

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Seroprävalenz von *Actinobacillus pleuropneumoniae* sowie
zugehöriger Serotypen und Vorkommen von Pleuritiden bei
Mastschweinen aus Beständen mit klinischen Anzeichen einer
Atemwegserkrankung

von Christine Renken
aus Scheeßel

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. M. Ritzmann

Mitbetreuung durch: Dr. M. Eddicks und Dr. L. Beffort

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, PhD

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann

Korreferent: Prof. Dr. Christina Hölzel

Tag der Promotion: 29.07.2017

Meiner Familie

Stoh fast,
kiek wiet,
un rög di.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	3
1.1.	Taxonomie und Morphologie	3
1.2.	Andere Aktinobazillen	4
1.3.	Anzucht	4
1.4.	Einteilung in Serotypen	5
1.5.	Pathogenese und Virulenzfaktoren	6
1.6.	Epidemiologie.....	13
1.6.1.	International	15
1.6.2.	Deutschland	17
1.7.	Immunologie	18
1.8.	Klinik und Krankheitskomplexe.....	20
1.9.	Makroskopische Veränderungen.....	22
1.10.	Diagnostik.....	24
1.10.1.	Kulturelle Anzucht.....	24
1.10.2.	PCR	26
1.10.3.	Serologie	27
1.11.	Therapie	31
1.12.	Prophylaxe und Kontrolle	33
2.	Lungencheck am Schlachthof.....	34
2.1.	Morphologie und Ätiologie von Pleuritiden	35
2.2.	Prävalenz von Pleuritiden	38
III.	MATERIAL UND METHODEN	40
1.	Zielsetzung	40
2.	Versuchsbetriebe	40
3.	Versuchsaufbau.....	42

4.	Blutproben	43
5.	Serologie	43
5.1.	ApxIV ELISA.....	44
5.2.	Serotypisierung	45
6.	Lungenuntersuchung am Schlachthof	45
7.	Statistik	46
IV.	ERGEBNISSE	49
1.	Ergebnisse der serologischen Untersuchung	49
1.1.	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> auf Bestandsebene.....	49
1.1.1.	ApxIV ELISA.....	49
1.1.2.	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotypisierung	50
1.2.	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> auf Einzeltierebene	53
1.2.1.	ApxIV ELISA.....	53
1.2.2.	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotypisierung	53
1.3.	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> nach Ferkelherkunft.....	55
1.3.1.	Bestandsebene.....	55
1.3.2.	Einzeltierebene	57
2.	Ergebnisse der Lungenchecks am Schlachthof.....	58
2.1.	Pleuritis auf Bestandsebene	58
2.2.	Pleuritis auf Einzeltierebene	61
2.3.	Pleuritis nach Bestandsgröße.....	65
2.4.	Pleuritis nach Ferkelherkunft.....	67
3.	Assoziationen zwischen Pleuritis und Infektionsstatus.....	74
3.1.	Univariate Analyse	75
3.2.	Binär-logistische Regression	78
3.2.1.	Zielgröße Pleuritis gesamt SPES Grad ≥ 1	78
3.2.2.	Zielgröße dorsokaudale Pleuritis SPES Grad ≥ 2	79
3.2.3.	Zielgröße kraniale Pleuritis SPES Grad = 1	80
V.	DISKUSSION.....	81

1.	Ergebnisse der serologischen Untersuchung	81
1.1.	Vorkommen von ApxIV Antikörpern.....	81
1.2.	Vorkommen der <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotypen.....	84
1.2.1.	Vorkommen der <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotypen nach Region.....	88
1.2.2.	Vorkommen der <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotypen nach Ferkelherkunft.....	89
1.3.	Anzahl <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Serotypen pro Bestand.....	92
2.	Ergebnisse der Lungenchecks.....	93
2.1.	Pleuritis in Deutschland und in verschiedenen Regionen	93
2.2.	Pleuritis und <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	99
2.1.	Pleuritis und Bestandsgröße	104
2.2.	Pleuritis und Ferkelherkunft	106
2.3.	Pleuritis und weitere Faktoren	108
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	113
VII.	SUMMARY	116
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	118
IX.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	141
X.	TABELLENVERZEICHNIS.....	142
XI.	ANHANG	144
XII.	DANKSAGUNG.....	145

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
AM	Alveolarmakrophagen
APP	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
APPI	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Index
Apx	repeats in toxin aus Aktinobazillen
BALF	Bronchoalveoläre Lavage
Bb	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
BP	Blutproben
bzw.	beziehungsweise
CAMP	Christi, Atkins, Munch-Petersen-Phänomen
CFU	colony forming units
DK	Dänemark
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EP	Enzootische Pneumonie
excl.	exklusiv
g	Gramm
g	mittlere Erdbeschleunigung
GB	Großbritannien
gg.	gegen
ggf.	gegebenenfalls
Hps	<i>Haemophilus parasuis</i>
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IM	Intravaskuläre Makrophagen
IMS	immunomagnetic separation technique
IVD	Gesellschaft für Innovative Veterinärdiagnostik Hannover
IZSLER	Instituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
k.A.	keine Angaben
Kat.	Kategorie

KBR	Komplementbindungsreaktion
kDa	Kilodalton
KPS	Kapselpolysaccharide
LPS	Lipopolysaccharide
Max	Maximum
M.hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>
M.hyor	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>
Min	Minimum
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mw	Mittelwert
n	Anzahl
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NA	Nordamerika
NK	Negativ Kontrolle
NL	Niederlande
nm	Nanometer
OMIA	outer membrane lipoprotein A
OMP	outer membrane protein
OR	Odds ratio
p	Signifikanzwert
PCR	polymerase chain reaction
PK	Positiv Kontrolle
Pm	<i>Pasteurella multocida</i>
PMN	Polymorphkernige Granulozyten
pos.	positiv
PRRSV	Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus
RTX	repeats in toxin
SD	standard deviation
SPES	Slaughterhouse Pleurisy Evaluation System
SPF	specific pathogen free

S. suis	<i>Streptococcus suis</i>
ST	Serotyp
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
TNF	Tumornekrosefaktor
vgl	vergleiche
\bar{x}	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Actinobacillus pleuropneumoniae (App) ist ein Erreger von Atemwegsinfektionen beim Schwein, der mit respiratorischen Erkrankungen und Lungenveränderungen, die häufig am Schlachthof detektiert werden, in Verbindung gebracht wird (FRAILE et al., 2010; EWERS & WIELER, 2011; MEYNS et al., 2011; GOTTSCHALK, 2012b). Man unterscheidet perakute Verlaufsformen, bei denen Schweine innerhalb von 24 Stunden nach Infektion ohne offensichtliche respiratorische Anzeichen verenden können, von akuten, chronischen und subklinischen Verlaufsformen (SHOPE, 1964; BERTRAM, 1985; GOTTSCHALK, 2012b). Während bei akuten App Infektionen hämorrhagisch-nekrotisierende Pleuropneumonien dominieren, werden auch chronische Pleuritiden bei Schlachtschweinen mit App in Zusammenhang gebracht (SHOPE, 1964; FRAILE et al., 2010; MEYNS et al., 2011; GOTTSCHALK, 2012b; Merialdi et al., 2012; GROSSE BEILAGE et al., 2013; SEITZ, 2014). Als Folge solcher Läsionen kommt es zu einer reduzierten Schlachttierkörperqualität und wirtschaftlichen Verlusten aufgrund reduzierter täglicher Gewichtszunahmen (PAGOT et al., 2007).

In der Literatur wird beschrieben, dass bestimmte App Serotypen mit dem vermehrten Vorkommen von Pleuritiden am Schlachthof in Verbindung stehen (ENOE et al., 2002; FABLET et al., 2012c). Insgesamt werden 15 verschiedene App Serotypen mit unterschiedlicher Virulenz beschrieben (KAMP et al., 1991; HAESEBROUCK et al., 1997; GOTTSCHALK, 2012b). Neben der Bedeutung der unterschiedlichen App Serotypen können auch bestandsspezifische nicht-infektiöse Faktoren Einfluss auf das Vorkommen und Ausmaß von Pleuritiden haben (MAES et al., 2001b; BROCKMEIER et al., 2002; FABLET et al., 2012b). Auch eine geografisch unterschiedliche Verteilung virulenter App Serotypen kann die Prävalenz und Schwere von Pleuritiden in Schweinebeständen beeinflussen (GOTTSCHALK, 2012b). Das deutsche Bundesgebiet kann aufgrund regional unterschiedlicher Verteilung der deutschen Schweinepopulation in drei epidemiologische Regionen eingeteilt werden: In Norddeutschland findet sich die höchste Konzentration sowohl an

schweinehaltenden Betrieben als auch an Mastschweinen. Die Schweineproduktion in Ostdeutschland kann durch wenige, aber erheblich größere Bestände charakterisiert werden, während sich in Süddeutschland eine Vielzahl schweinehaltender Betriebe mit einer kleineren durchschnittlichen Bestandsgröße befinden (STATISTISCHES BUNDESAMT, 2016).

In Deutschland ist App in Regionen mit hoher Schweinedichte endemisch verbreitet (GROSSE BEILAGE et al., 2013), wobei davon ausgegangen werden muss, dass viele Betriebe mit einem oder mehreren App Serotypen infiziert sind (GOTTSCHALK, 2015). Für eine zielgerichtete Überwachung und Bekämpfung von App sind Informationen über die regionale Prävalenz bedeutsamer App Serotypen notwendig (GOTTSCHALK, 2012a). Während BRACKMANN et al. (2015) in den letzten Jahren für Norddeutschland einen Anstieg klinischer App Infektionen beschreiben und in betroffenen Betrieben eine hohe App Seroprävalenz und Serotypen Vielfalt nachweisen, mangelt es an aktuellen Daten über das Vorkommen von App und der zugehörigen Serotypen in anderen deutschen Regionen.

Hier soll die vorliegende Arbeit anknüpfen und die Datenlage hinsichtlich der Prävalenz von App und Pleuritiden in Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik aktualisieren. Es sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

- 1) In Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik wird eine hohe App Seroprävalenz erwartet.
- 2) Die Seroprävalenz von App sowie einzelner Serotypen ist unabhängig vom Standort des Mastbetriebes innerhalb Deutschlands.
- 3) Die Prävalenz von Pleuritiden in Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik wird aufgrund der hohen Tier- und Bestandsdichte in Norddeutschland als am höchsten eingeschätzt.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. *Actinobacillus pleuropneumoniae*

1.1. Taxonomie und Morphologie

Aktinobazillen sind gramnegative, fakultativ anaerobe Stäbchenbakterien (EWERS & WIELER, 2011). Sie zählen zum Stamm der *Proteobacteria*, zur Klasse der *Gammaproteobacteria* und hier zur Ordnung der *Pasteurellales* (VALENTIN-WEIGAND, 2011; WIELER et al., 2011; TAXONOMY BROWSER, 2017). Die Familie der *Pasteurellaceae* beinhaltet neben der Gattung *Actinobacillus* 13 weitere Genera wie die tiermedizinisch relevanten Gattungen *Mannheimia* oder *Pasteurella* (WIELER et al., 2011). Das Genus *Actinobacillus* beinhaltet derzeit 22 Spezies, von denen lediglich 11 der monophyletischen Gruppe *Actinobacillus sensu stricto* zugerechnet werden (WIELER et al., 2011). Die Bakterien der Gattung *Actinobacillus* sind nicht sporenbildende, amotile, überwiegend kapselbildende Stäbchen mit zum Teil am Ende gelagerten kokkoiden Elementen die zur sogenannten Morsecodeform führen können (POHL et al., 1983; EWERS & WIELER, 2011).

Die erstmalige Isolation von *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App), damals noch als *Haemophilus*-ähnlicher Organismus bezeichnet, gelingt PATTISON et al. (1957) aus Schweinen die an einer Pneumonie erkrankt sind. In einem Infektionsversuch können dann 1961 MATTHEWS und PATTISON (1961) mit diesem Organismus eine Pneumonie und Pleuritis im Schwein auslösen. Nach dem Ausbruch einer ansteckenden porzinen Pleuropneumonie in einem argentinischen Schweinebetrieb wird ebenjener Organismus als ursächlich identifiziert und als *Haemophilus (H.) pleuropneumoniae* benannt (SHOPE, 1964). Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit *Actinobacillus ligniresi* wird *H. pleuropneumoniae* später in *Actinobacillus pleuropneumoniae* umbenannt (POHL et al., 1983).

Actinobacillus spp. gelten als normale Bewohner der Schleimhäute bei Mensch und Tier und weisen meist eine hohe Wirtsspezifität auf (EWERS & WIELER,

2011). Sie rufen als opportunistische Pathogene erst bei Beeinträchtigung des Wirts durch Stressoren eine Erkrankung hervor (EWERS & WIELER, 2011).

1.2. Andere Aktinobazillen

Neben App zählen auch *Actinobacillus (A.) suis* und *Actinobacillus (A.) porcitonisillarum* zu den pathogenen schweinespezifischen Aktinobazillen (EWERS & WIELER, 2011).

A. suis kann als ubiquitär vorkommender opportunistischer Erreger im oberen Respirationstrakt von gesunden und kranken Tieren isoliert werden (VAN OSTAAIJEN et al., 1997). Im Falle klinischer *A. suis* Erkrankungen wurden diese bisher hauptsächlich in Herden mit hohem Gesundheitsstatus beobachtet, wo sie mit einer hohen Mortalität assoziiert sind (OLIVEIRA, 2007). OLIVEIRA (2007) beobachtet jedoch einen Anstieg von *A. suis* Erkrankungen in konventionellen Herden. MACINNES et al. (2008) schätzen in klinisch unauffälligen zufällig ausgewählten kanadischen Betrieben eine *A. suis* Prävalenz von 94 %. *A. suis* kann verschiedene eher unspezifische Krankheitsbilder verursachen: So können neben einer Septikämie auch respiratorische Krankheitsanzeichen, Arthritiden, Peri- und Endokarditiden und bei vaginaler Besiedlung von Sauen auch Aborte und Metritiden sowie bei Nierenbesiedlung auch eine Hämaturie auftreten (OLIVEIRA, 2007; EWERS & WIELER, 2011). Infolge ähnlicher Eigenschaften zwischen *A. suis* und App kann es in der Diagnostik zu Verwechslungen kommen. *A. porcitonisillarum* kann häufig aus dem Nasopharynx gesunder Schweine isoliert werden, wird aber auch mit dem Vorkommen von granulomatöser Lymphadenitis und Pneumonie beim Schwein assoziiert (GOTTSCHALK et al., 2003a; EWERS & WIELER, 2011). Infolge sehr ähnlicher phänotypischer Eigenschaften und antigenetischer Faktoren kann es zu einer Verwechslung zwischen *A. porcitonisillarum* und App kommen (GOTTSCHALK et al., 2003a; EWERS & WIELER, 2011).

1.3. Anzucht

Blut- und serumhaltige Medien, Temperaturen von 37 °C und ein mikroaerophiles Klima bieten optimale Wachstumsbedingungen für *Actinobacillus spp.* (EWERS & WIELER, 2011). Aufgrund der Abhängigkeit vom

Wachstumsfaktor NAD (V-Faktor) kann eine Einteilung in App Biotyp 1 (NAD-/Faktor V-abhängig) und App Biotyp 2 (NAD-/Faktor V-unabhängig) erfolgen (KILIAN et al., 1978; POHL et al., 1983; EWERS & WIELER, 2011). Unter Berücksichtigung dieser speziellen Bedürfnisse von App wird einem Kochblutagar oder anderen Testmedien mittels einer Staphylokokkenname oder synthetisch NAD (Faktor V) zugesetzt (EWERS & WIELER, 2011).

Die Kolonien sind halb-durchscheinend, gräulich und nach 48 Stunden ca. 1-2 mm groß (EWERS & WIELER, 2011). Bei einer Anzucht auf 5 %igem Schafblutagar kann häufig eine vorläufige Diagnose schon nach Wachstum über Nacht gestellt werden, sobald in der Nähe des ausgestrichenen Ammen-Bakteriums kleine Kolonien mit Zonen von kompletter Hämolyse auftauchen (GOTTSCHALK, 2012b). Manche Serotypen wie ST 7 und ST 12 zeigen eine schwächere Hämolyse (GOTTSCHALK, 2012b). Bei biochemischer Untersuchung zeigen sich eine positive Urease- und Oxidase-Reaktion und das CAMP-Phänomen (Christi, Atkins, Munch-Petersen-Phänomen) (EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b).

1.4. Einteilung in Serotypen

Der App Biotyp 1 wird in 13 App Serotypen unterteilt (1-12; 15), dem Biotyp 2 werden 2 App Serotypen (13, 14) zugerechnet (GUNNARSSON et al., 1978; ROSENDAL & BOYD, 1982; NIELSEN, 1984; NIELSEN, 1985a; NIELSEN, 1985b; NIELSEN, 1986; KAMP et al., 1987; FODOR et al., 1989; PERRY, 1990; BLACKALL et al., 2002). Allerdings können auch Stämme mit antigenetischen Determinanten der Serotypen 2, 4, 7 und 9, die üblicherweise dem Biotyp 1 angehören, NAD-unabhängig sein und somit dem Biotyp 2 angehören (BECK et al., 1994; MALDONADO et al., 2009). PERRY et al. (2012) beschreiben den gegenteiligen Fall, von einem auf der amerikanischen Nordhalbkugel vorkommenden atypischen App ST 13 der, anders als europäische Isolate, zu Biotyp 1 gehört.

Die serologische Spezifität wird durch die Kapsel-Polysaccharide (KPS) und das Lipopolysaccharid (LPS) der Bakterienzellwand festgelegt (PERRY, 1990; GOTTSCHALK, 2012b). Jedoch weisen einige App Serotypen sehr ähnliche oder gleiche O-Seitenketten des LPS auf, sodass es in serologischen Untersuchungen zu Kreuzreaktionen kommen kann und die Serotypen serologisch nicht

voneinander differenzierbar sind (PERRY, 1990). Von solchen Kreuzreaktionen sind die App Serotypen 1/9/11, 3/6/8 und 4/7 betroffen (PERRY, 1990). Außerdem können PERRY et al. (2005) Kreuzreaktionen der ST 3 und 8 mit dem ST 15 ebenfalls durch strukturelle Ähnlichkeiten im LPS erklären.

Dieser Einteilung widersprechend werden immer wieder App Stämme beschrieben, deren KPS mit einem Serotyp übereinstimmt, während das LPS mit einem anderen Serotyp übereinstimmt (GOTTSCHALK et al., 2000; BROES et al., 2007; GOTTSCHALK, 2012b). So ist zum Beispiel ein App ST 13 in Nordamerika beschrieben, dessen KPS einem ST 13 entspricht, während das LPS einem ST 10 entspricht (PERRY et al., 2012). Aus diesem Grund empfiehlt PERRY (1990) für eine exaktere Nomenklatur der App Serotypen sowohl KPS- als auch LPS-Antigene zu bestimmen.

1.5. Pathogenese und Virulenzfaktoren

Üblicherweise gelangt App als Aerosol über Inhalation in die Atemwege des Wirtstiers (CHIERS et al., 2010). Häufig kommt es zuerst zu einer Besiedlung der Tonsillen (SIDIBE et al., 1993; CHIERS et al., 2002a; GOTTSCHALK, 2012b). Hier werden zunächst die oberflächlichen Epithelzellen kolonisiert wie CHIERS et al. (1999) mithilfe der Inokulation von Tonsillen gnotobiotischer Schweine zeigen. Im weiteren Verlauf finden sich die Bakterien in den Krypten der Tonsillen wo es zu einer Vakuolisierung und Abschilferung der Epithelzellen der Tonsille, sowie zu einer verstärkten Neutrophilenmigration vor allem in den Tiefen der Krypten kommt (CHIERS et al., 1999).

Nach intranasaler Infektion kommt es zu einer bevorzugten Adhäsion von App an bronchioläres und alveoläres Epithel des unteren Respirationstraktes und nur zu einer sporadischen Anheftung an Zilien und Epithel der Hauptbronchien und der Trachea (DOM et al., 1994; EWERS & WIELER, 2011). Eine Ausnahme hiervon scheint die Trachea Neugeborener zu sein (AUGER et al., 2009). BELANGER et al. (1990) vermuten, dass durch eine höhere Bindungsfähigkeit niedrig virulenter App Serotypen an Zellen der Trachea und des oberen Respirationstraktes diese eher zu einer Persistenz und einem chronischen Krankheitsverlauf führen könnten als höher virulente Serotypen, die weniger häufig an diese Zellen

binden.

Am Vorgang der Adhäsion sind wie CHIERS et al. (2010) zusammenfassen verschiedene Virulenzmechanismen beteiligt: So weisen ZHANG et al. (2000) das Vorhandensein von Typ 4 Fimbrien und fimbrialen Untereinheiten bei den Serotypen 1, 2, 7, und 12 nach und VAN OVERBEKE et al. (2002) vermuten die Beteiligung von Proteinen und Polysacchariden an der Adhäsion. BELANGER et al. (1990) legen dar, dass der Grad der Bindung in Zusammenhang mit dem LPS-Profil der App Isolate steht: So zeigen Isolate mit einem smooth-type LPS der ST 2 und 7 eine deutlich bessere Bindung an Zellen des oberen Respirationsapparates als mit semirough-type ausgestattete Bakterien der ST 1 und 5. Bei Zugabe von aufgereinigtem LPS in die Kultur können sowohl die Bakterien der ST 2 und 7 als auch der ST 1 und 5 nicht oder nur vermindert an die Zellen binden (BELANGER et al., 1990). PARADIS et al. (1994) vermuten, dass vor allem der Polysaccharid Anteil des LPS an der Bindung beteiligt ist.

Außerdem zeigen KAPLAN und MULKS (2005), dass viele App Feldisolate in der Lage sind Biofilme zu bilden, und vermuten, dass diese eine Rolle in der Kolonisation spielen. Hierfür spricht, dass eine von BUETTNER et al. (2008) untersuchte Mutante, die nicht in der Lage ist, einen Biofilm zu bilden, eine geringere Virulenz hat. So zeigen mit dieser Mutante infizierte Tiere einen milderen Krankheitsverlauf. Außerdem ist die Dauer der Persistenz dieser Mutante im Lungengewebe verkürzt (BUETTNER et al., 2008).

Eine erfolgreiche Kolonisierung von App an der Eintrittspforte resultiert aus dem Versagen der mukoziliären Clearance (EWERS & WIELER, 2011). Auch bei tonsillären Carrier-Tieren verhindert der mukoziliäre Apparat normalerweise den Zugang und die Replikation von App in den Alveolen (GOTTSCHALK, 2012b). Jegliche Faktoren die diesen mukoziliären Apparat beeinträchtigen, wie z.B. ein erhöhter Ammoniakgehalt in der Umgebung, ermöglichen so das Entstehen einer Pleuropneumonie (GOTTSCHALK, 2012b). NARITA et al. (1995) zeigen in diesem Zusammenhang, dass Tiere mit einer herabgesetzten Mukusproduktion und Zilienaktivität eine schwerere Pleuropneumonie entwickeln als Tiere einer Kontrollgruppe mit physiologischem mukoziliären Apparat. Auch Infektionen mit weiteren Pathogenen wie dem Influenza A Virus oder

Mycoplasma hyopneumoniae (M.hyo) können durch eine Schädigung des respiratorischen Epithels und des Zilienapparates begünstigend wirken (MAROIS et al., 2009; GOTTSCHALK, 2012b). Da Tiere während akuter Ausbrüche große Erregermengen ausscheiden, steigt mit der erhöhten Inhalationsdosis die Wahrscheinlichkeit, dass Bakterien in die Alveolen gelangen (SEBUNYA et al., 1983; GOTTSCHALK, 2012b).

Für das bakterielle Wachstum im unterem Respirationstrakt sind essentielle Nährstoffe und besonders Eisen ein limitierender Faktor (CHIERS et al., 2010; GOTTSCHALK, 2012b). Für die Akquirierung dieses essenziellen Metallions hat App verschiedene Strategien entwickelt (CHIERS et al., 2010). So werden unter eisenrestringierten Wachstumsbedingungen zwei kapsuläre Transferrin-bindende Proteine produziert, mit denen es App möglich ist, porcines Transferrin als Eisenquelle zu nutzen (GONZALEZ et al., 1990; GERLACH et al., 1992). In der Nomenklatur werden diese Proteine mit verschiedenen Namen bezeichnet: TbpA (Tbp1 oder TfbB) und TbpB (Tbp2 oder TfbA) (CHIERS et al., 2010). Bei einer Interaktion des porcinen Transferrinmoleküls mit diesen Proteinen kommt es zur Freisetzung und Aufnahme des Eisens in das Zytoplasma der Bakterien (BOSSE et al., 2002; EWERS & WIELER, 2011). Außerdem zeigt BELANGER et al. (1995), dass das LPS porcines Hämoglobin binden kann. Darüber hinaus sind alle App Serotypen aufgrund ihrer Hämolyse in der Lage, porcines Hämoglobin und bis auf wenige Ausnahmen auch Hämin über Bindung an das LPS zu nutzen (BELANGER et al., 1995; ARCHAMBAULT et al., 2003; EWERS & WIELER, 2011). DIARRA et al. (1996) vermuten außerdem, dass sowohl die Produktion als auch die Aufnahme exogener Siderophore zum Eisenhaushalt von App beiträgt. DESLANDES et al. (2007) zeigen, dass unter Eisen-Restriktion Gene, die für Eisen-Akquise-Systeme kodieren, hochreguliert werden. Weiterhin bemerkenswert ist, dass es unter dem Einfluss wirtseigener Catecholamine zu einer erleichterten Eisen-Akquise kommt (HUMANN-ZIEHANK et al., 2014; LI et al., 2015).

In den Alveolen wirken zunächst die LPS der Bakterienoberfläche und später auch Toxin-induzierte Chemokine als starker Anziehungsreiz auf Makrophagen und Neutrophile (GOTTSCHALK, 2012b). Als erste Abwehrzellen, denen die Bakterien begegnen, die an der Grenzfläche der Lufoberfläche in den

Lungenbläschen gelegenen, werden Alveolarmakrophagen (AM) zur Sekretion inflammatorischer Zytokine stimuliert (EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b). Pulmonale, intravaskuläre Makrophagen (IM) adhären an den Endothelzellen der Blutgefäße und werden ebenfalls zum Entzündungsgebiet rekrutiert, um mit ihrer zytolytischen Funktion Zell- und Gewebetrümmer zu beseitigen (EWERS & WIELER, 2011).

Sowohl AMs als auch polymorphkernige Granulozyten (PMN) sind zur Phagozytose befähigt, wobei PMN, anders als AM, es schaffen, App erfolgreich abzutöten (CRUIJSEN et al., 1992; EWERS & WIELER, 2011). Die Anzahl lebensfähiger Erreger nach Phagozytose ist in den PMN durch ein schnelles intrazelluläres Abtöten der Bakterien deutlich geringer als in den AM (CRUIJSEN et al., 1992). CRUIJSEN et al. (1992) weisen weiterhin nach, dass App mehr als 90 Minuten in Makrophagen überleben kann. Dies wird durch verschiedene Faktoren ermöglicht: So kommt es durch die Produktion von Ammonium durch eine Urease zur Herabsetzung des intralysosomalen pH-Werts und infolge dessen zur Verhinderung der Fusion von Phago- und Lysosom (EWERS & WIELER, 2011). Eine Urease-negative App-Mutante ist bei niedriger Infektionsdosis nicht in der Lage, eine Infektion zu etablieren (BOSSE & MACINNES, 2000). Auch eine bakterielle Superoxiddismutase, die Radikale in nicht toxische Metaboliten umwandelt, trägt zum Überleben in den Makrophagen bei (SHEEHAN et al., 2000; EWERS & WIELER, 2011).

Eine Hauptrolle in der Beeinträchtigung der phagozytischen Funktion der Makrophagen und Neutrophilen spielen die sezernierten Toxine (HAESEBROUCK et al., 1997; GOTTSCHALK, 2012b). KAMP et al. (1991) gelingt mithilfe monoklonaler Antikörper gegen extrazelluläre Proteine von App ST 2 und 9 der Nachweis dreier Proteine mit unterschiedlichen Eigenschaften: So zeigt ein 105 kDa großes Protein starke hämolytische und zytotoxische, ein 103 kDa großes Protein nur schwache hämolytische und moderate zytotoxische und ein 120 kDa großes Protein keine hämolytischen, aber starke zytotoxische Eigenschaften. KAMP et al. (1991) ordnen diese Proteine aufgrund struktureller und genetischer Analysen den RTX-Toxinen (Repeats in Toxin; X=Glyzin) zu und benennen sie vorerst als CI I (105kDa), CI II (103kDa) und CI III (120kDa). Später werden diese

Toxine in Apx-Toxine umbenannt. RTX-Toxine sind Calcium-abhängige, porenbildende, zytolytische Proteine mit repetitiven, glyzinreichen Sequenzen mit einer Länge von neun Aminosäuren am Carboxy-terminalen Ende (EWERS & WIELER, 2011). Ihnen zugrunde liegt ein Operon (CABD), das aus den vier aufeinanderfolgenden Genen besteht: C (kodiert für einen Aktivierungsfaktor, der auf das Prätoxin einwirkt), A (kodiert für das Toxin), B und D (kodieren Proteine, die an der Typ-I-vermittelten Sekretion des Toxins beteiligt sind) (EWERS & WIELER, 2011). ApxII ist, aufgrund des Fehlens der Gene B und D, auf den Sekretionsmechanismus von ApxI angewiesen (EWERS & WIELER, 2011). Der Verlauf einer App Infektion und die Ausbildung der Virulenz wird wesentlich von den Apx-Toxinen I bis III moduliert (BOEKEMA et al., 2004; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Es werden jedoch immer nur bestimmte Kombinationen an Apx-Toxinen von den jeweiligen App Serotypen gebildet (vgl. Tabelle 1) (KAMP et al., 1991).

Tabelle 1: Toxinbildung der App Serotypen (KAMP et al., 1991; EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b).

Toxin	Serotypen nach EWERS und WIELER (2011)	Serotypen nach GOTTSCHALK (2012b)	Serotypen nach KAMP et al. (1991)
ApxI	1,5,9,10,11,14	1,5,9,10,11,14	1,5,9,10,11
ApxII	alle excl. 10,14	2,3,4,6,8,15	alle excl. 10
ApxIII	2,3,4,6,8,15	2,3,4,6,7,8,12,13,15	2,3,4,8

TASCON et al. (1994) zeigen, dass die Apx-Toxine eine Schlüsselrolle in der Pathogenese und Virulenz von App spielen. So sind die meisten pathologischen Veränderungen auf die Wirkung der Apx-Toxine zurückzuführen. Hohe Konzentrationen dieser Exotoxine wirken durch Porenbildung in der Membran von phagozytierenden und anderen Zielzellen zytolytisch und resultieren in osmotischer Schwellung und Zelltod von Neutrophilen und Makrophagen (DOM et al., 1992a; DOM et al., 1992b; TARIGAN et al., 1994; HAESEBROUCK et al., 1997; EWERS & WIELER, 2011). Niedrigere Konzentrationen beeinträchtigen die chemotaktische und phagozytotische Funktion der Makrophagen und stimulieren diese zur Freisetzung radikaler Sauerstoffprodukte und proinflammatorischer Substanzen (DOM et al., 1992a; DOM et al., 1992b; TARIGAN et al., 1994; EWERS

& WIELER, 2011). So zeigen CHIEN et al. (2009), dass ApxI in porzinen Alveolarmakrophagen konzentrations- und zeitabhängig typische morphologische Veränderungen im Sinne einer Apoptose hervorruft, während Bakterien vom App ST 1 ohne das Gen für die Sekretion der Apx-Toxine I und II nicht in der Lage sind, pathologische Läsionen zu verursachen (BOEKEMA et al., 2004).

Außerdem essentiell für die Ausprägung der vollen Virulenz ist das Vorhandensein des Toxins ApxIVA, wie LIU et al. (2009) mithilfe einer Knockout-Mutante zeigen. Das ApxIVA-Gen, das für ApxIVA kodiert, kann in allen App Serotypen nachgewiesen werden (CHO & CHAE, 2001b). Es ist spezies-spezifisch für App und wird nicht von anderen Aktinobazillen wie z.B. *A. suis* gebildet (SCHALLER et al., 1999; CHO & CHAE, 2001a). ApxIVA wird nicht *in vitro*, sondern ausschließlich *in vivo* bei einer Erkrankung exprimiert und Antikörper gegen ApxIV können bei rekonvaleszenten Schweinen nach natürlicher und experimenteller Infektion mit allen App Serotypen gefunden werden (SCHALLER et al., 1999). Allerdings zeigt rekombinantes ApxIVA nur bei Vorhandensein der aktivierenden Genregion ORF1 hämolytische und co-hämolytische Eigenschaften (SCHALLER et al., 1999).

Durch die von Makrophagen freigesetzten toxischen Sauerstoffmetaboliten und die durch Zerstörung der Phagozyten frei werdenden lysosomalen Enzyme kommt es zu weiterem Gewebeschaden (GOTTSCHALK, 2012b). SEREBRIN et al. (1991) beschreiben außerdem einen direkten toxischen Effekt der Toxine auf Endothelzellen. Die von den AM freigesetzten Zytokine erhöhen die Gefäßpermeabilität, sodass die Alveolen über das Serum mit antibakteriellen Proteinen wie z.B. Komplementbestandteilen und Immunglobulin G (IgG) versorgt werden, und aktivieren weitere Makrophagen (GOTTSCHALK, 2012b). Während der Entzündungsreaktion freigesetzte Zytokine sind Interleukin 1 (IL-1) (BAARSCH et al., 1995), IL-6 (BAARSCH et al., 1995), IL-8 (BAARSCH et al., 1995; HUANG et al., 1999), IL-10 (CHO et al., 2005), IL-12 (CHO et al., 2005) und Tumornekrosefaktor α (TNF α) (BAARSCH et al., 1995; HUANG et al., 1999). HUANG et al. (1999) sowie EWERS und WIELER (2011) beschreiben IL-8 als potentes Chemoattractant für die Infiltration durch Neutrophile Granulozyten.

Weiterhin stellen HUANG et al. (1999) eine positive Korrelation zwischen dem Level von TNF α und der Schwere der akuten Erkrankung fest. Auch eine Aktivierung der alternativen Komplementkaskade durch LPS führt über C3a und C5a zu einer weiteren Rekrutierung und Aktivierung von PMN und Makrophagen, sowie zu einer Vasodilatation und Konstriktion der luftleitenden Wege (BOSSE et al., 2002). Schäden an Endothelzellen, durch die Apx-Toxine oder LPS direkt, aktivieren die Gerinnungskaskade und infolge dessen kommt es zur Bildung von Mikrothromben (BOSSE et al., 2002). Diese haben, charakteristisch für eine akute Pleuropneumonie, lokale Ischämien mit anschließender Nekrose zur Folge (BOSSE et al., 2002).

Weiterhin können sowohl KPS als auch LPS zu einer Resistenz von App gegen die Oponierung beitragen, die es dem Bakterium ermöglicht, der unspezifischen Immunabwehr zu entgehen (EWERS & WIELER, 2011). So können WARD und INZANA (1994) zeigen, dass die Bakterienkapsel die Anlagerung von Antikörpern und C9 an der Bakterienoberfläche limitiert. NEGRETE-ABASCAL et al. (1994) beschreiben, dass alle App Serotypen Metalloproteasen sezernieren. Diese degradieren extrazellulär porcines IgA sowie in geringerem Maße auch Hämoglobin und wie eine spätere Untersuchung der Arbeitsgruppe zeigt auch IgG (NEGRETE-ABASCAL et al., 1994; NEGRETE-ABASCAL et al., 1998).

Große Mengen LPS können zu einem Endotoxinschock und infolge dessen zu einem perakuten Verlauf einer App Infektion führen, jedoch ist die Rolle des LPS noch nicht abschließend geklärt (BOSSE et al., 2002; GOTTSCHALK, 2012b). So führen App Mutanten mit normalem LPS, aber ohne Apx-Toxine, nicht zu einer klinischen Erkrankung oder signifikanten Lungenläsionen (TASCON et al., 1994).

Insgesamt ist zu sagen, dass Isolate des gleichen App Serotyps in ihrer Virulenz unterschiedlich sein können (GOTTSCHALK, 2012a). Es gibt deutliche Unterschiede in der Virulenz zwischen den Isolaten aus verschiedenen Regionen, wobei die Virulenz innerhalb einer Region bis auf wenige Ausnahmen einheitlich zu sein scheint (GOTTSCHALK, 2012a). So ist App ST 4 in Spanien mit einer hohen Virulenz beschrieben, während dieser ST 4 in Kanada bei gesunden Tieren auftritt, ohne dass antigenetische Unterschiede festzustellen sind (GOTTSCHALK,

2012a). Der in Europa vorkommende ST 2 hingegen produziert ApxII und ApxIII und ist damit virulenter als der in Nordamerika vorkommende ST 2, der lediglich ApxII produziert (GOTTSCHALK, 2012b).

1.6. Epidemiologie

Die Übertragung von App erfolgt hauptsächlich als Tröpfcheninfektion bei direktem Tierkontakt (VELTHUIS et al., 2002; EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b). Tiere, bei denen der App Nachweis aus den Tonsillen gelingt, sind als infektiös anzusehen (VELTHUIS et al., 2002). Während perakuter und akuter Krankheitsverläufe sind hohe App Erregermengen im Nasensekret zu finden (GOTTSCHALK, 2012b). Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung scheint dosisabhängig: Sie hängt von der Erregermenge in der Luft (SEBUNYA et al., 1983) sowie der Erregermenge im Nasensekret des Ausscheiders ab (VELTHUIS et al., 2002). In experimentellen Studien konnte eine Übertragung von App über die Luft zwischen nahe gelegenen Tiergruppen bewiesen werden (JOBERT et al., 2000; KRISTENSEN et al., 2004). Ebenso vermuten DESROSIERS und MOORE (1998) eine indirekte Übertragung via Luft, Kleidung oder Stiefel als Ursache für App Ausbrüche in fünf zuvor App freien Beständen. ZHUANG et al. (2007) sehen die Hauptursache für die Kontamination von dänischen specific pathogen free (SPF)-Betrieben in der Verbreitung von App durch infizierte Nachbarbetriebe. Der Eintrag von App in eine Herde über künstliche Besamung oder Embryotransfer, ebenso wie über Vögel und kleine Nager gilt als unwahrscheinlich (GOTTSCHALK, 2012b).

Das Mischen von Tieren verschiedener Gruppen erhöht das Risiko der Ausbreitung von App (DESROSIERS, 2004; GOTTSCHALK, 2012b). Die Haupteintragsquelle für App in naive Herden sind chronisch infizierte Träger und asymptomatische Carrier-Tiere (EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b). Diese Carrier tragen den Erreger hauptsächlich in den Krypten der Tonsillen, seltener lassen sich die Bakterien bei klinisch unauffälligen Tieren auch in der Nase finden (KUME et al., 1984; CHIERS et al., 1999; CHIERS et al., 2002a; GOTTSCHALK, 2012b). Da App zur Abkapselung neigt, kann eine Persistenz des Erregers auch in Nekroseherden der Lunge erwartet werden (GOTTSCHALK, 2012b; REINER, 2015). Die Carrier-Tiere beherbergen nicht nur niedrig-virulente

Serotypen, sondern können auch in Abwesenheit weiterer Stressoren von hochvirulenten Serotypen ohne klinische Anzeichen über einen langen Zeitraum besiedelt sein (GOTTSCHALK, 2012b).

Während der Säugeperiode wird App vertikal über engen Kontakt von der Sau auf die Ferkel übertragen (CHIERS et al., 2002a; VIGRE et al., 2002; GOTTSCHALK, 2012b). Die Sau kann also ebenfalls als Reservoir für App beschrieben werden (CHIERS et al., 2002a; VIGRE et al., 2002). Die Chance einer App Übertragung von der Sau auf die Ferkel scheint abhängig von der Anzahl Bakterien im Nasensekret der Sauen und den maternalen Antikörperspiegeln der Ferkel (GOTTSCHALK, 2012b). Ein Nachweis von App auf den Tonsillen eines Ferkels gelingt VIGRE et al. (2002) schon am 11. Lebenstag. Eine Kolonisation der Lungen hingegen können CHIERS et al. (2002a) nicht vor der 12. Lebenswoche beobachten. GOTTSCHALK (2012b) beschreibt App als späten Besiedler der Ferkel. Die Anzahl der Ferkel die App auf ihren Tonsillen tragen steigt nach dem Absetzen zwischen der 6. bis 12. Lebenswoche infolge einer horizontalen Übertragung untereinander signifikant an (VIGRE et al., 2002). 12 Wochen alte Ferkel sind am empfindlichsten für eine App Infektion (CRUIJSEN et al., 1995; CHIERS et al., 2002a). Zu diesem Zeitpunkt kommt es infolge der Abnahme der passiv erworbenen maternalen Immunität zu einer vermehrten Ausscheidung des Agens durch bereits infizierte Tiere, während zeitgleich die Empfänglichkeit von noch nicht infizierten Tieren steigt (VIGRE et al., 2002). VIGRE et al. (2002) können eine mittlere Kolonisationsdauer von App in den Tonsillen von 7 bis 8 Wochen nachweisen, wobei aufgrund des Studiendesigns eine mögliche Kolonisationsdauer von über 16 Wochen nicht ausgeschlossen werden kann.

Die meisten Betriebe sind mit einem oder mehreren App Serotypen infiziert (CHIERS et al., 2002a; ENOE et al., 2002; ASSAVACHEEP et al., 2003; GOTTSCHALK et al., 2003b; GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013; SEITZ, 2014). Diese Serotypen lassen sich jedoch nicht immer zeitgleich nachweisen (CHIERS et al., 2002a). App Stämme mit einer niedrigen Virulenz zeigen eine hohe Ausbreitungstendenz, sind weit verbreitet und weisen eine hohe Seroprävalenz auf, während solche mit einer hohen Virulenz in weniger Tieren nachgewiesen werden und somit auch eine niedrigere Prävalenz aufweisen (GOTTSCHALK,

2007; GOTTSCHALK, 2012b). Folglich sind die Serotypen mit der höchsten Prävalenz häufig nicht identisch mit denen, die aus erkrankten Tieren isoliert werden (GOTTSCHALK, 2007; MACINNES et al., 2008; GOTTSCHALK, 2012b). Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass in manchen Regionen bestimmte Serotypen dominieren und die an Ausbrüchen beteiligten Serotypen sehr unterschiedlich sein können (GOTTSCHALK, 2012b). Generell bemängelt GOTTSCHALK (2015) die für viele Länder veraltete Datenlage über die aktuell regional verbreiteten App Serotypen.

1.6.1. International

In Nordamerika hat sich die Zahl der klinischen App Fälle in den letzten Jahren reduziert (GOTTSCHALK & LACOUTURE, 2014). Vorwiegend die Serotypen 1, 5 und 7 sind an App Ausbrüchen beteiligt, wobei das Vorkommen von ST 1 in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist (GOTTSCHALK, 2012b; GOTTSCHALK & LACOUTURE, 2014; GOTTSCHALK, 2015). In Nordamerika werden die Serotypen 2, 4 und 10 nur sehr selten isoliert und ihre Beteiligung an klinischen Erkrankungen ist eher unwahrscheinlich (GOTTSCHALK, 2007). In Betrieben mit hohem Gesundheitsstatus sind Erkrankungen üblicherweise mit den ST 12 oder 3/6/8 assoziiert (GOTTSCHALK & LACOUTURE, 2014). Demgegenüber sind viele konventionelle Betriebe in den USA und Kanada zwar positiv für die Serotypen 3/6/8, 12 und 15, jedoch treten selten Anzeichen einer klinischen Erkrankung auf (GOTTSCHALK, 2007). GOTTSCHALK und LACOUTURE (2014) gelingt es jedoch mittels PCR aufzuklären, dass ST 8 gefolgt von ST 6 innerhalb der serologischen Gruppe 3/6/8 in erkrankten Tieren eine Rolle spielt, während ST 3 nicht nachgewiesen wird.

In den letzten Jahren lässt sich in Kanada infolge eines nationalen Bekämpfungsprogramms gegen ST 1 und ST 5 eine Verschiebung der Serotypen-Prävalenz von den ehemals vorherrschenden virulenten Serotypen 1, 5, 7 zu den wenig-virulenten Serotypen 3/6/8, 15, 4/7 und 12 feststellen (MITTAL et al., 1992; MACINNES et al., 2008; GOTTSCHALK, 2012b). Gleichwohl werden in Kanada während klinischer Ausbrüche die Serotypen 5 und 7 am häufigsten isoliert (GOTTSCHALK, 2015). Das Vorkommen von ST 10 und 12 scheint in den USA und Kanada unterschätzt zu werden, denn vor allem der ST 12 ist auch in

Herden mit hohem Gesundheitsstatus subklinisch zu finden (GOTTSCHALK et al., 2003b).

Die App Seroprävalenz in 50 nicht vorausgewählten Betrieben in Belgien beträgt 63 % (MEYNS et al., 2011). In einer ähnlichen Studie mit 48 ebenfalls zufällig ausgewählten Betrieben in Italien zeigen 96 % der Tiere Antikörper gegen App (MERIALDI et al., 2012). Nahezu 100 % der italienischen Schweine haben zum Zeitpunkt der Schlachtung Antikörper gegen App (MERIALDI et al., 2008).

