

Aus der Klinik für Vögel
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Leitung: Prof. Dr. Rüdiger Korbel

**EVALUIERUNG DES
SANDWICH-ENZYM-IMMUNASSAYS
PLATELIA® ASPERGILLUS
ZUR ASPERGILLOSE-DIAGNOSTIK
BEI PSITTAZIDEN**

INAUGURAL – DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Stefanie Lorösch

aus
Stuttgart

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Referent: Univ.-Prof. Dr. Korbel
Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Erhard

Tag der Promotion: 20. Juli 2007

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG.....	4
2 LITERATURÜBERSICHT	5
2.1 Aspergillose der Psittaziden	5
2.1.1 Vorkommen.....	5
2.1.2 Ätiologie	6
2.1.3 Epidemiologie.....	10
2.1.4 Pathogenese	11
2.1.5 Klinische Symptome.....	13
2.1.6 Pathologie	14
2.1.7 Diagnose	17
2.2 Nachweis von <i>Aspergillus</i> -Antigen	24
2.2.1 Exoantigene von <i>Aspergillus</i> -Spezies	24
2.2.2 Galaktomannan (GM).....	24
2.2.3 Nachweismethoden für <i>Aspergillus</i> -Galaktomannan.....	26
2.2.4 Antigen-Nachweis bei Vogelpatienten.....	34
3 MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 Patienten	37
3.2 Klinische Diagnostik	39
3.2.1 Anamnese.....	39
3.2.2 Klinische Untersuchung	39
3.2.3 Röntgenologische Untersuchung	39
3.2.4 Endoskopische Untersuchung.....	40
3.2.5 Kulturelle Untersuchung.....	40
3.2.6 Blutchemische und hämatologische Untersuchung.....	41
3.3 Einteilung der Patienten	43
3.3.1 Grundlage	43
3.3.2 Definitionen	45
3.4 Eigene Untersuchung	47
3.4.1 Probenverarbeitung.....	47

3.4.2	Antigen-Nachweis	47
3.4.3	Versuchsvalidierung	50
3.4.4	Auswertung der Ergebnisse	50
3.4.5	Evaluierung des Platelia® <i>Aspergillus</i>	50
4	ERGEBNISSE	51
4.1	Klinische Diagnostik	51
4.1.1	Anamnese	51
4.1.2	Klinische Untersuchung	52
4.1.3	Röntgenologische Untersuchung	54
4.1.4	Endoskopische Untersuchung	58
4.1.5	Kulturelle Untersuchung	63
4.1.6	Blutchemische Untersuchung	63
4.1.7	Hämatologische Untersuchung	64
4.2	Einteilung der Patienten	65
4.3	Eigene Untersuchung	69
4.3.1	Versuchsvalidierung	69
4.3.2	Ergebnisse des Platelia® <i>Aspergillus</i>	70
4.3.3	Vergleich Platelia® <i>Aspergillus</i> / Klinische Diagnostik	74
4.3.4	Evaluierung des Platelia® <i>Aspergillus</i>	75
5	DISKUSSION	76
6	ZUSAMMENFASSUNG	85
7	SUMMARY	86
8	LITERATURVERZEICHNIS	87
9	ANHANG	100
9.1	Ergebnisse der klinischen Diagnostik	100
9.1.1	Anamnese und klinische Untersuchung	100
9.1.2	Röntgenologische Untersuchung	106
9.1.3	Endoskopische Untersuchung	111
9.1.4	Kulturelle Untersuchung	118
9.1.5	Blutchemische Untersuchung	121
9.1.6	Hämatologische Untersuchung	123
10	LEBENS LAUF	126
11	DANKSAGUNG	127

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Allgemeinbefinden
BBA	Blaubartamazone (<i>Amazona festiva</i> , Linné 1758)
BSA	Blaustirnamazone (<i>Amazona aestiva</i> , Linné 1758)
ELISA	Enzym-Immunoassay
EZ	Ernährungszustand
GM	Galaktomannan
GNA	Gelbnackenamazone (<i>Amazona ochrocephala auropalliata</i> , Gmelin 1788)
GSA	Gelbscheitelamazone (<i>Amazona ochrocephala</i> , Gmelin 1758)
I	Index
IA	Invasive Aspergillose
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
KGP	Kongograupapagei (<i>Psittacus erithacus erithacus</i> , Linné 1758)
LA	Latexagglutinationstest
mAK	monoklonaler Antikörper
OD	Extinktion (optical density)
pAK	polyklonaler Antikörper
RIA	Radio-Immunoassay
RSA	Rotstirnamazone (<i>Amazona autumnalis</i> , Linné 1758)
SAB	Sabouraud
TGP	Timnehgraupapagei (<i>Psittacus erithacus timneh</i> , Linné 1758)
US	Untersuchung
UV	Umfangsvermehrung
VA	Venezuela-Amazone (<i>Amazona amazonica</i> , Linné 1766)
WF	Wichtungsfaktor

1 EINLEITUNG

Durch *Aspergillus* spp. hervorgerufene Endomykosen wurden erstmals vor über 150 Jahren in der Literatur dokumentiert. Das häufige Vorkommen von Aspergillose bei in menschlicher Obhut lebenden Vögeln rückt diese Erkrankung in das Interesse der vogelmedizinischen Forschung. Regelmäßig von Schimmelpilzinfektionen betroffen sind Ziervögel aus tropischen Habitaten, wie Amazonen und Graupapageien. Weitere Vertreter mit hoher Aspergillose-Inzidenz sind falknerisch gehaltene nordische Greifvögel, Schnee-Eulen und Pinguine.

Die gegenwärtig für den Aspergillose-Nachweis bei Psittaziden verfügbaren diagnostischen Methoden sind nicht zufrieden stellend. Schwierigkeiten ergeben sich aus der in der Regel unspezifischen und wenig ausgeprägten klinischen Symptomatik der nicht domestizierten Großpapageien. Röntgenaufnahmen, die für die genaue Beurteilung streng symmetrisch positioniert sein müssen, zeigen erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium deutliche Veränderungen und werden häufig fehlinterpretiert. Die Endoskopie erlaubt eine direkte Adspektion des erkrankten Organsystems sowie eine sterile Probenentnahme für Erregeranzucht und Zytologie. Diese vergleichsweise invasive Untersuchung erfordert aber Allgemeinanästhesie, die für die meist schwer erkrankten Papageien mit einem erheblichen Narkoserisiko verbunden ist. Die serologische Untersuchung ist aufgrund fehlender oder ungenügender Antikörperproduktion der häufig immunsupprimierten Vogelpatienten nicht zuverlässig. Das ubiquitäre und saprophytäre Vorkommen von *Aspergillus* spp. interferiert mit der kulturellen Erregerisolierung und erschwert die Stellung der ätiologischen Diagnose.

Da der frühzeitige und zuverlässige Nachweis von Schimmelpilzinfektionen ausschlaggebend für den Therapieerfolg ist, besteht die zwingende Notwendigkeit, die klinische Diagnostik der Aspergillose zu verbessern.

Seit etwa 10 Jahren wird in der Humanmedizin der kommerziell erhältliche Antigen-ELISA Platelia® *Aspergillus* mit gutem Erfolg in der Aspergillose-Diagnostik eingesetzt. In der vorliegenden Studie soll der klinische Nutzen dieses Sandwich-Enzym-Immunoassays für den Nachweis einer Aspergillose bei Psittaziden evaluiert werden.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Aspergillose der Psittaziden

2.1.1 Vorkommen

Infektionen mit *Aspergillus* spp. sind im Tierreich weit verbreitet und stellen auch in der Humanmedizin bei immunsupprimierten Patienten ein zunehmendes Problem dar (GEISEL, 1982; JONES und MC LINTOCK, 2003). Der Respirationstrakt von Vögeln, insbesondere das Luftsacksystem, ist anfälliger für Erkrankungen als der Atmungstrakt von Säugetieren und bietet den streng aerob wachsenden Schimmelpilzen ideale Vermehrungsmöglichkeiten (IPPEN und POLZIN, 1964; OROSZ, 1994).

Grundsätzlich sind alle Vogelarten für Schimmelpilzinfektionen empfänglich. Es sind jedoch vor allem Vögel betroffen, deren Lebensbedingungen stark verändert sind (GRIMM, 1979). So sind durch *Aspergillus* spp. hervorgerufene Endomykosen eine häufig bei Zier- und Zoovögeln diagnostizierte Erkrankung (GEISSLER und GERINGER, 1977; KORBEL et al., 1993; KUMMERFELD und TEMME, 1984).

Besonders anfällig für Schimmelpilzinfektionen sind importierte Vögel, da ihr Immunsystem meist bereits durch äußere Einflüsse stark beeinträchtigt ist (BAUMGARTNER, 1989; KUMMERFELD und TEMME, 1984; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985). Schon eine zu hohe Besatzdichte der eingefangenen Vögel während Transport und Quarantäne und das Zusammensein mit fremden Artgenossen kann zu Immunsuppression führen, wie Untersuchungen von EDENS et al. (1983) an Japanwachteln (*Coturnix japonica*) und HECKERT et al. (2002) an Broilern zeigen.

IPPEN und POLZIN (1964) sehen eine Korrelation zwischen dem Staubgehalt des ursprünglichen Lebensraumes einer Vogelspezies und der Anfälligkeit dieser Spezies für eine Aspergillose des Respirationstraktes.

Unter den Ziervögeln sind die Großpapageien aus tropischen Habitaten, wie Amazonen (*Amazoninae*), Graupapageien (*Psittacus erithacus*) und Aras (*Aratinginae*), prädisponiert für Schimmelpilzinfektionen (ATKINSON und BROJER, 1998; GEBHARDT et al., 1999; KORBEL et al., 1993; KRAUTWALD-JUNGHANNS,

1992; KUMMERFELD und TEMME, 1984; LOUPAL, 1984; MC MILLAN und PETRAK, 1988; ROSSKOPF et al., 1983; VAN DER HEYDEN, 1993). Ferner wird über Erkrankungen bei Edelpapageien (*Ecletus roratus*), Mainas und Pionus-Arten berichtet (KORBEL et al., 1993; KUMMERFELD und TEMME, 1984; MC MILLAN und PETRAK, 1988; VAN DER HEYDEN, 1993). In einer Studie von KORBEL et al. (1993) wird bei 24,2 % der seziierten Graupapageien und bei 26 % der Amazonen eine Aspergillose diagnostiziert.

In zoologischen Gärten erkranken hauptsächlich Pinguine (*Spheniscidae*) an Aspergillose, die als Hochseevögel aus einer praktisch staubfreien Umgebung stammen (ATKINSON und BROJER, 1998; IPPEN und POLZIN, 1964; KORBEL et al., 1993; ROSSKOPF et al., 1983). So haben in der Untersuchung von KORBEL et al. (1993) 60 % der seziierten Pinguine eine Schimmelpilzinfektion. Neben dem Wassergeflügel sind Flamingos (*Phoenicopteridae*), Kraniche (*Gruidae*) und Schnee-Eulen (*Nyctea scandiaca*) sowie unter den Greifvögeln vor allem Habichte (*Accipiter gentilis*), Gerfalken (*Falco rusticolus*) und Steinadler (*Aquila chrysaetos*) anfällig für Infektionen mit *Aspergillus* spp. (ATKINSON und BROJER, 1998; IPPEN und POLZIN, 1964; IPPEN und SCHRÖDER, 1972; KORBEL et al., 1993; KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992; KUMMERFELD und TEMME, 1984; REDIG, 2000; ROSSKOPF et al., 1983).

Hühnervögel (*Phasianidae*) und Strauße (*Struthionidae*) dahingegen entwickeln als an staubreiche Luft gewöhnte Steppenvögel meist nur dann eine Aspergillose, wenn andere Erkrankungen die Widerstandsfähigkeit des Organismus stark herabgesetzt haben (IPPEN und POLZIN, 1964).

2.1.2 Ätiologie

Die Gattung *Aspergillus* Link umfasst mit ungefähr 150 Arten eine relativ große Zahl ubiquitär vorkommender Schimmelpilze (GEDEK, 1993). Bei an Aspergillose erkrankten Vögeln wird hauptsächlich *Aspergillus fumigatus* Fresenius (1863) isoliert (BAUMGARTNER, 1989; DORRESTEIN et al., 1985, FUCHS et al., 1991; GEISEL, 1982; GEISLER und GERINGER, 1977; GRIMM, 1979; KORBEL et al., 1993; OLSEN, 1989).

Des Weiteren gehören *Aspergillus flavus* Link (1809), *Aspergillus niger* Van Tieghem (1867), *Aspergillus nidulans* (Eidam) Winter (1884) und *Aspergillus terreus* Thom (1916) zu den pathogenen Arten, die sich innerhalb des Vogel-

organismus vermehren können (ALEXANDROV und VESSELINOVA, 1973; BAUMGARTNER, 1989; DORRESTEIN et al., 1985; FUCHS et al., 1991; KORBEL et al., 1993).

DE RÉAUMUR (1749) beschreibt das Vorkommen von Schimmelpilzen in bebrüteten Eiern und dokumentiert somit als einer der Ersten die pathogene Aktivität dieser Spezies. Die ersten Aufzeichnungen über Pilzwachstum in einem lebenden Tier stammen von MONTAGUE (1813), der „Schimmel oder blauen Mucor“ in den Thorakalluftsäcken einer Bergente (*Aythya marila*) entdeckte. Von RAYER und MONTAGNE (1842) werden derartige Veränderungen, nach erfolgreicher Isolation von Schimmelpilzen aus dem Luftsack eines Gimpels (*Pyrrhula pyrrhula*), erstmals mit *Aspergillus* spp. assoziiert. (RAPER und FENNELL, 1965)

Die Fähigkeit von Schimmelpilzen, auf einer Vielzahl von Substraten bei unterschiedlichsten Umweltbedingungen zu wachsen, hat es einigen von ihnen ermöglicht, lebendes oder totes Gewebe zu besiedeln. Diese Fähigkeit ist für Erkrankungen beim Menschen und bei warm- und kaltblütigen Tieren verantwortlich; dennoch muss dieser Parasitismus als zufällig angesehen werden. Weder die Besiedelung des Wirtes noch die Produktion toxischer Metabolite ist für das Überleben von *Aspergillus* spp. von Bedeutung. (RAPER und FENNELL, 1965)

Zu den Pathogenitätsfaktoren der Schimmelpilze gehören nach SCHAFFNER (1992) die nachfolgend tabellarisch aufgeführten Charakteristika:

Tabelle 1. Pathogenitätsfaktoren von *Aspergillus* spp.

Proliferierende Sporulation (bis zu 50.000 Konidien/Konidienkopf)
Omnipräsenz
Größe kompatibel mit Ablagerung in den Alveolen
Wachstum bei 37 - 38 °C
Sporenwand
Minimale Ansprüche an die Ernährung
Digestive Enzyme: Elastase, Proteinase
Toxische Metabolite (z. B. Gliotoxin)
Komplement-inhibierende Phospholipide
Angiotropismus

Die verschiedenen *Aspergillus* spp. lassen sich anhand der charakteristischen Färbung und Oberflächenbeschaffenheit ihrer Kolonien differenzieren:

Die hellblau-grünen bis dunkelgrünen Kolonien von *Aspergillus fumigatus* haben eine wildlederähnliche Oberflächenstruktur, bestehend aus einer dichten Konidienmatte. *Aspergillus flavus* bildet hellgelb-grünliche, dunkelgelb-grünliche, olivbraune oder braune, körnige, flache Kolonien, die häufig eine radiäre Furchung aufweisen. Kolonien von *Aspergillus niger* haben eine weißliche oder gelbliche Basis, die von einer dichten Schicht grün-schwarzer, braun-schwarzer, purpur-schwarzer oder tief-schwarzer Konidienköpfe bedeckt ist. Kolonien von *Aspergillus nidulans* sind von dunkelgelb-grünlicher, gelegentlich auch bläulich-grüner Farbe. *Aspergillus terreus* bildet zimtfarbene bis orange-braune Kolonien mit wildlederähnlicher Oberflächenstruktur. (ELLIS, 2005)

Ein weiteres Kriterium für die Differenzierung von *Aspergillus* spp. ist die Wachstumsgeschwindigkeit einer Schimmelpilzkolonie auf einem bestimmten Medium (RAPER und FENNELL, 1965).

Ferner sind Farbe, Form, Größe und Anordnung der Sterigmen und Konidien für jede Spezies charakteristisch (ELLIS, 2005; RAPER und FENNELL, 1965):

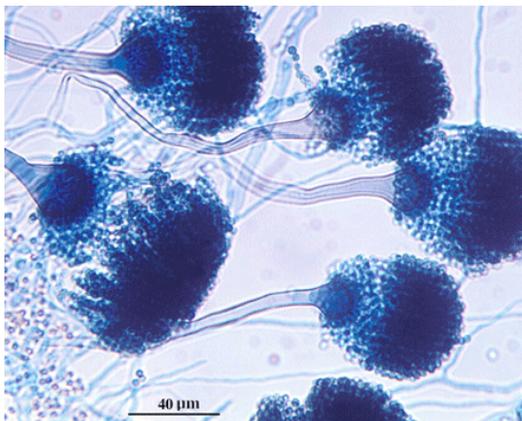


Abbildung 5. *Aspergillus fumigatus*.

Konidienköpfe typisch säulenförmig, hell blaugrün bis tief dunkelgrün.

Vesikel konisch, im oberen Drittel fruchtbar, grünlich pigmentiert.

Sterigmen einreihig, dicht gedrängt, grünlich pigmentiert.

Konidiophoren kurz, glattwandig, grünlich pigmentiert.

Konidien kugelig bis halbkugelig, seltener elliptisch, rauh bis stachelig.

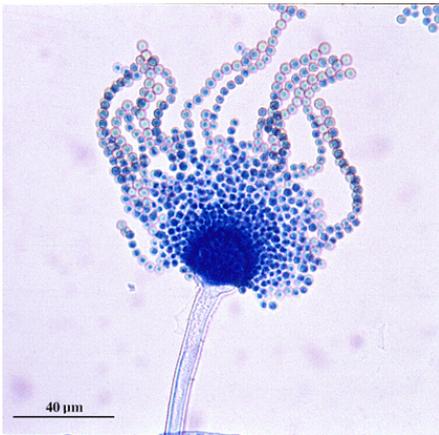


Abbildung 6. *Aspergillus flavus*.

Konidienköpfe kugelig bis strahlenförmig oder säulenförmig, hell gelb-grünlich, dunkel gelb-grünlich, olivbraun oder braun.

Konidiophoren farblos, meist rauhe Wand. Vesikel kugelig oder halbkugelig bei Spezies mit großen Köpfen, kolbenförmig bei Spezies mit kleinen Köpfen, über die ganze Oberfläche fruchtbar.

Sterigmen einreihig oder zweireihig.

Konidien meist kugelig oder halbkugelig, auffällig oder wenig aufgerauht, Größe sehr variabel.

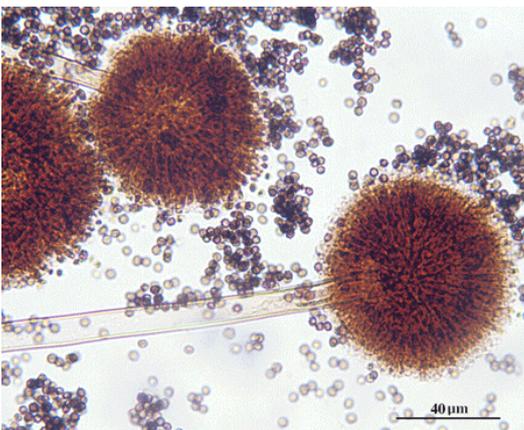


Abbildung 7. *Aspergillus niger*.

Konidienköpfe kugelig, strahlenförmig oder gespalten, grünlich schwarz, bräunlich schwarz, purpur-schwarz oder tiefschwarz.

Konidiophoren hyalin bis braun, typischerweise glattwandig, dickwandig, spröde.

Vesikel kugelig, hyalin oder hell- bis dunkelbraun.

Sterigmen ein- oder zweireihig, oft dunkel gefärbt oder sogar mit Pigment gefüllt.

Vesikel kugelig, halbkugelig, elliptisch oder horizontal abgeflacht, glattwandig, stachlig oder verrukös.



Abbildung 8. *Aspergillus nidulans*.

Konidienköpfe typischerweise kurz, säulenförmig, meist dunkel gelb-grün.

Konidiophoren typischerweise glattwandig, bräunlich pigmentiert, nicht länger als 250 µm.

Vesikel hemisphärisch oder kolbenförmig, seltener halbkugelig oder am Apex abgeflacht.

Sterigmen zweireihig, gleich lange Primär- und Sekundärsterigmen.

Konidien typischerweise kugelig und stachlig, seltener halbkugelig, Durchmesser meist 2,5 bis 4 µm.



Abbildung 9. *Aspergillus terreus*.
Konidienköpfe typischerweise kompakt, säulenförmig, gelbbraun, zimtfarben oder orange-braun.
Konidiophoren glattwandig, farblos.
Vesikel hemisphärisch.
Sterigmen zweireihig.
Konidien kugelig oder halbkugelig, glattwandig, klein.

Aufnahmen: D. Ellis, Adelaide

2.1.3 Epidemiologie

Die Aspergillose der Psittaziden ist eine typische Faktorenerkrankung (KORBEL et al., 1993). *Aspergillus* spp. sind in der Umwelt ubiquitär verbreitet (FORBES et al., 1992; OLSEN, 1989; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985). Die Schimmelpilzsporen als infektiöses Agens sind in staubiger Heizungsluft, im Futter, wie z. B. auf Erdnuß- oder Sonnenblumenkernschalen oder im Keimfutter, auf nicht ausgeräumtem Kot sowie in längere Zeit gebrauchten Befeuchtungstüchern zu finden (KUMMERFELD und TEMME, 1984). Auf den Schleimhäuten der Atmungsorgane gesunder Psittaziden kommen *Aspergillus* spp. in unterschiedlichem Ausmaß als Saprophyten vor, so dass die Auseinandersetzung des Vogelorganismus mit den Keimen zunächst ein normaler Vorgang ist (FORBES et al., 1992; GEBHARDT et al., 1999; GRIMM, 1979; KUMMERFELD und TEMME, 1984).

Schimmelpilze sind fakultativ pathogen und können lediglich in einem geschwächten, in seiner Abwehr beeinträchtigten Organismus ihre krank machende Wirkung entfalten (FORBES et al., 1992; LOUPAL, 1984). Entscheidend für die Ausbildung einer klinisch apparenten Schimmelpilzinfektion ist einerseits die Resistenzlage des Vogels, andererseits die Erregerdichte in der Luft und der Umgebung (RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985). So kann Aspergillose durch eine Umgebung mit hoher Sporenbelastung (z. B. Pflanzenerde in Nistboxen) hervorgerufen werden (ALEXANDROV und VESSELINOVA, 1973; FORBES et al., 1992; JENKINS, 1991).

Die Infektion mit *Aspergillus* spp. erfolgt meist aerogen (ALEXANDROV und VESSELINOVA, 1973; ATKINSON und BROJER, 1998; IPPEN und POLZIN, 1964; OLSEN, 1989). Schimmelpilzsporen können beispielsweise beim Knacken kontaminierter Nüsse und Sämereien in großer Zahl inhaliert werden (SIMPSON und EUDEN, 1991). Andere Eintrittspforten sind Augen, Verdauungstrakt, Hautwunden und Eischale mit nachfolgender Infektion des Embryos (CARRASCO et al., 1993; OLSEN, 1989).

2.1.4 Pathogenese

Die Inkubationszeit der Aspergillose ist relativ kurz, da die Zielorgane des Erregers sehr nah an oder identisch mit der Eintrittspforte sind. Serumantikörper (IgM, IgG) können in der Regel das Auskeimen der *Aspergillus*-Sporen nicht verhindern, spielen aber in der Rekonvaleszenz eine Rolle. Der lokalen Abwehr (IgA, z. B. in Sekreten des oberen und unteren Respirationstrakts, Tränen, Speichel etc.) kommt daher eine große Bedeutung zu. (YEAROUT, 1988)

Bereits im Körper vorhandene Schimmelpilzhyphen können bei Einwirkung prädisponierender immunsupprimierender Faktoren schnell wachsen und ihre pathogene Wirkung entfalten (BAUMGARTNER, 1989; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985). Wie eine Studie von EL-LETHEY et al. (2003) zeigt, unterdrückt chronischer Stress die humorale und zelluläre Abwehr des Vogelorganismus. Eine Vielzahl physikalischer, psychologischer, chemischer oder infektiöser Faktoren können als Stressoren agieren und zu Immunsuppression führen (DOHMS und METZ, 1991). So wirken bei Psittaziden sozialer Stress, suboptimale Haltungsbedingungen, unzureichende Hygiene, hohes Staubaufkommen, Langzeitantibiosen (z. B. immunsuppressiver Effekt von Tetracyclinen (AL-ANKARI und HOMEIDA, 1996; PROCHÁZKA et al., 1968)) oder Fehlernährung prädisponierend für Aspergillose (BAUMGARTNER, 1989; GRIMM, 1979; JENKINS, 1991; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985). Insbesondere ein Mangel an Vitamin A führt zu einer Beeinträchtigung der Immunantwort, v. a. der Antikörperproduktion (GROPP, 1987). So finden DORRESTEIN et al. (1985) bei 85 % der seziierten, an Aspergillose erkrankten Psittaziden eine durch Hypovitaminose A hervorgerufene Metaplasie des Speicheldrüsenepithels.

Schimmelpilze können auch dann zu einer klinisch apparenten Infektion führen, wenn der Vogelorganismus durch ein primäres Krankheitsgeschehen geschwächt ist. Häufig sind bei mit *Aspergillus* spp. infizierten Psittaziden zusätzlich bakterielle, virale oder parasitäre Erkrankungen vorhanden, die als Wegbereiter für eine Aspergillose fungieren können (LOUPAL, 1984; MC MILLAN und PETRAK, 1988; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985). In einer Untersuchung von LOUPAL (1984) wird bei 43 % der Papageien mit Sektionsbefund Endomykose eine weitere Erkrankung diagnostiziert. Infektionen mit dem Psittaziden-Circovirus (Psittacine Beak and Feather Disease), die Läsionen von Thymus und Bursa fabricii und daraus resultierend Immunsuppression hervorrufen, liegen nicht selten einer Aspergillose zugrunde (LATIMER et al., 1991; SCHOEMAKER et al., 2000).

Gewöhnlich werden bei Vögeln zwei Verlaufsformen von Schimmelpilzinfektionen beschrieben: die akute und die „klassische“ chronische Form (JENKINS, 1991). Während die akute Verlaufsform bei Kontakt mit einer hohen Sporenkonzentration auftritt, beruht die chronische Form auf Immunsuppression, die zu einer Infektion mit *Aspergillus* spp. bei durchschnittlichem Sporengehalt in der Umwelt führt (BAUMGARTNER, 1989; JENKINS, 1991; KUMMERFELD und TEMME, 1984).

Je nach Resistenzlage verursachen Schimmelpilze entweder Granulome oder durchwuchern ungehindert das betroffene Gewebe und rufen Nekrosen und diffuse Entzündungen hervor (ATKINSON und BROJER, 1998; LOUPAL, 1984).

Des Weiteren kann es zum Einbruch in Blutgefäße mit nachfolgender hämatogener Ausbreitung kommen (ALEXANDROV und VESSELINOVA, 1973; ATKINSON und BROJER, 1998; GEISEL, 1982; IPPEN und POLZIN, 1964; JULIAN und GORYO, 1990; LOUPAL, 1984). Eine Untersuchung von RICHARD und THURSTON (1983) an experimentell infizierten Puten zeigt, dass *Aspergillus*-Sporen ferner auch von Makrophagen aus den Alveolen in das Blutgefäßsystem transportiert werden.

Die mit dem Luftstrom über die Trachea in die Lunge gelangten Schimmelpilzsporen setzen sich vermehrt in den Lateroventro- und Laterodorso-Bronchien der Lunge und in den kaudalen Thorakal- sowie den Abdominalluftsäcken ab, da es hier zu einer Verlangsamung und Verwirbelung des Luftstromes kommt (JENKINS, 1991; KUMMERFELD und TEMME, 1984). Eine weitere Prädilektionsstelle ist die Bifurkation der Trachea im Bereich des Pessulus (FUDGE et al., 1993; JENKINS 1991; KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992). Nach Absetzen der Sporen aus dem Luftstrom beginnt das Myzel am Ort seiner Ansiedelung innerhalb weniger Stunden

zu sprossen (IPPEN und POLZIN, 1964). Durch den Fremdkörperreiz kommt es zu einer massiven Exsudation, Verlegungen der betroffenen Parabronchien sind die Folge, so dass die entsprechenden Regionen der Lunge vom Luftstrom abgeschnitten sind (KUMMERFELD und TEMME, 1984).

