion mit Influenza A (8). Die interlobulären Septen enthalten Lymphozyten bei einer experimentellen Infektion mit HPS und PRRSV (4,13,14,32,33,35,37).
Infiltration interlobulärer Interstitien mit Makrophagen	geringgradig-hochgradig	Die Interstitien sind verdickt durch eine Infiltration mit Makrophagen bei einer Pneumonie ausgelöst durch APP(3). Die interlobulären Septen sind mit Makrophagen infiltriert bei einer experimentellen Infektion mit PRRSV (4,13,32,33).
Infiltration interlobulärer Interstitien mit Plasmazellen	geringgradig-hochgradig	Interstitielle Infiltrate von Plasmazellen kommen bei einer Infektion mit Influenza A vor (8).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Hyperplasie BALT	geringgradig- hochgradig*	Peribronchioläre, perivaskuläre und interstitielle Lymphozyteninfiltrate sind bei einer Infektion mit Influenza A vorhanden (8,31). Eine umfangreiche BALT Hyperplasie um Bronchien, Bronchioli und ihre angrenzenden Gefäße gibt es häufig bei einer Mykoplasmenpneumonie (8,11,31). Die Hyperplasie wurde auch bei einer Feldinfektion mit <i>Pasteurella multocida</i> beobachtet (29).
subpleurale Lymphozyteninfiltrate	geringgradig- hochgradig	Wurden bisher nicht beim Schwein beschrieben. Sind beim Menschen beschrieben und treten dort in Kombination mit einer Pleuritis auf, die nicht durch Tuberkulose oder ein Karzinom bedingt ist. Sie treten beim Menschen auch bei einer Lymphozyten-dominierten interstitiellen Pneumonie und einer Hyperplasie des BALT auf (22,28,34).
Emphysem	geringgradig- hochgradig	Das alveoläre Emphysem ist das Ergebnis einer abnormalen und permanenten Vergrößerung der Alveolen. Diese sind ausgedehnt und die Alveolarsepten sind bindegewebig verdickt. Eine Zerstörung der Alveolarwände und das Fehlen einer eindeutigen Fibrose kommen auch vor. Die Schädigungen sind irreversibel (8). Diese Läsion ist bei Tieren weit weniger bedeutend. (8). Das interstitielle Emphysem bedeutet das Vorhandensein von Luft im Bindegewebe der Lunge und den Lymphgefäßen (8).
Hyperämie	geringgradig- hochgradig	Die Hyperämie ist ein Teil der akuten Entzündungsantwort und ein Merkmal einer akuten Lungenschädigung (8). Außerdem kommt sie unter anderem bei der experimentellen Infektion mit HPS vor (20).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Ödem	geringgradig- hochgradig	Das Ödem kommt oft vor und ist eine Komplikation bei vielen Krankheiten (1,5,8,10,15,20,21,23,24,30-33). Die Flüssigkeit ist säureliebend, homogen oder kann schwach granuliert sein. Sie befindet sich in den Alveolen, kommt aber auch im interstitiellen Gewebe, den Lymphgefäßen, verteilt um die Gefäße und Luftwege, sowie in den interlobulären Septen und subpleural vor. Bei der chronischen Form treten vermehrt Alveolarmakrophagen auf. Entsteht das Ödem aufgrund eines Herzversagens, dann enthalten die Makrophagen Erythrozyten oder Hämosiderin, welche sie phagozytiert haben und werden dann Herzfehlerzellen genannt. Die Feststellung eines Ödems ist schwierig. Das Protein in der Flüssigkeit kann ausgewaschen sein während der Bearbeitung. Bei starker Autolyse oder der Euthanasie mit Barbituraten sind die Alveolen oft mit pinken Material gefüllt. Deshalb ist die makroskopische Untersuchung besser geeignet zur Feststellung eines Ödems (8).
Fibrose	geringgradig- hochgradig	Die Fibrose ist ein Zeichen einer chronischen eitrigen Bronchopneumonie und entsteht aufgrund eines extensiven fibrinösen Exsudats. Diese Läsion ist ebenfalls das Ergebnis eines diffusen alveolären Schadens und kann deshalb auch im chronischen Stadium der interstitiellen Pneumonie vorkommen (8). Es gibt zwei Möglichkeiten, wie eine Fibrose entsteht. In die Alveolen, in denen sich das fibrinöse Exsudat befindet wandern Fibroblasten ein. Es erfolgt der Umbau in faseriges Bindegewebe, das später auch in die Alveolarwand eingebaut und dann mit Typ 2 Pneumozyten abgedeckt wird. Die zweite Möglichkeit ist die Entstehung innerhalb des Alveolareseptums. Die Ursache hierfür ist eine sich wiederholende, persistierende oder hochgradige Schädigung der Epithel- oder Endothelzellen. Auch eine persistierende Entzündung in den Septen verursacht eine Fibrose (8). Einige Erreger verursachen eine Fibrose (9,21,30).
Synzytien	geringgradig- hochgradig	Synzytien entstehen bei der experimentellen Infektion mit PRRSV (7).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Riesenzellen	geringgradig- hochgradig	Vielkernige Riesenzellen kommen in unterschiedlicher Zahl bei einer Infektion mit PCV2 vor (26).
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophile Granulozyten	geringgradig- hochgradig	Beschreibt den Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration mit neutrophilen Granulozyten fokal.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten	geringgradig- hochgradig	Beschreibt den Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration mit Lymphozyten fokal.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen	geringgradig- hochgradig	Beschreibt den Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration mit Makrophagen fokal.
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen	geringgradig- hochgradig	Beschreibt den Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration mit Plasmazellen fokal.
Verdickung der interlobulären Interstitien	geringgradig- hochgradig	Eine Verdickung der interlobulären Septen besteht bei einer Infektion mit verschiedenen Erregern (3,35).
Atelektase/Dystelektase	ja oder nein	Häufig ist diese Veränderung ein Artefakt bei immersionsfixiertem Lungengewebe. Die Alveolen sind gefüllt mit wenig Flüssigkeit und überschüssigen Alveolarmakrophagen. Die Ursache des Ödems ist ein hypoxischer Schaden, Vasokonstriktion wegen Hypoxie oder eine verringerte Surfactant Aktivität. Eine vollständige Atemwegsobstruktion führt zur Atelektase. Die Entstehung einer Atelektase hängt ab von der Größe der Atemwegsobstruktion und dem Grad an kollateraler Ventilation. Sie entsteht leichter in Lungenregionen in denen die Alveolen klein und die Atemwege leicht komprimierbar sind. Außerdem gibt es die Kompressionsatelektase, die aufgrund eines Hydrothorax, Hämothorax oder bei einer exsudativen Pleuritis entsteht. Ein Pneumothorax verursacht auch eine massive Atelektase(8). Es gibt auch einige Erreger, die eine Atelektase verursachen (8,21).
Verdickung der Pleura	ja oder nein	Die Mesothelzellen der Pleura produzieren Zytokine bei einer Entzündung und sie produzieren eine große Menge extrazellulärer Matrix (wie z.B. Kollagen) während der Entzündung (8). Eine Verdickung der Pleura entsteht bei einer experimentellen Infektion mit <i>Pasteurella multocida</i> aufgrund von Fibrin (23). Auch andere Erreger führen im Rahmen einer Entzündung zu einer Verdickung der Pleura (8).
Infiltration der Pleura mit neutrophilen Granulozyten	ja oder nein	Tritt in Zusammenhang mit einer Pleuritis auf (8).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
Infiltration de Pleura mit Lymphozyten	ja oder nein	Tritt in Zusammenhang mit einer Pleuritis auf (8).
Infiltration der Pleura mit Makrophagen	ja oder nein	Tritt in Zusammenhang mit einer Pleuritis auf (8).
Infiltration der Pleura mit Plasmazellen	ja oder nein	Tritt in Zusammenhang mit einer Pleuritis auf (8).
Herzfehlerzellen	ja oder nein	Bei einer Herzinsuffizienz können die Makrophagen phagozytierte Erythrozyten oder Hämosiderin enthalten und werden Herzfehlerzellen genannt (8).
Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten	ja oder nein	Die Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten ist die Antwort auf eine Schädigung der Typ 1 Pneumozyten. Es ist ein Zeichen für einen diffusen Alveolarschaden und kommt bei der akuten exsudativen Phase der interstitiellen Pneumonie vor. Die Hyperplasie tritt 2-3 Tage nach der Schädigung auf und erreicht nach 6 Tagen ihr Maximum. Die betroffenen Regionen sind in ihrer Funktion gestört, da die kubischen Zellen den Gasaustausch beeinträchtigen (8). Verschiedene Erreger verursachen eine Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten (4,7,8,9,13,14,24,25,27,29,30,32,33,38).
Koagulationsnekrose	ja oder nein	Koagulationsnekrosen und multifokale Nekrosen treten u.a. bei einer Feldinfektion mit <i>Pasteurella multocida</i> auf (29).
Abszess	ja oder nein	Eine chronische eitrige Bronchopneumonie führt häufig zur Bildung von Abszessen (8). Eingekapselte Abszesse treten oft bei Schweinen auf, die eine Pneumonie, ausgelöst durch APP überleben (5).
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	ja oder nein	Die Alveolarsepten und -lumina sind massiv infiltriert mit Entzündungszellen und die Abgrenzung von Septen und Lumina ist nicht möglich. Außerdem ist das Alveolarepithel zerstört. Diese Veränderung kann bei einer Pneumonie verursacht durch verschiedene Erreger auftreten (8).
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal	ja oder nein	Siehe Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen, auf fokaler Ebene.
peribronchiales Makrophagen- und Plasmazellenreiches Infiltrat	ja oder nein	Diese Läsion ist ein Zeichen einer Infektion mit dem Porcinen Respiratorischen Coronavirus (PRCV) (37).

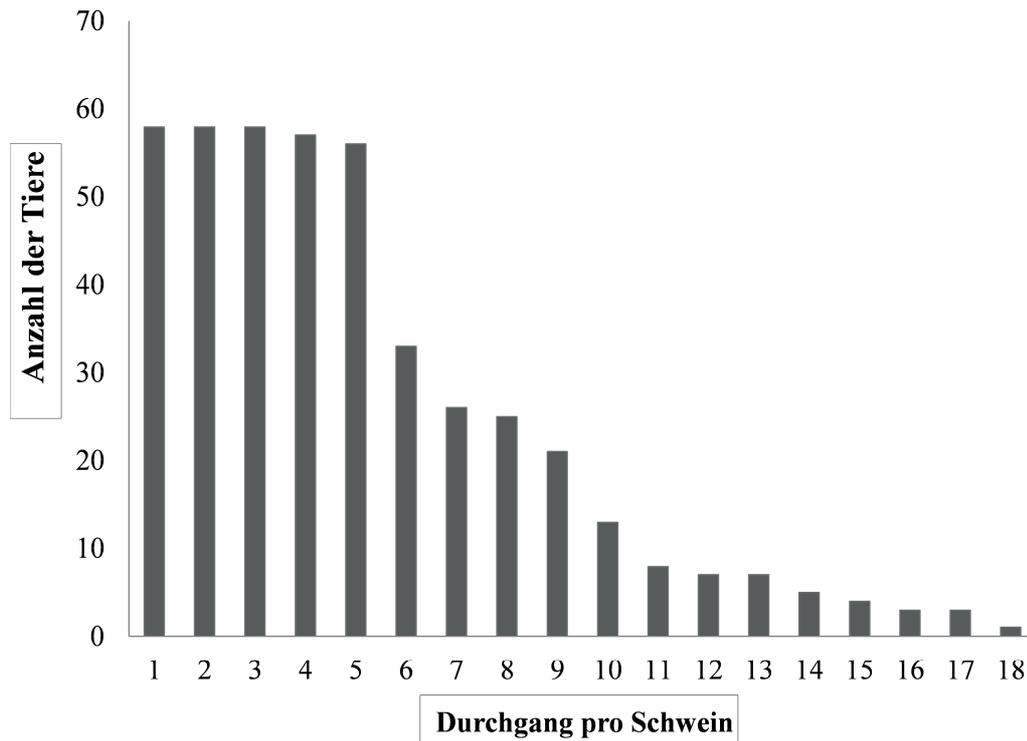
Parameter	Auftreten	Beschreibung
Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten	ja oder nein	Zwei Bakterien die zur Gruppe der Pasteurellaceae (APP und HPS) gehören führen zu einer Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten (8,5,15).
Sequester	ja oder nein	Sequester können als Folge einer chronischen eitrigen Bronchopneumonie entstehen. Sie bestehen aus einer Masse von nekrotischem Lungengewebe, das durch eitriges Exsudat klar vom Rest der Lunge abgegrenzt ist. Außerdem sind sie von einer Kapsel umgeben (8). Bei einer Infektion mit APP können aus dem infarzierten Lungengewebe auch Sequester entstehen (5,8).
Fibrinauflagerungen Pleura	ja oder nein	Die Pleura ist mit Fibrin bedeckt bei einer Infektion mit verschiedenen Erregern (8, 23).
Einblutungen	ja oder nein	Einblutungen sind multifokal oder punktförmig. Diese Veränderung tritt auf bei der hämorrhagischen Diathese, Septikämien und DIC. Andere Ursachen sind Vasculitis, Infarzierung, rupturierte Aneurysmen, Traumen und Tumoren. Es ist wichtige diese Läsion von der Blutaspiration während des Schlachtprozesses zu differenzieren. Die Aspiration beim Schlachtprozess tritt häufig auf und die Veränderungen sind multipel, klein mit unklaren Grenzen (8). Einige Erreger verursachen ebenfalls Einblutungen (3,5,21,23,30).
Interstitien gefüllt mit Fibrin	ja oder nein	Die interlobulären Septen sind verdickt aufgrund einer Infiltration mit Fibrin während einer Pneumonie verursacht durch HPS (3,35). Die experimentelle Infektion mit <i>Pasteurella multocida</i> bewirkt Fibrin in den Interstitien (23).
Desquamation	ja oder nein	Die Desquamation von degenerierten Typ 2 Pneumozyten in den Alveoli kommt vor bei einer Pneumonie verursacht durch PRRSV (experimentell) (4). Die Desquamation von Bronchiolarepithel tritt auf bei einer Infektion mit Influenza A. Diese Läsion kommt auch in den Bronchien vor, aber weniger stark (12). Desquamierete Epithelialzellen im Lumen der Bronchien kommen bei einer Infektion mit <i>Bordetella bronchiseptica</i> vor (experimentell) (21).