In Europa ist ST 2 häufig an Ausbrüchen beteiligt (GOTTSCHALK, 2012b). In Dänemark dominieren ST 2 und ST 6 (NIELSEN, 1988). MOUSING et al. (1990) finden Antikörper gegen ST 2 bzw. ST 6 in 27,6 % bzw. 10,3 % der untersuchten dänischen Schlachtschweine. Konventionelle dänische Betriebe sind häufiger von ST 2 und ST 7 betroffen, während in Betrieben mit hohem Gesundheitsstatus überwiegend ST 6 und 12 zu finden sind (ENOE et al., 2002). In Frankreich werden die Serotypen 2 und 9/11 am häufigsten aus pathologisch veränderten Lungen isoliert (LEBRET, 2015). In subklinischen Fällen kommen auch die Serotypen 3/6/8 und 4/7 vor (LEBRET, 2015). O'NEILL et al. (2010) können mittels PCR aufklären, dass das Vorkommen von ST 3 in England und Wales überschätzt wird und ST 8 (81,9 %) der mit Abstand häufigste App Serotyp in allen untersuchten Proben ist. Außerdem wird in der gleichen Untersuchung ST 7 in 9,1 % der Proben nachgewiesen und ST 2 sowie ST 6 in je 3 % der Proben (O'NEILL et al., 2010). ST 4 ist in an APP erkrankten Tieren in Spanien der am häufigsten nachgewiesene Serotyp und wird im Gegensatz dazu in Kanada nur aus asymptomatischen Tieren isoliert (LEBRUN et al., 1999; MALDONADO et al., 2009). ST 15 ist der vorherrschende Serotyp in Australien (BLACKALL et al., 2002) und wird von KOYAMA et al. (2007) auch in Japan aus einem erkrankten Schwein isoliert. Thailändische Mastschweine sind zu 60 % positiv für App Antikörper, die häufigsten Serotypen sind ST 1/9/11 (29 %), St 3/6/8 (26 %) sowie ST 5a und 5b (26 %) (ASSAVACHEEP et al., 2003).

GOTTSCHALK et al. (2003b) betonen, dass auch atypische App Isolate vom Biotyp 2 klinische Probleme verursachen können. So können sowohl FRANK et al. (1992) als auch GOTTSCHALK et al. (2003b) App Isolate vom Biotyp 2 als Ursache für Pleuropneumonien beim Schwein in den USA identifizieren. In einer spanischen

Untersuchung von an Pleuropneumonie erkrankten Schweinen können in 25,7 % der untersuchten Schweine Isolate gefunden werden die zum Biotyp 2 und hier zu den Serotypen 7, 4, 2, 11 gehören (MALDONADO et al., 2009).

1.6.2. Deutschland

App ist in Deutschland zumindest in Regionen mit hoher Schweinedichte endemisch verbreitet (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Etwa 90 % der Mastbetriebe in diesen Regionen sind seropositiv mit einer innerherdlichen Prävalenz von 55 % (GROSSE BEILAGE et al., 2013). BRACKMANN et al. (2015) beobachten in den letzten Jahren einen Anstieg klinisch relevanter App Infektionen. Neben der klassischen Infektion von 70 bis 80 kg schweren Mastschweinen kommt es auch bei Flatdeck-Ferkeln und Jungsauen zu Erkrankungen (BRACKMANN et al., 2015). In einer Untersuchung von BRACKMANN et al. (2015), in der die Prävalenz von App in 48 vorausgewählten Betrieben in Nordwestdeutschland ermittelt wurde, ist die Serogruppe ST 3/6/8 mit 71 % am häufigsten vertreten. Weiterhin werden in absteigender Reihenfolge ST 4/7 (69 %), ST 1/9/11 (60 %), ST 12 (56 %), ST 10 (48 %), ST 2 (38 %) und ST 5 (25 %) nachgewiesen (BRACKMANN et al., 2015). In einer Auswertung der Gesellschaft für Innovative Veterinärdiagnostik (IVD) in Hannover werden 5090 eingesandte Blutproben aus den Jahren 1998 bis 2002 mittels Komplementbindungsreaktion untersucht und die Serotypen 2 und 9 am häufigsten nachgewiesen (STRUTZBERG-MINDER, 2002). Am seltensten wird ST 3 gefunden, die übrigen untersuchten Serotypen 5, 6 und 7 sind in Anteilen von 7 bis 24 % vertreten (STRUTZBERG-MINDER, 2002). Übereinstimmend mit den Ergebnissen aus den Serumblutproben ergeben auch bakteriologische Untersuchungen aus denselben Jahren den ST 2 als häufigsten Serotypen (STRUTZBERG-MINDER, 2002). Aktuellere Untersuchungen von 565 App Isolaten mittels PCR bestätigen ST 2 als den vorherrschenden App Serotypen und beschreiben außerdem einen Anstieg des Vorkommens von ST 1/9/11 (STRUTZBERG-MINDER et al., 2016).

In einer Studie von SEITZ (2014) in bayerischen Mastbetrieben sind alle untersuchten Betriebe positiv für App Antikörper, wobei die innerherdliche Prävalenz mit 23,3 % bis 100 % deutlich variiert. Die Prävalenzen der Serotypen

in bayerischen Mastbetrieben stellen sich wie folgt dar: ST 5a und 5b (nicht nachweisbar), ST 10 (3,3 %), ST 4/7 (16,6 %), ST 1/9/11 und ST 12 (jeweils 21,6 %), ST 2 (30%) sowie ST 3/6/8 (71,6 %) (SEITZ, 2014).

1.7. Immunologie

Sowohl lokal als auch systemisch ist die humorale Immunität für die Bekämpfung einer App Infektion von Bedeutung (CRUIJSEN et al., 1995; KREJCI et al., 2005; NECHVATALOVA et al.). So scheint eine Phagozytose von App nur im Beisein von Antikörpern stattzufinden (HAESEBROUCK et al., 1997). Besonders neutralisierenden Antikörpern, welche die Wirkung der Apx-Toxine neutralisieren, wird eine entscheidende Rolle bei der Bildung einer protektiven Immunität zugeschrieben (INZANA et al., 1991; INZANA et al., 1993; CRUIJSEN et al., 1995). Tiere mit niedrigen neutralisierenden Antikörperspiegeln zeigen, anders als Tiere mit hohen Titern, schwere Lungenläsionen infolge einer App Infektion (CRUIJSEN et al., 1995). Nach einer Infektion mit einer App-Mutante ohne Apx-Toxine werden keine protektiven Antikörper gebildet (INZANA et al., 1991). Eine kapsellose avirulente aber Apx-Toxin-produzierende App-Mutante wiederum kann nach subkutaner Injektion eine protektive Immunität induzieren (INZANA et al., 1993). Antikörper gegen App Kapsel-Antigene bieten keinen vollständigen Schutz, sie verhindern zwar letale Infektionen jedoch nicht die Entstehung von hämorrhagischen Lungenläsionen (ROSENDAL et al., 1986; INZANA et al., 1988). Auch Antikörper gegen LPS (FENWICK et al., 1986), gegen das Protein OmlA (outer membrane lipoprotein A) (GERLACH et al., 1993) und andere outer membrane Proteine (OMP) (RAPP & ROSS, 1986) bieten ebenfalls keinen vollständigen protektiven Schutz. HAESEBROUK et al. (1996) können zwischen den verschiedenen App Serotypen zumindest eine partielle Kreuzprotektivität nachweisen.

Sowohl nach experimenteller als auch nach natürlicher Infektion können 10 bis 14 Tage *post infectionem* zirkulierende Antikörper detektiert werden (GOTTSCHALK, 2012b). Auch nach einer Besiedlung der Tonsillen können VIGRE et al. (2003) 2 bis 4 Wochen später eine Serokonversion der Tiere beobachten. Jedoch muss nach MAROIS et al. (2009) eine Serokonversion nicht mit einer klinischen Erkrankung der Tiere einhergehen. Während eine Besiedlung der

oberen Atemwege nicht zwangsläufig zu einer Bildung von Apx-Toxin neutralisierenden Antikörpern führt (CHIERS et al., 2002a; CHIERS et al., 2002b), detektieren FITTIPALDI et al. (2003) bei einer Besiedlung der Tonsillen in den meisten Fällen App Antikörper gegen das LPS.

Ein hoher Antikörpergehalt im Serum der Sauen spiegelt sich in hohen Antikörperspiegeln im Kolostrum und im Ferkelserum wider (VIGRE et al., 2003; SJOLUND et al., 2011). Ebenso bleiben Ferkel mit einem hohen Niveau an maternalen Antikörpern länger seropositiv als solche mit einem niedrigeren (SJOLUND et al., 2011). Die durchschnittliche Halbwertszeit maternalen Antikörper beträgt 2 Wochen (VIGRE et al., 2003). Je nach Ausgangsniveau der maternalen Antikörper können VIGRE et al. (2003) aber bis zu einem Alter von 2 Monaten maternale Antikörper nachweisen. Somit ist es möglich, dass kolostrale Antikörper nicht nur beim Saugferkel, sondern auch noch in der Aufzucht gefunden werden und zu fraglichen serologischen Testergebnissen führen könnten (VIGRE et al., 2003). CRUIJSEN et al. (1995) bestimmen in einer endemisch infizierten Herde eine Halbwertszeit von 4 bis 6 Wochen für neutralisierende Antikörper. Sowohl CRUIJSEN et al. (1995) als auch CHIERS et al. (2002a) finden die niedrigsten Antikörperspiegel bei 12 Wochen alten Ferkeln. Danach beobachten beide Autoren bei den meisten Tieren einen Anstieg der Antikörpertiter (CRUIJSEN et al., 1995; CHIERS et al., 2002a). Diese aktive Immunantwort nach Abfall der maternalen Immunität lässt auf eine häufige Infektion von über 12 Wochen alten Tieren in endemisch infizierten Herden schließen (CRUIJSEN et al., 1995; CHIERS et al., 2002a). KREJCI et al. (2005) und NECHVATALOVA et al. (2005) finden bis zum Alter von 8 Wochen kolostrale Antikörper sowohl im Serum als auch in der Lungenspülflüssigkeit von Ferkeln und zeigen so, dass kolostrale Antikörper in den Respirationstrakt der Ferkel gelangen können. Außerdem zeigen KREJCI et al. (2005) anhand eines Anstiegs von IgM im Serum von Ferkeln, dass es auch in Anwesenheit von maternalen Antikörpern zu einer Bildung von spezifischen Antikörpern infolge einer App Infektion kommt. SJOLUND et al. (2011) zufolge reagieren Ferkel mit hohen maternal erworbenen Antikörperspiegeln bei einer späteren Infektion auch mit einer stärkeren Antikörperbildung als Ferkel von Sauen mit niedrigeren

Antikörperspiegeln. Den besten Schutz gegen eine spätere App Infektion können KREJCI et al. (2005) bei Ferkeln mit hohen maternalen Antikörperspiegeln und vorherigem gering-dosierten App Kontakt beobachten. CHIERS et al. (2002a) können bei Ferkeln trotz hoher maternaler Antikörperspiegel im Alter von 4 Wochen eine Kolonisierung des oberen Respirationstraktes mit App nachweisen. Eine Besiedlung der Lungen hingegen kann bis zu einem Alter von 12 Wochen nicht beobachtet werden (CHIERS et al., 2002a). Somit vermuten die Autoren, dass maternale Antikörper eine Infektion der Lungen verhindern könnten (CHIERS et al., 2002a).

1.8. Klinik und Krankheitskomplexe

In einem Bestand können perakute, akute, chronische und subklinische Verlaufsformen einer App Erkrankung auftreten (REINER, 2015). Die klinischen Anzeichen variieren abhängig vom Alter der Tiere, ihrem Immunstatus, den Umgebungsbedingungen und der Infektionsdosis (GOTTSCHALK, 2012b). Als Modulator für den Verlauf einer Erkrankung gelten zusätzliche Belastungsfaktoren (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Eine zutreffende Prognose hinsichtlich Vorkommen und Verlauf klinischer App Ausbrüche ist jedoch nicht möglich (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Weiterhin stellen GROSSE BEILAGE et al. (2013) fest, dass der größte Teil der App Infektionen subklinisch verläuft. Es erkranken Schweine aller Altersgruppen, die Infektion manifestiert sich aber am häufigsten bei Tieren im Alter von 6 bis 20 Wochen (EWERS & WIELER, 2011). In endemisch infizierten Herden konzentriert sich das Krankheitsgeschehen meist auf eine Altersgruppe (GROSSE BEILAGE et al., 2013).

Die perakute Verlaufsform ist weniger von den üblichen Anzeichen einer Atemwegserkrankung, sondern vielmehr von einer massiven Kreislaufinsuffizienz geprägt (GROSSE BEILAGE et al., 2013). So sind meist nur einzelne Tiere betroffen, die schon nach einer Inkubationszeit von wenigen Stunden ausgeprägte Zyanosen, hohes Fieber bis 42,0 °C, Apathie, Anorexie und eine kurze Periode mit Durchfall und Erbrechen zeigen können (GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013; REINER, 2015). In der terminalen Phase können Dyspnoe und Maulatmung, eine hundesitzige Körperhaltung sowie eine abfallende Rektaltemperatur beobachtet werden (SHOPE, 1964; GOTTSCHALK,

2012b). Als Zeichen einer Septikämie treten verwaschene Episkleralgefäße und eine Verfärbung der Akren auf. Als Folge der generalisierten Entzündungsreaktion können die Tiere auch ohne vorherige Krankheitsanzeichen im septikämischen Schock verenden (GROSSE BEILAGE et al., 2013; REINER, 2015). So beobachtet BERTRAM (1985) bereits drei Stunden nach Infektion von Versuchstieren schwere Lungenläsionen und plötzliche Todesfälle innerhalb von 24 Stunden. Kurz vor dem Verenden tritt üblicherweise ein, durch Lungenblutungen infolge von Gefäßerosionen hervorgerufener, schaumig blutiger Ausfluss aus Maul und Nase auf (GOTTSCHALK, 2012b; REINER, 2015). Die Letalität der erkrankten Schweine bei der perakuten Verlaufsform liegt bei 80 bis 100 % (GROSSE BEILAGE et al., 2013).

Die akute Verlaufsform geht mit deutlichen Anzeichen einer Atemwegsinfektion wie Dyspnoe, Husten, einer hochfrequenten und abdominal verstärkten Atmung und teilweise auch Maulatmung einher (SHOPE, 1964; GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Meist sind mehrere Tiere von Krankheitsanzeichen wie einer erhöhten Körpertemperatur (40,5 bis 41 °C), einem reduzierten Verhalten oder einer geröteten Haut betroffen (GOTTSCHALK, 2012b). Erkrankte Tiere verlieren schon in den ersten 24 Stunden nach Krankheitsausbruch merklich an Gewicht und zeigen auch bei Überleben oft nur reduzierte Zuwachseleistungen (GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Der Verlauf der Erkrankung variiert zwischen den einzelnen Tieren und ist abhängig von der Ausdehnung der Lungenläsionen sowie dem Zeitpunkt des Beginns der Therapie (GOTTSCHALK, 2012b). Generell ist die Mortalität geringer als beim perakuten Verlauf, jedoch muss mit dem Verenden einzelner Tiere gerechnet werden (GROSSE BEILAGE et al., 2013).

Der Verlauf einer chronischen App Erkrankung unterscheidet sich nicht von dem anderer Atemwegserkrankungen und gibt keinen Hinweis auf die Ätiologie (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Wenn überhaupt ist nur ein geringgradiger Anstieg der Körpertemperatur, Husten unterschiedlicher Intensität und ein reduzierter Appetit zu beobachten (GOTTSCHALK, 2012b). Kümmernde Schweine können infolge von Sickerblutungen ins Lungengewebe als blass auffallen (REINER, 2015). In chronisch infizierten Herden sind häufig subklinisch infizierte

Tiere zu finden (GOTTSCHALK, 2012b). Diese können ebenfalls eine reduzierte Mastleistung zeigen (SJOLUND et al., 2011; REINER, 2015). GROSSE BEILAGE et al. (2013) beschreiben allerdings, dass subklinisch infizierte Tiere keine sichtbaren Zeichen einer Erkrankung zeigen.

In experimentellen Studien wurde der Krankheitsverlauf einer simultanen Infektion von Schweinen mit App und *Mycoplasma hyopneumoniae* (M.hyo) untersucht (YAGIHASHI et al., 1984; MAROIS et al., 2009). Werden die Tiere zunächst mit M.hyo und später mit App infiziert kommt es zu schwereren Krankheitsverläufen, größeren Lungenläsionen und geringeren Tageszunahmen als bei alleiniger Infektion mit einem der beiden Erreger (YAGIHASHI et al., 1984; MAROIS et al., 2009). YAGIHASHI et al. (1984) vermuten, dass M.hyo die mukoziliäre Clearance beeinträchtigt und so eine Kolonisation des Respirationstraktes durch App erleichtert. CARUSO und ROSS (1990) können außerdem zeigen, dass zuvor mit M.hyo infizierte Schweine eine deutlich reduzierte Phagozytose gegenüber App aufweisen.

FABLET et al. (2012c) zufolge ist eine zeitgleiche Infektion mit App und dem Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) signifikant mit dem Vorkommen von schweren Pleuritiden assoziiert. Zuvor mit PRRSV infizierte Tiere zeigen bei Infektion mit App einen schwereren Krankheitsverlauf (POL et al., 1997). Auch experimentell kann gezeigt werden, dass eine PRRSV-Präinfektion zu einem stärkeren zytotoxischen Effekt führt (LEVESQUE et al., 2014). Allerdings kann eine Präinfektion von permissiven Zelllinien und porzinen Alveolarmakrophagen (PAM) mit App eine anschließende PRRSV-Infektion blockieren und somit einen antiviralen Effekt haben (LEVESQUE et al., 2014). Dieser Effekt wird auf zwei, im Überstand von mit App infizierten Zellkulturen befindliche, Moleküle zurückgeführt, die den Zellzyklus arretieren und somit die Proliferation von PRRSV blockieren (FERREIRA BARBOSA et al., 2015).

1.9. Makroskopische Veränderungen

Die makroskopischen Läsionen sind anders als bei anderen Pneumonieförmern in allen Lungenlappen, regelmäßig aber in den Hauptlappen zu finden (GROSSE

BEILAGE et al., 2013).

Perakut verendete Tiere weisen ein schaumig-blutiges Exsudat in Trachea und Bronchien auf (SHOPE, 1964; GOTTSCHALK, 2012b). Im Falle makroskopisch sichtbarer Veränderungen finden sich dunkelrot-violette konfluierende Pneumonieherde von derber Konsistenz (GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). An der Schnittfläche dieser Herde werden diffuse Blutungen und Nekroseherde von brüchiger Konsistenz sichtbar (GOTTSCHALK, 2012b). Diese Nekroseherde finden sich vor allem bei der akuten Verlaufsform hauptsächlich in den Zwerchfelllappen der Lunge (EWERS & WIELER, 2011). Gleichzeitig tritt keine oder nur eine geringgradige fibrinöse Pleuritis sowie ein serös-blutiges Exsudat in der Brusthöhle auf (EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b). SHOPE (1964) beschreibt die nicht konsolidierten Lungenlappen als gestaut und ödematös mit geweiteten interlobulären Septen.

Bei akuten Verlaufsformen weist die Pleura ab 24 Stunden *post infectionem* im Bereich der Veränderungen fibrinöse Beläge auf der Lungenoberfläche auf (SHOPE, 1964; EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Diese können in Ausnahmefällen auch auf dem Epi- oder Perikard gefunden werden (GOTTSCHALK, 2012b). Weiterhin befindet sich in der Pleurahöhle ein trübes, sero-fibrinöses Exsudat (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Die betroffenen Lungenbereiche sind bei der akuten Verlaufsform von fester, gummiartiger Konsistenz und durch den hohen Gehalt an Fibrin farblich marmoriert (GOTTSCHALK, 2012b). In der heterogenen Schnittfläche dieser Bereiche zeigen sich hämorrhagische sowie brüchige nekrotische Bereiche, die von hellen Fibrinlinien und ausgedehnten interlobulären Septen umrandet sind (GOTTSCHALK, 2012b).

Nach einem überstandenen perakuten oder akuten Krankheitsverlauf kann es infolge Organisation und Demarkation zu chronischen Pleuritiden mit multiplen Verwachsungen zwischen *Pleura costalis* und *Pleura pulmonalis* sowie zu bindegewebig demarkierten, sequesterartigen Nekroseherden kommen (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Aus der vormals fibrinösen Verwachsung wird eine feste fibröse Verwachsung (GOTTSCHALK, 2012b). Infolge dessen kann es bei der

Auslösung der Lunge aus dem Tierkörper zu Abrissen von Lungenteilen kommen, die an der Brustwand zurückbleiben (GOTTSCHALK, 2012b). In weniger schweren Fällen können sich die Läsionen im Lungenparenchym auflösen und es bleiben lediglich fibröse Verwachsungen als Folge akuter Verläufe zurück (GOTTSCHALK, 2012b).

Laut GROSSE BEILAGE et al. (2013) zeigen subklinisch infizierte Tiere zum Zeitpunkt der Schlachtung keine Läsionen an Lunge und Pleura.

1.10. Diagnostik

Typische klinische Anzeichen und Lungenläsionen führen zu der Verdachtsdiagnose App (GOTTSCHALK, 2012b). Durch den Nachweis des Erregers aus der Lunge ist eine definitive Diagnose möglich. Allerdings ist die Probengewinnung am Schlachthof für den direkten Erregernachweis nicht zu empfehlen: Nasenhöhlen, Tonsillen und Trachea können infolge Tierkontakt und besonders durch das Brühwasser kontaminiert sein und somit zu falsch positiven Befunden führen (MAROIS et al., 2008). Die Identifikation klinisch gesunder Carrier-Tiere stellt eine diagnostische Herausforderung dar und ist gleichzeitig essentiell um die Infektion neuer Herden zu verhindern (GOTTSCHALK, 2012b). Für den direkten und indirekten Nachweis von App stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung.

1.10.1. Kulturelle Anzucht

Eine Verdachtsdiagnose kann über die kulturelle Anzucht und Identifikation mit anschließender Typisierung bestätigt werden (GOTTSCHALK, 2012b). Als Material für die Anzucht eignet sich typischerweise verändertes Lungengewebe von perakut oder akut erkrankten unbehandelten Tieren (GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). In chronischen Krankheitsfällen aus Lungensequester oder fibröser Pleuritis ist die Kultur typischerweise negativ (GOTTSCHALK, 2012b). Auch Proben aus einer bronchoalveolären Lavage (BALF) scheinen nicht geeignet für die Anzucht von App (MOORKAMP et al., 2008; PALZER et al., 2008). Die Isolation des Erregers gelingt häufiger aus den Tonsillen als aus der Nasenhöhle, wobei die Isolation von App aus dem oberen Respirationstrakt auf Einzeltierbasis als wenig sensitives Verfahren erachtet wird (SIDIBE et al., 1993). Aufgrund des hohen

unspezifischen Keimgehaltes der aus Tonsillen gewonnenen Proben kann eine deutlich höhere Isolationsrate mittels Verwendung von Selektivmedien erzielt werden (SIDIBE et al., 1993; JACOBSEN & NIELSEN, 1995; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Hierfür ist ein mit Bacitracin, Lincomycin und Kristallviolett versehener Blut-Agar am besten geeignet (JACOBSEN & NIELSEN, 1995).

Die sich anschließende Serotypisierung kann durch verschiedene Agglutinations- und Koagglutinationsverfahren erfolgen, die auf der sichtbaren Verklumpung von bakteriellen Antigenen und spezifischen Antikörpern beruhen (MITTAL et al., 1987; KRÜGER & SEIDLER, 2011). MITTAL et al. (1983) beschreiben den Koagglutinationstest als schnelles, einfaches, spezifisches und sensitives Verfahren, das anderen Verfahren gegenüber überlegen ist, da es leichter abzulesen ist und auch für autoagglutinierende Isolate funktioniert. Allerdings erschweren Kreuzreaktionen und unspezifische Reaktionen die Serotypisierung durch solche Verfahren (MITTAL et al., 1987; GOTTSCHALK, 2012b). Außerdem stehen häufig keine kommerziell erhältlichen serotypspezifischen Seren zur Verfügung (GROSSE BEILAGE et al., 2013).

Im Falle von atypischen App Isolaten oder bei nicht typisierbaren Isolaten sollte eine PCR Untersuchung vorgezogen werden (GOTTSCHALK, 2012b). Auch bei NAD-unabhängigen Biotyp 2 Isolaten, die in den letzten Jahren vermehrt beschrieben werden, ist es angeraten, diese mithilfe einer PCR-Untersuchung zu identifizieren (FRANK et al., 1992; NIELSEN et al., 1997; MALDONADO et al., 2009; GOTTSCHALK, 2012b). Um eine falsche Identifikation dieser Biotyp 2 Isolate als *A. suis* zu vermeiden, sollten sie vor der Serotypisierung einer kompletten biochemischen Untersuchung unterzogen werden (GOTTSCHALK, 2012b). Andererseits besteht die Gefahr, dass nicht korrekt identifizierte *A. suis* Isolate durch starke Kreuzreaktionen fälschlicherweise als App ST 3/6/8 bestimmt werden (GOTTSCHALK, 2012b).

Auch monoklonale Antikörper gegen KPS oder LPS können genutzt werden um zwischen den Serotypen zu differenzieren (LACOUTURE et al., 1997; LEBRUN et al., 1999). Allerdings kann es auch hier zu Kreuzreaktionen bei Serotypen mit gleichen LPS kommen (LEBRUN et al., 1999). Außerdem kann *A. lignieresii* fälschlicherweise als ST 7 angesprochen werden (LEBRUN et al., 1999).

Als eine weitere Methode zur selektiven Isolation von App Isolaten aus bakterologischer Anzucht oder auch direkt aus heterogenen Suspensionen aus Tonsillenproben gilt die immunomagnetic separation technique (IMS), die auf der Bindung poly- und monoklonaler Antikörper an die Bakterien beruht (ANGEN et al., 2001). Dieses Verfahren ist allerdings erst für ST 1 (GAGNE et al., 1998) und ST 2 (ANGEN et al., 2001) beschrieben.

1.10.2. PCR

Die Detektion aller App Serotypen gelingt mittels spezies-spezifischer ApxIV PCR, die als Zielsequenz das 3' Ende des ApxIVA Gens nutzt (SCHALLER et al., 1999; SCHALLER et al., 2001). Diese PCR zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität (SCHALLER et al., 2001). So können SCHALLER et al. (2001) zeigen, dass zuvor als App klassifizierte Isolate eigentlich zu anderen *Pasteurellacea* Spezies gehören. Die ApxIV PCR scheint außerdem der kulturellen Anzucht aus Lungenproben überlegen zu sein, wobei eine erhöhte Nachweisrate auch durch den Nachweis nicht mehr vitaler App Genomreste in der PCR zustande kommen kann (SCHALLER et al., 2001). Als Untersuchungsmaterial für die ApxIV PCR eignen sich neben Lungenproben auch Nasentupfer (SCHALLER et al., 2001). So können EAMENS et al. (2008) in 12 bis 16 Wochen alten Tieren ApxIV-PCR positive Befunde aus Nasentupfern gewinnen. Nach BRACKMANN et al. (2015) können die Untersuchung von Nasentupfern mittels ApxIV PCR Informationen über eine Erregerzirkulation im Bestand und einen möglichen Carrier-Status von Einzeltieren geben. Ein positiver Nachweis in der Nase kann schon vor einer Serokonversion gelingen (BRACKMANN et al., 2015).

Eine Typisierung mittels PCR kann anhand der vier Apx-Gene erfolgen, mit denen es gelingt, die Serotypen anhand ihres speziellen Apx-Gen-Profiles und des unterschiedlich großen ApxIV Gens zu unterscheiden (RAYAMAJHI et al., 2005). Die Serotypen 2, 8 und 15, 5a und 5b, 9 und 11 sowie 12 und 13 können jedoch auch mit dieser Methode nicht voneinander differenziert werden (RAYAMAJHI et al., 2005). ST 14 weist in dieser PCR ein individuelles Toxinmuster auf (RAYAMAJHI et al., 2005). Auch FREY et al. (1995) beschreiben ein PCR-Verfahren das auf den Toxinen ApxI - III beruht. Dieser Test kann zwischen fünf Gruppen von Serotypen unterscheiden: 1/5/9/11, 2/4/6/8, 3, 7/12, 10 (FREY et al., 1995).

Ein weiterer Vorteil der auf Toxinmustern beruhenden PCR Verfahren ist, dass auch ein Eindruck über die mögliche Virulenz des Erregers gewonnen werden kann (FREY et al., 1995).

Des Weiteren gibt es kapseltypspezifische PCR-Verfahren, die in Multiplex-Systemen zum Einsatz kommen (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Es sind verschiedene Multiplex-PCR-Verfahren beschrieben zur Identifikation der Serotypen 1,7, 12 (ANGEN et al., 2008), Serotypen 2, 5, 6 (JESSING et al., 2003), 1, 2, 5 (ITO, 2010) oder 1, 2, 5 und 8 (SCHUCHERT et al., 2004). Außerdem beschreiben ZHOU et al. (2008) eine Multiplex-PCR, die mithilfe des *ApxIV* Gens sowie verschiedener Kapsel-Loci in der Lage ist die immunologisch kreuzreagierenden Serotypen 3/6/8 voneinander zu unterscheiden. FITTIPALDI et al. (2003) evaluieren 8 verschiedene PCR-Verfahren zur Detektion von App direkt aus einem Tonsillenhomogenisat oder nach vorheriger Anzucht. Die *ApxIV* PCR und zwei der auf dem Kapselproteinen *omlA* beruhenden PCRs sind eindeutig speziesspezifisch für App, einige andere Verfahren zeigen positive Reaktionen mit *A. lignieresii* und *A. equuli*, sowie die *dsbE*-like PCR mit *A. porcitosillarum* und die *aroA* PCR mit *A. suis* (FITTIPALDI et al., 2003). Die analytische Sensitivität der getesteten PCR Verfahren direkt aus Tonsillenmaterial ist mit 10^9 bis 10^2 colony forming units (CFU)/g Tonsille sehr variabel (FITTIPALDI et al., 2003). Nach bakteriologischer Anzucht hingegen ist die analytische Sensitivität bei den meisten PCR Verfahren mit 10^2 CFU/g Tonsille ähnlich hoch ist (FITTIPALDI et al., 2003). FITTIPALDI et al. (2003) beschreiben außerdem eine höhere App Nachweisrate in der PCR bei Proben aus ganzen Tonsillen statt Tonsillen-Bioptaten. Für die direkte Typisierung aus Nasentupfern erweisen sich Serotyp-spezifische PCR Verfahren als zu unempfindlich (BRACKMANN et al., 2015). Hierfür wäre eine direkte Erregeranzucht mit anschließender Typisierung naheliegend (BRACKMANN et al., 2015). Bei der Detektion subklinisch infizierter Tiere, die App in ihren Tonsillen tragen, ist die PCR mit einer höheren Sensitivität sowohl der kulturellen Anzucht, als auch der Serologie überlegen (CHIERS et al., 2002b; FITTIPALDI et al., 2003).

1.10.3. Serologie

Da der direkte Nachweis von App am klinisch unauffälligen Tier schwierig und

kostenintensiv ist und meist nur eine kleine Stichprobe untersucht werden kann, wird zur Bestandsüberwachung die serologische Untersuchung bevorzugt (BROES & GOTTSCHALK, 2007; GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). In Ländern wie Dänemark oder Kanada wird die Serologie routinemäßig zur epidemiologischen Kontrolle eingesetzt (GOTTSCHALK, 2012b). Es existieren verschiedene Verfahren, mit denen Antikörper gegen Apx-Toxine, Oberflächenproteine, kapsuläre oder LPS-Antigene detektiert werden (GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013).

Die Komplementbindungsreaktion (KBR), die auf der Fähigkeit von Antigen-Antikörper-Komplexen Komplement zu binden beruht, war lange Zeit die serologische Referenzmethode (BROES & GOTTSCHALK, 2007). OPRIESSNIG et al. (2013) beobachten jedoch eine Vielzahl von Kreuzreaktionen zwischen App Serotypen in der KBR und weisen eine eher geringe Sensitivität und Spezifität für diese Methode nach. Kreuzreaktionen mit *A. suis* bei der KBR werden von OPRIESSNIG et al. (2013) nicht beschrieben. ELISA-Verfahren, die auf dem Nachweis von Antikörpern gegen LPS-Antigenen oder von Antikörpern gegen Apx-Toxinen beruhen, sind der KBR hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen (KLAUSEN et al., 2007; OPRIESSNIG et al., 2013).

Ein Nachweis von ApxI Antikörpern kann Infektionen durch die Serotypen 1, 5a und 5b, 9, 10, 11 und 14 erfassen (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Dieser Test wird durch den Nachweis von Antikörpern gegen das Transferrin-bindende-Protein 2 (Tbp2) ergänzt, welches allerdings auch von *Haemophilus parasuis* und anderen *Pasteurellaceae* gebildet wird und infolge dessen mit Kreuzreaktionen zu rechnen ist (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Außerdem stellen CALMETTES et al. (2011) eine starke Sequenzhomologie in den TbpB-Genen von *A. suis* und App fest die aber in einer Studie von OPRIESSNIG et al. (2013) zu keinerlei Kreuzreaktionen im ApxI/Tbp2-ELISA mit App führt.

Da alle Serotypen mit der Ausnahme von ST 10 und ST 14 ApxII produzieren, scheint dieses Antigen geeignet zu sein für den Nachweis einer App Infektion (KAMP et al., 1994; LEINER et al., 1999; NIELSEN et al., 2000; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Jedoch weisen die meisten Apx-Toxin-ELISA eine geringe Spezifität auf, da viele gram-negative Bakterien wie z.B. alpha-hämolyisierende *Escherichia coli*

antigenetisch sehr ähnliche Toxine produzieren (DEVENISH et al., 1989; NIELSEN et al., 2000). Weitere beim Schwein vorkommende Aktinobazillen wie *A. porcitonisillarum*, *A. suis* und *A. rossii* produzieren ebenfalls das ApxII-Toxin, *A. suis* zusätzlich auch ein dem ApxI-Toxin sehr ähnliches Toxin (DEVENISH et al., 1989; KAMP et al., 1994; GOTTSCHALK et al., 2003a; GROSSE BEILAGE et al., 2013).

Ein ELISA-Nachweis von Antikörpern, die gegen das N'-terminale Ende des ApxIV-Toxins gerichtet sind, kann App infizierte Tiere zwei bis drei Wochen bis zu 120 Tage *post infectionem* spezies-spezifisch identifizieren (SCHALLER et al., 1999; DREYFUS et al., 2004). Dieser Test wird von DREYFUS et al. (2004) mit 100 % Spezifität und 93,8 % Sensitivität beschrieben. Bezogen auf die Spezifität ist er damit anderen Toxin-ELISA-Verfahren überlegen, da Kreuzreaktionen mit anderen Aktinobazillen wie *A. porcitonisillarum* oder *A. suis* nicht beobachtet werden (SCHALLER et al., 1999; DREYFUS et al., 2004; OPRIESSNIG et al., 2013). Die Sensitivität des ApxIV ELISA ist kurz nach der Infektion eher gering, steigert sich dann aber mit der Zeit *post infectionem* (OPRIESSNIG et al., 2013). Der früheste Nachweis einer Serokonversion gelingt am 7. Tag *post infectionem* (OPRIESSNIG et al., 2013). Als Ursache hierfür vermuten die Autoren, dass Antikörper gegen das ApxIV-Toxin später gebildet werden als Antikörper gegen LPS (OPRIESSNIG et al., 2013). DREYFUS et al. (2004) beobachten in ihren Untersuchungen, dass auch chronisch und subklinisch infizierte Tiere in Abwesenheit klinischer und pathologischer Anzeichen erkannt werden können. Andererseits gilt zu bedenken, dass Tiere, die App nur auf ihren Tonsillen beherbergen, nicht zwangsläufig serokonvertieren und die Bildung von ApxIV-Toxin und dementsprechend ApxIV Antikörpern von einer aktiven Replikation des Erregers abhängt (SCHALLER et al., 1999; CHIERS et al., 2002b; DREYFUS et al., 2004; GOTTSCHALK, 2012b). Der Einsatz des ApxIV ELISA in konventionellen Betrieben ist dadurch limitiert, dass in vielen Beständen wegen App Infektionen mit zum Teil auch mehreren Serotypen mit hohen ApxIV Antikörperspiegeln gerechnet werden muss (GOTTSCHALK, 2012b). Dahingegen ist eine Überwachung von App freien Beständen mittels ApxIV ELISA möglich, wobei auch hier schwer zu interpretierende Ergebnisse beschrieben werden (BROES et al.,

2007; GOTTSCHALK, 2012b). Eine weitere Ausnahme belegen TEGETMEYER et al. (2008) mit dem Vorkommen von falsch negativen Ergebnissen bei App ST 7 Stämmen, die aufgrund von Insertionselementen im Genom kein ApxIV-Toxin produzieren. Mithilfe des ApxIV ELISA kann außerdem zwischen infizierten Tieren und mit einer ApxI-III- und OMP-subunit-Vakzine geimpften Tieren unterschieden werden, da die geimpften Tiere keine Antikörper gegen ApxIV bilden (DREYFUS et al., 2004).

Einzelne ELISA Testkits, die Antikörper gegen die O-Seitenketten des LPS detektieren, können folgende Serotypen bzw. Serogruppen voneinander differenzieren und sind kommerziell erhältlich: 1/9/11, 2, 3/6/8, 4/7, 10 und 12 (GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Testkits gegen die Serotypen 13 und 14 sind nicht kommerziell erhältlich (BROES & GOTTSCHALK, 2007). Serogruppen wie 1/9/11, 3/6/8 und 4/7 können aufgrund der Ähnlichkeit ihrer O-Seitenketten des LPS nicht weiter serologisch voneinander differenziert werden (PERRY, 1990). Außerdem beschreiben PERRY et al. (2005) Gemeinsamkeiten in der LPS Struktur von ST 15 mit ST 3 und 8. Eine Unterscheidung von ST 15 ist lediglich durch Antiserum möglich (GOTTSCHALK, 2007). Kreuzreaktionen mit *A. suis* wurden nicht beobachtet (OPRIESSNIG et al., 2013). Jedoch zeigen GOTTSCHALK et al. (2003a), dass *A. porcitonisillarum* im LPS-ELISA zu falsch positiven Ergebnissen für die Serogruppe 1/9/11 führt. In einer vergleichenden Untersuchung von OPRIESSNIG et al. (2013), in der verschiedene serologische Verfahren getestet werden, schnitt der LPS-ELISA mit der höchsten Sensitivität ab. Es konnten mit dieser Methode je nach App Serotyp frühestens ab dem 7. Tag *post infectionem* und zuverlässig zu allen späteren Probezeitpunkten Antikörper nachgewiesen werden (OPRIESSNIG et al., 2013). COSTA et al. (2011) gelingt der Nachweis von serotypspezifischen Antikörpern mittels LPS-ELISA erst an Tag 14 *post infectionem*. In einem Multi-LPS-ELISA, der App serotypunabhängig detektiert, können bereits an Tag 7 nach der Infektion Antikörper detektiert werden (COSTA et al., 2011). Sowohl mit einem Bakterin als auch mit einer ApxI-III und OMP-subunit Vakzine geimpfte Tiere zeigen positive Ergebnisse im LPS-ELISA (OPRIESSNIG et al., 2013; BAIER et al., 2015). Ein Nachteil der LPS-ELISA Verfahren ist, dass mehrere Testkits aufgewendet werden

müssen (OPRIESSNIG et al., 2013). Außerdem berichten GOTTSCHALK et al. (2000) und NIELSEN et al. (1996) über App Isolate mit ungewöhnlichen KPS- und LPS-Kombinationen, die je nach Untersuchungsverfahren zu widersprüchlichen Ergebnissen führen können. KLAUSEN et al. (2007) halten die Bedeutung solcher Isolate für die serologische Untersuchung jedoch eher für vernachlässigbar. BRACKMANN et al. (2015) berichten auf Bestandsebene, anders als auf Einzeltierebene, von einer guten Übereinstimmung zwischen den Screening-ELISA-Verfahren und der Serotypisierung.

Neben den LPS-ELISA-Verfahren werden auch auf KPS beruhende ELISA-Verfahren beschrieben, die aber eine geringere Sensitivität aufweisen als die LPS-ELISA Verfahren (BROES & GOTTSCHALK, 2007).

Insgesamt ist die Sensitivität der Serologie auf Einzeltierbasis limitiert und übersteigt unabhängig vom Testverfahren nicht 74 % (SIDIBE et al., 1993; OPRIESSNIG et al., 2013). Auch die Eignung der Serologie zur Detektion subklinisch infizierter Carrier-Tiere oder chronisch infizierter Herden ist fraglich, da es in diesen Fällen nicht zwangsläufig zu einer Serokonversion kommt (KUME et al., 1984; SIDIBE et al., 1993; CHIERS et al., 2002b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). SIDIBE et al. (1993) befürchten, dass App positive Herden durch eine serologische Untersuchung nicht zuverlässig erkannt werden. Deshalb betonen BROES und GOTTSCHALK (2007) grade bei einer geringen erwarteten App Prävalenz die Notwendigkeit, eine genügend große Stichprobe zu testen.

1.11. Therapie

Bei einem akuten Krankheitsausbruch liefert eine Kombination aus parenteraler und peroraler antibiotischer Medikation die besten Ergebnisse (GOTTSCHALK, 2012b). Allerdings gilt zu bedenken, dass eine Antibiose auch bei klinischem Erfolg den Erreger nicht aus dem Bestand eliminiert, da dieser sowohl in Lungenabszessen chronisch infizierter Tiere als auch in den Tonsillen einzelner Tiere überdauert (GOTTSCHALK, 2012b). Ein verzögerter Behandlungsbeginn erhöht die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Lungenschäden und eine vollkommene Erholung kann bei schwer erkrankten Tieren auch bei erfolgter Therapie ausbleiben (GOTTSCHALK, 2012b). Als ergänzende Maßnahme zu einer Antibiose können im akuten Krankheitsfall nichtsteroidale Antiphlogistika gegen

die Endotoxinwirkung des LPS und Bromhexin als Bronchosekretolytikum eingesetzt werden (GROSSE BEILAGE et al., 2013; REINER, 2015). Ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Antibiotikaresistenzen und bestimmten App Serotypen kann nicht gezeigt werden (KIM et al., 2001; MATTER et al., 2007). In einer europaweiten Untersuchung von App Isolaten aus Lungenproben akut erkrankter Schweine auf ihre Antibiotikaempfindlichkeit weisen 23,6% der App-Isolate eine Resistenz gegen Tetracyclin auf (EL GARCH et al., 2016). Auch 73,8% spanischer App-Isolate zeigen Resistenzen gegen Tetracyclin (GUTIERREZ-MARTIN et al., 2006). Diese spanischen Isolate tragen, wie auch schweizerische App-Isolate, die Resistenzgene *tet(B)*, *tet(H)*, *tet(L)* oder *tet(O)* (BLANCO et al., 2006; GUTIERREZ-MARTIN et al., 2006; MATTER et al., 2007). Auch in tschechischen und schweizerischen App-Isolaten finden sich mit 23,9% und 6,0% vermehrt Resistenzen gegen Tetracyclin (MATTER et al., 2007; KUCEROVA et al., 2011). Dahingegen sind von den 158 App-Isolaten die EL GARCH et al. (2016) in den Jahren 2009-2012 untersuchte alle sensibel gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure und Ceftiofur. Auch alle aus Schweizer Schlachtschweinen stammenden App-Isolate sind neben Amoxicillin-Clavulansäure und Ceftiofur auch empfindlich gegenüber Cephalothin und Florfenicol (MATTER et al., 2007). So beschreiben auch GUTIERREZ-MARTIN et al. (2006) und EL GARCH et al. (2016) Florfenicol als wirkungsvolle Alternative in der Behandlung der Pleuropneumonie. Hinsichtlich Enrofloxacin weisen in den verschiedenen europäischen Untersuchungen lediglich 0,8%-1,3% aller App-Isolate Resistenzen auf (MATTER et al., 2007; KUCEROVA et al., 2011; EL GARCH et al., 2016). Des Weiteren beschreiben HART et al. (2006) eine einmalige Gabe von Tulathromycin in der Dosierung 2-5mg/kg bzw. 5mg/KGW als mindestens so effektiv wie die dreimalige Gabe von Ceftiofur. Die Autoren erklären dies durch eine lange Halbwertszeit im Zielgewebe sowie die Aufnahme und Freigabe des Medikaments durch die AM und Neutrophile Granulozyten (HART et al., 2006). Hinsichtlich der Wirkstoffe Tiamulin, Tilmicosin, Penicillin und Ampicillin können MATTER et al. (2007) Resistenzen detektieren.