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Aspergillose spielt die Gewebe zerstörende Wirkung von Gliotoxinen, die von *Aspergillus* spp. vor allem in sauerstoffreicher Umgebung produziert werden (KORBEL et al., 1993; KUMMERFELD und TEMME, 1984; RICHARD und DE BEY, 1995; SIMPSON et al., 2004). Versuchen von RICHARD et al. (1994) an Putenlymphozyten zufolge haben Gliotoxine ferner einen zytotoxischen Effekt auf periphere Lymphozyten. Des Weiteren geht aus Untersuchungen von SUTTON et al. (1994) an Mäusen hervor, dass die Injektion von Gliotoxin zur Apoptose der Zellen von Thymus, Milz und Mesenteriallymphknoten führt. Die daraus resultierende Unterdrückung der körpereigenen Abwehr erschwert den Krankheitsverlauf und erhöht die Chancen der Schimmelpilze, im infizierten Organismus zu überdauern (KORBEL et al., 1993; SUTTON et al., 1996).

2.1.5 Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik der Aspergillose kann sehr vielfältig sein und ist wenig charakteristisch (FUCHS et al., 1991; GEISLER und GERINGER, 1977; KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992; KUMMERFELD und TEMME, 1984).

Von Bedeutung ist, dass neben der „klassischen“ respiratorischen Symptomatik auch nicht-respiratorische Symptome auftreten. Eine Schimmelpilzinfektion kann sich gastrointestinal, neural, renal, osseär, kardial und okular manifestieren (PÉRICARD, 2001).

Die akute Form der Aspergillose, welche gehäuft bei Jung- und Importvögeln vorkommt, nimmt einen raschen Verlauf, mit verminderter Aufmerksamkeit und Lebhaftigkeit, plötzlich auftretender, häufig hochgradiger Dyspnoe, Atemgeräuschen, wässriger Diarrhoe, Inappetenz, Zyanose und plötzlichen Todesfällen (BAUMGARTNER, 1989; FUCHS et al., 1991; JENKINS, 1991; KUMMERFELD und TEMME, 1984). JULIAN und GORYO (1990) diagnostizieren bei experimentell infizierten Masthähnchen ferner Aszites infolge pulmonaler Hypertension und Rechtsherzinsuffizienz.

In den frühen Stadien der viel häufigeren chronischen Aspergillose, die vor allem bei privat gehaltenen Ziervögeln auftritt, sieht man in vielen Fällen kaum oder gar keine Krankheitszeichen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium magern erkrankte Papageien trotz meist erhaltenem Appetit zunehmend ab, zeigen Befiederungsstörungen, Konditionsschwäche und Somnolenz. Würgen oder Erbrechen, Diarrhoe, Polyurie und Biliverdinurie können vorkommen. Außerdem können Stimmverlust oder vermehrtes „Gähnen“ beobachtet werden. Dyspnoe tritt häufig erst in späteren Krankheitsstadien schubweise und meist nur nach Belastung auf. Sie nimmt mit fortschreitendem Krankheitsverlauf zu. Die Vögel haben ziehende, trockene Atemgeräusche, zeigen „Backenblasen“ und Schwanzwippen. Vor allem bei Vorliegen einer Syrinxmykose kann es zu Erstickungsanfällen kommen. Gelegentlich treten zentralnervöse Störungen und Todesfälle auf. (BAUMGARTNER, 1989; FUCHS et al., 1991; JENKINS, 1991; KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992; KUMMERFELD und TEMME, 1984; MC MILLAN und PETRAK, 1988; VAN DER HEYDEN, 1993)

2.1.6 Pathologie

2.1.6.1 Pathologisch-anatomische Veränderungen

Infektionen mit *Aspergillus* spp. betreffen am häufigsten den Atmungstrakt (DORRESTEIN et al., 1985; FUCHS et al., 1991; LOUPAL, 1984). Ferner werden Schimmelpilze aus dem Verdauungstrakt, der Leber, dem Perikard, dem Gehirn und den Augen isoliert (ALEXANDROV und VESSELINOVA, 1973; DORRESTEIN et al., 1985; FUCHS et al., 1991; LOUPAL, 1984; MC MILLAN und PETRAK, 1988; RICHARD und THURSTON, 1983). Des Weiteren kommen Dermatomykosen vor, die sich in seltenen Fällen zunächst in einem Lidödem, später in einer Blepharitis crustosa chronica äußern können (ATKINSON und BROJER, 1998; KORBEL, 1992).

Im Respirationstrakt sind meist die Nasenhöhlen sowie Lunge und Luftsäcke, weniger häufig Larynx und Trachea betroffen (TSAI et al., 1992). Oft stehen bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung die mykotischen Veränderungen der Luftsäcke im Vordergrund, vor allem die der kaudalen Thorakalluftsäcke, da die Öffnungen zu diesen weiter sind und sie daher leichter Pilzsporen aufnehmen können (IPPEN und POLZIN, 1964; IPPEN und SCHRÖDER, 1972).

Während bei der akuten Form der Aspergillose disseminierte miliare Schimmelpilzherde im Lungenparenchym und den Luftsäcken auftreten, liegen bei der subakuten und chronischen Form nur wenige, häufig aber deutlich größere gelbe, grüne oder weiße, käsige Granulome, so genannte Aspergillome, vor (GEISEL, 1982; JULIAN und GORYO, 1990; VAN DER HEYDEN, 1993).

In ventilierten Hohlräumen, wie z. B. in Bronchien und Luftsäcken, können Konidienträger ausgebildet werden, so dass es gelegentlich zu einem rasenartigen Wachstum der Schimmelpilze auf der Schleimhautoberfläche kommt (GEDEK, 1993; GEISEL, 1982).

Des Weiteren werden nekrotisierende oder diffuse fibrinöse Pneumonien und Aerosacculitiden als pathologisch-anatomische Befunde im Zusammenhang mit Schimmelpilzinfektionen beschrieben (LOUPAL, 1984).

Ausgedehnte Nekrosen in Organen wie z. B. Leber oder Lunge können von *Aspergillus* spp. verursacht sein, wenn Schimmelpilze in Gefäße eingebrochen sind und dort Thrombosen hervorgerufen haben, so dass infolge der resultierenden Ischämie Infarkte entstehen (LOUPAL, 1984).

2.1.6.2 Histopathologische Veränderungen

Da Makrophagen früh in das Krankheitsgeschehen einbezogen werden, kommt es bei Aspergillose häufig zu einer granulomatösen Entzündung als Reaktion auf das infektiöse Agens (OROSZ, 1994). Ein infiltratives Wachstum der Schimmelpilze mit nekrotisierender Pneumonie, Thrombose und Infarkten ist dagegen seltener (MC MILLAN und PETRAK, 1988).

Histopathologisch werden prinzipiell zwei Arten charakteristischer Veränderungen infolge einer Infektion mit *Aspergillus* spp. vorgefunden: Zum einen werden zentral-nekrotische Granulome mit demarkierendem Granulationsgewebe beschrieben, in denen die Hyphen ein relativ geordnetes Wachstum zeigen. Zum anderen existieren Veränderungen, die ein wirres, ungeordnetes Hyphenwachstum ohne ein die Myzelausbreitung hemmendes Granulationsgewebe aufweisen. (LOUPAL, 1984)

Bei der ersten Manifestationsform befindet sich in der Mitte des Granuloms eine ausgedehnte Nekrose mit zahlreichen Kerntrümmern, in der die *Aspergillus*-Hyphen wuchern. Ist die nekrotische Zone groß, so zeigen die Hyphen in den innersten Abschnitten deutlich regressive Veränderungen. Die Nekrose ist von einem Wall

aus Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen demarkiert. Daran angrenzend findet sich eine Schicht aus Fibroblasten und Fibrozyten mit einem unterschiedlichen Anteil an heterophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten. In der Randzone schließt sich eine diskontinuierliche Schicht aus Lymphozyten und Plasmazellen an. In ausgedehnten Nekrosen sind konzentrisch angeordnete Ringe zu erkennen, die aus dicht an dicht liegenden, zugrunde gegangenen, karyorrhetischen Zellen bestehen. Diese Strukturen stellen frühere Demarkationswälle dar, die von den in Richtung Peripherie wachsenden Schimmelpilzhyphen überwuchert worden und der Nekrose anheim gefallen sind. (LOUPAL, 1984)

In Fällen mit diffuser Hyphenausbreitung, die nicht durch die Ausbildung eines Abwehrwalles aus Granulationsgewebe unterbunden werden konnte, ist häufig ein Eindringen von *Aspergillus*-Hyphen in das Blutgefäßsystem zu erkennen. Daraus resultieren Thrombosen, welche die durch das Pilzwachstum selbst induzierten Nekrosen noch verstärken. (LOUPAL, 1984)

Die folgende Abbildung eines histologischen Schnittpräparates veranschaulicht das infiltrative Wachstum von *Aspergillus* spp.:

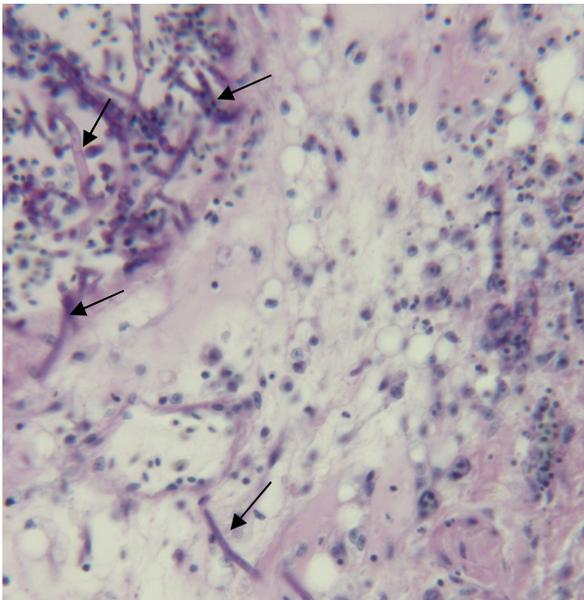


Abbildung 3. Herz (HE),
Kongograupapagei, Serositis.
Aspergillus-Hyphen in Blutgefäß,
Gefäßwand und Bindegewebe
(—→).

Aufnahme: C. Grund, Oberschleißheim

2.1.7 Diagnose

2.1.7.1 Anamnese

Eine gezielte und standardisierte Erhebung des Vorberichts kann bereits aussagekräftige Hinweise auf Erkrankungen des Respirationstraktes im Sinne einer Aspergillose geben (KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992).

Wichtig ist die Ermittlung der Vogelspezies und des Ursprungslandes, da beispielweise viele Tropenvögel eine hohe Luftfeuchtigkeit benötigen, die sie in unseren Breitengraden, insbesondere bei Wohnungshaltung mit trockener Heizungsluft, nicht vorfinden (KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992).

Darüber hinaus sind Alter, Ernährungsgewohnheiten und -defizite (v. a. Vitamin A), Haltungsbedingungen (u. a. Einstreu, Lüftung, soziales Gefüge), Dauer der Erkrankung, eventuelle Vorbehandlungen mit antimikrobiellen Substanzen oder immunsupprimierenden Medikamenten (z. B. Kortikosteroide) sowie Veränderungen von Verhalten, Appetit oder Lautäußerung zu erfragen (FUDGE et al., 1993).

Bei akutem Verlauf einer Aspergillose des Respirationstraktes wird häufig über Atemnot, Keuchen sowie Veränderung oder Verlust der Stimme berichtet. Dahingegen handelt es sich bei chronischem Verlauf eher um eine kurzfristige Schwermüdigkeit nach Aufregung oder Anstrengung. (FUCHS et al., 1991)

2.1.7.2 Klinische Untersuchung

Die beim erkrankten Vogelpatienten sprichwörtliche Symptomarmut resultiert nicht zuletzt aus einem fehlenden oder kaum ausgeprägten subjektiven Beschwerdeäußerungsvermögen, verbunden mit allgemein hoher spontaner Reflexbereitschaft. Ein ordnungsgemäßes diagnostisches Prozedere ist daher an eine eingehende physische Untersuchung des Patienten gebunden. (KORBEL, 1992)

In diesem Rahmen soll insbesondere auf Aspekte des Untersuchungsganges eingegangen werden, die auf eine Aspergillose hinweisen können:

Die klinische Untersuchung eines Vogelpatienten mit Aspergillose-Verdacht beginnt mit der Adspektion aus der Distanz ohne Anwendung von Zwangsmaßnahmen. Sie umfasst die Beschreibung von Allgemeinverhalten und Körperhaltung. Unter Heranziehen dieser Kriterien wird das Allgemeinbefinden des Vogels als ungestört, gering-, mittel- oder hochgradig gestört eingestuft. Des Weiteren werden

Federkleid, Hautoberfläche, Hautanhangsgebilde und Körperöffnungen (Auge, Ohr, Nase, Kloake) sowie die Atemtätigkeit in Ruhe beurteilt. Darüber hinaus werden die Körperausscheidungen bezüglich Menge, Farbe und Beschaffenheit untersucht, wobei insbesondere auf Polyurie geachtet wird, die auf eine mykotoxinbedingte Nierenschädigung hinweisen kann (FUCHS et al., 1991; KORBEL et al., 1993). Zur physischen Untersuchung wird der Vogelpatient durch eine Hilfsperson fixiert. Zunächst wird der Ernährungszustand durch Wägung des Vogels und Palpation der Brustmuskulatur sowie subkutaner Fetteinlagerungen ermittelt und als adipös, gut, gering-, mittel- oder hochgradig reduziert eingestuft. Die Beurteilung von Atemgeräuschen erfolgt durch die anschließende Auskultation. Hierbei ist insbesondere auf „Luftsackknacken“, Stenosegeräusche oder feuchte Rasselgeräusche zu achten. Im Rahmen der näheren Adspektion werden Federkleid mit Einzelfedern, Hautanhangsgebilde wie Krallen, Schnabelhorn, Wachshaut sowie Nase und Nasenöffnungen untersucht. Die Kropfuntersuchung erfolgt palpatorisch, die Untersuchung des Abdomens adspektorisch und palpatorisch zur Erfassung etwaiger Umfangsvermehrungen. Während dieses Procederes wird die Atmung unter Belastung und gegebenenfalls die Dauer bis zu ihrer Normalisierung überprüft. (KORBEL et al., 2001)

Hinweisend für das Vorliegen einer Aspergillose ist das Leitsymptom Dyspnoe. Klinische Anzeichen sind forciertes Heben und Senken des Thorax, Anziehen des Schwanzes während der Inspiration (Schwanzwippen) sowie Inspiration oder Expiration bei geöffnetem Schnabel (Schnabelatmung) (FUDGE et al., 1993).

Ein wichtiger Indikator für eine mit trockenen Atemgeräuschen einhergehende Aspergillose des Atmungstraktes sind Metaplasien der Glandula sublingualis. Diese Epithelschäden resultieren aus einer gestörten Synthese von Glykoproteinen und Mucopolysacchariden infolge einer alimentären Hypovitaminose A. Sie stellen sich als adspektorisch erfassbare Umfangsvermehrung unter der Zunge oder zwischen den Unterschnabelästen dar. (GROPP, 1987; KORBEL et al., 2001)

2.1.7.3 Röntgenologische Untersuchung

Anhand des Röntgenbildes kann ausschließlich die Verdachtsdiagnose Aspergillose gestellt werden (KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992). Veränderungen werden erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert, in dem die Therapie oft erfolglos bleibt (KRAUTWALD-JUNGHANNS et al., 1998). Die

Tatsache, dass die konventionelle Röntgendiagnostik kein überlagerungsfreies Bild, sondern ein Summationsbild aller Organstrukturen wiedergibt, kann zu Fehlinterpretationen führen (KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992; KRAUTWALD-JUNGHANNS et al., 1998). Eine exakte Lagerung des Vogelpatienten in mindestens zwei Ebenen ist daher essentiell (FUDGE et al., 1993). Um qualitativ aussagekräftige Aufnahmen zu erstellen, hat sich ein Vorgehen bewährt, bei dem der Vogelpatient mittels Inhalationsanästhesie narkotisiert und die Aufwachphase von durchschnittlich 30 - 60 Sekunden zur stressfreien Manipulation genutzt wird (KORBEL, 1992).

Röntgenologische Anzeichen einer Aspergillose sind eine deutliche parabronchiale Zeichnung, unregelmäßige herdförmige Verdichtungen im Bereich der Lunge und des Herzens, sowie diffus-wolkige oder spangenförmige, assymetrische Verschattungen der Luftsäcke. Bei Stenosen im vorderen Respirationstrakt kann ferner eine Hyperventilation der Luftsäcke, das so genannte „Air Trapping“, diagnostiziert werden. (KORBEL et al., 1993; KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992; KUMMERFELD und TEMME, 1984; MC MILLAN und PETRAK, 1988)

Bei der Beurteilung des Röntgenbildes ist es hilfreich, dass röntgenologische Veränderungen von Lunge und Luftsäcken bei Aspergillose selten bilateral symmetrisch festzustellen sind (KUMMERFELD und TEMME, 1984).

Als Hilfskriterium bei der Diagnosefindung können Vergrößerungen von Nieren- und Leberschatten herangezogen werden, die bei an Aspergillose erkrankten Psittaziden regelmäßig auftreten (KORBEL et al., 1993).

Syrinxmykosen können aufgrund der Überlagerung verschiedener Strukturen in diesem Bereich (z. B. Herzstammgefäße, ausgeprägte Brustmuskulatur) röntgenologisch schlecht nachgewiesen werden (FUDGE et al., 1993; KORBEL et al., 1993).

2.1.7.4 Endoskopische Untersuchung

Ein wichtiges klinisch-diagnostisches Verfahren ist die endoskopische Untersuchung der oberen Luftwege von der Schnabelhöhle aus, sowie der Luftsäcke und der kaudalen Anteile der Lunge durch Zugang über die seitliche Bauchwand (FUCHS et al., 1991). Mit ihrer Hilfe können Granulome und Schimmelpilzrasen auf der Luftsackoberfläche oder im Lumen der Trachea nachgewiesen werden (FUCHS et al., 1991; JENKINS, 1991).

Werden bei der Röntgenuntersuchung Anhaltspunkte für eine Veränderung im Bereich der Luftsäcke gefunden, kann eine Endoskopie die Diagnose Aspergillose absichern (BAUMGARTNER, 1989). Trotz der für die häufig schwer erkrankten Vogelpatienten zum Teil kritischen Allgemeinanästhesie stellt die Endoskopie nicht zwangsläufig ein untragbares Risiko dar (FORBES et al., 1992; KUMMERFELD und TEMME, 1984). Sie bietet vielmehr eine minimal-invasive Möglichkeit, das erkrankte System zu inspizieren und unter sterilen Bedingungen Proben zu entnehmen, was eine schnelle Bewertung, Charakterisierung und Diagnose sowie die Wahl der richtigen Therapie erlaubt (SCOTT und GARNER, 1993).

2.1.7.5 Kulturelle Untersuchung

Der kulturelle Nachweis von Schimmelpilzen ermöglicht die ätiologische Diagnose. Die Kultivierung kann aus Abstrichen von den oberen Atemwegen (Nase, Trachea) sowie aus Biopaten oder Abstrichen direkt von pathologisch veränderten Arealen erfolgen (KRAUTWALD-JUNGHANNS, 1992).

Die Entnahme von Lungenbiopsien zur kulturellen Untersuchung gehört angesichts der Gefahr starker lokaler Blutungen nicht zu den Routineverfahren und sollte nur durchgeführt werden, wenn dies für die Diagnosestellung unerlässlich ist (HUNTER und TAYLOR, 1992).

Aufgrund der geringen Sensitivität der kulturellen Untersuchung sind negative Befunde nicht beweisend (ASCIOGLU et al., 2002; FUCHS et al., 1991; GEISSLER und GERINGER, 1977). So beträgt in einer Studie von SIEMANN und KOCH-DÖRFLER (2001) die Sensitivität des kulturellen Erregernachweises für Patienten mit gesicherter Aspergillose nur 56 %. Ursächlich wird die ungleichmäßige Verteilung von *Aspergillus*-Hyphen innerhalb der Tupferprobe angenommen. In einer Fallstudie von ATKINSON und BROJER (1998) können bei einem Trompeter-Schwan (*Cygnus buccinator*) und einer Kanadagans trotz histologisch gesicherter disseminierter Aspergillose keine Schimmelpilze aus den infizierten Organen kultiviert werden.

Da *Aspergillus* spp. auch bei klinisch unauffälligen Psittaziden isoliert werden, lässt die kulturelle Untersuchung von Trachealabstrichen keine sichere Unterscheidung zwischen saprophytischem und pathologischem Vorkommen von Schimmelpilzen zu (BAUMGARTNER, 1989; GEBHARDT et al., 1999; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985). Ferner handelt es sich bei Schimmelpilzisolaten aus Trachealabstrichen

häufig um Kontaminanten, so dass der kulturelle Nachweis von *Aspergillus* spp. ohne gleichzeitiges Vorliegen pathologischer Veränderungen im Sinne einer Aspergillose nicht beweisend ist (BAUCK, 1997; VAN DER HEYDEN, 1993).

2.1.7.6 Blutchemische Untersuchung

Die routinemäßig in der Vogelmedizin überprüften Parameter sind nicht spezifisch für respiratorische Erkrankungen. Dennoch ist es wichtig, ein Organprofil des Patienten zu erstellen. (FUDGE et al., 1993)

Die blutchemische Untersuchung kann bei an Aspergillose erkrankten Papageien erhöhte Werte für Harnsäure, Aspartat-Amino-Transferase, Laktatdehydrogenase und Creatinkinase ergeben (FUCHS et al., 1991; JENKINS, 1991).

Auch werden ein erniedrigter Albuminspiegel, Erhöhungen der β - und γ -Globuline und ein erniedrigter Albumin/Globulin-Quotient im Zusammenhang mit einer Schimmelpilzinfektionen beschrieben (IVEY, 2000; REIDARSON und MC BAIN, 1995). In einer Untersuchung von ZIELEZIENSKI-ROBERTS und CRAY (1998) ist die Proteinelektrophorese mit Nachweis eines Anstiegs der β -Globuline in 30 % der Fälle hilfreich bei der Diagnosestellung (ZIELEZIZENSKI-ROBERTS und CRAY, 1998).

2.1.7.7 Hämatologische Untersuchung

Für Schimmelpilzinfektionen typische Veränderungen bei Psittaziden sind eine deutliche Leukozytose (bis zu 100.000 Leukozyten/ μ l) und eine Heterophilie, die sich in chronischen Fällen zugunsten einer Monozytose verschiebt, sowie eine nicht-regenerative Anämie. (BAUMGARTNER, 1989; FORBES et al., 1992; FUDGE et al., 1993; JENKINS, 1991; ROSSKOPF et al., 1983; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985; VAN DER HEYDEN, 1993)

Derartige Veränderungen des Blutbildes können auch bei anderen infektiösen Erkrankungen (z. B. Psittakose, Tuberkulose) auftreten und sind daher zwar hinweisend, jedoch nicht beweisend für das Vorliegen einer Aspergillose (BAUCK, 1997; RÜBEL und ISENBÜGEL, 1985).

2.1.7.8 Serologische Untersuchung

MARTINEZ-QUESADA et al. (1993) untersuchen die Immunantwort von Vögeln auf *Aspergillus fumigatus* Antigen am Beispiel einer experimentellen Infektion von Tauben. Ihre Untersuchungsergebnisse zeigen, dass an Aspergillose erkrankte

Vögel mit der Bildung spezifischer Antikörper reagieren. *Aspergillus*-spezifische IgG-Antikörper steigen in der zweiten Woche nach Infektion an und erreichen ihr Maximum in der 9. Woche. Dahingegen treten *Aspergillus*-spezifische IgM-Antikörper früh im Krankheitsverlauf auf und erreichen in der zweiten Woche post infectionem ihre maximale Konzentration. Anschließend geht die IgM-Konzentration trotz anhaltender antigener Stimulation zurück. Bei Beendigung der Immunisierung sinkt die Konzentration spezifischer Antikörper. Minimale Konzentrationen können bis zu sieben Monate später nachgewiesen werden. Eine Booster-Injektion induziert eine sehr schnelle *Aspergillus*-spezifische Immunantwort.

Eine positive *Aspergillus*-Serologie kann diagnostische Hinweise geben (VAN DER HEYDEN, 1993). Sie sollte immer in Zusammenhang mit Speziesprävalenz, klinischer Symptomatik, weißem Blutbild, Endoskopie, röntgenologischen Veränderungen und kultureller Untersuchung von Tracheal- und Luftsackabstrichen interpretiert werden (BROWN und REDIG, 1994; REDIG et al., 1997).

ZIELEZIENSKI-ROBERTS und CRAY (1998) geben folgende Empfehlung für die Interpretation der Serologie: Ein schwach positiver Antikörpertiter kann durch den alten Titer einer früheren Schimmelpilzinfektion, durch aktive Antikörperproduktion im Anfangsstadium einer Infektion oder geringe Antikörperbildung des Patienten bedingt sein. Dahingegen deutet ein positiver oder stark positiver Antikörpertiter auf Serokonversion hin und ist ein Indikator für eine vorangegangene oder eine aktive Infektion.

Untersuchungen von REDIG et al. (1997) bei Greifvögeln zufolge ist der Antikörper-ELISA ein sehr nützliches diagnostisches Mittel, um subklinisch erkrankte Vögel oder solche mit untypischem Verlauf einer Aspergillose zu ermitteln. Bei diesen Tieren ergibt der ELISA meist eine Extinktion im schwach positiven Bereich, während die Extinktion bei Patienten mit respiratorischen Symptomen im mittleren bis hohen Bereich liegt.

Wenn die Antikörperproduktion durch Immuninsuffizienz ungenügend ist, kann der hochsensitive Antikörper-ELISA einen mit Schimmelpilzen infizierten Patienten nicht erkennen (BROWN und REDIG, 1994; DE REPENTIGNY et al., 1994). So sind in einer Untersuchung von YOUNG und BENNETT (1971) bei keinem der an invasiver Aspergillose erkrankten Patienten Antikörper nachweisbar. Ferner können im frühen Stadium einer akuten Erkrankung gewonnene Proben mit negativem Ergebnis getestet werden, da die *Aspergillus*-Antikörperproduktion erst 10 bis 14

Tage nach Antigenexposition beginnt (BROWN und REDIG, 1994). Dies macht die Serologie in vielen Fällen unzuverlässig (ROSSKOPF et al., 1983).

Der Test ist von hohem diagnostischem Wert, wenn Aspergillose an erster Stelle der differenzialdiagnostischen Liste steht (REDIG et al., 1997). Ferner ist er hilfreich bei der Prognosestellung und der Überwachung des Behandlungserfolges (BROWN und REDIG, 1994). So sinkt in der Studie von ZIELEZIENSKI-ROBERTS und CRAY (1998) der Antikörpertiter bei allen erfolgreich behandelten Vögeln innerhalb von ein bis vier Monaten nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung.

REIDARSON und MC BAIN (1995) bestimmen in einer Studie über die Aspergillose-Diagnostik bei Pinguinen parallel zum Antikörpertiter auch den Serumproteinspiegel der Vögel. Ihre Ergebnisse zeigen, dass es auch bei Vögeln mit hohen Antikörpertitern zu einer klinisch apparenten Infektion kommen kann. Dabei haben Vögel mit hohen Antikörpertitern, hohen β - und γ -Globulin-Konzentrationen und Albuminspiegeln über 1,8 g/dl die beste Prognose. Vögel mit niedrigen Antikörpertitern und Albuminspiegeln unter 1,8 g/dl haben dahingegen schlechte Überlebenschancen.

2.2 Nachweis von *Aspergillus*-Antigenen

2.2.1 Exoantigene von *Aspergillus*-Spezies

Aspergillus spp. produzieren während ihres Wachstums Exoantigene, die hauptsächlich aus Aminosäuren, Hexosaminen und neutralen Zuckern bestehen. Die Exopolysaccharide setzen sich aus Galactose, Mannose und Glucose zusammen, wobei Galaktomannan den Hauptbestandteil darstellt. (DEBEAUPUIS et al., 1990)

2.2.2 Galaktomannan (GM)

Galaktomannane sind bei Pflanzen und Mikroorganismen weit verbreitete Polysaccharide (LATGÉ et al., 1991). Die Galaktomannane der für Vertebraten pathogenen Pilze stimulieren die körpereigene Abwehr des Wirtes (REISS, 1986).

Pionierarbeit in der Analyse von *Aspergillus*-Antigen leisten LEHMANN und REISS (1978). Sie entwickeln einen Antikörper, der Antigen in Serum und Urin von an Aspergillose erkrankten Hasen und Menschen erkennen kann. Dieses Antiserum X12 wird von Hasen gewonnen, die mit antigenhaltigem Serum von infizierten Hasen immunisiert wurden. Im Gegensatz zu einem gegen ein Myzelextrakt gerichteten Antiserum erkennt das Antiserum X12 vorwiegend ein einzelnes Epitop. Analysen ergeben, dass es sich bei dem vom Antiserum X12 erkannten Antigen gänzlich oder zumindest teilweise um ein Kohlenhydrat handelt.