Parameter	Auftreten	Beschreibung
		* Erklärung BALT 0 = keine Veränderungen; 1 = geringgradige diffuse Infiltration mit Lymphozyten im peribronchialen, peribronchiolären und perivaskulären Gewebe einschließlich der Lamina propria der Luftwege; 2 = mittelgradige erhöhte diffuse Infiltration von Lymphozyten und/oder das Auftreten von einigen Lymphknoten; 3 = ausgeprägte Zahl von Lymphknoten; 4 = umfangreiche Zahl von Lymphknoten, die den größten Teil des Lungenschnittes einnehmen

Bei den aufgeführten Nummern handelt es sich um die Literaturstellen, die im Literaturverzeichnis aufgeführt werden.

1 = Amano et al. (1994); 2 = Berndt und Müller (1995); 3 = Bertram (1985); 4 = Beyer et al. (2000); 5 = Bossé et al. (2002); 6 = Brockmeier et al. (2008); 7 = Brockmeier et al. (2000); 8 = Caswell und Williams (2007); 9 = Chae et al. (2005); 10 = Collins et al. (1992); 11 Deblanc et al. (2012); 12 = Haesebrock et al. (1986); 13 = Halbur et al. (1996); 14 = Halbur et al. (1993); 15 = Hall et al. (1990); 16 = Halloy et al. (2004); 17 = Kim et al. (2003); 18 = Landolt et al. (2003); 19 = Maes et al. (1996); 20 = Martin de la Fuente et al. (2009); 21 = Meyer et al. (1973); 22 = Nagata et al. (1990); 23 = Ono et al. (2003); 24 = Opriessnig et al. (2007); 25 = Opriessnig et al. (2002); 26 = Opriessnig et al. (2004); 27 = Park et al. (2015); 28 = Poletti et al. (2013); 29 = Pors et al. (2013); 30 = Brockmeier et al. (2002); 31 = Thacker et al. (2001); 32 = Thacker et al. (1999); 33 = Thanawongnuwech et al. (2000); 34 = Travis et al. (2001); 35 = Vahle et al. (1995); 36 = van Reeth et al. (1999); 37 = van Reeth et al. (2000); 38 = Wagner et al. (2011); 39 = Wohlsein und Reifinger (2015)

Abbildung 25: Anzahl der Durchgänge pro Schwein nach Püllen et al. (2014)



Färbeprotokoll HE Färbung mittels Färbeautomat:

Substanz	Zeit
Xylol	2 min
Xylol	2 min
Isopropanol	2 min
Isopropanol	2 min
Ethanol 96 %	2 min
Ethanol 96 %	2 min
Ethanol 70 %	2 min
Kardasewitsch Lösung 5 %	4 min
Spülen	6 min
Hämalaunlösung sauer nach Mayer	4 min
Spülen	5 min
Eosin wässrige Färbelösung 2 %	5 min
Spülen	1 sec
Ethanol 70 %	5 sec
Ethanol 96 %	1 min
Ethanol 96 %	30 sec
Ethanol 96 %	30 sec
Isopropanol	30 sec
Isopropanol	30 sec
Xylol	30 sec
Xylol	30 sec
Xylol	30 sec

Färbeprotokolle der Sonderfärbungen

Elastica van Gieson:

Entparaffinieren bis 80 % Alkohol

10 min Kardasewitsch, gründlich wässern

45-60 min Resorcinfuchsin im Brutschrank, vorher filtrieren

Wässern, Aqua dest.

5 min Kernfärbung mit Eisenhämatoxilin

10 min Wässern

5-7 min Pikrinsäure-Thiazinrot

Spülen in Aqua dest.

Differenzieren in 96 % Alkohol und gleichzeitiges Auswaschen der überschüssigen Pikrinsäure

2 x 96 % Alkohol, abs. Alkohol, Xylol, eindeckeln

Turnbull-Blau-Reaktion:

Schnitte entparaffinieren und in Wasser bringen

Einstellen in eine Lösung von 0,4g Kaliumferrizyanid in 40ml 0,06 N HCl 1 Stunde

Die Schnitte in 1 %iger Essigsäure waschen

Gegenfärbung der Zellkerne (mit basischem Fuchsin 0,5 % in 1 %iger Essigsäure (5 min)

Waschen in Aqua dest.

Alkoholreihe, Xylol, eindeckeln

Berliner-Blau-Reaktion:

Schnitte aus Aqua dest. 45 min in eine frisch bereitete Lösung von 25ml 1 %iger HCl und 8-10

Tropfen einer frischen 2 %igen Kaliumhexacyanoferratlösung

Sorgfältiges Auswaschen in Aqua dest.

Kernfärbung mit Kernechtrot 6 min

Auswaschen in Aqua dest.

Aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, eindeckeln

Siriusrot-Färbung:

Entparaffinieren der Schnitte in absteigender Alkoholreihe

5 min in Aqua dest. Spülen

Ca. 3 x in 70 %igem Ethanol tauchen bis keine Schlieren mehr auf dem Objektträger sind

24 Stunden Siriusrot-Farblösung bei Raumtemperatur

10 min Spülen in Aqua dest.

Einmal in frisches Hämalaun nach Mayer (Fa. Roth GmbH, Karlsruhe) tauchen

Ca. 5 min Wässern unter Leitungswasser bis der Schnitt leicht bläulich ist

Einmal in 70 %iges Ethanol tauchen

2 min in 80 %iges Ethanol

30 Sek. in 96 %iges Ethanol

30 Sek. in Isopropanol

Eindeckeln mit Xylol

Tabelle 27: Aufschlüsselung der histologischen Einzelparameter in Faktoren

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Abszess	4	7	0	0	1
Abszess Score	4	7	0	0	2
Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten	1	5	2	0	1
Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten Score	1	5	2	0	2
Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen	1	5	3	0	1
Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen Score	1	5	3	0	2
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	1	5	1	0	1
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten Score	1	5	1	0	2
Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen	1	5	4	0	1
Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen Score	1	5	4	0	2
Atelektasen	1	1	0	0	1
Atelektasen Score	1	1	0	0	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen ggr.	2	1	3	1	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr.	2	1	3	2	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr. Score	2	1	3	2	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt	2	1	1	0	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	2	1	1	0	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	2	1	1	3	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	2	1	1	2	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen gesamt	2	1	4	0	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen ggr.	2	1	4	1	1
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	2	4	2	0	1
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt Score	2	4	2	0	2
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	2	2	3	0	1
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt Score	2	2	3	0	2

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	2	2	1	0	1
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score	2	2	1	0	2
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	2	4	4	0	1
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt Score	2	2	4	0	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten gesamt	2	1	2	0	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten gesamt Score	2	1	2	0	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten ggr.	2	1	2	1	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten ggr. Score	2	1	2	1	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten hgr.	2	1	2	3	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten hgr. Score	2	1	2	3	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten mgr.	2	1	2	2	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten mgr. Score	2	1	2	2	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen gesamt	2	1	3	0	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen gesamt Score	2	1	3	0	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen ggr.	2	1	3	1	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen ggr. Score	2	1	3	3	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen hgr.	2	1	3	3	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten fokal ggr.	2	1	1	1	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten fokal ggr. Score	2	1	1	1	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten fokal hgr.	2	1	1	3	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten fokal hgr. Score	2	1	1	3	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr.	2	1	1	1	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score	2	1	1	1	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr.	2	1	1	3	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	2	1	1	2	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen gesamt Score	2	1	4	0	2

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen ggr. Score	2	1	4	1	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen hgr.	2	1	4	3	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen hgr. Score	2	1	4	3	2
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen mgr.	2	1	4	2	1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen mgr. Score	2	1	4	2	2
Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt	3	4	2	0	1
Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt Score	3	4	2	0	2
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt	3	4	3	0	1
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt Score	3	4	3	0	2
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	3	4	1	0	1
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score	3	4	1	0	2
Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt	3	4	4	0	1
Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt Score	3	4	4	0	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten gesamt	3	1	2	0	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten gesamt Score	3	1	2	0	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten ggr.	3	1	2	1	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten ggr. Score	3	1	2	1	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten hgr.	3	1	2	3	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten hgr. Score	3	1	2	3	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten mgr.	3	1	2	2	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten mgr. Score	3	1	2	2	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen gesamt	3	1	3	0	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen gesamt Score	3	1	3	0	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen ggr.	3	1	3	1	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen ggr. Score	3	1	3	1	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen hgr.	3	1	3	3	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen hgr. Score	3	1	3	3	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr.	3	1	3	2	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr. Score	3	1	3	2	2
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt	3	1	1	0	1
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	3	1	1	0	2
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr.	3	1	1	1	1
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score	3	1	1	1	2
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr.	3	1	1	3	1
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	3	1	1	3	2
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr.	3	1	1	2	1
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	3	1	1	2	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen gesamt	3	1	4	0	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen gesamt Score	3	1	4	0	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen ggr.	3	1	4	1	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen ggr. Score	3	1	4	1	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen hgr.	3	1	4	3	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen hgr. Score	3	1	4	3	2
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen mgr.	3	1	4	2	1
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen mgr. Score	3	1	4	2	2
Desquamation von Alveolardeckzellen	1	1	0	0	1
Desquamation von Alveolardeckzellen Score	1	1	0	0	2
Dysteletasen	1	1	0	0	1
Dysteletasen Score	1	1	0	0	2
Einblutungen	1	1	0	0	1
Einblutungen fokal	1	1	0	0	1
Einblutungen fokal Score	1	1	0	0	2