Für eine international einheitliche Beurteilung der Wirksamkeit von Antibiotika gegen App bedarf es aktueller Grenzwerte für die Empfindlichkeitsprüfung:

Solche Grenzwerte für speziell in der Veterinärmedizin bedeutsame Erreger wie App werden regelmäßig, zuletzt 2015, vom amerikanischen Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) veröffentlicht (CLSI, 2015). Auch an einer europaweiten Harmonisierung von Grenzwerten und Standards für die Empfindlichkeitsüberprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika wird durch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) gearbeitet (EUCAST, 2017).

1.12. Prophylaxe und Kontrolle

Da App zur Persistenz im Tier neigt, spielen Hygienemaßnahme wie Quarantäne, Rein-Raus-Verfahren und die Abschirmung des Bestandes eine entscheidende Rolle für negative Bestände (GOTTSCHALK, 2012b; REINER, 2015). Die Erregereinschleppung über Zuchttiere birgt ein großes Risiko (EWERS & WIELER, 2011). So empfiehlt GOTTSCHALK (2012b) beim Zukauf von Zuchttieren deren serologischen Status abzuklären und möglichst seronegative Tiere einzustellen. Neben einer strikten Quarantäne vor der Eingliederung sollten negative Tiere, die in eine App positive Herde integriert werden, rechtzeitig und sachgerecht geimpft werden (GOTTSCHALK, 2012b). Weiterhin sollten Lüftung und Temperatur im Stall optimal gestaltet werden und starke Schwankungen vermieden werden (GOTTSCHALK, 2012b).

Insgesamt ist der Impferfolg in den verschiedenen Herden sehr variabel (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Ganz-Zell-Impfstoffe reduzieren zwar die Mortalität bei Infektion mit homologen Serotypen, jedoch gewährleisten sie keinen Schutz gegen heterologe Serotypen (HAESEBROUCK et al., 1997; EWERS & WIELER, 2011). Die Impfung von Tieren in zwei chronisch mit App infizierten Herden in der sechsten und zehnten Lebenswoche mit einer Subunit Vakzine, die als Antigen die Apx-Toxine I, II, und III sowie OMP-2 beinhaltet, kann verglichen zur Kontrollgruppe als wirksam gezeigt werden (DEL POZO SACRISTAN et al., 2014). So zeigen geimpfte Tiere signifikant weniger und kleinere Pleuritisläsionen als nicht geimpfte Tiere (DEL POZO SACRISTAN et al., 2014). Außerdem sind der Antibiotika Verbrauch und die Mortalität in den geimpften Tieren geringer, während die Tageszunahmen in diesen Tieren um 12 g/ Tier im Vergleich zur nicht geimpften Kontrollgruppe ansteigen (DEL POZO SACRISTAN et al., 2014).

Auch VAN OVERBEKE et al. (2001) können in einem Infektionsversuch zeigen, dass zuvor mit einer Subunit-Vakzine geimpfte Tiere, die Apx-Toxine und Transferrin-bindendes Protein enthält, signifikant kleinere Lungenläsionen zeigen und damit ein partieller Schutz gegen eine Infektion mit App ST 9 vorhanden ist. Dahingegen stellen JIRAWATTANAPONG et al. (2008) keinen signifikanten Unterschied zwischen dreimalig mit einer Subunit-Vakzine geimpften Tieren und nicht geimpften Kontrolltieren in einer endemisch mit App ST 2 infizierten Herde hinsichtlich der Tageszunahmen fest. Außerdem kann trotz dreimaliger Impfung kein signifikanter Effekt auf das Vorkommen von Lungenläsionen beobachtet werden (JIRAWATTANAPONG et al., 2008). Die Autoren vermuten, dass die bis zur 14. Lebenswoche nachgewiesenen maternalen Antikörper mit der Impfung interferierten (JIRAWATTANAPONG et al., 2008).

Abhängig davon, ob App insgesamt oder nur einzelne App Serotypen im Bestand eliminiert werden sollen, muss die Diagnostik gewählt werden (BROES & GOTTSCHALK, 2007): Ist das Ziel die Eradikation von App aus dem Bestand, so eignet sich die Verwendung eines auf einem Antigen-Mix beruhenden ELISA-Verfahrens oder des ApxIV ELISA um seropositive Tiere zu identifizieren (BROES & GOTTSCHALK, 2007). Um bestimmte Serotypen zu eliminieren, können spezifische LPS-ELISA zur Identifikation betroffener Tiere verwendet werden (BROES & GOTTSCHALK, 2007). Sollte während eines Eradikationsverfahrens eine Impfung stattfinden, können mittels ApxIV ELISA geimpfte von infizierten Tieren unterschieden werden, da davon auszugehen ist, dass ApxIV lediglich bei einer Infektion gebildet wird (DREYFUS et al., 2004; BROES & GOTTSCHALK, 2007). Insgesamt muss aber berücksichtigt werden, dass die Sensitivität aller Immunoassays nicht ausreicht, um alle Carrier-Tiere zu detektieren (BROES & GOTTSCHALK, 2007). SCHAFFZahl und LILLIE-JASCHNISKI (2010) können mithilfe von Vakzination, frühem Absetzen der Ferkel und antibiotischer Therapie der Sauen um die Geburt sowie der Ferkel nach der Geburt die Eradikation von App aus einem Zuchtbestand erreichen.

2. Lungencheck am Schlachthof

Der Lungencheck gilt als die Methode der Wahl um das Vorkommen von App-typischen Läsionen zu quantifizieren (GROSSE BEILAGE et al., 2013), um

zielgerichtete Kontrollmaßnahmen zu etablieren oder deren Erfolg zu evaluieren (MERIALDI et al., 2012).

Ein Nachteil der Lungenuntersuchung am Schlachthof ist, dass Läsionen zum Zeitpunkt der Schlachtung schon abgeheilt sein können (THACKER & MINION, 2012). Somit sind die im Schlachtalter erhobenen Daten nicht repräsentativ für alle Alterskategorien (SIDLER et al., 2015). Insgesamt hängt die Dauer der Abheilung von Lungenläsionen stark vom involvierten Agens ab (VANALSTINE, 2012). Unkomplizierte virale Pneumonien können ohne verbleibende Läsionen innerhalb von 2 bis 3 Wochen abheilen. Bronchopneumonien hingegen brauchen länger zur Heilung und resultieren häufig in einer Lungenfibrose mit Adhäsionen der *Pleura pulmonalis* an der *Pleura costalis* (VANALSTINE, 2012).

Außerdem zeigen MAES et al. (2001b), dass bei der makroskopischen Untersuchung mit Ungenauigkeiten zu rechnen ist, da bei der Beurteilung der gleichen Lungen die Prävalenz mikroskopischer Läsionen deutlich höher ist als jene der makroskopischen (OSTANELLO et al., 2007).

2.1. Morphologie und Ätiologie von Pleuritiden

App gilt als der typische Erreger einer fibrinös nekrotisierenden Bronchopneumonie (VANALSTINE, 2012). Da in den meisten Fällen die Pleura ebenfalls verändert ist spricht man von einer Pleuropneumonie (SHOPE, 1964; VANALSTINE, 2012). Betroffene Lungenlappen zeigen sich verfestigt und geschwollen (VANALSTINE, 2012). Infolge schwerer Krankheitsverläufe kommt es zu ausgedehnten Hämorrhagien der kaudalen Lungenlappen und zu Adhäsionen zwischen der Lungenoberfläche und der Brustwand (SHOPE, 1964; VANALSTINE, 2012). GROSSE BEILAGE et al. (2013) betonen, dass weniger ausgeprägte Veränderungen einer visuellen Untersuchung entgehen können und eine Palpation der Lunge erforderlich ist. So ist demarkiertes, nekrotisches Lungengewebe verfestigt und lässt sich palpatorisch gut gegen unverändertes Gewebe abgrenzen (GROSSE BEILAGE et al., 2013). In unklaren Fällen sollte das veränderte Gewebe angeschnitten werden (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Sollte eine Kapsel, die nekrotisches Gewebe umschließt zum Vorschein kommen, ist dies ein deutlicher Hinweis für eine App Infektion (GROSSE BEILAGE et al., 2013).

ANDREASEN et al. (2001) können keinen Zusammenhang zwischen dem

Zeitpunkt der Serokonversion gegen App und der Ausdehnung der Läsionen finden. MOUSING et al. (1990) hingegen beschreiben bei zunehmendem Gewicht der Tiere eine abnehmende Pleuritishäufigkeit und vermuten als Grund dafür eine Abheilung der Läsionen mit der Zeit.

Verschiedene Autoren bestätigen einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von chronischen Pleuritiden und App (ENOE et al., 2002; FRAILE et al., 2010; MEYNS et al., 2011; FABLET et al., 2012c; MERALDI et al., 2012). Besonders dorsokaudale Pleuritiden auf den Hauptlappen sind mit einer erhöhten App Seroprävalenz assoziiert, während kein Zusammenhang mit dem Vorkommen von ventrokraniellen Pleuritiden und App nachgewiesen wird (MERALDI et al., 2012). Das Vorkommen ventrokranieller Pleuritiden steht in Assoziation zum Zeitpunkt der Serokonversion gegen M.hyo (ANDREASEN et al., 2001). Schweine, in denen früh Antikörper gegen M.hyo detektiert werden, zeigen ausgedehnte ventrokranielle Pleuritiden (ANDREASEN et al., 2001). ANDREASEN et al. (2001) vermuten als Ursache hierfür, dass eine M.hyo Infektion bei jüngeren Tieren einen schwereren Krankheitsverlauf nimmt (STRASSER et al., 1992) und so das Vorkommen von Sekundärinfektionen, die zu einer ventrokraniellen Pleuritis führen, begünstigt wird.

Neben App kann auch die aerogene Infektion mit verschiedenen Eitererregern oder gramnegativen Bakterien zu einer Fibrinausschüttung und damit zu einer fibrinösen Pleuropneumonie führen (VANALSTINE, 2012). WALLGREN et al. (2016) und FABLET et al. (2012a) zufolge können sich bestandsweise gehäufte Pleuritiden auch in Abwesenheit von App entwickeln. Als Verursacher akuter fibrinöser Pleuritiden kommen neben App auch *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* (S.suis) und *Mycoplasma hyorhinis* in Frage (VANALSTINE, 2012). Auch *Pasteurella multocida* (Pm) kann als opportunistischer Erreger zu Pleuritiden mit viszeralen und parietalen Adhäsionen sowie zur Bildung von Abszessen führen (REGISTER et al., 2012). HOIE et al. (1991) zufolge kann Pm häufig mittels bakteriologischer Untersuchung in chronischen Bronchopneumonien und Pleuropneumonien in Schlachtschweinen nachgewiesen werden. WALLGREN et al. (2016) beschreiben, dass Pm in App seropositiven Herden einen synergistischen Effekt auf das Vorkommen von

Pleuritiden ausübt. Das Vorkommen von Pm Antikörpern ist mit einer hohen Pleuritisprävalenz assoziiert (WALLGREN et al., 2016). SORENSEN et al. (1997) können 28 Tage nach Infektion von 12 Wochen alten Schweinen mit M.hyo in einem Großteil der Tiere eine zusätzliche Infektion mit Pm nachweisen. Diese sekundär mit Pm infizierten Tiere zeigen ausgedehntere Lungenläsionen (SOERENSEN et al., 1997). Auch JIRAWATTANAPONG et al. (2010) weisen in der bakteriologischen Untersuchung veränderter Lungen neben App auch Pm, *Bordetella bronchiseptica* (Bb) und S. suis nach. Insgesamt betonen verschiedene Autoren die komplexe Ätiologie von Lungenläsionen bei Schlachtschweinen (PALZER et al., 2008; HANSEN et al., 2010; FABLET et al., 2012a). Das Vorhandensein einzelner Pathogene in der Lunge erhöht die Chance auch andere Erreger zu finden, dies kann besonders für M.hyo und Pm belegt werden (FABLET et al., 2012a).

Neben diesen infektiösen Faktoren tragen auch nichtinfektiöse Faktoren, wie Management und Umgebung entweder durch eine Begünstigung der Übertragung oder durch erhöhten Stress für das Wirtstier, zum Vorkommen von Lungenerkrankungen bei (BROCKMEIER et al., 2002).

MAES et al. (2001b) beschreiben verschiedene nichtinfektiöse Faktoren, die die Pleuritisfrequenz in Schlachtschweinen erhöhen. So sind Tiere aus Regionen mit einer hohen Schweinedichte häufiger und schwerer betroffen. Ebenso können die Autoren zeigen, dass Tiere aus Betrieben mit einer schlechten Biosicherheit ein erhöhtes Pleuritisrisiko haben (MAES et al., 2001b). Dieselben Autoren betonen den Effekt der Tierdichte pro Luftraum: So scheint ein größerer zur Verfügung stehender Luftraum das Risiko, an einer Pleuritis zu erkranken effektiv zu reduzieren (MAES et al., 2001b). Das Risiko für die Schweine, eine Pleuritis zum Zeitpunkt des Schlachtens zu zeigen, steigt mit der Größe des Bestandes (FABLET et al., 2012b). Die Autoren vermuten als Ursache hierfür neben Managementfaktoren ein größeres Eintrags- und Übertragungsrisiko in großen Betrieben (FABLET et al., 2012b). Außerdem beschreiben FABLET et al. (2012b) ein erhöhtes Pleuritisrisiko bei mangelnder Insektenbekämpfung in der Abferkelung, da diese als mechanische Vektoren agieren können. In der gleichen Untersuchung wurde ebenfalls beobachtet, dass das Schwänzekupieren nach

dem 1,5ten Lebenstag und eine Kastration nach dem 14. Lebenstag das Pleuritisrisiko erhöhen (FABLET et al., 2012b). Als mögliche Erklärung führen die Autoren den mit der Zeit ansteigenden Keimdruck und eine höhere Empfindlichkeit für weitere Pathogene in dieser Lebensphase an (FABLET et al., 2012b). Auch die Spanne der Temperaturkontrolle der Stalllüftung ist mit dem Vorkommen von Pleuritiden assoziiert: Ist diese kleiner als 5° C steigt das Pleuritisrisiko (FABLET et al., 2012b). Ursächlich könnte hier eine abrupte Hochregulierung der Lüfter mit nachfolgender Zugluft sein (FABLET et al., 2012b). Auch Temperaturen unter 23 °C erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Pleuritiden (FABLET et al., 2012b).

Das alleinige Vorkommen einer Pleuritis ohne die spezifischen für App typischen Lungenveränderungen rechtfertigt somit keine sichere Diagnose (JIRAWATTANAPONG et al., 2010; GROSSE BEILAGE et al., 2013).

2.2. Prävalenz von Pleuritiden

Im europäischen Ausland können je nach Region und Bewertungsschema hinsichtlich Pleuritiden Prävalenzen von bis zu 62 % (MEYNS et al., 2011) nachgewiesen werden. In einer spanischen Studie mit 107 zufällig ausgewählten Betrieben stellen FRAILE et al. (2010) fest, dass 26 % der 11292 Tiere von einer Pleuritis betroffen sind, wovon 13,4 % dorsokaudal auf den Lungenlappen lokalisiert und damit hinweisend für eine App Infektion sind (FRAILE et al., 2010). MERIALDI et al. (2012) verwenden das gleiche Bewertungsschema bei ebenfalls zufällig ausgewählten italienischen Betrieben, allerdings sind die geschlachteten Schweine mit 160 kg deutlich schwerer. In dieser Studie traten mit 47 % deutlich häufiger Pleuritiden auf (MERIALDI et al., 2012). Außerdem zeigen 25 % aller untersuchten Tiere eine für App typische dorsokaudale Pleuritis (MERIALDI et al., 2012). In einer französischen Untersuchung von LENEVEU et al. (2005), die Tiere aus 1196 Beständen am Schlachthof untersuchen, sind lediglich 14,5 % aller Lungen von einer Pleuritis betroffen. Auch PAGOT et al. (2007) beschreiben eine ähnlich niedrige Pleuritisprävalenz von 10 % in vorausgewählten französischen Betrieben. In konventionellen dänischen Betrieben kann in 30,3 % der Tiere eine chronische Pleuritis detektiert werden, in Herden mit hohem Gesundheitsstaus (SPF) nur in 17,6 % der Tiere (ENOE et al., 2002). JIRAWATTANAPONG et al.

(2010) können in zehn vorausgewählten Beständen eine höhere Pleuritisprävalenz von 45,1 % nachweisen. Obwohl MEYNS et al. (2011) Schlachtungen von 50 zufällig ausgewählten Betrieben untersuchen, können diese Autoren mit 63 % eine noch höhere Pleuritisprävalenz detektieren. In einer Untersuchung aus Deutschland von NICKOLL et al. (2016) in vorberichtlich auffälligen oberbayerischen Mastbetrieben weisen 37 % aller Schlachtschweine eine Pleuritis auf. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse verschiedener europäischer Untersuchungen zum Vorkommen von Pleuritiden im Vergleich dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über die Prävalenz von Pleuritiden im europäischen Vergleich. Hinsichtlich des Vorkommens von dorsokaudalen Pleuritiden wurden in einigen Studien keine Angaben gemacht (k.A.).

Autor	Land	Bestands- auswahl	Anzahl Bestände	Anzahl Tiere	Pleuritis (%)	Dorsokaudale Pleuritis (%)
MERIALDI et al. (2012)	Italien	zufällig	48	4889	47,5	25,1
FABLET et al. (2012a)	Frankreich	geschlossene Betriebe	125	3731	15	k.A.
MEYNS et al. (2011)	Belgien	zufällig	50	6335	62,3	20,8
FRAILE et al. (2010)	Spanien	zufällig	107	11 292	26,8	13,4
JIRAWATTANA PONG et al. (2010)	Niederlande	↑ Pleuritis- prävalenz	10	968	45,1	k.A.
LENEVEU et al. (2005)	Frankreich	Vorauswahl durch Tierärzte	1196	110 865	14,4	k.A.
ENOE et al. (2002)	Dänemark	zufällig	623	4800	30,3	k.A.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll die Seroprävalenz von App und zugehöriger Serotypen sowie das Vorkommen von Pleuritiden in Mastbeständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik untersucht werden. Weiterhin sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

- 1) In Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik wird eine hohe App Seroprävalenz erwartet.
- 2) Die Seroprävalenz von App sowie einzelner Serotypen ist unabhängig vom Standort des Mastbetriebes innerhalb Deutschlands.
- 3) Die Prävalenz von Pleuritiden in Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik wird aufgrund der hohen Tier- und Bestandsdichte in Norddeutschland als am höchsten eingeschätzt.

Die Vorauswahl der Bestände, die keiner Randomisierung entspricht, erlaubt nicht die Angabe von allgemeingültigen Krankheitsprävalenzen. Ziel ist es, anhand einer Querschnittsuntersuchung durch eine hohe Anzahl betroffener Bestände einen plausiblen Eindruck über die aktuelle App Situation in ausgewählten Beständen in Deutschland zu gewinnen.

Die vorliegende Arbeit wurde durch die Ethikkommission des Zentrums für Klinische Tiermedizin der LMU München unter der Nummer 73-31-05-2016 genehmigt.

2. Versuchsbetriebe

Insgesamt nahmen 51 Mastschweine-haltende Betriebe freiwillig an der vorliegenden Screening Untersuchung teil. Einschlusskriterium war das vorberichtliche Vorkommen einer klinisch rezidivierenden Atemwegsproblematik im Bestand. Weiterhin konnten Bestände teilnehmen, die im Vorfeld durch vermehrte Lungenverwerfungen am Schlachthof aufgefallen waren. Die Rekrutierung der Betriebe erfolgte entweder über die jeweiligen Hoftierärzte oder die Erzeugergemeinschaften bzw. Vermarktungsorganisationen.

Angelehnt sowohl an die Verteilung der deutschen Schweinepopulation als auch an die unterschiedlichen regionalen Strukturen (vgl. Tabelle 3) wurden mit Nord-, Ost-, und Süddeutschland drei Regionen definiert, die miteinander verglichen werden sollten. Die Verteilung der deutschen Schweine- und Mastschweinepopulation (STATISTISCHES BUNDESAMT, 2016) in den drei definierten Regionen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Verteilung der deutschen Schweine- und Mastschweinepopulation über die drei definierten Regionen Nord, Ost, Süd (STATISTISCHES BUNDESAMT, 2016). Mastschweine beinhaltet Tiere ab 20 kg.

Region		Bestände gesamt	Schweine gesamt	Mastbestände	Mastschweine	Größe Mastbestand
Nord	n	14 500	17 181 300	12 300	11 821 000	961,1
	%	59,0 %	63,0 %	60,0 %	68,0 %	
Ost	n	1000	4 478 000	600	1 903 300	3172,2
	%	4,0 %	16,4 %	2,9 %	10,9 %	
Süd	n	9100	5 904 600	7600	3 671 000	483,0
	%	37,0 %	21,7 %	37,1 %	21,1 %	
Gesamt	n	24 600	27 271 800	20 500	17 395 300	
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Die teilnehmenden Betriebe wurden für die vorliegende Untersuchung auf die Regionen Nord (Schleswig-Holstein, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen), Ost (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen) und Süd (Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz und Saarland) aufgeteilt. In der Region Nord wurden 20 Bestände, in der Region Ost 10 Bestände und in der Region Süd 21 Bestände eingeschlossen.

Bei den untersuchten Beständen handelte es sich um 35 Betriebe mit reiner Mastschweinehaltung und 16 Betriebe, die im geschlossenen System arbeiten. In Tabelle 4 ist die Größe der untersuchten Bestände dargestellt. Im Durchschnitt wurden 3331 Mastschweine pro Bestand gehalten (Min: 400; Max: 28 000).

Tabelle 4: Größe der in die Studie eingeschlossenen Bestände nach Region.

Region	Mittlere Anzahl Mastschweine/ Bestand	Minimale Anzahl Mastschweine/ Bestand	Maximale Anzahl Mastschweine/ Bestand
Deutschlandweit	3331	400	28 000
Nord	2430	1000	10 500
Ost	8298	1400	28 000
Süd	1824	400	6000

In der folgenden Arbeit werden die Bestände entsprechend der Anzahl der gehaltenen Tiere in drei Kategorien eingeteilt: In die Kategorie I (Kat. I) fällt ein Betrieb mit einem Tierbestand von ≤ 999 Mastschweinen. Die Kategorie II (Kat. II) umfasst Betriebe mit einem Tierbestand von 1000 – 2999 Mastschweinen und die Kategorie III (Kat. III) umfasst Bestände mit ≥ 3000 Mastschweinen. In Tabelle 5 ist die Anzahl der in den drei Kategorien vertretenen Betriebe dargestellt.

Tabelle 5: Einteilung der Betriebe entsprechend ihrer Bestandsgröße in drei Kategorien und Vorkommen in der vorliegenden Studie.

Kategorie	Anzahl Mastschweine / Bestand	Anzahl Bestände
I	≤ 999	7
II	1000 – 2999	27
III	≥ 3000	17

3. Versuchsaufbau

In Anlehnung an das Positionspapier „Monitoring-Systeme in Zuchtschweinebeständen aus Sicht der Wissenschaft“ (NATHUES et al., 2011) wurde in den freiwillig teilnehmenden Beständen mit vorberichtlicher rezidivierender Atemwegsproblematik ein Bestandsscreening in Form einer serologischen Querschnittsuntersuchung auf das Vorkommen infektiöser respiratorische Atemwegserreger durchgeführt. Im Rahmen dieser Screening-Untersuchung wurde ein einmaliger Bestandsbesuch durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit wurden die Ergebnisse dieses Gesundheitsmonitorings auf das Vorkommen von App und Lungenläsionen hin ausgewertet. Hierbei wurde die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Tiere mit 20 Tieren so gewählt, dass die Stichprobengröße pro Bestand den Nachweis einer Infektion bei einer minimalen Prävalenz von 15 % mit einem Konfidenzintervall von 95 % ermöglicht. Die Auswahl der beprobten Schweine erfolgte dabei im Bestand gleichmäßig verteilt über die Buchten eines Abteils unabhängig vom klinischen Erscheinungsbild des Einzeltiers. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Querschnittsuntersuchung 1020 Blutproben (BP) entnommen. Während des Bestandsbesuchs wurden bestandsindividuelle Daten mithilfe eines Fragebogens erfasst (vgl. XI). Zusätzlich fand pro Studienbetrieb in einem Zeitfenster von 2 Wochen vor bis 2 Wochen nach der Blutprobenentnahme ein Lungencheck am Schlachthof statt. Hier war es das Ziel, 100 Lungen pro Bestand zu untersuchen.

Die am Schlachtband begutachteten Schweine stammten aus der gleichen Mastpartie wie die im Bestand beprobten Schweine. Am Schlachthof erfolgte eine Identifikation der zum Betrieb zugehörigen Tiere über die betriebsindividuelle Schlagstempelnummer.

Bei einem Betrieb (Betrieb Nr. 9) konnte das vierwöchige Probenzeitfenster nicht eingehalten werden: Die Blutproben wurden hier schon in der Mittelmast entnommen, sodass zwischen Blutprobenentnahme und Schlachthofbesuch ein Zeitfenster von ca. 6 Wochen lag.

4. Blutproben

Für die Entnahme der Blutproben wurden Serummonovetten (Primavette® V Serum, 10 ml, KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht-Elsenroth, Deutschland) in Kombination mit Supra® Einmalkanülen (1,20 x 75 mm, Fa. Ehrhardt-Söhne GmbH, Geislingen, Deutschland) verwendet. Die Schweine wurden von einer Hilfsperson mittels einer sterilisierten Oberkieferschlinge fixiert. Hierzu muss die Drahtschleife der Oberkieferschlinge hinter die Canini in die Maulspalte des Tieres geführt werden. Durch Zuziehen der Schlinge kann das Schwein sicher fixiert werden. Während der Fixation des Tieres wurde durch Punktion der rechten *Vena jugularis externa* Blut entnommen.

Die gewonnenen Blutproben wurden noch am selben Tag mit 1560 g (Rotanta 460R; Hettich; Tuttlingen) zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde mittels einer 1000 µl Pipette zu etwa gleichen Teilen auf drei Reaktionsgefäße (Eppendorf® Safe-Lock Tubes 1,5 ml, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) verteilt. Im Anschluss daran wurden die Proben bei -18 bis -22 °C bis zum Versand zur serologischen Diagnostik tiefgefroren.

5. Serologie

Die Untersuchung der Serumproben wurde durch das IZSLER (Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna) in Reggio Emilia, Italien, durchgeführt. In einem ersten Schritt wurden alle Blutproben auf eine mögliche Serokonversion gegen App untersucht (ApxIV ELISA). Im Anschluss erfolgte eine Serotypisierung von maximal 5 positiven Proben pro Bestand (ID Screen® App Screening Indirect (serotypes 1 through 12), Grabels, Frankreich).

5.1. ApxIV ELISA

Alle 20 pro Bestand entnommenen Blutproben ($n = 1020$) wurden mittels des IDEXX® APP-ApxIV Ab Test (IDEXX® Laboratories Inc., One IDEXX Drive, Westbrook, Maine U.S.A.) untersucht. Dabei handelt es sich um ein Testsystem für den serotyp-unabhängigen Nachweis von App Antikörpern im Blutserum oder Blutplasma von Schweinen. Zusätzlich ermöglicht dieser Test eine Unterscheidung zwischen mit App infizierten (positives Resultat) und App negativen oder geimpften Tieren (negatives Resultat). Es werden 15 μ l der 1:10 verdünnten Probe, ebenso wie eine negative (NK) und eine positive Kontrolle (PK), in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte pipettiert. Die im Serum befindlichen Antikörper gegen das ApxIV-Toxin binden sich spezifisch an rekombinantes ApxIV Antigen, welches auf der Mikrotiterplatte fixiert ist. Nach einer Inkubation von 60 Minuten bei 37 °C findet ein 5maliger Waschschrift statt, in dem nicht gebundenes Material entfernt wird. In einem nächsten Schritt wird ein Konjugat hinzugegeben, das spezifisch an den schon gebundenen ApxIV Antikörpern haftet. Nach einer weiteren Inkubation kommt es durch mehrmaliges Waschen zum Entfernen des überschüssigen Konjugates. Zuletzt wird ein TMB-Substrat hinzugefügt, welches von dem gebundenen Enzym in einen Farbstoff umgewandelt wird. Nach 15 Minuten wird diese Reaktion mittels Zugabe einer Stopplösung unterbrochen und die entstandene Farbreaktion mit Hilfe eines Photometers bei einer Wellenlänge von 450 nm ausgelesen. Die Intensität der messbaren Farbreaktion ist dabei direkt proportional zum Gehalt an ApxIV Antikörpern in der Ursprungsprobe. Basierend auf nachfolgender Formel wird mit Hilfe der Mittelwerte der Positiv- und Negativkontrolle der P/PK-Wert (Verhältnis Probe zu Positivkontrolle) berechnet. Eine Probe wurde ab einem P/PK-Wert von 0,5 als positiv gewertet. P/PK-Werte zwischen 0,4 - 0,5 gelten als fraglich, Werte kleiner als 0,4 gelten als negative Resultate. Im Rahmen dieser Studie wurden alle fraglichen Proben als negativ gewertet.

$$\frac{P}{PK} = \frac{P(450) - NK\bar{x}}{PK\bar{x} - NK\bar{x}}$$

5.2. Serotypisierung

Maximal 5 Proben mit den höchsten P/PK-Werten im IDEXX® APP-ApxIV Ab Test pro Bestand wurden mittels des ELISA ID Screen® App Screening Indirect (serotypes 1 through 12) (ID.vet Innovative Diagnostics, 310 rue Louis Pasteur, Grabels, Frankreich) weiter untersucht. Das Testprinzip dieses LPS ELISA gleicht dem in Kapitel III.5.1 beschriebenen. Jedoch sind die Mikrotiterplatten abhängig vom gewählten Testkit mit Antigen gegen das LPS der jeweiligen App Serotypen bzw. Serogruppen versehen. Folgende Testkits sind zur Anwendung gekommen: 1/9/11, 2, 3/6/8, 4/7, 5, 10 und 12.

6. Lungenuntersuchung am Schlachthof

Die Lungen von Tieren der Studienbetriebe wurden während eines einmaligen Schlachthofbesuches untersucht. Es erfolgte keine Eins-zu-Eins Zuordnung sondern eine Querschnittsuntersuchung der Lungen eines Bestandes. Das Lungenscoring fand, mit Ausnahme eines Bestandes, in einem Zeitfenster von zwei Wochen vor bis zwei Wochen nach der Blutprobenentnahme statt (Ausnahme Betrieb Nr. 9).

Um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Lungenbefunde zu gewährleisten wurden alle Lungen durch eine Person bewertet. Die Untersuchung erfolgte während des laufenden Schlachtprozesses.

Die Zugehörigkeit der Tiere zu einem Studienbetrieb wurde am Schlachtband durch die betriebseigene Schlagstempelnummer festgestellt. Um die Einbeziehung von Lungen fremder Schlachtpartien zu vermeiden wurden die Untersuchungstermine im Zweierteam absolviert.

Die Dokumentation der Befunde erfolgte entweder handschriftlich durch die Hilfsperson oder mithilfe eines Diktiergerätes. Die Aufzeichnungen wurden anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen.

Das Vorkommen und Ausmaß einer Pleuritis wurde mit Hilfe des SPES Scores (Slaughterhouse Pleurisy Evaluation System) erfasst (DOTTORI et al., 2007). Hierbei erhalten die untersuchten Lungen je nach Ausdehnung und Lokalisation der Pleuritis einen SPES Score von 0 bis 4. Eine genaue Beschreibung der verwendeten Score Methode kann Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: SPES (Slaughterhouse Pleurisy Evaluation System) Lungenscore nach DOTTORI et al. (2007).

Score	Charakter der Läsion
0	Abwesenheit einer Pleuritis
1	Ventrokraniale Pleuritis: Verklebungen zwischen den Lungenlappen bzw. an den ventrokranialen Spitzenlappen
2	Dorsokaudale monolaterale fokale Läsion
3	Bilaterale Läsion vom Typ 2 oder dorsokaudale monolaterale Läsion > 1/3 des Hauptlappens
4	Ausgedehnte Läsion auf beiden Hauptlappen (beide > 1/3 betroffen)

Mithilfe der einzelnen SPES Werte kann für die Schlachtpartie ein Indexwert, der APPI (*Actinobacillus pleuropneumoniae* Index) mit nachfolgender Formel berechnet werden:

$$APPI = \frac{\text{Häufigkeit von Läsionen mit SPES} \geq 2}{\text{Durchschnittlicher SPES Score von Tieren mit SPES} \geq 2}$$

Der APPI gibt Informationen über Prävalenz und Schwere von Pleuritiden in einem Bestand. Der APPI kann Werte von 0 (kein Tier mit dorsokaudaler Pleuritis) bis 4 (alle Tiere zeigen eine hochgradige Pleuritis vom SPES Grad 4) annehmen.

7. Statistik

Die vorliegende Untersuchung wurde als Querschnittsuntersuchung in Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik in Anlehnung an das Positionspapier „Monitoring-Systeme in Zuchtschweinebeständen aus Sicht der Wissenschaft“ (NATHUES et al., 2011) durchgeführt. Die Datenauswertung und die Erstellung der Diagramme wurde mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel® (2010, Microsoft Office) und der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics® (Version 23.0, IBM® SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Werte von $p < 0,05$ galten als signifikant. Das Konfidenzintervall betrug 95 %.

Für alle Auswertungen auf Bestandsebene wurde jedem Bestand abhängig von den Ergebnissen der Serumproben der Einzeltiere ein Infektionsstatus hinsichtlich App zugewiesen. So gilt ein Bestand als App positiv, wenn bei ≥ 5 % der untersuchten Tiere (d.h. bei mindestens einem Tier) Antikörper gegen ApxIV bzw. gegen den entsprechenden App Serotypen nachweisbar waren.

Dementsprechend gilt ein Bestand als App serologisch negativ, wenn bei keinem Tier Antikörper nachweisbar waren.

Die Seroprävalenz von App sowie der zugehörigen Serotypen und das Vorkommen von Pleuritiden verschiedener Schweregradkategorien in Beständen mit rezidivierender Atemwegssymptomatik wurden mithilfe der deskriptiven Statistik sowohl auf Einzeltier- als auch auf Bestandsebene beschrieben.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Seroprävalenz von App sowie dem Vorkommen von Pleuritiden mit dem Betriebsstandort, der Herkunft der Ferkel und der Bestandsgröße zu evaluieren wurden die Ergebnisse sowohl auf Bestandsebene als auch auf Einzeltierebene mittels χ^2 -Tests nach Pearson untersucht. Bei Mehrfachvergleichen erfolgte eine Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm.

Für den Vergleich des Vorkommens von Pleuritiden auf Bestandsebene zwischen den definierten Regionen wurden für jeden Bestand Mittelwerte für das Vorkommen von Pleuritiden unterschiedlicher SPES Schweregrade errechnet. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors erfolgte die Prüfung der Daten auf Normalverteilung. Normalverteilte Daten wurden im Anschluss mithilfe des ANOVA-Tests, nicht-normalverteilte Daten mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und ggf. mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf mögliche signifikante Unterschiede zwischen den drei Regionen sowie zwischen den verschiedenen Ferkelherkünften untersucht.

Die Auswertung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Vorkommen von App sowie dem Auftreten von Pleuritiden unterschiedlicher Schweregradkategorien und weiteren bestandspezifischen Faktoren wurde auf Bestandsebene durchgeführt. Hierfür erfolgte in einem ersten Schritt eine univariate Analyse mittels χ^2 -Test nach Pearson. Als Zielgrößen (abhängige Variablen) dienen die binären Variablen „Pleuritis SPES Grad ≥ 1 “ (vorhanden/nicht vorhanden), „Dorsokaudale Pleuritis SPES Grad ≥ 2 “ (vorhanden/ nicht vorhanden) und „Kraniale Pleuritis SPES Grad = 1“ (vorhanden/ nicht vorhanden). Die getesteten Einflussfaktoren (unabhängige Variablen) und deren Definitionen sind in Tabelle 7 angegeben. Der Odds Ratio (OR) bildet das Maß für die Stärke des

Zusammenhangs.

Im Anschluss daran wurde unter Einbeziehung bestimmter, auf die Zielgröße bezogener, signifikanter Faktoren die multiple binär-logistische Regression durchgeführt. Aus den sich ergebenden Regressionskoeffizienten wurden ebenfalls wieder die OR, im Modell ausgegeben als Exponent (B), als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnet.

Tabelle 7: Definitionen der unabhängigen erklärenden Variablen für die statistische Auswertung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Vorkommen dieser Faktoren und dem Vorkommen von Pleuritis.

Erklärende (unabhängige) Variable	Definition
Bestand ApxIV pos.	Mind. 1 Tier / Bestand positiv im ApxIV ELISA
Bestand App ST 5 pos.	Mind. 1 Tier / Bestand mit AK gg. ST 5
Bestand App ST 10 pos.	Mind. 1 Tier / Bestand mit AK gg. ST 10
Bestand App ST 3/6/8 pos.	Mind. 1 Tier / Bestand mit AK gg. ST 3/6/8
Bestand App ST 12 pos.	Mind. 1 Tier / Bestand mit AK gg. ST 12
Bestand App ST 1/9/11 pos.	Mind. 1 Tier / Bestand mit AK gg. ST 1/9/11
Bestand App ST 4/7 pos.	Mind. 1 Tier / Bestand mit AK gg. ST 4/7
Bestand App ST 2 pos.	Mind. 1 Tier / Bestand mit AK gg. ST 2
Bestandsgröße > Median	Mastbestand mit < 1948 Tieren
Bestandsgröße < Median	Mastbestand mit ≥ 1948 Tieren
Mast	Betrieb mit reinem Mastbestand
Geschlossen	Betrieb arbeitet im geschlossenen System
Rein-Raus	Betrieb arbeitet mit Rein-Raus-Verfahren
Rein-Raus abteilweise	Betrieb mit abteilweisem Rein-Raus Verfahren
Rein-Raus stallweise	Betrieb mit stallweisem Rein-Raus-Verfahren
R+D gelegentlich	Reinigung & Desinfektion nicht nach jeder Mastgruppe
R+D immer	Reinigung & Desinfektion nach jeder Mastgruppe

IV. ERGEBNISSE

In die vorliegende Untersuchung wurden deutschlandweit 51 Mastschweinehaltende Betriebe mit rezidivierender Atemwegsproblematik eingeschlossen. Die nachfolgenden Ergebnisse gelten für diese ausgewählte Studienpopulation.

1. Ergebnisse der serologischen Untersuchung

1.1. *Actinobacillus pleuropneumoniae* auf Bestandsebene

1.1.1. ApxIV ELISA

Um die Prävalenz von App in Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik zu bestimmen wurden pro ausgewähltem Bestand 20 Serumproben (n gesamt 1020) mittels ApxIV ELISA untersucht. Insgesamt konnte in 86,3 % (44/51) der untersuchten Bestände mindestens ein ApxIV seropositives Tier nachgewiesen werden. Die innerherdliche Prävalenz ApxIV seropositiver Tiere pro Bestand betrug im Mittel 62 % (12,4/20). Eine Einteilung der innerherdlichen Prävalenz in vier Kategorien ist Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Anzahl ApxIV seropositiver Tiere in seropositiven Beständen, wobei die Innerherden-Prävalenz in vier unterschiedliche Kategorien unterteilt wurde.

Anzahl pos. Tiere / Bestand	1 -5	6 - 10	11 - 15	16 - 20
Anzahl Bestände n (%)	6 (13,6 %)	6 (13,6 %)	9 (20,5 %)	23 (52,3 %)

Um das Vorkommen ApxIV seropositiver Bestände zwischen den drei definierten Regionen zu vergleichen wurden aus der Region Nord 400 Serumproben aus 20 Beständen, aus der Region Ost 100 Serumproben aus 10 Beständen und aus der Region Süd 420 Serumproben aus 21 Beständen untersucht. In Norddeutschland waren 90 % (18/20) der Bestände seropositiv, in Ostdeutschland 80 % (8/10) und in Süddeutschland 85,7 % (18/21). Zwischen den drei Regionen konnten hinsichtlich des Vorkommens ApxIV seropositiver Bestände keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die innerherdliche Prävalenz betrug in norddeutschen Mastbeständen im Mittel 70,5 % (14/20), in ostdeutschen Mastbeständen 55,5 % (11/20) und in süddeutschen Mastbeständen 56,5 % (11/20). Hinsichtlich der innerherdlichen Prävalenz wurden keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen den drei Regionen nachgewiesen.

1.1.2. *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotypisierung

Im Nachfolgenden wird das Vorkommen verschiedener App Serotypen auf Bestandsebene in Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik beschrieben. Dabei sollte beachtet werden, dass Mehrfachnennungen der Bestände möglich sind. Mit 70,6 % (36/51) konnte die Serogruppe 3/6/8 auf Bestandsebene am häufigsten nachgewiesen werden. Mit absteigender Häufigkeit wurde ST 5 in 54,9 % (28/51), ST 2 in 54,9 % (28/51), ST 12 in 49 % (25/51), ST 4/7 in 33,3 % (17/51) und ST 10 in 29,4 % (15/51) der Bestände nachgewiesen. Die Serogruppe 1/9/11 wurde in 19,6 % (10/51) der Bestände nachgewiesen. Das Vorkommen der App Serotypen ist in Abbildung 1 dargestellt.

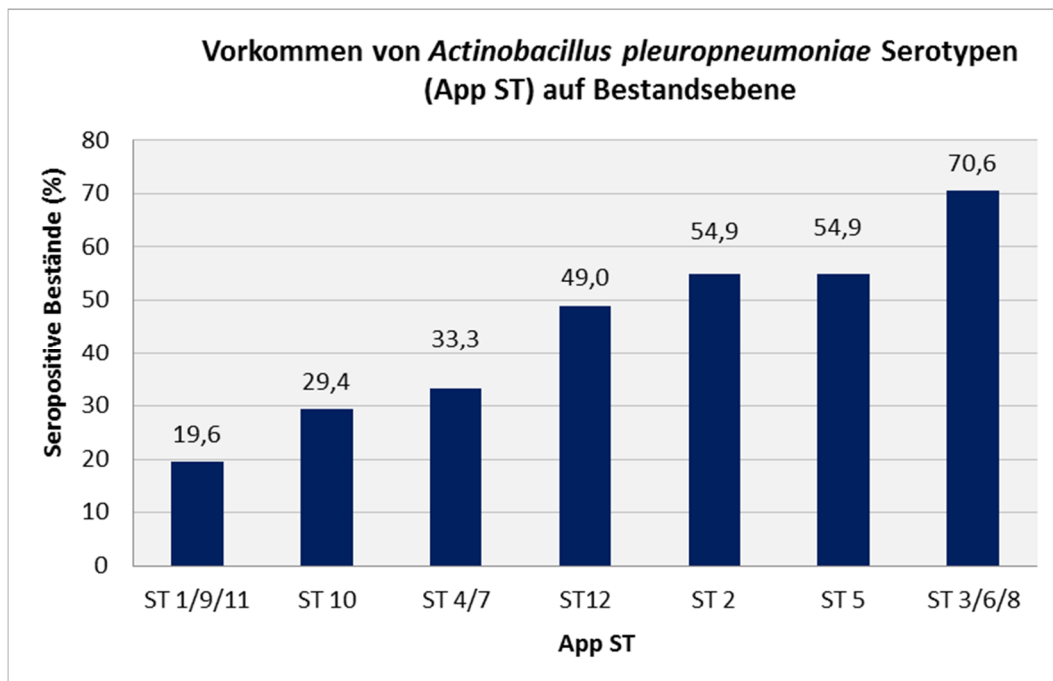


Abbildung 1: Anteil der in der serologischen Untersuchung nachgewiesenen App Serotypen auf Bestandsebene (n=51). Dabei sind Mehrfachnennungen der Bestände möglich.

Das Vorkommen der App Serotypen auf Bestandsebene in den drei definierten Regionen Nord, Ost und Süd ist in Abbildung 2 dargestellt. Vergleicht man das Vorkommen der Serotypen auf Bestandsebene zwischen den drei Regionen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

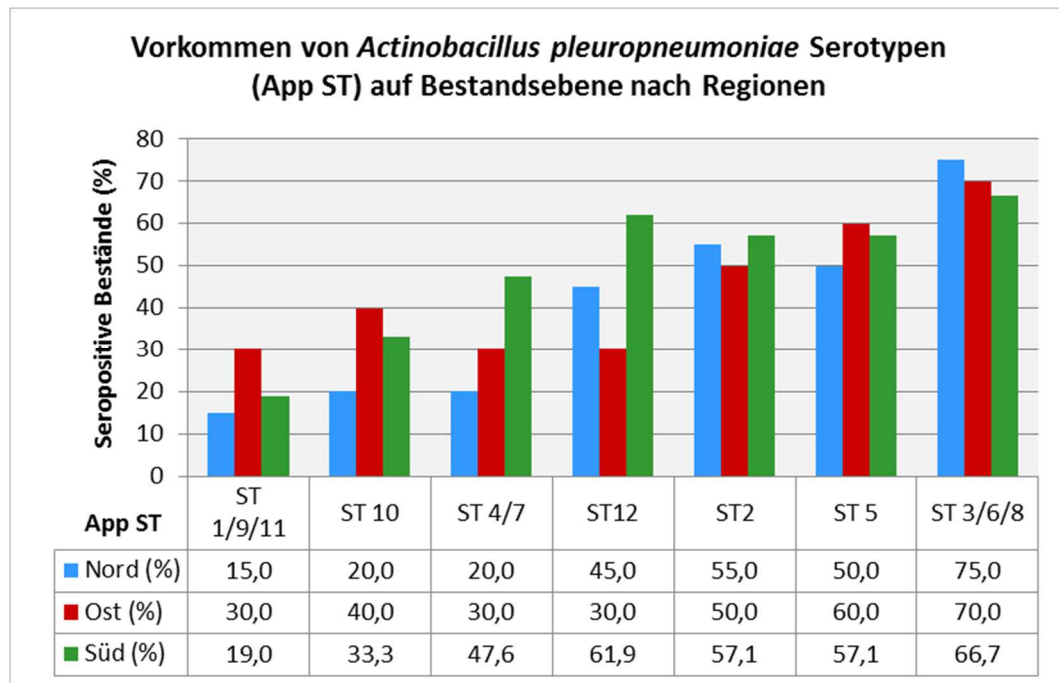


Abbildung 2: Anteil nachgewiesener App ST auf Bestandsebene (Nord n = 20; Ost n = 10; Süd n = 21) im Vergleich zwischen drei deutschen Regionen. Dabei sind Mehrfachnennungen der Bestände möglich.