Der antigene Anteil des Myzelextraktes von *Aspergillus fumigatus* wird in einer späteren Studie von REISS und LEHMANN (1979) weiter charakterisiert. Das isolierte Antigen reagiert mit einem gegen das Serum eines immunsupprimierten, infizierten Hasen gerichteten Antiserum. Bei diesem Antigen handelt es sich um ein Galaktomannan-Polysaccharid (Galactose : Mannose = 1,0 : 1,17). Durch Gel-permeation wird es weiter von einem nicht-antigenen Glukan gereinigt. Das durch Ultrafiltration ermittelte Molekulargewicht von Galaktomannan beträgt zwischen 25 und 75 kDa. Die serologische Aktivität von GM ist hitzebeständig, aber labil gegenüber 0,01 N HCl.

Untersuchungen von BARRETO-BERGTER et al. (1980) zufolge haben die aus Hyphen von *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus* und *Aspergillus nidulans* präparierten Polysaccharide vergleichbare chemische Strukturen.

In einem Versuch von STYNEN et al. (1992) mit gegen Galaktomannan gerichteten monoklonalen Antikörpern (mAk) werden bei Inkubation von *Aspergillus*-Myzel mit dem mAk EB-A2 sowohl die Zellwand als auch das intrazelluläre Kompartiment des Myzels sowie von *Aspergillus* spp. in das Medium abgegebenes Material durch ein immunzytochemisches Verfahren markiert.

LATGÉ et al. (1994) analysieren die chemische Struktur extrazellulären Galaktomannans von *Aspergillus fumigatus*. Das aus dem Kulturfiltrat isolierte GM besteht aus einer linearen $\alpha(1\rightarrow2)(1\rightarrow6)$ -Mannan-Kette. Die Seitenketten, die aus vier bis fünf Einheiten $\beta(1\rightarrow5)$ -Galactofuranose aufgebaut sind, sind in der Position C-6 und C-3 mit den $\alpha(1\rightarrow2)$ -verknüpften Mannose-Einheiten des Mannans verbunden.

Die folgende Abbildung gibt die von LATGÉ et al (1994) für GM ermittelte Strukturformel wieder:

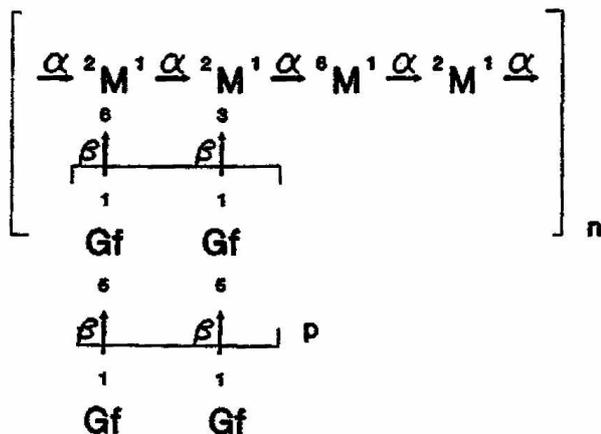


Abbildung 4. Hypothetische Struktur der sich wiederholenden Einheit des von *Aspergillus fumigatus* ausgeschiedenen Galaktomannans.

Die berechneten durchschnittlichen Werte für p betragen 3 bis 4 und für n 9 bis 10.

Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Galaktofuranose-Gruppen die Immundeterminante von Galaktomannan darstellen (BENNETT et al., 1985; NOTERMANS et al., 1988; STYNEN et al., 1992; VAN BRUGGEN-VAN DER LUGT et al., 1992).

Galaktomannan wird schnell aus dem Körper eliminiert, wenn es nicht kontinuierlich von den Schimmelpilzen abgegeben wird. BENNETT et al. (1987) zeigen in einer

Studie an Hasen und Ratten, dass 35 % des intravenös injizierten, radioaktiv markierten Galaktomannans innerhalb von 24 Stunden über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden werden. Ein weiterer großer Anteil an Galaktomannan wird in den Kupfferschen Sternzellen der Leber metabolisiert. Nach 24 Stunden ist 42-mal mehr, nach 96 Stunden 120-mal mehr Radioaktivität in der Leber als im Blut nachweisbar.

2.2.3 Nachweismethoden für *Aspergillus*-Galaktomannan

2.2.3.1 Latexagglutinationstest (LA)

VAN CUTSEM et al. (1990) weisen mit Hilfe des Pastorex *Aspergillus* (Sanofi Diagnostics Pasteur) zirkulierendes Galaktomannan bei Meerschweinchen nach, die intravenös mit Sporen infiziert wurden. Pastorex *Aspergillus* ist das erste kommerziell erhältliche Test-Kit zum Nachweis zirkulierenden Galaktomannans bei Patienten mit invasiver Aspergillose (IA). Dabei handelt es sich um einen Latexagglutinationstest, der mit monoklonalen Anti-GM-Antikörpern beschichtet ist. Die Nachweisgrenze des Pastorex *Aspergillus* liegt bei 15 ng GM/ml Serum. Bei 41 der 42 infizierten Meerschweinchen ist wenigstens eine Serumprobe im LA positiv. Die Antigenkonzentration steigt mit Fortschreiten der Erkrankung an und erreicht ihr Maximum kurz vor dem Tod der Versuchstiere. In der Kontrollgruppe von 80 Tieren treten drei falsch-positive Testergebnisse auf. Es werden keine Kreuzreaktionen bei invasiver Candidose, Cryptococcosis oder disseminierter Trichophytie beobachtet.

In einer retrospektiven Studie untersuchen HAYNES und ROGERS (1994) zur Evaluierung des Latexagglutinationstests Pastorex *Aspergillus* (Sanofi Diagnostics Pasteur) Serumproben von 121 neutropenischen Patienten. 18 von 19 Patienten (95 %) mit gesicherter invasiver pulmonaler Aspergillose (IPA) und neun von 12 Patienten (75 %) mit Verdacht auf Aspergillose haben wenigstens ein positives Testergebnis. Bei den acht Patienten mit anderen systemischen Mykosen wird kein Antigen nachgewiesen. Jedoch sind acht der 82 Patienten (10 %) ohne Anzeichen einer systemischen Mykose im LA positiv. Der LA ist in 68 % der Fälle mit gesicherter Aspergillose durchschnittlich 21 Tage vor der konventionellen Diagnostik positiv. Im Vergleich zum inhibitorischen ELISA ist der LA in nur einem von 19 Fällen mit gesicherter IA der erste Indikator für eine Erkrankung.

Die folgende Tabelle gibt die von verschiedenen Autoren für den LA ermittelten Qualitätsmerkmale wieder:

Tabelle 2/1. Nachweis von Aspergillus-Galaktomannan: Latexagglutinationstest.

Verfasser (Jahr)	Nachweisgrenze	Anti-körper	Sensitivität	Spezifität	prädiktiver Wert	
					positiv	negativ
VAN CUTSEM et al. (1990)	15 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	97,6 %	96,2 %		
HAYNES, ROGERS (1994)	15 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	95 %	90 %	67 %	99 %
VERWEIJ et al. (1995)	15 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	70 %	86 %		
SULAHIAN et al. (1996)	15 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	27,5 %	100 %	100 %	84,9 %
RIMEK, KAPPE (2002)	15 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	28 %			

2.2.3.2 Enzym-Immunoassay (ELISA)

2.2.3.2.1 Inhibitorischer ELISA

DUPONT et al. (1987) untersuchen mittels eines inhibitorischen Enzym-Immunoassays die Galaktomannan-Antigenämie und -Antigenurie bei intravenös infizierten Hasen und bei an Aspergillose erkrankten Patienten. Eine Antigenämie wird bei vier von 12 tödlich erkrankten Hasen (33 %) nachgewiesen. Sie tritt zwischen dem zweiten und sechsten Tag post infectionem auf. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass eine Antigenämie umso früher auftritt, je höher die Infektionsdosis ist. In humanem Serum wird bei zwei von 12 Patienten (17 %) mit IA Antigen nachgewiesen. Dahingegen wird eine Antigenurie bei allen 13 tödlich erkrankten Hasen (100 %) und bei sieben von 13 Patienten (54 %) mit IA diagnostiziert.

DE REPENTIGNY et al. (1987) entwickeln einen inhibitorischen ELISA zum Nachweis einer Galaktomannan-Antigenämie bei experimenteller invasiver Aspergillose. Die Nachweisgrenze dieses Enzym-Immunoassays liegt bei 10 ng GM/ml Serum. Antigen kann bei allen vier immunsupprimierten, intravenös infizierten Hasen nachgewiesen werden, während die Seren der beiden Kontrolltiere GM-

negativ sind. Eine Antigenämie kann vom zweiten Tag post infectionem bis zum Tod der Tiere am vierten Tag nachgewiesen werden.

ROGERS et al. (1990) vergleichen die Ergebnisse zweier inhibitorischer Enzym-Immunoassays zum Nachweis von *Aspergillus*-Antigen im Serum und Urin von 121 neutropenischen Patienten. Als Anti-*Aspergillus*-Antikörper werden entweder humanes Anti-*Aspergillus*-Serum (pAK) oder monoklonale IgM-Antikörper von Ratten gegen *Aspergillus fumigatus* GM (mAK) verwendet. Die Nachweisgrenze des pAK-Enzym-Immunoassays liegt bei 14 ng Antigen/ml Serum bzw. bei 13 ng Antigen/ml Urin. Die Nachweisgrenze des mAK-Enzym-Immunoassays liegt bei 7 ng GM/ml Serum bzw. bei 10 ng GM/ml Urin. Beide Enzym-Immunoassays können Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose von solchen mit anderen systemischen Mykosen und solchen ohne Pilzinfektion unterscheiden. In beiden Tests sind 18 von 19 Patienten (95 %) mit nachgewiesener IPA Antigen-positiv. Acht der Patienten mit Verdacht auf IPA sind im pAK-ELISA positiv (67 %) und alle 12 sind im mAK-ELISA positiv. Nur ein Patient (1,5 %) ohne Anzeichen einer Pilzinfektion reagiert im pAK-ELISA positiv, aber keiner im mAK-ELISA. Bei den Patienten mit anderen systemischen Mykosen gibt es in beiden Tests keine positiven Resultate. Es sind signifikant mehr Urinproben als Serumproben von Patienten mit IPA Antigen-positiv. In 16 von 19 Fällen (84 %) mit nachgewiesener IPA und in 11 von 13 Fällen (85 %) mit Verdacht auf IPA ist der Nachweis von Antigen der erste Indikator für das Vorliegen einer Mykose. Eine Antigenämie tritt bei den Patienten mit verifizierter IPA 24 (13) Tage vor dem klinischen Verdacht im mAK-ELISA (pAK-ELISA) auf. Bei den Patienten mit Verdacht auf IPA tritt eine Antigenämie 9 (5) Tage vor dem klinischen Verdacht auf.

Die folgende Tabelle gibt die von verschiedenen Autoren für den inhibitorischen ELISA ermittelten Qualitätsmerkmale wieder:

Tabelle 2/2. Nachweis von *Aspergillus*-Galaktomannan: inhibitorischer ELISA.

Verfasser (Jahr)	Nachweisgrenze	Anti-körper	Sensitivität	Spezifität	prädiktiver Wert	
					positiv	negativ
DUPONT et al. (1987)		pAK	33 % (experimentell) 17 % (Patienten)			
DE REPENTIGNY et al. (1987)	10 ng GM/ml Serum	pAK	100 %	100 %		
ROGERS et al. (1990)	7 ng GM/ml Serum	mAK	95 %	100 %	100 %	99 %

2.2.3.2.2 Sandwich-ELISA

STYNEN et al. (1995) entwickeln einen Sandwich-ELISA zum Nachweis von Galaktomannan, der einen monoklonalen Ratten-Anti-GM-Antikörper (EB-A2) als Rezeptor- und Detektor-Antikörper verwendet. Der mAk bindet an ein Epitop, das aus vier β -(1 \rightarrow 5)-Galactofuranose-Einheiten besteht. Die Nachweisgrenze dieses Tests liegt bei 0,5 bis 1 ng GM/ml Serum. Bei allen neun Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher IA wird Galaktomannan im Serum nachgewiesen, wohingegen Urinproben nur bei fünf von sieben Patienten GM-positiv sind. GM wird im Serum immer früher nachgewiesen als im Urin. Eine Antigenämie tritt \geq 39 Tage vor dem Tod auf, während GM im Urin \leq 12 Tage vor dem Tod der Patienten nachgewiesen wird. Alle Serumproben, die nach einer positiven Probe genommen werden, sind ebenfalls positiv. Die Serumkonzentration von GM steigt mit Fortschreiten der Erkrankung an.

VERWEIJ et al. (1995) untersuchen Serumproben von 61 immunsupprimierten Patienten und vergleichen die Ergebnisse des von STYNEN et al. (1995) beschriebenen Sandwich-Enzym-Immunoassays mit den Ergebnissen des kommerziellen Latexagglutinationstests *Pastorex Aspergillus* (Sanofi Diagnostics Pasteur). Im ELISA wird eine Antigenämie fünf Tage früher als im LA diagnostiziert. Obwohl ein Patient mit gesicherter Infektion weder im ELISA noch im LA erkannt wird, wird mit dem ELISA in zwei Fällen GM nachgewiesen, in denen der LA nicht reagiert.

ROHRLICH et al. (1996) untersuchen Serumproben von 37 immunsupprimierten Kindern mit einem Sandwich-ELISA (Sanofi Diagnostics Pasteur). Die Nachweisgrenze dieses Tests liegt bei 1 ng GM/ml Serum. 25 der 37 Kinder haben ein negatives Testergebnis und entwickeln auch keine Symptome einer IA. 12 Proben (5,7 %) sind falsch-positiv, aber es werden nie zwei oder mehr aufeinander folgende falsch-positive Ergebnisse ermittelt. 12 Patienten sind in mindestens zwei Serumproben GM-positiv und zehn von ihnen zeigen in ihrer Nachuntersuchung röntgenologische Zeichen einer IA; davon werden sechs im CT bestätigt. Es gibt vier falsch-negative Proben bei den Patienten mit klinischer Aspergillose. Eine Antigenämie kann acht bis 60 Tage lang nachgewiesen werden. Zusätzlich werden 13 Patienten mit chronischer Besiedelung des Respirationstraktes mit *Aspergillus* spp. ohne Anzeichen einer invasiven Aspergillose getestet. In diesen Seren kann kein GM nachgewiesen werden.

In einer Studie von SULAHIAN et al. (1996) an 215 Risikopatienten für IA werden die Ergebnisse eines Sandwich-Enzym-Immunoassays (Sanofi Diagnostics Pasteur) mit denen des Pastorex *Aspergillus* (Sanofi Diagnostics Pasteur) verglichen. In der Gruppe der Patienten mit gesicherter Aspergillose ist der ELISA bei 19 von 25 Patienten und der LA bei vier von 25 Patienten positiv. In der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf Aspergillose sind 14 von 15 Serumproben im ELISA und sieben von 15 Proben im LA positiv. In beiden Gruppen wird eine Antigenämie mit dem ELISA durchschnittlich 27 Tage früher als mit dem LA diagnostiziert. Die Galaktomannan-Konzentration steigt schnell im Verlauf der Erkrankung an und bleibt hoch. In der Gruppe der Patienten mit unklarer Diagnose sind sechs Patienten im ELISA positiv, aber keiner im LA. In der Kontrollgruppe sind 138 von 169 Proben negativ, 31 Patienten (19 %) haben wenigstens ein positives ELISA-Testergebnis. Im LA treten keine falsch-positiven Ergebnisse auf.

SIEMANN et al. (1998) untersuchen Serumproben von 247 Patienten mit dem kommerziell erhältlichen Sandwich-ELISA Platelia® *Aspergillus* (Sanofi Diagnostics Pasteur). Sie ermitteln für diesen Test eine Sensitivität von 100 % bei Patienten mit gesicherter Schimmelpilzinfektion, eine Sensitivität von 33 % bei wahrscheinlicher und eine Sensitivität von 50 % bei vermuteter Infektion. In der Gruppe der Patienten mit unwahrscheinlicher Infektion werden keine positiven Befunde erhoben. Antigenmessungen im Serum pädiatrischer Patienten ergeben aus unbekanntem Gründen 83,3 % falsch-positive Testresultate.

In einer späteren Studie evaluieren SIEMANN und KOCH-DÖRFLER (2001) die Sensitivität des Platelia® *Aspergillus* Enzym-Immunoassays (Sanofi Diagnostics Pasteur) zum Nachweis von Antigenen in Serumproben und Proben aus dem Respirationstrakt von 52 Patienten mit pulmonalen Erkrankungen. Für die untersuchten Serumproben ergibt sich in der Gruppe der Patienten mit gesicherter IPA eine Sensitivität von 38 %, mit wahrscheinlicher Aspergillose eine Sensitivität von 37 % und mit Kolonisation mit *Aspergillus* spp. eine Sensitivität von 0 %. Bessere Ergebnisse erzielt die Untersuchung von Proben aus dem Respirationstrakt. Hier ergeben sich Sensitivitäten von 90 % bei gesicherter Aspergillose, 60 % bei wahrscheinlicher Aspergillose und 71 % bei Kolonisation mit *Aspergillus* spp.. Dabei übersteigt die Sensitivität des Enzym-Immunoassays die Sensitivität der kulturellen Untersuchung, die für gesicherte Aspergillose 56 %, für wahrscheinliche IPA 29 % und für die Kolonisation mit *Aspergillus* spp. 55 % beträgt.

SULAHIAN et al. (2001) ermitteln die Sensitivität und Spezifität des Platelia® *Aspergillus* (BioRad) für den Galaktomannan-Nachweis in Serumproben von 347 krebskranken Kindern und 450 knochenmarkstransplantierten Patienten. Antigen wird in wenigstens zwei aufeinander folgenden Proben bei 48 der 53 Patienten mit gesicherter (n = 27) oder wahrscheinlicher (n = 26) IA nachgewiesen. Bei 31 dieser 48 Patienten (64,6 %) ist der ELISA durchschnittlich 8,4 Tage vor dem Auftreten röntgenologischer Veränderungen positiv. Bei 18 der 48 Patienten (39,6 %) ist die Antigenämie durchschnittlich 6,9 Tage vor dem Auftreten klinischer Symptome messbar. 44 der 744 Patienten ohne Anzeichen einer IA haben ein positives Testergebnis.

In einer retrospektiven Studie analysieren RIMEK und KAPPE (2002) insgesamt 90 Fälle invasiver Aspergillosen, wovon 71 % histologisch gesichert sind. Bei 19 Fällen handelt es sich um eine wahrscheinliche Erkrankung. Lediglich 54 Fälle (60 %) sind zu Lebzeiten korrekt als IA diagnostiziert worden. Im Platelia® *Aspergillus* ELISA (BioRad) sind 26 von 44 Fällen (59 %) positiv, während der Latexagglutinationstest in von 36 Fällen (28 %) ein positives Resultat ergibt. Vergleichende Untersuchungen zeigen, dass der ELISA durchschnittlich 10,5 Tage früher positiv ist als der Latextest.

HERBRECHT et al (2002) untersuchen zur Evaluierung des Platelia® *Aspergillus* (BioRad) Serumproben von 797 krebskranken Patienten; darunter sind 153 Fälle

mit invasiver Aspergillose. Eine Antigenämie wird bei 20 von 31 Patienten mit gesicherter IA, bei 11 von 67 Patienten mit wahrscheinlicher IA und bei 14 von 55 Patienten mit möglicher IA nachgewiesen. Eine serologische Untersuchung wird bei 150 Patienten nach Infektionsbeginn durchgeführt: Sie ist in 64 % der Fälle negativ und in 36 % der Fälle positiv. Dabei ist die Sensitivität des Antigennachweises bei seropositiven Patienten geringer als bei Patienten, bei denen keine Anti-*Aspergillus*-Antikörper nachweisbar sind. Die Sensitivität und Spezifität sowie der negative und positive prädiktive Wert des Enzym-Immunoassays werden für verschiedene Cut-off-Indices berechnet. Den Ergebnissen zufolge ergibt ein Cut-off-Index von $\geq 0,7$ im Vergleich zu dem vom Hersteller vorgesehenen Cut-off-Index von $\geq 1,5$ den besten Kompromiss zwischen verbesserter Sensitivität (+24 %) und reduzierter Spezifität (-5,5 %). Ein Cut-off-Index von $\geq 0,7$ erhöht die klinische Effizienz des Tests um 1,0 %.

PINEL et al. (2003) untersuchen Serumproben von 807 Risikopatienten zur Evaluierung der Effektivität des Platelia[®] *Aspergillus* (BioRad). Der ELISA wird gemäß der Anleitung des Herstellers durchgeführt, jedoch werden bereits Seren mit einem Index von ≥ 1 anstelle eines Indexes von $\geq 1,5$ als positiv gewertet. Zum Ausschluss falsch-positiver Resultate werden alle positiven Serumproben durch eine weitere Probe überprüft. Von den 748 Patienten ohne IA haben 721 keine nachweisbare Antigenämie und 27 ein einzelnes positives Testergebnis. Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse beträgt 85 %.

Die folgende Tabelle gibt die von verschiedenen Autoren für den Sandwich-ELISA ermittelten Qualitätsmerkmale wieder:

Tabelle 2/3. Nachweis von *Aspergillus*-Galaktomannan: Sandwich-ELISA.

Verfasser (Jahr)	Nachweisgrenze	Antikörper	Sensitivität	Spezifität	prädiktiver Wert	
					positiv	negativ
STYNEN et al. (1995)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	100 %	92 %		
VERWEIJ et al. (1995)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	90 %	71 % (84 %)		
ROHRLICH et al. (1996)	1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)		(5,7 % falsch-negativ)	83 %	
SULAHIAN et al. (1996)	< 1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	82,5 %	81 %	54 %	95 %
SIEMANN et al. (1998)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	100 % ges. IA 33 % wahr. IA 50 % verm. IA	(83,3 % falsch-negativ)		
SIEMANN, KOCH-DÖRFLER (2001)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	38 % ges. IA 37 % wahr. IA 0 % Kolonisation			
SULAHIAN et al. (2001)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	90,6 %	94 %		
RIMEK, KAPPE (2002)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	59 %			
HERBRECHT et al. (2002)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	64,5 % ges. IA 16,4 % wahr. IA 25,5 % mögl. IA	94,8 %	57,7 %	84,9 %
PINEL et al. (2003)	0,5-1 ng GM/ml Serum	mAK (EB-A2)	50 %	99,6 %	85 %	96,8 %

2.2.4 Antigen-Nachweis bei Vogelpatienten

Untersuchungen von GRACZYK et al. (1998) an experimentell infizierten Pekingenten zeigen, dass bei an invasiver Aspergillose erkrankten Vögeln ein basisches Protein zirkuliert, das durch einen inhibitorischen ELISA nachgewiesen werden kann. Dieses Antigen mit einem Molekulargewicht von 55 kDa wird durch Entfernen von Zellwand-Galaktomannan und -Glukan aus dem Myzel von *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* und *Aspergillus flavus* gewonnen. Die untere Nachweisgrenze des von den Autoren entwickelten inhibitorischen Enzym-Immunoassays liegt bei 65 ng Antigen/ml Serum. Eine Antigenämie tritt bei infizierten Pekingenten ab dem 21. Tag post infectionem auf. Den Untersuchungsergebnissen zufolge ist der Nachweis des 55-kDa-*Aspergillus*-Antigens bei Vögeln ein frühes Anzeichen für das Vorliegen einer invasiven Aspergillose.

CRAY und ZIELEZIENSKI-ROBERTS (1997) analysieren Serumproben von Psittaziden, Greifvögeln und Alken mittels Serologie, Antigen-ELISA und Proteinelektrophorese. Der Antigen-Nachweis erfolgt durch einen hauseigenen Enzym-Immunoassay. Dieser Sandwich-ELISA verwendet gegen ein *Aspergillus*-Extrakt gerichtete polyklonale Ziegen-Antikörper. Die Ergebnisse des Antigen-Nachweises können in vier Gruppen eingeteilt werden: negativ, schwach positiv, positiv und stark positiv. Die hohe Inzidenz schwach positiver Testergebnisse bei klinisch gesunden Vögeln reflektiert eher eine Umweltexposition als eine Infektion mit *Aspergillus* spp.. Der Nachweis von *Aspergillus*-Antigen wird als eine hilfreiche Methode in der Diagnostik von Schimmelpilzinfektionen angesehen. Chronisch infizierte, seronegative Vögel und solche mit bereits bekannter *Aspergillus*-Infektion werden laut den Autoren am besten mit dem Antigen-ELISA überwacht. Für Routine-Screenings wird die Überprüfung von Antigen- und Antikörper-Titern in Kombination mit der klinischen Symptomatik und der Proteinelektrophorese empfohlen.

In einer späteren Veröffentlichung geben ZIELEZIENSKI-ROBERTS und CRAY (1998) ein Update über die Anwendung ihres Antigen-Enzymimmunoassays in der Aspergillose-Diagnostik. Sie untersuchen 700 Serumproben von Psittaziden, Pinguinen und Greifvögeln. 48 % der Proben sind Antigen- und Antikörper-negativ. Während 21 % der Proben nur Antikörper-positiv sind, reagieren 19 % der Serumproben nur im Antigen-ELISA. Die restlichen 12 % der Proben sind sowohl Antigen-

als auch Antikörper-positiv. Wenn man die Testergebnisse der Pinguine und Greifvögel isoliert betrachtet, sind wegen der hohen Aspergillose-Prävalenz bei diesen in Gefangenschaft gehaltenen Spezies nur 17 % der Proben negativ. 45 % der Proben sind Antikörper-positiv, 31 % sowohl Antigen- als auch Antikörper-positiv und nur 7 % allein Antigen-positiv. Es stellt sich heraus, dass Vögel, bei denen eine Antigenämie nachweisbar ist und die keine oder kaum Antikörper gebildet haben, häufig während der Behandlung serokonvertieren, was zusammen mit einer klinischen Besserung als prognostisch günstiges Zeichen gewertet wird. Vögel, die initial seropositiv sind, haben häufig niedrige oder negative Antigen-Titer. Diese Fälle werden am besten durch wiederholte Antigen-Bestimmungen überwacht, um einen auf eine Schimmelpilzinfektion hinweisenden Titeranstieg zu erkennen. Die Autoren geben folgende Empfehlung für die Interpretation der Ergebnisse des Antigen-Nachweises: Schwach positive oder negative Ergebnisse können bedingt sein durch generelle Umweltexposition, Probenkontamination, den falschen Zeitpunkt der Probennahme, da Antigen nicht konstant während einer Infektion abgegeben wird, oder durch aktive Infektion, bei der die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen zur Abwesenheit von Antigen führt. Dahingegen weisen positive oder stark positive Ergebnisse auf eine Infektion mit *Aspergillus* spp. hin. Die Ergebnisse des Antigen- und Antikörper-Nachweises sollten nicht isoliert, sondern immer in Kombination mit dem Signalement und der klinischen Symptomatik interpretiert werden. Da ein hoher Titer in einem der Tests häufig mit einem schwachen oder negativen Titer im anderen Test einhergeht, ist ein Anstieg bzw. ein Absinken des Antigen- bzw. Antikörper-Titers entscheidend, um eine definitive Diagnose stellen zu können.

IVEY (2000) untersucht Serumproben von sieben Psittaziden mit histologisch oder zytologisch verifizierter respiratorischer Aspergillose und vergleicht die Ergebnisse des Antigen-Nachweises mit denen der Serologie und der Proteinelektrophorese. Der für den Antigen-Nachweis verwendete ELISA arbeitet, analog zu dem ELISA von CRAY und ZIELEZIENSKI-ROBERTS (1997), mit gegen *Aspergillus*-Antigen gerichteten polyklonalen Ziegen-Antikörpern. Eine Antigenämie kann bei drei der sieben an Aspergillose erkrankten Vögel nachgewiesen werden, davon sind zwei Testergebnisse nur schwach positiv. Bei nur einem der sieben untersuchten Vögel ist ein schwach positiver Antikörpertiter messbar. Dahingegen haben sechs Papageien Plasmaproteinwerte außerhalb des Referenzbereiches: Bei sechs

Vögeln ist der Albumin/Globulin-Quotient moderat bis deutlich erniedrigt und bei drei Vögeln sind die β -Globuline moderat bis deutlich erhöht. IVEY kommt zu dem Schluss, dass derzeit weder der Nachweis zirkulierenden Antigens noch der Nachweis spezifischer Antikörper eine Aspergillose bei Psittaziden zuverlässig diagnostizieren kann. Sie fordert daher die Verbesserung der Sensitivität und Spezifität dieser hämatologischen Tests.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patienten

In die vorliegende Studie wurden 92 Psittaziden einbezogen, die zwischen den Jahren 2002 und 2004 in der Klinik für Vögel in Oberschleißheim zur Diagnostik vorgestellt wurden. Es wurden ausschließlich Graupapageien und Amazonen als ausgeprägt homogene Gruppe mit hoher Aspergillose-Inzidenz (KORBEL et al., 1993) ausgewählt.