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Einblutungen Score	1	1	0	0	2
Emphysem fokal gesamt	1	1	0	0	1
Emphysem fokal gesamt Score	1	1	0	0	2
Emphysem fokal ggr.	1	1	0	1	1
Emphysem fokal ggr. Score	1	1	0	1	2
Emphysem gesamt	1	1	0	0	1
Emphysem gesamt Score	1	1	0	0	2
Emphysem ggr.	1	1	0	1	1
Emphysem ggr. Score	1	1	0	1	2
Emphysem hgr.	1	1	0	3	1
Emphysem hgr. Score	1	1	0	3	2
Emphysem mgr.	1	1	0	2	1
Emphysem mgr. Score	1	1	0	2	2
Fibrinauflagerungen Pleura	6	8	0	0	1
Fibrinauflagerungen Pleura Score	6	8	0	0	2
Fibrose fokal gesamt	4	7	0	0	1
Fibrose fokal gesamt Score	4	7	0	0	2
Fibrose fokal ggr.	4	7	0	1	1
Fibrose fokal ggr. Score	4	7	0	1	2
Fibrose gesamt	4	7	0	0	1
Fibrose gesamt Score	4	7	0	0	2
Fibrose ggr.	4	7	0	1	1
Fibrose ggr. Score	4	7	0	1	2
Fibrose hgr.	4	7	0	3	1
Fibrose hgr. Score	4	7	0	3	2
Fibrose mgr.	4	7	0	2	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Fibrose mgr. Score	4	7	0	2	2
Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin	1	1	0	0	1
Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin Score	1	1	0	0	2
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten gesamt	1	1	2	0	1
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten gesamt Score	1	1	2	0	2
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten ggr.	1	1	2	1	1
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten ggr. Score	1	1	2	1	2
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten hgr.	1	1	2	3	1
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten hgr. Score	1	1	2	3	2
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten mgr.	1	1	2	2	1
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten mgr. Score	1	1	2	2	2
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal gesamt	1	1	3	0	1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal gesamt Score	1	1	3	0	2
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal ggr.	1	1	3	1	1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal ggr. Score	1	1	3	1	2
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal hgr.	1	1	3	3	1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal hgr. Score	1	1	3	3	2
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen gesamt	1	1	3	0	1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen gesamt Score	1	1	3	0	2
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr.	1	1	3	1	1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr. Score	1	1	3	1	2
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr.	1	1	3	3	1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr. Score	1	1	3	3	2
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen mgr.	1	1	3	2	1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen mgr. Score	1	1	3	2	2
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt	1	1	1	0	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	1	1	1	0	2
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten ggr.	1	1	1	1	1
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score	1	1	1	1	2
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten hgr.	1	1	1	3	1
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	1	1	1	3	2
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr.	1	1	1	2	1
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	1	1	1	2	2
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen gesamt	1	1	4	0	1
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen gesamt Score	1	1	4	0	2
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen ggr.	1	1	4	1	1
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen ggr. Score	1	1	4	1	2
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen hgr.	1	1	4	3	1
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen hgr. Score	1	1	4	3	2
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen mgr.	1	1	4	2	1
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen mgr. Score	1	1	4	2	2
Herzfehlerzellen	7	7	3	0	1
Herzfehlerzellen Score	7	7	3	0	2
Hyperämie fokal ggr.	1	5	0	1	1
Hyperämie fokal ggr. Score	1	5	0	1	2
Hyperämie fokal hgr.	1	5	0	3	1
Hyperämie fokal hgr. Score	1	5	0	3	2
Hyperämie gesamt	1	5	0	0	1
Hyperämie gesamt Score	1	5	0	0	2
Hyperämie ggr.	1	5	0	1	1
Hyperämie ggr. Score	1	5	0	1	2
Hyperämie hgr.	1	5	0	3	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Hyperämie hgr. Score	1	5	0	3	2
Hyperämie mgr.	1	5	0	2	1
Hyperämie mgr. Score	1	5	0	2	2
*Hyperplasie BALT ausgeprägt	5	7	2	3	1
*Hyperplasie BALT ausgeprägt Score	5	7	2	3	2
Hyperplasie BALT gesamt	5	7	2	0	1
Hyperplasie BALT gesamt Score	5	7	2	0	2
*Hyperplasie BALT ggr.	5	7	2	1	1
*Hyperplasie BALT ggr. Score	5	7	2	1	2
*Hyperplasie BALT mgr.	5	7	2	2	1
*Hyperplasie BALT mgr. Score	5	7	2	2	2
*Hyperplasie BALT umfangreich	5	7	2	4	1
*Hyperplasie BALT umfangreich Score	5	7	2	4	2
Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten	1	1	0	0	1
Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten Score	1	3	0	0	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten gesamt	4	6	3	0	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten gesamt Score	4	6	2	0	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten ggr.	4	6	2	1	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten ggr. Score	4	6	2	1	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten hgr.	4	6	2	3	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten hgr. Score	4	6	2	3	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten mgr.	4	6	2	2	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten mgr. Score	4	6	2	2	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen gesamt	4	6	3	0	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen gesamt Score	4	6	3	0	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr.	4	6	3	1	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr. Score	4	6	3	1	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen hgr.	4	6	3	3	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen hgr. Score	4	6	3	3	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen mgr.	4	6	3	2	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen mgr. Score	4	6	3	2	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt	4	6	1	0	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	4	6	1	0	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten ggr.	4	6	1	1	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score	4	6	1	1	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr.	4	6	1	3	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	4	6	1	3	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten mgr.	4	6	1	2	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	4	6	1	2	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen gesamt	4	6	4	0	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen gesamt Score	4	6	4	0	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen ggr.	4	6	4	1	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen ggr. Score	4	6	4	1	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen hgr.	4	6	4	3	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen hgr. Score	4	6	4	3	2
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen mgr.	4	6	4	2	1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen mgr. Score	4	6	4	2	2
Interstitien gefüllt mit Fibrin	1	7	0	0	1
Interstitien gefüllt mit Fibrin Score	1	7	0	0	2
Koagulationsnekrose	4	7	0	0	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Koagulationsnekrose Score	4	7	0	0	2
Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten	1	1	1	0	1
Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten Score	1	1	1	0	2
Ödem fokal ggr.	1	1	0	1	1
Ödem fokal ggr. Score	1	1	0	3	2
Ödem fokal hgr.	1	1	0	3	1
Ödem fokal hgr. Score	1	1	0	2	2
Ödem fokal mgr.	1	1	0	2	1
Ödem fokal mgr. Score	1	1	0	2	2
Ödem gesamt	1	1	0	0	1
Ödem gesamt Score	1	1	0	0	2
Ödem ggr.	1	1	0	1	1
Ödem ggr. Score	1	1	0	1	2
Ödem hgr.	1	1	0	3	1
Ödem hgr. Score	1	1	0	3	2
Ödem mgr.	1	1	0	2	1
Ödem mgr. Score	1	1	0	2	2
peribronchiales Makrophagen- und Plasmazellenreiches Infiltrat	4	7	5	0	1
peribronchiales Makrophagen- und Plasmazellenreiches Infiltrat Score	4	7	5	0	2
Pleura infiltriert mit Lymphozyten	6	8	2	0	1
Pleura infiltriert mit Lymphozyten Score	6	8	2	0	2
Pleura infiltriert mit Makrophagen Score	6	8	3	0	2
Pleura infiltriert mit neutrophilen Granulozyten	6	8	1	0	1
Pleura infiltriert mit neutrophilen Granulozyten Score	6	8	1	0	2
Pleura infiltriert mit Plasmazellen	6	8	3	0	1
Pleura infiltriert mit Plasmazellen	6	8	4	0	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Pleura infiltriert mit Plasmazellen Score	6	8	4	0	2
Pyogranulom	4	7	0	0	1
Pyogranulom Score	4	7	0	0	2
Riesenzellen gesamt	1	1	0	0	1
Riesenzellen gesamt Score	1	1	0	0	2
Riesenzellen ggr.	1	1	0	1	1
Riesenzellen ggr. Score	1	1	0	1	2
Riesenzellen hgr.	1	1	0	3	1
Riesenzellen hgr. Score	1	1	0	3	2
Riesenzellen mgr.	1	1	0	2	1
Riesenzellen mgr. Score	1	1	0	2	2
Sequester	4	7	0	0	1
Sequester Score	4	7	0	0	2
subpleurale Lymphozyteninfiltrate gesamt	1	7	2	0	1
subpleurale Lymphozyteninfiltrate gesamt Score	1	7	2	0	2
subpleurale Lymphozyteninfiltrate ggr.	4	7	2	1	1
subpleurale Lymphozyteninfiltrate ggr. Score	1	7	2	1	2
subpleurale Lymphozyteninfiltrate hgr.	4	7	2	3	1
subpleurale Lymphozyteninfiltrate hgr. Score	4	7	2	3	2
subpleurale Lymphozyteninfiltrate mgr.	4	7	2	2	1
subpleurale Lymphozyteninfiltrate mgr. Score	4	7	2	2	2
Synzytien gesamt	1	1	0	0	1
Synzytien gesamt Score	1	1	0	0	2
Synzytien ggr.	1	1	0	1	1
Synzytien ggr. Score	1	1	0	1	2
Synzytien hgr.	1	1	0	3	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Synzytien hgr. Score	1	1	0	3	2
Synzytien mgr.	1	1	0	2	1
Synzytien mgr. Score	1	1	0	2	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel gesamt	3	2	2	0	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel gesamt Score	3	2	2	0	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel ggr.	3	2	2	1	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel ggr. Score	3	2	2	1	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel hgr.	3	2	2	3	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel hgr. Score	3	2	2	3	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel mgr.	3	2	2	2	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel mgr. Score	3	2	2	2	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel gesamt	2	2	2	0	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel gesamt Score	2	2	2	0	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel ggr.	2	2	2	1	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel ggr. Score	2	2	2	1	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel hgr.	2	2	2	3	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel hgr. Score	2	2	2	3	2
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel mgr.	2	2	2	2	1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel mgr. Score	2	2	2	2	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt	3	2	3	0	1
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score	3	2	3	0	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr.	3	2	3	1	1
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score	3	2	3	1	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel hgr.	3	2	3	3	1
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel hgr. Score	3	2	3	3	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel mgr.	3	2	3	2	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel mgr. Score	3	2	3	2	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt	2	2	3	0	1
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score	2	2	3	0	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr.	2	2	3	1	1
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score	2	2	3	1	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel hgr.	2	2	3	3	1
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel hgr. Score	2	2	3	3	2
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel mgr.	2	2	3	2	1
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel mgr. Score	2	2	3	2	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt	3	2	1	0	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt Score	3	2	1	0	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel ggr.	3	2	1	1	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel ggr. Score	3	2	1	1	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr.	3	2	1	3	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr. Score	3	2	1	3	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr.	3	2	1	2	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr. Score	3	2	1	2	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt	2	2	1	0	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt Score	2	2	1	0	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel ggr.	2	2	1	1	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel ggr. Score	2	2	1	1	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr.	2	2	1	3	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr. Score	2	2	1	3	2
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr.	2	2	1	2	1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr. Score	2	2	1	2	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel gesamt	3	2	4	0	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel gesamt Score	3	2	4	0	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel ggr.	3	2	4	1	1
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel ggr. Score	3	2	4	1	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel hgr.	3	2	4	3	1
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel hgr. Score	3	2	4	3	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel mgr.	3	2	4	2	1
infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel mgr. Score	3	2	4	2	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel gesamt	2	2	4	0	1
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel gesamt Score	2	2	4	0	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel ggr.	2	2	4	1	1
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel ggr. Score	2	2	4	1	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel hgr.	2	2	4	3	1
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel hgr. Score	2	2	4	3	2
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel mgr.	2	2	4	2	1
infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel mgr. Score	2	2	4	2	2
Verdichtung der Pleura	6	8	0	0	1
Verdichtung der Pleura Score	6	8	0	0	2
Verdickung der Alveolarepten fokal gesamt	1	5	0	0	1
Verdickung der Alveolarepten fokal gesamt Score	1	5	0	0	2
Verdickung der Alveolarepten fokal ggr.	1	5	0	1	1
Verdickung der Alveolarepten fokal ggr. Score	1	5	0	1	2
Verdickung der Alveolarepten fokal hgr.	1	5	0	3	1
Verdickung der Alveolarepten fokal hgr. Score	1	5	0	3	2
Verdickung der Alveolarepten fokal mgr.	1	5	0	2	1
Verdickung der Alveolarepten fokal mgr. Score	1	5	0	2	2
Verdickung der Alveolarepten gesamt	1	5	0	0	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Verdickung der Alveolarsepten gesamt Score	1	5	0	0	2
Verdickung der Alveolarsepten ggr.	1	5	0	1	1
Verdickung der Alveolarsepten ggr. Score	1	5	0	1	2
Verdickung der Alveolarsepten hgr.	1	5	0	3	1
Verdickung der Alveolarsepten hgr. Score	1	5	0	3	2
Verdickung der Alveolarsepten mgr.	1	5	0	2	1
Verdickung der Alveolarsepten mgr. Score	1	5	0	2	2
Verdickung der interlobulären Interstitien gesamt	4	6	0	0	1
Verdickung der interlobulären Interstitien gesamt Score	4	6	0	0	2
Verdickung der interlobulären Interstitien ggr.	4	6	0	1	1
Verdickung der interlobulären Interstitien ggr. Score	4	6	0	1	2
Verdickung der interlobulären Interstitien hgr.	4	6	0	3	1
Verdickung der interlobulären Interstitien hgr. Score	4	6	0	3	2
Verdickung der interlobulären Interstitien mgr.	4	6	0	2	1
Verdickung der interlobulären Interstitien mgr. Score	4	6	0	2	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	1	9	0	0	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen Score	1	9	0	0	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal	1	9	0	0	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten gesamt	1	9	2	0	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten gesamt Score	1	9	2	0	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten ggr.	1	9	2	1	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten hgr.	1	9	2	3	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten hgr. Score	1	9	2	3	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten mgr Score	1	9	2	2	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten mgr.	1	9	2	2	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen gesamt	1	9	3	0	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen gesamt Score	1	9	3	0	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen ggr.	1	9	3	1	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen ggr. Score	1	9	3	1	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen hgr.	1	9	3	3	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen hgr. Score	1	9	3	3	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen mgr.	1	9	3	2	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen mgr. Score	1	9	3	2	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten gesamt	1	9	1	0	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten gesamt Score	1	9	1	0	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten ggr.	1	9	1	1	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten ggr. Score	1	9	1	1	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten hgr.	1	9	1	3	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten hgr. Score	1	9	1	3	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten mgr.	1	9	1	2	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophilen Granulozyten mgr. Score	1	9	1	2	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen gesamt	1	9	4	0	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen gesamt Score	1	9	4	0	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen ggr.	1	9	4	1	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen ggr. Score	1	9	4	1	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen hgr.	1	9	4	3	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen hgr. Score	1	9	4	3	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen mgr.	1	9	4	2	1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Plasmazellen mgr. Score	1	9	4	2	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Score	1	9	0	0	2
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Lymphozyten ggr. Score	1	9	2	1	2
Zerstörung des Alveolarepithels	1	3	0	0	1
Zerstörung des Alveolarepithels Score	1	3	0	0	2
Zerstörung des Bronchialepithels	3	3	0	0	1
Zerstörung des Bronchialepithels Score	3	3	0	0	2
Zerstörung des Bronchiolarepithels	2	3	0	0	1