Die Anzahl der nachgewiesenen App Serotypen pro Bestand ist in Abbildung 3 dargestellt. Es gilt zu beachten, dass App Serogruppen in der Auswertung als ein App Serotyp gewertet wurden. In 5,9 % (3/51) der eingeschlossenen Bestände mit rezidivierender Atemwegsproblematik wurde ein App ST nachgewiesen. In 68,6 % (35/51) aller untersuchten Bestände wurden Antikörper gegen drei oder mehr App Serotypen nachgewiesen. Maximal konnten sechs verschiedene App Serotypen pro Bestand nachgewiesen werden (9,8 %; 5/51).

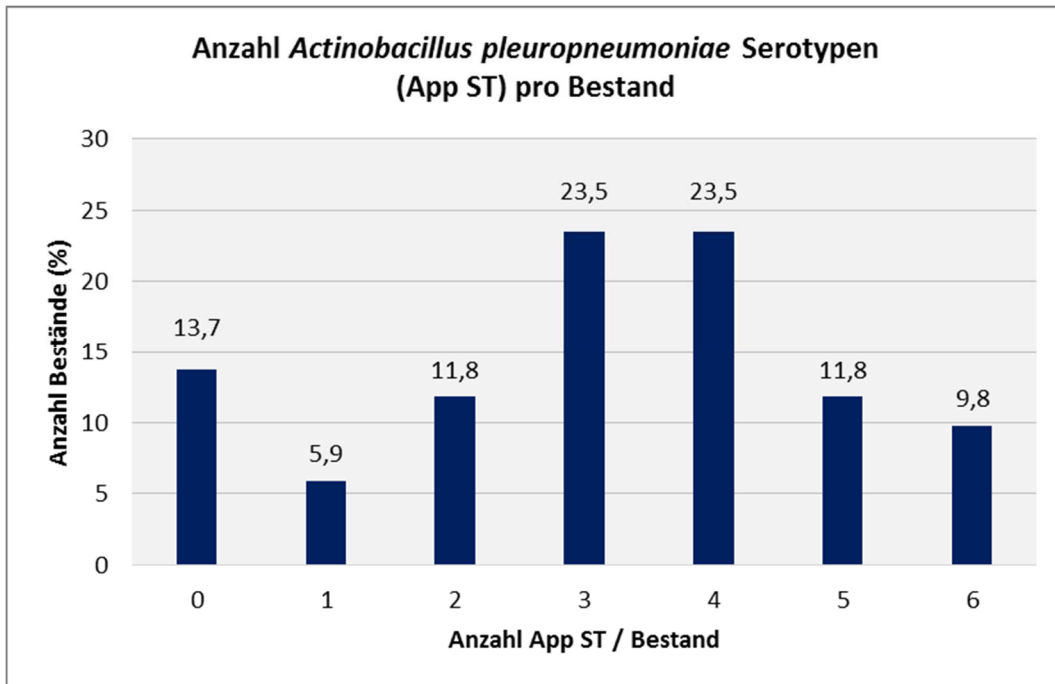


Abbildung 3: Anzahl der in der serologischen Untersuchung nachgewiesenen App ST pro Bestand (n = 51). App Serogruppen wurden jeweils als ein App Serotyp gewertet.

Die Anzahl der nachgewiesenen App Serotypen pro Bestand in den drei definierten Regionen Nord, Ost und Süd ist in Abbildung 4 dargestellt. Zwischen den drei Regionen konnte hinsichtlich der Anzahl der App Serotypen pro Bestand kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

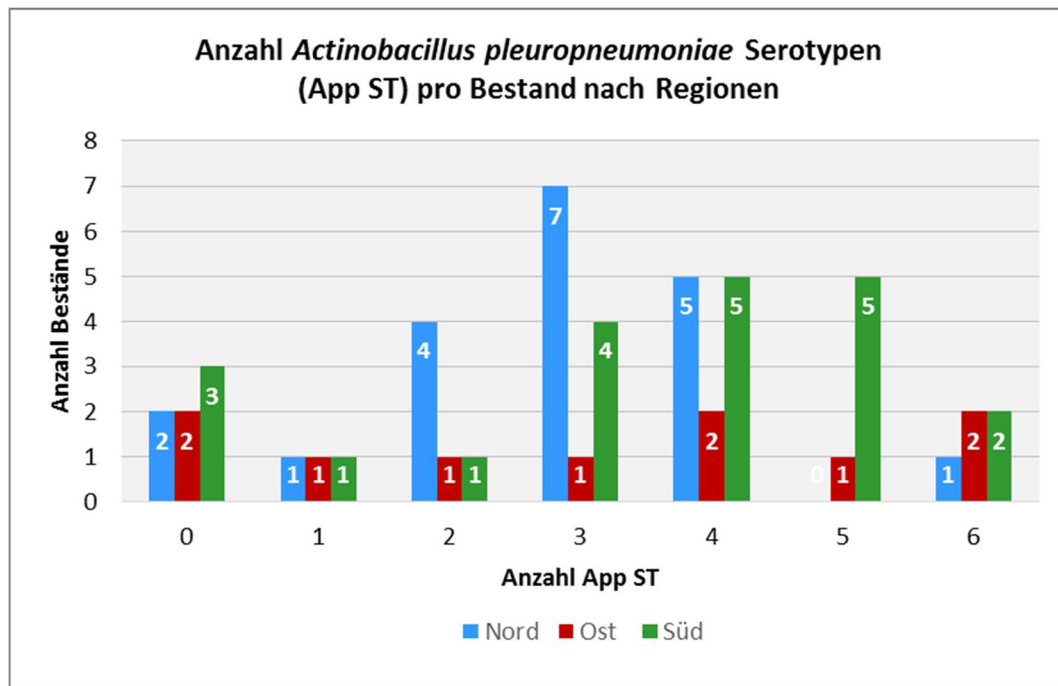


Abbildung 4: Vergleich der Anzahl der serologisch nachgewiesenen App ST pro Bestand (Nord n = 20; Ost n = 10; Süd n = 21) zwischen drei deutschen Regionen. App Serogruppen wurden jeweils als ein App Serotyp gewertet. Aufgrund einer Gruppengröße von n < 30 wurde auf eine Darstellung in Prozent verzichtet.

1.2. *Actinobacillus pleuropneumoniae* auf Einzeltierebene

1.2.1. ApxIV ELISA

Insgesamt konnten bei 61,9 % (631/1020) aller untersuchten Schweine ApxIV Antikörper detektiert werden. In der Region Nord waren mit 70,5 % (282/400) statistisch signifikant mehr Tiere seropositiv als im Osten (55,5 %; 111/200) ($p < 0,001$) und im Süden (56,7 %; 238/420) ($p < 0,001$).

1.2.2. *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotypisierung

Um die Prävalenz der App Serotypen auf Einzeltierebene zu ermitteln wurden von den insgesamt 1020 entnommenen Serumproben 209 Proben serotypisiert. Dabei gelang in 1 % (2/209) der im LPS ELISA untersuchten Serumproben kein Nachweis eines App Serotypen. Das Ergebnis der Serotypisierung auf Einzeltierebene ist in Abbildung 5 dargestellt. Es gilt zu beachten, dass Mehrfachnennungen von Einzeltieren möglich sind.

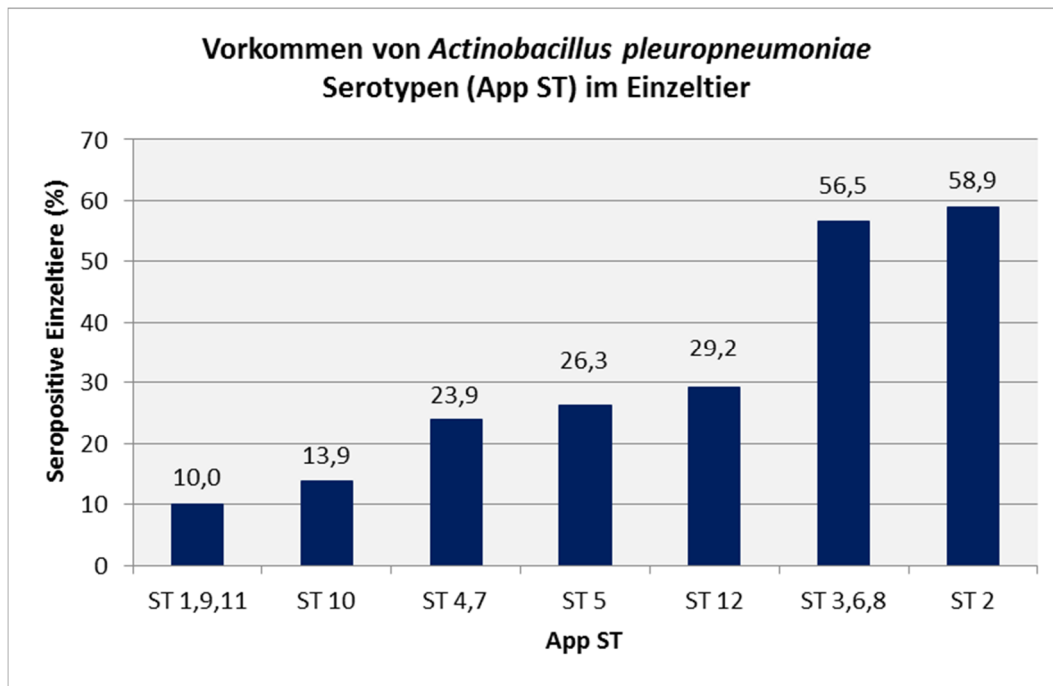


Abbildung 5: Anteil der in der serologischen Untersuchung nachgewiesenen App Serotypen auf Einzeltierebene (n = 209). Ein Nachweis mehrerer Serotypen pro Tier ist möglich.

Am häufigsten wurden Antikörper gegen App ST 2 in 58,9 % (123/209) aller Serumproben gefunden. In absteigender Reihenfolge wurden ST 3/6/8 in 56,5 % (118/209), ST 12 in 29,2 % (61/209), ST 5 in 26,3 % (55/209), ST 4/7 in 23,9 % (50/209) und ST 10 in 13,9 % (29/209) aller serotypisierten Seren nachgewiesen. In 10,0 % der Serumproben wurden Antikörper gegen die Serogruppe 1/9/11 gefunden.

Die Prävalenz der App Serotypen in Einzeltieren aus Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik wurde im Nachfolgenden zwischen den drei definierten Regionen verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt. Hinsichtlich ST 1/9/11 und ST 4/7 konnten signifikante Unterschiede im Vorkommen zwischen den drei Regionen festgestellt werden. Die Prävalenz für ST 1/9/11 in der Region Ost war signifikant höher als in Nord ($p = 0,024$), die Prävalenz von ST 4/7 war in Süd signifikant höher als in Nord ($p < 0,001$) und Ost ($p = 0,002$). Bezüglich der anderen App Serotypen konnten keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen auf Einzeltierebene gefunden werden.

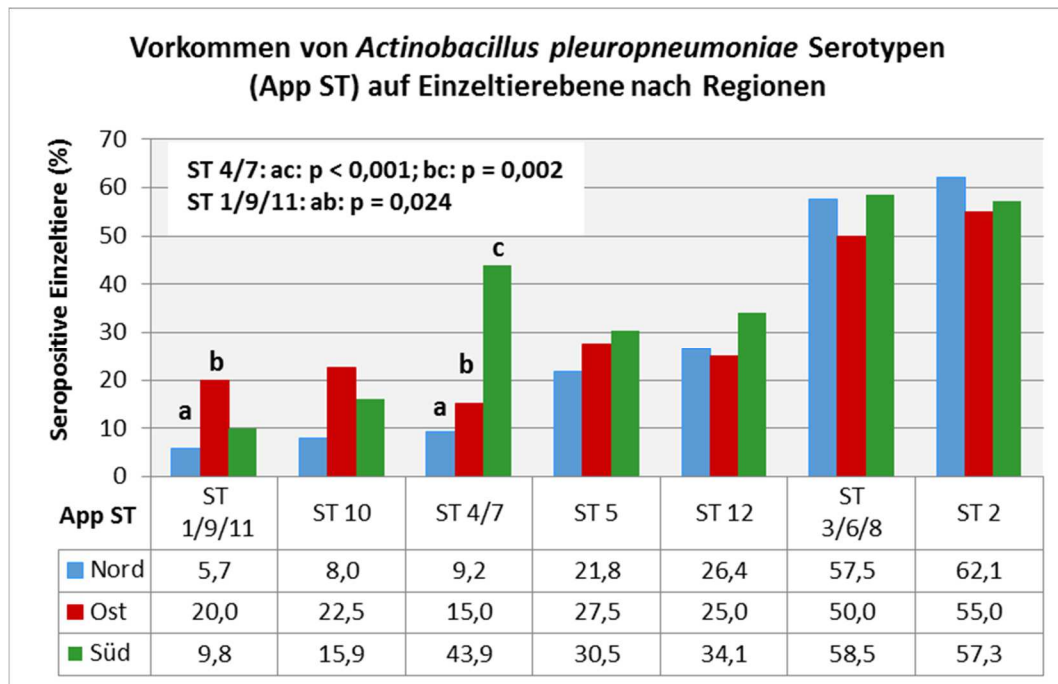


Abbildung 6: Anteil der Tiere mit dem Vorkommen bestimmter App ST im Vergleich zwischen drei deutschen Regionen (Nord n = 87; Ost n = 40; Süd n = 82).

1.3. *Actinobacillus pleuropneumoniae* nach Ferkelherkunft

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter App Serotypen und der Ferkelherkunft zu untersuchen wird im nachfolgenden Kapitel die Prävalenz der App Serotypen auf Bestands- und Einzeltierebene in Abhängigkeit von der Herkunft ausgewertet. Insgesamt bezogen 29,4 % (15/51) der vorausgewählten Betriebe ihre Ferkel aus der Region Nord, 21,6 % (11/51) Betriebe aus der Region Ost, 31,4 % (16/51) der Betriebe aus der Region Süd, 11,8 % (6/51) der Betriebe aus Dänemark (DK) und 5,9 % (3/51) der Betriebe aus den Niederlanden (NL).

1.3.1. Bestandsebene

Auf Bestandsebene konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Ferkelherkünften und den nachgewiesenen App Serotypen festgestellt werden. Das Vorkommen der verschiedenen App Serotypen auf Bestandsebene in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft ist in Abbildung 7 dargestellt.

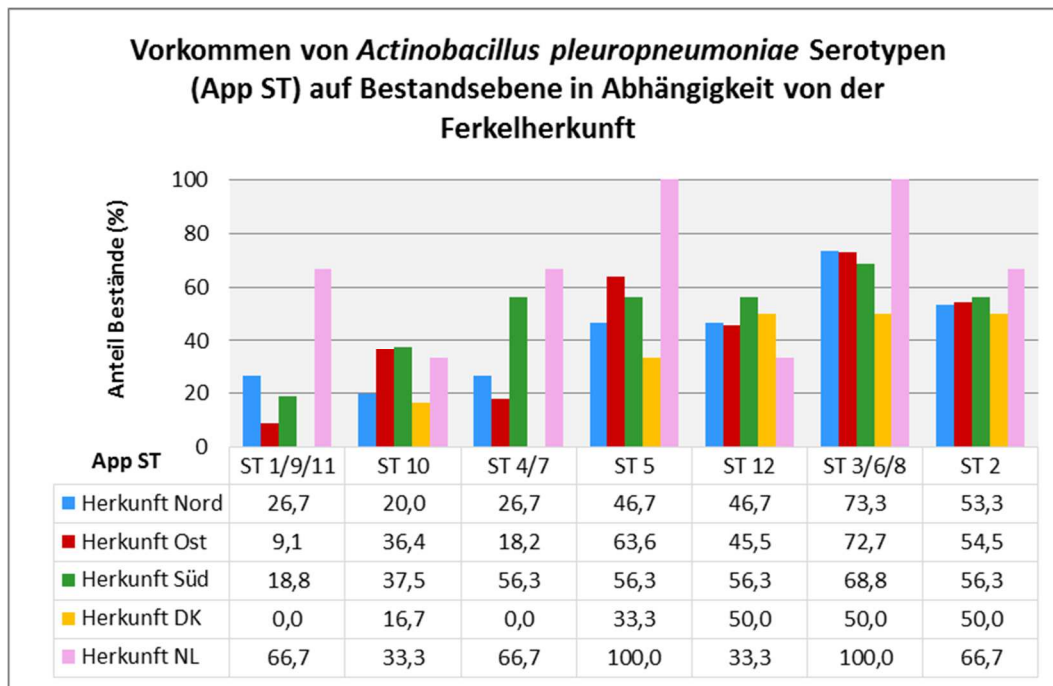


Abbildung 7: Anteil der App seropositiven Bestände aufgeschlüsselt nach App ST und Herkunft der Ferkel. Ein Bestand wurde als positiv gegenüber einem Serotyp gewertet, sobald ein Tier seropositiv untersucht wurde. (Bestände mit Herkunft Nord n = 15; Bestände mit Herkunft Ost n = 11; Bestände mit Herkunft Süd n = 16; Bestände mit Herkunft DK n = 6; Bestände mit Herkunft NL n = 3).

In 53,3 % (8/15) der Bestände mit norddeutscher Ferkelherkunft wurde mindestens ein App ST 2 seropositives Tier gefunden, während in 54,5 % (6/11) der Bestände mit ostdeutschen Ferkeln und in 56,3 % der Bestände mit süddeutschen Ferkeln App ST 2 nachgewiesen wurde. In 50,0 % (3/6) der Bestände mit dänischer Ferkelherkunft und in 66,7 % (2/3) der Bestände mit niederländischer Ferkelherkunft konnten Antikörper gegen App ST 2 nachgewiesen werden.

Die Serogruppe 3/6/8 kam in 73,3 % (11/15) aller Bestände mit norddeutschen Ferkeln, in 72,7 % (8/11) Bestände mit ostdeutschen Ferkeln und in 68,8 % (11/16) Bestände mit süddeutschen Ferkeln vor. In der Hälfte der Bestände mit dänischen Ferkeln (3/6) und in allen Beständen mit niederländischen Ferkeln konnte die Serogruppe 3/6/8 nachgewiesen werden.

In über der Hälfte aller Bestände mit Ferkeln der Herkunft Ost (7/11) und der Herkunft Süd (9/16) und in allen BeständeN mit Ferkeln der Herkunft NL (3/3) wurde mindestens ein App ST 5 seropositives Tier nachgewiesen.

Außerdem war in 26,7 % (5/15) der Bestände mit norddeutscher Herkunft, in 18,8 % (3/16) der Bestände mit süddeutscher Herkunft und in 66,7 % (2/3) der

Bestände mit niederländischen Ferkeln mindestens ein App ST 1/9/11 seropositives Tier zu finden.

1.3.2. Einzeltierebene

Die Ergebnisse der Untersuchung des Vorkommens von App Serotypen auf Einzeltierebene in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft sind in Abbildung 8 dargestellt.

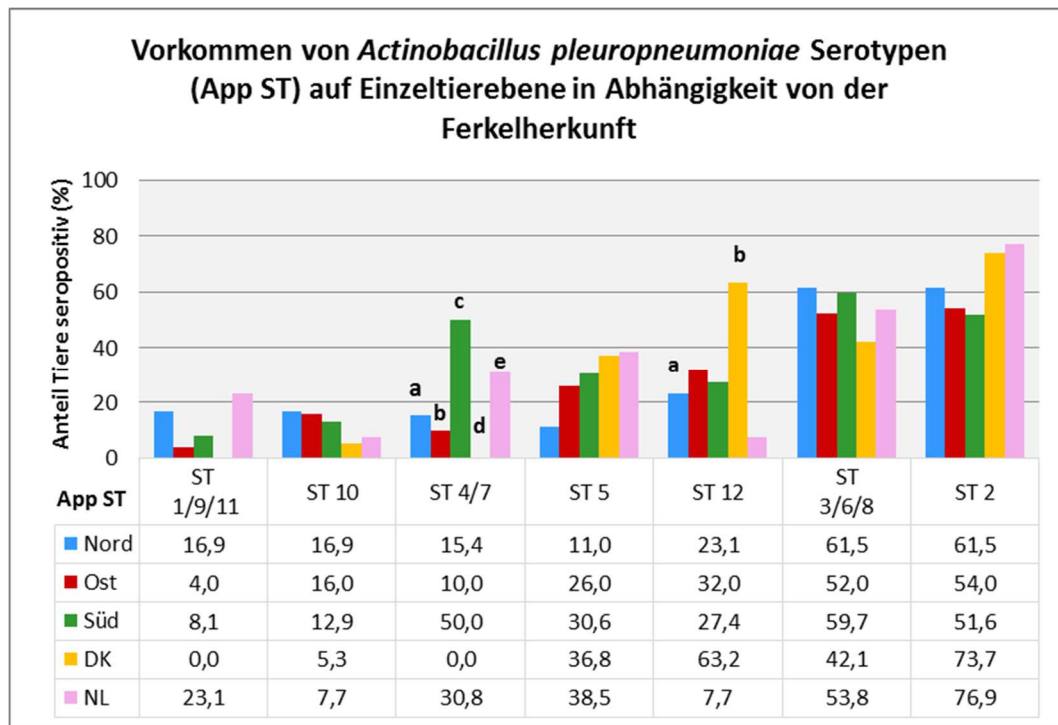


Abbildung 8: Anteil der Tiere mit dem Vorkommen bestimmter App ST in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft. Insgesamt wurden 209 Tiere serotypisiert (Herkunft Nord n = 65; Herkunft Ost n = 50; Herkunft Süd n = 62; Herkunft DK n = 19; Herkunft NL n = 13). App ST 4/7: ac, bc, bd: $p < 0,001$; App ST 12: ab: $p = 0,002$.

Es konnten folgende signifikante Unterschiede festgestellt werden: Antikörper gegen App ST 4/7 kommen signifikant häufiger vor in Tieren die aus Süddeutschland stammen als in Ferkeln aus anderen deutschen Regionen ($p < 0,001$). Außerdem sind Tiere mit der Herkunft DK signifikant häufiger von ST 12 betroffen als Tiere aus der Herkunft Nord ($p = 0,002$).

Hinsichtlich ST 1/9/11 konnte eine höhere Prävalenz in Tieren aus Nord (16,9 %; 11/65) und NL (23,1 %; 3/13) festgestellt werden.

Außerdem waren 30,6 % (19/62) der aus Süd, 36,8 % (7/19) der aus DK und in 38,5 (5/13) der aus NL stammenden Tiere App ST 5 seropositiv.

Des Weiteren waren 73,7 % (14/19) der aus DK stammenden Schweine und 76,9 % (10/13) der aus NL stammenden Schweine App ST 2 seropositiv.

2. Ergebnisse der Lungenchecks am Schlachthof

2.1. Pleuritis auf Bestandsebene

Bei der Untersuchung der Lungen am Schlachthof war das Ziel; 100 Lungen pro Bestand zu evaluieren. Im Durchschnitt konnten 96,5 (Min: 65; Max: 100) Lungen pro Bestand untersucht werden. Dabei zeigten im Mittel 45,7 % (Min: 3,0 %; Max: 93,0 %) aller evaluierten Lungen pro Bestand eine Pleuritis (Grad SPES 1 - 4). Außerdem wiesen im Mittel 36,0 % (Min: 1,0 %; Max: 92,0 %) der Lungen eines Bestandes eine dorsokaudale Pleuritis der Grade SPES ≥ 2 auf. Kraniale Pleuritiden vom Grad SPES 1 traten im Mittel bei 26,9 % (Min: 0,0 %; Max: 79,5 %) aller Lungen eines Bestandes auf. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass eine Lunge zeitgleich sowohl von einer kranialen Pleuritis (SPES 1) als auch von einer dorsokaudalen Pleuritis (SPES ≥ 2) betroffen sein kann. Die genaue Verteilung der evaluierten Lungenläsionen auf die verschiedenen SPES Schweregrade kann Tabelle 9 entnommen werden. Der *Actinobacillus pleuropneumoniae* Index (APPI), als Indexwert für die Prävalenz und Schwere von Pleuritiden in einem Bestand, lag im Durchschnitt aller Bestände bei 1,02 (Min: 0,02; Max: 2,87).

Tabelle 9: Mittleres Vorkommen von Pleuritiden in 51 vorausgewählten Beständen.

	Mw	Min	Max	SD
Anzahl Lungen untersucht / Bestand (n Lungen)	96,5	65	100	8,5
Lungen mit Pleuritis gesamt / Bestand (%)	45,7	3,0	93,0	29,7
Lungen mit SPES ≥ 2 / Bestand (%)	36,3	1,0	92,0	27,0
Lungen mit SPES 1 / Bestand (%)	26,9	0,0	79,5	20,9
Lungen mit SPES 2 / Bestand (%)	14,5	0,0	35,1	9,8
Lungen mit SPES 3 / Bestand (%)	14,6	0,0	46,4	13,6
Lungen mit SPES 4 / Bestand (%)	7,2	0,0	29,0	6,9
APPI / Bestand	1,02	0,02	2,87	0,78

Das mittlere Vorkommen verschiedener Pleuritis Schweregrade pro Bestand in Abhängigkeit vom Standort des Betriebes ist in Tabelle 10 dargestellt. In norddeutschen Beständen waren im Mittel signifikant mehr Lungen von einer Pleuritis (SPES ≥ 1) betroffen als in ost- oder süddeutschen Beständen ($p < 0,05$).

Neben dorsokaudalen Pleuritiden der SPES Grade 2 und 3 sind Tiere in norddeutschen Beständen auch signifikant häufiger von kranialen Pleuritiden betroffen ($p < 0,05$).

Der APPI lag im Mittel in norddeutschen Beständen bei 1,35, in ostdeutschen Beständen bei 0,82 und in süddeutschen Beständen bei 0,80. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 10: Mittleres Vorkommen von Lungenläsionen in 51 Beständen (n Nord = 10; n Ost = 20; n Süd = 21) nach Region. Signifikante p-Werte, korrigiert nach Bonferroni-Holm, sind aufgeführt.

	Nord (a)				Ost (b)				Süd (c)				Signifikanz
	Mw	Min	Max	SD	Mw	Min	Max	SD	Mw	Min	Max	SD	p-Wert
Anzahl Lunge untersucht / Bestand (n Lungen)	97,2	71	100	7,6	94,4	65	100	12,3	96,8	70	100	7,5	
Lungen mit Pleuritis gesamt / Bestand (%)	61,3	9,0	86,8	23,8	33,9	7,0	93,0	31,7	36,4	3,0	81,1	28,4	ab: p = 0,019 ac: p = 0,011
Lungen mit SPES ≥ 2 / Bestand (%)	48,6	5,0	73,0	21,4	28,6	5,0	92,0	31,0	28,3	1,0	74,0	26,4	
Lungen mit SPES 1 / Bestand (%)	39,5	6,0	79,5	19,7	12,1	0,0	35,4	12,0	20,7	1,0	70,5	18,6	ab: p = 0,001 ac: p = 0,002
Lungen mit SPES 2 / Bestand (%)	19,4	3,0	33,0	8,2	10,7	2,5	25,0	8,5	11,6	0,0	35,1	10,2	ac: p = 0,005
Lungen mit SPES 3 / Bestand (%)	20,9	2,0	39,4	11,2	10,8	0,0	45,0	14,6	10,4	0,0	46,4	13,6	ab: p = 0,018 ac: p = 0,003
Lungen mit SPES 4 / Bestand (%)	8,3	0,0	18,0	5,1	7,1	0,0	29,0	9,5	6,3	0,0	27,0	7,3	
APPI / Bestand	1,35	0,12	2,09	0,61	0,82	0,11	2,87	0,95	0,80	0,02	2,11	0,76	

2.2. Pleuritis auf Einzeltierebene

Insgesamt wurden von 51 ausgewählten Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik 4920 Lungen am Schlachthof evaluiert. Dabei konnte bei 45,4 % (2235/4920) aller untersuchte Lungen eine Pleuritis (SPES ≥ 1) festgestellt werden. Dorsokaudale Läsionen (SPES ≥ 2) traten bei 36,2 % (1779/4920) aller Tiere in Erscheinung. Die genaue Verteilung der Pleuritiden auf die verschiedenen SPES Schweregradkategorien ist in Abbildung 9 dargestellt. Insgesamt wiesen 14,4 % (708/4920) aller Lungen monofokale Läsionen vom Grad SPES 2 auf, während 14,5 % (713/4920) aller Lungen Läsionen vom Grad SPES 3 aufwiesen. Weiterhin konnten bei 7,3 % (358/4920) der Lungen hochgradige Läsionen vom Grad SPES 4 beobachtet werden. Kraniale Pleuritiden (SPES 1) traten bei 26,2 % (1290/4920) aller Lungen auf. Jede Lunge kann zeitgleich von einer kranialen und einer dorsokaudalen Pleuritis betroffen sein.

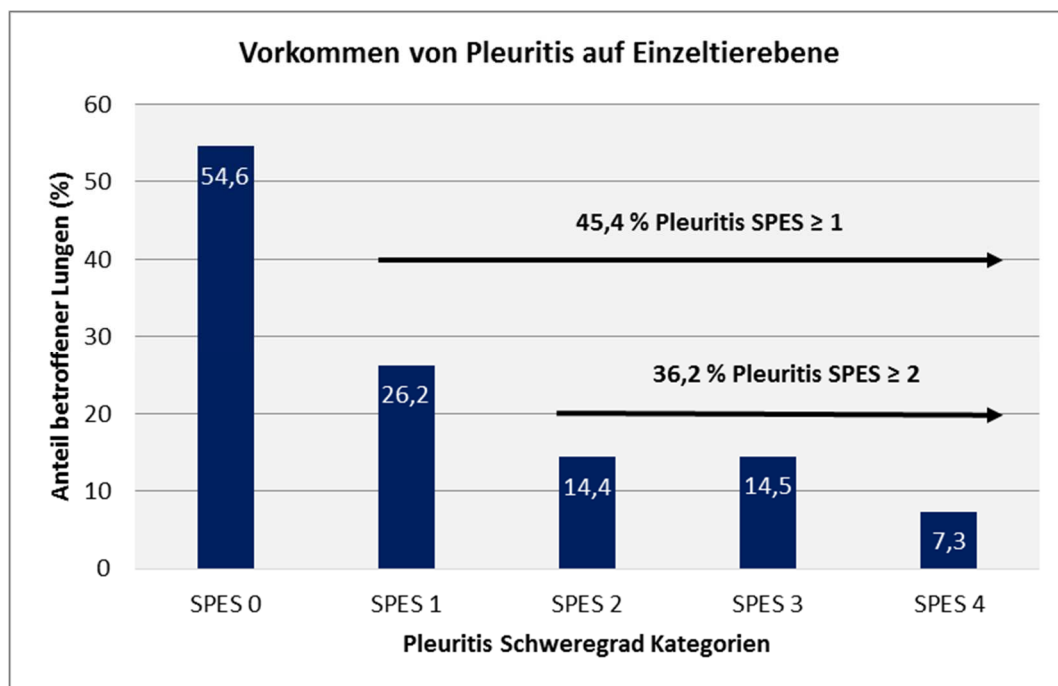


Abbildung 9: Vorkommen von Pleuritiden unterschiedlicher Schweregrad Kategorien in allen untersuchten Lungen. Lungen können zeitgleich von Läsionen der Grade SPES 1 und SPES ≥ 2 betroffen sein.

Um die Prävalenz von Lungenläsionen bei Tieren aus Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik zwischen den drei definierten Regionen zu vergleichen wurden von 1943 Tieren aus der Region Nord, von 944 Tieren aus der Region Ost und von 2033 Tieren aus der Region Süd Lungen untersucht. Die genaue Verteilung der verschiedenen Pleuritis-Schweregrade in Abhängigkeit

vom Standort des Bestandes ist Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Mittleres Vorkommen von Lungenläsionen bei 4920 Tieren nach Regionen (n Nord = 1943; n Ost = 944; n Süd = 2033). Signifikante p-Werte, korrigiert nach Bonferroni-Holm, sind aufgeführt. Lungen können zeitgleich von Läsionen der Grade SPES 1 und SPES \geq 2 betroffen sein.

	Nord (a)		Ost (b)		Süd (c)		Signifikanzen
	%	n	%	n	%	n	p - Wert
Lungen mit Pleuritis	60,7	1180	33,3	314	36,4	741	ab: $p < 0,001$ ac: $p < 0,001$
Lungen mit SPES \geq 2	48,3	938	28,3	267	28,2	574	ab: $p < 0,001$ ac: $p < 0,001$
Lungen mit SPES 1	39,3	763	11,3	107	20,7	420	ab: $p < 0,001$ ac: $p < 0,001$ cb: $p < 0,001$
Lungen mit SPES 2	19,4	376	10,4	98	11,5	234	ab: $p < 0,001$ ac: $p < 0,001$
Lungen mit SPES 3	20,6	400	10,7	101	10,4	212	ab: $p < 0,001$ ac: $p < 0,001$
Lungen mit SPES 4	8,3	162	7,2	68	6,3	128	ac: $p = 0,015$

In Norddeutschland waren mit 60,7 % signifikant mehr Lungen von einer Pleuritis betroffen als in Ostdeutschland mit 33,3 % oder in Süddeutschland mit 36,4 % ($p < 0,001$). Wie in Abbildung 10 dargestellt zeigten Lungen von Tieren aus Norddeutschland signifikant häufiger dorsokaudale Pleuritiden (SPES \geq 2) als Lungen von Tieren der Regionen Ost oder Süd ($p < 0,001$).

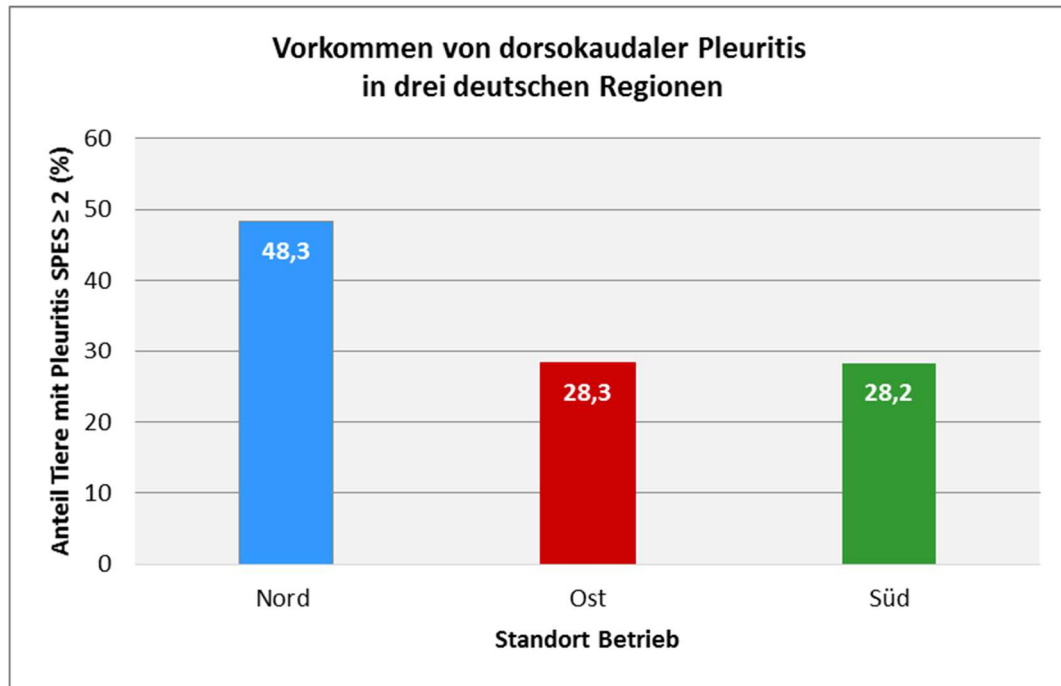


Abbildung 10: Vorkommen von dorsokaudaler Pleuritis (SPES ≥ 2) nach Standort des Bestandes auf Einzeltierebene.

Die Verteilung der Pleuritis Läsionen auf die verschiedenen Schweregrade in Abhängigkeit vom Betriebsstandort ist in Abbildung 11 abgebildet.

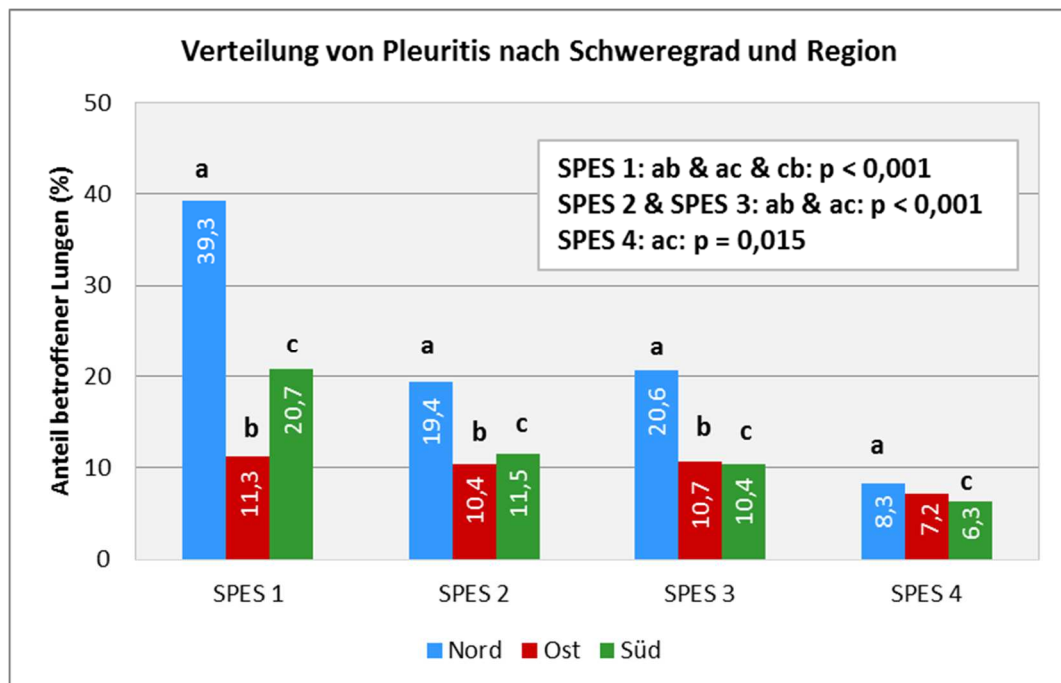


Abbildung 11: Vorkommen von Pleuritiden verschiedener Schweregrade in den drei Regionen im Vergleich. Lungen können zeitgleich von Läsionen der Grade SPES 1 und SPES ≥ 2 betroffen sein.

Bei der Auswertung dorsokaudaler Lungenläsionen konnte festgestellt werden, dass im Norden signifikant mehr Lungen Läsionen vom SPES Grad 2 und SPES Grad 3 aufweisen als in den anderen Regionen ($p < 0,001$). Außerdem finden sich in den Lungen von norddeutschen Mastschweinen signifikant häufiger Läsionen der schwersten Kategorie SPES 4 ($p = 0,015$) als in denen süddeutscher Tiere. Des Weiteren waren die untersuchten norddeutschen Lungen von Schlachtschweinen mit 39,3 % signifikant häufiger von kranialen Pleuritiden betroffen als Lungen von Schlachtschweinen aus der Region Süd mit 20,7 % und aus der Region Ost mit 11,3 % ($p < 0,001$).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Pleuritiden und dem Standort des Mastbetriebes zu ermitteln wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Hierfür wurden als abhängige Variablen „Pleuritis insgesamt“, „Pleuritis (SPES ≥ 2)“ und „Pleuritis (SPES = 1)“ verwendet. Im nachfolgenden können die Ergebnisse dieser Untersuchung der Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse für die Zielgrößen „Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES ≥ 2 “, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit vom Standort des Betriebes.

	OR	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Unterer OR	Oberer OR	
Pleuritis insgesamt				
Region Nord	2,82	2,50	3,17	$p < 0,001$
Region Ost	0,53	0,46	0,62	$p < 0,001$
Region Süd	0,54	0,48	0,60	$p < 0,001$
Pleuritis SPES ≥ 2				
Region Nord	2,37	2,10	2,67	$p < 0,001$
Region Ost	0,64	0,55	0,75	$p < 0,001$
Region Süd	0,55	0,49	0,62	$p < 0,001$
Pleuritis SPES = 1				
Region Nord	3,06	2,68	3,50	$p < 0,001$
Region Ost	0,30	0,24	0,37	$p < 0,001$
Region Süd	0,60	0,53	0,69	$p < 0,001$

Schweine aus Beständen in der Region Nord haben eine um das 2,82fache erhöhte Chance an einer Pleuritis zu erkranken ($p < 0,001$). Werden die Schweine in der Region Nord gemästet ist sowohl die Chance auf das Vorkommen einer dorsokaudalen Pleuritis ($OR = 2,37, p < 0,001$) als auch die Chance auf das Vorkommen einer kranialen Pleuritis ($OR = 3,06, p < 0,001$) erhöht.

2.3. Pleuritis nach Bestandsgröße

Um einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Pleuritiden und der Bestandsgröße der Betriebe zu evaluieren wurden drei Größenkategorien definiert und miteinander verglichen. Bestände mit ≤ 999 Tieren wurden der Kategorie I zugeordnet, Bestände mit 1000 – 2999 Tieren der Kategorie II und Bestände mit ≥ 3000 Tieren der Kategorie III. Insgesamt gehörten 7 der eingeschlossenen Bestände zur Kategorie I, 27 Bestände zur Kategorie II und 17 Bestände zur Kategorie III. In die Auswertung flossen 660 Lungen von Beständen der Kategorie I ein, 2595 Lungen von Beständen der Kategorie II und 1665 Lungen von Beständen der Kategorie III. Das Vorkommen der verschiedenen Pleuritis Schweregrade in Abhängigkeit von der Bestandsgröße ist in Tabelle 13 dargestellt.

Die Ergebnisse in Tabelle 13 zeigen, dass Schweine aus Beständen der Kategorie I signifikant seltener von einer Pleuritis betroffen sind als Schweine aus Beständen der Kategorie II und III ($p < 0,001$). Des Weiteren wurden dorsokaudale Läsionen ($SPES \geq 2$) signifikant häufiger in Lungen aus Beständen der Kategorie II und III nachgewiesen als in Lungen aus Beständen der Kategorie I ($p < 0,001$). Von großflächigen Läsionen der Grade SPES 3 und 4 waren signifikant weniger Lungen von Tieren aus Beständen der Kategorie I betroffen ($p < 0,05$). Läsionen der schwersten Kategorie SPES 4 konnten signifikant häufiger in Lungen aus Beständen der Kategorie III beobachtet werden ($p < 0,05$).

Kraniale Pleuritiden wurden in Lungen von Tieren aus Beständen der Kategorie II am häufigsten beobachtet ($p < 0,001$).

Tabelle 13: Vorkommen von Pleuritiden unterschiedlicher Schweregradkategorien in Abhängigkeit von der Bestandsgröße (Kategorie I: \leq 999 Tiere/Bestand; Kategorie II: 1000 – 2999 Tiere/Bestand; Kategorie III: \geq 3000 Tiere/Bestand). Signifikante p-Werte, korrigiert nach Bonferroni-Holm, sind aufgeführt.