Die Vögel durchliefen ein standardisiertes diagnostisches Prozedere, wobei das Hauptaugenmerk auf die endoskopische Untersuchung gelegt wurde, da sie die Methode der Wahl zum Nachweis einer respiratorischen Aspergillose darstellt.

Es erfolgte ein Screening der Patientenserum auf *Aspergillus*-Galaktomannan. Die Ergebnisse des Galaktomannan-Nachweises wurden der klassischen klinischen Diagnostik gegenübergestellt.

Das Untersuchungsgut bestand aus: 72 Kongograupapageien (KGP, *Psittacus erithacus erithacus*), zwei Timnehgraupapageien (TGP, *Psittacus erithacus timneh*), sieben Blaustirnamazonen (BSA, *Amazona aestiva*), fünf Blaubartamazonen (BBA, *Amazona festiva*), drei Venezuela-Amazonen (VA, *Amazona amazonica*), einer Gelbnackenamazone (GNA, *Amazona ochrocephala auropalliata*), einer Gelbscheitelamazone (GSA, *Amazona ochrocephala*) und einer Rotstirnamazone (RSA, *Amazona autumnalis*).

Die Geschlechterverteilung war zufällig.

Tabelle 3. Patientendaten.

Nr.	Spezies	Alter (a)	Sex	Gewicht (g)
1	KGP	?	M	525
2	KGP	?	W	451
3	KGP	?	W	425
4	KGP	?	M	492
5	KGP	?	W	428
6	KGP	?	M	613
7	KGP	?	W	490

Nr.	Spezies	Alter (a)	Sex	Gewicht (g)
8	KGP	?	W	522
9	KGP	?	W	501
10	KGP	?	M	594
11	KGP	?	W	516
12	KGP	?	W	472
13	KGP	?	W	439
14	KGP	?	M	533

Nr.	Spezies	Alter (a)	Sex	Gewicht (g)
15	KGP	?	M	566
16	KGP	?	W	546
17	KGP	?	W	524
18	KGP	?	W	503
19	KGP	?	M	506
20	KGP	?	W	422
21	KGP	?	M	527
22	KGP	?	M	500
23	KGP	?	M	466
24	KGP	?	M	537
25	KGP	?	W	507
26	KGP	?	M	480
27	KGP	?	M	466
28	KGP	?	W	502
29	KGP	?	W	589
30	KGP	?	M	492
31	KGP	?	W	502
32	KGP	?	M	624
33	KGP	?	M	465
34	KGP	?	W	486
35	KGP	?	W	511
36	KGP	?	W	537
37	KGP	?	W	449
38	KGP	?	W	507
39	KGP	?	M	544
40	KGP	?	M	448
41	KGP	?	M	477
42	KGP	?	M	487
43	GNA	?	W	438
44	BSA	?	W	386
45	KGP	20	M	487
46	KGP	1	W	356
47	VA	1	M	372
48	KGP	7	W	387
49	VA	13	M	355
50	BSA	5	M	369
51	BBA	5	W	446
52	BBA	16	M	321
53	KGP	9	W	391

Nr.	Spezies	Alter (a)	Sex	Gewicht (g)
54	BBA	?	M	363
55	KGP	5	W	447
56	VA	?	M	375
57	KGP	12	M	395
58	KGP	40	M	387
59	BSA	4	M	562
60	KGP	8	W	400
61	KGP	11	M	464
62	KGP	12	M	462
63	KGP	9	M	428
64	BBA	?	M	451
65	KGP	8	M	437
66	KGP	8	W	460
67	KGP	?	M	439
68	KGP	18	W	446
69	KGP	32	W	391
70	KGP	3	M	444
71	KGP	?	W	378
72	TGP	4	W	300
73	GSA	23	W	396
74	KGP	23	W	381
75	KGP	37	W	417
76	TGP	4	M	348
77	BSA	?	W	285
78	KGP	9	M	459
79	KGP	?	M	432
80	KGP	9	W	442
81	RSA	?	M	255
82	KGP	?	M	393
83	KGP	5	M	406
84	KGP	?	W	336
85	BSA	12	M	427
86	BBA	?	W	391
87	KGP	20	W	389
88	KGP	19	M	388
89	KGP	18	M	459
90	KGP	10	M	456
91	BSA	11	M	364
92	BSA	3	M	392

3.2 Klinische Diagnostik

3.2.1 Anamnese

Nach der Schilderung des Vorstellungsgrundes durch den Patientenbesitzer wurden Spezies, Alter, Geschlecht und Kennzeichnung der Papageien dokumentiert. Es erfolgte eine gezielte Befragung der Patientenbesitzer nach Haltungsform und -dauer der Vogelpatienten, Bestandsgröße, Neuzukäufen und Anzahl der erkrankten Tiere. Ferner wurden Beginn und Dauer der Erkrankung, die Symptomatik und die Umstände, unter welchen das Problem aufgetreten war, ermittelt. Die weitere Anamneseerhebung beleuchtete die Punkte frühere Erkrankungen, Vorbehandlungen, Fütterung sowie Futter- und Wasseraufnahme.

3.2.2 Klinische Untersuchung

Der klinische Untersuchungsgang der Vogelpatienten folgte dem Schema von KORBEL et al. (2001), wie in Kapitel 2.1.7.2 beschrieben.

3.2.3 Röntgenologische Untersuchung

Die Vogelpatienten wurden mittels Inhalationsanästhesie per Kopfmaske mit 5 Vol% Isofluran (Isoba[®], Fa. Essex) bei einem Sauerstoff-Flow von 2 l/min in das Narkosestadium III versetzt. Nach Erreichen der Muskelrelaxierung wurde die Inhalationsanästhesie eingestellt. In der Rekonvaleszenzphase wurden Aufnahmen in zwei Ebenen angefertigt (ventrodorsal und laterolateral). Bei dem verwendeten Röntgengerät handelte es sich um die Anlage Polymobil II (Fa. Siemens AG, Erlangen). Der fein zeichnende Röntgenfilm ohne Verstärkerfolie wurde mit einer Stromstärke von 3,2 mAs bei einer Leistung von 50 kV und einem Fokus-Film-Abstand von 90 cm belichtet.

Für die ventrodorsale Röntgenaufnahme wurden die Ständer der auf dem Rücken liegenden Vogelpatienten unter Zuhilfenahme von an beiden Extremitäten angebrachten Gazeschlingen nach kaudal gestreckt. Die Fixation für die laterolaterale Röntgenaufnahme erfolgte rechtsanliegend durch Streckung der Ständer in kaudoventraler Richtung, während die Flügel durch gleich starken, genau entgegengesetzten Zug über den Rücken gestreckt wurden. (KORBEL, 1992)

3.2.4 Endoskopische Untersuchung

Die Laparoskopie wurde unter Inhalationsanästhesie mit Isofluran (Isoba[®], Fa. Essex) durchgeführt. Die Anflutung bis zum Erreichen einer chirurgischen Toleranz erfolgte per Kopfmaske mit 5 Vol% Isofluran. Anschließend wurden die Papageien nach Lokalanästhesie des Larynx mit einem Endotrachealtubus Größe 25-35 (Fa. Cook) intubiert. Dabei handelt es sich um einen Cole-Tubus ohne Cuff. Die Narkosetiefe wurde mit ca. 2 Vol% je nach Wirkung aufrechterhalten. Als Trägergas diente Sauerstoff mit einem Durchfluss von 2 l/min über die Kopfkammer und 1,2 l/min nach Intubation. Zur Analgesie wurde 15 Minuten vor dem operativen Eingriff Meloxicam (Metacam[®], Fa. Boehringer Ingelheim) intramuskulär in einer Dosierung von 0,5 mg/kg verabreicht. Die Vögel wurden in rechter Seitenlage, die Flügel nach dorsal, der linke Ständer nach kaudal fixiert. Der Zugang erfolgte von links auf halber Höhe des Femurschaftes kaudal der letzten Rippe. Die Federn im Inzisionsbereich wurden nach Befeuchtung mit Alkohol (70 %) gezupft. Nach einem Hautschnitt von 3 - 4 mm Länge wurden Abdominalfaszie, Bauchmuskulatur, Peritoneum und Luftsack kranial des M. iliotibialis cranialis mit einer Mosquitoklemme stumpf perforiert und das Endoskop (Optik: 2,7 mm / 30° Vorausblickoptik, Fa. Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen) in die Leibeshöhle eingeführt. Es wurden der kraniale und kaudale Thorakalluftsack sowie der Abdominalluftsack und die inneren Organe inspiziert und Abstriche vom kaudalen Thorakalluftsack und gegebenenfalls direkt von makroskopisch veränderten Arealen entnommen. Nach Abschluss der Endoskopie wurde die Inzisionsstelle mit einem U-Heft verschlossen. (KORBEL und LIEBICH, 2001)

Zusätzlich erfolgte eine rechtsseitige Laparoskopie, wenn der röntgenologische Befund pathologische Veränderungen in der rechten Körperhälfte vermuten ließ.

Eine Tracheoskopie wurde bei Patienten mit Verdacht auf Syrinxmykose durchgeführt. Unter Luftsack-Perfusionsanästhesie wurde das Endoskop (Optik: 2,1 mm / 30° Vorausblickoptik, Fa. Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen) nach Lokalanästhesie des Larynx bis zur Bifurkation der Trachea vorgeführt und die Trachealschleimhaut über die gesamte Länge der Trachea inspiziert.

3.2.5 Kulturelle Untersuchung

Für die Tupferprobenentnahme wurden feine sterile, angefeuchtete Stäbchentupfer (Fa. Heinz Herenz Medizinalbedarf GmbH) verwendet. Die Tracheal- und

Choanenabstriche wurden im Anschluss an die Röntgenuntersuchung in Narkose entnommen. Für den Trachealabstrich wurde ein Stäbchentupfer nach Öffnung des Schnabels bei gestrecktem Hals einige Zentimeter tief in die Trachea eingeführt, leicht gedreht, ohne Kontakt mit der Schleimhaut der Schnabelhöhle entfernt und sofort auf Sabouraudagar (SAB) ausgestrichen. Zur Entnahme des Choanenabstrichs wurde der Tupfer in die Choanenspalte eingeführt, gedreht, ohne Berührung mit der weiteren Schnabelumgebung entfernt und unverzüglich auf SAB-Agar ausgestrichen. Die Luftsackabstriche wurden während der Laparoskopie unter Sichtkontrolle vom kaudalen Thorakalluftsack oder direkt von veränderten Arealen entnommen und sofort auf SAB-Agar ausgestrichen.

Die Nährmedien wurden fünf Tage bei 37 °C inkubiert.

Die kultivierten Schimmelpilze wurden mittels eines Tesaabklatsches von dem Nährmedium auf einen mit einem Tropfen Chloral-Lactophenol-Wasserblau benetzten Objektträger übertragen und, wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, mikroskopisch nach den morphologischen Kriterien von RAPER und FENNELL (1965) differenziert.

3.2.6 Blutchemische und hämatologische Untersuchung

3.2.6.1 Blutentnahme

Nach Befeuchten mit medizinischem Alkohol (70 %) wurde das Gefieder im rechten proximalen Halsbereich gescheitelt, an dem die Vena jugularis bei Psittaziden aufgrund des Fehlens von Konturfedern gut durch die Haut sichtbar ist. Die Blutentnahme erfolgte zügig aus der Vena jugularis dexter. Bei der Blutentnahme ruhte der Konus der Injektionsnadel auf dem anstauenden Daumen. (KORBEL, 1990)

Es wurden ca. 2 ml Blut aspiriert und etwa zu gleichen Teilen in ein Heparinröhrchen (Blutchemie), ein EDTA-Röhrchen (Hämatologie) und ein Serumröhrchen (eigene Untersuchung) überführt.

3.2.6.2 Blutchemische Untersuchung

Das in Heparinröhrchen überführte Blut wurde 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipettiert und gemäß den Herstellerangaben

verarbeitet. Zur Untersuchung der Proben fand das blutchemische Analysegerät VetScan® (Fa. scil animal care company GmbH, Viernheim) Verwendung.

Im Folgenden werden die erfassten Parameter und die zugrundegelegten Referenzwerte (CARPENTER, 2005) aufgeführt:

Tabelle 4. Blutchemische Parameter mit Referenzwerten.

	<i>Psittacus erithacus</i>	<i>Amazoninae</i>
Aspartat-Amino-Transferase (AST) (U/l)	100 – 350	130 – 350
Creatinkinase (CK) (U/l)	123 – 875	45 – 265
Glucose (GLU) (mg/dl)	190 – 350	220 – 350
Totalprotein (TP) (g/dl)	3 – 5	3 – 5
Albumin (ALB) (g/dl)	1,57 - 3,23	1,9 - 3,5
Globulin (GLOB) (g/dl)		
ALB/GLOB-Quotient	1,6 - 4,3	1,9 - 5,9
Harnsäure (UA) (mg/dl)	4 – 10	2 – 10
Harnstoff (BUN) (mg/dl)		
Phosphor (PHOS) (mg/dl)	3,2 - 5,4	3,1 - 5,5
Calcium (Ca ⁺⁺) (mg/dl)	8 – 13	8 – 13
Kalium (K ⁺)		
Natrium (Na ⁺)		

Bei den Patienten Nr. 1 bis 42 wurden ausschließlich Serumharnsäurewerte der Vögel mit den auffälligsten röntgenologischen und / oder endoskopischen Nierenbefunden überprüft.

3.2.6.3 Hämatologische Untersuchung

Es wurden Blutausstriche angefertigt und Hämatokrit und Hämoglobingehalt der Blutproben gemessen.

Die Erstellung des Differenzialblutbildes erfolgte durch ein externes Labor (Fa. Dr. Helene Pendl, Eichenau).

3.3 Einteilung der Patienten

3.3.1 Grundlage

In Anlehnung an den Konsens der „Invasive Fungal Infections Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer“, Brüssel, und der „Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases“, Bethesda, Maryland, (ASCIUGLU et al., 2002) wurde das Patientengut in vier Gruppen abnehmender Erkrankungswahrscheinlichkeit eingeteilt. Es wurden die Begriffe „gesichert“, „wahrscheinlich“, „möglich“ und „unwahrscheinlich“ gewählt, um die Wahrscheinlichkeit auszudrücken, dass ein Vogelpatient an Aspergillose erkrankt ist. Fünf Elemente bilden die Basis dieser Definitionen: Patientenfaktoren, klinische Manifestation sowie Ergebnisse der röntgenologischen, endoskopischen und mykologischen Untersuchung. Jedes der nachfolgend tabellarisch aufgeführten Untersuchungskriterien wurde gemäß seiner Vorkommenswahrscheinlichkeit bei einem an Aspergillose erkrankten Vogelpatienten mit einem Wichtungsfaktor (WF) belegt:

Tabelle 5. Wichtung der Untersuchungskriterien.

Patientenfaktoren	WF
tropisches Herkunftsland	1
Stress (Neuzukauf, Import etc.)	1
vorangegangene Langzeitantibiose	1
frühere Aspergillosebehandlung	1
hgd Leukozytose	1
Albumin/Globulin-Quotient erniedrigt	1

Klinische Manifestation	WF
Allgemeinbefinden: mgd-hgd gestört	1
Ernährungszustand: mgd-hgd reduziert	1
forcierte Atmung unter Belastung	1
forcierte Atmung in Ruhe	1
trockene Atemgeräusche	2

Klinische Manifestation	WF
Metaplasie der Glandula sublingualis	2
Stimmveränderung / -verlust	1
Anorexie	0,5
Gewichtsverlust	0,5
Vomitus	0,5
gelblich verfärbte Harnsäure	0,5
Diarrhoe	0,5
Polyurie	1
ZNS-Symptome	0,5
Befiederungsstörung	0,5

Röntgenologische Untersuchung	WF
ggd erhöhte Röntgendichte der Lunge / thorakalen bzw. abdominalen Luftsackregion	1
mgd erhöhte Röntgendichte der Lunge / thorakalen bzw. abdominalen Luftsackregion	2
hgd erhöhte Röntgendichte der Lunge / thorakalen bzw. abdominalen Luftsackregion	3
herdförmige oder assymmetrische Verschattung der Lunge / Luftsäcke	2
Hyperventilation	1
Vergrößerung des Nieren- und / oder Leberschattens	1

Endoskopische Untersuchung	WF
ggd Luftsacktrübung (kranialer Thorakalluftsack, kaudaler Thorakalluftsack, Abdominalluftsack im Mittel)	1
mgd Luftsacktrübung (kranialer Thorakalluftsack, kaudaler Thorakalluftsack, Abdominalluftsack im Mittel)	2
hgd Luftsacktrübung (kranialer Thorakalluftsack, kaudaler Thorakalluftsack, Abdominalluftsack im Mittel)	3
Gefäßinjektion	1
weißliche, gelbliche oder grünliche Auflagerungen	1
Granulome / Schimmelpilzrasen	4

Mykologische Untersuchung	WF
<i>Aspergillus</i> spp. im Trachealabstrich	1
ggd <i>Aspergillus</i> spp. im Luftsackabstrich	2
mgd <i>Aspergillus</i> spp. im Luftsackabstrich	3
hgd <i>Aspergillus</i> spp. im Luftsackabstrich	4

3.3.2 Definitionen

3.3.2.1 Gesicherte Aspergillose

Zu der Gruppe der Patienten mit klinisch gesicherter Aspergillose zählten Vögel, die

- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens drei Punkte in der Kategorie klinische Manifestation und mindestens drei Punkte in der röntgenologischen Untersuchung oder
- mindestens vier Punkte in der endoskopischen Untersuchung oder
- mindestens vier Punkte in der mykologischen Untersuchung

erreichten.

3.3.2.2 Wahrscheinliche Aspergillose

Zu der Gruppe der Patienten mit klinisch wahrscheinlicher Aspergillose zählten Vögel, die

- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens zwei Punkte in der Kategorie klinische Manifestation und mindestens zwei Punkte in der röntgenologischen Untersuchung oder
- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens zwei Punkte in der Kategorie klinische Manifestation und mindestens zwei Punkte in der endoskopischen Untersuchung oder
- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens zwei Punkte in der Kategorie klinische Manifestation und mindestens drei Punkte in der mykologischen Untersuchung

erreichten.

3.3.2.3 Mögliche Aspergillose

Zu der Gruppe der Patienten mit klinisch möglicher Aspergillose zählten Vögel, die

- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens zwei Punkte in der Kategorie klinische Manifestation oder
- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens zwei Punkte in der röntgenologischen Untersuchung oder
- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens zwei Punkte in der endoskopischen Untersuchung oder
- mindestens einen Punkt in der Kategorie Patientenfaktoren und mindestens zwei Punkte in der mykologischen Untersuchung

erreichten.

3.3.2.4 Unwahrscheinliche Aspergillose

Zu der Gruppe der Patienten mit klinisch unwahrscheinlicher Aspergillose zählten Vögel, die aufgrund geringer Punktzahlen nicht in die oben genannten Gruppen eingeteilt werden konnten.

3.3.2.5 Zusammenfassung

Zur besseren Übersicht wird im Folgenden die Einteilung der Vogelpatienten anhand der in den fünf Kategorien erreichten Punktzahlen tabellarisch wiedergegeben:

Tabelle 6. Ermittlung der Erkrankungswahrscheinlichkeit.

	gesicherte Aspergillose			wahrscheinl. Aspergillose			mögliche Aspergillose				unwahrsch. Aspergillose			
Patientenfaktoren	≥ 1			≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1			≤ 1		
Klin. Manifestation	≥ 3			≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2					< 2		
Röntgenologische US	≥ 3			≥ 2				≥ 2				< 2		
Endoskopische US		≥ 4			≥ 2				≥ 2			< 2		
Kulturelle US			≥ 4			≥ 3				≥ 2		< 2		

3.4 Eigene Untersuchung

3.4.1 Probenverarbeitung

Das in Serumröhrchen überführte Blut wurde zehn Minuten bei 7000 Umdrehungen zentrifugiert. Die Seren wurden abpipettiert und in Eppendorf-Röhrchen überführt. Zur Aufbewahrung wurden die Proben unmittelbar anschließend bei -20 °C eingefroren und in gefrorenem Zustand bis zur Testdurchführung aufbewahrt.

3.4.2 Antigen-Nachweis

3.4.2.1 Testprinzip

Der Antigen-Nachweis erfolgte mit dem Platelia[®] *Aspergillus* (Fa. BIO-RAD Laboratories, München). Dabei handelt es sich um einen Sandwich-ELISA zum Nachweis von Galaktomannan in Humanseren, bei dem monoklonale Antikörper der EBA-2-Ratte gegen *Aspergillus*-Galaktomannan zur Anwendung kommen. Die monoklonalen Antikörper werden zur Sensibilisierung der Vertiefungen der Mikrotiterplatte und zur Bindung des Antigens sowie als „Detektor“ (Peroxidasegekoppelter mAK) verwendet.

3.4.2.2 Testkit-Inhalt

R1: Mikrotiterplatte:

12 Streifen mit je acht Vertiefungen, die mit dem monoklonalen Antikörper EB-A2 (Galaktomannan-Antikörper) sensibilisiert sind.

R2: 10fach konzentrierte Waschlösung:

NaCl-Tris-Puffer mit einem pH-Wert von 7,4, mit 1 % Tween 20 und 0,01 % Natriummerthiolat.

R3: Negatives Kontrollserum:

Serum ohne Galaktomannan und ohne Konservierungsmittel.
Ansetzen mit 1000 µl sterilem Wasser, homogenisieren, in drei 300 µl Eppendorf-Röhrchen verteilen.

R4: Cut-off-Serum:

Humanserum mit Galaktomannan, ohne Konservierungsmittel.
Herstellung wie R3.

R5: Positives Kontrollserum:

Humanserum mit Galaktomannan, ohne Konservierungsmittel.

Herstellung wie R3.

R6: Gebrauchsfertiges Konjugat:

Monoklonale, Peroxidase-markierte Galaktomannan-Antikörper mit

0,01 % Natriummerthiolat.

R7: Gebrauchsfertige Behandlungslösung:

Saure EDTA-Lösung ohne Konservierungsmittel.

R8: Substratpuffer:

Gebrauchsfertige Lösung aus Zitronensäure und Natriumacetat mit einem

pH-Wert von 5,2, mit 0,009 % Wasserstoffperoxid und 4 % Dimethylsulfoxid.

R9: Konzentrierte Chromogenlösung:

Dimethylsulfoxid (DMSO) mit Tetramethylbenzidin (TMB).

R10: Stopplösung:

Gebrauchsfertige 1,5 N Schwefelsäurelösung.

3.4.2.3 Behandlung der Seren

300 µl der zu untersuchenden Seren (Proben, Kontrollen und Cut-off) wurden in 1,5 ml Eppendorf-Röhrchen gegeben und 100 µl Behandlungslösung R7 zugesetzt. Der Ansatz wurde gut homogenisiert und zur Dissoziation der Immunkomplexe und Präzipitation der Serumproteine, die eventuell mit der ELISA-Methode interferieren könnten, in Anwesenheit von EDTA drei Minuten bei 100 °C erhitzt (REISS et al., 1981). Anschließend wurden die Eppendorf-Röhrchen zehn Minuten bei 10.000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde getestet.

3.4.2.4 ELISA-Testdurchführung

Zunächst wurde ein Probenverteilungsplan erstellt. Dabei wurden pro Mikrotiterplatte mindestens eine Vertiefung für das negative und positive Kontrollserum und zwei Vertiefungen für das Cut-off-Serum vorgesehen. Für die 92 Patientenserum wurde ein Doppelansatz durchgeführt. Es wurden insgesamt drei Mikrotiterplatten, ASP-01, ASP-02 und ASP-03, benötigt.

Nacheinander wurden 50 µl Konjugat R6 und 50 µl des Überstandes der behandelten Seren in die Vertiefungen pipettiert. Die Mikrotiterplatten wurden mit Klebe-

folie abgedeckt und 90 Minuten bei 37 °C bebrütet. In Gegenwart des Antigens bildete sich ein Komplex aus mAk-Galaktomannan-mAk+Peroxidase.

Während der Inkubation der Mikrotiterplatten wurde die Waschlösung durch 1:10-Verdünnung mit destilliertem Wasser vorbereitet.

Nach Ablauf der 90-minütigen Inkubation wurden die Mikrotiterplatten nach Abziehen der Klebefolie fünf Mal gewaschen, wobei sie bei jedem Waschgang mit 370 µl Waschlösung pro Vertiefung befüllt wurden. Nach dem Waschgang wurden die Mikrotiterplatten ausgeklopft.

Die Entwicklungslösung wurde durch 1:50-Verdünnung der konzentrierten Chromogenlösung R9 in Substratpuffer R8 hergestellt. 200 µl dieser Entwicklungslösung wurden in die Vertiefungen pipettiert. Anschließend wurden die Mikrotiterplatten 30 Minuten bei Raumtemperatur (18 - 25 °C) ohne Lichteinfall inkubiert.

Nach Ablauf der 30-minütigen Inkubation wurden 100 µl Stopplösung in jede Vertiefung pipettiert und anschließend die Extinktion (OD) der Seren bei 450 nm (Referenz 650 nm) abgelesen.

3.4.2.5 Berechnung des Cut-off

Der Cut-off-Wert des Enzym-Immunoassays wurde für jede Mikrotiterplatte aus dem Mittelwert der jeweiligen Extinktionen für das Cut-off-Serum R4 berechnet.

3.4.2.6 Berechnung der Indices (I)

Die Extinktion (OD) jedes getesteten Proben- und Kontrollserums wurde aus dem Mittelwert der für das jeweilige Serum gemessenen Extinktionen berechnet. Der Index der getesteten Seren ergibt sich aus dem Quotienten der Extinktion der Probe bzw. der Kontrolle durch die Extinktion des Cut-off-Serums:

$$Index(I) = \frac{OD(\text{Probe, bzw. Kontrolle})}{OD(\text{cut - off})}$$

3.4.3 Versuchsvalidierung

Die Versuchsvalidierung erfolgte durch Überprüfung der für das Cut-off-Serum und die Kontrollseren errechneten Werte, die sich innerhalb des vom Hersteller vorgeschriebenen Rahmens befinden sollten:

Laut Herstellerangaben sollte die Extinktion des Cut-off-Serums einen Wert zwischen 0,3 und 0,8 annehmen. Der Index der positiven Kontrolle sollte über 2,0 liegen. Der Index der negativen Kontrolle muss unter 0,5 liegen.

3.4.4 Auswertung der Ergebnisse

Die für die Patientenseren ermittelten Indices wurden den Herstellerangaben folgend beurteilt:

Ein Index kleiner als 1 wurde als negatives Ergebnis gewertet. Bei einem Index zwischen 1 und 1,5 handelte es sich um ein fragliches Ergebnis. Bei einem Index von über 1,5 lag ein positives Ergebnis vor.

3.4.5 Evaluierung des Platelia[®] Aspergillus

Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Platelia[®] Aspergillus wurden Sensitivität und Spezifität anhand der Testergebnisse der Patientengruppe klinisch gesicherte und klinisch unwahrscheinliche Aspergillose ermittelt:

$$\text{Sensitivität(\%)} = \frac{\text{Anzahl(positive Testergebnisse)}}{\text{Anzahl(erkrankte Patienten)}}$$

$$\text{Spezifität(\%)} = \frac{\text{Anzahl(negative Testergebnisse)}}{\text{Anzahl(gesunde Patienten)}}$$

4 ERGEBNISSE

4.1 Klinische Diagnostik

4.1.1 Anamnese

Die Ergebnisse der vorberichtlichen Erhebung werden nach Symptomatik geordnet wiedergegeben. Mehrfachnennungen eines Vogelpatienten sind möglich.

22 von 92 untersuchten Vögeln (23,9 %) litten vorberichtlich unter einer respiratorischen Symptomatik: Von den Besitzern genannte Symptome waren Atemnot, Atemgeräusche, Backenblasen, Gähnen und Halsstrecken. Einer der 22 Vögel mit respiratorischer Symptomatik war mit Enrofloxacin (Baytril®) in unbekannter Dosierung ohne therapeutischen Erfolg vorbehandelt worden. Ein weiterer Vogel war ein halbes Jahr zuvor mit Ketokonazol (Nizoral®) in unbekannter Dosierung und Dauer vorbehandelt worden, woraufhin eine kurzzeitige Besserung des klinischen Bildes eintrat.

Bei drei von 92 Vögeln (3,3 %) wurde von den Besitzern eine Veränderung oder ein Verlust der Stimme bemerkt.

Vier von 92 Vögeln (4,3 %) zeigten vorberichtlich Inappetenz, einer (1,1 %) Gewichtsabnahme, drei weitere (3,3 %) Vomitus. Ein Vogel (1,1 %) hatte gelblich verfärbte Faeces. Zwei Vögel (2,2 %) hatten vorberichtlich Blut im Kot.

Neun von 92 Vögeln (9,8 %) waren nach Angaben der Besitzer apathisch oder somnolent.