	Struktur (1-7)	Lokalisation (1-9)	Zellen (1-5)	Grad (0-4)	Information zum Ausbreitungsgrad (1-2)
Zerstörung des Bronchiolarepithels Score	2	3	0	0	2

Struktur: 1 = Alveole; 2 = Bronchiole; 3 = Bronchus; 4 = Interstitium; 5 = BALT; 6 = Pleura; 7 = Sonstige;

Lokalisation innerhalb der betroffenen Struktur: 1 = Lumen; 2 = infiltrierend; 3 = Epithel; 4 = Lamina propria; 5 = Alveolarsepten; 6 = interlobuläre Septen; 7 = Interstitium; 8 = Pleura; 9 = Alveolarsepten und Lumina;

Zellen: 0 = keine; 1 = neutrophile Granulozyten; 2 = Lymphozyten; 3 = Makrophagen; 4 = Plasmazellen; 5 = Makrophagen und Plasmazellen; Grad: 0-4; Information zum Ausbreitungsgrad: 1 = qualitativ; 2 = quantitativ

gesamt = Zusammenfassung von ggr., mgr. und hgr.; Score = Score bedeutet in wie vielen Lungenlappen (1-6) der Parameter auftritt und wurde mittels Summation der Einzelparameter der sechs Lappen erstellt.

* Erklärung BALT 0 = keine Veränderungen; 1 = geringgradige diffuse Infiltration mit Lymphozyten im peribronchialen, peribronchiolären und perivaskulären Gewebe einschließlich der Lamina propria der Luftwege; 2 = mittelgradige erhöhte diffuse Infiltration von Lymphozyten und/oder das Auftreten von einigen Lymphknoten; 3 = ausgeprägte Zahl von Lymphknoten; 4 = umfangreiche Zahl von Lymphknoten, die den größten Teil des Lungenschnittes einnehmen

Parameter	Bi.Lu mL	Bi.Lum M	Bi.Lu mP	B.E.kaputt	B.Lam.p.N	B.Lam.p.L	B.Lam.p.M	B.Lam.p.P	Bi.E.kaputt	Bi.Lam.p.N	Bi.Lam.p.L	Bi.Lam.p.M	Bi.Lam.p.P
B.Lam.p.L	,16 ^b	,16 ^b		,12 ^a	,27 ^c	1	,42 ^c	,19 ^c	,16 ^b	,24 ^c	,34 ^c	,35 ^c	,13 ^a
B.Lam.p.M	,30 ^c	,36 ^c		,27 ^c	,39 ^c	,42 ^c	1	,42 ^c	,26 ^c	,41 ^c	,15 ^b	,78 ^c	,21 ^c
B.Lam.p.P	,15 ^b	,14 ^a	,20 ^c	,31 ^c	,38 ^c	,19 ^c	,42 ^c	1	,44 ^c	,50 ^c	,12 ^a	,40 ^c	,57 ^c
Bi.E.kaputt	,13 ^a		,19 ^b	,66 ^c	,42 ^c	,16 ^b	,26 ^c	,44 ^c	1	,52 ^c		,29 ^c	,56 ^c
Bi.Lam.p.N	,13 ^a	,21 ^c	,16 ^b	,40 ^c	,75 ^c	,24 ^c	,41 ^c	,50 ^c	,52 ^c	1		,44 ^c	,46 ^c
Bi.Lam.p.L	0,10	,11 ^a				,34 ^c	,15 ^b	,12 ^a			1	,15 ^b	
Bi.Lam.p.M	,29 ^c	,40 ^c		,30 ^c	,42 ^c	,35 ^c	,78 ^c	,40 ^c	,29 ^c	,44 ^c	,15 ^b	1	,27 ^c
Bi.Lam.p.P	,19 ^c	,19 ^b	,30 ^c	,34 ^c	,37 ^c	,13 ^a	,21 ^c	,57 ^c	,56 ^c	,46 ^c		,26 ^c	1

B.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; B.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel; B.i.ME. = infiltrierende

Makrophagen im Bronchialepithel; B.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel; B.LumN = Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen

Granulozyten; B.LumL = Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; B.LumM = Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen; B.LumP = Bronchus Lumen

gefüllt mit Plasmazellen; Bi.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; Bi.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel;

Bi.i.ME = infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel; Bi.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel; Bi.LumN = Bronchiolus Lumen

gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; Bi.LumL = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; Bi.LumM = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen;

B.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialepithels; B.Lam.p.N = Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; B.Lam.p.L = Bronchus

Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; B.Lam.p.M = Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; B.Lam.p.P = Bronchus

Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; Bi.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialepithels; Bi.Lam.p.N = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der

neutrophilen Granulozyten vermehrt; Bi.Lam.p.L = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; Bi.Lam.p.M = Bronchiolus Lamina

propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; Bi.Lam.p.P = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; ^a p ≤ 0,05; ^b p ≤ 0,01; ^c p ≤ 0,001

Tabelle 29a: Ausgewählte Korrelationen zwischen Alveolen, Bronchien und übrigen Parametern

Parameter	Inf. InterstN	Inf.InterstL	Inf.InterstM	Inf.InterstP	Ödem	Fibrose	Synzytien
Alvs. Verdickt	,25 ^c	,40 ^c	,40 ^c	,33 ^c	,45 ^c	,17 ^b	
A.Lum.N	,78 ^c	,47 ^c	,59 ^c	,62 ^c	,84 ^c	,51 ^c	,26 ^c
A.Lum.L	,63 ^c	,56 ^c	,61 ^c	,56 ^c	,79 ^c	,42 ^c	,23 ^c
A.Lum.M	,63 ^c	,53 ^c	,63 ^c	,54 ^c	,75 ^c	,40 ^c	,19 ^c
A.Lum.P	,62 ^c	,40 ^c	,48 ^c	,69 ^c	,68 ^c	,43 ^c	,34 ^c
Alvs. Verdickfokal		,15 ^a					
A.E.kaputt	,80 ^c	,46 ^c	,60 ^c	,61 ^c	,80 ^c	,54 ^c	,28 ^c
Alvs.N.	,52 ^c	,19 ^b	,21 ^b	,39 ^c	,47 ^c	,16 ^b	
Alvs.L.		,29 ^c	,23 ^c		,16 ^b		
Alvs.M.		,26 ^c	,22 ^c		,13 ^a		
Alvs.P.		,20 ^b		,13 ^a	,25 ^c	,14 ^a	
Fibrin in A.	,28 ^c	,11 ^a	,22 ^c	,25 ^c	,40 ^c	,35 ^c	
Bi.i.NE.	,55 ^c	,15 ^b	,29 ^c	,30 ^c	,37 ^c	,44 ^c	,13 ^a
Bi.i.ME.	,24 ^c		,15 ^c		,28 ^c	,37 ^c	
Bi.i.PE.				,12 ^a		,13 ^a	
B.LumN	,65 ^c	,30 ^c	,45 ^c	,54 ^c	,60 ^c	,37 ^c	,21 ^c
B.LumL	,25 ^c	,22 ^c	,30 ^c	,31 ^c	,31 ^c	,21 ^c	
B.LumM	,28 ^c	,17 ^c	,32 ^c	,25 ^c	,38 ^c	,24 ^c	
B.LumP	,14 ^b	,12 ^a	,12 ^a	,22 ^c	,15 ^b	,15 ^b	,13 ^a
Bi.i.NE.	,69 ^c	,39 ^c	,48 ^c	,48 ^c	,61 ^c	,55 ^c	,31 ^c
Bi.i.LE.	,203 ^c	,124 ^a	,190 ^c	,149 ^b	,30 ^c	,29 ^c	
Bi.i.ME	,27 ^c		,18 ^b		,31 ^c	,35 ^c	
Bi.i.PE.				,16 ^b	,11 ^a		
Bi.LumN	,78 ^c	,42 ^c	,57 ^c	,56 ^c	,73 ^c	,43 ^c	,22 ^c
Bi.LumL	,16 ^b	,23 ^c	,26 ^c	,13 ^a	,27 ^c	,17 ^b	
Bi.Lum M	,21 ^c	,17 ^b	,30 ^c	,13 ^a	,32 ^c	,13 ^a	

Parameter	Inf. InterstN	Inf. InterstL	Inf. InterstM	Inf. InterstP	Ödem	Fibrose	Synzytien
Bi.Lum.P	,15 ^b	,19 ^c	,17 ^b	,23 ^c	,22 ^c	,11 ^a	
B.E.kaputt	,46 ^c	,17 ^b	,32 ^c	,21 ^c	,41 ^c	,51 ^c	,17 ^b
B.Lam.p.N	,61 ^c	,24 ^c	,38 ^c	,45 ^c	,48 ^c	,32 ^c	,16 ^b
B.Lam.p.L	,19 ^c	,25 ^c	,22 ^c	,13 ^a	,17 ^b		
B.Lam.p.M	,39 ^c	,32 ^c	,46 ^c	,27 ^c	,41 ^c	,22 ^c	,16 ^b
B.Lam.p.P	,53 ^c	,28 ^c	,36 ^c	,48 ^c	,55 ^c	,33 ^c	,26 ^c
Bi.E.kaputt	,60 ^c	,33 ^c	,45 ^c	,42 ^c	,62 ^c	,58 ^c	,36 ^c
Bi.Lam.p.N	,73 ^c	,35 ^c	,46 ^c	,55 ^c	,65 ^c	,42 ^c	,19 ^c
Bi.Lam.p.L		,24 ^c	,13 ^a				
Bi.Lam.p.M	,45 ^c	,40 ^c	,54 ^c	,32 ^c	,44 ^c	,19 ^c	,18 ^b
Bi.Lam.p.P	,51 ^c	,35 ^c	,41 ^c	,61 ^c	,52 ^c	,37 ^c	,44 ^c

Tabelle 29b: Ausgewählte Korrelationen zwischen Alveolen, Bronchien und übrigen Parametern

Parameter	Interstit. verdic	Dysteletasen	Hyp.Type2Pneum.	Verlust Struktur A	vorhandene N kaputt	Fibrin Pleura	Einblutungenfo	Fibrin in Interstitien
Alvs. Verdickt	,18 ^b		,14 ^a		,17 ^b	,26 ^c		,22 ^c
A.Lum.N	,45 ^c		,73 ^c	,81 ^c	,55 ^c	,18 ^b	,32 ^b	,31 ^c
A.Lum.L	,37 ^c		,60 ^c	,68 ^c	,52 ^c	,15 ^a	,30 ^b	,26 ^c
A.Lum.M	,38 ^c		,59 ^c	,69 ^c	,48 ^b	,20 ^b	,25 ^a	,28 ^b
A.Lum.Mf		,70 ^c						
A.Lum.P	,34 ^c		,76 ^c	,72 ^c	,47 ^c		,48 ^c	,24 ^c
A.E.kaputt	,47 ^c		,74 ^c	,87 ^c	,48 ^c	,18 ^b	,34 ^b	,34 ^c
Alvs.N.	,12 ^a		,28 ^c		,26 ^c			,15 ^a
Alvs.P.			,22 ^c		,16 ^b			
Fibrin in A.	,41 ^c		,33 ^c	,30 ^c			,81 ^c	,53 ^c
B.i.NE.	,35 ^c	,12 ^a	,47 ^c	,38 ^c	,16 ^b		,30 ^b	,18 ^b
B.i.LE.		,18 ^b	,11 ^a				,32 ^b	