	Bestand Kategorie I		Bestand Kategorie II		Bestand Kategorie III		Signifikanzen
	(a)		(b)		(c)		
	%	n	%	n	%	n	p - Wert
Lungen mit Pleuritis	33,3	220	47,6	1236	46,8	779	ab: $p < 0,001$ ac: $p < 0,001$
Lungen mit SPES ≥ 2	26,4	174	37,3	969	38,2	636	ab: $p < 0,001$ ac: $p < 0,001$
Lungen mit SPES 1	22,4	148	30,4	788	21,3	354	ab: $p < 0,001$ bc: $p < 0,001$
Lungen mit SPES 2	10,8	71	15,8	410	13,6	227	ab: $p = 0,001$
Lungen mit SPES 3	11,1	73	14,8	385	15,3	255	ab: $p = 0,014$ ac: $p = 0,008$
Lungen mit SPES 4	4,5	30	6,7	174	9,2	154	ab: $p = 0,047$ ac: $p < 0,001$ bc: $p = 0,003$

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Pleuritiden und der Bestandsgröße des Mastbetriebes zu evaluieren wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Hierfür wurden als abhängige Variablen „Pleuritis insgesamt“, „Pleuritis (SPES ≥ 2)“ und „Pleuritis (SPES = 1)“ verwendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Die Ergebnisse in Tabelle 14 zeigen, dass Tiere in Beständen der Kategorie II eine 1,5fach erhöhte Chance haben an einer Pleuritis zu erkranken ($p < 0,001$). Ebenso ist für Tiere aus Beständen der Kategorie II sowohl die Chance, an einer dorsokaudalen Pleuritis zu erkranken, erhöht (OR = 1,39, $p < 0,001$), als auch die Chance, an einer kranialen Pleuritis zu erkranken (OR = 1,81, $p < 0,001$).

Tabelle 14: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analysen für die Zielgrößen „Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES ≥ 2 “, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit von der Bestandsgröße des Mastbetriebes. Die Bestandsgrößen als unabhängige Variablen (Kategorie I: ≤ 999 Tiere/Bestand; Kategorie II: 1000 - 2999 Tiere/Bestand; Kategorie III: ≥ 3000 Tiere/Bestand) sind entsprechend der Stärke des Zusammenhanges und deren Signifikanz absteigend sortiert. Signifikante Zusammenhänge ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

	95 % Konfidenzintervall			p-Wert
	OR	Unterer OR	Oberer OR	
Pleuritis insgesamt				
Bestand Kat. II	1,50	1,34	1,68	$p < 0,001^*$
Bestand Kat. III	0,86	0,76	0,96	$p < 0,001^*$
Bestand Kat. I	0,56	0,47	0,66	$p < 0,001^*$
Pleuritis SPES ≥ 2				
Bestand Kat. II	1,39	1,23	1,56	$p < 0,001^*$
Bestand Kat. I	0,59	0,49	0,71	$p < 0,001^*$
Bestand Kat. III	0,90	0,79	1,02	$p = 0,091$
Pleuritis SPES = 1				
Bestand Kat. II	1,81	1,59	2,10	$p < 0,001^*$
Bestand Kat. I	0,79	0,65	0,96	$p = 0,017^*$
Bestand Kat. III	0,57	0,50	0,68	$p < 0,001^*$

2.4. Pleuritis nach Ferkelherkunft

Im nachfolgenden Kapitel wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Pleuritiden und der Herkunft der Ferkel besteht. Von den 51 ausgewählten Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik bezogen 15 Betriebe ihre Ferkel aus der Region Nord, 11 Betriebe aus der Region Ost und 16 Betriebe aus der Region Süd. Aus Dänemark bezogen 6 Betriebe ihre Ferkel und aus den Niederlanden 3 Betriebe. Daraus resultierend können von den insgesamt 4920 untersuchten Lungen 1483 Lungen der Ferkelherkunft Nord zugeordnet werden, 1050 Lungen der Ferkelherkunft Ost und 1533 Lungen der Ferkelherkunft Süd. Der Ferkelherkunft DK können 600 Lungen zugeordnet werden und der Ferkelherkunft NL 254 Lungen.

Das genaue Vorkommen von Pleuritiden verschiedener Schweregrade in

Abhängigkeit von der Herkunft der Ferkel ist in Tabelle 15 dargestellt.

Die Ergebnisse in Tabelle 15 zeigen, dass die Prävalenz von dorsokaudalen Pleuritiden ($SPES \geq 2$) bei Lungen von Schweinen der Ferkelherkunft Nord (45,1 %; 669/1483) ähnlich hoch war wie in Lungen von Schweinen der Herkunft DK (49,8 %; 299/600) und in Lungen von Schweinen der Herkunft NL (50,4 %; 128/254). Lungen von Schweinen der Herkunft Ost und Süd wiesen signifikant seltener eine Pleuritis auf als Lungen von Tieren anderer Herkünfte ($p < 0,001$).

Die Prävalenz kranialer Pleuritiden war in Lungen von Schweinen aus den Niederlanden signifikant höher als in Lungen von Schweinen der anderen Herkünfte ($p < 0,05$). Schweine mit der Ferkelherkunft Nord waren signifikant häufiger von kranialer Pleuritis betroffen als Schweine die aus anderen deutschen Regionen ($p < 0,001$) oder aus Dänemark stammten ($p < 0,05$). In Schweinen aus der Region Süd wurde signifikant seltener eine kraniale Pleuritis gefunden als in Tieren der anderen Herkünfte ($p < 0,05$).

Tabelle 15: Vorkommen von Pleuritiden unterschiedlicher Schweregradkategorien in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft. Lungen können zeitgleich von Läsionen der Grade SPES 1 und SPES \geq 2 betroffen sein. Signifikante p-Werte, korrigiert nach Bonferroni-Holm, sind aufgeführt.

	Herkunft Nord (a) (n = 1483)		Herkunft Ost (b) (n = 1050)		Herkunft Süd (c) (n = 1533)		Herkunft DK (d) (n = 600)		Herkunft NL (e) (n = 254)		Signifikanz p-Wert
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	
Lungen mit Pleuritis	57,0	844	39,0	410	30,8	472	57,2	343	65,4	166	ab, ac, bc, bd, be, cd, ce: p < 0,001; ae: p = 0,013
Lungen mit SPES \geq 2	45,1	669	31,0	325	23,4	358	49,8	299	50,4	128	ab, ac, bc, db, eb, dc, ec: p < 0,001
Lungen mit SPES 1	33,6	498	23,0	242	18,8	288	25,8	155	42,1	107	ab, ac, be, cd, ce, de: p < 0,001; ad : p = 0,001; ae: p = 0,009; bc: p = 0,009
Lungen mit SPES 2	17,0	252	13,4	141	9,8	151	18,5	111	20,9	53	ac, cd, ce: p < 0,001; bc: p = 0,005; bd: p = 0,007; be: p = 0,003
Lungen mit SPES 3	18,5	275	12,4	130	9,0	138	19,5	117	20,9	53	ab, ac, bd, cd, ce: p < 0,001; bc: p = 0,003; be: p = 0,001
Lungen mit SPES 4	9,6	142	5,1	54	4,5	69	11,8	71	8,7	22	ab, ac, bd, cd: p < 0,001 ce: p = 0,007

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Pleuritiden und der Herkunft der Ferkel der ausgewählten Mastbestände zu evaluieren wurden univariate Analysen durchgeführt. Hierfür wurden als abhängige Variablen „Pleuritis insgesamt“, „Pleuritis (SPES ≥ 2)“ und „Pleuritis (SPES = 1)“ verwendet. Diese Evaluierung ergibt die in Tabelle 16 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 16: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analysen für die Zielgröße „Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES ≥ 2 “, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit von der Herkunft der Ferkel der 51 Mastbestände. Die unabhängigen Variablen (Herkunft Nord, Herkunft Ost, Herkunft Süd, Herkunft DK, Herkunft NL) sind entsprechend der Stärke des Zusammenhanges und deren Signifikanz absteigend sortiert. Signifikante Zusammenhänge ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

	95 % Konfidenzintervall			
	OR	Unterer OR	Oberer OR	p-Wert
Pleuritis insgesamt				
Herkunft NL	2,37	1,82	3,09	$p < 0,001^*$
Herkunft Nord	1,94	1,72	2,20	$p < 0,001^*$
Herkunft DK	1,71	1,44	2,04	$p < 0,001^*$
Herkunft Ost	0,72	0,63	0,83	$p < 0,001^*$
Herkunft Süd	0,41	0,36	0,47	$p < 0,001^*$
Pleuritis SPES ≥ 2				
Herkunft DK	1,91	1,61	1,2,26	$p < 0,001^*$
Herkunft NL	1,86	1,44	2,39	$p < 0,001^*$
Herkunft Nord	1,72	1,52	1,95	$p < 0,001^*$
Herkunft Ost	0,75	0,64	0,86	$p < 0,001^*$
Herkunft Süd	0,42	0,37	0,48	$p < 0,001^*$
Pleuritis SPES = 1				
Herkunft NL	2,14	1,66	2,77	$p < 0,001^*$
Herkunft Nord	1,69	1,48	1,93	$p < 0,001^*$
Herkunft Ost	0,81	0,69	0,95	$p \leq 0,009^*$
Herkunft Süd	0,55	0,48	0,64	$p < 0,001^*$
Herkunft DK	0,98	0,80	1,19	$p = 0,843$

Die in Tabelle 16 aufgeführten Ergebnisse gelten für die eingeschlossene Studienpopulation, die aus Tieren von Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik besteht.

Bei Bezug der Ferkel aus den Niederlanden hatten diese Tiere eine um das 2,37fache erhöhte Chance an einer Pleuritis zu erkranken ($p < 0,001$). Außerdem war die Chance für aus den Niederlanden stammende Tiere an einer Pleuritis SPES ≥ 2 zu erkranken um das 1,86fache und an einer kranialen Pleuritis zu erkranken um das 2,14fache erhöht.

Wurden die Ferkel aus Dänemark bezogen, war für diese Tiere die Chance an einer Pleuritis zu erkranken um das 1,71fache erhöht und die Chance an einer dorsokaudalen Pleuritis zu erkranken um das 1,91fache erhöht ($p < 0,001$).

Stammen die Ferkel aus dem Norden, ist die Chance für das Einzeltier an einer Pleuritis zu erkranken um das 1,94fache erhöht. Außerdem ist für Tiere norddeutscher Herkunft sowohl die Chance an einer dorsokaudalen Pleuritis zu erkranken erhöht (OR = 1,72, $p < 0,001$) als auch die Chance an einer kranialen Pleuritis zu erkranken (OR = 1,69, $p < 0,001$).

Neben der Ferkelherkunft sollte in der vorliegenden Arbeit auch die Region, in der diese Schweine gemästet wurden, berücksichtigt werden. Hierfür wurde die Prävalenz dorsokaudaler Pleuritiden (SPES ≥ 2) in Abhängigkeit von der Herkunft der Ferkel und der Region in der diese Tiere aufgestallt wurden untersucht und in Abbildung 12 dargestellt. Die Anzahl der Schweine der jeweiligen in Abbildung 12 dargestellten Gruppen ist in Tabelle 17 aufgelistet.

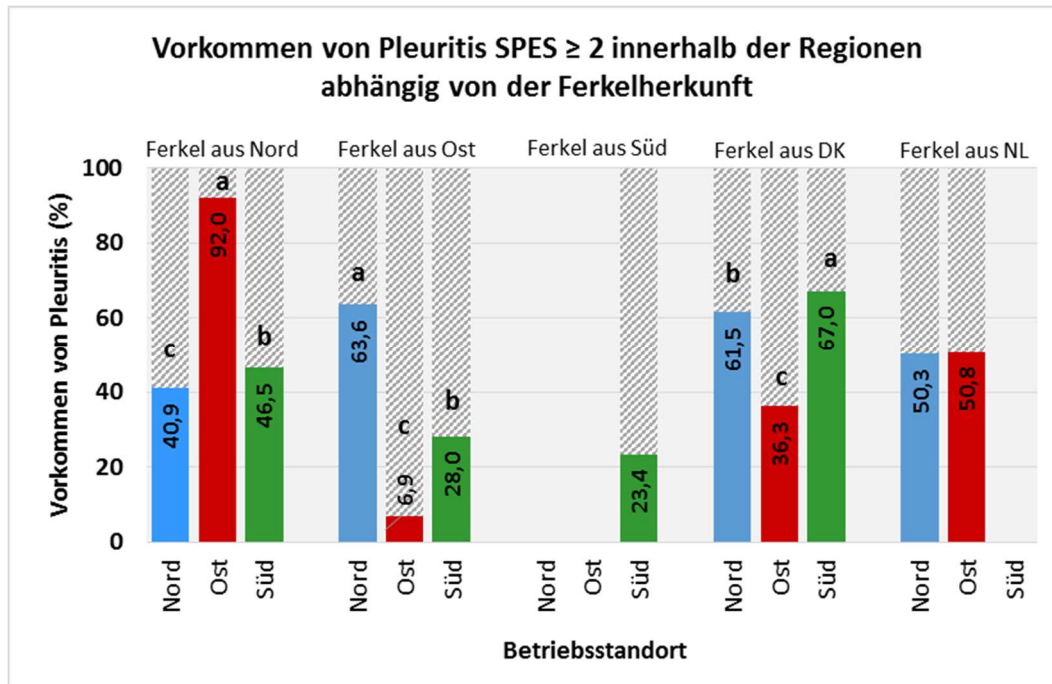


Abbildung 12: Vorkommen dorsokaudaler Pleuritiden innerhalb der verschiedenen Regionen in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft. DK = Dänemark; NL = Niederlande (Herkunft Nord: ab, ac: $p < 0,001$; Herkunft Ost: ab,ac,bc: $p < 0,001$; Herkunft DK: ac,bc: $p < 0,001$).

Die Ergebnisse in Abbildung 12 zeigen, dass von Pleuritiden vom SPES Grad ≥ 2 von allen norddeutschen Ferkeln, die im Osten gemästet wurden, 92,0 % betroffen waren. Dies ist signifikant häufiger im Vergleich zu norddeutschen Ferkeln, die in der Region Nord (40,9 %) oder in der Region Süd (46,5 %) gemästet wurden.

Wurden die Tiere aus der Region Ost bezogen und in Norddeutschland gemästet zeigten diese mit 63,6 % signifikant häufiger eine dorsokaudale Pleuritis als Ferkel aus der Region Ost die in Ost- oder Süddeutschland gemästet wurden ($p < 0,001$).

Von allen importierten Ferkeln aus Dänemark waren in der Region Ost mit 36,3 % signifikant weniger Tiere von einer Pleuritis SPES ≥ 2 betroffen als in Nord- oder Süddeutschland

Tabelle 17: Anzahl der untersuchten Lungen (n) nach Herkunft der Ferkel und Standort des Mastbetriebes.

Herkunft Ferkel	Standort Betrieb	Anzahl Lungen (n) mit SPES \geq 2	Anzahl Lungen (n) mit SPES = 1	Gesamtzahl Lungen (n gesamt)
Nord	Nord	484	420	1183
	Ost	92	11	100
	Süd	93	67	200
Ost	Nord	236	179	371
	Ost	33	24	479
	Süd	56	39	200
Süd	Nord	0	0	0
	Ost	0	0	0
	Süd	358	288	1533
DK	Nord	123	80	200
	Ost	109	49	300
	Süd	67	26	100
NL	Nord	95	84	189
	Ost	33	23	65
	Süd	0	0	0

Die Prävalenz kranialer Pleuritiden (SPES = 1) wurde in Abhängigkeit von der Herkunft der Ferkel und der Region in der diese Tiere aufgestellt wurden untersucht und in Abbildung 13 dargestellt. Die Anzahl der Schweine der jeweiligen in Abbildung 13 dargestellten Gruppen ist in Tabelle 17 aufgelistet.

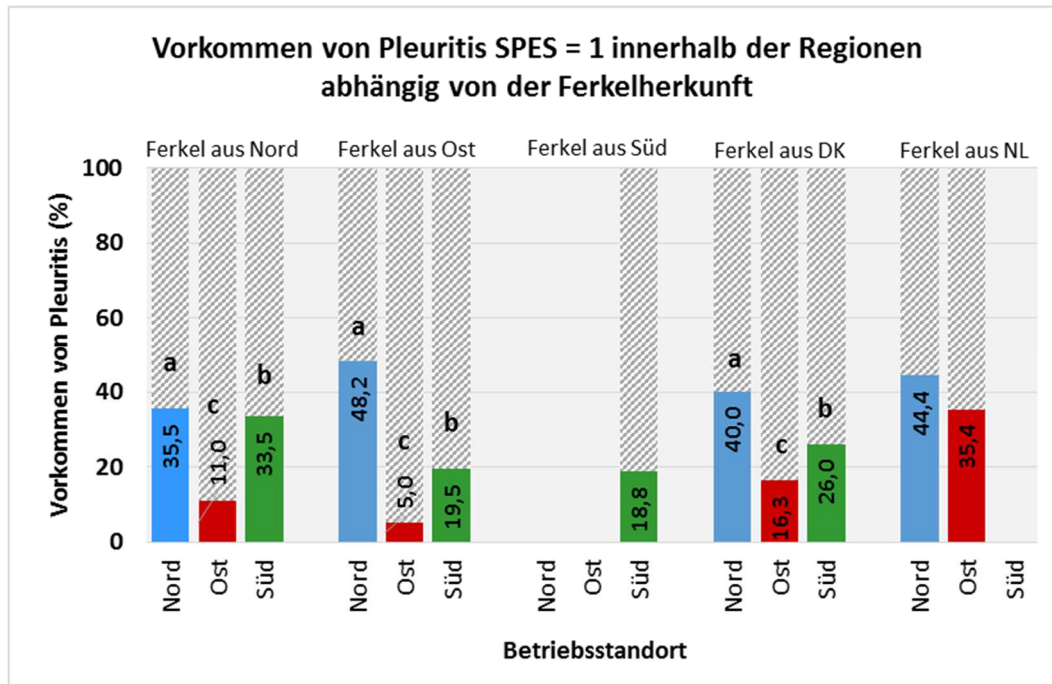


Abbildung 13: Vorkommen kranialer Pleuritis innerhalb der verschiedenen Regionen in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft. DK = Dänemark; NL = Niederlande (Herkunft Nord: ac, bc: $p < 0,001$; Herkunft Ost: ab, ac, bc: $p < 0,001$; Herkunft DK: ac: $p < 0,001$, ab: $p = 0,021$, bc: $p = 0,038$).

Der Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 13 ist zu entnehmen, dass norddeutsche, ostdeutsche und dänische Ferkel, die in der Region Ost gemästet wurden, signifikant seltener von einer kranialen Pleuritis betroffen waren als bei einer Mast in den anderen deutschen Regionen ($p < 0,05$).

Sowohl ostdeutsche als auch dänische Ferkel, die in Norddeutschland gemästet wurden, waren signifikant häufiger von einer kranialen Pleuritis betroffen verglichen zu einer Mast von Ferkeln gleicher Herkunft in den Regionen Ost oder Süd ($p < 0,05$).

3. Assoziationen zwischen Pleuritis und Infektionsstatus

Im nachfolgenden Kapitel sollen die Zusammenhänge zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Parametern und dem Auftreten von Pleuritiden untersucht werden. Diese Auswertung erfolgt auf Bestandsebene. Hierfür wird jedem Bestand basierend auf den serologischen Ergebnissen der Serumproben der Einzeltiere ein Infektionsstatus zugewiesen. Ein Betrieb gilt als positiv, sobald $\geq 5\%$ der Proben (1 Tier) seropositiv waren.

3.1. Univariate Analyse

Um zu ermitteln, welche Faktoren Einfluss auf die Prävalenz von „Pleuritis insgesamt“, „Pleuritis (SPES ≥ 2)“ und „Pleuritis (SPES = 1)“ nehmen, wurden univariate Analysen durchgeführt. Die dabei verwendeten unabhängigen binären Variablen sind in Tabelle 7 definiert. Die Ergebnisse dieser univariaten Untersuchungen können Tabelle 18 entnommen werden.

Tabelle 18: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analysen für die Zielgrößen „Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES ≥ 2 “, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit von verschiedenen infektiösen und nicht-infektiösen Faktoren. Die unabhängigen Variablen sind entsprechend der Stärke des Zusammenhanges und deren Signifikanz absteigend sortiert. Signifikante Zusammenhänge ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Pleuritis Gesamt SPES Grad ≥ 1

	95 % Konfidenzintervall			p-Wert
	OR	Unterer OR	Oberer OR	
Bestand App ST 2 pos.	4,18	3,71	4,72	$p < 0,001^*$
Bestand App IV pos.	4,06	3,33	4,94	$p < 0,001^*$
Bestand App ST 3/6/8 pos.	2,55	2,24	2,91	$p < 0,001^*$
Bestand App ST 10 pos.	1,82	1,61	2,06	$p < 0,001^*$
Bestand App ST 5 pos.	1,60	1,43	1,80	$p < 0,001^*$
Mast	1,55	1,37	1,75	$p < 0,001^*$
Bestand App ST 1/9/11 pos.	1,26	1,09	1,46	$p = 0,002^*$
Bestandsgröße < Median	1,13	1,01	1,26	$p = 0,039^*$
Bestandsgröße > Median	0,89	0,79	0,99	$p = 0,039^*$
Bestand App ST 4/7 pos.	0,87	0,77	0,98	$p = 0,025^*$
Bestand ST 12 pos.	0,86	0,77	0,98	$p = 0,008^*$
Geschlossen	0,65	0,57	0,73	$p < 0,001^*$
R+D gelegentlich	1,13	0,98	1,30	$p = 0,095$
Rein-Raus	1,08	0,90	1,29	$p = 0,439$
Rein-Raus abteilweise	1,06	0,93	1,21	$p = 0,412$
Rein-Raus stallweise	0,97	0,82	1,16	$p = 0,789$
R+D immer	0,88	0,98	1,30	$p = 0,095$

Dorsokaudale Pleuritis SPES Grad ≥ 2

	95 % Konfidenzintervall			p-Wert
	OR	Unterer OR	Oberer OR	
Bestand ApxIV pos.	4,74	3,75	5,98	p < 0,001*
Bestand App ST 2 pos.	4,26	3,75	4,85	p < 0,001*
Bestand App ST 3/6/8 pos.	2,70	2,34	3,11	p < 0,001*
Bestand App ST 10 pos.	1,99	1,75	2,25	p < 0,001*
Bestand App ST 5 pos.	1,68	1,50	1,90	p < 0,001*
Rein-Raus	1,66	1,36	2,03	p < 0,001*
Mast	1,46	1,29	1,67	p < 0,001*
Rein-Raus abteilweise	1,24	1,08	1,43	p = 0,003*
Bestandsgröße > Median	1,21	1,08	1,36	p = 0,002*
R+D immer	1,21	1,04	1,40	p = 0,014*
Bestand App ST 1/9/11	1,20	1,04	1,39	p = 0,016*
Bestandsgröße < Median	0,83	0,74	0,93	p = 0,002*
R+D gelegentlich	0,83	0,71	0,96	p = 0,014*
Geschlossen	0,68	0,60	0,78	p < 0,001*
Rein-Raus stallweise	1,09	0,91	1,31	p = 0,331
Bestand App ST 4/7 pos.	0,90	0,80	1,02	p = 0,106
Bestand App ST 12 pos.	0,86	0,77	0,97	p = 0,120

Kraniale Pleuritis SPES Grad = 1

	95 % Konfidenzintervall			p-Wert
	OR	Unterer OR	Oberer OR	
Bestand ApxIV pos.	3,90	3,01	5,05	p < 0,001*
Bestand App ST 2 pos.	2,91	2,54	3,34	p < 0,001*
Bestand App ST 3/6/8 pos.	2,23	1,91	2,60	p < 0,001*
R+D gelegentlich	1,62	1,39	1,89	p < 0,001*
Mast	1,50	1,30	1,73	p < 0,001*
Bestand App ST 10 pos.	1,38	1,21	1,58	p < 0,001*
Bestandsgröße > Median	1,26	1,11	1,44	p < 0,001*
Bestand App ST 5 pos.	1,18	1,04	1,34	p = 0,014*
Bestand App ST 12 pos.	0,87	0,77	0,99	p = 0,040*
Rein-Raus abteilweise	0,80	0,69	0,93	p = 0,004*
Bestandsgröße < Median	0,79	0,70	0,90	p < 0,001*
Geschlossen	0,67	0,58	0,77	p < 0,001*
Rein-Raus	0,63	0,52	0,76	p < 0,001*
R+D immer	0,62	0,53	0,72	p < 0,001*
Bestand App ST 1/9/11 pos.	0,94	0,79	1,11	p = 0,448
Bestand App ST 4/7 pos.	0,92	0,80	1,05	p = 0,222
Rein-Raus stallweise	0,90	0,73	1,11	p = 0,329

Den Ergebnissen in Tabelle 18 kann entnommen werden, dass Schweine in ApxIV seropositiven Beständen eine erhöhte Chance haben, von Pleuritiden im allgemeinen (OR = 4,06), von dorsokaudalen Pleuritiden (OR = 4,74) und von kranialen Pleuritiden (OR = 3,90) betroffen zu sein (p < 0,001). Ebenfalls wird deutlich, dass das Vorkommen bestimmter App Serotypen in Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik die Chance für die Schweine an einer Pleuritis zu erkranken erhöht. Neben den infektiösen Faktoren kann auch für verschiedene nicht-infektiöse Faktoren gezeigt werden, dass sie die Chance für das Auftreten von Pleuritiden erhöhen. Die genauen Ergebnisse sind Tabelle 18 zu entnehmen.

3.2. Binär-logistische Regression

Um den gleichzeitigen Einfluss verschiedener unabhängiger Faktoren auf die Prävalenz von Pleuritiden in der ausgewählten Studienpopulation zu untersuchen wird im nachfolgenden Kapitel eine binär-logistische Regression durchgeführt. In diese Analyse werden die in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren (Tabelle 18) einbezogen. Hinsichtlich der signifikanten infektiösen Faktoren wurden nur solche mit einem OR > 1 berücksichtigt. Nicht-infektiöse Faktoren wurden jeweils nur in der die Chance erhöhenden Merkmalsausprägung eingeschlossen. Als Maß für die Stärke des Zusammenhanges wurden aus den Regressionskoeffizienten die OR berechnet.

3.2.1. Zielgröße Pleuritis gesamt SPES Grad ≥ 1

Die Ergebnisse der binär-logistischen Regression für die Zielgröße Pleuritis gesamt sind in Tabelle 19 abgebildet. Faktoren, für die sich ein OR < 1 ergibt oder die nicht signifikant sind, wurden nicht aufgeführt.

Tabelle 19: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse der binär-logistischen Regression für das Auftreten von Pleuritis gesamt SPES Grad ≥ 1 . Die unabhängigen Variablen mit OR > 1 sind entsprechend der Stärke des Zusammenhanges absteigend sortiert.

Pleuritis gesamt SPES Grad ≥ 1

	OR	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Unterer OR	Oberer OR	
Bestand App ST 2 pos.	4,00	3,47	4,59	p < 0,001
Bestand App ST 3/6/8 pos.	1,73	1,46	2,05	p < 0,001
Mast	1,49	1,28	1,73	p < 0,001
Bestand App ST 5 pos.	1,43	1,23	1,65	p < 0,001

Durch die binär logistische Regression wurde der Einfluss des Vorkommens von App ST 2 (OR = 4,00, p < 0,001), ST 3/6/8 (OR = 1,73, p < 0,001) und ST 5 (OR = 1,43, p < 0,001) im Bestand auf die Prävalenz von Pleuritiden in der ausgewählten Studienpopulation bestätigt. Werden die Schweine in einem reinen Mastbetrieb gehalten, ist die Chance auf eine Pleuritis um das 1,49fache (p < 0,001) erhöht.

3.2.2. Zielgröße dorsokaudale Pleuritis SPES Grad ≥ 2

Die Ergebnisse der binär-logistischen Regression für die Zielgröße Dorsokaudale Pleuritis SPES ≥ 2 sind in Tabelle 20 abgebildet. Faktoren, für die sich ein OR < 1 ergibt oder die nicht signifikant sind, wurden nicht aufgeführt.

Tabelle 20: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse der binär-logistischen Regression für das Auftreten von dorsokaudaler Pleuritis SPES Grad ≥ 2 . Die unabhängigen Variablen mit OR > 1 sind entsprechend der Stärke des Zusammenhanges absteigend sortiert.

Dorsokaudale Pleuritis SPES Grad ≥ 2

	95 % Konfidenzintervall			p-Wert
	OR	Unterer OR	Oberer OR	
Bestand App ST 2 pos.	4,23	3,65	4,92	p < 0,001
Bestand App ST 5 pos.	1,73	1,49	2,02	p < 0,001
Bestand App ST 3/6/8 pos.	1,65	1,38	1,97	p < 0,001
R+D immer	1,52	1,25	1,83	p < 0,001
Mast	1,23	1,05	1,43	p = 0,009
Bestandsgröße > Median	1,15	1,00	1,32	p = 0,047

Die Ergebnisse aus Tabelle 20 zeigen, dass das Vorkommen von App ST 2 (OR = 4,23, p < 0,001), ST 5 (OR = 1,73, p < 0,001) und ST 3/6/8 (OR = 1,65, p < 0,001) im Bestand die Chance für das Vorkommen einer dorsokaudalen Pleuritis auch in einem multivariaten Modell erhöhen. Außerdem wurde der Einfluss der Faktoren R+D immer (OR = 1,52; p < 0,001), Produktionssystem Mast (OR = 1,23; p < 0,05) und eine Bestandsgröße > Median (OR = 1,15; p < 0,05) auf das Vorkommen von Pleuritiden SPES ≥ 2 in der binär logistischen Regression bestätigt.

3.2.3. Zielgröße kraniale Pleuritis SPES Grad = 1

Die Ergebnisse der binär-logistischen Regression für die Zielgröße Kraniale Pleuritiden SPES Grad = 1 sind in Tabelle 21 abgebildet. Faktoren, für die sich ein OR < 1 ergibt oder die nicht signifikant sind, wurden nicht aufgeführt.

Tabelle 21: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse der binär-logistischen Regression für das Auftreten von Kranialer Pleuritis SPES Grad = 1. Die unabhängigen Variablen mit OR > 1 sind entsprechend der Stärke des Zusammenhanges absteigend sortiert.

Kraniale Pleuritis SPES Grad = 1

	OR	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Unterer OR	Oberer OR	
Bestand App ST 2 pos.	2,30	1,96	2,68	p < 0,001
Bestand App ST 3/6/8 pos.	2,00	1,65	2,42	p < 0,001
Mast	1,91	1,62	2,25	p < 0,001
R+D gelegentlich	1,89	1,45	2,45	p < 0,001

Durch die binär logistische Regression wurde der Einfluss des Vorkommens von App ST 2 (OR = 2,30; p < 0,001) und ST 3/6/8 (OR = 2,00, p < 0,001) im Bestand auf die Prävalenz von kranialen Pleuritiden in der ausgewählten Studienpopulation bestätigt. Außerdem wurde der Einfluss der Faktoren Produktionssystem Mast (OR = 1,91, p < 0,001) und R+D gelegentlich (OR = 1,89, p < 0,001) bestätigt.

V. DISKUSSION

1. Ergebnisse der serologischen Untersuchung

1.1. Vorkommen von ApxIV Antikörpern

Viele konventionelle Bestände sind häufig subklinisch mit einem oder mehreren App Serotypen infiziert (GOTTSCHALK et al., 2003b; GOTTSCHALK, 2015). Somit ist eine hohe ApxIV Seroprävalenz auf Bestandesebene von 86,3 % (44/51), wie sie in der vorliegenden Studie für ausgewählte Bestände mit rezidivierender Atemwegsproblematik festgestellt wurde, zu erwarten. In vielen Fällen sind konventionelle Bestände mit niedrig-pathogenen App Serotypen infiziert, jedoch können auch virulentere App Serotypen gefunden werden (GOTTSCHALK, 2015). Ähnliche hohe Prävalenzen ApxIV seropositiver Bestände wurden auch in anderen europäischen Ländern mit intensiver Schweineproduktion beobachtet (FRAILE et al., 2010; MEYNS et al., 2011; Merialdi et al., 2012). In 89 % der spanischen (FRAILE et al., 2010), in 96 % der italienischen (Merialdi et al., 2012) und in 97 % der belgischen (MEYNS et al., 2011) Bestände fanden sich App seropositive Schlachtschweine. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass in den aufgeführten Studien, anders als in der eigenen Untersuchung, die Bestände zufällig ausgewählt wurden.

Aufgrund der hohen erwarteten Prävalenz in konventionellen Beständen, die auch in der eigenen Untersuchung bestätigt werden konnte, beschreiben GOTTSCHALK et al. (2003b) die eingeschränkte Aussagekraft des spezies-spezifischen ApxIV ELISA in konventionellen Beständen. In der vorliegenden Arbeit wurde im Anschluss an den ApxIV ELISA eine Serotypisierung durchgeführt. GOTTSCHALK et al. (2003b) empfehlen, nicht auf eine solche Serotypisierung zu verzichten, da der ApxIV ELISA sich hauptsächlich eignet, um voraussichtlich App freie Bestände mit einem hohen Gesundheitsstatus weiterhin auf App-Freiheit zu überwachen (GOTTSCHALK et al., 2003b).

Die Anzahl der ApxIV seropositiven Einzeltiere in der vorliegenden Studie war mit 61,9 % ähnlich zu der von SEITZ (2014) in bayerischen Beständen

nachgewiesenen Prävalenz von 67 %. Allerdings schloss SEITZ (2014) Schweine aus fünf Beständen mit mehr als 20 % Veränderungen bei der letzten Schlachttieruntersuchung und fünf Beständen mit weniger als 15 % Schlachttierveränderungen bei der Untersuchung ein.

Die in der vorliegenden Studie nachgewiesene Innerherden-Prävalenz von im Mittel 62 % (12,4/20) erscheint vor dem Hintergrund, dass hier Problembestände beprobt wurden, im europäischen Vergleich eher niedrig. So fanden MEYNS et al. (2011) mit 63 % und Merialdi et al. (2012) mit 74,4 % innerherdliche Prävalenzen in zufällig ausgewählten Beständen, die ähnlich bzw. noch höher waren.

Die in der eigenen Untersuchung ausgewählten Endmastschweine scheinen für eine serologische Untersuchung eine geeignete Altersgruppe im Mastbestand zu sein. Bei dieser Tiergruppe ist, sollte der Bestand mit Apx infiziert sein, die höchste Seroprävalenz zu erwarten, da die Nachweiswahrscheinlichkeit mit der Zeit nach Infektion ansteigt (OPRIESSNIG et al., 2013). Merialdi et al. (2012) beobachteten bei älteren Tieren mit 160 kg eine Innerherden-Prävalenz von 90 %. Diese lag höher als bei der Beprobung von jüngeren 80 kg Schweinen, sodass die Autoren von einer aktiven Zirkulation des Erregers in der Endmast ausgehen (Merialdi et al., 2012). Infolge der Kinetik der Antikörper empfiehlt auch GOTTSCHALK (2012a) für die serologische Untersuchung im Mastbestand möglichst alte Tiere zu wählen oder in einem geschlossenen Bestand Sauen zu beproben. Auch BRACKMANN et al. (2015) empfehlen, um einen falsch-negativen Apx Status eines Bestandes zu vermeiden, mit den Sauen die ältesten Tiere im Bestand zu beproben.

Während DREYFUS et al. (2004) davon ausgehen, dass der ApxIV ELISA neben akuten auch chronisch und subklinisch infizierte Tiere identifizieren kann, belegen mehrere Untersuchungen, dass Tiere mit einer Apx Infektion des oberen Respirationstraktes ohne Beteiligung der Lungen nicht zwangsläufig serokonvertieren (CHIERS et al., 2002a; CHIERS et al., 2002b). Auch GOTTSCHALK et al. (2003b) betonen, dass das ApxIV-Toxin hauptsächlich durch eine Replikation des Erregers während einer akuten Infektion gebildet wird und diese

im Gegensatz dazu in subklinisch infizierten Träger-Tieren fehlen kann. Dementsprechend kann in der vorliegenden Studie für seronegative Tiere ein App Carrier-Status mittels ApxIV ELISA nicht ausgeschlossen werden. Ein negatives Testergebnis im ApxIV ELISA, wie es bei 38,1 % aller Schweine der vorliegenden Studie auftrat, muss also nicht zwangsläufig bedeuten, dass diese Tiere tatsächlich nicht mit App infiziert waren (ANDREASEN et al., 2001). Neben dem Umstand, dass trotz Carrier-Status der Test negativ ausfallen kann (CHIERS et al., 2002a; CHIERS et al., 2002b), kann auch eine noch nicht eingetretene Serokonversion oder ein falsch negatives ELISA Ergebnis zu einem negativen Testergebnis führen (ANDREASEN et al., 2001).

Insgesamt wurde in der vorliegenden Untersuchung eine gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des ApxIV ELISA und denen des LPS ELISA erzielt. Lediglich 1 % (2/209) der zur Serotypisierung herangezogenen ApxIV seropositiven Tiere zeigten ein negatives Ergebnis im LPS ELISA und konnten somit keinem App Serotypen zugeordnet werden. Der ApxIV ELISA zeigte in einem Versuch bis maximal 28 Tage nach experimenteller Infektion mit verschiedenen App Serotypen eine niedrige Sensitivität (13 %) bei einer hohen Spezifität (100 %) und kann zwischen geimpften und nicht geimpften Tieren unterscheiden (OPRIESSNIG et al., 2013). Ein LPS ELISA zeigte in der gleichen Untersuchung eine deutlich bessere Sensitivität (74 %) (OPRIESSNIG et al., 2013). Sowohl OPRIESSNIG et al. (2013) als auch COSTA et al. (2011) zeigten, dass der Zeitpunkt des möglichen Nachweises einer Serokonversion vom jeweiligen App Serotypen und dem verwendeten serotypspezifischen ELISA abhängig ist. So konnten Antikörper gegen den ST 7 schon nach 7 Tagen *post infectionem* detektiert werden, während Antikörper gegen die ST 4,6 und 8 erst ab dem 28. Tag nachweisbar waren (OPRIESSNIG et al., 2013). Sollte die Probenentnahme in der vorliegenden Studie vor Feststellbarkeit der LPS Antikörper stattgefunden haben, würde dies ein positives Ergebnis im ApxIV ELISA und ein negatives Ergebnis im LPS ELISA erklären. Ein weiterer Grund für ein positives Ergebnis im ApxIV ELISA, aber ein negatives im LPS ELISA, wie es bei 1 % der Serumproben der vorliegenden Untersuchung auftrat, könnte der Zustand des LPS sein. So beschreiben BROES et al. (2007) die Möglichkeit, dass nach einer Infektion mit

einem besonderen Stamm des App ST 1, der eine „raue“ Form des LPS aufweist, eine Serokonversion im kommerziellen LPS ELISA nicht nachgewiesen werden konnte. Außerdem halten dieselben Autoren das Vorkommen von falsch positiven Ergebnissen im ApxIV ELISA für möglich (BROES et al., 2007).

1.2. Vorkommen der *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotypen

Auf Bestandesebene war in 70,6 % aller Bestände mindestens ein Tier seropositiv für ST 3/6/8, gefolgt von ST 5 (54,9 %), ST 2 (54,9 %), ST 12 (49,0 %), ST 4/7 (33,3 %), ST 10 (29,4 %) und ST 1/9/11 (19,6 %).

Hinsichtlich der ST 3/6/8 und ST 12 fanden BRACKMANN et al. (2015) mit 71 % bzw. 56 % ähnliche Seroprävalenzen. Jedoch waren in ihrer Untersuchung die ST 4/7 (69 %), ST 1/9/11 (60 %) und ST 10 (48 %) wesentlich häufiger in den Beständen vertreten (BRACKMANN et al., 2015). Allerdings traten die Serotypen 2 und 5 mit 38 % und 25 % deutlich seltener in den von BRACKMANN et al. (2015) untersuchten Schweinebeständen auf. Ursächlich für diese Differenz in der Prävalenz der App Serotypen zwischen der eigenen Untersuchung und der von BRACKMANN et al. (2015) könnte die Auswahl der untersuchten Studientiere sein. So wurden von BRACKMANN et al. (2015) risikoorientiert auffällige Tiere auf vorausgewählten geschlossenen Beständen in Nordwestdeutschland untersucht (BRACKMANN et al., 2015). Neben Altsauen, von denen der Großteil der Proben stammte, wurden zwar auch Mastschweine und Ferkel beprobt, jedoch wurden die meisten Serotypisierungen aufgrund der hohen Seroprävalenz in der Altsauengruppe durchgeführt (BRACKMANN et al., 2015). Zum einen berichten BRACKMANN et al. (2015) selbst, dass die Serotypenvielfalt in der Sauengruppe größer war als in den anderen Altersklassen des Bestandes, zum anderen belegen BROES et al. (2007), dass es innerhalb eines Bestandes zu erheblichen Unterschieden in der Seroprävalenz von App Serotypen zwischen den verschiedenen Gruppen kommen kann. Somit stehen die Ergebnisse hinsichtlich der Seroprävalenz von App Serotypen von BRACKMANN et al. (2015) nicht im Widerspruch zu denen der vorliegenden Studie, in der lediglich Serumproben von Mastschweinen untersucht wurden.

Neben der Auswahl der Probtiere spielt die Infektiosität der verschiedenen

Serotypen eine entscheidende Rolle für die zu erwartende Seroprävalenz: App Serotypen mit einer geringen Virulenz werden mit einer hohen Ausbreitungstendenz beschrieben, sie sind häufig weit verbreitet und selbst bei kleinem Probenumfang ist eine hohe Seroprävalenz zu erwarten (GOTTSCHALK, 2012a; GOTTSCHALK, 2012b). Zu diesen Serotypen gehören ST 3, 6, 8, 12 und 15 (GOTTSCHALK, 2012a; GOTTSCHALK, 2015). App Serotypen mit einer hohen Virulenz wiederum werden mit einer niedrigeren Ausbreitungstendenz beschrieben, diese Serotypen haben eine häufig niedrigere Seroprävalenz (GOTTSCHALK, 2012b). Sogar in chronisch infizierten Herden mit klinischen Anzeichen einer App Infektion ist die Seroprävalenz gegen diese Serotypen häufig nicht so hoch wie erwartet (GOTTSCHALK, 2012a). Zu diesen Serotypen gehören die ST 1/9/11 und 5 (GOTTSCHALK, 2012a). Die Infektiosität von ST 2 beschreibt GOTTSCHALK (2016) als intermediär. Die Infektiosität von ST 7 wurde in verschiedenen Veröffentlichungen unterschiedlich eingeordnet: So zählte GOTTSCHALK (2007) ihn zu den virulenten Serotypen mit geringer Ausbreitungstendenz, während er 2012 zu den eher niedrig virulenten mit hoher Ausbreitungstendenz gezählt wurde (GOTTSCHALK, 2012a).

In der vorliegenden Studie wurde auf Einzeltierebene ebenfalls am häufigsten der App ST 2 in 58,9 % aller serotypisierten Tiere nachgewiesen, gefolgt von ST 3/6/8 (56,5 %), ST 12 (29,2 %), ST 5 (26,3 %), ST 4/7 (23,9 %), ST 10 (13,9 %) und ST 1/9/11 (10,0 %).

Die vorliegende Studie betont die hohe Prävalenz von ST 2 in der deutschen Mastschweinepopulation. In über der Hälfte aller Bestände fanden sich App ST 2 seropositive Tiere. Auch auf Einzeltierebene wiesen über die Hälfte der serotypisierten Tiere (58,9 %) Antikörper gegen ST 2 auf und das obwohl ST 2 keine besondere Infektiosität zugeschrieben wird (GOTTSCHALK, 2012a; GOTTSCHALK, 2016). Auch STRUTZBERG-MINDER (2002) beobachtete in ihrer Untersuchung eingesandter Blutproben und App Isolate aus den Jahren 1998 – 2002 ein häufiges Vorkommen von ST 2 (STRUTZBERG-MINDER, 2002). In aktuelleren Untersuchungen der Jahre 2012 – 2015 war ST 2 der am häufigsten isolierte App Serotyp (STRUTZBERG-MINDER et al., 2016). Allerdings ist in den Untersuchungen von STRUTZBERG-MINDER (2002) und STRUTZBERG-MINDER et

al. (2016) davon auszugehen, dass die eingesandten Blutproben und Isolate von an App erkrankten Tieren stammten. In einer französischen Studie, in der zu gleichen Teilen Bestände mit wenig, moderaten oder starken respiratorischen Problemen eingeschlossen wurden, wurde mit 16,8 % eine deutlich geringere App ST 2 Seroprävalenz auf Bestandesebene festgestellt als in der vorliegenden Untersuchung, die auf Bestandesebene eine Prävalenz von 54,9 % nachweist (FABLET et al., 2012c). In einer bayerischen Untersuchung von SEITZ (2014) fiel die Seroprävalenz für ST 2 mit 21,6 % ebenfalls deutlich geringer aus.