Drei von 92 Vögeln (3,3 %) wurden aufgrund von Lahmheit oder Krämpfen zur Untersuchung vorgestellt.

Bei vier von 92 Vögeln (4,3 %) sollte die Ursache für das Federrupfen abgeklärt werden.

Zwei von 92 Vögeln (2,2 %) wurden wegen einer Umfangsvermehrung (UV) vorgestellt. Einer der beiden Vögel hatte eine Umfangsvermehrung an der Kloake und wurde seit einem halben Jahr in unregelmäßigen Zeitabständen antibiotisch behandelt. Bei dem anderen Vogel sollte eine Umfangsvermehrung am rechten Flügel klinisch abgeklärt werden.

Ein Vogel (1,1 %) blutete vorberichtlich aus der Kloake.

Bei 42 von 92 Vögeln (45,7 %) handelte es sich um kürzlich importierte Graupapageien aus der Demokratischen Republik Kongo, die gemäß § 35 der Binnenmarkt-Tierseuchenschutzverordnung (1999) in der Quarantäne gegen Psittakose behandelt worden waren. Die Behandlung erfolgte mit Enrofloxacin (Baytril®) in unbekannter Dosierung. Diese Vögel wurden zur Einstellungsuntersuchung vorgestellt.

Acht von 92 Vögeln (8,7 %) wurden zur jährlichen Überprüfung des Gesundheitszustandes am Institut vorgestellt.

Die folgende Übersicht gibt die Ergebnisse der vorberichtlichen Erhebung wieder:

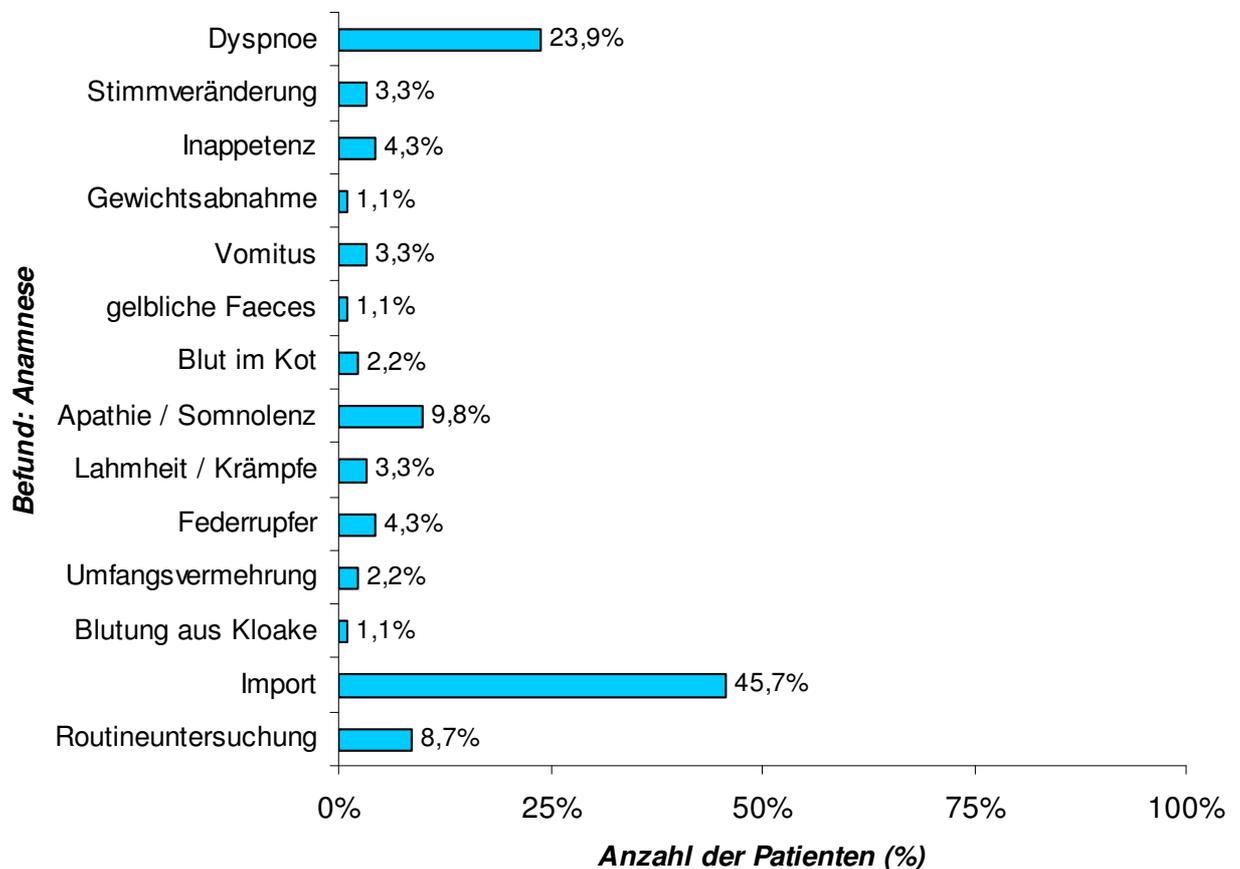


Abbildung 6. Ergebnisse der Anamnese-Erhebung.

4.1.2 Klinische Untersuchung

Die bei der klinischen Untersuchung der Vogelpatienten erhobenen Befunde werden nach Leitsymptomatik geordnet wiedergegeben. Auf die Untersuchung des

Bewegungsapparats wird im Folgenden nicht eingegangen. Mehrfachnennungen eines Vogelpatienten sind möglich.

Ein gestörtes Allgemeinbefinden (AB) wurde bei insgesamt 24 von 92 untersuchten Vögeln (26,1 %) diagnostiziert: Darunter waren 14 Vögel mit geringgradig, zwei Vögel mit gering- bis mittelgradig, sechs mit mittelgradig und zwei mit hochgradig gestörtem Allgemeinbefinden. Bei den übrigen 68 Vögeln (73,9 %) wurde das Allgemeinbefinden als ungestört bewertet.

Die Palpation der Brustmuskulatur und des subkutanen Fettgewebes ergab bei insgesamt 19 von 92 Vögeln (20,7 %) einen reduzierten Ernährungszustand (EZ): 16 Vögel hatten einen geringgradig, einer einen mittelgradig und zwei Vögel einen hochgradig reduzierten Ernährungszustand. Ein Vogel (1,1 %) war adipös. Bei den übrigen 72 Vögeln (78,2 %) wurde der Ernährungszustand als gut eingestuft.

Bei 30 von 92 untersuchten Vögeln (32,6 %) wurde das Leitsymptom Dypnoe befundet. Neun Vögel zeigten erst nach Belastung respiratorische Symptome. 27 dieser Vögel hatten eine forcierte Atmung mit verstärktem Heben und Senken des Thorax und Schwanzwippen. Fünf Vögel hatten trockene, zwei Vögel feuchte Atemgeräusche. Zwei Vögel zeigten Backenblasen, einer Schnabelatmung.

Einer der 92 Vögel (1,1 %) hatte eine Umfangsvermehrung der Glandula sublingualis.

Bei fünf von 92 Vögeln (5,4 %) wurde eine gastrointestinale Symptomatik diagnostiziert: Zwei Vögel (2,2 %) hatten eine Gelbverfärbung der Harnsäure, ein Vogel (1,1 %) Diarrhoe mit breiig-wässriger Kotkonsistenz. Zwei Vögel (2,2 %) hatten frisches Blut im Kot.

Drei von 92 Vögeln (3,3 %) zeigten zentralnervöse Störungen: Darunter waren zwei Vögel mit Ataxie, ein Vogel zeigte rhythmisches Kopfzucken.

Bei 14 von 92 Vögeln (15,2 %) wurden Befiederungsstörungen diagnostiziert: Davon hatten drei Vögel (3,3 %) ein qualitativ schlechtes Gefieder; hier zu nennen sind zwei Vögel mit Grimalen an den Stoßfedern und ein Vogel mit stumpfem Gefieder. Bei 11 Vögeln (12 %) wurden federlose Stellen befundet, deren Verteilungsmuster auf eine Eigenmanipulation im Sinne von Federrupfen schließen ließ.

Ein Vogel (1,1 %) wies eine Umfangsvermehrung mit einem Durchmesser von 3 - 4 cm links der Kloake auf, die sich im Rahmen weiterer klinischer Diagnostik als Hernia abdominalis verifizieren ließ.

Ein Vogel (1,1 %) hatte einen ulzerierten Tumor kaudal der Kloake mit einem Durchmesser von 3,5 cm.

45 der 92 untersuchten Vögel (48,9 %) waren klinisch ohne besonderen Befund.

Die folgende Übersicht gibt die Befunde der klinischen Untersuchung (US) wieder:

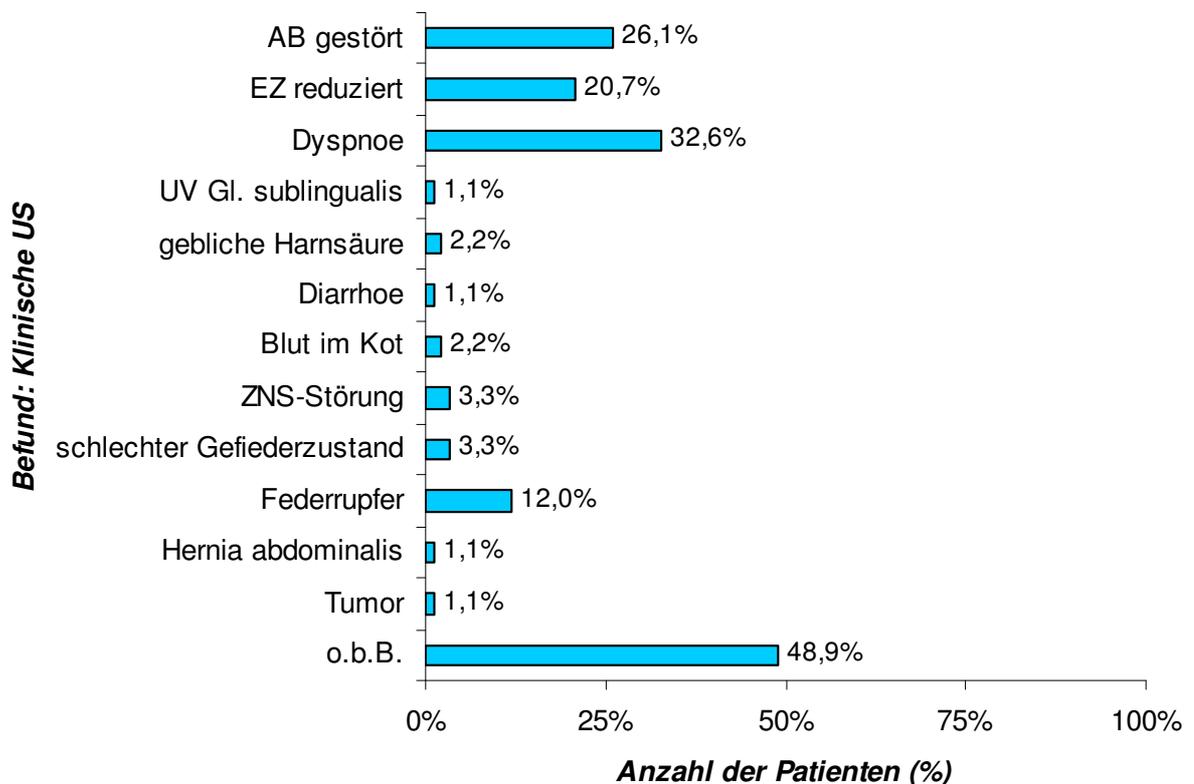


Abbildung 7. Ergebnisse der klinischen Allgemeinuntersuchung.

4.1.3 Röntgenologische Untersuchung

Im Folgenden werden ausschließlich röntgenologische Veränderungen wiedergegeben, die im Zusammenhang mit Aspergillose befundet werden können. Mehrfachnennungen eines Vogelpatienten sind möglich.

Bei insgesamt 72 von 92 Vögeln (78,3 %) wurden röntgenologische Veränderungen des Respirationstraktes diagnostiziert: 40 Vögel hatten eine geringgradige (43,5 %), 13 Vögel (14,1 %) eine mittelgradige und sieben Vögel (7,6 %) eine hochgradige

diffus-wolkige Verschattung der Luftsäcke. Spangenförmige Verschattungen der Luftsäcke wurden bei 15 Vögeln (16,3 %) diagnostiziert. Bei fünf Vögeln (5,4 %) waren herdförmige Verschattungen zu befunden, die sich bei drei Vögeln im Bereich der Herzspitze und bei zwei Vögeln im Syrinxbereich befanden. Zehn Vögel (10,9 %) zeigten Hyperventilation der Luftsäcke. Sieben Vögel (7,6 %) hatten eine röntgenologische Verdichtung des Lungenfeldes.

Eine Vergrößerung des Nierenschattens wurde bei 44 von 92 Vögeln (47,8 %) diagnostiziert.

39 der 42 importierten Graupapageien hatten als Nebenbefund röntgenologische Veränderungen im Sinne einer Nierengicht.

Bei acht von 92 Vögeln (8,7 %) war der Leberschatten vergrößert.

Die folgende Übersicht gibt die Befunde der röntgenologischen Untersuchung wieder:

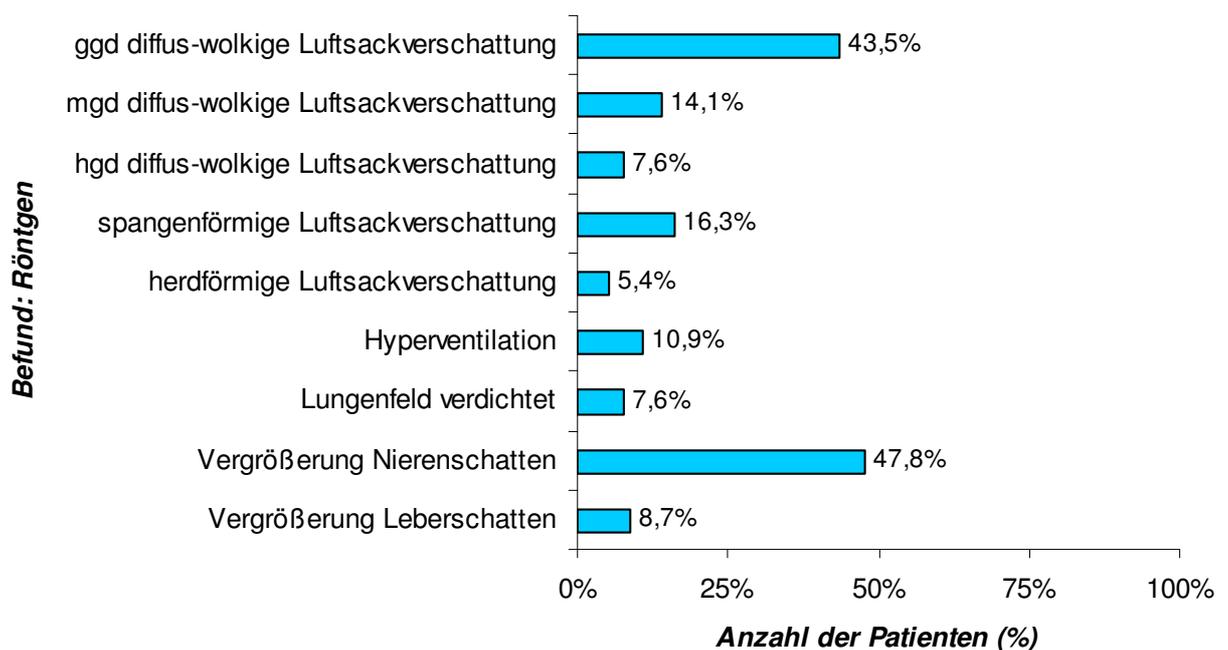


Abbildung 8. Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchung.

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen röntgenologische Befunde, die bei an Aspergillose erkrankten Vogelpatienten erhoben werden können:



Abbildung 11.
Patient Nr. 89.
mgd diffus-wolkige
Luftsackverschattung,
spangenförmige
Luftsackverschattung (---->),
Hyperventilation
(—>).



Abbildung 12.
Patient Nr. 66.
hgd diffus-wolkige
Luftsackverschattung (---->),
herdförmige
Verschattung im
Syrinxbereich (*),
Lungenfeld
verdichtet,
Air trapping (—>).



Abbildung 13.
Patient Nr. 74.
hgd assymetr-
ische Luftsack-
verschattung
(→→).

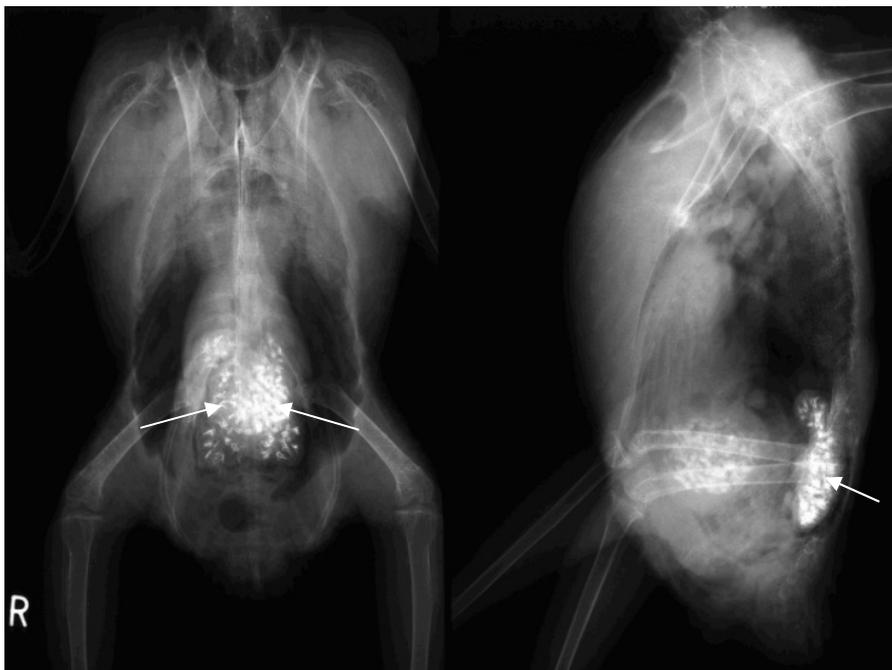


Abbildung 13.
Patient Nr. 35.
ggd diffus-wolkige
Luftsackverschatt-
ung, hgd miliare
Verschattung im
Nierenbereich
(→→).

4.1.4 Endoskopische Untersuchung

Insgesamt 88 von 92 untersuchten Vögeln (95,7 %) zeigten in der endoskopischen Untersuchung pathologische Veränderungen des Respirationstraktes.

4.1.4.1 Lunge

Bei drei von 92 Vögeln (3,3 %) wurden weißliche, bei einem Vogel (1,1 %) grünliche, bei 17 Vögeln (18,5 %) schwarze und bei einem weiteren (1,1 %) schwarzgrünliche Auflagerungen auf der Serosa der Lunge oder auf der Lunge selbst befundet. Ein Vogel (1,1 %) hatte gelbliche Granulome im Bereich der Lunge. Eine Gefäßinjektion oder Hyperämie der Lunge wurde bei 19 von 92 Vögeln (20,7 %) festgestellt. Sechs der 92 Vögel (6,5 %) zeigten eine Hyperventilation der Lunge.

Die folgende Übersicht gibt die Befunde der endoskopischen Untersuchung der Lunge wieder:

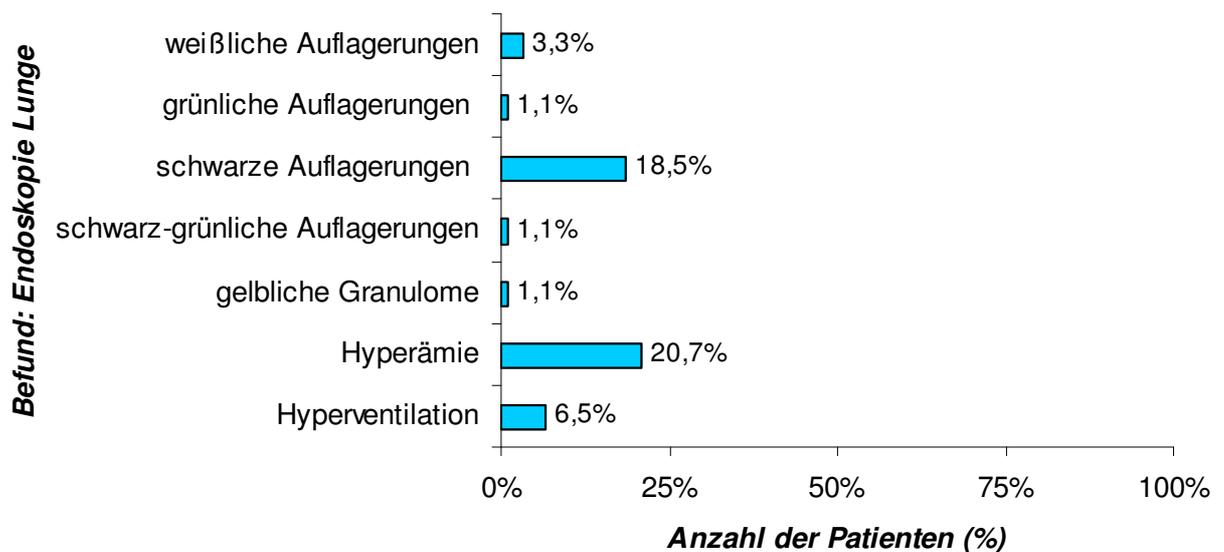


Abbildung 14/1. Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung: Lunge.

4.1.4.2 Kranialer Thorakalluftsack

Der kraniale Thorakalluftsack war bei 34 von 92 Vögeln (37 %) geringgradig, bei sechs (6,5 %) gering- bis mittelgradig, bei sieben (7,6 %) mittelgradig, bei einem (1,1 %) mittel- bis hochgradig und bei fünf Vögeln (5,4 %) hochgradig getrübt. Bei zehn von 92 Vögeln (10,9 %) wurden weißliche, bei einem (1,1 %) gelbliche, bei

einem (1,1 %) weiß-gelbliche und bei vier Vögeln (4,3 %) schwarze Auflagerungen auf dem kranialen Thorakalluftsack nachgewiesen. Zwei von 92 Vögeln (2,2 %) hatten gelbliche Granulome im kranialen Thorakalluftsack. Eine Vaskularisation des kranialen Thorakalluftsackes wurde bei drei von 92 Vögeln (3,3 %) diagnostiziert.

Die folgende Übersicht gibt die Befunde der endoskopischen Untersuchung des kranialen Thorakalluftsackes wieder:

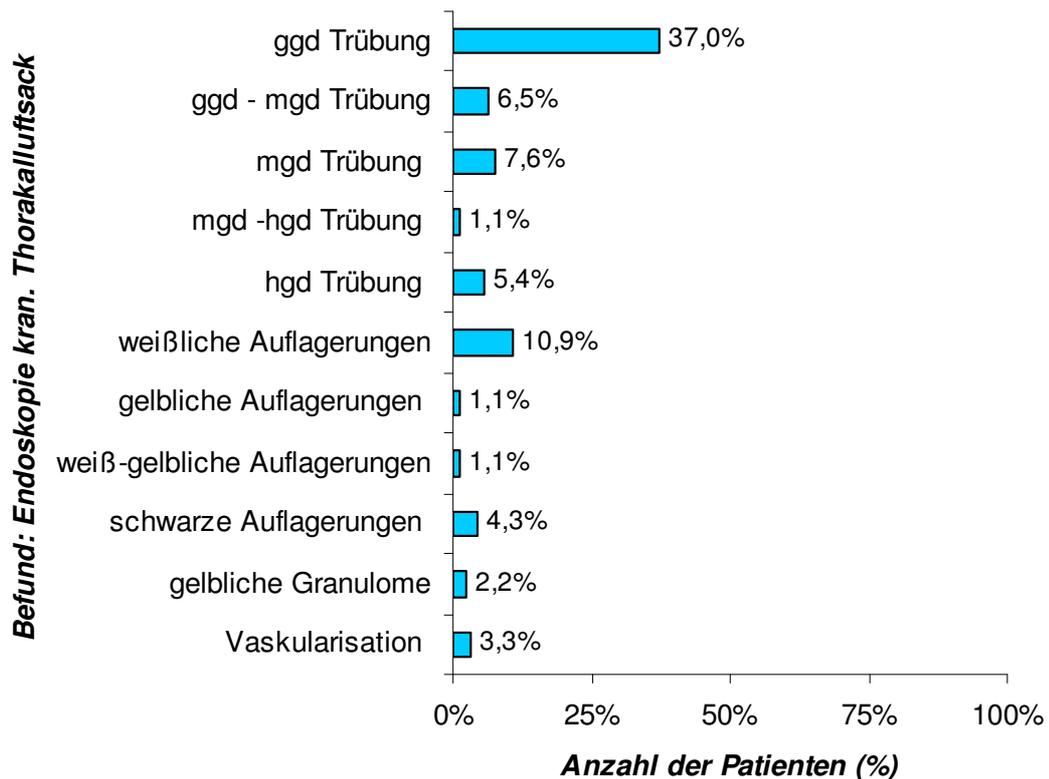


Abbildung 14/2. Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung: kranialer Thorakalluftsack.

4.1.4.3 Kaudaler Thorakalluftsack

43 von 92 Vögeln (46,7 %) hatten eine geringgradige, acht (8,7 %) eine gering- bis mittelgradige, 14 (15,2 %) eine mittelgradige, einer (1,1 %) eine mittel- bis hochgradige und sieben Vögel (7,6 %) eine hochgradige Trübung des kaudalen Thorakalluftsackes. Bei 15 von 92 Vögeln (16,3 %) wurden weißliche, bei vier Vögeln (4,3 %) gelbliche, bei einem (1,1 %) weiß-gelbliche und bei einem weiteren (1,1 %) schwarze Auflagerungen auf dem kaudalen Thorakalluftsack befundet. Gelbliche Granulome im kaudalen Thorakalluftsack wurden bei drei von 92 Vögeln (3,3 %) diagnostiziert.

nachgewiesen Ein Vogel (1,1 %) hatte grün-gelbliche Granulome. Zwei von 92 Vögeln (2,2 %) hatten Pilzrasen auf dem kaudalen Thorakalluftsack. Eine Vaskularisation des kaudalen Thorakalluftsackes wurde bei fünf von 92 Vögeln (5,4 %) diagnostiziert.

Die folgende Übersicht gibt die Befunde der endoskopischen Untersuchung des kaudalen Thorakalluftsackes wieder:

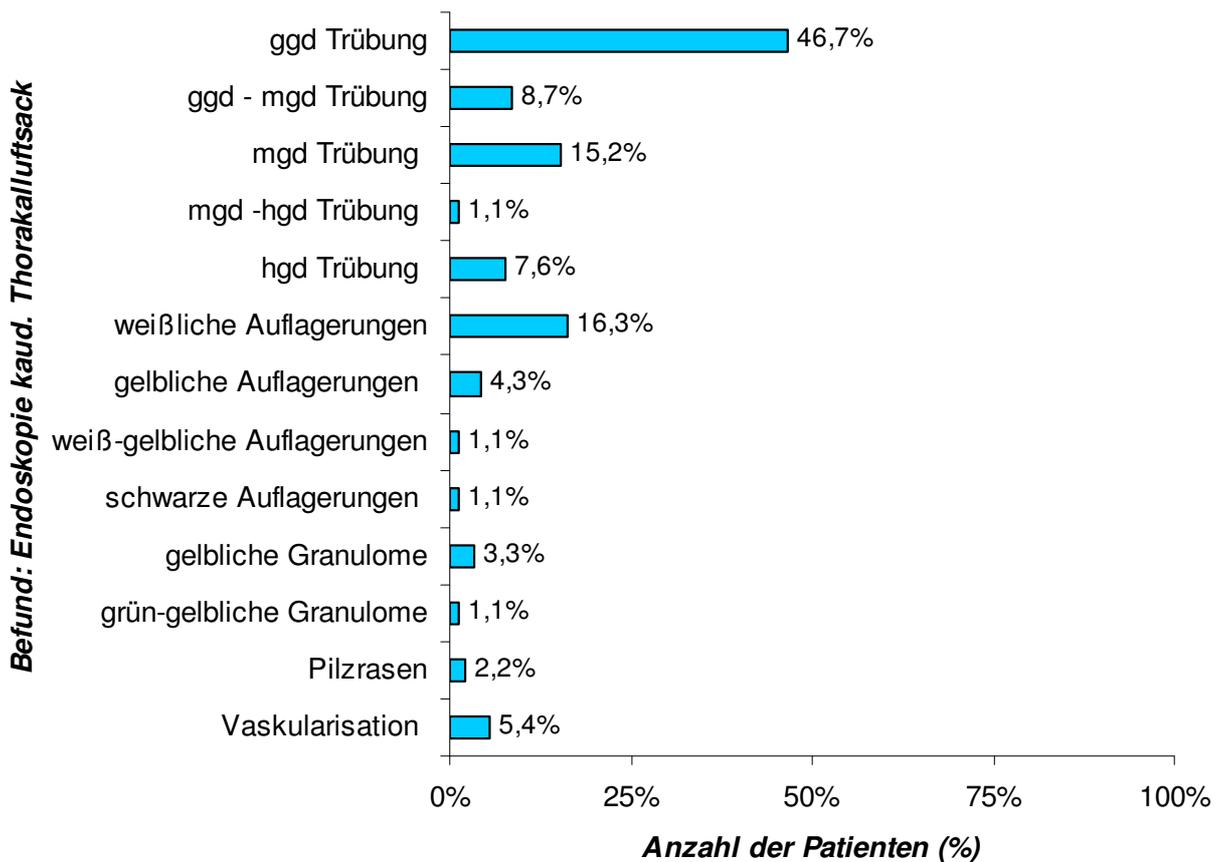


Abbildung 14/3. Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung: kaudaler Thorakalluftsack.