Parameter	Interstit. verdic	Dysteletasen	Hyp. Typ2Pneum.	Verlust Struktur A	vorhandene N kaputt	Fibrin Pleura	Einblutungenfo	Fibrin in Interstitien
B.iME.	,14 ^b		,35 ^c	,18 ^b		,15 ^a		
B.iPE.			,13 ^a		,13 ^a			
B.LumN	,37 ^c		,62 ^c	,57 ^c	,40 ^c	,28 ^c	,26 ^a	,31 ^c
B.LumL	,19 ^b		,22 ^c			,12 ^a	,38 ^c	,18 ^b
B.LumM	,28 ^c		,24 ^c	,19 ^b		,18 ^b	,31 ^b	,28 ^c
B.LumP			,22 ^c	,12 ^a	,14 ^b			
Bi.iNE.	,39 ^c		,68 ^c	,63 ^c	,33 ^c		,37 ^b	,19 ^c
Bi.iLE.	,15 ^b		,37 ^c	,17 ^b			,61 ^c	
Bi.iME			,38 ^c	,25 ^c				
Bi.iPE.			,18 ^b		,19 ^c			
Bi.LumN	,39 ^c		,66 ^c	,66 ^c	,41 ^c	,21 ^c	,26 ^a	,31 ^c
Bi.LumL			,14 ^b				,29 ^b	
Bi.Lum M	,11 ^a		,14 ^b	,16 ^b				,14 ^a
Bi.LumP			,28 ^c	,20 ^c	,12 ^a		,81 ^c	,15 ^b
B.E.kaputt	,40 ^c	,13 ^a	,44 ^c	,36 ^c			,38 ^c	,23 ^c
B.Lam.p.N	,30 ^c		,46 ^c	,45 ^c	,34 ^c	,16 ^b	,22 ^a	,26 ^c
B.Lam.p.L			,17 ^b	,17 ^b				
B.Lam.pM	,19 ^c		,31 ^c	,38 ^c	,30 ^c		0,13	,18 ^b
B.Lam.p.P	,31 ^c		,60 ^c	,44 ^c	,41 ^c	,13 ^a	,26 ^a	,23 ^c
Bi.E.kaputt	,41 ^c		,63 ^c	,56 ^c	,24 ^c		,45 ^c	,21 ^c
Bi.Lam.p.N	,38 ^c		,58 ^c	,57 ^c	,39 ^c	,18 ^b	,26 ^a	,27 ^c
Bi.Lam.p.L						,13 ^a		,14 ^a
Bi.Lam.p.M	,15 ^b		,35 ^c	,41 ^c	,28 ^c	,13 ^a		,20 ^c
Bi.Lam.p.P	,32 ^c		,77 ^c	,52 ^c	,34 ^c		,52 ^c	,18 ^b

Alvs.Verdickt = Verdickung der Alveolarsepten; A.E.kaputt = Zerstörung des Alveolarepithels; Alvs.N. = Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten; Alvs.L. = Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten; Alvs.M. = Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen; Alvs.P. = Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen; Fibrin in A. = Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin; A.Lum.N = Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten; A.Lum.L =

Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten; A.Lum.M = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen; A.Lum.Mf = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal; A.Lum.P = Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen; Alvs.Verdictfokal = Verdickung der Alveolarsepten fokal

B.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; B.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel; B.i.ME. = infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel; B.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel; B.LumN = Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; B.LumL = Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; B.LumM = Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen; B.LumP = Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; Bi.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel; Bi.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel; Bi.i.ME. = infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel; Bi.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel; Bi.LumN = Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; Bi.LumL = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; Bi.LumM = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen; Bi.LumP = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; B.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialepithels; B.Lam.p.N = Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; B.Lam.p.L = Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; B.Lam.p.M = Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; B.Lam.p.P = Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; Bi.E.kaputt = Zerstörung des Bronchiolarepithels; Bi.Lam.p.N = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; Bi.Lam.p.L = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; Bi.Lam.p.M = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; Bi.Lam.p.P = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; Inf.InterstN = Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten; Inf.InterstL = Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten; Inf.InterstM = Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen; Inf.InterstP = Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen; Interstit.verdic = Verdickung der interlobulären Interstitien; Hyp.Typ2Pneum. = Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten; Verlust Struktur A = Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen; vorhandene Nkaputt = Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten; FibrinPleura = Fibrinauflagerungen auf der Pleura; Einblutungen fokal; FibrinInterstitien = Fibrin in den interlobulären Interstitien

^a $p \leq 0,05$; ^b $p \leq 0,01$; ^c $p \leq 0,001$

Tabelle 30a: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Bronchien und Bronchiolen auf Tierebene

Parameter	Bi.iNE.	Bi.iME.	Bi.iPE.	B.LumN	B.LumL	B.LumM	B.LumP	Bi.iNE.	Bi.iLE.	Bi.iME.	Bi.iPE.
B.iNE.	1			,65 ^c				,56 ^c	,26 ^a		
B.iLE.	,35 ^b				,29 ^a	,36 ^b					
B.iME.	1	,43 ^b					,48 ^c	,33 ^a	,38 ^b	,64 ^c	,28 ^a
B.iPE.		,43 ^b	1				,57 ^c		,31 ^a	,49 ^c	,70 ^c
B.LumN	,65 ^c			1	,41 ^b	,39 ^b		,56 ^c	,36 ^b		
B.LumL				,41 ^b	1	,61 ^c	,26 ^a		,28 ^a	,30 ^a	0
B.LumM				,39 ^b	,61 ^c	1		,27 ^a			
B.LumP		,48 ^c	,57 ^c		,26 ^a	0,18	1	,35 ^b	,55 ^c	,86 ^c	,81 ^c
Bi.iNE.	,56 ^c	,33 ^a		,56 ^c		,27 ^a	,35 ^b	1	,43 ^b	,41 ^b	,28 ^a
Bi.iLE.	,26 ^a	,38 ^b	,31 ^a	,36 ^b	,28 ^a		,55 ^c	,43 ^b	1	,64 ^c	,44 ^b
Bi.iME.		,64 ^c	,49 ^c	,30 ^a	,30 ^a		,86 ^c	,41 ^b	,64 ^c	1	,69 ^c
Bi.iPE.	,28 ^a	,28 ^a	,70 ^c				,81 ^c	,28 ^a	,44 ^b	,69 ^c	1
Bi.LumN	,58 ^c	,28 ^a		,79 ^c	,33 ^a	,33 ^a		,46 ^c	,29 ^a		
Bi.LumL	,29 ^a			,36 ^b	,62 ^c	,56 ^c			,36 ^b	,29 ^a	0
Bi.LumM				,30 ^a	,45 ^c	,46 ^c					
Bi.LumP		,40 ^b	,49 ^c		,30 ^a		,55 ^c	,26 ^a	,45 ^c	,46 ^c	,69 ^c
B.E.kaputt	,56 ^c	,28 ^a		,49 ^c		,27 ^a		,58 ^c			
B.Lam.p.N	,90 ^c			,61 ^c				,51 ^c			
B.Lam.p.M	,34 ^b			,51 ^c	,43 ^b	,33 ^a		,29 ^a			
B.Lam.p.P	,53 ^c	,32 ^a		,60 ^c				,47 ^c	,35 ^b	,28 ^a	
Bi.E.kaputt	,47 ^c	,40 ^b		,47 ^c			,41 ^b	,84 ^c	,43 ^b	,48 ^c	,34 ^a
Bi.Lam.p.N	,76 ^c	,29 ^a		,62 ^c		,30 ^a		,63 ^c			

Parameter	Bi.iNE.	Bi.iME.	Bi.iPE.	B.LumN	B.LumL	B.LumM	B.LumP	Bi.iNE.	Bi.iLE.	Bi.iME.	Bi.iPE.
Bi.Lam.p.M	,38 ^b			,54 ^c	,43 ^b	,30 ^a		,35 ^b	,28 ^a		
Bi.Lam.p.P	,41 ^b	,48 ^c	,27 ^a	,41 ^b	,27 ^a		,48 ^c	,53 ^c	,40 ^b	,56 ^c	,39 ^b

Tabelle 30b: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Parametern der Bronchien und Bronchiolen auf Tierebene

Parameter	Bi.LumN	Bi.LumL	Bi.LumM	Bi.LumP	B.LumP	B.E.kaputt	B.LumM	B.LumN	B.Lam.p.M	B.Lam.p.P	Bi.Lam.p.N	Bi.Lam.p.P
B.iNE.	,58 ^c	,29 ^a				,56 ^c		,90 ^c	,34 ^b	,53 ^c	,76 ^c	,38 ^b
B.iME.	,28 ^a			,40 ^b		,28 ^a				,32 ^a	,29 ^a	
B.iPE.				,49 ^c								
B.LumN	,79 ^c	,36 ^b	,30 ^a			,49 ^c		,61 ^c	,51 ^c	,60 ^c	,62 ^c	,54 ^c
B.LumL	,33 ^a	,62 ^c	,45 ^c	,30 ^a					,43 ^b			,43 ^b
B.LumM	,33 ^a	,56 ^c	,46 ^c			,27 ^a			,33 ^a		,30 ^a	,30 ^a
B.LumP				,55 ^c					0			
Bi.iNE.	,46 ^c			,26 ^a		,58 ^c		,51 ^c	,29 ^a	,47 ^c	,63 ^c	,35 ^b
Bi.iLE.	,29 ^a	,36 ^b		,45 ^c						,35 ^b		,28 ^a
Bi.iME.		,29 ^a		,46 ^c						,28 ^a		
Bi.iPE.				,69 ^c								
Bi.LumN	1	,42 ^b	,50 ^c			,46 ^c		,62 ^c	,55 ^c	,59 ^c	,55 ^c	,64 ^c
Bi.LumL	,42 ^b	1	,55 ^c	,29 ^a				,27 ^a	,37 ^b			,37 ^b
Bi.LumM	,50 ^c	,55 ^c	1						,40 ^b			,49 ^c
Bi.LumP		,29 ^a		1						,28 ^a		
B.E.kaputt	,46 ^c					1		,57 ^c	,34 ^b	,49 ^c	,56 ^c	,41 ^b
B.Lam.p.N	,62 ^c	,27 ^a				,57 ^c		1	,33 ^a	,51 ^c	,81 ^c	,38 ^b

Parameter	Bi.Lum N	Bi.Lum L	Bi.Lum M	Bi.Lum P	B.E.kapu- tt	B.Lam.p. N	B.Lam.p. M	B.Lam.p. P	Bi.E.kapu tt	Bi.Lam.p. N	Bi Lam.p.M	Bi.Lam.p. P
B.Lam.p.M	,55 ^c	,37 ^b	,40 ^b		,34 ^b	,33 ^a	1	,55 ^c	,32 ^a	,44 ^c	,88 ^c	,27 ^a
B.Lam.p.P	,59 ^c		0	,28 ^a	,49 ^c	,51 ^c	,55 ^c	1	,50 ^c	,63 ^c	,62 ^c	,50 ^c
Bi.E.kap- utt	,43 ^b			,32 ^a	,58 ^c	,43 ^b	,32 ^a	,50 ^c	1	,53 ^c	,36 ^b	,65 ^c
Bi.Lam.p. N	,55 ^c				,56 ^c	,81 ^c	,44 ^c	,63 ^c	,53 ^c	1	,46 ^c	,45 ^c
Bi Lam.p.M	,64 ^c	,37 ^b	,49 ^c		,41 ^b	,38 ^b	,88 ^c	,62 ^c	,36 ^b	,46 ^c	1	,31 ^a
Bi.Lam.p. P	,44 ^b			,56 ^c	,37 ^b	,36 ^b	,27 ^a	,50 ^c	,65 ^c	,45 ^c	,31 ^a	1

B.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; B.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel; B.i.ME. = infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel; B.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel; B.LumN = Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; B.LumL = Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; B.LumM = Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen; B.LumP = Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; B.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; B.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel; B.i.ME. = infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel; B.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel; Bi.LumN = Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; Bi.LumL = Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; Bi.LumM = Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen; Bi.LumP = Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; B.Lam.p.L = Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; B.Lam.p.M = Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; B.Lam.p.P = Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; B.Lam.p.N = Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; Bi.Lam.p.N = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; Bi.Lam.p.M = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; Bi.Lam.p.P = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt

^a $p \leq 0,05$; ^b $p \leq 0,01$; ^c $p \leq 0,001$

Tabelle 31a: Ausgewählte Korrelationen zwischen histologischen Parametern der Alveolen, Bronchien und übrigen Parametern auf Tierebene

Parameter	Inf.InterstN	Inf.InterstL	Inf.InterstM	Inf.InterstP	Hyperämie	Ödem	Fibrose	Synzytien	Interstit. verdic	Pl.verdi.
A.E.kaputt	,68 ^c			,81 ^c	,30 ^a	,66 ^c	,58 ^c	,34 ^b	,53 ^c	,45 ^c
Alvs.N.	,65 ^c		,31 ^a	,37 ^b		,44 ^b	,39 ^b		,36 ^b	,34 ^a
Alvs.L.		1,00 ^b	,57 ^c							
Alvs.M.		1,00 ^b	,57 ^c	0						
Alvs.P.					,34 ^a					
Fibrin in A.				,39 ^b		,41 ^b	,42 ^b		,55 ^c	,45 ^b
Alvs. Verdickt		1,00 ^b	,57 ^c							
A.Lum.N	,71 ^c			,70 ^c	,39 ^b	,72 ^c	,53 ^c	,27 ^a	,50 ^c	,36 ^b
A.Lum.L	,55 ^c		,26 ^a	,53 ^c	,31 ^a	,67 ^c	,41 ^b	,26 ^a	,38 ^b	,38 ^b
A.Lum.M	,39 ^b			,38 ^b	,29 ^a	,43 ^b	,29 ^a		,27 ^a	,33 ^a
A.Lum.P	,58 ^c			,76 ^c	,49 ^c	,63 ^c	,53 ^c		,49 ^c	,48 ^c
B.iNE.	,69 ^c		,28 ^a	,50 ^c		,34 ^a	,36 ^b		,34 ^b	,28 ^a
B.iLE.	,34 ^b									
B.iME.	,29 ^a					,34 ^b	,44 ^b		,46 ^c	,36 ^b
B.LumN	,62 ^c		,28 ^a	,50 ^c		,34 ^a	,29 ^a		,26 ^a	,35 ^b
B.LumL	,42 ^b			,34 ^b		,30 ^a	,33 ^a		,37 ^b	,41 ^b
B.LumM	,45 ^c						,30 ^a		,27 ^a	,30 ^a
B.LumP		0		,40 ^b		,26 ^a		0,132		
Bi.iNE.	,63 ^c			,54 ^c		,37 ^b	,41 ^b	,27 ^a	,36 ^b	
Bi.iLE.	,31 ^a									,28 ^a
Bi.iME.				,31 ^a		,30 ^a			,26 ^a	
Bi.iPE.				,32 ^a						
Bi.LumN	,69 ^c		,26 ^a	,53 ^c		,46 ^c	,41 ^b	,26 ^a	,31 ^a	,29 ^a
Bi.LumL	,46 ^c	0					,38 ^b		,35 ^b	
Bi.LumM	,40 ^b		,40 ^b							
Bi.LumP				,46 ^c		,30 ^a			,26 ^a	,36 ^b

Parameter	Inf. InterstN	Inf. InterstL	Inf. InterstM	Inf. InterstP	Hyperämie	Ödem	Fibrose	Synzytien	Interstit. verdic	Pl. verdi.
B.E.kaputt	,56 ^c			,46 ^c		,40 ^b	,32 ^a	,32 ^a	,27 ^a	
B.Lam.p.N	,66 ^c		,31 ^a	,45 ^c		,39 ^b	,30 ^a		,27 ^a	
B.Lam.p.M	,52 ^c		,41 ^b	,33 ^a		,35 ^b	,39 ^b		,29 ^a	,29 ^a
B.Lam.p.P	,49 ^c			,61 ^c		,52 ^c	,36 ^b		,32 ^a	,28 ^a
Bi.E.kaputt	,53 ^c			,68 ^c		,55 ^c	,47 ^c	,36 ^b	,41 ^b	
Bi.Lam.p.N	,72 ^c			,55 ^c		,49 ^c	,36 ^b		,40 ^b	
Bi.Lam.p.M	,54 ^c		,36 ^b	,38 ^b		,43 ^b	,37 ^b		,27 ^a	
Bi.Lam.p.P	,45 ^c			,72 ^c		,54 ^c	,32 ^a	,44 ^c	,44 ^b	,33 ^a

Tabelle 3 Ib: Ausgewählte Korrelationen zwischen histologischen Parametern der Alveolen, Bronchien und übrigen Parametern auf Tierebene

Parameter	Pl.N.	Pl.L.	Pl.M.	Pl.P.	Herzfehlerzellen	Hyp.Typ2 Pneum.	Abszess	Verlust Struktur A	vorhandene Nkaputt	FibrininInterstitien
A.E.kaputt	,51 ^c		,33 ^a		,35 ^b	,85 ^c		,96 ^c	,65 ^c	,45 ^c
Alvs.N.	,36 ^b					,37 ^b		,42 ^b	,45 ^b	,32 ^a
Alvs.P.				,36 ^b						
Fibrin in A.	,55 ^c		,48 ^c		,41 ^b	,48 ^c	,36 ^b	,42 ^b		,77 ^c
A.Lum.N	,43 ^b		,29 ^a		,43 ^b	,74 ^c		,83 ^c	,76 ^c	,38 ^b
A.Lum.L	,30 ^a				,27 ^a	,56 ^c		,63 ^c	,63 ^c	,26 ^a
A.Lum.M						,40 ^b		,45 ^c	,45 ^c	
A.Lum.P	,43 ^b		,35 ^b		,47 ^c	,72 ^c		,77 ^c	,61 ^c	,47 ^c
B.iNE.	,38 ^b					,52 ^c		,51 ^c	,36 ^b	,34 ^b
B.iME.	,65 ^c	,42 ^b	,55 ^c	,49 ^c		,50 ^c	,43 ^b	,31 ^a		
B.iPE.	,31 ^a			1,00 ^b						
B.LumN	,37 ^b					,52 ^c		,51 ^c	,44 ^b	
B.LumL		,27 ^a	0			,30 ^a				,34 ^b
B.LumM		,33 ^a						,30 ^a		
B.LumP	,33 ^a		,30 ^a	,57 ^c		,38 ^b				
Bi.iNE.	,45 ^c				,32 ^a	,67 ^c		,64 ^c	,49 ^c	
Bi.iLE.				,33 ^a	,32 ^a	,27 ^a			,31 ^a	
Bi.iME.	,33 ^a		,30 ^a	,57 ^c	,32 ^a	,44 ^b				
Bi.iPE.				,70 ^c	,34 ^a	,31 ^a			,27 ^a	
Bi.LumN	,30 ^a					,56 ^c		,63 ^c	,56 ^c	,26 ^a
Bi.LumL						,28 ^a		,31 ^a	,31 ^a	
Bi.LumP				,49 ^c	,48 ^c	,44 ^b	,49 ^c		,39 ^b	,29 ^a

Parameter	Pl.N.	Pl.L.	Pl.M.	Pl.P.	Herzfehlerzellen	Hyp. Typ2 Pneum.	Abszess	Verlust Struktur A	vorhandene Nkaputt	FibrinInterstitien
B.E.kaputt	,38 ^b		,32 ^a			,58 ^c		,54 ^c	,39 ^b	,32 ^a
B.Lam.p.N	,34 ^a					,47 ^c		,53 ^c	,37 ^b	,30 ^a
B.Lam.p.M						,35 ^b		,39 ^b	,39 ^b	
B.Lam.p.P	,36 ^b		0		,26 ^a	,64 ^c		,58 ^c	,58 ^c	,31 ^a
Bi.E.kaputt	,45 ^c				,44 ^b	,73 ^c		,64 ^c	,47 ^c	
Bi.Lam.p.N	,42 ^b					,58 ^c		,65 ^c	,43 ^b	,37 ^b
Bi.Lam.p.M						,40 ^b		,45 ^c	,45 ^c	
Bi.Lam.p.P	,43 ^b		,30 ^a	,29 ^a	,45 ^c	,78 ^c	,27 ^a	,60 ^c	,51 ^c	,44 ^c

A.E.kaputt = Zerstörung des Alveolarepithels; Alvs.N. = Alveolarepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten; Alvs.L. = Alveolarepten infiltriert mit Lymphozyten; Alvs.M. = Alveolarepten infiltriert mit Makrophagen; Alvs.P. = Alveolarepten infiltriert mit Plasmazellen; Fibrin in A. = Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin; Alvs.Verdict = Verdickung der Alveolarepten; A.Lum.N = Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten; A.Lum.L = Füllung der mit Alveolarlumina mit Lymphozyten; A.Lum.M = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen; A.Lum.Mf = Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal; A.Lum.P = Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen; Alvs.Verdictfokal = Verdickung der Alveolarepten fokal;

B.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel; B.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel; B.i.ME. = infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel; B.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchialepithel; B.LumN = Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; B.LumL = Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; B.LumM = Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen; B.LumP = Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; Bi.i.NE. = infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel; Bi.i.LE. = infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel; Bi.i.ME. = infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel; Bi.i.PE. = infiltrierende Plasmazellen im Bronchiolarepithel; Bi.LumN = Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten; Bi.LumL = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten; Bi.LumM = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen; Bi.LumP = Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen; B.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialepithels; B.Lam.p.N = Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; B.Lam.p.L = Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt; B.Lam.p.M = Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; B.Lam.p.P = Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt; Bi.E.kaputt = Zerstörung des Bronchialepithels; Bi.Lam.p.N = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt; Bi.Lam.p.L = Bronchiolus Lamina propria

Anzahl der Lymphozyten vermehrt; Bi Lam.p.M = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt; Bi.Lam.p.P = Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt

Inf.InterstN = Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten; Inf.InterstL = Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten; Inf.InterstM = Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen; Inf.InterstP = Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen; Interstit.verdic = Verdickung der interlobulären Interstitien; Pl.verdi. = Verdickung der Pleura; Pl.N. = Infiltration der Pleura mit neutrophilen Granulozyten; Pl.L. = Infiltration der Pleura mit Lymphozyten; Pl.M. = Infiltration der Pleura mit Makrophagen; Pl.P. = Infiltration der Pleura mit Plasmazellen; Hyp.Typ2Pneum. = Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten; Verlust Struktur A = Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen; vorhandene Nkaputt = Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten; FibrinPleura = Fibrinauflagerungen auf der Pleura; Einblutungenfo = Einblutungen fokal; FibrininInterstitien = Fibrin in den interlobulären Interstitien

^a $p \leq 0,05$; ^b $p \leq 0,01$; ^c $p \leq 0,001$

Tabelle 32a: Multiple Regressionsanalyse zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr.	2	2		3	2	2	
Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen Score	5	8		6	5	5	
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen Score	1	1		1	1	1	
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score				4			1
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt		4	1			19	5
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	3	3			3	3	
subleurale Lymphozyteninfiltrate gesamt Score						4	
Hyperämie gesamt Score	4	7			4	8	
Emphysem ggr.				9			9
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten gesamt Score	6	9			6		
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr.							2
Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten Score						7	
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt		5					6
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score	10				9		
Verdickung der Alveolarsepten hgr.		11				11	
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score			3				
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr.	8				8		
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr. Score		15				21	
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score						2	

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr. Score		6					
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten gesamt	7				7		
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel gesamt Score			4				
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score						13	4
Hyperämie gesamt		12					
Nekrose der vorhandenen neutrophilen Granulozyten							
Alveolarsepten infiltriert mit Plasmazellen Score	11						
Verdickung der Alveolarsepten hgr. Score				12			
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score		10		10			
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr.	13						
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score					10		
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr.						11	10
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten mgr.	12						
Verdickung der interlobulären Interstitien hgr. Score				15			
Pleura infiltriert mit neutrophilen Granulozyten			2				
Verdickung der Alveolarsepten mgr. Score	16				11		
Emphysem fokal ggr.		14			13		
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen gesamt		17					
Verdickung der Alveolarsepten fokal mgr. Score		16					
Fibrinauflagerungen Pleura		18					
Fibrose gesamt				19			

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen ggr.			5				
Sequester				5			
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt			6				
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt Score					6		
Zerstörung des Alveolarepithels			7				
Verdickung der interlobulären Interstitien gesamt							7
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen ggr.							8
Hyperplasie BALT gesamt				8			
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten gesamt			8				
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt						9	
Ödem mgr.	9						
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score						10	
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Lymphozyten mgr. Score							11
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score						12	
Verdickung der Alveolarsepten ggr. Score					12		
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophile Granulozyten mgr. Score		13					
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score						13	
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr.	14						
Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt Score							14
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten mgr.						14	

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)
Ödem fokal hgr.						14	
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten fokal hgr.	15						
Ödem ggr. Score						15	
Emphysem fokal ggr.						16	
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score				16			
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel ggr. Score				17			
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel ggr.						17	
Verdichtung der Pleura						18	
Synzytien ggr. Score				18			
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal ggr.						20	
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr.				20			
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr				22			
Bestimmtheitsmaß	1	1	1	1	1	1	0,772

gesamt = Zusammenfassung von ggr., mgr. und hgr.; Score = Score bedeutet in wie vielen Lungenlappen (1-6) der Parameter auftritt und wurde mittels Summation der Einzelparameter der sechs Lappen erstellt. Die Zahlen bedeuten, welchen Rang der jeweilige histologische Parameter im Modell erreicht hat.