Betrachtet man die Seroprävalenzen der vorliegenden Studie mit Rücksicht auf die unterschiedliche Ausbreitungstendenz der Serotypen, so erscheint das häufige Vorkommen der ST 3/6/8 und 12 auf Bestands- als auch auf Einzeltierebene schlüssig. Insgesamt konnten DUBREUIL et al. (2000) in einer retrospektiven Auswertung der Prävalenz von App Serotypen zeigen, dass die Serotypen 3,6 oder 8 weltweit in 25 der 27 berücksichtigten Länder mittels immunologischer Methoden nachgewiesen wurden. Allerdings werden in der serologischen Untersuchung 3 Serotypen aufgrund ihrer antigenetischen Eigenschaften zu einer Serogruppe zusammengefasst (PERRY, 1990). Eine genauere Analyse die sowohl O'NEILL et al. (2010) als auch GOTTSCHALK und LACOUTURE (2014) mithilfe einer von ZHOU et al. (2008) entwickelten PCR durchführten zeigt, dass das Vorkommen von ST 3 in Großbritannien (GB) und Nordamerika (NA) stark überschätzt wurde. Die als ST 3/6/8 klassifizierten Isolate konnten sowohl in GB als auch in NA zum großen Teil als App ST 8 identifiziert werden (81,9 % bzw. 72 %) (O'NEILL et al., 2010; GOTTSCHALK & LACOUTURE, 2014). Nur ein geringer Teil der mittels PCR analysierten Isolate ließ sich ST 6 zuordnen (GB 3 % bzw. NA 12 %), während ST 3 noch seltener (GB 1,5 %) bzw. gar nicht (NA 0 %) nachgewiesen wurde (O'NEILL et al., 2010; GOTTSCHALK & LACOUTURE, 2014). Für das Überschätzen des Vorkommens von ST 3 auch in Deutschland würde die Analyse eingesandter Blutproben von STRUTZBERG-MINDER (2002) sprechen, die in den Jahren 1998 – 2002 mittels KBR wesentlich häufiger ST 6 als ST 3 nachwies. Außerdem können mittels LPS ELISA Kreuzreaktionen dieser Serogruppe mit ST 15 nicht ausgeschlossen werden, wobei dieser hauptsächlich bei Krankheitsausbrüchen in Australien beschrieben

ist (BLACKALL et al., 2002; GOTTSCHALK, 2007).

In 49 % der Bestände konnten bei mindestens einem Tier Antikörper gegen App ST 12 nachgewiesen werden. GOTTSCHALK et al. (2003b) zufolge sind ein Großteil der konventionellen nordamerikanischen Bestände ST 12 seropositiv. ENOE et al. (2002) fanden in 36 % der zufällig ausgewählten konventionellen Bestände in Dänemark mindestens ein Tier mit Antikörpern gegen ST 12. Da ST 12 als eher niedrig virulenter Serotyp angesehen wird, ist er in einem Teil der dänischen SPF Bestände erlaubt (ENOE et al., 2002). So wurden in 70 % der dänischen SPF Bestände Antikörper gegen ST 12 gefunden (ENOE et al., 2002).

Die Seroprävalenz auf Einzeltierebene für ST 5 in der vorliegenden Studie betrug 26,3 %. Auch STRUTZBERG-MINDER (2002) isolierte ST 5 regelmäßig aus zugesandten Proben. Dahingegen konnte SEITZ (2014) kein App ST 5 positives Tier nachweisen. Wie von GOTTSCHALK (2012a) beschrieben, beobachteten ANDREASEN et al. (2001) in ihrer Untersuchung vorausgewählter Bestände eine eher niedrige Durchseuchung mit ST 5 von 4 % bis 23 % in den meisten Studienbetrieben. Infolge eines akuten Ausbruchs zeigten jedoch 84 % der untersuchten Tiere eine Serokonversion (ANDREASEN et al., 2001). Die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte vergleichsweise hohe Seroprävalenz von App ST 5 auf Bestandesebene (54,9 %) und eine Prävalenz von 26,3 % auf Einzeltierebene lassen vor dem Hintergrund einer als niedrig beschriebenen Infektiosität den Rückschluss zu, dass ST 5 in Beständen mit Atemwegsproblematik eine bedeutende Rolle zukommt.

Die Serogruppe 4/7 wurde in 33,3 % aller Bestände und in 23,9 % aller Einzeltiere nachgewiesen. MALDONADO et al. (2009) wiesen ST 4 mit 42,1 % als den häufigsten Serotypen aus erkrankten spanischen Schweinelungen nach, während ST 4 von LEBRUN et al. (1999) in asymptomatischen Carrier-Tieren detektiert wurde. In Dänemark betrug die Prävalenz von App ST 7 in konventionellen Beständen 55 % und in SPF Beständen 12 % (ENOE et al., 2002). GOTTSCHALK et al. (2000) haben außerdem atypische App Isolate beschrieben deren KPS dem des ST 1 entsprach, während das LPS zu ST 7 zählte. Solche atypischen Isolate könnten fälschlicherweise auch als Serogruppe 4/7 identifiziert werden (GOTTSCHALK et al., 2000). KLAUSEN et al. (2007) zufolge sei die Bedeutung

solch atypischer Isolate eher vernachlässigbar.

Der App ST 10 wurde in 29,4 % aller Bestände und 13,9 % aller Einzeltiere nachgewiesen. Die hohe von BRACKMANN et al. (2015) beschriebene Prävalenz von 49 % auf Bestandesebene konnte somit nicht bestätigt werden.

Der App ST 1/9/11 war die am seltensten nachgewiesene Serogruppe, sowohl auf Bestands- (19,6 %) als auch auf Einzeltierebene (10 %). Die von BRACKMANN et al. (2015) beschriebene hohe Seroprävalenz von ST 1/9/11 in Nordwestdeutschland konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Sowohl in der Untersuchung von BRACKMANN et al. (2015) als auch in der vorliegenden Untersuchung wurde ein auf dem LPS beruhender ELISA verwendet. GOTTSCHALK et al. (2003a) belegten, dass es bei diesem ELISA Verfahren zu falsch positiven Resultaten für die Serogruppe 1/9/11 durch *A. porcisonillarum* kommen kann. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der alleinigen serologischen Untersuchung durch den LPS ELISA das Vorkommen dieses Serotypen überschätzt wird. Für eine hohe Prävalenz von ST 1/9/11 würde die Untersuchung von STRUTZBERG-MINDER (2002) sprechen, die aus eingesandten Blutproben der Jahre 1998-2002 ST 9 häufig isolierte. In den Jahren 2000 und 2001 war ST 9 sogar der am häufigsten nachgewiesene Serotyp (STRUTZBERG-MINDER, 2002). Außerdem konnten STRUTZBERG-MINDER et al. (2016) in den letzten Jahren sogar eine leichte Zunahme des Nachweises von ST 1/9/11 zeigen. Die Proben der Untersuchungen von STRUTZBERG-MINDER (2002) und STRUTZBERG-MINDER et al. (2016) stammten jedoch, anders als in der vorliegenden Untersuchung, vermutlich von gezielt ausgewählten kranken Einzeltieren.

1.2.1. Vorkommen der *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotypen nach Region

Bezüglich des Vorkommens der verschiedenen Serotypen zwischen den drei untersuchten Regionen konnten lediglich auf Einzeltierebene signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Die App Serogruppe 4/7 trat signifikant häufiger in süddeutschen als in ost- oder norddeutschen Schweinen auf. Süddeutsche Bestände bezogen ihre Ferkel zu

17 % (4/11) aus mehr als einem Bestand, während 20 % (2/10) der ostdeutschen und 5 % (1/19) der norddeutschen Bestände mehr als eine Ferkelherkunft eingestalt haben. Dies könnte die höhere Seroprävalenz eines als infektiös geltenden App Serotyps erklären.

Außerdem konnten auf Einzeltierebene signifikante Unterschiede hinsichtlich der Serogruppe 1/9/11 gefunden werden. GOTTSCHALK (2012a) betont, dass schon 10 % App ST 1 seropositive Proben in einem Bestand, vor dem Hintergrund der geringen Infektiosität dieses Serotypen, eindeutig für eine Infektion sprechen würden und mit erheblichen klinischen Anzeichen assoziiert sein könnten.

Andererseits muss in der vorliegenden Studie die mit 10 % (21/209) insgesamt geringe Prävalenz ST 1/9/11 seropositiver Tiere berücksichtigt werden. Die in Ost im Vergleich zu den anderen Regionen signifikante höhere Seroprävalenz für ST 1/9/11 von 20 % (8/40) innerhalb der serotypisierten ostdeutschen Proben kam zu großen Teilen durch die hohe Seroprävalenz in einem Bestand zustande. Allein in diesem einen Bestand wurden 62,5 % (5/8) der ST 1/9/11 seropositiven ostdeutschen Serumproben nachgewiesen. Durch die kleine Studienpopulation an ST 1/9/11 positiven ostdeutschen Tieren konnte ein Bestand mit überdurchschnittlichem Vorkommen seropositiver Tiere schon zu signifikanten Unterschieden führen.

1.2.2. Vorkommen der *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotypen nach Ferkelherkunft

Da die Bestände nicht entsprechend ihrer Ferkelherkunft ausgewählt wurden ergaben sich für die Gruppen „Ferkelherkunft Dänemark“ in 6 Beständen nur 19 serotypisierte Tiere und für „Ferkelherkunft Niederlande“ in 3 Beständen nur 13 serotypisierte Tiere. Dies sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden Antikörper gegen ST 2 unabhängig von der Ferkelherkunft in über der Hälfte der Bestände nachgewiesen. Allerdings konnten mit 73,7 % bzw. 76,9 % aller dänischen bzw. niederländischen Einzeltiere mehr seropositive Einzeltiere in ausländischen Ferkelherkünften festgestellt werden. In einer Untersuchung von Daten aus dem Jahr 1987 waren 33 % der konventionellen dänischen Bestände App ST 2 seropositiv (ENOE et al.,

2002). MOUSING et al. (1990) wiesen in 27,6 % von 4800 untersuchten dänischen Schachtschweinen Antikörper gegen ST 2 nach. Anders als in der vorliegenden Studie wurden in diesen beiden dänischen Untersuchungen randomisiert Tiere und Bestände am Schlachthof ausgewählt (MOUSING et al., 1990; ENOE et al., 2002), sodass diese Ergebnisse nicht direkt mit denen der vorliegenden Studienpopulation vergleichbar sind. Insofern könnten infolge der Auswahl erkrankter Bestände, wie in der eigenen Studie erfolgt, höhere App ST 2 Seroprävalenzen zu erwarten sein als in den aufgeführten Studien. So wies das National Veterinary Institute in Kopenhagen in den Jahren 2013 – 2015 aus 652 Isolaten aus ganz Dänemark in 65,3 % App ST 2 nach (NATIONAL VETERINARY INSTITUTE, 2014; NATIONAL VETERINARY INSTITUTE, 2015; NATIONAL VETERINARY INSTITUTE, 2016). Somit stellte App ST 2 in den genannten Jahren den am häufigsten isolierten App Serotyp aus erkrankten Tieren in Dänemark dar (NATIONAL VETERINARY INSTITUTE, 2014; NATIONAL VETERINARY INSTITUTE, 2015; NATIONAL VETERINARY INSTITUTE, 2016). Auch in den Niederlanden war ST 2 der am häufigsten nachgewiesene Erreger aus Pleuritiden (JIRAWATTANAPONG et al., 2010). Ähnlich zur vorliegenden Studie stellten ENOE et al. (2002) in seropositiven konventionellen dänischen Beständen mit 88 % eine bemerkenswert hohe Innerherden Prävalenz fest.

Zwar konnten in allen Beständen, die Ferkel aus den Niederlanden bezogen, Antikörper gegen ST 5 gefunden werden, allerdings gilt zu bedenken, dass lediglich 3 der 51 Bestände niederländische Ferkel bezogen. Sowohl auf Einzeltierebene als auch auf Bestandsebene konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Seroprävalenz von App ST 5 zwischen den Ferkelherkünften festgestellt werden.

Der App ST 12 kam häufiger in Tieren mit der Herkunft DK vor als in Tieren anderer Herkünfte, im Vergleich zur Herkunft Nord war dieser Unterschied sogar signifikant. ENOE et al. (2002) fanden in 36 % aller konventionellen und 70 % aller SPF Bestände mindestens ein App ST 12 seropositives Tier. Damit fanden ENOE et al. (2002) in dänischen Beständen eine höhere Prävalenz auf Bestandsebene als in der vorliegenden Studie (29,4 %). Vor dem Hintergrund der hohen Ausbreitungstendenz, die für ST 12 beschrieben ist (GOTTSCHALK, 2015),

und der hohen Seroprävalenz auf Bestandsebene in dänischen Beständen (ENOE et al., 2002) erscheint das häufige Vorkommen von ST 12 in aus DK importierten Schweinen schlüssig.

Die App Serogruppe 4/7 kam signifikant häufiger in Tieren mit süddeutscher Herkunft vor. Dieses Ergebnis gleicht dem des Serotyp-Vorkommens nach Regionen, denn auch hier ist ST 4/7 signifikant häufiger im Süden vertreten als in anderen Regionen. Der Großteil der süddeutschen Betriebe (16/21) bezog die Ferkel ebenfalls aus Süddeutschland. Dies legt den Schluss nahe, dass in Süddeutschland von einer höheren Prävalenz für ST 4/7 ausgegangen werden kann als in den anderen Regionen und Ferkelherkünften.

Weiterhin kann der Eindruck entstehen, dass in Betrieben, die niederländische Ferkel mästen und auch in Einzeltieren aus den Niederlanden häufiger ST 1/9/11 nachgewiesen wurde als in Tieren andere Herkünfte. Durch den geringen Stichprobenumfang kann diese Hypothese allerdings nicht schlüssig belegt werden.

Eine mögliche Ursache für eine unterschiedliche Prävalenz von App kann auch der Einfluss von Catecholaminen, den Stresshormonen des Wirtstiers, sein: So wird unter Einfluss von Catecholaminen der Eisen-Metabolismus von App im Wirt begünstigt (Li et al., 2015). In Folge dessen könnte es zu einer erhöhten App Erkrankungs- und Seroprävalenz nach Stresssituationen wie Transport, Umstallung und hoher Tierdichte kommen. Es muss berücksichtigt werden, dass alle Schweine, unabhängig von der Herkunft, zur Mast umgruppiert wurden. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie der Ablauf dieser Umgruppierung und die Dauer des möglicherweise nötigen Transportes nicht näher untersucht, sodass eine Bewertung dieser Faktoren nicht stattfinden kann.

Unterschiede in der Prävalenz von App und Lungenläsionen in Schweinen unterschiedlicher Herkunft könnten auch durch eine unterschiedliche Empfänglichkeit von Schweinen verschiedener Rassen für App verursacht werden. HOELTIG et al. (2009) beobachteten eine hohe Empfänglichkeit für App in Schweinen der Deutschen Landrasse, eine mittlere Empfänglichkeit in Schweinen der Rassen Deutsches Edelschwein und Piétrain und lediglich eine

geringe Empfänglichkeit in Schweinen der Rasse Hampshire. Mithilfe von Genomanalysen konnte eine Vielzahl von Genen identifiziert werden, die unterschiedlich in App empfänglichen und weniger empfänglichen Schweinen exprimiert wurden (REINER et al., 2014a; REINER et al., 2014b). Außerdem fanden DANILOWICZ et al. (2010) Variationen des porzinen Transferrins zwischen verschiedenen Schweinerassen. Diese Variationen können Einfluss auf die Eisenakquise des Erregers und damit dessen Metabolismus im Wirt haben (DANILOWICZ et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden zwar keine Informationen hinsichtlich der Rassen und Zuchtlinien aufgenommen, allerdings können bei der Vielfalt der Herkünfte rassespezifische Einflüsse nicht ausgeschlossen werden.

1.3. Anzahl *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotypen pro Bestand

Lediglich in 3 der 44 seropositiven Bestände wurde nur ein App Serotyp gefunden. Insgesamt konnten bis zu 6 verschiedene Serotypen bzw. Serotypgruppen pro Bestand nachgewiesen werden. In einem Großteil (68,6 %) der Bestände wurden drei oder mehr App Serotypen nachgewiesen. Das Vorhandensein mehrerer Serotypen in einem Bestand wurde von verschiedenen Autoren beschrieben, jedoch ist die Anzahl der möglichen Nachweise häufig durch die verwendeten Diagnostikmethoden begrenzt (MOUSING et al., 1990; ANDREASEN et al., 2001; MAES et al., 2001a; ENOE et al., 2002; MAES et al., 2002). In einer dänischen Studie aus 623 untersuchten Beständen wiesen ENOE et al. (2002) in 37,5 % der Bestände nur einen App Serotypen nach, während in 46,2 % aller Bestände mehr als 2 App Serotypen zu finden waren. SEITZ (2014) gelang in einer oberbayerischen Untersuchung der Nachweis von maximal 4 Serotypen bzw. Serotypgruppen pro Bestand. Dahingegen konnten BRACKMANN et al. (2015) in einer nordwestdeutschen Untersuchung bis zu 7 App Serotypen pro Bestand detektieren. MAES et al. (2002) stellten in einer Untersuchung belgischer Mastbestände fest, dass das Vorkommen einzelner App ST mit dem Auftreten bestimmter anderer App Serotypen assoziiert zu sein scheint. So war beispielsweise in ST 3 seropositiven Tieren die Chance auch Antikörper gegen ST 2 nachzuweisen um das 2,3fache erhöht (MAES et al., 2002). Jedoch erachten die Autoren es als eher unwahrscheinlich, dass das Vorkommen bestimmter

Serotypen für eine Infektion mit einem anderen App Serotyp prädisponieren könnte (MAES et al., 2002). Eher noch sei mit einer partiellen Kreuzprotektivität nach der Infektion gegen andere App Serotypen zu rechnen (HAESEBROUCK et al., 1997). MAES et al. (2002) vermuten vielmehr, dass die festgestellten positiven Assoziationen im Vorkommen von App Serotypen durch ähnliche Management- und Umgebungsbedingungen zustande kommen, die zu einer ähnlichen Verteilung der ST geführt haben könnten.

2. Ergebnisse der Lungenchecks

Bei der Untersuchung der Lungen am Schlachthof wurde das Vorkommen, die Lokalisation und Ausdehnung von Pleuritiden mithilfe des SPES Scores beurteilt.

2.1. Pleuritis in Deutschland und in verschiedenen Regionen

Eine hohe Prävalenz für Pleuritiden, wie sie in der vorliegenden Studie sowohl auf Bestandesebene (45,7 % der Lungen eines Bestandes) als auch auf Einzeltierebene (45,4 % der untersuchten Schweine) in vorausgewählten Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik nachgewiesen wurde, konnte auch in anderen europäischen Ländern mittels der SPES Scoring Methode festgestellt werden (FRAILE et al., 2010; MEYNS et al., 2011; Merialdi et al., 2012). Merialdi et al. (2012) wiesen in Schlachtschweinen aus 48 zufällig ausgewählten italienischen Beständen mit 47,5 % eine sehr ähnliche Prävalenz nach. Dahingegen fanden MEYNS et al. (2011) mit 62,3 % eine deutlich höhere Pleuritisprävalenz, während in einer spanischen Untersuchung lediglich 26,8 % der Schlachtschweine von zufällig ausgewählten Beständen eine Pleuritis aufwiesen (FRAILE et al., 2010).

Im Hinblick auf das Vorkommen dorsokaudaler Läsionen konnten in der eigenen Arbeit mit einer Prävalenz von 36,3 % auf Bestandesebene und 36,2 % auf Einzeltierebene höhere Prävalenzen ermittelt werden als in den oben erwähnten anderen europäischen Untersuchungen (FRAILE et al., 2010; MEYNS et al., 2011). So waren in der belgischen Untersuchung von MEYNS et al. (2011) lediglich 20,8 % der Pleuritiden dorsokaudal auf den Hauptlappen lokalisiert, in der spanischen Untersuchung von FRAILE et al. (2010) sogar nur 13,4 %. Während in der eigenen Untersuchung monofokale Läsionen der Kategorie SPES 2 in 14,4 %

der Lungen, Läsionen der Kategorie SPES 3 in 14,5 % der Lungen und Läsionen der schwersten Kategorie in 7,3 % der Lungen beobachtet wurden, fanden MEYNS et al. (2011) geringere Prävalenzen der einzelnen Schweregrade (SPES 2: 11,4 %; SPES 3: 7,9 %; SPES 4: 0,7%). Ursächlich für die vergleichsweise hohen Prävalenzen dorsokaudaler Pleuritiden in der vorliegenden Studie könnte sein, dass die Bestände nicht, wie in den oben aufgeführten Studien, zufällig, sondern speziell auf das Vorhandensein einer klinisch rezidivierenden Atemwegsproblematik hin ausgewählt wurden. Diese Hypothese wird dadurch bestärkt, dass in einer niederländischen Studie, die ebenfalls ausgewählte vorerkrankte Bestände untersuchte, der Anteil kaudaler Pleuritiden mit 58 %, ebenso wie in der eigenen Untersuchung mit 36,2 %, höher lag als in den aufgeführten Studien deren Bestandsauswahl zufällig erfolgte (JIRAWATTANAPONG et al., 2010).

Auch in einer Untersuchung von Merialdi et al. (2012), in die 48 zufällig ausgewählte italienische Bestände eingeschlossen wurden, war der Anteil dorsokaudaler Pleuritiden mit 25,1 % deutlich geringer als in der eigenen Untersuchung. Zugleich waren Läsionen der schweren Kategorien SPES 3 (7 %) und SPES 4 (1,5 %) seltener zu finden als in der vorliegenden Studie (Merialdi et al., 2012). Neben dem oben erläuterten Einfluss der Bestandsauswahl auf die Prävalenz dorsokaudaler Pleuritiden gilt es bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie von Merialdi et al. (2012) auch das Alter der untersuchten Schweine zu berücksichtigen. Mit 160 kg und einem Alter von 9 - 10 Monaten waren die Mastschweine in der italienischen Studie deutlich schwerer und älter als diejenigen in der vorliegenden Studie. Infolge von Abheilungsprozessen kann mit zunehmendem Schlachtgewicht und Alter eine abnehmende Pleuritisprävalenz und -ausdehnung erwartet werden (Mousing, 1988; Mousing et al., 1990).

Auf Bestandsebene waren im Vergleich zwischen den drei Regionen signifikant mehr Tiere in norddeutschen Beständen von einer Pleuritis betroffen als in Beständen deren Standort sich in Ost oder Süd befand. Diese Ergebnisse bestätigten sich auf Einzeltierebene: Tiere, die in Norddeutschland gemästet wurden, waren signifikant häufiger von Pleuritiden, dorsokaudalen Pleuritiden und Pleuritiden der Grade SPES 2 und SPES 3 betroffen als Tiere aus den

Regionen Ost- oder Süd. Hochgradige Läsionen des SPES Grad 4 wurden ebenfalls häufiger in Lungen aus der Region Nord nachgewiesen, einen signifikanten Unterschied gibt es jedoch nur im Vergleich zur Region Süd. Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass der Betriebsstandort Nord die Chance für das Vorkommen einer Pleuritis im Allgemeinen um das 2,82fache und für das Vorkommen einer dorsokaudalen Pleuritis um das 2,37fache erhöht.

MAES et al. (2001b) beobachteten eine höhere Pleuritisprävalenz und auch schwerere Pleuritiden in Regionen mit hoher Schweinedichte. Und auch ZHUANG et al. (2007) belegten, dass eine erhöhte Schweinedichte im Umkreis von 3 km zu einem SPF Bestand als Risikofaktor für eine Reinfektion mit App ST 2 anzusehen ist. WINDHORST und BÄURLE (2011) beschreiben eine hohe regionale Konzentration in der deutschen Schweinehaltung (vgl. Tabelle 3). Im Jahr 2016 entfielen 68 % der in Deutschland gehaltenen Mastschweinen auf die Region Nord, auf die Region Ost 10,9 % und auf die Region Süd 21,1 % (STATISTISCHES BUNDESAMT, 2016). Außerdem konnten hinsichtlich der durchschnittlichen Größe der Mastbestände deutliche Unterschiede zwischen den drei Regionen (Nord 961 Tiere/ Bestand; Ost 3172 Tiere/ Bestand; Süd 483,03 Tiere/ Bestand) festgestellt werden (STATISTISCHES BUNDESAMT, 2016). In der vorliegenden Studie ging in der Region Nord, vor allem in Nordwest, eine mittlere bis große Bestandsgröße einher mit einer hohen Betriebsdichte. In solchen Regionen sind mehr Berührungspunkte zwischen Beständen zu erwarten, die die Übertragung von Pathogenen erleichtern (MAES et al., 2001a; MAES et al., 2001b). Als Vektoren zwischen verschiedenen Tieren und Beständen kommen hier Fahrzeuge, Kleidung, Vögel, Nager und Fliegen in Frage (MAES et al., 2001b). Neben diesen direkten Übertragungswegen muss auch eine Übertragung respiratorischer Pathogene über die Luft in Betracht gezogen werden (MAES et al., 2001b).

Obwohl in den meisten Fällen ein Eintrag von App über asymptomatische Carrier-Tiere in den Bestand erfolgt und eine Infektion über direkten Nase-zu-Nase Kontakt oder als Tröpfcheninfektion stattfindet (GOTTSCHALK, 2012b), sind Fälle beschrieben, in denen eine indirekte Übertragung vermutet wird

(DESROSIERS & MOORE, 1998). KRISTENSEN et al. (2004) beschrieben eine Übertragung von App über die Luft zwar als ein eher seltenes Ereignis, jedoch konnten TORREMORELL et al. (1997) und JOBERT et al. (2000) unter experimentellen Bedingungen eine Infektion über die Luft über eine Distanz von 1 m bzw. 2,5 m nachweisen. Die von FUSSING et al. (1998) durchgeführten Genomanalysen von App Serotypen, die in verschiedenen Herden gefunden wurden, wiesen in mehreren Fällen auf eine Übertragung über die Luft und über Transportfahrzeuge hin. Angesichts dieser Beobachtungen anderer Autoren und der eigenen Ergebnisse könnte die Übertragung über die Luft in einer Region mit hoher Tierdichte in Betracht gezogen werden.

Da die vertikale Übertragung von der Sau auf ihre Nachkommen eine bedeutende Rolle in der Epidemiologie von App spielt (VIGRE et al., 2002; GOTTSCHALK, 2012b) könnte auch die Herkunft der Ferkel für das häufige Vorkommen von Pleuritiden in Nord eine Rolle spielen. Insgesamt 60 % (12/21) der norddeutschen Bestände bezogen Ferkel mit norddeutscher Herkunft. Für Ferkel dieser Herkunft konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls eine höhere Pleuritisprävalenz festgestellt werden (vgl. V.2.2).

Außerdem muss in einer schweinedichten Region wie Norddeutschland, in der ein Großteil der deutschen Mastschweinepopulation lokalisiert ist, mit einem hohen Aufkommen an Handel und Transport von Schweinen gerechnet werden. BÜTTNER et al. (2015) identifizierten mithilfe mathematischer Analysen Tierbewegungen und Handelsbeziehungen als wichtigen Risikofaktor für die Verbreitung infektiöser Erkrankungen. Entsprechend der pyramidalen Struktur der Schweineproduktion haben sowohl Sauenvermehrter als auch Ferkelerzeuger eine hohe Zahl an von ihnen ausgehenden Handelskontakten (BÜTTNER et al., 2016). So findet die größte Zahl der Tierbewegungen zwischen Sauenvermehrern und geschlossenen Beständen sowie zwischen Ferkelerzeugern und Mastbeständen statt (BÜTTNER et al., 2016). Berücksichtigt man die vertikale Übertragung von App von der Sau auf die Ferkel (GOTTSCHALK, 2012b) so könnte vermutet werden, dass mit großer und steigender Zahl der Ferkelzukaufe auch das Risiko des App Eintrags in den Bestand und in die Region steigt. BÜTTNER et al. (2016) zeigten, dass besonders in Regionen mit hoher Schweinedichte die

Bekämpfung infektiöser Krankheiten mittels Kontrollverfahren, die auf Handelsnetzwerken basieren, Vorteile hat gegenüber einer auf dem Umgebungsradius-basierenden Bekämpfung von Erkrankungen. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie weder der App Status der Erzeugerbetriebe noch der Status der Sauenvermehrter überprüft, sodass ein erhöhtes Risiko des App Eintrages auf diesem Weg nur vermutet werden kann.

Das Vorkommen und die Ausdehnung von Pleuritiden wird neben App auch durch andere Pathogene beeinflusst (YAGIHASHI et al., 1984; POL et al., 1997; ENOE et al., 2002; MAROIS et al., 2009; FABLET et al., 2012c). Eine Interaktion von App und M.hyo kann zu schwereren Lungenläsionen führen als bei alleiniger Infektion mit einem der Erreger (YAGIHASHI et al., 1984; MAROIS et al., 2009). Auch MEYNS et al. (2011) dokumentierten eine positive Assoziation zwischen einem SPES Score von > 1 und der M.hyo Seroprävalenz. Da das Vorkommen kranialer Pleuritiden von ANDREASEN et al. (2001) auf frühe, durch Sekundärinfektionen verkomplizierte M.hyo Infektionen zurückgeführt wurde, könnte die signifikant höhere Prävalenz dieser Läsionen in der Region Nord auf eine hohe M.hyo Prävalenz in dieser Region schließen lassen. FABLET et al. (2012c) zeigten, dass auch das zeitgleiche Vorkommen von App und PRRSV mit einem schwereren Krankheitsverlauf und ausgedehnteren Pleuritiden assoziiert sein kann. Eine Übertragung über die Luft über mehrere Kilometer wurde sowohl für M.hyo als auch für PRRSV beschrieben (OTAKE et al., 2010). MORTENSEN et al. (2002) zeigten, dass mit US-Stamm infizierte Nachbarbestände das Risiko einer PRRSV-US Stamm Infektion signifikant erhöhten. Des Weiteren konnte auch eine Koinfektion mit Influenza in App ST 7 seropositiven Tieren die Wahrscheinlichkeit an einer Pleuritis zu erkranken erhöhen (ENOE et al., 2002). Auch für Influenza konnte ein Zusammenhang zwischen dem Anteil seropositiver Tiere in einer Herde und der regionalen Schweinedichte hergestellt werden (ELBERS et al., 1990; MAES et al., 1999; MAES et al., 2000). Zusammenfassend könnte also die hohe Schweinedichte in der Region Nord die Ausbreitung respiratorischer Pathogene begünstigen und damit, wie oben erläutert, auch zu einer erhöhten Pleuritisprävalenz und -schwere bei Tieren dieser Region führen.

Kraniale Pleuritiden kamen im Mittel bei 26,9 % aller Lungen eines Bestandes

vor, auf Einzeltierebene waren 26,2 % aller Lungen betroffen. JIRAWATTANAPONG et al. (2010) fanden in vorausgewählten niederländischen Beständen mit 34 % eine noch höhere Prävalenz interlobulärer Pleuritiden zwischen den kranialen und mittleren Lungenlappen. ANDREASEN et al. (2001) vermuteten als Ursache für kraniale Pleuritiden zwischen den vorderen Lungenlappen frühe und schwere M.hyo Pneumonien, die durch Sekundärerreger wie beispielsweise Pm verkompliziert wurden. In der vorliegenden Studie wurde das Vorkommen von M.hyo und Sekundärerregern nicht untersucht. Es ließen sich jedoch im Vergleich zwischen den drei Regionen signifikante Unterschiede im Vorkommen kranialer Pleuritiden feststellen. Schweine in Norddeutschland waren im Vergleich zu den beiden anderen Regionen signifikant häufiger von einer kranialen Pleuritis betroffen. Außerdem waren Tiere mit Betriebsstandort in der Region Süd häufiger von kranialer Pleuritis betroffen als Tiere in Ostdeutschland. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der Standort Nord die Chance für eine kraniale Pleuritis um das 3,06fache erhöhte.

Der indirekte Infektionsweg von M.hyo über die Luft (HEGE et al., 2002; FANO et al., 2005) könnte in einer Region wie Norddeutschland mit einer sehr hohen Schweinedichte eine große Rolle spielen. OTAKE et al. (2010) konnten bis zu einem Umkreis von 9,2 km um einen M.hyo infizierten Bestand noch infektiöse Erreger nachweisen. HEGE et al. (2002) identifizierten in einem multivariaten Modell verschiedene Faktoren für das Risiko einer Reinfektion von sanierten Beständen mit M.hyo: So erhöhten infizierte Nachbarbestände und Parkplätze für Transportfahrzeuge mit einem Abstand von 10 – 2000 m zum Bestand das Risiko einer Reinfektion mit M.hyo (HEGE et al., 2002). GROSSE BEILAGE et al. (2009) wiesen in allen 67 untersuchten nordwestdeutschen Beständen Antikörper gegen M.hyo nach, 65 % der 2578 untersuchten Sauen waren seropositiv. In endemisch mit M.hyo infizierten nordwestdeutschen Beständen fanden MOORKAMP et al. (2009) mittels PCR in 11,2 % der Saug- und Absetzferkel M.hyo. Außerdem gelang NATHUES et al. (2010) in Saug- und Absetzferkeln in Nordwestdeutschland der Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen dem Vorkommen von M.hyo und Pm, Hps, Mhyor und Ss, welche als Sekundärerreger an der Entstehung einer kranialen Pleuritis beteiligt

sein könnten (ANDREASEN et al., 2001).

Eine Ursache für das signifikant geringere Vorkommen kranialer Pleuritiden in ostdeutschen Beständen könnte eine insgesamt geringere Schweinedichte in dieser Region sein. Außerdem ist es in großen Beständen häufig eher möglich Biosicherheitsmaßnahmen wie z.B. Rein-Raus-Verfahren umzusetzen, die das Risiko des Erregereintrags und der Verbreitung von Pathogenen verringern (GARDNER et al., 2002).

2.2. Pleuritis und *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Die univariate Analyse, in der der Einfluss einzelner Faktoren auf das Vorkommen von Lungenläsionen untersucht wurde, zeigte, dass Tiere aus ApxIV seropositiven Beständen eine erhöhte Chance haben an einer Pleuritis (OR = 4,6), an einer dorsokaudalen Pleuritis (OR = 4,74) und an einer kranialen Pleuritis (OR = 3,9) zu erkranken als Tiere in ApxIV seronegativen Beständen. Diese eigenen Ergebnisse werden durch Studien von Merialdi et al. (2012) in Italien und Fraile et al. (2010) in Spanien bestätigt: In beiden Untersuchungen war der Anteil und die Schwere dorsokaudaler Läsionen in ApxIV seropositiven Beständen signifikant höher als in seronegativen (Fraile et al., 2010; Merialdi et al., 2012). In seronegativen Herden konnte von Merialdi et al. (2012) keine Hinweise auf dorsokaudale Läsionen gefunden werden. Auch Meyns et al. (2011) fanden in einer belgischen Untersuchung ebenfalls eine starke Assoziation zwischen der App Seroprävalenz und dem Vorkommen von Pleuritiden. Die Autoren gingen davon aus, dass die am Schlachthof beobachteten Pleuritiden größtenteils auf eine App Infektion zurückzuführen sind (Meyns et al., 2011). Mittels PCR Untersuchung von Lungengewebe fanden Fablet et al. (2012a) auf Bestandesebene ebenfalls eine Assoziation zwischen der Pleuritisprävalenz und Tieren mit positiven App Befunden. Dahingegen bestätigten Jirawattanapong et al. (2010) die von anderen Autoren beschriebene Hauptrolle von App in der Ätiologie von Pleuritiden nicht. Diese Autoren sahen zwar App als Ursache für akute nekrotisierende Pleuropneumonien in einigen Herden, jedoch vermuteten sie, dass chronische kaudale Pleuritiden auch häufig sekundär infolge von Pneumonien ausgelöst durch andere Pathogene verursacht werden (Jirawattanapong et al., 2010). Anders als in der vorliegenden Studie konnten

MERIALDI et al. (2012) keine Korrelation zwischen der ApxIV Seroprävalenz und dem Vorkommen von kranialen Pleuritiden nachweisen und betonen die dorsokaudale Lokalisation von App Läsionen. Auch in der vorliegenden Studie wurde die größte Assoziation zwischen dem Vorkommen von ApxIV Antikörpern und dorsokaudaler Pleuritis (OR = 4,74) festgestellt.

In der univariaten Auswertung erhöhte das Vorkommen von App ST 2 im Bestand die Chance für das Einzeltier an einer Pleuritis zu erkranken signifikant. Das Resultat der binär logistischen Regression, in der verschiedene Einflussfaktoren für das Vorkommen von Lungenläsionen gleichzeitig berücksichtigt werden, identifizierte App ST 2 als einflussreichsten Faktor für das Auftreten einer Pleuritis. Im multivariaten Modell erhöhte das Vorkommen von ST 2 die Chance auf eine Pleuritis um das 4fache, die Chance auf eine dorsokaudale Pleuritis um das 4,23fache und die Chance auf eine kraniale Pleuritis um das 2,3fache ($p < 0,001$). In einer Untersuchung von SEITZ (2014) in bayerischen vorausgewählten Beständen erhöhte ein positiver App ST 2 Betriebsstatus das Risiko an einer Pleuritis zu erkranken ebenfalls deutlich. ENOE et al. (2002) wiesen mithilfe eines Regressions-Modells nach, dass App ST 2 das Risiko für eine Pleuritis um das 9fache erhöhte und damit der einflussreichste Risikofaktor für das Vorkommen von Pleuritis in dänischen Schlachtschweinen war (ENOE et al., 2002). Eine signifikante Assoziation von App ST 2 wurde auch durch weitere Autoren in Dänemark und den Niederlanden nachgewiesen (ELBERS et al., 1992; ANDREASEN et al., 2001). In der Untersuchung von FABLET et al. (2012c) in französischen geschlossenen Beständen war von den untersuchten App Serotypen lediglich der ST 2 als Risikofaktor für eine Pleuritis im multivariaten Modell signifikant. Auch diese Autoren betonten die Hauptrolle von ST 2 in der Ätiologie von Pleuritisläsionen im westlichen Frankreich. Während nordamerikanische App ST 2 Stämme lediglich ApxII produzieren und damit von geringer Virulenz sind, besitzen europäische Stämme die Apx-Toxine II und III und zählen hier zu den hoch virulenten App Serotypen (GOTTSCHALK et al., 2003b; GOTTSCHALK, 2012b).

Die binär-logistische Regression belegt, neben den Ergebnissen der univariaten Analyse, dass das Vorkommen von App ST 3/6/8 die Chance für das Einzeltier, an

einer Pleuritis allgemein, einer dorsokaudalen und einer kranialen Pleuritis zu erkranken, erhöhte. GOTTSCHALK und LACOUTURE (2014) berichteten, dass in Nordamerika die Serogruppe 3/6/8 in Beständen mit einem hohen Gesundheitsstatus zu klinischen Erkrankungen geführt hat. Während GOTTSCHALK (2007) beschreibt, dass in experimentellen Infektionsversuchen lediglich vorübergehendes Fieber, jedoch keine Pleuropneumonie beobachtet werden konnte, belegen CHIERS et al. (2002a) durch die Isolation von ST 3 aus schweren Lungenläsionen, dass dieser App Serotyp zu einer Erkrankung führen kann. Die Serotypen dieser Gruppe müssen als potentiell virulent aber mit niedriger Pathogenität angesehen werden (GOTTSCHALK, 2007). LEBRET (2015) zufolge wurde die Serogruppe 3/6/8 in Frankreich in subklinischen Fällen nachgewiesen. Hier deuteten einzig Husten im Bestand und partielle Pleuritiden und Abszesse in der Lunge auf eine Infektion mit ST 3/6/8 hin (LEBRET, 2015). ENOE et al. (2002) hingegen zeigten, dass App ST 6 seropositive Tiere eine signifikant erhöhte Chance auf das Vorkommen einer Pleuritis haben (OR = 1,6). Aufgrund der erwarteten hohen Prävalenz von Serogruppe 3/6/8, die auch in der eigenen Untersuchung in vorausgewählten Beständen belegt werden konnte, wurde diese Serogruppe in der Vergangenheit häufig von der Serotypisierung während eines App Ausbruchs ausgenommen (BRACKMANN et al., 2015). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass ST 3/6/8 die Chance für das Vorkommen von Pleuritis erhöhte, könnten Anlass dazu geben diese Serogruppe im Krankheitsfall mit abzuklären.

In der univariaten Analyse der vorliegenden Studie erhöhte ST 10 die Chance auf das Vorkommen einer Pleuritis um das 1,82fache, einer dorsokaudalen Pleuritis um das 1,99fache und einer kranialen Pleuritis um das 1,38fache. Auch SEITZ (2014) konnte einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von ST 10 und einer erhöhten Pleuritisprävalenz beobachten (OR = 3,72). In der binär-logistischen Regression der vorliegenden Untersuchung entfiel der Faktor ST 10. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass ST 10 in den meisten Ländern mit einer niedrigen Virulenz beschrieben wurde (GOTTSCHALK, 2015). In Nordamerika wurde dieser Serotyp äußerst selten aus erkrankten Tieren isoliert (GOTTSCHALK, 2015).

Des Weiteren erhöhte das Vorkommen von ST 5 im Bestand die Chance für das Einzeltier an einer Pleuritis und an einer dorsokaudalen Pleuritis zu erkranken. In der multivariaten Analyse blieb der Einfluss von ST 5 auf das Vorkommen einer Pleuritis bzw. einer dorsokaudalen Pleuritis bestehen, allerdings entfiel ST 5 als Faktor für das Vorkommen einer kranialen Pleuritis.

Mit den beiden Apx-Toxinen I und II, die stark hämolytisch und stark zytotoxisch bzw. schwach hämolytisch und moderat zytotoxisch wirken, wird ST 5 ebenso wie ST 1/9/11 zur Gruppe der hoch virulenten App Serotypen gezählt (EWERS & WIELER, 2011; GOTTSCHALK, 2012b; GROSSE BEILAGE et al., 2013). Auch die Serogruppe 1/9/11 erhöhte in der vorliegenden Studie die Chance auf das Vorkommen einer Pleuritis (OR = 1,26) und einer dorsokaudalen Pleuritis (OR = 1,2). Auf das Vorkommen einer kranialen Pleuritis nahmen sowohl ST 5 als auch ST 1/9/11 nur einen geringgradigen (OR = 1,18) bzw. keinen Einfluss.

FABLET et al. (2012c) konnten eine Assoziation zwischen der Seroprävalenz von ST 1/9/11 und dem Vorkommen von Pleuritiden feststellen. Außerdem war ST 1 häufig an Ausbrüchen in Nordamerika beteiligt (GOTTSCHALK, 2012b). MAROIS et al. (2009) zeigten mittels experimenteller Infektion von SPF Schweinen, dass ST 9 schwere Krankheitsverläufe und Lungenläsionen verursachen kann. Gleichzeitig waren, je nach Infektionszeitpunkt und abhängig von der Virulenz des ST 9 Isolates, auch mildere Krankheitsverläufe möglich (MAROIS et al., 2009).

Für die Serotypen 4/7 und 12 konnte in der vorliegenden Studie kein Nachweis erbracht werden, dass sie die Chance auf das Vorkommen einer Pleuritis erhöhen. Allerdings gilt zu bedenken, dass aufgrund der Auswahl vorerkrankter Bestände bei einem OR < 1 in diesem Fall nicht von einem vor Pleuritis schützenden Effekt gesprochen werden kann. Während ST 4 in Spanien einer der häufigsten Serotypen war, der aus klinischen Erkrankungen isoliert wurde (MALDONADO et al., 2009), konnte dieser in Kanada nur in asymptomatischen Tieren nachgewiesen werden (LEBRUN et al., 1999). GOTTSCHALK (2007) zufolge sind bisher keine Virulenzfaktoren beschrieben, die die unterschiedliche Virulenz dieser beiden ST 4 Stämme erklären würden. Hinsichtlich ST 7 allein konnten ENOE et al. (2002) keine signifikante Erhöhung der Pleuritiswahrscheinlichkeit feststellen. Allerdings konnte bei einer Koinfektion von App ST 7 seropositiven

Beständen mit Influenza sowie beim gleichzeitigen Vorkommen von App ST 7 und Progressiver Rhinitis Atrophicans im Bestand eine signifikante Erhöhung der Pleuritiswahrscheinlichkeit festgestellt werden (ENOE et al., 2002).

Serotyp 12 bildet lediglich das ApxII-Toxin und wird mit einer variablen Virulenz beschrieben (GOTTSCHALK, 2007; GOTTSCHALK, 2012b). Viele konventionelle Bestände in Kanada und den USA gelten als infiziert, jedoch trat selten eine klinische Erkrankung in Erscheinung (GOTTSCHALK, 2007). Krankheitsfälle durch ST 12 traten nur in Herden mit hohem Gesundheitsstatus auf (GOTTSCHALK, 2007). In der vorliegenden Studie wurden lediglich konventionelle Bestände eingeschlossen, was erklären könnte, warum kein Einfluss durch ST 12 auf die Pleuritis Häufigkeit festzustellen war.

Zwar ist der bedeutendste Faktor für die Virulenz eines App Serotypen dessen Toxinbildungsvermögen, allerdings konnten nicht alle Virulenzunterschiede zwischen den Isolaten gleicher Serotypen in verschiedenen Regionen durch ein unterschiedliches Toxinbildungsmuster erklärt werden (GOTTSCHALK, 2007; GOTTSCHALK, 2012b). Welche Faktoren letztendlich für die unterschiedliche Virulenz bestimmend sind konnte noch nicht abschließend geklärt werden (GOTTSCHALK, 2007). Jedoch kann die Pathogenität von App Serotypen erheblich durch Faktoren wie den Immunstatus des Einzeltiers sowie den generellen Herdenstatus variieren, ebenso wie Koinfektionen den klinischen Verlauf verschlimmern können (POL et al., 1997; GOTTSCHALK, 2007; MAROIS et al., 2009). In der vorliegenden Studie konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem Vorkommen verschiedener App Serotypen und dem Vorkommen von Pleuritiden festgestellt werden. Das Vorkommen von Koinfektionen wurde jedoch nicht untersucht. Aufgrund der Auswahl der Bestände ist aber davon auszugehen, dass häufig Koinfektionen im den untersuchten Beständen vorhanden gewesen sein könnten. Somit ist es vorstellbar, dass auch niedrig virulente App Serotypen, in Kombination mit weiteren biotischen und abiotischen Faktoren synergistisch gewirkt und zu einer klinischen Erkrankung bzw. zu vermehrten Lungenläsionen am Schlachthof geführt haben könnten.