4.1.4.4 Abdominalluftsack

29 von 92 Vögeln (31,5 %) hatten eine geringgradige, zwei (2,2 %) eine gering- bis mittelgradige, fünf (5,4 %) eine mittelgradige, zwei (2,2 %) eine mittel- bis hochgradige und fünf (5,4 %) eine hochgradige Trübung des Abdominalluftsackes. Bei fünf von 92 Vögeln (5,4 %) wurden weißliche, bei zwei (2,2 %) gelbliche, bei einem (1,1 %) weiß-gelbliche und bei drei Vögeln (3,3 %) schwarze Auflagerungen auf dem Abdominalluftsack diagnostiziert. Vier von 92 Vögeln (4,3 %) hatten gelbliche

Granulome im Abdominalluftsack. Eine Vaskularisation des Abdominalluftsackes wurde bei drei von 92 Vögeln (3,3 %) nachgewiesen.

Die folgende Übersicht gibt die Befunde der endoskopischen Untersuchung des Abdominalluftsackes wieder:

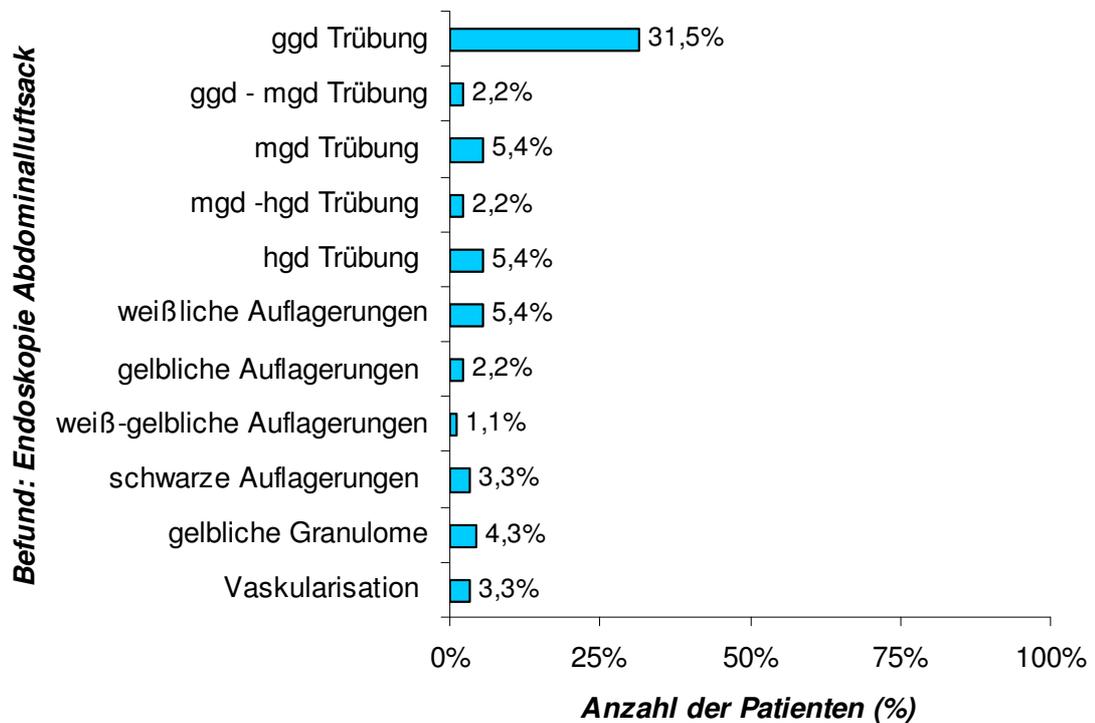


Abbildung 14/4. Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung: Abdominalluftsack.

4.1.4.5 Syrinx

Bei vier Vögeln (4,3 %) ergab die Tracheoskopie einen Verdacht auf das Vorliegen einer Syrinxmykose.

Die folgenden Abbildungen zeigen endoskopische Veränderungen, die im Rahmen einer Aspergillose auftreten können:



Abbildung 15. Patient Nr. 54.
mgd Trübung Übergang kaudaler
Thorakal-/Abdominalluftsack.

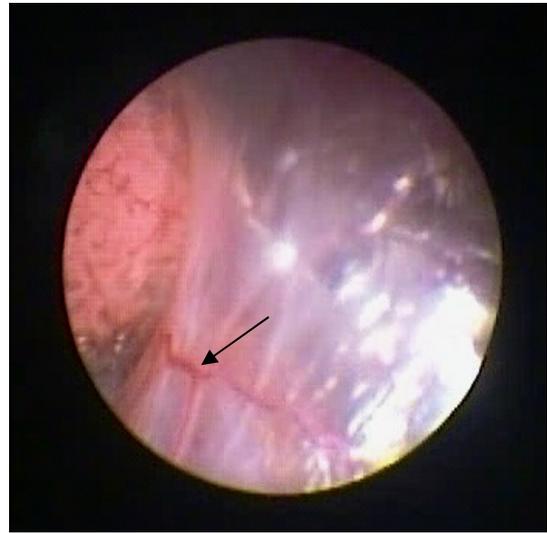


Abbildung 16. Patient Nr. 53.
Blutgefäß (—→) u. weißliche Auflage-
rungen im kaudalen Thorakalluftsack.



Abbildung 17. Patient Nr. 61.
Weißliches Granulom am kranialen
Nierenpol (—→).



Abbildung 18. Patient Nr. 90.
Gelbliches Granulom im Abdominal-
luftsack (—→).

4.1.5 Kulturelle Untersuchung

Bei der kulturellen Untersuchung der Tracheal- und Choanenabstriche konnte *Aspergillus fumigatus* bei einem von 92 untersuchten Vögeln (1,1 %) in sehr geringgradiger, bei zwei Vögeln (2,2 %) in geringgradiger und bei zwei Vögeln (2,2 %) in mittelgradiger Keimzahl nachgewiesen werden. Bei einem Vogel (1,1 %) wurde *Aspergillus glaucus* in sehr geringgradiger Keimzahl isoliert.

Bei der kulturellen Untersuchung der Luftsackabstriche wurde *Aspergillus fumigatus* bei vier von 92 untersuchten Vögeln (4,3 %) in sehr geringgradiger Keimzahl, bei einem Vogel (1,1 %) in geringgradiger, bei einem Vogel (1,1 %) in mittelgradiger und bei drei Vögeln (3,3 %) in hochgradiger Keimzahl isoliert. Bei zwei Vögeln (2,2 %) wurde *Aspergillus niger* in sehr geringgradiger Keimzahl nachgewiesen.

Die folgende Übersicht gibt die Ergebnisse der kulturellen mykologischen Untersuchung wieder:

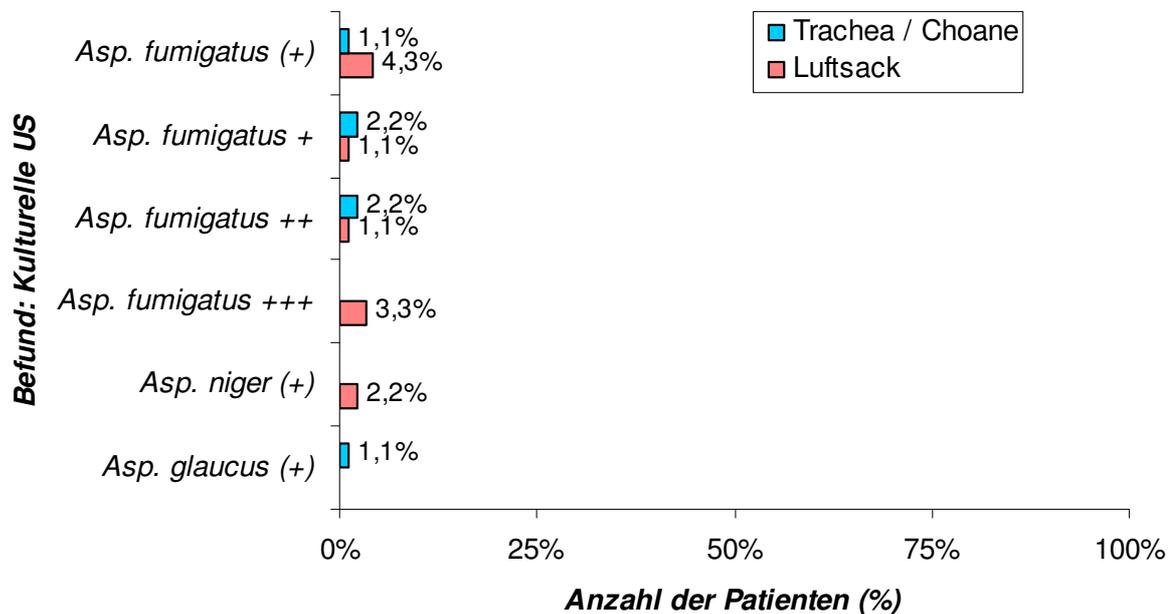


Abbildung 19. Ergebnisse der kulturellen Untersuchung.

4.1.6 Blutchemische Untersuchung

Die Aspartat-Amino-Transferase war bei neun Vögeln erhöht.

Die Creatinkinase war bei 24 Vögeln erhöht.

Der Totalproteinspiegel war bei 10 Vögeln erniedrigt.

Der Albuminspiegel war bei einem Vogel erniedrigt.

Der Albumin/Globulin-Quotient war bei 19 Vögeln erniedrigt.

4.1.7 Hämatologische Untersuchung

Im Folgenden wird ausschließlich auf Veränderungen des Blutbildes eingegangen, die im Zusammenhang mit Aspergillose befundet werden können.

26 Vögel (28,3 %) zeigten eine deutliche Leukozytose. Eine Heterophilie wurde bei 51 Tieren (55,4 %) festgestellt. Bei 28 Vogelpatienten (30,4 %) wies das Blutbild eine Monozytose auf. Eine depressive Anämie wurde bei 4 Vögeln (4,3 %) diagnostiziert.

4.2 Einteilung der Patienten

Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, wurden für jeden Vogelpatienten die in den fünf Kategorien Patientenfaktoren, klinische Manifestation sowie röntgenologische, endoskopische und mykologische Untersuchung (US) erreichten Punktzahlen ermittelt und darauf basierend die Erkrankungswahrscheinlichkeit bestimmt:

Tabelle 7. Einteilung der Patienten nach Erkrankungswahrscheinlichkeit.

Nr.	Patienten-faktoren	Klin. Mani-festation	Röntgeno-logische US	Endosko-pische US	Mykolo-gische US	Erkrankungs-wahrscheinlich-keit
1	3	0	2	0	0	möglich
2	3	0	3	2	0	möglich
3	3	0	2	2	0	möglich
4	3	0	1	1,3	0	unwahrscheinlich
5	3	0	3	1	0	möglich
6	3	4	1	0,7	0	möglich
7	3	0	2	1,7	0	möglich
8	3	0	4	1	0	möglich
9	3	0	1	0,7	0	unwahrscheinlich
10	3	2	2	2	0	wahrscheinlich
11	3	0	2	0,3	0	möglich
12	3	0	1	0,3	0	unwahrscheinlich
13	3	0	2	0,3	0	möglich
14	3	0	1	1	0	unwahrscheinlich
15	3	0	2	1	0	möglich
16	3	0	2	1	1	möglich
17	3	4	3	3	0	gesichert
18	3	0,5	1	0	0	unwahrscheinlich
19	3	0	0	1	0	unwahrscheinlich
20	3	0	1	1	0	unwahrscheinlich
21	3	0	2	1	0	möglich
22	3	0	2	0,7	0	möglich
23	3	0	1	1	0	unwahrscheinlich

Nr.	Patienten-faktoren	Klin. Mani-festation	Röntgeno-logische US	Endosko-pische US	Mykolo-gische US	Erkrankungs-wahrscheinlich-keit
24	3	0	0	2	0	möglich
25	3	0	1	0,3	0	unwahrscheinlich
26	3	0	0	1	0	unwahrscheinlich
27	3	0	1	0,7	0	unwahrscheinlich
28	3	0	1	0,8	0	unwahrscheinlich
29	3	0	1	0	0	unwahrscheinlich
30	3	0	1	0,7	0	unwahrscheinlich
31	3	0	2	0	0	möglich
32	3	0	2	1	0	möglich
33	3	0	1	0	0	unwahrscheinlich
34	3	0	0	2	0	möglich
35	3	0	2	0,3	0	möglich
36	3	0	3	1	0	möglich
37	3	0	0	1	0	unwahrscheinlich
38	3	0	3	1	0	möglich
39	3	0	0	0,7	0	unwahrscheinlich
40	3	0	1	1,7	0	unwahrscheinlich
41	3	0,5	1	2	0	möglich
42	3	0	2	0,3	0	möglich
43	1	0	0	0,7	0	unwahrscheinlich
44	2	0	1	1,7	0	unwahrscheinlich
45	3	2	4	6,3	0	gesichert
46	1	0,5	0	1,7	0	unwahrscheinlich
47	1	0	0	0,3	0	unwahrscheinlich
48	1	1	2	0	2	möglich
49	3	2,5	2	2,3	0	wahrscheinlich
50	2	1,5	1	1,3	0	unwahrscheinlich
51	2	1	1	2,7	0	möglich
52	3	2,5	3	2	2	wahrscheinlich
53	2	4	2	1,3	2	wahrscheinlich
54	2	2	3	1,7	0	wahrscheinlich
55	1	0,5	1	0,8	2	möglich

Nr.	Patienten-faktoren	Klin. Mani-festation	Röntgeno-logische US	Endosko-pische US	Mykolo-gische US	Erkrankungs-wahrscheinlich-keit
56	2	2	0	1,3	0	möglich
57	1	2	1	0,7	1	möglich
58	2	3	2	3,5	0	wahrscheinlich
59	2	0	2	1,2	4	gesichert
60	2	0,5	3	0,3	0	möglich
61	1	2	3	5,7	0	gesichert
62	2	1	3	7	0	gesichert
63	1	2	1	4	0	gesichert
64	1	1,5	0	0,5	0	unwahrscheinlich
65	2	0,5	1	1,8	0	unwahrscheinlich
66	3	2	6	4	1	gesichert
67	2	1	2	1	0	möglich
68	1	1	4	3	4	gesichert
69	2	1	4	2,3	2	möglich
70	1	0,5	2	0,3	0	möglich
71	1	2,5	3	2	0	wahrscheinlich
72	2	2,5	2	1,7	0	wahrscheinlich
73	2	1	3	7	3	gesichert
74	1	3	7	3,8	0	gesichert
75	1	1	2	2,3	0	möglich
76	2	0	1	1	0	unwahrscheinlich
77	2	0,5	2	1,7	0	möglich
78	2	3	3	1	0	gesichert
79	2	0,5	2	0	1	möglich
80	1	0	2	0,7	0	möglich
81	2	2	4	8	4	gesichert
82	2	3,5	2	5	0	gesichert
83	2	0	4	2	0	möglich
84	2	0,5	2	1	0	möglich
85	2	2	0	0,3	0	möglich
86	2	0,5	2	2	0	möglich
87	1	1	6	1	0	möglich

Nr.	Patienten-faktoren	Klin. Mani-festation	Röntgeno-logische US	Endosko-pische US	Mykolo-gische US	Erkrankungs-wahrscheinlich-keit
88	2	3	2	6,5	3	gesichert
89	2	2,5	3	1	0	wahrscheinlich
90	1	3	0	5,2	0	gesichert
91	2	2	1	3,3	0	wahrscheinlich
92	2	1	3	1,3	0	möglich

Insgesamt 15 von 92 Vogelpatienten (16,3 %) wurden in die Gruppe klinisch gesicherte, zehn (11 %) in die Gruppe klinisch wahrscheinliche, 41 (44,6 %) in die Gruppe klinisch mögliche und 26 (28,3 %) in die Gruppe unwahrscheinliche Aspergillose eingestuft:

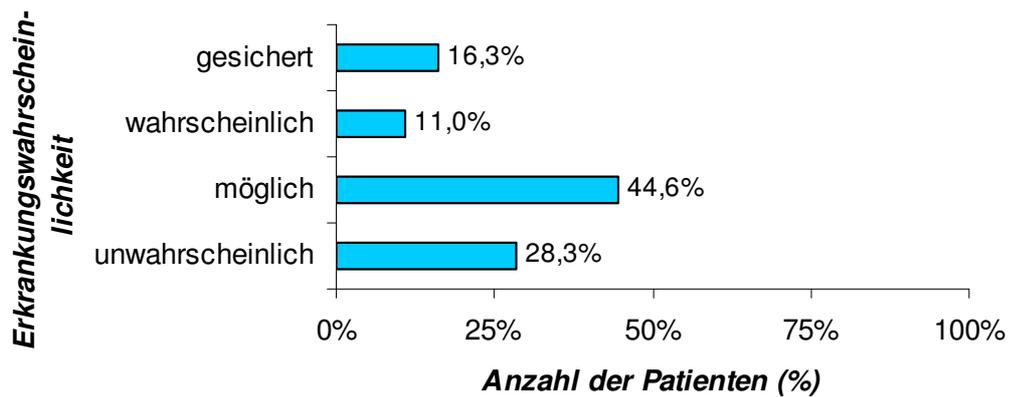


Abbildung 20. Ergebnisse der Patienteneinteilung nach Erkrankungswahrscheinlichkeit.

4.3 Eigene Untersuchung

4.3.1 Versuchvalidierung

4.3.1.1 Mikrotiterplatte ASP-01

Für die Kontrollseren und das Cut-off-Serum der Mikrotiterplatte ASP-01 wurden folgende Werte ermittelt:

Tabelle 8/1. Extinktionen und Indices der Mikrotiterplatte ASP-01.

ASP-01		
Probe	Extinktion (OD)	Index (OD Probe/OD Cut-off)
Positive Kontrolle	1,441	2,40
Cut-off-Serum	0,599	
negative Kontrolle	0,154	0,26

Die Extinktion des Cut-off-Serums liegt mit 0,599 zwischen 0,3 und 0,8.

Der Index der positiven Kontrolle ist mit $2,4 > 2,0$.

Der Index der negativen Kontrolle ist mit $0,26 < 0,5$.

4.3.1.2 Mikrotiterplatte ASP-02

Für die Kontrollseren und das Cut-off-Serum der Mikrotiterplatte ASP-02 wurden folgende Werte ermittelt:

Tabelle 8/2. Extinktionen und Indices der Mikrotiterplatte ASP-02.

ASP-02		
Probe	Extinktion (OD)	Index (OD Probe/OD Cut-off)
Positive Kontrolle	2,021	3,60
Cut-off-Serum	0,562	
negative Kontrolle	0,201	0,36

Die Extinktion des Cut-off-Serums liegt mit 0,562 zwischen 0,3 und 0,8.

Der Index der positiven Kontrolle ist mit 3,6 > 2,0.

Der Index der negativen Kontrolle ist mit 0,36 < 0,5.

4.3.1.3 Mikrotiterplatte ASP-03

Für die Kontrollseren und das Cut-off-Serum der Mikrotiterplatte ASP-03 wurden folgende Werte ermittelt:

Tabelle 8/3. Extinktionen und Indices der Mikrotiterplatte ASP-03.

ASP-03		
Probe	Extinktion (OD)	Index (OD Probe/OD Cut-off)
positive Kontrolle	1,233	2,17
Cut-off-Serum	0,569	
negative Kontrolle	0,113	0,20

Die Extinktion des Cut-off-Serums liegt mit 0,569 zwischen 0,3 und 0,8.

Der Index der positiven Kontrolle ist mit 2,17 > 2,0.

Der Index der negativen Kontrolle ist mit 0,20 < 0,5.

4.3.2 Ergebnisse des Platelia® Aspergillus

Für die Patientenseren wurden folgende Werte bestimmt:

Tabelle 9. Ergebnisse des Antigen-Enzymimmunassays.

Nr.	Extinktion (1. Messung)	Extinktion (2. Messung)	Extinktion (OD) (Mittelwert)	Index (OD Probe/ OD Cut-off)	Auswertung
1	0,107	0,107	0,107	0,18	negativ
2	0,236	0,253	0,245	0,41	negativ
3	0,146	0,140	0,143	0,24	negativ
4	0,134	0,133	0,134	0,22	negativ

Nr.	Extinktion (1. Messung)	Extinktion (2. Messung)	Extinktion (OD) (Mittelwert)	Index (OD Probe/ OD Cut-off)	Auswertung
5	0,320	0,334	0,327	0,55	negativ
6	0,124	0,125	0,125	0,21	negativ
7	0,287	0,292	0,290	0,48	negativ
8	0,290	0,296	0,293	0,49	negativ
9	0,191	0,197	0,194	0,32	negativ
10	0,149	0,152	0,151	0,25	negativ
11	0,232	0,240	0,236	0,39	negativ
12	0,113	0,129	0,121	0,20	negativ
13	0,165	0,185	0,175	0,29	negativ
14	0,110	0,083	0,097	0,16	negativ
15	0,489	0,531	0,510	0,85	negativ
16	0,660	0,598	0,629	1,05	fraglich
17	1,887	2,095	1,991	3,32	positiv
18	0,301	0,340	0,321	0,53	negativ
19	0,130	0,133	0,132	0,22	negativ
20	0,147	0,158	0,153	0,25	negativ
21	0,123	0,121	0,122	0,20	negativ
22	0,053	0,054	0,054	0,09	negativ
23	0,063	0,065	0,064	0,11	negativ
24	0,086	0,095	0,091	0,15	negativ
25	0,067	0,066	0,067	0,11	negativ
26	0,092	0,103	0,098	0,16	negativ
27	0,040	0,040	0,040	0,07	negativ
28	0,117	0,119	0,118	0,20	negativ
29	0,088	0,086	0,087	0,15	negativ
30	0,063	0,066	0,065	0,11	negativ
31	0,106	0,107	0,107	0,18	negativ
32	0,292	0,327	0,310	0,52	negativ
33	0,129	0,125	0,127	0,21	negativ
34	0,075	0,082	0,079	0,13	negativ
35	0,135	0,133	0,134	0,22	negativ
36	0,127	0,139	0,133	0,22	negativ

Nr.	Extinktion (1. Messung)	Extinktion (2. Messung)	Extinktion (OD) (Mittelwert)	Index (OD Probe/ OD Cut-off)	Auswertung
37	0,071	0,069	0,070	0,12	negativ
38	0,091	0,124	0,108	0,18	negativ
39	0,078	0,092	0,085	0,14	negativ
40	0,186	0,201	0,194	0,32	negativ
41	0,086	0,083	0,085	0,15	negativ
42	0,129	0,126	0,128	0,23	negativ
43	0,143	0,146	0,145	0,26	negativ
44	0,123	0,074	0,099	0,18	negativ
45	9999	2,999	2,999	5,34	positiv
46	0,099	0,105	0,102	0,18	negativ
47	0,184	0,178	0,181	0,32	negativ
48	0,072	0,050	0,061	0,11	negativ
49	0,151	0,154	0,153	0,27	negativ
50	0,084	0,079	0,082	0,15	negativ
51	0,692	0,706	0,699	1,24	fraglich
52	0,182	0,132	0,157	0,28	negativ
53	0,090	0,102	0,096	0,17	negativ
54	0,056	0,061	0,059	0,10	negativ
55	0,109	0,111	0,110	0,20	negativ
56	0,145	0,140	0,143	0,25	negativ
57	0,120	0,116	0,118	0,21	negativ
58	0,090	0,106	0,098	0,17	negativ
59	0,154	0,166	0,160	0,28	negativ
60	0,099	0,100	0,100	0,18	negativ
61	0,141	0,148	0,145	0,26	negativ
62	0,075	0,081	0,078	0,14	negativ
63	0,104	0,104	0,104	0,19	negativ
64	0,153	0,166	0,160	0,28	negativ
65	0,092	0,098	0,095	0,17	negativ
66	0,608	0,661	0,635	1,13	fraglich
67	0,030	0,029	0,030	0,05	negativ
68	2,999	2,999	2,999	5,34	positiv

Nr.	Extinktion (1. Messung)	Extinktion (2. Messung)	Extinktion (OD) (Mittelwert)	Index (OD Probe/ OD Cut-off)	Auswertung
69	0,092	0,086	0,089	0,16	negativ
70	0,125	0,120	0,123	0,22	negativ
71	0,101	0,128	0,115	0,20	negativ
72	0,104	0,112	0,108	0,19	negativ
73	0,052	0,046	0,049	0,09	negativ
74	0,533	0,567	0,550	0,98	negativ
75	0,121	0,132	0,127	0,23	negativ
76	0,215	0,196	0,206	0,37	negativ
77	0,096	0,099	0,098	0,17	negativ
78	0,122	0,107	0,115	0,20	negativ
79	0,115	0,130	0,123	0,22	negativ
80	0,160	0,148	0,154	0,27	negativ
81	2,999	2,999	2,999	5,34	positiv
82	0,087	0,087	0,087	0,15	negativ
83	0,102	0,099	0,101	0,18	negativ
84	0,140	0,150	0,145	0,26	negativ
85	0,101	0,105	0,103	0,18	negativ
86	0,228	0,282	0,255	0,45	negativ
87	0,054	0,059	0,057	0,10	negativ
88	0,076	0,083	0,080	0,14	negativ
89	0,047	0,052	0,050	0,09	negativ
90	0,190	0,186	0,188	0,33	negativ
91	0,050	0,049	0,050	0,09	negativ
92	0,100	0,107	0,104	0,18	negativ

Insgesamt vier von 92 Vogelpatienten (4,3 %) hatten ein positives, drei (3,3 %) ein fragliches und 85 (92,4 %) ein negatives Testergebnis im Platelia® *Aspergillus*.

4.3.3 Vergleich Platelia® *Aspergillus* / Klinische Diagnostik

Stellt man die Ergebnisse des Antigen-Enzym-Immunoassays der Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Vogelpatienten gegenüber, so hatten in der Gruppe der Patienten mit klinisch gesicherter Aspergillose vier von 15 Vögeln (26,7 %) ein positives, einer von 15 (6,7 %) ein fragliches und zehn von 15 (66,6 %) ein negatives Testergebnis. Alle Serumproben der zehn Patienten mit der Einstufung klinisch wahrscheinliche Aspergillose (100 %) wurden negativ getestet. Bei den Patienten, die als möglicherweise an Aspergillose erkrankt klassifiziert wurden, hatten zwei von 41 Papageien (4,9 %) ein fragliches und 39 von 41 (95,1 %) ein negatives Testergebnis. In der Gruppe der 26 Vogelpatienten mit klinisch unwahrscheinlicher Aspergillose wurden alle Seren (100 %) negativ getestet:

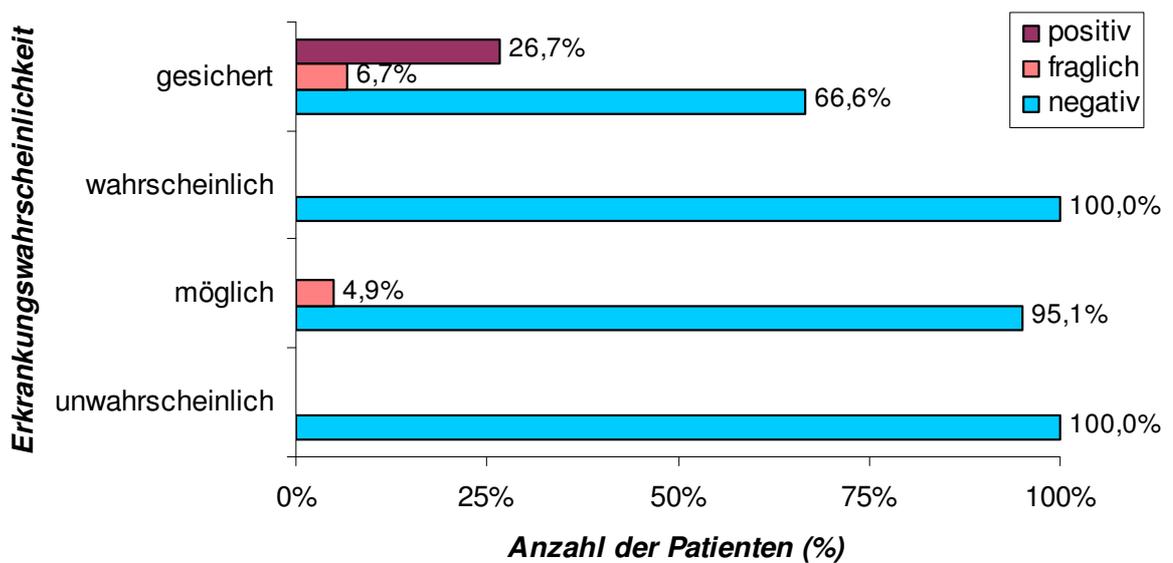


Abbildung 21. Vergleich Erkrankungswahrscheinlichkeit / Ergebnisse des Platelia® *Aspergillus*.