Tabelle 32b: Multiple Regressionsanalyse zwischen den histologischen Einzelparametern und den IOS Parametern

	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s)	V T (l)	AF (min)	Vor- kommen insgesamt
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr.		2	2		2				8
Alveolarsepten infiltriert mit Makrophagen Score		6	6				8		8
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen Score		1	1						7
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score		4	1	1	1	1			6
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt			5		5				6
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score			3						5
subpleurale Lymphozyteninfiltrate gesamt Score			4	6	4		3		5
Hyperämie gesamt Score			8						5
Emphysem ggr.		8				6	4		5
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten gesamt Score		7	11						5
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr. 1	1			3	3				4
Alveolarsepten infiltriert mit Lymphozyten Score			7			12			4
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt					6				3
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score							1		3
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score		14	9			8	2		3
Verdickung der Alveolarsepten hgr.		11							3
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score				20	10				3
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr.		17							3
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr. Score							1		3
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr.				2			1		2

	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s)	V T (l)	AF (min)	Vor- kommen insgesamt
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel mgr. Score							1		1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten ggr.				11			1		1
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score									1
Verdickung der Alveolarsepten ggr. Score									1
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten mgr. Score					12				1
Hyperplasie BALT umfangreich		12							1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score			12						1
Herzfehlerzellen Score				12					1
Zerstörung des Bronchialepithels Score				13					1
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten gesamt					13				1
Bronchus Lumen gefüllt mit Plasmazellen gesamt	13								1
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel ggr. Score		13							1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal neutrophile Granulozyten mgr. Score									1
Füllung der Alveolarlumina mit Fibrin Score			13						1
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score									1
Synzytien mgr. Score							1		1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr.							3		1
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten Score							1		1
Bronchus Lamina propria Anzahl der Lymphozyten vermehrt Score							4		1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Score			14						1

	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s)	V T (l)	AF (mi n)	Vor- kommen insgesamt
Synzytien ggr. Score									1
Verdickung der Alveolarsepten fokal hgr. Score		19							1
Bronchus Lumen gefüllt mit Lymphozyten ggr. Score				19					1
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen fokal ggr.									1
Bronchus Lumen gefüllt mit Makrophagen gesamt		20							1
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr.									1
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr									1
Ödem fokal mgr.									1
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen									1
Bestimmtheitsmaß	1	1	1	1	1	1	1	0,387	

gesamt = Zusammenfassung von ggr., mgr. und hgr.; Score = Score bedeutet in wie vielen Lungenlappen (1-6) der Parameter auftritt und wurde mittels Summation der Einzelparameter der sechs Lappen erstellt. Die Zahlen bedeuten, welchen Rang der jeweilige histologische Parameter im Modell erreicht hat und wie oft er insgesamt vorkam (Spalte Vorkommen insgesamt).

Tabelle 33a: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Einzelparametern und den Lungenfunktionsparametern

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)p	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten hgr.					,30	0,023
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten hgr. Score					,28	0,032
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten mgr. Score	,42	0,001	,41	0,001	,30	0,023
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten gesamt Score	,27	0,044	,27	0,04	0,29	0,025
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr. Score	-30	0,023	-31	0,019		
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr.					,29	0,03
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr.	,40	0,002	,39	0,002	,34	0,01
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten hgr Score			,27	0,042	,37	0,004
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr.	,35	0,006	,30	0,023		
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt	,26	0,052	,27	0,043	,31	0,019
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	,33	0,012	,34	0,009	,33	0,012
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen ggr.					,33	0,012
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen ggr. Score					,27	0,029
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen gesamt					,31	0,018
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen gesamt Score	,28	0,033	,29	0,03	,31	0,017
Zerstörung des Alveolarepithels	,41	0,001	,42	0,001	,39	0,002
Alveolarepten infiltriert mit Lymphozyten					,27	0,044
Alveolarepten infiltriert mit Makrophagen					,27	0,044

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)p	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten			,26	0,055	,41	0,002
Alveolarsepten infiltriert mit neutrophilen Granulozyten Score					,27	0,048
Verdickung der Alveolarsepten gesamt					,27	0,044
Verdickung der Alveolarsepten hgr. Score	,30	0,028	,29	0,032		
Verdickung der Alveolarsepten mgr. Score	-,27	0,045			-,29	0,03
Atelektasen	-,26	0,047				
Zerstörung des Bronchialepithels					,34	0,01
Zerstörung des Bronchialepithels Score	,28	0,031	,34	0,01	,39	0,003
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt					,25	0,055
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt Score			,26	0,049		
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	,37	0,004	,41	0,001	,54	0,0001
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score	,31	0,018	,36	0,006	,48	0,0001
Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt					,33	0,01
Bronchus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt Score					,31	0,016
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score					,32	0,013
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score					,32	0,013
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt					,34	0,01
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score			,26	0,052	,46	0,0001
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score	,26	0,049	,31	0,017	,28	0,035

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)p	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score	,30	0,021	,35	0,006	,29	0,027
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt					,38	0,003
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt Score			,30	0,021	,46	0,0001
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel ggr. Score					,27	0,039
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr.	,28	0,033	,31	0,016	,30	0,02
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr. Score	,34	0,01	,38	0,003	,32	0,014
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr. Score			,26	0,046	,33	0,011
Zerstörung des Bronchialepithels					,28	0,033
Zerstörung des Bronchialepithels Score	,32	0,015	,38	0,003	,42	0,001
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt					,26	0,052
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt Score	,27	0,041	,30	0,022	,35	0,006
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	,36	0,006	,38	0,003	,45	0,0001
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score	,32	0,014	,37	0,004	,46	0,0001
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt Score					,31	0,017
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr. Score			,30	0,023	,32	0,014
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score			,27	0,039	,31	0,018
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score					,27	0,038

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)p	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt					,31	0,019
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score			,25	0,054	,38	0,003
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel ggr. Score			,27	0,039	,27	0,039
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel gesamt Score	,28	0,034	,33	0,011	,29	0,026
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel ggr. Score	,29	0,026	,35	0,007	,32	0,016
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel gesamt					,27	0,042
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel gesamt Score	,29	0,028	,35	0,007	,44	0,001
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel ggr. Score					,25	0,057
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel mgr. Score					,26	0,051
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel mgr. Score	,35	0,007	,42	0,001	,46	0,0001
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	,30	0,021	,31	0,018	,35	0,007
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen Score	,48	0,0001	,49	0,0001	,42	0,001
Emphysem fokal gesamt Score					-26	0,051
Emphysem fokal ggr. Score					-26	0,051
Fibrose ggr. Score			,27	0,037	,29	0,03
Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten Score					,29	0,026
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten ggr. Score					,25	0,056
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Lymphozyten gesamt					,26	0,048

	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 3 Hz kPa/(l/s)p	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Rrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr. Score	,34	0,009	,36	0,005	,35	0,007
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen hgr. Score					,27	0,038
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen mgr. Score	,31	0,018	,31	0,017	,31	0,017
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen gesamt					,32	0,016
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	,30	0,025	,32	0,013	,28	0,032
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score	,39	0,002	,43	0,001	,34	0,008
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt					,30	0,024
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	,35	0,007	,37	0,004	,37	0,004
Ödem gesamt					,33	0,012
Ödem gesamt Score	,33	0,01	,35	0,007	,37	0,004
Ödem hgr.					,35	0,007
Ödem mgr. Score	,28	0,033	,32	0,014	,37	0,004
Hyperämie mgr.			,26	0,051	,34	0,009

gesamt = Zusammenfassung von ggr., mgr. und hgr.; Score = Score bedeutet in wie vielen Lungenlappen (1-6) der Parameter auftritt und wurde mittels Summation der Einzelparameter der sechs Lappen erstellt.

Tabelle 33b: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Einzelparametern und den Lungenfunktionsparametern

	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s) p
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten mgr. Score	-,41	0,001	-,40	0,002	-,38	0,004	-,35	0,007
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten ggr. Score	,27	0,045	,30	0,024	,29	0,026		
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr. Score	-,38	0,003	-,36	0,005	-,33	0,012	-,27	0,04
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score	-,28	0,034						
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr.	-,44	0,001	-,36	0,006	-,28	0,033	-,27	0,04
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	-,29	0,027	-,28	0,031	-,29	0,026		
Zerstörung des Alveolarepithels Score	-,37	0,005	-,36	0,005	-,37	0,005	-,31	0,019
Verdickung der Alveolarsepten hgr. Score	-,27	0,05	-,26	0,054				
Atelektasen	,26	0,05	,28	0,036				
Zerstörung des Bronchialepithels							-,28	0,036
Zerstörung des Bronchialepithels Score					-,30	0,021	-,29	0,026
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	-,28	0,029	-,33	0,011	-,35	0,008	-,36	0,005
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score			-,26	0,045	-,30	0,023	-,30	0,021
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score					-,30	0,023		
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score			-,27	0,042	-,35	0,008	-,28	0,031
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt Score					-,25	0,055	-,25	0,058
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr.					-,29	0,028	-,27	0,042

	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s) p
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr. Score			-,29	0,026	-,36	0,006	-,30	0,022
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr. Score			-,27	0,04	-,27	0,042	-,27	0,041
Zerstörung des Bronchiolarepithels Score			-,27	0,04	-,36	0,006	-,33	0,011
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt Score					-,29	0,028	-,28	0,033
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	-,23	0,026	-,31	0,018	-,34	0,009	-,34	0,009
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score			-,27	0,044	-,33	0,011	-,31	0,016
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr. Score					-,29	0,028		
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score					-,26	0,051		
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel ggr. Score					-,26	0,048		
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel gesamt Score					-,32	0,014	-,25	0,059
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel ggr. Score			-,25	0,059	-,33	0,01	-,26	0,047
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel gesamt Score					-,33	0,012	-,33	0,012
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel mgr. Score			-,31	0,019	-,40	0,002	-,36	0,005
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	-,27	0,045	-,25	0,054	-,25	0,056		
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen Score	-,44	0,0001	-,44	0,001	-,44	0,001	-,37	0,004
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr. Score	,29	0,029	,31	0,018	,32	0,014	,29	0,027

	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 3 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 5 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 10 Hz kPa/(l/s) p	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s)	Xrs bei 15 Hz kPa/(l/s) p
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen mgr. Score	-26	0,048			-27	0,042		
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr.	-34	0,01	-28	0,031	-31	0,017	-32	0,015
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	-29	0,027	-31	0,02	-31	0,019		
Ödem gesamt Score	-28	0,031	-28	0,035	-30	0,024	-25	0,055
Ödem hgr. Score					-30	0,024	-27	0,04
Ödem mgr.	-26	0,046						
Hyperämie mgr.					-25	0,056		
Synzytien mgr. Score							-25	0,059

gesamt = Zusammenfassung von ggr., mgr. und hgr.; Score = Score bedeutet in wie vielen Lungenlappen (1-6) der Parameter auftritt und wurde mittels Summation der Einzelparameter der sechs Lappen erstellt.