2.1. Pleuritis und Bestandsgröße

Für die Auswertung nach Bestandsgröße wurden drei Größenkategorien definiert (≤ 900 ; $1000 - 2999$; ≥ 3000) und miteinander verglichen. Tiere in Beständen der mittleren und großen Kategorie waren signifikant häufiger sowohl von einer Pleuritis als auch von einer dorsokaudalen Pleuritis SPES ≥ 2 betroffen als Tiere aus Beständen mit ≤ 900 Tieren. Läsionen der schweren Kategorien SPES 3 und SPES 4 kamen signifikant häufiger in großen Beständen vor. Tiere in mittelgroßen Beständen hatten eine erhöhte Chance an einer Pleuritis bzw. an einer dorsokaudalen Pleuritis zu erkranken. Hinsichtlich kranialer Pleuritiden waren signifikant häufiger Tiere in Beständen der mittleren Größenkategorie betroffen. Diese Tiere hatten eine erhöhte Chance an einer kranialen Pleuritis zu erkranken. Während hinsichtlich des Faktors Bestandsgröße in der vorliegenden Studie bei der univariaten Auswertung signifikante Unterschiede zu beobachten waren, entfällt dieser in der binär-logistischen Regression. Somit scheint der Faktor „Bestandsgröße“, welcher in der Regression binär beschrieben ist als „größer“ oder „kleiner Median“, im Zusammenwirken der verschiedenen infektiösen und nicht-infektiösen Faktoren keinen signifikanten Einfluss auf das Pleuritisvorkommen gehabt zu haben.

In verschiedenen Studien wurde die Herdengröße als Risikofaktor für das Vorkommen respiratorischer Erkrankungen beschrieben (MOUSING et al., 1990; HURNIK et al., 1994). Neben FABLET et al. (2012b) zeigten auch FRAILE et al. (2010) eine mit der Bestandsgröße zunehmende Pleuritisprävalenz. GARDNER et al. (2002) fassten zusammen, dass 8 von 11 Studien einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Pleuritiden und der Bestandsgröße feststellen konnten. Als Ursache könnte ein größeres Eintragsrisiko von außen durch vermehrte An- und Abtransporte und andere Vektoren gelten (GARDNER et al., 2002). Das Risiko für den Eintrag von App in einen Bestand steigt mit zunehmendem Tierverkehr (ROSENDAL & MITCHELL, 1983). Sowohl die Frequenz mit der Tiere zugekauft werden, als auch die Anzahl der Tiere, die gekauft werden, erhöhen das Risiko eines App Eintrags in den Bestand (ROSENDAL & MITCHELL, 1983). Neben dem erhöhten Eintragsrisiko von Pathogenen ist auch das innerherdliche Übertragungsrisiko in größeren

Beständen erhöht (GARDNER et al., 2002).

MEYNS et al. (2011) fanden eine positive Assoziation zwischen dem SPES Score, also dem Vorkommen von Pleuritiden, und der Anzahl Tiere pro Abteil während der Säugephase. Eine ähnliche Beobachtung machten auch FABLET et al. (2012b) hinsichtlich des Vorkommens von Enzootischen Pneumonien: Waren die Schweine während der Aufzucht in einem Abteil mit über 90 Tieren aufgestellt konnten signifikant häufiger Läsionen gefunden werden. Es wird angenommen, dass eine steigende Anzahl Tiere, die sich den gleichen Luftraum teilen, die Menge der in der Luft befindlichen Partikel erhöht und somit das Infektionsrisiko mit der Zahl der Tiere ansteigt (FABLET et al., 2012b). Dementsprechend identifizierten MAES et al. (2001b) die Belegdichte gemessen am Luftraum im Mastabteil als einen Risikofaktor für das Vorkommen von Pleuritis und vermuteten, dass der dem Einzeltier zur Verfügung stehende Luftraum einen größeren Effekt auf das Vorkommen einer Pleuritis hat als die alleinige Anzahl Tiere pro Bestand oder Abteil. So konnten die Autoren beobachten, dass bei Zunahme des Luftraums eine Abnahme der Pleuritisprävalenz auftrat (MAES et al., 2001b). Ursächlich dafür könnte ebenjene geringere Konzentration infektiöser Partikel in der Luft sein (MAES et al., 2001b). In der vorliegenden Studie wurden die Belegdichte und die Klimadaten jedoch nicht mit erfasst.

Außerdem betonen GARDNER et al. (2002), dass in der Schweinehaltung häufig bestimmte Managementpraktiken und Umweltfaktoren mit bestimmten Bestandsgrößen assoziiert sind. So können Effekte, die der Bestandsgröße zugeschrieben werden, häufig auf diese Faktoren zurückgeführt werden. GARDNER et al. (2002) zufolge könnten große Bestände häufig das erhöhte Infektions- und Ausbreitungsrisiko durch erhöhte Biosecurity Maßnahmen, eine nach Alter getrennte Aufstallung und eine strikte Rein-Raus Belegung abmildern. Dies konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht gezeigt werden, da diese Bestände häufiger von dorsokaudaler Pleuritis betroffen waren.

Das Vorkommen kranialer Pleuritiden wurde von ANDREASEN et al. (2001) auf frühe durch Sekundärerreger verkomplizierte M.hyo Infektionen zurückgeführt. Sowohl NATHUES et al. (2010) als auch GROSSE BEILAGE et al. (2009) konnten

keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Bestandsgröße und dem Vorkommen von *M.hyo* nachweisen. Allerdings waren die Nachweisraten für *M.hyo* in Tieren bis 25 kg tendenziell höher in Aufzucht- und Mastställen von kleineren Beständen bis 499 Tieren (NATHUES et al., 2010).

Eine Erklärung für die Ergebnisse in der Auswertung des Pleuritisvorkommens nach Bestandsgröße ist, dass diese Ergebnisse und die der Auswertung des Pleuritisvorkommens nach Regionen sich ergänzen. Ein Großteil (59,3 %) der Bestände der mittleren Größenkategorie lagen in der Region Nord, in der ebenfalls eine höhere Pleuritisprävalenz feststellbar war (vgl. V.2.1), während lediglich 7,4 % dieser Bestände in Ost und 33,3 % dieser Bestände in Süd lagen. Außerdem befanden sich 47,1 % der großen Bestände in der Region Ost, 23,5 % in Nord und 29,4 % in Süd, sodass die Faktoren, die zu einer erhöhten Pleuritisprävalenz in Nord bzw. zu einer geringeren in Ost geführt haben, in der Auswertung nach Bestandsgröße ebenfalls Einfluss nehmen konnten.

2.2. Pleuritis und Ferkelherkunft

Dorsokaudale Pleuritiden (Grad SPES ≥ 2) wurden signifikant häufiger in Tieren mit der Herkunft Nord, Dänemark und Niederlande gefunden als in Tieren, die aus Ost oder Süd stammten. Die Chance, an einer dorsokaudalen Pleuritis zu erkranken, ist bei einer Herkunft aus Nord, aus Dänemark und aus den Niederlanden signifikant erhöht.

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass die Region Nord nicht nur als Standort des Mastbestandes, sondern auch als Herkunft der Ferkel die Chance auf das Vorkommen einer Pleuritis im Schlachtschwein signifikant erhöhte. App wird während der Säugeperiode vertikal über engen Kontakt von der Sau auf die Ferkel übertragen (CHIERS et al., 2002a; VIGRE et al., 2002; GOTTSCHALK, 2012b). VELTHUIS et al. (2002) zufolge hängt die Wahrscheinlichkeit dieser Übertragung von der Anzahl der Bakterien im Nasensekret ab. BRACKMANN et al. (2015) zeigten mittels PCR Befunden aus Nasentupfern, dass bei 30 % der Sauen in ausgewählten nordwestdeutschen Beständen von einer aktiven Infektion und Erregerzirkulation ausgegangen werden muss. Außerdem waren 87 % dieser untersuchten Sauen in der Region Nordwest seropositiv für App (BRACKMANN et al., 2015). Da in der vorliegenden Studie der App Status der

Sauen in norddeutschen Ferkelerzeugerbetrieben nicht überprüft wurde, kann lediglich anhand der Untersuchung von BRACKMANN et al. (2015) eine hohe App Prävalenz in der norddeutschen Sauenpopulation vermutet werden. Ein häufiges Vorkommen von App in Sauen könnte durch die vertikale Übertragung von App auf die Ferkel zu einer erhöhten Prävalenz von Pleuritiden in der Mast führen. Hierfür würde das häufige Vorkommen dorsokaudaler Pleuritiden (40,9 % - 92,0 %) bei Tieren norddeutscher Herkunft in den drei Regionen sprechen. Allerdings kam die mit 92 % hohe Pleuritisprävalenz in Schweinen norddeutscher Herkunft, die in Ost gemästet wurden, lediglich durch einen Bestand zustande und ist demnach wenig repräsentativ.

Gleichzeitig könnte die hohe Schweinedichte in der Region Nord zu häufigeren Berührungspunkten zwischen Beständen und damit zu einem erhöhten Risiko der direkten und indirekten Übertragung von App und anderen respiratorischen Pathogenen führen, die die Prävalenz von Pleuritiden erhöhen (vgl. Kapitel V.2.1). Ebenso kann, wie in Kapitel V.2.1 erläutert, eine Übertragung von App über die Luft nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Der Verdacht, dass Schweine in Norddeutschland einem höheren Infektionsdruck ausgesetzt sein könnten als Schweine in anderen Regionen, wird dadurch unterstützt, dass, unabhängig davon, welche Ferkelherkunft in der Region Nord zur Mast eingestallt wurde, viele dieser Tiere (40,9 % - 63,6 %) eine dorsokaudale Pleuritis entwickelten.

In Hinblick auf die Herkunft der Ferkel aus Dänemark und den Niederlanden konnte festgestellt werden, dass sich diese Ergebnisse mit denen der Prävalenz von App Serotypen nach Ferkelherkunft ergänzten. Die Hälfte der Bestände mit dänischer Ferkelherkunft sowie ein Großteil der serotypisierten dänischen Einzeltiere (73,7 %) waren App ST 2 seropositiv, während ein Drittel der Bestände und 36,8 % der Einzeltiere App ST 5 seropositiv waren. Bestände mit niederländischer Herkunft waren zu 66,6 % und Einzeltiere mit niederländischer Herkunft zu 76,9 % App ST 2 seropositiv, während alle Bestände mit niederländischer Herkunft und 38,5 % der Einzeltiere Antikörper gegen ST 5 aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Vorkommen der App Serotypen 2 und 5 im Bestand die Chance für das Einzeltier, an einer Pleuritis zu erkranken, signifikant erhöhte. Außerdem zeigten Lungen

von Tieren dänischer und niederländischer Herkunft, unabhängig davon in welcher Region sie zur Mast eingestallt wurden, häufig dorsokaudale Pleuritiden. Aufgrund der nachgewiesenen App Serotypen erscheint das häufige Vorkommen von Pleuritiden in Lungen von Schweinen der Herkunft DK und NL schlüssig.

Kraniale Pleuritiden wurden signifikant häufiger in Tieren aus den Niederlanden detektiert, gefolgt von norddeutschen Ferkeln, die häufiger betroffen waren als Tiere aus anderen deutschen Regionen oder Tiere aus Dänemark. Die Chance für das Vorkommen kranialer Pleuritiden war in Tieren aus Nord um das 1,69fache und in Tieren aus NL um das 2,14fache erhöht. Bemerkenswert ist, dass unabhängig davon, woher die Tiere kamen, eine Mast in der Region Nord zum erhöhten Vorkommen kranialer Pleuritiden führte. Wie schon erläutert, sind aufgrund der Ätiologie kranialer Pleuritiden, als Folge von frühen durch Sekundärerregern verkomplizierten *M.hyo* Infektionen (ANDREASEN et al., 2001), Tiere in der Region Nord infolge der hohen Schweinedichte besonders gefährdet. Auch bei einer Mast in der Region Süd konnte, unabhängig von der Ferkelherkunft, im Vergleich zum Standort Ost eine erhöhte Prävalenz kranialer Pleuritiden festgestellt werden. Auch hier könnte die Schweinedichte in der Umgebung, wie von verschiedenen Autoren beschrieben (MAES et al., 2001b; HEGE et al., 2002; ZHUANG et al., 2007), als Risikofaktor angesehen werden. Die in der Region Süd im Vergleich zur Region Ost höhere Schweinedichte könnte zu einer erleichterten Übertragung von Pathogenen geführt haben.

2.3. Pleuritis und weitere Faktoren

Die univariate Analyse zeigte, dass Tiere in reinen Mastbeständen im Vergleich zu Tieren in geschlossenen Beständen ein signifikant erhöhtes Risiko hatten, an einer Pleuritis, sowohl dorsokaudaler als auch kranialer Art, zu erkranken. Dieser Einfluss der Betriebsart „Mast“ wurde auch in der binär-logistischen Regression bestätigt und die Chance auf eine dorsokaudale Pleuritis um das 1,23fache und die Chance für das Vorkommen kranialer Pleuritis um das 1,91fache erhöht.

HEGE et al. (2002) zufolge haben Mastbetriebe im Vergleich zu Zuchtbetrieben ein höheres Risiko mit Atemwegserregern reinfiziert zu werden. ROSENDAL und MITCHELL (1983) wiesen für die Faktoren geschlossener Betrieb, Zukauf von Tieren mit Gesundheitszeugnis und Quarantänemaßnahmen für Zukauftiere

einen protektiven Effekt nach. Auch in der eigenen Untersuchung wurde für den Faktor geschlossener Betrieb mit einem $OR < 1$ ein protektiver Effekt beschrieben. Während bei geschlossenen Betrieben davon auszugehen ist, dass alle Mastläufer aus dem eigenen Betrieb stammten, muss bei reinen Mastbetrieben damit gerechnet werden, dass die Ferkel aus verschiedenen Betrieben kamen. HEGE et al. (2002) zufolge haben Betriebe, die Tiere nur aus einem Bestand zukaufen ein geringeres Risiko der Reinfektion mit M.hyo und App. Auch HURNIK et al. (1994) und JÄGER et al. (2012) stellten fest, dass in Betrieben, die mehrere Herkünfte mästen, die Chance auf das Vorkommen von respiratorischen Erkrankungen erhöht war. Geschlossene Betriebe ohne oder mit geringem Tierverkehr haben das geringste Risiko für den Eintrag von App in den Bestand (ROSENDAL & MITCHELL, 1983). Für HEGE et al. (2002) liegt die Begründung, dass die Betriebsart „Mast“ ein Risikofaktor für die Infektion mit respiratorischen Pathogenen darstellt darin, dass diese Betriebe vom Gesundheitsstatus des Ferkelerzeugerbetriebes abhängig sind. Außerdem haben Mastbetriebe anders als geschlossene Betriebe mit dem An- und Abtransport der Masttiere einen erhöhten Tierverkehr (HEGE et al., 2002). In der Studie von HEGE et al. (2002) gaben die Transportunternehmen an, dass es in nur 80 % der Fälle möglich gewesen sei, das Fahrzeug am Schlachthof zu reinigen und desinfizieren. Folglich muss mit zunehmender Häufigkeit von Transporten mit einem steigenden Infektionsrisiko gerechnet werden.

Entgegen den Ergebnissen der eigenen Studie beobachteten ENOE et al. (2002) und JÄGER et al. (2012) ein häufigeres Vorkommen von Pleuritiden bei Tieren aus geschlossenen Betrieben. Die Autoren vermuten, dass in solchen Betrieben die Zucht- und Aufzuchttiere das Reservoir für weitere Pathogene bilden, die an Läsionen beteiligt sein könnten (ENOE et al., 2002; JÄGER et al., 2012). Außerdem könnte das Risiko in geschlossenen Betrieben für eine Pleuritis durch das Zurückhalten nicht marktfähiger Tiere erhöht werden (CLEVELAND-NIELSEN et al., 2002).

In der univariaten Analyse konnte für das Vorkommen von dorsokaudaler Pleuritis für den Faktor „Rein-Raus“ und „Rein-Raus abteilweise“ zwar ein $OR > 1$ festgestellt werden, allerdings entfiel dieser Faktor in der binär-logistischen

Regression. In den univariaten Analysen für die Zielgröße „Pleuritis ≥ 1 “ konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, für die Zielgröße „Pleuritis =1“ ergab sich ein OR < 1 .

VANALSTINE (2012) zufolge führt das Mischen von Altersgruppen, eine kontinuierliche Belegung und auch das Zurückhalten und Umstallen von Tieren in andere Gruppen zu einer ständigen Übertragung von Pathogenen von älteren auf jüngere empfänglichere Tiere (VANALSTINE, 2012). So beobachteten MAES et al. (2001a) eine höhere Innerherden Seroprävalenz gegen ST 9 in Beständen, die nicht in Abteile aufgeteilt waren. JÄGER et al. (2012) zeigten, dass das Nicht-Einhalten eines strikten Rein-Raus Managements stark mit einer zunehmenden Pleuritisprävalenz assoziiert war. So trat ein Anstieg der Pleuritishäufigkeit auf, wenn sich Schweine mit über einem Monat Altersunterschied gleichzeitig denselben Luftraum teilten und wiederholtes Mischen und Umstallen von Tieren stattfand (CLEVELAND-NIELSEN et al., 2002; JÄGER et al., 2012). Sowohl FRAILE et al. (2010) als auch CLEVELAND-NIELSEN et al. (2002) beschreiben den protektiven Effekt eines Rein-Raus Managements auf das Vorkommen von Pleuritis durch die Unterbrechung der Infektionsketten im Bestand.

Die Management-bezogenen Daten „Rein-Raus“ und „R+D“ wurden in der vorliegenden Studie durch Befragung des Landwirts erhoben. Daher konnten die Antworten zum einen nicht hinsichtlich ihres Wahrheitsgehaltes überprüft werden und zum anderen waren die Antworten abhängig davon, welches Verständnis der Landwirt von einem Rein-Raus Management hatte. JÄGER et al. (2012) beobachteten häufig die unklare Definition eines effektiven Rein-Raus Managements. Sie betonen nicht nur die Bedeutung einer räumlichen Trennung der Tiere, sondern auch der Trennung des Luftraumes (JÄGER et al., 2012). In den meisten Fällen kann ein abteilweises Rein Raus Verfahren nicht als effektiv angesehen werden, da keine vollständige Trennung der Abteile möglich ist und auch keine vollständige Entleerung des Luftraumes stattfindet (JÄGER et al., 2012). Dies könnte dazu führen, dass sowohl Betriebe der Kategorie „Rein-Raus“, zu der alle Betriebe gehören, die angeben, ein Rein-Raus Verfahren unabhängig welcher Art zu betreiben, als auch Betriebe der Kategorie „abteilweise Rein-Raus“ ein erhöhtes Risiko für dorsokaudale Pleuritiden haben.

Außerdem könnte das Ergebnis, dass ein Rein-Raus Verfahren das Risiko erhöhte, durch eine Korrelation mit dem Vorkommen von dorsokaudaler Pleuritis nach Region bedingt sein. In der Region Nord, in der signifikant häufiger dorsokaudale Pleuritiden bei Einzeltieren auftraten, gehörten 95 % der Betriebe zur Kategorie „Rein-Raus“ und 80 % der Betriebe zur Kategorie „Rein-Raus abteilweise“.

Hinsichtlich des Faktors „R+D“ ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse in der vorliegenden Studie: Das Vorkommen von Pleuritis und kranialer Pleuritis gesamt wurde durch eine nur gelegentlich stattfindende R+D, verglichen zu einer regelmäßigen R+D begünstigt. Für das Vorkommen dorsokaudaler Pleuritiden ergab sich ein gegenläufiges Ergebnis. Hier war die OR für eine regelmäßige R+D > 1 .

JÄGER et al. (2012) zeigten, dass die regelmäßige R+D von Aufzucht- und Mastställen einen protektiven Effekt auf das Vorkommen von Pleuritis ausübt. Dieselben Autoren konnten außerdem belegen, dass sich längere Leerstehzeit zwischen den Tierpartien positiv auswirken. Dieser positive Effekt ist auf die Reduktion von Staub, bakteriellen Erregern und Pilzsporen zurückzuführen (JÄGER et al., 2012). Durch längere Leerstehzeiten kann ein noch besseres Abtrocknen nach der Desinfektion gewährleistet und der Vorgang somit optimiert werden (JÄGER et al., 2012). Außerdem kann insgesamt vermutet werden, dass in Betrieben, die keine regelmäßige Reinigung und Desinfektion durchführen eher wenig Biosecurity Maßnahmen umgesetzt werden und somit eine eher niedrige Biosecurity herrscht. FABLET et al. (2012b) zeigten, dass Schlachtschweine aus Betrieben mit schlechter Biosecurity ein erhöhtes Risiko haben an einer Pleuritis zu erkranken. Sowohl CLEVELAND-NIELSEN et al. (2002) als auch JÄGER et al. (2012) betonen, dass erst ein funktionierendes Rein-Raus Verfahren eine effektive Reinigung und Desinfektion ermöglichen. Folglich muss davon ausgegangen werden, dass die Variablen „Rein-Raus“ und „R+D“ in der vorliegenden Studie miteinander assoziiert sind. Insgesamt haben 76,5 % aller Betriebe angegeben, dass sie ein abteilweises Rein-Raus Verfahren betreiben, das, wie oben näher beschrieben, häufig nicht effektiv genug ist (JÄGER et al., 2012). Somit kann vermutet werden, dass auch die sich an dieses Verfahren anschließende Reinigung und Desinfektion wenig erfolgreich verlaufen ist. Durch diesen möglicherweise nicht effektiven R+D Vorgang in vielen Betrieben mit

abteilweisem Rein-Raus Verfahren könnte es in der vorliegenden Studie zu der Literatur widersprechenden Ergebnissen gekommen sein.

Außerdem müssen, wie schon oben erwähnt, nicht nur die Angaben des Landwirtes hinsichtlich Rein-Raus Management kritisch betrachtet werden, sondern auch die Angaben zur durchgeführten Reinigung und Desinfektion. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Häufigkeit der Reinigung und Desinfektion eher überschätzt wurde und somit dieser Maßnahme in der vorliegenden Studie kein ausreichend positiver Effekt zugeschrieben werden konnte.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte das Vorkommen von *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) und Pleuritiden in Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik untersucht werden. Folgende Hypothesen wurden überprüft:

- 1) In Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik wird eine hohe App Seroprävalenz erwartet.
- 2) Die Seroprävalenz von App sowie einzelner Serotypen ist unabhängig vom Standort des Mastbetriebes innerhalb Deutschlands.
- 3) Die Prävalenz von Pleuritiden in Beständen mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik wird aufgrund der hohen Tier- und Bestandsdichte in Norddeutschland als am höchsten eingeschätzt.

Insgesamt nahmen 51 Mastbetriebe mit klinisch rezidivierender Atemwegsproblematik an einer diagnostischen Querschnittsuntersuchung, die in Anlehnung an das Positionspapier „Monitoring-Systeme in Zuchtschweinebeständen aus Sicht der Wissenschaft“ (NATHUES et al., 2011) erfolgte, teil. Die Auswahl der Betriebe erfolgte unter Berücksichtigung der regional unterschiedlichen Strukturen der deutschen Schweineproduktion aus den definierten Regionen Nord, Ost und Süd. Für die vorliegende Arbeit wurden die Blutproben, welche im Rahmen dieser Querschnittsbeprobung von 20 zufällig ausgewählten Endmastschweinen pro Bestand entnommenen wurden, mittels IDEXX Apx IV ELISA auf das Vorkommen von ApxIV Antikörpern untersucht. Weiterhin wurden maximal 5 ApxIV seropositive Proben pro Bestand mittels ID Vet Screen ELISA serotypisiert. Zusätzlich fand für jeden Bestand bei Tieren der gleichen Mastpartie in einem Zeitfenster von zwei Wochen vor bis zwei Wochen nach der Blutprobenentnahme eine Untersuchung von Lungen am Schlachthof statt. Hierbei war es das Ziel 100 Lungen pro Bestand mittels des SPES (Slaughterhouse Pleurisy Evaluation System) auf das Vorkommen, die Ausdehnung und die Lokalisation von Pleuritiden zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit konnte in Mastbeständen mit klinisch rezidivierender

Atemwegsproblematik eine ApxIV Seroprävalenz auf Bestandsebene von 86,3 % und auf Einzeltierebene von 61,9 % nachgewiesen werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen ApxIV seropositiver Bestände zwischen den drei Regionen festgestellt werden. Dahingegen waren in Norddeutschland mit 70,5 % signifikant mehr Einzeltiere ApxIV seropositiv als in Ost- (55,5 %) oder Süddeutschland (56,7 %).

Auf Bestandsebene wurde mit 70,6 % der Gesamtnachweise am häufigsten die App Serogruppe 3/6/8 nachgewiesen. In absteigender Häufigkeit waren die Bestände seropositiv für ST 5 (54,9 %), ST 2 (54,9 %), ST 12 (49 %), ST 4/7 (33,3 %) ST 10 (29,4 %) und die Serogruppe 1/9/11 (19,6 %). In 68,6 % der untersuchten Bestände konnten drei oder mehr App Serotypen bzw. Serogruppen nachgewiesen werden. Die maximale Anzahl nachgewiesener Serotypen pro Bestand betrug sechs. Auf Bestandsebene konnten keine regionalen Unterschiede in der Verteilung der App Serotypen zwischen den drei definierten Regionen Nord, Ost und Süd festgestellt werden. Auf Einzeltierebene hingegen waren Schweine aus Süddeutschland signifikant häufiger seropositiv für App ST 4/7 und Schweine aus Ostdeutschland für App ST 1/9/11 als Tiere in den anderen definierten Regionen.

Insgesamt konnte bei 45,4 % der Tiere aus den vorausgewählten Beständen mit rezidivierender Atemwegsproblematik eine Pleuritis nachgewiesen werden. Im regionalen Vergleich konnte gezeigt werden, dass Schweine in Norddeutschland signifikant häufiger von dorsokaudalen als auch kranialen Pleuritiden betroffen waren als Schweine aus den anderen Regionen.

Die Ergebnisse einer binär-logistischen Regression zeigten für die vorliegende Untersuchung, dass Schweine aus App ST 2, ST 3/6/8 und ST 5 seropositiven Beständen eine signifikant erhöhte Chance haben unter einer Pleuritis, sowohl dorsokaudaler als auch kranialer Art, zu leiden. Außerdem konnten weitere nicht-infektiöse Faktoren ermittelt werden, die ebenfalls die Chance auf das Vorkommen von Pleuritiden erhöhen.

Die dieser Arbeit zugrunde gelegten Hypothesen können abschließend wie folgt beantwortet werden: Die erwartete hohe App Seroprävalenz in Beständen mit rezidivierender Atemwegssymptomatik wurde in der vorliegenden Arbeit belegt.

Auf Bestandsebene konnte die Erwartung, dass die Seroprävalenz von App und der zugehörigen Serotypen unabhängig vom Standort ist, bestätigt werden. Auf Einzeltierebene jedoch wurden regionale Unterschiede hinsichtlich der App Seroprävalenz und der Verteilung einzelner Serotypen festgestellt. Außerdem bestätigt die vorliegende Studie regionale Unterschiede im Vorkommen von Pleuritiden und konnte zeigen, dass Lungen von norddeutschen Mastschweinen gehäuft von Pleuritiden betroffen sind. Es wurden, neben dem Vorkommen von App und dem Betriebsstandort, weitere nicht-infektiöse Faktoren ermittelt, welche die Chance auf das Vorkommen von Pleuritiden erhöhen.

VII. SUMMARY

The objective of the present study was to evaluate the prevalence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) and pleurisy in farms with recurring respiratory disease. The following hypotheses were tested:

- 1) In farms with recurring respiratory disease a high App is expected.
- 2) App seroprevalence and seroprevalence of corresponding serotypes depends on the region where fattening pigs are housed.
- 3) Because of the high pig and farm density in Northern Germany the highest prevalence of pleurisy is expected in this region.

In total 51 fattening farms with recurring respiratory disease participated voluntarily in this cross-sectional diagnostic investigation following the methodology of the position paper “Monitoring –Systeme in Zuchtschweinebeständen aus Sicht der Wissenschaft “ (NATHUES et al., 2011). Considering regional differences in German pig production, farms were selected from the three different defined regions North, East and South. For the present survey, 20 blood samples per farm from randomly selected finisher pigs, taken in the course of the cross-sectional investigation, were examined by the IDEXX Apx IV ELISA to detect ApxIV antibodies. Additionally a maximum of 5 ApxIV seropositive samples per farm were serotyped using the ID Vet Screen ELISA. Evaluation of lungs from the same batch of pigs for each farm took place at the slaughterhouse within a time frame of two weeks before and two weeks after the on farm blood sampling. The objective was to examine the occurrence, location and extent of pleurisy in 100 lungs per farm using the SPES (Slaughterhouse Pleurisy Evaluation System).

The present study demonstrated an overall ApxIV seroprevalence of 86.3 % on farm-level and of 61.9 % on individual-level in fattening farms with recurring respiratory disease. No significant differences in the occurrence of seropositive farms between the three German regions could be detected on farm-level. On individual-level significantly more pigs were seropositive for ApxIV in Northern

Germany (70.5 %) than in Eastern (55.5 %) and Southern Germany (56.7 %). At farm-level, the most frequently detected serotype was 3/6/8 in 70.6 % of all samples. In decreasing number of frequency farms were seropositive for ST 5 (54.9 %), ST 2 (54.9 %), ST 12 (49 %), ST 4/7 (33.3 %), ST 10 (29.4 %) and ST 1/9/11 (19.6 %). In 68.3 % of all farms antibodies against three or more different serotypes were detectable. The maximum number of different serotypes detected on one farm was six. On farm-level, no significant differences occurred in the distribution of the App serotypes between the three defined regions North, East and South. Conversely, on individual-level significantly more pigs in Southern Germany were seropositive for App ST 4/7 and significantly more pigs in Eastern Germany were seropositive for ST 1/9/11 compared to the other German regions.

In total pleurisy was evident in 45.4 % of all examined lungs from included farms. Comparison between the three regions revealed, that pigs in Northern Germany are significantly more often affected by dorsocaudal or cranial pleurisy than pigs in the other regions.

The results of the binary-logistic regression in the present study show that pigs in farms seropositive for App ST 2, ST 3/6/8 and ST 5 have a significantly higher chance to suffer from dorsocaudal or cranial pleurisy. In addition, further non-infectious factors increasing the risk to suffer from pleurisy were determined. The hypotheses underlying the present study can be answered as follows: The present survey confirmed the assumed high seroprevalence of App in farms with recurring respiratory disease. Furthermore, the expectation that seroprevalence of App and corresponding serotypes is independent of the location of the fattening farm could be verified on farm-level. However, on individual-level differences in terms of App seroprevalence and occurrence of different serotypes between the three different German regions were identified. Moreover, the present study confirms that there are regional differences in the occurrence of pleurisy and lungs from pigs housed in Northern Germany are more frequently affected by pleurisy. Besides App and the region where pigs are housed, further non-infectious factors increasing the risk to suffer from pleurisy were identified.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Andreasen M, Mousing J, Krogsgaard Thomsen L. No simple association between time elapsed from seroconversion until slaughter and the extent of lung lesions in Danish swine. *Prev Vet Med* 2001; 52: 147-161.

Angen O, Heegaard PM, Lavritsen DT, Sorensen V. Isolation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 by immunomagnetic separation. *Vet Microbiol* 2001; 79: 19-29.

Angen O, Ahrens P, Jessing SG. Development of a multiplex PCR test for identification of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovars 1, 7, and 12. *Vet Microbiol* 2008; 132: 312-318.

Archambault M, Labrie J, Rioux CR, Dumas F, Thibault P, Elkins C, Jacques M. Identification and preliminary characterization of a 75-kDa hemin- and hemoglobin-binding outer membrane protein of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1. *Can J Vet Res* 2003; 67: 271-277.

Assavacheep P, Persson M, Luengyosluechakul S, Watanaphansak S, Laohasinnarong D, Pungkhun P, Wallgren P. *Actinobacillus pleuropneumoniae* in Thai pig herds. Prevalence of serum antibodies and relation to performance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2003; 50: 390-395.

Auger E, Deslandes V, Ramjeet M, Contreras I, Nash JH, Harel J, Gottschalk M, Olivier M, Jacques M. Host-pathogen interactions of *Actinobacillus pleuropneumoniae* with porcine lung and tracheal epithelial cells. *Infect Immun* 2009; 77: 1426-1441.

Baarsch MJ, Scamurra RW, Burger K, Foss DL, Maheswaran SK, Murtaugh MP. Inflammatory cytokine expression in swine experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Infect Immun* 1995; 63: 3587-3594.

Baier S, von Berg S, Tabeling R (2015). Serological response of APP unsuspecting gilts to vaccination with porcilis APP. *Asian Pig Vet Soc Congr. Manila, Philippinen.*

Beck M, van den Bosch JF, Jongenelen IM, Loeffen PL, Nielsen R, Nicolet J, Frey J. RTX toxin genotypes and phenotypes in *Actinobacillus pleuropneumoniae* field strains. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2749-2754.

Belanger M, Dubreuil D, Harel J, Girard C, Jacques M. Role of lipopolysaccharides in adherence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to porcine tracheal rings. *Infect Immun* 1990; 58: 3523-3530.

Belanger M, Begin C, Jacques M. Lipopolysaccharides of *Actinobacillus pleuropneumoniae* bind pig hemoglobin. *Infect Immun* 1995; 63: 656-662.

Bertram TA. Quantitative morphology of peracute pulmonary lesions in swine induced by *Haemophilus pleuropneumoniae*. *Vet Pathol* 1985; 22: 598-609.

Blackall PJ, Klaasen HL, van den Bosch H, Kuhnert P, Frey J. Proposal of a new serovar of *Actinobacillus pleuropneumoniae*: serovar 15. *Vet Microbiol* 2002; 84: 47-52.

Blanco M, Gutierrez-Martin CB, Rodriguez-Ferri EF, Roberts MC, Navas J. Distribution of tetracycline resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 702-708.

Boekema BK, Kamp EM, Smits MA, Smith HE, Stockhofe-Zurwieden N. Both ApxI and ApxII of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 are necessary for full virulence. *Vet Microbiol* 2004; 100: 17-23.

Bosse JT, MacInnes JI. Urease activity may contribute to the ability of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to establish infection. *Can J Vet Res* 2000; 64: 145-150.

Bosse JT, Janson H, Sheehan BJ, Beddek AJ, Rycroft AN, Kroll JS, Langford PR. *Actinobacillus pleuropneumoniae*: pathobiology and pathogenesis of infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 225-235.

Brackmann J, Beckmann K, Lüken C, Baier S. Zur Verbreitung und Diagnostik von *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Prakt Tierarzt* 2015: 372-381.

Brockmeier SL, Halbur PG, Thacker EL. Porcine Respiratory Disease Complex. In: *Polymicrobial Disease*. K.A. B, J.M. G, eds. Washington (DC): ASM Press 2002: 231-268.

Broes A, Gottschalk M (2007). Why and how to diagnose *Actinobacillus pleuropneumoniae* sub-clinical infections. *Ann Meet Am Assoc Swine Vet*. Orlando, Florida, USA. 193-198.

Broes A, Martineau G-P, Gottschalk M. Dealing with unexpected *Actinobacillus pleuropneumoniae* serological results. *J Swine Health Prod* 2007; 15: 264-269.

Buettner FF, Maas A, Gerlach GF. An *Actinobacillus pleuropneumoniae* arca deletion mutant is attenuated and deficient in biofilm formation. *Vet Microbiol* 2008; 127: 106-115.

Büttner K, Krieter J, Traulsen I. Characterization of contact structures for the spread of infectious diseases in a pork supply chain in northern Germany by dynamic network analysis of yearly and monthly networks. *Transbound Emerg Dis* 2015; 62: 188-199.

Büttner K, Krieter J, Traulsen A, Traulsen I. Epidemic Spreading in an Animal Trade Network - Comparison of Distance-Based and Network-Based Control Measures. *Transbound Emerg Dis* 2016; 63: 122-134.

Calmettes C, Yu RH, Silva LP, Curran D, Schriemer DC, Schryvers AB, Moraes TF. Structural variations within the transferrin binding site on transferrin-binding protein B, TbpB. *J Biol Chem* 2011; 286: 12683-12692.

Caruso JP, Ross RF. Effects of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* infections on alveolar macrophage functions in swine. *Am J Vet Res* 1990; 51: 227-231.

Chien MS, Chan YY, Chen ZW, Wu CM, Liao JW, Chen TH, Lee WC, Yeh KS, Hsuan SL. *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 10 derived ApxI induces apoptosis in porcine alveolar macrophages. *Vet Microbiol* 2009; 135: 327-333.

Chiers K, Haesebrouck F, van Overbeke I, Charlier G, Ducatelle R. Early in vivo interactions of *Actinobacillus pleuropneumoniae* with tonsils of pigs. *Vet Microbiol* 1999; 68: 301-306.

Chiers K, Donne E, Van Overbeke I, Ducatelle R, Haesebrouck F. *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections in closed swine herds: infection patterns and serological profiles. *Vet Microbiol* 2002a; 85: 343-352.

Chiers K, Donne E, Van Overbeke I, Ducatelle R, Haesebrouck F. Evaluation of serology, bacteriological isolation and polymerase chain reaction for the detection of pigs carrying *Actinobacillus pleuropneumoniae* in the upper respiratory tract after experimental infection. *Vet Microbiol* 2002b; 88: 385-392.

Chiers K, De Waele T, Pasmans F, Ducatelle R, Haesebrouck F. Virulence factors of *Actinobacillus pleuropneumoniae* involved in colonization, persistence and induction of lesions in its porcine host. *Vet Res* 2010; 41: 65-81.

Cho WS, Chae C. Genotypic prevalence of *apx1V* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* field isolates. J Vet Diagn Invest 2001a; 13: 175-177.

Cho WS, Chae C. Expression of the *apxIV* gene in pigs naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. J Comp Pathol 2001b; 125: 34-40.

Cho WS, Jung K, Kim J, Ha Y, Chae C. Expression of mRNA encoding interleukin (IL)-10, IL-12p35 and IL-12p40 in lungs from pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Res Commun 2005; 29: 111-122.

Cleveland-Nielsen A, Nielsen EO, Ersboll AK. Chronic pleuritis in Danish slaughter pig herds. Prev Vet Med 2002; 55: 121-135.

CLSI (2015). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, 3rd ed. CLSI supplement VET01S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA.

Costa G, Oliveira S, Torrison J, Dee S. Evaluation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* diagnostic tests using samples derived from experimentally infected pigs. Vet Microbiol 2011; 148: 246-251.

Crujisen T, van Leengoed LA, Kamp EM, Bartelse A, Korevaar A, Verheijden JH. Susceptibility to *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in pigs from an endemically infected herd is related to the presence of toxin-neutralizing antibodies. Vet Microbiol 1995; 47: 219-228.

Crujisen TL, Van Leengoed LA, Dekker-Nooren TC, Schoevers EJ, Verheijden JH. Phagocytosis and killing of *Actinobacillus pleuropneumoniae* by alveolar macrophages and polymorphonuclear leukocytes isolated from pigs. Infect Immun 1992; 60: 4867-4871.

Danilowicz E, Martinez-Arias R, Dolf G, Singh M, Probst I, Tummler B, Holtig D, Waldmann KH, Gerlach GF, Stanke F, Leeb T. Characterization of the porcine transferrin gene (TF) and its association with disease severity following an experimental *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. Anim Genet 2010; 41: 424-427.

Del Pozo Sacristan R, Michiels A, Martens M, Haesebrouck F, Maes D. Efficacy of vaccination against *Actinobacillus pleuropneumoniae* in two Belgian farrow-to-finish pig herds with a history of chronic pleurisy. Vet Rec 2014; 174: 302.

Deslandes V, Nash JH, Harel J, Coulton JW, Jacques M. Transcriptional profiling of *Actinobacillus pleuropneumoniae* under iron-restricted conditions. BMC Genomics 2007; 8: 72-92.

Desrosiers R, Moore C. Indirect transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Swine Health Prod 1998; 6: 263-266.

Desrosiers R (2004). Epidemiology, diagnosis and control of swine diseases. Ann Meet Am Assoc Swine Vet. Des Moines, Iowa, USA. 9-37.

Devenish J, Rosendal S, Johnson R, Hubler S. Immunoserological comparison of 104-kilodalton proteins associated with hemolysis and cytolysis in *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Pasteurella haemolytica*, and *Escherichia coli*. Infect Immun 1989; 57: 3210-3213.

Diarra MS, Dolence JA, Dolence EK, Darwish I, Miller MJ, Malouin F, Jacques M. Growth of *Actinobacillus pleuropneumoniae* is promoted by exogenous hydroxamate and catechol siderophores. Appl Environ Microbiol 1996; 62: 853-859.

Dom P, Haesebrouck F, De Baetselier P. Stimulation and suppression of the oxygenation activity of porcine pulmonary alveolar macrophages by *Actinobacillus pleuropneumoniae* and its metabolites. Am J Vet Res 1992a; 53: 1113-1118.

Dom P, Haesebrouck F, Kamp EM, Smits MA. Influence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 and its cytolysins on porcine neutrophil chemiluminescence. Infect Immun 1992b; 60: 4328-4334.

Dom P, Haesebrouck F, Ducatelle R, Charlier G. In vivo association of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 with the respiratory epithelium of pigs. Infect Immun 1994; 62: 1262-1267.

Dottori M, Nigrelli A, Bonilauri P, Merialdi G, Gozio S, Cominotti F. Proposta per un nuovo sistema di punteggiatura delle pleuriti suine in sede di macellazione. La griglia SPES (Slaughterhouse Pleurisy Evaluation System). Large Anim Rev 2007; 13: 161-165.

Dreyfus A, Schaller A, Nivollet S, Segers RP, Kobisch M, Mieli L, Soerensen V, Hussy D, Miserez R, Zimmermann W, Inderbitzin F, Frey J. Use of recombinant ApxIV in serodiagnosis of *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections, development and prevalidation of the ApxIV ELISA. Vet Microbiol 2004; 99: 227-238.

Dubreuil JD, Jacques M, Mittal KR, Gottschalk M. *Actinobacillus pleuropneumoniae* surface polysaccharides: their role in diagnosis and immunogenicity. *Anim Health Res Rev* 2000; 1: 73-93.

Eamens GJ, Gonsalves JR, Whittington AM, Turner B. Serological responses to two serovar-independent ELISA antigens of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in Australian commercial pig herds. *Aust Vet J* 2008; 86: 465-472.

El Garch F, de Jong A, Simjee S, Moyaert H, Klein U, Ludwig C, Marion H, Haag-Diergarten S, Richard-Mazet A, Thomas V, Siegwart E. Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results. *Vet Microbiol* 2016; 194: 11-22.

Elbers AR, Tielen MJ, Cromwijk WA, Hunneman WA. Sero-epidemiological screening of pig sera collected at the slaughterhouse to detect herds infected with Aujeszky's disease virus, porcine influenza virus and *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* in the framework of an integrated quality control (IQC) system. *Vet Q* 1990; 12: 221-230.

Elbers AR, Tielen MJ, Cromwijk WA, Hunneman WA. Variation in seropositivity for some respiratory disease agents in finishing pigs: epidemiological studies on some health parameters and farm and management conditions in the herds. *Vet Q* 1992; 14: 8-13.

Enoe C, Mousing J, Schirmer AL, Willeberg P. Infectious and rearing-system related risk factors for chronic pleuritis in slaughter pigs. *Prev Vet Med* 2002; 54: 337-349.

EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Statutes. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2017: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Statutes_20160411_approved_by_General_Committee.pdf. Zugriff am 19.11.2017.

Ewers C, Wieler LH. Pasteurellaceae. In: Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre, 9 edn. Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P, eds. Stuttgart: Enke 2011: 221-231.

Fablet C, Marois C, Dorenlor V, Eono F, Eveno E, Jolly JP, Le Devendec L, Kobisch M, Madec F, Rose N. Bacterial pathogens associated with lung lesions in slaughter pigs from 125 herds. *Res Vet Sci* 2012a; 93: 627-630.

Fablet C, Dorenlor V, Eono F, Eveno E, Jolly JP, Portier F, Bidan F, Madec F, Rose N. Noninfectious factors associated with pneumonia and pleuritis in slaughtered pigs from 143 farrow-to-finish pig farms. *Prev Vet Med* 2012b; 104: 271-280.

Fablet C, Marois-Crehan C, Simon G, Grasland B, Jestin A, Kobisch M, Madec F, Rose N. Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: a cross-sectional study. *Vet Microbiol* 2012c; 157: 152-163.

Fano E, Pijoan C, Dee S. Dynamics and persistence of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs. *Can J Vet Res* 2005; 69: 223-228.