Die folgende Grafik gibt die Häufigkeitsverteilung der Probenindices bezogen auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Vogelpatienten wieder:

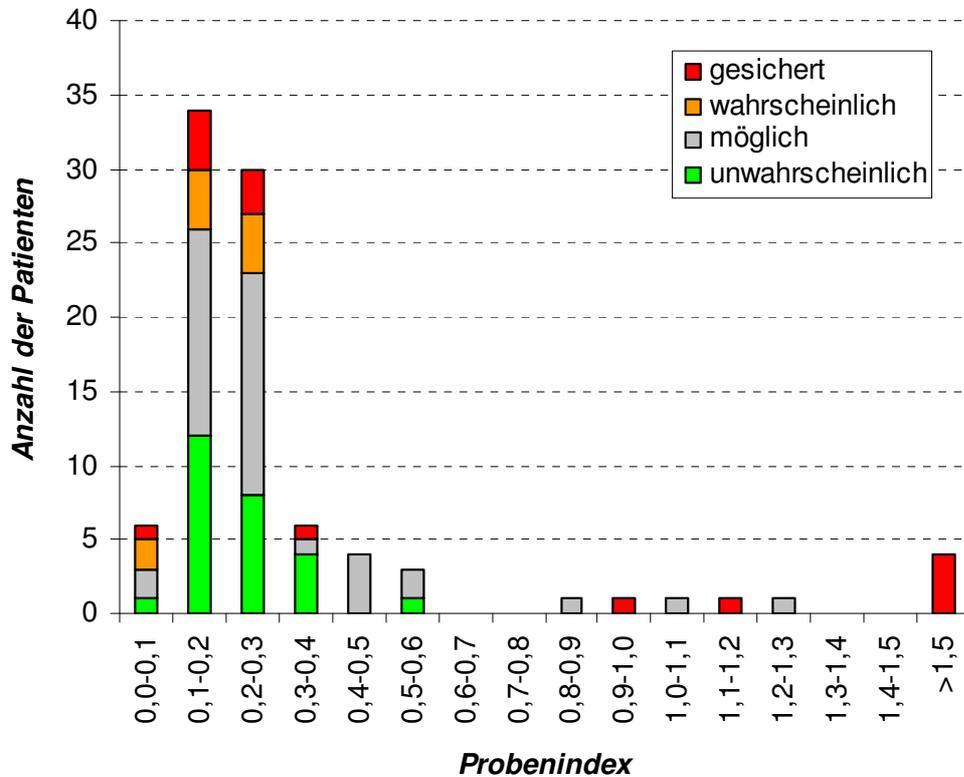


Abbildung 22. Häufigkeitsverteilung der Probenindices.

4.3.4 Evaluierung des Platelia® Aspergillus

Für den Platelia® Aspergillus wurde eine Sensitivität von 26,7 % (4 von 15) und eine Spezifität von 100 % (26 von 26) bestimmt.

5 DISKUSSION

Aspergillose ist eine infektiöse, nicht kontagiöse Erkrankung, die sich bei Psittaziden vor allem am Respirationstrakt manifestiert. Es handelt sich um eine typische Faktorenkrankheit, die in Deutschland aufgrund ungünstiger klimatischer Bedingungen bei Amazonen und Graupapageien eine hohe Prävalenz erreicht (KORBEL et al., 1993). Ausschlaggebend für den Behandlungserfolg sind die frühzeitige Diagnosestellung sowie die umgehende Einleitung therapeutischer Maßnahmen (AISNER et al., 1977; FISHER et al., 1988; PATTERSON et al., 1988; VON EIFF et al., 1995). Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik nicht domestizierter Großpapageien und in Ermangelung einer sensitiven diagnostischen Methode stellt sich der Intra-vitam-Nachweis einer Infektion mit *Aspergillus* spp. schwierig dar. Humanmedizinische Untersuchungen ergaben für den minimal-invasiven Antigen-ELISA großes Potenzial, Schimmelpilzinfektionen vor der konventionellen klinischen Diagnostik zu erkennen (BARNES, 1993). In der vorliegenden Studie wurde überprüft, inwieweit der Nachweis von *Aspergillus*-Antigen zur Aspergillose-Diagnostik bei Psittaziden geeignet und den „klassischen“ diagnostischen Methoden überlegen ist.

Schimmelpilze geben in ihrer aktiven Wachstumsphase in vitro eine komplexe Mischung von Proteinen und Polysacchariden in das Nährmedium ab (LATGÉ et al., 1991). Da *Aspergillus* spp. eine Affinität zu Blutgefäßen aufweisen und die Fähigkeit besitzen, in das Gefäßsystem einzudringen (BARNES, 1993; SCHAFFNER, 1992), ist davon auszugehen, dass *Aspergillus*-Antigen auch in vivo während einer Infektion im Blut zirkuliert. Diese Theorie bestätigen erstmals LEHMANN und REISS (1978), die mit Hilfe der Counterimmunoelektrophorese eine Antigenämie bei experimentell infizierten Hasen und bei einem Kind mit histologisch verifizierter invasiver Aspergillose diagnostizieren. Seit dieser Pionierarbeit wurden verschiedene Methoden zum Nachweis von *Aspergillus*-Antigen in Serumproben entwickelt, darunter Radio-Immunoassay, Latexagglutinationstest, inhibitorischer ELISA und Sandwich-ELISA. Aufgrund der sehr niedrigen Nachweisgrenze von weniger als 1 ng GM/ml Serum und der daraus resultierenden hohen Sensitivität (STYNEN et al., 1995) hat sich in der Humanmedizin der Nachweis zirkulierenden *Aspergillus*-Galaktomannans im Sandwich-ELISA gegenüber anderen Antigenen

und Methoden durchgesetzt. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die Galaktomannan-Serumkonzentration im Krankheitsverlauf proportional zur Schimmelpilz-Last ansteigt (BRETAGNE et al., 1997; STYNEN et al., 1995; SULAHIAN et al., 2001). Für die vorliegende Studie wurde der kommerziell erhältliche Sandwich-ELISA Platelia® *Aspergillus* zum Nachweis zirkulierenden Galaktomannans im Serum von Vogelpatienten ausgewählt. Dieser Test wird bereits von diagnostischen Laboren zur Aspergillose-Diagnostik bei Vögeln angeboten.

Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen über den Nachweis von *Aspergillus*-Antigen im Serum von Vögeln. CRAY und ZIELEZIENSKI-ROBERTS (1997) verwenden einen selbst entwickelten ELISA, der ihren Ergebnissen zufolge hilfreich in der Aspergillose-Diagnostik eingesetzt werden kann. IVEY (2000) hält diesen Antigen-ELISA wegen seiner geringen Sensitivität für ungeeignet, Aspergillose bei Psittaziden zu diagnostizieren. LE LOCH et al. (2005) untersuchen erstmals 123 Serumproben von 30 verschiedenen Vogelspezies im Platelia® *Aspergillus*. Da die Aufnahme von Galaktomannan aus der Umwelt Einfluss auf den GM-Serumspiegel eines Patienten haben kann (ANSORG et al., 1997; SULAHIAN et al., 2001) und Psittaziden über Sämereien und Nüsse eher mit Schimmelpilzen kontaminiertes Futter aufnehmen als z. B. Greifvögel, schien es für die Methodik dieser Studie sinnvoll, ausschließlich Vögel mit ähnlichem Nahrungsspektrum miteinander zu vergleichen. Für die vorliegende Untersuchung wurde daher eine ausgeprägt homogene Gruppe von 92 Graupapageien und Amazonen ausgewählt. Um subjektive Einflüsse auf die Interpretation der Untersuchungsbefunde zu minimieren, erfolgte die gesamte Diagnostik nach einem speziell modifizierten, standardisierten Verfahren.

Das Patientengut dieser Studie wurde in Anlehnung an den internationalen humanmedizinischen Standard (ASCIOGLU et al., 2002) in vier Gruppen abgestufter Erkrankungswahrscheinlichkeit („gesichert“, „wahrscheinlich“, „möglich“ und „unwahrscheinlich“) unterteilt. Zur Ermittlung der Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Vogelpatienten wurden objektive, klinische Kriterien aus den Kategorien Patientenfaktoren, klinische Manifestation sowie röntgenologische, endoskopische und mykologische Untersuchung ausgewählt und jeweils mit einem Wichtungsfaktor belegt. Diese Vorgehensweise erzielte eine gute Übereinstimmung zwischen der objektivierten Einstufung eines Vogelpatienten und dessen

subjektiven klinischen Gesamteindrucks. Des Weiteren wurde eine Gegenüberstellung der klinischen Diagnostik und des Galaktomannan-Nachweises im Platelia® *Aspergillus* ermöglicht.

Zur Kategorisierung eines Patienten war es erforderlich, sämtliche im Protokoll vorgesehenen Untersuchungsbefunde zusammenfassend auszuwerten. Wären beispielsweise allein die Ergebnisse der kulturellen Untersuchung herangezogen worden, so wäre wegen der geringen Sensitivität dieser Methode eine erhebliche Anzahl erkrankter Vögel nicht erkannt worden (ASCIOGLU et al., 2002). Die Bestimmung des *Aspergillus*-Antikörpertiters erschien als Kriterium für die Patienteneinstufung ungeeignet, da Schimmelpilze ubiquitär verbreitet und Vögel diesen Erregern häufig ausgesetzt sind (GRACZYK et al., 1995). Chronisch infizierte Vögel produzieren außerdem nicht zwangsläufig hohe Antikörpertiter (ZIELEZIZENSKI-ROBERTS und CRAY, 1998). Ferner kann trotz fehlender Antikörperbildung eine frühe subklinische Infektion vorliegen (ZIELEZIZENSKI-ROBERTS und CRAY, 1998). Als klinisch orientierte Studie war es für die vorliegende Arbeit nicht vorgesehen, die nach klinischen Gesichtspunkten ermittelte Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Vogelpatienten durch die pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Untersuchung zu verifizieren.

Um die Leistungsfähigkeit des Platelia® *Aspergillus* zu beurteilen, wurden Sensitivität und Spezifität des Tests ermittelt. Die Sensitivität gibt Auskunft über den Anteil an positiven Resultaten bei den erkrankten Patienten. Sie ist ein Maß für die Fähigkeit des Sandwich-ELISA, an Aspergillose erkrankte Vögel vollständig herauszufiltern. Die Spezifität ergibt sich aus dem Anteil an negativen Testergebnissen bei den gesunden Vögeln und beschreibt die Fähigkeit des Platelia® *Aspergillus*, ausschließlich an Aspergillose erkrankte Papageien zu erfassen.

Betrachtet man zunächst die Befunde der Vogelpatienten mit klinisch gesicherter und unwahrscheinlicher Aspergillose, so wurden lediglich vier der 15 Patienten mit der Einstufung klinisch gesicherte Aspergillose im Platelia® *Aspergillus* erkannt. Alle 26 Serumproben von Patienten der Gruppe klinisch unwahrscheinliche Aspergillose waren negativ. Geht man davon aus, dass Patienten der Kategorie klinisch gesicherte Aspergillose tatsächlich an Aspergillose erkrankt und Vögel mit der Einstufung unwahrscheinliche Aspergillose frei von Schimmelpilzinfektionen sind, beträgt die Sensitivität des Platelia® *Aspergillus* 26,7 % und die Spezifität 100 %. 73,3 % der Serumproben von klinisch als gesichert erkrankt eingestuft

Papageien waren demnach falsch-negativ. In der Gruppe der Patienten mit klinisch unwahrscheinlicher Aspergillose traten dahingegen keine falsch-positiven Testergebnisse auf.

Schwieriger ist die Interpretation der Testergebnisse der Vogelpatienten mit klinisch wahrscheinlicher oder möglicher Aspergillose, da bei diesen Papageien eine Infektion mit *Aspergillus* spp. weder sicher angenommen noch ausgeschlossen werden konnte. In der Gruppe der Vögel mit klinisch wahrscheinlicher Aspergillose ergab die Auswertung aller zehn Serumproben negative Befunde. Wenn man davon ausgeht, dass Papageien der Kategorie klinisch wahrscheinliche Aspergillose auch tatsächlich an einer Schimmelpilzinfektion erkrankt sind, so beträgt die Sensitivität des Platelia® *Aspergillus* in dieser Gruppe 0 %.

Bei den 41 als möglicherweise an Aspergillose erkrankt eingestuften Patienten waren zwei Testergebnisse fraglich und 39 negativ. Setzt man voraus, dass Vögel mit der Einstufung klinisch mögliche Aspergillose nicht mit *Aspergillus* spp. infiziert sind, beträgt die Spezifität des Enzym-Immunoassays in dieser Gruppe 100 %.

Der Platelia® *Aspergillus* ist angesichts der sehr geringen Sensitivität von 26,7 % bei Patienten mit klinisch gesicherter Erkrankung als Methode zur Aspergillose-Diagnostik bei Psittaziden ungeeignet. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von LE LOCH et al. (2005), die in ihrem Untersuchungsgut für den Platelia® *Aspergillus* eine Sensitivität von 30 % ermittelten.

Eine Verbesserung der Sensitivität des Platelia® *Aspergillus* kann durch Herabsetzen seines Schwellenwertes (Cut-off-Index) erreicht werden. Vom Hersteller wurde basierend auf internen Untersuchungen mit humanen Seren ein Cut-off-Index von $\geq 1,5$ vorgesehen. MAERTENS et al. (2001, 2002) und PINEL et al. (2003) werten dahingegen bereits Proben mit einem Index von $\geq 1,0$ als positiv. HERBRECHT et al. (2002) senken den Cut-off-Index weiter auf $\geq 0,7$ ab.

Um den geeigneten Cut-off-Index für die Untersuchung von Psittaziden-Seren zu ermitteln, wurde die Häufigkeitsverteilung der Probenindices in Relation zur Erkrankungswahrscheinlichkeit der Vogelpatienten betrachtet (Abb. 22). Bei Vogelpatienten mit der Einstufung klinisch unwahrscheinliche Aspergillose wurden ausschließlich Probenindices $< 0,6$ bestimmt. Ab einem Index von 0,8 traten nur Serumproben von Papageien der Gruppe klinisch gesicherte und klinisch mögliche Aspergillose auf. Da bei den Messungen im Bereich zwischen einem Index von 0,6

und 0,8 keine Ergebnisse bestimmt worden sind, ändert sich die Sensitivität und Spezifität für unterschiedlich gewählte Cut-off-Indices in diesem Bereich nicht. Um möglichst viele potenziell erkrankte Papageien zu identifizieren, wurde der Cut-off-Index des Platelia® *Aspergillus* in der vorliegenden Studie auf den unteren Wert dieses Bereichs von $\geq 0,6$ festgelegt.

Betrachtet man unter dieser Voraussetzung wieder zunächst die beiden klinisch eindeutigen Gruppen, so wurden sechs von 15 Patienten der Kategorie klinisch gesicherte Aspergillose im ELISA erkannt, während in der Gruppe der Vögel mit klinisch unwahrscheinlicher Aspergillose keine positiv getesteten Proben vorkamen. Die Sensitivität des Platelia® *Aspergillus* erhöht sich durch die Herabsetzung des Cut-off-Indexes somit auf 40 % (+13,3 %), bei einer gleich bleibenden Spezifität von 100 %.

In der Gruppe der Patienten mit klinisch wahrscheinlicher Aspergillose erhielt man auch bei einem Cut-off-Index von $\geq 0,6$ kein positives Testergebnis, d. h. die Sensitivität bleibt in dieser Gruppe 0 %. Dahingegen waren drei Seren von Papageien der Einstufung klinisch mögliche Aspergillose positiv. Es besteht das Risiko, dass es sich dabei um falsch-positive Resultate handelt. Unter diesen Umständen würde die Spezifität des Platelia® *Aspergillus* in der Gruppe der Patienten mit klinisch möglicher Aspergillose auf 92,7 % (- 7,3 %) sinken.

In humanmedizinischen Studien werden für den Nachweis von Galaktomannan im Platelia® *Aspergillus* Sensitivitäten bis 100 % (SIEMANN et al., 1998) ermittelt. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in diesen Untersuchungen ausschließlich Patienten mit histopathologisch verifizierter invasiver Aspergillose berücksichtigt worden sind. Es ist daher unerlässlich, auch in der Vogelmedizin zwischen der Diagnose einer auf den Respirationstrakt beschränkten und einer invasiven Aspergillose zu unterscheiden. Ein Antigen-ELISA wie der Platelia® *Aspergillus* ist naturgemäß besser zum Nachweis einer invasiven Infektion als einer isolierten oberflächlichen Besiedelung des Respirationstraktes mit *Aspergillus* spp. geeignet. So zeigt eine Studie von ROHRLICH et al. (1996), dass Menschen mit rein respiratorischer Aspergillose keine messbaren Galaktomannan-Serumkonzentrationen haben.

Niedrige GM-Konzentrationen im Serum von Vögeln wurden von LE LOCH et al. (2005) auf die geringe Vaskularisation der Luftsäcke zurückgeführt. Zwar sind die Luftsäcke gesunder Vögel transparent und gefäßfrei, jedoch sprossen im initialen Stadium einer Entzündung Blutgefäße als Reaktion auf das infektiöse Agens ein

(HARRISON, 1988; LIERZ, 2000). Auch in der vorliegenden Studie wurden bei der endoskopischen Untersuchung der Luftsäcke Blutgefäße in der Peripherie entzündlicher Veränderungen beobachtet, so dass eine hämatogene Streuung von Schimmelpilzen prinzipiell möglich erscheint.

Die geringe Anzahl Antigen-positiver Serumproben bei an Aspergillose erkrankt eingestuften Papageien führt zu der Annahme, dass es bei Psittaziden in der Regel nicht zu einem infiltrativen Wachstum von *Aspergillus* spp. mit daraus resultierender messbarer Antigenämie kommt. Meist kann die Hyphenausbreitung durch einen Abwehrwall aus Granulationsgewebe unterbunden werden (LOUPAL, 1984; MC MILLAN und PETRAK, 1988). Daher entwickeln anscheinend ausschließlich immunsupprimierte Papageien eine invasive Aspergillose. Diese Theorie wird durch die Ergebnisse einer Studie von WALDORF et al. (1984) untermauert, die zeigt, dass bronchoalveoläre Makrophagen von mit Kortison behandelten Mäusen nicht in der Lage sind, *Aspergillus*-Konidien abzutöten, so dass diese Tiere im Gegensatz zur nicht immunsupprimierten Kontrollgruppe eine progressive Aspergillose entwickeln.

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, dass der Platelia® *Aspergillus* ausschließlich als Indikator für das Vorliegen einer Aspergillose herangezogen werden kann. Negative Testergebnisse schließen eine Schimmelpilzinfektion nicht aus. Positive Testergebnisse deuten auf eine invasiv verlaufende Aspergillose hin. Daher liefert der Platelia® *Aspergillus* wertvolle Informationen, mit deren Hilfe die Prognose eines Patienten präziser abgeschätzt werden kann. So sind fünf der sechs klinisch als gesichert erkrankt eingestuften Papageien dieser Studie mit positivem Testergebnis an den Folgen der Schimmelpilzinfektion gestorben oder aufgrund der infausten Prognose euthanasiert worden.

Das Potenzial des Platelia® *Aspergillus*, einen Vogel mit invasiver Aspergillose zu erkennen, sollte an einer Patientengruppe mit sicher invasivem Krankheitsverlauf überprüft werden. Bei an Psittacine Beak and Feather Disease erkrankten Papageien kommt es beispielsweise aufgrund der durch das Circovirus hervorgerufenen Immunsuppression (LATIMER et al., 1991; SCHOEMAKER et al., 2000) mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem infiltrativen Wachstum von *Aspergillus* spp.

Interessant wäre in diesem Zusammenhang die vergleichende Ermittlung der Sensitivität des von GRACZYK et al. (1998) verwendeten inhibitorischen Enzym-Immunassays. Dieser Antigen-ELISA weist ein 55 kDa schweres basisches Protein

nach, das einen hohen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer invasiven Aspergillose bei Vögeln haben soll.

Für Vogelpatienten mit lokalisierter respiratorischer Aspergillose könnten andere *Aspergillus*-Antigene besser als Marker geeignet sein als Galaktomannan. Beispielsweise isolieren LATGÉ et al. (1991) ein 18 kDa schweres basisches Protein aus dem Kulturmedium von *Aspergillus fumigatus*, das ihren Ergebnissen zufolge sowohl zur Diagnose von Aspergillomen als auch zum Nachweis einer invasiven Aspergillose eingesetzt werden kann.

Die direkte Untersuchung von Abstrichen aus dem Respirationstrakt im Platelia® *Aspergillus* könnte eine weitere Methode sein, Vogelpatienten mit isoliert respiratorischer Aspergillose zu erkennen. In einer humanmedizinischen Studie von SIEMANN und KOCH-DÖRFLER (2001) wird bei Kolonisation mit *Aspergillus* spp. für den Galaktomannan-Nachweis aus Tupferproben von der bronchoalveolären Lavage, der Trachea und dem Sputum im Sandwich-ELISA eine Sensitivität von 71 % ermittelt, die die Sensitivität der kulturellen Untersuchung von 55 % übersteigt. Es wäre zu überprüfen, ob dies auch bei Papageien auf die Untersuchung von Tracheal- und Luftsackabstrichen im Platelia® *Aspergillus* zutrifft. Aufgrund der sehr geringen Sensitivität ist der Nachweis zirkulierenden Galaktomannans im Serum nicht zur alleinigen Aspergillose-Diagnostik bei Psittaziden geeignet. Die Ergebnisse des Platelia® *Aspergillus* können nicht isoliert betrachtet werden. Die Interpretation sollte immer im Zusammenhang mit der klassischen klinischen Diagnostik erfolgen. Aus der vorliegenden Studie werden folgende Empfehlungen für die Interpretation der Ergebnisse des Platelia® *Aspergillus* bei Psittaziden abgeleitet:

Bei Papageien mit der Einstufung klinisch gesicherte oder wahrscheinliche Aspergillose und positiver Serumprobe ist von einer disseminierten invasiven Aspergillose auszugehen. Eine systemische antimykotische Therapie ist unverzüglich einzuleiten. Die Prognose ist ungünstig bis infaust.

Ein negatives Testergebnis bei Psittaziden der Kategorie klinisch gesicherte oder wahrscheinliche Aspergillose ist entweder aufgrund einer transienten *Aspergillus*-Antigenämie (DE REPENTIGNY, 1989; PINEL et al., 2003; SIEMANN und KOCH-DÖRFLER, 2001) falsch-negativ oder es liegt eine nicht-invasive Schimmelpilzinfektion vor. Um die Anzahl negativer Testergebnisse bei erkrankten Vogelpatienten zu minimieren, sind serielle Probennahmen durchzuführen. In der

Humanmedizin werden mindestens halbwöchentliche Testungen vorgenommen (MAERTENS et al., 2001). Dieser Untersuchungsabstand muss aufgrund des häufig schlechten Allgemeinbefindens an Aspergillose erkrankter Psittaziden dem konkreten Einzelfall angepasst werden. Die Prognose für Papageien mit isoliert respiratorischer Aspergillose ist günstiger, wenn es zusätzlich zur systemischen Therapie gelingt, demarkierte Entzündungsherde chirurgisch abzutragen (FLAMMER, 1993).

Psittaziden der Gruppe klinisch mögliche Aspergillose sind als potenzielle Risikopatienten engmaschig zu kontrollieren und wiederholt auf zirkulierendes Galaktomannan zu testen. Dies gilt in der Humanmedizin als sensitive Methode zur Diagnose einer Aspergillose vor dem Auftreten klinischer Symptome (BOUTBOUL et al., 2002; MAERTENS et al., 2002; MAERTENS et al., 2001; ROHRLICH et al., 1996; VERWEIJ et al., 1997). Bei Papageien dieser Gruppe mit negativem Befund im Antigen-ELISA sind Folgeuntersuchungen im mindestens vierteljährlichen Abstand sinnvoll. Vögel mit positivem Testergebnis sollten in kürzeren, dem Einzelfall angepassten Zeitabständen zur Kontrolluntersuchung vorgestellt werden. Der metaphylaktische Einsatz von Antimykotika ist abzuwägen. Bei Psittaziden der Kategorie klinisch unwahrscheinliche Aspergillose ist davon auszugehen, dass keine Infektion mit *Aspergillus* spp. vorliegt. Ein positives Testergebnis in dieser Gruppe ist wahrscheinlich falsch-positiv und sollte durch die Testung einer weiteren Serumprobe im Sandwich-ELISA überprüft werden.

Die klinische Diagnose Aspergillose wird gegenwärtig häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf gestellt. Zu diesem Zeitpunkt ist aufgrund irreversibler Organschäden eine Therapie oft nicht mehr erfolgreich. Die Hauptproblematik der Aspergillose-Diagnostik besteht darin, dass man bei vielen Vogelpatienten nicht mit ausreichender Sicherheit weiß, ob sie an Aspergillose erkrankt sind. So fiel fast die Hälfte der Papageien dieser Studie in eine „Grauzone“ klinisch möglicher Aspergillose. Angesichts der potenziellen Nebenwirkungen von Antimykotika wie Anorexie und Diarrhoe (PSCHERER, 1995) ist ihr prophylaktischer Einsatz in der Mehrzahl der Fälle jedoch nicht angezeigt. Zielsetzung weiterer vogelmedizinischer Forschung sollte daher die Identifizierung derjenigen Patienten sein, die am meisten von einer konsequenten therapeutischen Intervention profitieren würden.

Die vorliegende Studie stellt dabei einen wichtigen Baustein auf der Suche nach einer sensitiven, spezifischen sowie nicht-invasiven diagnostischen Methode zur Früherkennung von Aspergillose bei Psittaziden dar. Um möglichst viele potenziell verdächtige Patienten herauszufiltern, kann die Empfehlung gegeben werden, den Cut-off-Index des Platelia® *Aspergillus* von $\geq 1,5$ auf $\geq 0,6$ herabzusetzen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der klinische Nutzen des Nachweises von *Aspergillus*-Galaktomannan im kommerziell erhältlichen Sandwich-ELISA Platelia® *Aspergillus* wurde in einer prospektiven Studie an 92 Graupapageien und Amazonen evaluiert.

Das Patientengut wurde unter Heranziehen objektiver klinischer Kriterien in vier Gruppen abnehmender Erkrankungswahrscheinlichkeit („gesichert“, „wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“) eingeteilt. Serumproben der Papageien wurden im Platelia® *Aspergillus* auf zirkulierendes Galaktomannan untersucht. Die Auswertung der ermittelten Probenindices erfolgte vergleichend für abgestufte Schwellenwerte, um den derzeit vom Hersteller empfohlenen Cut-off-Index von $\geq 1,5$ zu überprüfen.

Die Untersuchung ergab folgende Patienteneinteilung: 16,3 % der Papageien wurden in die Gruppe klinisch gesicherte Aspergillose, 11 % in die Gruppe klinisch wahrscheinliche Aspergillose, 44,6 % in die Gruppe klinisch mögliche Aspergillose und 28,3 % in die Gruppe klinisch unwahrscheinliche Aspergillose eingestuft.

Für den Platelia® *Aspergillus* wurde unter Annahme des derzeit gebräuchlichen Cut-off-Indexes von $\geq 1,5$ eine Sensitivität und Spezifität von 26,7 % respektive 100 % ermittelt. Das Herabsetzen des Cut-off-Indexes auf $\geq 0,6$ führte zu einer Erhöhung der Sensitivität auf 40 % (+ 13,3 %) bei einer gleich bleibenden Spezifität von 100 %.

Die Ergebnisse des Platelia® *Aspergillus* sollten stets im Kontext mit der klinischen Diagnostik interpretiert werden. Schlußfolgernd aus dieser Studie ergibt sich die Empfehlung, für die Untersuchung von Psittaziden-Seren im Platelia® *Aspergillus* einen Cut-off-Index von $\geq 0,6$ zugrunde zu legen. Dies ermöglicht die Identifizierung möglichst vieler potenziell an Aspergillose erkrankter Papageien. Das weitere therapeutische und diagnostische Vorgehen richtet sich nach der ermittelten Erkrankungswahrscheinlichkeit des Vogelpatienten. Der Platelia® *Aspergillus* scheint für den Nachweis einer isoliert respiratorischen Aspergillose ungeeignet. Hohes Potenzial verspricht der Sandwich-ELISA als Indikator für invasive Aspergillosen.