Tabelle 33c: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Einzelparametern und den Lungenfunktionsparametern

	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R5 kPa/(l/s) p	R3-R10 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s) p	R5-R15 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s) p
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten mgr. Score	-40	0,002	-41	0,002	-43	0,001
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten gesamt. Score					-030	0,021
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr. Score	26	0,051	0,294	0,025	32	0,015
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr.					-25	0,059
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen hgr. Score	-038	0,003	-38	0,004	-40	0,002
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten ggr. Score	-31	0,016	-26	0,046		

	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R5 kPa/(l/s) p	R3-R10 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s) p	R5-R15 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s) p
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score					-,30	0,022
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr.	-,44	0,001	-,36	0,006	-,31	0,019
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt					-,29	0,027
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	-,28	0,031	-,30	0,024	-,37	0,005
Zerstörung des Alveolarepithels	-,25	0,059			-,30	0,021
Zerstörung des Alveolarepithels Score	-,36	0,006	-,38	0,004	-,44	0,001
Verdickung der Alveolaresepten hgr. Score	-0,282	0,037	-,28	0,041	-,27	0,043
Verdickung der Alveolaresepten mgr. Score	,29	0,032				
Atelektasen	,27	0,043	,28	0,033		
Zerstörung des Bronchialepithels Score					-,33	0,012
Bronchus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt Score					-,29	0,03
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt	-,27	0,039	-,30	0,024	-,37	0,004
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score					-,33	0,012
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score					-,26	0,051
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt						
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score					-,27	0,044
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel mgr.						
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score					-,33	0,011
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score			-0,275	0,036	-,38	0,003
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt Score					-,27	0,037

	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R5 kPa/(l/s) p	R3-R10 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s) p	R5-R15 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(l/s) p
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr.						
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr. Score					-33	0,012
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr. Score					-41	0,001
Zerstörung des Bronchialepithels Score					-26	0,05
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Makrophagen vermehrt Score					-39	0,003
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt					-32	0,015
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score	-28	0,031		0,022	-37	0,004
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr. Score					-37	0,005
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score					-34	0,009
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score					-30	0,025
infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel ggr. Score					-28	0,031
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel gesamt Score					-30	0,024
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score				0,059	-37	0,005
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel gesamt Score					-38	0,003
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr. Score					-36	0,006
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen	-27	0,042		0,026	-44	0,001
					-32	0,013

	R3-R5 kPa/(l/s)	R3-R5 kPa/(L/s) p	R3-R10 kPa/(l/s)	R3-R10 kPa/(l/s) p	R5-R15 kPa/(l/s)	R5-R15 kPa/(L/s) p
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen Score	-,43	0,001	-,45	0,0001	-,52	0,0001
Fibrose gesamt Score					-,25	0,059
Fibrose ggr. Score					-,29	0,026
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr. Score	,28	0,037	,31	0,019	,34	0,009
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen mgr. Score	-,28	0,033	-,28	0,034	-,32	0,015
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr.			-,27	0,041	-,33	0,013
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	-0,282	0,032	-0,366	0,005	-,46	0,0001
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score	-,29	0,027	-,32	0,016	-,38	0,003
Ödem gesamt Score	-,28	0,035	-,29	0,025	-,37	0,004
Ödem hgr. Score					-,33	0,012
Hyperämie mgr.					-,26	0,052

gesamt = Zusammenfassung von ggr., mgr. und hgr.; Score = Score bedeutet in wie vielen Lungenlappen (1-6) der Parameter auftritt und wurde mittels

Summation der Einzelparameter der sechs Lappen erstellt.

Tabelle 33d: Ausgewählte Korrelationen zwischen den histologischen Einzelparametern und den Lungenfunktionsparametern

	Rzent kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s) p	Rperi kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s) p	AX kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s) p	VT (l)	VT (l)p	AF (min)	AF (min) p
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten ggr. Score									,33	0,011
Füllung der Alveolarlumina mit Lymphozyten mgr. Score	-,30	0,024	,30	0,022			-,26	0,047		
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr. Score	,26	0,053	-,27	0,042	-,26	0,053				
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen mgr. Score			,25	0,058						
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr. Score									,31	0,017
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen mgr. Score									,26	0,047
Füllung der Alveolarlumina mit Makrophagen ggr. Score									,28	0,031
Füllung der Alveolarlumina mit neutrophilen Granulozyten mgr. Score										
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen ggr.									,33	0,011
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen mgr. Score									,38	0,004
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen ggr. Score									,28	0,034
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen mgr. Score									,29	0,03
Füllung der Alveolarlumina mit Plasmazellen ggr. Score									,30	0,022
Zerstörung des Alveolarepithels Score			,29	0,025						
Verdickung der Alveolarsepten mgr. Score	-,33	0,015	,35	0,01						
Atelektasen			-,26	0,05						
Zerstörung des Bronchialepithels			,25	0,057						
Zerstörung des Bronchialepithels Score			,29	0,025			-,26	0,047		

	Rzent kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s) p	Rperi kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s) p	AX kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s) p	VT (l)	VT (l)p	AF (min)	AF (min) p
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt			,29	0,029	,29	0,025	-25	0,056		
Bronchus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score			,26	0,05					,31	0,018
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr.									,36	0,005
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score									-34	0,009
Bronchus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten mgr. infiltrierende Lymphozyten im Bronchialepithel mgr.									-27	0,043
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel mgr. Score	-28	0,036							,37	0,005
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel ggr. Score	-33	0,012	,30	0,025			-26	0,048	,42	0,001
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel mgr.							,27	0,041		
infiltrierende Makrophagen im Bronchialepithel mgr. Score							,27	0,041		
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr.	-31	0,018	,34	0,009			-30	0,021	,39	0,003
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel hgr. Score	-39	0,002	,39	0,003			-31	0,016	,53	0,0001
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchialepithel mgr. Score					,30	0,023				
Hyperplasie BALT gesamt			-27	0,041	-25	0,056				

	Rzent kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s) p	Rperi kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s) p	AX kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s) p	VT (l)	VT (l)p	AF (min)	AF (min) p
Hyperplasie BALT gesamt Score	,26	0,049	-28	0,036			,28	0,034		
Hyperplasie BALT mgr.	0,256	0,053	-26	0,046						
Zerstörung des Bronchiolarepithels Score	-28	0,031	,35	0,007	,27	0,038	-31	0,02		
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt			,29	0,027	,26	0,048				
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der neutrophilen Granulozyten vermehrt Score			,31	0,017	,26	0,047				
Bronchiolus Lamina propria Anzahl der Plasmazellen vermehrt Score									,26	0,053
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen ggr.									-26	0,049
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr.									,25	0,058
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Makrophagen mgr. Score									,42	0,001
Bronchiolus Lumen gefüllt mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	-28	0,035	,30	0,024					,41	0,001
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen ggr.	,27	0,038	-26	0,05						
Bronchiolus Lumen gefüllt mit Plasmazellen gesamt	,27	0,038	-26	0,05						
infiltrierende Lymphozyten im Bronchiolarepithel ggr. Score									,26	0,048
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel gesamt Score	-29	0,03	,26	0,047					,44	0,001
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel ggr.									,32	0,015

	Rzent kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s) p	Rperi kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s) p	AX kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s) p	VT (l)	VT (l)p	AF (min)	AF (min) p
infiltrierende Makrophagen im Bronchiolarepithel ggr. Score	-,30	0,025	,28	0,036					,47	0,0001
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel gesamt										
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel gesamt Score			,31	0,018	,26	0,047	-,31	0,016		
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel mgr. Score									,36	0,005
infiltrierende neutrophile Granulozyten im Bronchiolarepithel mgr.	-,33	0,011	,37	0,004			-,33	0,011	,40	0,002
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen									,27	0,042
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen Score	-,31	0,017	,36	0,006	,27	0,039			,38	0,003
Verlust der alveolären Struktur aufgrund der Infiltration von Entzündungszellen fokal Makrophagen mgr.										
Emphysem gesamt					-,25	0,055	,30	0,024		
Emphysem gesamt Score							,27	0,039		
Emphysem ggr.					-,25	0,055	,30	0,024		
Emphysem ggr. Score							,27	0,039		
Fibrose ggr. Score			,25	0,056						

	Rzent kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s) p	Rperi kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s) p	AX kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s) p	VT (l)	VT (l)p	AF (min)	AF (min) p
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen ggr. Score			-,29	0,028			,28	0,031		
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Makrophagen hgr. Score			,25	0,057						
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	-,36	0,006	,39	0,003			-,32	0,016	,26	0,05
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten hgr. Score	-,53	0,0001	,52	0,0001	,31	0,02	-,44	0,001	,42	0,001
Infiltration der interlobulären Interstitien mit neutrophilen Granulozyten gesamt Score			,25	0,056						
Infiltration der interlobulären Interstitien mit Plasmazellen hgr. Score	-,26	0,052	,26	0,053						
Verdickung der interlobulären Interstitien hgr. Score			,26	0,052						
Ödem ggr. Score							-,25	0,059		
Ödem hgr. Score			,26	0,054						
Ödem hgr. Score			,30	0,024					,36	0,006
Ödem mgr. Score							,25	0,059		
Pleura infiltriert mit Lymphozyten									-,27	0,044
Pleura infiltriert mit Lymphozyten Score									-,27	0,046
Pleura infiltriert mit Makrophagen Score							,27	0,045		
Hyperämie ggr.					-,26	0,05				
Hyperämie mgr.							-,26	0,048		

	Rzent kPa/(l/s)	Rzent kPa/(l/s) p	Rperi kPa/(l/s)	Rperi kPa/(l/s) p	AX kPa/(l/s)	AX kPa/(l/s) p	VT (l)	VT (l)p	AF (min)	AF (min) p
Hyperämie fokal hgr.	-,31	0,024	,29	0,036						
Hyperämie fokal hgr. Score subpleurale	-,31	0,024	,29	0,036						
Lymphozyteninfiltrate ggr. Score subpleurale	,26	0,052	-,27	0,044						
Lymphozyteninfiltrate gesamt subpleurale	,31	0,021	-,32	0,017						
Lymphozyteninfiltrate gesamt Score										
Synzytien mgr.										
Synzytien mgr. Score	-,29	0,028	,27	0,042	,26	0,049	-,30	0,022		
Synzytien mgr. Score							-,28	0,031		

gesamt = Zusammenfassung von ggr., mgr. und hgr.; Score = Score bedeutet in wie vielen Lungenlappen (1-6) der Parameter auftritt und wurde mittels

Summation der Einzelparameter der sechs Lappen erstellt. p = Signifikanz

Rrs = respiratorische Resistance; Xrs = respiratorische Reactanz; AX = Reactance Fläche; VT = Atemzugvolumen; AF = Atemfrequenz; Rprox = proximale Resistance; Rdist = distal Resistance; R3-R5 = Differenz zwischen Rrs bei 3Hz und Rrs bei 5 Hz; R5-R10 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 10 Hz; R5-R15 = Differenz zwischen Rrs bei 5Hz und Rrs bei 15 Hz

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein aufrichtiger und herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. habil. Gerald Reiner für die Überlassung dieses interessanten Themas, den fortwährenden Einsatz für das Projekt, die wertvolle Diskussion und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Außerdem bedanke ich mich für das in mich gesetzte Vertrauen im Rahmen meiner Tätigkeit an der Klinik für Schweine.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Manfred Reinacher für die Bereitstellung aller Mittel, die zum Anfertigen des pathologischen Teils dieser Arbeit nötig waren. Herrn Dr. Kernt Köhler danke ich besonders für die Einarbeitung in die Pathohistologie der Lunge und seine stete Hilfsbereitschaft.

Außerdem danke ich Frau Prof. Dr. Dr. Petra Reinhold für die Bereitstellung der Geräte zur Durchführung der Studie, für den Erfahrungsaustausch über die Impuls-Oszilloresistometrie und ihre stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Weiterhin danke ich Frau Prof. Dr. Kerstin Fey und Herrn Prof. Dr. Eberhard Burkhardt für die umfassende Durchsicht der Arbeit und die konstruktive Kritik.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Cilia Püllen, meiner ehemaligen Kollegin und lieben Freundin, für ihre großartige Unterstützung und Hilfe während der Durchführung der Doktorarbeit an der Klinik für Schweine. Auch im Anschluss an ihre eigene Dissertation hat sie mich weiterhin tatkräftig unterstützt und motiviert.

Mein herzlicher Dank geht an meine Kollegen der Klinik für Schweine Lara Stein, Frederik Langbein, Franziska Mandler und Josef Kühling, für die Entlastung in der Klinik, die motivierenden Worte und vor allem für das gute Verhältnis und den Zusammenhalt. Danke Lara, für Rat und Tat und eine schöne Zeit im „Büro Süd“.

Außerdem danke ich Sabine Baloditis, Prof. Dr. Hermann und Sylvia Willems, Bettina Hopf, Ute Stoll und Alexandra Coors, die mich während der praktischen Durchführung der Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich danke den Tierärzten und Landwirten die an diesem Projekt teilgenommen haben für ihre Kooperationsbereitschaft.

Meine besondere Verbundenheit gilt meinem Ehemann Dominik Becker für seinen unermüdlichen Zuspruch, seine Geduld, seine Inspiration und sein allzeit entgegen gebrachtes Verständnis.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Dieter und Regina Lange für die stetige und liebevolle Unterstützung.

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6550-8



9 783835 196550 8