Fenwick BW, Cullor JS, Osburn BI, Olander HJ. Mechanisms involved in protection provided by immunization against core lipopolysaccharides of *Escherichia coli* J5 from lethal *Haemophilus pleuropneumoniae* infections in swine. *Infect Immun* 1986; 53: 298-304.

Ferreira Barbosa JA, Labrie J, Beaudry F, Gagnon CA, Jacques M. *Actinobacillus pleuropneumoniae* induces SJPL cell cycle arrest in G2/M-phase and inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication. *Viol J* 2015; 12: 188-203.

Fittipaldi N, Broes A, Harel J, Kobisch M, Gottschalk M. Evaluation and field validation of PCR tests for detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in subclinically infected pigs. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5085-5093.

Fodor L, Varga J, Molnar E, Hajtos I. Biochemical and serological properties of *Actinobacillus pleuropneumoniae* biotype 2 strains isolated from swine. *Vet Microbiol* 1989; 20: 173-180.

Fraile L, Alegre A, Lopez-Jimenez R, Nofrarias M, Segales J. Risk factors associated with pleuritis and cranio-ventral pulmonary consolidation in slaughter-aged pigs. *Vet J* 2010; 184: 326-333.

Frank RK, Chengappa MM, Oberst RD, Hennessy KJ, Henry SC, Fenwick B. Pleuropneumonia caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae* biotype 2 in growing and finishing pigs. *J Vet Diagn Invest* 1992; 4: 270-278.

Frey J, Beck M, van den Bosch JF, Segers RP, Nicolet J. Development of an efficient PCR method for toxin typing of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains. *Mol Cell Probes* 1995; 9: 277-282.

Fussing V, Barfod K, Nielsen R, Moller K, Nielsen JP, Wegener HC, Bisgaard M. Evaluation and application of ribotyping for epidemiological studies of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in Denmark. *Vet Microbiol* 1998; 62: 145-162.

Gagne A, Lacouture S, Broes A, D'Allaire S, Gottschalk M. Development of an immunomagnetic method for selective isolation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 from tonsils. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 251-254.

Gardner IA, Willeberg P, Mousing J. Empirical and theoretical evidence for herd size as a risk factor for swine diseases. *Anim Health Res Rev* 2002; 3: 43-55.

Gerlach GF, Klashinsky S, Anderson C, Potter AA, Willson PJ. Characterization of two genes encoding distinct transferrin-binding proteins in different *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates. *Infect Immun* 1992; 60: 3253-3261.

Gerlach GF, Anderson C, Klashinsky S, Rossi-Campos A, Potter AA, Willson PJ. Molecular characterization of a protective outer membrane lipoprotein (OmlA) from *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1. *Infect Immun* 1993; 61: 565-572.

Gonzalez GC, Caamano DL, Schryvers AB. Identification and characterization of a porcine-specific transferrin receptor in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Mol Microbiol* 1990; 4: 1173-1179.

Gottschalk M, Lebrun A, Lacouture S, Harel J, Forget C, Mittal KR. Atypical *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates that share antigenic determinants with both serotypes 1 and 7. *J Vet Diagn Invest* 2000; 12: 444-449.

Gottschalk M, Broes A, Mittal KR, Kobisch M, Kuhnert P, Lebrun A, Frey J. Non-pathogenic *Actinobacillus* isolates antigenically and biochemically similar to *Actinobacillus pleuropneumoniae*: a novel species? *Vet Microbiol* 2003a; 92: 87-101.

Gottschalk M, Broes A, Fittipaldi N (2003b). Recent developments on *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Ann Meet Am Assoc Swine Vet*. Orlando, Florida, USA. 387-393.

Gottschalk M (2007). *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes, pathogenicity and virulence. *Ann Meet Am Assoc Swine Vet*. Orlando, Florida, USA. 381-384.

Gottschalk M (2012a). *Actinobacillus pleuropneumoniae*: an old but still relevant swine pathogen in the XXI century. *22nd Congr Int Pig Vet Soc*. Jeju, Südkorea. 26-31.

Gottschalk M. Actinobacillosis. In: Diseases of Swine, 10th edn. Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. West Sussex: Wiley-Blackwell 2012b: 653-669.

Gottschalk M, Lacouture S. *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes 3, 6, 8 and 15 isolated from diseased pigs in North America. Vet Rec 2014; 174: 452-453.

Gottschalk M (2015). *Actinobacillus pleuropneumoniae* heterogeneity of pathogenicity. 7th Europ Symp Porc Health Managem. Nantes, France. 58-60.

Gottschalk M (2016). How to diagnose, control and prevent swine pleuropneumonia. Düsseldorf, 1. Düsseldorfer Schweinetaag.

Grosse Beilage E, Rohde N, Krieter J. Seroprevalence and risk factors associated with seropositivity in sows from 67 herds in north-west Germany infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*. Prev Vet Med 2009; 88: 255-263.

Grosse Beilage E, Nathues H, Grummer B, Hartung J, Kamphues J, Kietzmann M, Rohde J, Spindler B, Weissenböck H. Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Atemwegserkrankungen in Schweinebeständen. In: Diagnostik und Gesundheitsmanagement im Schweinebestand. Große Beilage E, Wendt M, eds. Stuttgart: Eugen Ulmer Stuttgart 2013: 200-270.

Gunnarsson A, Hurvell B, Biberstein EL. Serologic studies of porcine strains of *Haemophilus paraahaemolyticus (pleuropneumoniae)*: antigenic specificity and relationship between serotypes. Am J Vet Res 1978; 39: 1286-1292.

Gutierrez-Martin CB, del Blanco NG, Blanco M, Navas J, Rodriguez-Ferri EF. Changes in antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pigs in Spain during the last decade. Vet Microbiol 2006; 115: 218-222.

Haesebrouck F, Chiers K, Van Overbeke I, Ducatelle R. *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections in pigs: the role of virulence factors in pathogenesis and protection. Vet Microbiol 1997; 58: 239-249.

Haesebrouck F, Van de Kerkhof A, Dom P, Chiers K, Ducatelle R. Cross-protection between *Actinobacillus pleuropneumoniae* biotypes-serotypes in pigs. Vet Microbiol 1996; 52: 277-284.

Hansen MS, Pors SE, Jensen H, Bille-Hansen V, Bisgaard M, Flachs EM, Nielsen OL. An investigation of the pathology and pathogens associated with porcine respiratory disease complex in Denmark. *J Comp Pathol* 2010; 143: 120-131.

Hart FJ, Kilgore RW, Meinert TR, Nutsch RG, Sunderland SJ, Lechtenberg KF. Efficacy of tulathromycin in the treatment of respiratory disease in pigs caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Rec* 2006; 158: 433-436.

Hege R, Zimmermann W, Scheidegger R, Stark KD. Incidence of reinfections with *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pig farms located in respiratory-disease-free regions of Switzerland--identification and quantification of risk factors. *Acta Vet Scand* 2002; 43: 145-156.

Hoeltig D, Hennig-Pauka I, Thies K, Rehm T, Beyerbach M, Strutzberg-Minder K, Gerlach GF, Waldmann KH. A novel Respiratory Health Score (RHS) supports a role of acute lung damage and pig breed in the course of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *BMC Vet Res* 2009; 5: 14-22.

Hoie S, Falk K, Lium B. An abattoir survey of pneumonia and pleuritis in slaughter weight swine from 9 selected herds. IV. Bacteriological findings in chronic pneumonic lesions. *Acta Vet Scand* 1991; 32: 395-402.

Huang H, Potter AA, Campos M, Leighton FA, Willson PJ, Haines DM, Yates WD. Pathogenesis of porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae*, part II: roles of proinflammatory cytokines. *Can J Vet Res* 1999; 63: 69-78.

Humann-Ziehank E, Menzel A, Roehrig P, Schwert B, Ganter M, Hennig-Pauka I. Acute and subacute response of iron, zinc, copper and selenium in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Metallomics* 2014; 6: 1869-1879.

Hurnik D, Dohoo IR, Bate LA. Types of farm management as risk factors for swine respiratory disease. *Prev Vet Med* 1994; 20: 147-157.

Inzana TJ, Ma J, Workman T, Gogolewski RP, Anderson P. Virulence properties and protective efficacy of the capsular polymer of *Haemophilus (Actinobacillus) pleuropneumoniae* serotype 5. *Infect Immun* 1988; 56: 1880-1889.

Inzana TJ, Todd J, Ma JN, Veit H. Characterization of a non-hemolytic mutant of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 5: role of the 110 kilodalton hemolysin in virulence and immunoprotection. *Microb Pathog* 1991; 10: 281-296.

Inzana TJ, Todd J, Veit HP. Safety, stability, and efficacy of noncapsulated mutants of *Actinobacillus pleuropneumoniae* for use in live vaccines. *Infect Immun* 1993; 61: 1682-1686.

Ito H. Development of a cps-based multiplex PCR for typing of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes 1, 2 and 5. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 653-655.

Jacobsen MJ, Nielsen JP. Development and evaluation of a selective and indicative medium for isolation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* from tonsils. *Vet Microbiol* 1995; 47: 191-197.

Jäger HC, McKinley TJ, Wood JL, Pearce GP, Williamson S, Strugnell B, Done S, Habernoll H, Palzer A, Tucker AW. Factors associated with pleurisy in pigs: a case-control analysis of slaughter pig data for England and Wales. *PLoS One* 2012; 7: e29655.

Jessing SG, Angen O, Inzana TJ. Evaluation of a multiplex PCR test for simultaneous identification and serotyping of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes 2, 5, and 6. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4095-4100.

Jirawattanapong P, Stockhofe-Zurwieden N, van LL. Efficacy of a subunit vaccine against *Actinobacillus pleuropneumoniae* in an endemically infected swine herd. *J Swine Health Prod* 2008; 16: 193-199.

Jirawattanapong P, Stockhofe-Zurwieden N, van Leengoed L, Wisselink H, Raymakers R, Cruijssen T, van der Peet-Schwering C, Nielen M, van Nes A. Pleuritis in slaughter pigs: relations between lung lesions and bacteriology in 10 herds with high pleuritis. *Res Vet Sci* 2010; 88: 11-15.

Jobert JL, Savoye C, Cariolet R, Kobisch M, Madec F. Experimental aerosol transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to pigs. *Can J Vet Res* 2000; 64: 21-26.

Kamp EM, Popma JK, Van Leengoed LA. Serotyping of *Haemophilus pleuropneumoniae* in the Netherlands: with emphasis on heterogeneity within serotype 1 and (proposed) serotype 9. *Vet Microbiol* 1987; 13: 249-257.

Kamp EM, Popma JK, Anakotta J, Smits MA. Identification of hemolytic and cytotoxic proteins of *Actinobacillus pleuropneumoniae* by use of monoclonal antibodies. *Infect Immun* 1991; 59: 3079-3085.

Kamp EM, Vermeulen TM, Smits MA, Haagsma J. Production of Apx toxins by field strains of *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Actinobacillus suis*. *Infect Immun* 1994; 62: 4063-4065.

Kaplan JB, Mulks MH. Biofilm formation is prevalent among field isolates of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol* 2005; 108: 89-94.

Kilian M, Nicolet J, Biberstein E. Biochemical and serological characterization of *Haemophilus pleuropneumoniae* (Matthews and Pattison 1961) Shope 1964 and proposal of a neotype strain. *Int J Syst Evol Microbiol* 1978; 28: 20-26.

Kim B, Min K, Choi C, Cho WS, Cheon DS, Kwon D, Kim J, Chae C. Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pigs in Korea using new standardized procedures. *J Vet Med Sci* 2001; 63: 341-342.

Klausen J, Ekeröth L, Grøndahl-Hansen J, Andresen LO. An indirect enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovar 7 in pig serum. *J Vet Diagn Invest* 2007; 19: 244-249.

Koyama T, To H, Nagai S. Isolation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovar 15-like strain from a field case of porcine pleuropneumonia in Japan. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 961-964.

Krejci J, Nechvatalova K, Kudlackova H, Faldyna M, Kucerova Z, Toman M. Systemic and local antibody responses after experimental infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae* in piglets with passive or active immunity. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005; 52: 190-196.

Kristensen CS, Angen O, Andreasen M, Takai H, Nielsen JP, Jorsal SE. Demonstration of airborne transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 between simulated pig units located at close range. *Vet Microbiol* 2004; 98: 243-249.

Krüger M, Seidler T. Allgemeine Bakteriologie- Mikrobielle Diagnostik. In: Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre, 9 edn. Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P, eds. Stuttgart: Enke 2011: 380-386.

Kucerova Z, Hradecka H, Nechvatalova K, Nedbalcova K. Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from clinical outbreaks of porcine respiratory diseases. *Vet Microbiol* 2011; 150: 203-206.

Kume K, Nakai T, Sawata A. Isolation of *Haemophilus pleuropneumoniae* from the nasal cavities of healthy pigs. *Nihon Juigaku Zasshi* 1984; 46: 641-647.

Lacouture S, Mittal KR, Jacques M, Gottschalk M. Serotyping *Actinobacillus pleuropneumoniae* by the use of monoclonal antibodies. J Vet Diagn Invest 1997; 9: 337-341.

Lebret A (2015). How to cope with App in pig herds? 7th Europ Symp Porc Health Managem. Nantes, France. 61-62.

Lebrun A, Lacouture S, Cote D, Mittal KR, Gottschalk M. Identification of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains of serotypes 7 and 4 using monoclonal antibodies: demonstration of common LPS O-chain epitopes with *Actinobacillus lignieresii*. Vet Microbiol 1999; 65: 271-282.

Leiner G, Franz B, Strutzberg K, Gerlach GF. A novel enzyme-linked immunosorbent assay using the recombinant *Actinobacillus pleuropneumoniae* ApxII antigen for diagnosis of pleuropneumonia in pig herds. Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 630-632.

Leneveu P, Robert N, Keita A, Pagot E, Pommier P, Tessier P. Lung Lesions in Pigs at Slaughter: A 2-Year Epidemiological Study in France. Intern J Appl Res Vet Med 2005; 3: 259-265.

Levesque C, Provost C, Labrie J, Hernandez Reyes Y, Burciaga Nava JA, Gagnon CA, Jacques M. *Actinobacillus pleuropneumoniae* possesses an antiviral activity against porcine reproductive and respiratory syndrome virus. PLoS One 2014; 9: e98434.

Li L, Chen Z, Bei W, Su Z, Huang Q, Zhang L, Chen H, Zhou R. Catecholamines promote *Actinobacillus pleuropneumoniae* growth by regulating iron metabolism. PLoS One 2015; 10: e0121887.

Liu J, Chen X, Tan C, Guo Y, Chen Y, Fu S, Bei W, Chen H. In vivo induced RTX toxin ApxIVA is essential for the full virulence of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Microbiol 2009; 137: 282-289.

MacInnes JI, Gottschalk M, Lone AG, Metcalf DS, Ojha S, Rosendal T, Watson SB, Friendship RM. Prevalence of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*, and *Streptococcus suis* in representative Ontario swine herds. Can J Vet Res 2008; 72: 242-248.

Maes D, Deluyker H, Verdonck M, Castryck F, Miry C, Vrijens B, de Kruif A. Risk indicators for the seroprevalence of *Mycoplasma hyopneumoniae*, porcine influenza viruses and Aujeszky's disease virus in slaughter pigs from fattening pig herds. Zentralbl Veterinarmed B 1999; 46: 341-352.

Maes D, Deluyker H, Verdonck M, Castryck F, Miry C, Vrijens B, de Kruif A. Herd factors associated with the seroprevalences of four major respiratory pathogens in slaughter pigs from farrow-to-finish pig herds. *Vet Res* 2000; 31: 313-327.

Maes D, Chiers K, Haesebrouck F, Laevens H, Verdonck M, de Kruif A. Herd factors associated with the seroprevalences of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovars 2, 3 and 9 in slaughter pigs from farrow-to-finish pig herds. *Vet Res* 2001a; 32: 409-419.

Maes DG, Deluyker H, Verdonck M, Castryck F, Miry C, Vrijens B, Ducatelle R, De Kruif A. Non-infectious factors associated with macroscopic and microscopic lung lesions in slaughter pigs from farrow-to-finish herds. *Vet Rec* 2001b; 148: 41-46.

Maes DG, Chiers K, Haesebrouck F, Laevens H, Verdonck M, de Kruif A. Seroprevalence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovars 2, 3 and 9 in slaughter pigs from Belgian fattening farms. *Vet Rec* 2002; 151: 206-210.

Maldonado J, Valls L, Martínez E, Riera P. Isolation Rates, Serovars, and Toxin Genotypes of Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Independent *Actinobacillus pleuropneumoniae* among Pigs Suffering from Pleuropneumonia in Spain. *J Vet Diagn Invest* 2009; 21: 854-857.

Marois C, Cariolet R, Morvan H, Kobisch M. Transmission of pathogenic respiratory bacteria to specific pathogen free pigs at slaughter. *Vet Microbiol* 2008; 129: 325-332.

Marois C, Gottschalk M, Morvan H, Fablet C, Madec F, Kobisch M. Experimental infection of SPF pigs with *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 9 alone or in association with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet Microbiol* 2009; 135: 283-291.

Matter D, Rossano A, Limat S, Vorlet-Fawer L, Brodard I, Perreten V. Antimicrobial resistance profile of *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Actinobacillus porcitonisillarum*. *Vet Microbiol* 2007; 122: 146-156.

Matthews PR, Pattison IH. The identification of a Haemophilus-like organism associated with pneumonia and pleurisy in the pig. *J Comp Pathol* 1961; 71: 44-52.

Merialdi G, Bonilauri P, Dottori M, Nigrelli A, Martelli P (2008). Monitoring respiratory disease at slaughterhouse using lung and pleural lesions score and serology. 22nd Congr Int Pig Vet Soc. Durban, South Africa. 380.

Merialdi G, Dottori M, Bonilauri P, Luppi A, Gozio S, Pozzi P, Spaggiari B, Martelli P. Survey of pleuritis and pulmonary lesions in pigs at abattoir with a focus on the extent of the condition and herd risk factors. *Vet J* 2012; 193: 234-239.

Meyns T, Van Steelant J, Rolly E, Dewulf J, Haesebrouck F, Maes D. A cross-sectional study of risk factors associated with pulmonary lesions in pigs at slaughter. *Vet J* 2011; 187: 388-392.

Mittal KR, Higgins R, Lariviere S. Identification and serotyping of *Haemophilus pleuropneumoniae* by coagglutination test. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 1351-1354.

Mittal KR, Higgins R, Lariviere S. An evaluation of agglutination and coagglutination techniques for serotyping of *Haemophilus pleuropneumoniae* isolates. *Am J Vet Res* 1987; 48: 219-226.

Mittal KR, Higgins R, Lariviere S, Nadeau M. Serological characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains isolated from pigs in Quebec. *Vet Microbiol* 1992; 32: 135-148.

Moorkamp L, Nathues H, Spergser J, Tegeler R, Grosse Beilage E. Detection of respiratory pathogens in porcine lung tissue and lavage fluid. *Vet J* 2008; 175: 273-275.

Moorkamp L, Hewicker-Trautwein M, Grosse Beilage E. Occurrence of *Mycoplasma hyopneumoniae* in coughing piglets (3-6 weeks of age) from 50 herds with a history of endemic respiratory disease. *Transbound Emerg Dis* 2009; 56: 54-56.

Mortensen S, Stryhn H, Sogaard R, Boklund A, Stark KD, Christensen J, Willeberg P. Risk factors for infection of sow herds with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus. *Prev Vet Med* 2002; 53: 83-101.

Mousing J. Chronic pleurisy in pigs: the relationship between weight, age and frequency in 3 conventional herds. *Acta Vet Scand Suppl* 1988; 84: 253-255.

Mousing J, Lybye H, Barfod K, Meyling A, Rønsholt L, Willeberg P. Chronic pleuritis in pigs for slaughter: an epidemiological study of infectious and rearing system-related risk factors. *Prev Vet Med* 1990; 9: 107-119.

Narita M, Kawashima K, Morozumi T, Takashima H. Effect of physical defenses of the respiratory tract on the development of pneumonia in pigs inoculated endobronchially with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Med Sci* 1995; 57: 839-844.

Nathues H, Kubiak R, Tegeler R, grosse Beilage E. Occurrence of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in suckling and nursery pigs in a region of high pig density. Vet Rec 2010; 166: 194-198.

Nathues H, Nienhoff H, Grosse Beilage E, Blaha T, Ritzmann M, Reiner G, Lahrmann K-H, Kaufhold J, Waberski D, Hennig-Pauka I, Wendt M, Waldmann KH. Monitoring-Systeme in Zuchtschweinebeständen aus Sicht der Wissenschaft. Dt Tierärztebl 2011: 1324-1334.

National Veterinary Institute (2014). Årsrapport 2013, Frederiksberg Copenhagen, Denmark.

National Veterinary Institute (2015). Årsrapport 2014, Frederiksberg Copenhagen, Denmark.

National Veterinary Institute (2016). Årsrapport 2015, Frederiksberg Copenhagen, Denmark.

Nechvatalova K, Knotigova P, Krejci J, Faldyna M, Gopfert E, Satran P, Toman M. Significance of different types and levels of antigen-specific immunity to *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in piglets. Vet Med – Czech 2005: 47-59.

Negrete-Abascal E, Tenorio VR, Serrano JJ, Garcia C, de la Garza M. Secreted proteases from *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1 degrade porcine gelatin, hemoglobin and immunoglobulin A. Can J Vet Res 1994; 58: 83-86.

Negrete-Abascal E, Tenorio VR, Guerrero AL, Garcia RM, Reyes ME, de la Garza M. Purification and characterization of a protease from *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1, an antigen common to all the serotypes. Can J Vet Res 1998; 62: 183-190.

Nickoll I, Striegl J, Fux R, Sutter G, Ritzmann M, Eddicks M. Porzine Circovirus Typ 2 (PCV2) – Infektionen in oberbayerischen Schweinemastbeständen mit routinemäßiger Impfung gegen PCV2. Tierärztl Umschau 2016; 71: 360-370.

Nielsen R. *Haemophilus pleuropneumoniae* serotypes--cross protection experiments. Nord Vet Med 1984; 36: 221-234.

Nielsen R. Serological characterization of *Haemophilus pleuropneumoniae* (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) strains and proposal of a new serotype: serotype 10. Acta Vet Scand 1985a; 26: 581-585.

Nielsen R. Serological characterization of *Haemophilus pleuropneumoniae* (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) strains and proposal of a new serotype: serotype 9. *Acta Vet Scand* 1985b; 26: 501-512.

Nielsen R. Serological characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains and proposal of a new serotype: serotype 12. *Acta Vet Scand* 1986; 27: 453-455.

Nielsen R. Seroepidemiology of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Can Vet J* 1988; 29: 580-582.

Nielsen R, Andresen LO, Plambeck T. Serological characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* biotype 1 strains antigenically related to both serotypes 2 and 7. *Acta Vet Scand* 1996; 37: 327-336.

Nielsen R, Andresen LO, Plambeck T, Nielsen JP, Krarup LT, Jorsal SE. Serological characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* biotype 2 strains isolated from pigs in two Danish herds. *Vet Microbiol* 1997; 54: 35-46.

Nielsen R, van den Bosch JF, Plambeck T, Sorensen V, Nielsen JP. Evaluation of an indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of antibodies to the Apx toxins of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol* 2000; 71: 81-87.

O'Neill C, Jones SC, Bosse JT, Watson CM, Williamson SM, Rycroft AN, Kroll JS, Hartley HM, Langford PR. Prevalence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovars in England and Wales. *Vet Rec* 2010; 167: 661-662.

Oliveira S (2007). Update on *Actinobacillus suis* diagnosis, epidemiology, and control: On the path from good to great. *Ann Meet Am Assoc Swine Vet*. Orlando, Florida, USA. 371-376.

Opriessnig T, Hemann M, Johnson JK, Heinen S, Giménez-Lirola LG, O'Neill KC, Hoang H, Yoon K-J, Gottschalk M, Halbur PG. Evaluation of diagnostic assays for the serological detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* on samples of known or unknown exposure. *J Vet Diagn Invest* 2013; 25: 61-71.

Ostanello F, Dottori M, Gusmara C, Leotti G, Sala V. Pneumonia disease assessment using a slaughterhouse lung-scoring method. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2007; 54: 70-75.

Otake S, Dee S, Corzo C, Oliveira S, Deen J. Long-distance airborne transport of infectious PRRSV and *Mycoplasma hyopneumoniae* from a swine population infected with multiple viral variants. *Vet Microbiol* 2010; 145: 198-208.

Pagot E, Pommier P, Keita A. Relationship between growth during the fattening period and lung lesions at slaughter in swine. *Revue Méd Vét* 2007; 158: 253-259.

Palzer A, Ritzmann M, Wolf G, Heinritzi K. Associations between pathogens in healthy pigs and pigs with pneumonia. *Vet Rec* 2008; 162: 267-271.

Paradis SE, Dubreuil D, Rioux S, Gottschalk M, Jacques M. High-molecular-mass lipopolysaccharides are involved in *Actinobacillus pleuropneumoniae* adherence to porcine respiratory tract cells. *Infect Immun* 1994; 62: 3311-3319.

Pattison IH, Howell DG, Elliot J. A haemophilus-like organism isolated from pig lung and the associated pneumonic lesions. *J Comp Pathol* 1957; 67: 320-330.

Perry MB. Structural analysis of the lipopolysaccharide of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* serotype 10. *Biochem Cell Biol* 1990; 68: 808-810.

Perry MB, MacLean LL, Vinogradov E. Structural characterization of the antigenic capsular polysaccharide and lipopolysaccharide O-chain produced by *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 15. *Biochem Cell Biol* 2005; 83: 61-69.

Perry MB, Angen O, MacLean LL, Lacouture S, Kokotovic B, Gottschalk M. An atypical biotype I *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 13 is present in North America. *Vet Microbiol* 2012; 156: 403-410.

Pohl S, Bertschinger HU, Frederiksen W, Mannheim W. Transfer of *Haemophilus pleuropneumoniae* and the *Pasteurella haemolytica*-Like Organism Causing Porcine Necrotic Pleuropneumonia to the Genus *Actinobacillus (Actinobacillus pleuropneumoniae comb. nov.)* on the Basis of Phenotypic and Deoxyribonucleic Acid Relatedness. *Int J Syst Evol Microbiol* 1983; 33: 510-514.

Pol JM, van Leengoed LA, Stockhofe N, Kok G, Wensvoort G. Dual infections of PRRSV/influenza or PRRSV/*Actinobacillus pleuropneumoniae* in the respiratory tract. *Vet Microbiol* 1997; 55: 259-264.

Rapp VJ, Ross RF. Antibody response of swine to outer membrane components of *Haemophilus pleuropneumoniae* during infection. *Infect Immun* 1986; 54: 751-760.

Rayamajhi N, Shin SJ, Kang SG, Lee DY, Ahn JM, Yoo HS. Development and use of a multiplex polymerase chain reaction assay based on Apx toxin genes for genotyping of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates. J Vet Diagn Invest 2005; 17: 359-362.

Register KB, Brockmeier SL, de Jong MF, Pijoan C. Pasteurellosis. In: Diseases of Swine, 10th edn. Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. West Sussex: Wiley-Blackwell 2012: 798-810.

Reiner G, Bertsch N, Hoeltig D, Selke M, Willems H, Gerlach GF, Tuemmler B, Probst I, Herwig R, Drungowski M, Waldmann KH. Identification of QTL affecting resistance/susceptibility to acute *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in swine. Mamm Genome 2014a; 25: 180-191.

Reiner G, Dreher F, Drungowski M, Hoeltig D, Bertsch N, Selke M, Willems H, Gerlach GF, Probst I, Tuemmler B, Waldmann KH, Herwig R. Pathway deregulation and expression QTLs in response to *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in swine. Mamm Genome 2014b; 25: 600-617.

Reiner G. *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In: Krankes Schwein - kranker Bestand, 1th edn. Reiner G, ed. Stuttgart: utb 2015: 121-124.

Rosendal S, Boyd DA. *Haemophilus pleuropneumoniae* serotyping. J Clin Microbiol 1982; 16: 840-843.

Rosendal S, Mitchell WR. Epidemiology of *Haemophilus pleuropneumoniae* infection in pigs: a survey of Ontario Pork Producers, 1981. Can J Comp Med 1983; 47: 1-5.

Rosendal S, Miniats OP, Sinclair P. Protective efficacy of capsule extracts of *Haemophilus pleuropneumoniae* in pigs and mice. Vet Microbiol 1986; 12: 229-240.

Salmon SA, Watts JL, Case CA, Hoffman LJ, Wegener HC, Yancey RJ, Jr. Comparison of MICs of ceftiofur and other antimicrobial agents against bacterial pathogens of swine from the United States, Canada, and Denmark. J Clin Microbiol 1995; 33: 2435-2444.

Schafzahl W, Lillie-Jaschniski K. Protokoll zur Eradikation von *Actinobacillus pleuropneumoniae* aus einer Zuchtherde. Prakt Tierarzt 2010; 91: 334-339.

Schaller A, Kuhn R, Kuhnert P, Nicolet J, Anderson TJ, MacInnes JI, Segers RP, Frey J. Characterization of apxIVA, a new RTX determinant of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Microbiology* 1999; 145: 2105-2116.

Schaller A, Djordjevic SP, Eamens GJ, Forbes WA, Kuhn R, Kuhnert P, Gottschalk M, Nicolet J, Frey J. Identification and detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* by PCR based on the gene apxIVA. *Vet Microbiol* 2001; 79: 47-62.

Schuchert JA, Inzana TJ, Angen O, Jessing S. Detection and identification of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes 1, 2, and 8 by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4344-4348.

Sebunya TN, Saunders JR, Osborne AD. Dose response relationship of *Haemophilus pleuropneumoniae* aerosols in pigs. *Can J Comp Med* 1983; 47: 54-56.

Seitz J. Nicht-infektiöse und infektiöse Einflussfaktoren auf die Lungengesundheit und die Schlachtkörperqualität von Schweinen aus bayerischen Mastbetrieben. Diss. med. vet. 2014. Ludwig-Maximilians-Universität, München.

Serebrin S, Rosendal S, Valdivieso-Garcia A, Little PB. Endothelial cytotoxicity of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Res Vet Sci* 1991; 50: 18-22.

Sheehan BJ, Langford PR, Rycroft AN, Kroll JS. [Cu,Zn]-Superoxide dismutase mutants of the swine pathogen *Actinobacillus pleuropneumoniae* are unattenuated in infections of the natural host. *Infect Immun* 2000; 68: 4778-4781.

Shope RE. Porcine contagious pleuropneumonia.I. Experimental transmission, etiology, and pathology. *J Exp Med* 1964; 119: 357-368.

Sidibe M, Messier S, Lariviere S, Gottschalk M, Mittal KR. Detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in the porcine upper respiratory tract as a complement to serological tests. *Can J Vet Res* 1993; 57: 204-208.

Sidler X, Eichhorn J, Geiser V, Burgi E, Schupbach G, Overesch G, Stephan R, Schmitt S, Hassig M, Sydler T. Lung and pleural lesions before and after implementation of a national eradication program against enzootic pneumonia and actinobacillosis as well as changes of slaughter carcass organs in slaughter pigs in Switzerland. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2015; 157: 665-673.

Sjolund M, Zoric M, Persson M, Karlsson G, Wallgren P. Disease patterns and immune responses in the offspring to sows with high or low antibody levels to *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2. *Res Vet Sci* 2011; 91: 25-31.

Sorensen V, Ahrens P, Barfod K, Feenstra AA, Feld NC, Friis NF, Bille-Hansen V, Jensen NE, Pedersen MW. *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs: duration of the disease and evaluation of four diagnostic assays. *Vet Microbiol* 1997; 54: 23-34.

Statistisches Bundesamt (2016). Land- und Forstwirtschaft, Fischerei Viehbestand Vorbericht, Wiesbaden.

Strasser M, Abiven P, Kobisch M, Nicolet J. Immunological and pathological reactions in piglets experimentally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae* and/or *Mycoplasma flocculare*. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 31: 141-153.

Strutzberg-Minder K. Serotypisierung von Antikörpern gegen *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Actinobacillus-pleuropneumoniae*-Isolaten. Hannover: IVD Gesellschaft für Innovative Veterinär diagnostik mbH 2002: <http://www.dvg.net/avid/22tag/28-Strutzberg.pdf>. Zugriff am 03.02.2017.

Strutzberg-Minder K, Dohmann K, Boehmer J, Tschentscher A, Homuth M (2016). Prevalence of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotypes in swine in Germany. 24th Cong Int Pig Vet Soc & 8th Europ Symp Porc Health Managem. Dublin, Ireland. 178.

Tarigan S, Slocombe RF, Browning GF, Kimpton W. Functional and structural changes of porcine alveolar macrophages induced by sublytic doses of a heat-labile, hemolytic, cytotoxic substance produced by *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Am J Vet Res* 1994; 55: 1548-1557.

Tascon RI, Vazquez-Boland JA, Gutierrez-Martin CB, Rodriguez-Barbosa I, Rodriguez-Ferri EF. The RTX haemolysins ApxI and ApxII are major virulence factors of the swine pathogen *Actinobacillus pleuropneumoniae*: evidence from mutational analysis. *Mol Microbiol* 1994; 14: 207-216.

Taxonomy Browser. *Actinobacillus pleuropneumoniae*. NCBI (National Center for Biotechnology Information) 2017: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=715&lvl=3&p=mapview&p=has linkout&p=blast url&p=genome blast&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock>. Zugriff am 28.08.2017.

Tegetmeyer HE, Jones SC, Langford PR, Baltes N. ISAp1, a novel insertion element of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, prevents ApxIV-based serological detection of serotype 7 strain AP76. *Vet Microbiol* 2008; 128: 342-353.

Thacker EL, Minion FC. Mycoplasmosis. In: *Diseases of Swine*, 10 edn. Zimmerman J, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. West Sussex: Wiley-Blackwell 2012: 779-797.

Torremorell M, Pijoan C, Janni K, Walker R, Joo HS. Airborne transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in nursery pigs. *Am J Vet Res* 1997; 58: 828-832.

Valentin-Weigand P. Allgemeine Bakteriologie Grundlagen. In: *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*, 9 edn. Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P, eds. Stuttgart: Enke Verlag 2011: 84-113.

Van Ostaaijen J, Frey J, Rosendal S, MacInnes JI. *Actinobacillus suis* strains isolated from healthy and diseased swine are clonal and carry apxICABDvar. suis and apxIICAv. suis toxin genes. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1131-1137.

Van Overbeke I, Chiers K, Ducatelle R, Haesebrouck F. Effect of endobronchial challenge with *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 9 of pigs vaccinated with a vaccine containing Apx toxins and transferrin-binding proteins. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2001; 48: 15-20.

Van Overbeke I, Chiers K, Charlier G, Vandenberghe I, Van Beeumen J, Ducatelle R, Haesebrouck F. Characterization of the in vitro adhesion of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to swine alveolar epithelial cells. *Vet Microbiol* 2002; 88: 59-74.

VanAlstine WG. Respiratory System. In: *Diseases of Swine*, 10th edn. Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. West Sussex: Wiley-Blackwell 2012: 348-362.

Velthuis AG, MC DEJ, Stockhofe N, Vermeulen TM, Kamp EM. Transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs is characterized by variation in infectivity. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 203-214.

Vigre H, Angen O, Barfod K, Lavritsen DT, Sorensen V. Transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs under field-like conditions: emphasis on tonsillar colonisation and passively acquired colostral antibodies. *Vet Microbiol* 2002; 89: 151-159.

Vigre H, Ersboll AK, Sorensen V. Decay of acquired colostral antibodies to *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2003; 50: 430-435.

Wallgren P, Norregard E, Molander B, Persson M, Ehlorsson CJ. Serological patterns of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Streptococcus suis* in pig herds affected by pleuritis. *Acta Vet Scand* 2016; 58: 71-79.

Ward CK, Inzana TJ. Resistance of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to bactericidal antibody and complement is mediated by capsular polysaccharide and blocking antibody specific for lipopolysaccharide. *J Immunol* 1994; 153: 2110-2121.

Wieler LH, Ewers C, Selbitz H-J. Gramnegative fakultativ anaerobe Stäbchenbakterien. In: Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre, 9 edn. Selbitz H-J, Truyen U, Valentin-Weigand P, eds. Stuttgart: Enke Verlag 2011: 185-186.

Windhorst H-W, Bäurle H (2011). Analysen zu Struktur und Entwicklung in der Schweine- und Sauenhaltung in Deutschland, Heft 77. Institut für Strukturforchung und Planung in agrarischen Intensivgebieten (ISPA), Vechta.

Yagihashi T, Nunoya T, Mitui T, Tajima M. Effect of *Mycoplasma hyopneumoniae* infection on the development of *Haemophilus pleuropneumoniae* pneumonia in pigs. *Nihon Juigaku Zasshi* 1984; 46: 705-713.

Zhang Y, Tennent JM, Ingham A, Beddome G, Prideaux C, Michalski WP. Identification of type 4 fimbriae in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 189: 15-18.

Zhou L, Jones SC, Angen O, Bosse JT, Nash JH, Frey J, Zhou R, Chen HC, Kroll JS, Rycroft AN, Langford PR. Multiplex PCR that can distinguish between immunologically cross-reactive serovar 3, 6, and 8 *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 800-803.

Zhuang Q, Barfod K, Wachmann H, Mortensen S, Lavritsen DT, Ydesen B, Willeberg P. Risk factors for *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 infection in Danish genetic specific pathogen-free pig herds. *Vet Rec* 2007; 160: 258-262.

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Anteil der in der serologischen Untersuchung nachgewiesenen App Serotypen auf Bestandsebene (n=51).</i>	50
<i>Abbildung 2: Anteil nachgewiesener App ST auf Bestandsebene (Nord n = 20; Ost n = 10; Süd n = 21) im Vergleich zwischen drei deutschen Regionen.....</i>	51
<i>Abbildung 3: Anzahl der in der serologischen Untersuchung nachgewiesenen App ST pro Bestand (n = 51).</i>	52
<i>Abbildung 4: Vergleich der Anzahl der serologisch nachgewiesenen App ST pro Bestand (Nord n = 20; Ost n = 10; Süd n = 21) zwischen drei deutschen Regionen.</i>	53
<i>Abbildung 5: Anteil der in der serologischen Untersuchung nachgewiesenen App Serotypen auf Einzeltierebene (n = 209).</i>	54
<i>Abbildung 6: Anteil der Tiere mit dem Vorkommen bestimmter App ST im Vergleich zwischen drei deutschen Regionen (Nord n = 87; Ost n = 40; Süd n = 82).</i>	55
<i>Abbildung 7: Anteil der App seropositiven Bestände aufgeschlüsselt nach App ST und Herkunft der Ferkel.</i>	56
<i>Abbildung 8: Anteil der Tiere mit dem Vorkommen bestimmter App ST in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft.....</i>	57
<i>Abbildung 9: Vorkommen von Pleuritiden unterschiedlicher Schweregrad Kategorien in allen untersuchten Lungen.</i>	61
<i>Abbildung 10: Vorkommen von dorsokaudaler Pleuritis (SPES \geq 2) nach Standort des Bestandes auf Einzeltierebene.....</i>	63
<i>Abbildung 11: Vorkommen von Pleuritiden verschiedener Schweregrade in den drei Regionen im Vergleich.</i>	63
<i>Abbildung 12: Vorkommen dorsokaudaler Pleuritiden innerhalb der verschiedenen Regionen in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft.....</i>	72
<i>Abbildung 13: Vorkommen kranialer Pleuritis innerhalb der verschiedenen Regionen in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft.....</i>	74

X. TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Toxinbildung der App Serotypen</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 2: Übersicht über die Prävalenz von Pleuritiden im europäischen Vergleich.</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 3: Verteilung der deutschen Schweine- und Mastschweinepopulation über die drei definierten Regionen Nord, Ost, Süd</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 4: Größe der in die Studie eingeschlossenen Bestände nach Region.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 5: Einteilung der Betriebe entsprechend ihrer Bestandsgröße in drei Kategorien und Vorkommen in der vorliegenden Studie.</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 6: SPES (Slaughterhouse Pleurisy Evaluation System) Lungenscore</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 7: Definitionen der unabhängigen erklärenden Variablen für die statistische Auswertung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Vorkommen dieser Faktoren und dem Vorkommen von Pleuritis.</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 8: Anzahl ApxIV seropositiver Tiere in seropositiven Beständen</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 9: Mittleres Vorkommen von Pleuritiden in 51 vorausgewählten Beständen.</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 10: Mittleres Vorkommen von Lungenläsionen in 51 Beständen (n Nord = 20; n Ost = 10; n Süd = 21) nach Region.</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 11: Mittleres Vorkommen von Lungenläsionen bei 4920 Tieren nach Regionen (n Nord = 1943; n Ost = 944; n Süd = 2033).....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 12: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse für die Zielgrößen „Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES \geq 2“, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit vom Standort des Betriebes.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 13: Vorkommen von Pleuritiden unterschiedlicher Schweregradkategorien in Abhängigkeit von der Bestandsgröße.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 14: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analysen für die Zielgrößen „Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES \geq 2“, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit von der Bestandsgröße des Mastbetriebes.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 15: Vorkommen von Pleuritiden unterschiedlicher Schweregradkategorien in Abhängigkeit von der Ferkelherkunft.</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 16: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analysen für die Zielgröße</i>	

<i>„Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES ≥ 2“, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit von der Herkunft der Ferkel der 51 Mastbestände.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 17: Anzahl der untersuchten Lungen (n) nach Herkunft der Ferkel und Standort des Mastbetriebes.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 18: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analysen für die Zielgrößen „Pleuritis gesamt“, „Pleuritis SPES ≥ 2“, „Pleuritis SPES = 1“ in Abhängigkeit von verschiedenen infektiösen und nicht-infektiösen Faktoren.</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 19: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse der binär-logistischen Regression für das Auftreten von Pleuritis gesamt SPES Grad ≥ 1....</i>	<i>78</i>
<i>Tabelle 20: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse der binär-logistischen Regression für das Auftreten von dorsokaudaler Pleuritis SPES Grad ≥ 2.</i>	<i>79</i>
<i>Tabelle 21: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse der binär-logistischen Regression für das Auftreten von kranialer Pleuritis SPES Grad = 1.....</i>	<i>80</i>

XI. ANHANG

Fragebogen zum Bestand

Allgemein

Schlachtstempel

Betrieb: _____

Schlachthof

Praxis: _____

Betriebsart: Mast Geschlossen

Sauen: _____

	Gesamt	Buchten/Raum	Räume/Stall	Tiere/Bucht
Flatdeck				
Mast				

Kennzahlen Mast

Herkunft: Eine Herkunft Zwei oder mehr Herkünfte

Hygienemanagement

Kontinuierlich	<input type="checkbox"/>	Rein / Raus	<input type="checkbox"/>
		Aufzucht	<input type="checkbox"/>
		Mast	<input type="checkbox"/>
		Abteil	<input type="checkbox"/>
		Stall	<input type="checkbox"/>

Reinigung: _____

Desinfektion: _____

XII. DANKSAGUNG

Mein besonderer erster Dank gilt Professor Mathias Ritzmann für die Bereitstellung dieses interessanten und aktuellen Themas, ebenso wie für das allseits gute Arbeitsklima in der Klinik und die Möglichkeit diese Studie so frei gestalten zu können.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei meinem Betreuer Dr. Matthias Eddicks für die konstruktiven und inspirierenden Ideen sowie für die immer wieder erheiternden Gespräche.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Schweine, auch den bereits ausgeschiedenen, danke ich herzlich für ihre Unterstützung und die vielen kleinen und größeren Hilfestellungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders mit Dir Johanna habe ich viel Zeit verbracht und unsere gemeinsamen Abenteuer haben uns zu einem Team zusammengeschweißt.

Allen Landwirten, Tierärzten und Schlachthofmitarbeitern, die mir zu jeder Tages- und Nachtzeit Tür und Tor geöffnet haben, möchte ich an dieser Stelle für das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Ohne die Unterstützung Vieler ist ein solches Projekt nicht möglich.

Für die Bereitstellung der finanziellen Mittel für dieses Projekt möchte ich mich herzlich bei der Firma CEVA Tiergesundheit bedanken.

Der Tierarztpraxis Dr. Bernd Oelkers danke ich für die Möglichkeit trotz großer räumlicher Entfernung immer wieder im Einsatz sein zu können und das große Verständnis für kurzfristige Planänderungen.

Liebe Lisa, liebe Christine, euch danke ich ganz besonders. Ihr, meine Freundinnen aus ersten Studentagen und Kolleginnen in der Schweineklinik, habt viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Zu dieser engen Freundesgruppe zählen noch andere, denen ich an dieser Stelle ebenfalls danken möchte - mich im Kreise solcher Freunde zu wissen ist eine wahre Bereicherung und ein großes Glück.

Danke David für deine Unterstützung und Geduld, und alle Aufmunterungen in stressigen Zeiten.

Meiner Familie danke ich von Herzen für die fortwährende und bedingungslose Unterstützung. Erst durch das Vertrauen das ihr in mich setzt ist es zu dieser Arbeit gekommen.