Die praktische Bedeutung des Platelia® *Aspergillus* wird in seiner Verwendung als Screening-Verfahren für Aspergillose bei Psittaziden gesehen.

7 SUMMARY

Evaluation of the sandwich-ELISA Platelia[®] *Aspergillus* for the diagnosis of aspergillosis in psittacines

The value of *Aspergillus*-galactomannan detection with the commercially available sandwich-ELISA Platelia[®] *Aspergillus* was evaluated in a prospective study of 92 African grey parrots and amazones.

The patients were classified into four groups of declining disease certainty (“proven”, “probable”, “possible”, “unlikely”) on the basis of objective clinical criteria. Sera of the parrots were tested for circulating galactomannan with the Platelia[®] *Aspergillus*. The analysis of the patient indices was carried out for varying cut-off indices for questioning the cut-off index of $\geq 1,5$ presently recommended by the manufacturer.

This study revealed the following patient classification: 16,3 % of the parrots were divided into the group clinically proven aspergillosis, 11 % into the group clinically probable aspergillosis, 44,6 % into the group clinically possible aspergillosis and 28,3 % into the group clinically unlikely aspergillosis.

Underlying the presently used cut-off index of $\geq 1,5$ a sensitivity and specificity of 26,7 % and 100 %, respectively were calculated for the Platelia[®] *Aspergillus*. Lowering the cut-off index to $\geq 0,6$ lead to an increased sensitivity of 40 % (+ 13,3 %) while the specificity remained 100 %.

The results of the Platelia[®] *Aspergillus* should always be interpreted in context with other clinical methods. Drawing the conclusion of the present study a cut-off index of $\geq 0,6$ is recommended for testing sera of psittacines with the Platelia[®] *Aspergillus*. This allows for the identification of as many parrots potentially suffering from aspergillosis as possible. Further diagnostic and therapeutic procedures depend on the disease certainty of the patient. The Platelia[®] *Aspergillus* seems to be unsuitable for the diagnosis of isolated respiratory aspergillosis. The sandwich-ELISA promises high potential as an indicator for invasive aspergillosis.

The practice value of the Platelia[®] *Aspergillus* is seen in its use as a screening test for aspergillosis in psittacines.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] AISNER, J., S. C. SCHIMPF und P. H. WIERNIK (1977): Treatment of invasive aspergillosis: relation of early diagnosis and treatment to response. *Ann. Intern. Med.* 86 (5), 539-543
- [2] AL-ANKARI, A. S. und A. M. HOMEIDA (1996): Effect of antibacterial growth promoters on the immune system of broiler chicks. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 53, 277-283
- [3] ALEXANDROV, M. und A. VESSELINOVA (1973): Durch *Aspergillus fumigatus* Fresenius bei Truthühnern verursachte Meningoenzephalitis. *Zbl. Vet. Med. B* 20 (4), 304-309
- [4] ANSORG, R., R. VAN DEN BOOM und P.-M. RATH (1997): Detection of *Aspergillus* galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* 40, 353-357
- [5] ASCIOGLU, S., J. H. REX, B. DE PAUW, J. E. BENNETT, J. BILLE, F. CROKAERT, D. W. DENNING, J. P. DONNELLY, J. E. EDWARDS, Z. ERJAVEC, D. FIERE, O. LORTHOLARY, J. MAERTENS, J. F. MEIS, T. F. PATTERSON, J. RITTER, D. SELLESLAG, P. M. SHAH, D. A. STEVENS und T. J. WALSH (2002): Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin. Infect. Dis.* 34, 7-14
- [6] ATKINSON, R. und C. BROJER (1998): Unusal presentations of aspergillosis in wild birds. *Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet.*, 177-181
- [7] BARNES, R. A. (1993): *Aspergillus* infection: Does serodiagnosis work?. *Serodiagn. Immunother. Infect. Disease* 5, 135-138
- [8] BARRETO-BERGTER, E. M., L. R. TRAVASSOS und P. A. J. GORIN (1980): Chemical structure of the D-galacto-D-mannan component from hyphae of *Aspergillus niger* and other *Aspergillus* spp. *Carbohydr. Res.* 86, 273-285

-
- [9] BAUCK, L. (1997): Aspergillosis. Ritchie, Harrison and Harrison: Avian Medicine: Principles and Application. Wingers Publishing Inc., Lake Worth, Florida, 547-550
- [10] BAUMGARTNER, R. (1989): Klinische Diagnose der Aspergillose bei Psittaziden und Entwicklung eines spezifischen ELISA. Verhandlungsbericht des 31. Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zoo- und Wildtiere, Dortmund, 359-366
- [11] BENNETT, J. E., A. K. BHATTACHARJEE und C. P. J. GLAUDEMANS (1985): Galactofuranosyl groups are immunodominant in *Aspergillus fumigatus* galactomannan. Mol. Immunol. 22 (3), 251-254
- [12] BENNETT, J. E., M. M. FRIEDMANN und B. DUPONT (1987): Receptor-mediated clearance of *Aspergillus* galactomannan. J. Infect. Dis. 155 (5), 1005-1010
- [13] BOUTBOUL, F., C. ALBERTI, T. LEBLANC, A. SULAHIAN, E. GLUCKMAN, F. DEROUIN und P. RIBAUD (2002): Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Increasing antigenemia is associated with progressive disease. Clin. Infect. Dis. 34, 939-943
- [14] BRETAGNE, S., A. MARMORAT-KHUONG, M. KUENTZ, J.-P. LATGÉ, E. BART-DELABESSE und C. CORDONNIER (1997): Serum *Aspergillus* galactomannan antigen testing by sandwich ELISA: practical use in neutropenic patients. J. Infect. 35, 7-15
- [15] BROWN, P. A. und P. T. REDIG (1994): *Aspergillus* ELISA: a tool for detection and management. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 295-299
- [16] CARPENTER, J. W. (2005): Hematologic and biochemical values of selected psittacines. Carpenter: Exotic Animal Formulary. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, 264
- [17] CARRASCO, L., M. J. BAUTISTA, J. M. DE LAS MULAS und H. E. JENSEN (1993): Application of enzyme - immunohistochemistry for the diagnosis of aspergillosis, candidiasis, and zygomycosis in three lovebirds. Avian Dis. 37, 923-927

- [18] CRAY, C. und K. ZIELEZIENSKI-ROBERTS (1997): Application of *Aspergillus* antigen assay in the diagnosis of aspergillosis. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 219-221
- [19] DE REPENTIGNY, L. (1989): Serological techniques for diagnosis of fungal infection. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 8 (4), 362-375
- [20] DE REPENTIGNY, L., M. BOUSHIRA, L. STE-MARIE und G. BOSISIO (1987): Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay in experimental invasive aspergillosis. J. Clin. Microbiol. 25 (5), 863-867
- [21] DE REPENTIGNY, L., L. KAUFMAN, G. T. COLE, D. KRUSE, J.-P. LATGÉ und R. C. MATTHEWS (1994): Immunodiagnosis of invasive fungal infections. J. Med. Vet. Mycol. 32 (1), 239-252
- [22] DEBEAUPUIS, J. P., J. SARFATI, A. GORIS, D. STYNEN, M. DIAQUIN und J.-P. LATGÉ (1990): Exocellular polysaccharides from *Aspergillus fumigatus* and related taxa. Samson and Pitt: Modern Concepts in Penicillium and Aspergillus Classification. Plenum Press, New York, 209-223
- [23] DOHMS, J. E. und A. METZ (1991): Stress – mechanisms of immunosuppression; Vet. Immunol. Immunopathol. 30, 89-109
- [24] DORRESTEIN, G. M., M. N. BUITELAAR, M. H. VAN DER HAGE und P. ZWART (1985): Evaluation of a bacteriological and mycological examination of psittacine birds. Avian Dis. 29, 951-962
- [25] DUPONT, B., M. HUBER und S. J. KIM (1987): Galactomannan antigenemia and antigenuria in aspergillosis: studies in patients and experimentally infected rabbits. J. Infect. Dis. 155 (1), 1-11
- [26] EDENS, F. W., P. THAXTON, G. W. MORGAN und C. R. PARKHURST (1983): Grouping in Japanese quail. 2. Suppression of humoral immunity. Poultry Science 62 (12), 2479-2485
- [27] EL-LETHEY, H., B. HUBER-EICHER und T. W. JUNGI (2003): Exploration of stress-induced immunosuppression in chickens reveals both stress-resistant and stress-susceptible antigen responses. Vet. Immunol. Immunopathol. 95, 91-101

-
- [28] ELLIS, D (2005): Mycology Online. www.mycology.adelaide.edu.au/gallery/photos
- [29] FISHER, B. D., D. ARMSTRONG, B. YU und J. W. M. GOLD (1981): Invasive aspergillosis. Progress in early diagnosis and treatment. Am. J. Med. 71. 571-577
- [30] FLAMMER, K. (1993): An overview of antifungal therapy in birds. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 1-4
- [31] FORBES, N. A. et al. (1992): Diagnosis of avian aspergillosis and treatment with itraconazole. Vet. Record, 519-520
- [32] FUCHS, A., M. HOCHLEITHNER und E. S. KUTTIN (1991): Endomykosen bei Vögeln – klinische und pathomorphologische Aspekte. Wien. Tierärztl. Mschr. 78. 269-276
- [33] FUDGE, A. M., D. R. REAVILL und W. J. ROSSKOPF (1993): Diagnosis and management of avian dyspnea: a review. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 187-195
- [34] GEBHARDT, U. K., U. PEPPER, E. BALKS, V. KOSTKA und E. F. KALETA (1999): Zur Bedeutung mikrobiologischer Befunde bei klinisch unauffälligen Psittaziden und bei solchen mit klinischen Symptomen, Teil 1: Isolierte Bakterien und Pilze. Tierärztl. Umschau 54, 20-27
- [35] GEDEK, B. (1993): Aspergillose. Rolle / Mayr: Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 836-840
- [36] GEISEL, O. (1982): Aspergillosen bei Tieren – eine kurze Übersicht. Tierärztl. Umschau 6, 403-406
- [37] GEISSLER, H. und J. GERINGER (1977): Zur Diagnose der Aspergillose mittels Agar-Gel-Präzipitation bei Zoo- und Ziervögeln. Tierärztl. Umschau 7, 359-361
- [38] GRACZYK, T. K. und J. F. COCKREM (1995): *Aspergillus* spp. seropositivity in New Zealand penguins. Mycopathologia 131, 179-184
- [39] GRACZYK, T. K., M. R. CRANFIELD und P. N. KLEIN (1998): Value of antigen and antibody detection, and blood evaluation parameters in diagnosis of avian invasive aspergillosis. Mycopathologia 140, 121-127

-
- [40] GRIMM, F. (1979): Der indirekte Hämagglutinationstest zur Diagnose der Aspergillose. II. Tagung der Fachgruppe Geflügel der DVG, Thema Vogelkrankheiten, München, 135-149
- [41] GROPP, J. (1987): Vitamine. Scheunert / Trautmann: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. Verlag Paul Parey, Berlin Hamburg, 68-93
- [42] HARRISON, G. J. (1988): Infiltration of blood vessels into air sacs. *AAV today* 2 (2), 99
- [43] HAYNES, K. A. und T. R. ROGERS (1994): Retrospective evaluation of a latex agglutination test for diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13, 670-674
- [44] HECKERT, R. A., I. ESTEVEZ, E. RUSSEK-COHEN und R. PETTIT-RILEY (2002): Effects of density and perch availability on the immune status of broilers. *Poultry Science* 81 (4), 451-457
- [45] HERBRECHT, R., V. LETSCHER-BRU, C. OPREA, B. LIOURE, J. WALLER, F. CAMPOS, O. VILLARD, K.-L. LIU, S. NATARAJAN-AMÉ, P. LUTZ, P. DUFOUR, J.-P. BERGERAT und E. CANDOLFI (2002): *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 20 (7), 1898-1906
- [46] HERNANDEZ-DIVERS, S. J. (2002): Endosurgical debridement and diode laser ablation of lung and air sac granulomas in psittacine birds. *J. Avian Med. Surg.* 16 (2), 138-145
- [47] HUNTER, D. B. und M. TAYLOR (1992): Lung biopsy as a diagnostic technique in avian medicine. *Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet.*, 207-211
- [48] IPPEN, R. und POLZIN H. (1964): Über die Mykosen der in zoologischen Gärten gehaltenen Vögel. *D. Zoolog. Garten* 29, 14-27
- [49] IPPEN, R. und H.-D. SCHRÖDER (1972): Ein Beitrag zu den Erkrankungen der Zoovögel. XIV. Internationales Symposium über die Erkrankungen der Zootiere, 11-27
- [50] IVEY, E. S. (2000): Serologic and plasma protein electrophoretic findings in 7 psittacine birds with aspergillosis. *J. Avian Med. Surg.* 14 (2), 103-106

-
- [51] JENKINS, J. R. (1991): Aspergillosis. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 328-330
- [52] JONES, B. L. und L. A. MC LINTOCK (2003): Impact of diagnostic markers on early antifungal therapy. Curr. Opin. Infect. Dis. 16, 521-526
- [53] JULIAN, R. J. und M. GORYO (1990): Pulmonary aspergillosis causing right ventricular failure and ascites in meat-type chickens. Avian Pathol. 19 (4), 643-654
- [54] KORBEL, R. (1990): Praxis der Injektion- und Blutentnahmetechniken am Vogelpatienten. Tierärztl. Praxis 18, 601-611
- [55] KORBEL, R. (1992): Okulare Manifestationen systemischer Erkrankungen beim Vogelpatienten. Teil 1. Tierärztl. Praxis 20, 385-394
- [56] KORBEL, R. (1992): Zwangsmaßnahmen beim Vogelpatienten. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung. Teil 1. Tierärztl. Praxis 20, 59-64
- [57] KORBEL, R. (1992): Zwangsmaßnahmen beim Vogelpatienten. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung. Teil 2. Tierärztl. Praxis 20, 164-170
- [58] KORBEL, R., J. BAUER und B. GEDEK (1993): Pathologisch-anatomische und mykotoxikologische Untersuchungen zur Aspergillose bei Vögeln. Tierärztl. Praxis 21, 134-139
- [59] KORBEL, R. und H.-G. LIEBICH (2001): Endoskopie. König / Liebich: Anatomie und Propädeutik des Geflügels. Schattauer, Stuttgart New York, 281-286
- [60] KORBEL, R., S. REESE und H. E. KÖNIG (2001): Klinischer Untersuchungsgang. König / Liebich: Anatomie und Propädeutik des Geflügels. Schattauer, Stuttgart New York, 233-250
- [61] KRAUTWALD-JUNGHANNS, M.-E. (1992): Erkrankungen des Atmungstraktes bei Ziervögeln – Neuere Erkenntnisse zu Diagnosestellung und Therapie. Prakt. Tierarzt 10, 970-976

- [62] KRAUTWALD-JUNGHANNS, M.-E., F. SCHUHMACHER und H.-G. SOHN (1998): Untersuchungen am unteren Respirationstrakt von Psittacinae- und Amazoninae-Arten mit Hilfe der rekonstruktiven Röntgentransmissionstomographie. Tierärztl. Praxis 26, 139-149
- [63] KUMMERFELD, N. und D. K. TEMME (1984): Klinik und Therapie der Aspergillose des Atemtraktes bei Zier- und Zoovögeln. Prakt. Tierarzt. Collegium Veterinarium XV, 12-16
- [64] LATGÉ, J.-P., J.-P. DEBEAUPUIS, M. MOUTAOUAKIL, M. DIAQUIN, J. SARFATI, M.-C. PRÉVOST, J.-M. WIERUSZESKI, Y. LEROY und B. FOURNET (1991): Galactomannan and the circulating antigens of *Aspergillus fumigatus*. Latgé and Boucias: Fungal Cell Wall and Immune Response. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 143-155
- [65] LATGÉ, J.-P., H. KOBAYASHI, J.-P. DEBEAUPUIS, M. DIAQUIN, J. SARFATI, J.-M. WIERUSZESKI, E. PARRA, J.-P. BOUCHARA und B. FOURNET (1994): Chemical and immunological characterization of the extracellular galactomannan of *Aspergillus fumigatus*. Infect. Immun. 62 (12), 5424-5433
- [66] LATGÉ, J.-P., M. MOUTAOUAKIL, J.-P. DEBEAUPUIS, J.-P. BOUCHARA, K. HAYNES und M.-C. PRÉVOST (1991): The 18-kilodalton antigen secreted by *Aspergillus fumigatus*. Infect. Immun. 59 (8), 2586-2594
- [67] LATIMER, K. S., P. M. RAKICH, F. D. NIAGRO, B. W. RITCHIE, W. L. STEFFENS, R. P. CAMPAGNOLI, D. A. PESTI und P. D. LUKERT (1991): An updated review of psittacine beak and feather disease. J. Assoc. Avian Vet. 5 (4), 211-220
- [68] LE LOCH, G., M. DEVILLE, E. RISI, S. BRETAGNE und J. GUILLOT (2005): Evaluation of the serological test Platelia® *Aspergillus* for the diagnosis of aspergillosis. 8th Conf. Eur. Assoc. Avian Vet., Arles, 260-266
- [69] LEHMANN, P. F. und E. REISS (1978): Invasive aspergillosis: antiserum for circulating antigen produced after immunization with serum from infected rabbits. Infect. Immun. 20 (2), 570-572

- [70] LIERZ, M. (2000): Application of diagnostic endoscopy in birds. ICE Proceedings 2 (3), 22
- [71] LOUPAL, G. (1984): Zur Pathomorphologie von Endomykosen bei Psittaziden. Zbl. Vet. Med. B. 31, 115-130
- [72] MAERTENS, J., J. VAN ELDERE, J. VERHAEGEN, E. VERBEKEN, J. VERSCHAKELEN und M. BOOGAERTS (2002): Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. J. Infect. Dis. 186, 1297-1306
- [73] MAERTENS, J., J. VERHAEGEN, K. LAGROU, J. VAN ELDERE und M. BOOGAERTS (2001): Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood 97 (6), 1604-1610
- [74] MARTINEZ-QUESADA, J., A. NIETO-CADENAZZI und J. M. TORRES-RODRIGUEZ (1993): Humoral immunoresponse of pigeons to *Aspergillus fumigatus* antigens. Mycopathologia 124, 131-137
- [75] MC MILLAN, M. C. und M. L. PETRAK (1988): Aspergillosis in pet birds: a review of 45 cases. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 35
- [76] NOTERMANS, S., G. H. VEENEMAN, C. W. E. M. VAN ZUYLEN, P. HOOGERHOUT und J. H. VAN BOOM (1988): (1→5)-linked β -D-galactofuranosides are immunodominant in extracellular polysaccharides of *Penicillium* and *Aspergillus* species. Mol. Immunol. 25 (10), 975-979
- [77] OLSEN, G. H. (1989): Avian respiratory system disorders. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 433-435
- [78] OROSZ, S. E. (1994): The avian respiratory system. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 343-347
- [79] PATTERSON, T. F., P. MINITER, J. L. RYAN und V. T. ANDRIOLE (1988): Effect of immunosuppression and Amphotericin B on *Aspergillus* antigenemia in an experimental model. J. Infect. Dis. 158 (2), 415-422
- [80] PÉRICARD, J. M. (2001): Non-respiratory symptoms of avian aspergillosis. 6th Conf. Eur. Assoc. Avian Vet., München, 174-179

- [81] PINEL, C., H. FRICKER-HIDALGO, B. LEBEAU, F. GARBAN, R. HAMIDFAR, P. AMBROISE-THOMAS und R. GRILLOT (2003): Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. J. Clin. Microbiol. 41 (5), 2184-2186
- [82] PROCHÁZKA, Z., L. RODÁK und J. KREJČÍ (1968): The influence of chlortetracycline on the immunological reactivity of chickens. Folia Microbiologica 13, 490-494
- [83] PSCHERER, G. (1995): Klinische Studien zur Therapie der Aspergillose bei Psittaciformes mit Fluconazol, Ketoconazol bzw. Itraconazol; Diss. med. vet., München, 89
- [84] RAPER, K. B. und D. I. FENNELL (1965): Description and morphology. Raper and Fennell: The Genus *Aspergillus*. Williams & Wilkins Baltimore, 13-34
- [85] RAPER, K. B. und D. I. FENNELL (1965): Pathogenicity. Raper and Fennell: The Genus *Aspergillus*. Williams & Wilkins Baltimore, 82-107
- [86] REDIG, P. (2000): Aspergillosis. Samour: Avian Medicine. Mosby, London Edinburgh Philadelphia St Louis Sydney Tokyo, 275-287
- [87] REDIG, P. T., S. OROSZ und C. CRAY (1997): The ELISA as a management guide for aspergillosis in raptors. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 99-104
- [88] REIDARSON, T. H. und J. MC BAIN (1995): Serum protein electrophoresis and *Aspergillus* antibody titers as an aid to diagnosis of aspergillosis in penguins. Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet., 61-64
- [89] REISS, E. (1986): Molecular immunology of mycotic and actinomycotic infections. Elsevier, New York, 423
- [90] REISS, E. und P. F. LEHMANN (1979): Galactomannan antigenemia in invasive aspergillosis. Infect. Immun. 25 (1), 357-365

- [91] REISS, E., L. STOCKMANN, R. J. KUYKENDALL und S. J. SMITH (1981): Dissociation of mannan-serum complexes and detection of *Candida albicans* mannan by enzyme immunoassay variations. Clin. Chem. 28 (2), 306-310
- [92] RICHARD, J. L. und M. C. DE BEY (1995): Production of gliotoxin during the pathogenic state in turkey poultts by *Aspergillus fumigatus* Fresenius. Mycopathologia 129 (2), 111-115
- [93] RICHARD, J. L., W. M. PEDEN und P. P. WILLIAMS (1994): Gliotoxin inhibits transformation and is cytotoxic to turkey peripheral blood lymphocytes. Mycopathologia 126 (2), 109-114
- [94] RICHARD, J. L. und J. R. THURSTON (1983): Rapid hematogenous dissemination of *Aspergillus fumigatus* and *A. flavus* spores in turkey poultts following aerosol exposure. Avian Dis. 27 (4), 1025-1033
- [95] RIMEK, D. und R. KAPPE (2002): Invasive Aspergillosen: Ergebnisse einer 8-Jahres-Studie. Mycoses 45 (3), 18-21
- [96] ROGERS, T. R., K. A. HAYNES und R. A. BARNES (1990): Value of antigen detection in predicting invasive aspergillosis. Lancet 336, 1210-1213
- [97] ROHRLICH, P., J. SARFATI, P. MARIANI, M. DUVAL, A. CAROL, C. SAINT-MARTIN, E. BINGEN, J.-P. LATGÉ und E. VILMER (1996): Prospective sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for serum galactomannan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. Pediatr. Infect. Dis. J. 15 (3), 232-237
- [98] ROSSKOPF, W. J., R. W. WOERPEL und M. E. FOWLER (1983): Diagnostic techniques and therapy used in clinical practice with psittacine birds. Proc. Annual Meeting Am. Assoc. Zoo Vet., 126-133
- [99] RÜBEL, A. und E. ISENBÜGEL (1985): Diagnose und Therapie der Atemwegsaspergillose bei Psittaziden. IV. Tagung der Fachgruppe Geflügel der DVG, München, Thema Vogelkrankheiten, 47-53
- [100] SCHAFFNER, A. (1992): Host defense in aspergillosis. Bennett, Hay, and Peterson: New Strategies in Fungal Disease. Churchill Livingstone, Edinburgh London Madrid Melbourne New York and Tokyo, 98-112

- [101] SCHOEMAKER, N. J., G. M. DORRESTEIN, K. S. LATIMER, J. T. LUMEIJ, M. J. KIK, M. H. VAN DER HAGE und R. P. CAMPAGNOLI (2000): Severe leukopenia and liver necrosis in young African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus*) infected with psittacine circovirus. *Avian Dis.* 44 (2), 470-478
- [102] SCOTT, J. R. und S. GARNER (1993): Endoscopic evaluation of respiratory tract disease in ratites. *Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet.*, 196-198
- [103] SIEMANN, M. und M. KOCH-DÖRFLER (2001): The Platelia® *Aspergillus* ELISA in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA). *Mycoses* 44, 266-272
- [104] SIEMANN, M., M. KOCH-DÖRFLER und M. GAUDE (1998): False-positive results in premature infants with the Platelia® *Aspergillus* sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses* 41, 373-377
- [105] SIMPSON, V. R. und P. R. EUDEN (1991): Aspergillosis in parrots. *Vet. Record* 23, 191-192
- [106] STYNEN, D., A. GORIS, J. SARFATI und J.-P. LATGÉ (1995): A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 33 (2), 497-500
- [107] STYNEN, D., J. SARFATI, A. GORIS, M.-C. PRÉVOST, M. LESOURD, H. KAMPHUIS, V. DARRAS und J.-P. LATGÉ (1992): Rat monoclonal antibodies against *Aspergillus* galactomannan. *Infect. Immun.* 60 (6), 2237-2245
- [108] STYNEN, D., J. SARFATI, F. SYMOENS, A. GORIS, N. NOLARD und J.-P. LATGÉ (1991): Rat monoclonal antibodies against exocellular carbohydrate antigens of *Aspergillus* and dermatophytes. Latgé and Boucias: *Fungal Cell Wall and Immune Response*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 181-193

- [109] SULAHIAN, A., F. BOUTBOUL, P. RIBAUD, T. LEBLANC, C. LACROIX und F. DEROUIN (2001): Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* 91 (2), 311-318
- [110] SULAHIAN, A., M. TABOURET, P. RIBAUD, J. SARFATI, E. GLUCKMAN, J.-P. LATGÉ und F. DEROUIN (1996): Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 15 (2), 139-145
- [111] SUTTON, P., N. R. NEWCOMBE, P. WARING und A. MULLBACHER (1994): In vivo immunosuppressive activity of gliotoxin, a metabolite produced by human pathogenic fungi. *Infect. Immun.* 61 (4), 1192-1198
- [112] SUTTON, P., P. WARING und A. MULLBACHER (1996): Exacerbation of invasive aspergillosis by the immunosuppressive fungal metabolite, gliotoxin. *Immunol. Cell Biol.* 74 (4), 318-322
- [113] TSAI, S. S., J. H. PARK, K. HIRAI und C. ITAKURA (1992): Aspergillosis and candidiasis in psittacine and passeriforme birds with particular reference to nasal lesions. *Avian Pathol.* 21, 699-709
- [114] VAN BRUGGEN-VAN DER LUGT, A. W., H. J. KAMPHUIS, G. A. DE RUITER, P. MISCHNICK, J. H. VAN BOOM und F. M. ROMBOUTS (1992): New structural features of the antigenic extracellular polysaccharides of *Penicillium* and *Aspergillus* species revealed with exo- β -D-galactofuranosidase, *J. Bacteriol.* 174 (19), 6096-6102
- [115] VAN CUTSEM, J., L. MEULEMANS, F. VAN GERVEN und D. STYNEN (1990): Detection of circulating galactomannan by *Pastorex Aspergillus* in experimental invasive aspergillosis. *Mycoses* 33 (2), 61-69
- [116] VAN DER HEYDEN, N. (1993): Aspergillosis in psittacine chicks. *Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet.*, 207-212

- [117] VERWEIJ, P. E., E. C. DOMPELING, J. P. DONNELLY, A. V. M. B. SCHATTENBERG und J. F. G. M. MEIS (1997): Serial monitoring of *Aspergillus* antigen in the early diagnosis of invasive aspergillosis. Preliminary investigations with two examples. *Infection* 25 (2), 86-89
- [118] VERWEIJ, P. E., D. STYNEN, A. J. M. M. RIJS, B. E. DE PAUW, J. A. A. HOOGKAMP-KORSTANJE und J. F. G. M. MEIS (1995): Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex Latex Agglutination Test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J. Clin. Microbiol.* 33 (7), 1912-1914
- [119] VON EIFF, M., N. ROOS, R. SCHULTEN, M. HESSE, M. ZÜHLSDORF und J. VAN DE LOO (1995): Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 62, 341-347
- [120] WALDORF, A. R., S. M. LEVITZ und R. D. DIAMOND (1984): In vivo bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus oryzae* and *Aspergillus fumigatus*. *J. Infect. Dis.* 150 (5), 752-760
- [121] WATANABE, A., K. KAMEI, T. SEKINE, H. HIGURASHI, E. OCHIAI, Y. HASHIMOTO und K. NISHIMURA (2004): Cytotoxic substances from *Aspergillus fumigatus* in oxygenated or poorly oxygenated environment. *Mycopathologia* 158 (1), 1-7
- [122] YEAROUT, D. R. (1988): Prevention and treatment of aspergillosis by vaccination: a new protocol. *Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet.*, 139-144
- [123] YOUNG, R. C. und J. E. BENNETT (1971): Invasive aspergillosis. Absence of detectable antibody response. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 104, 710-715
- [124] ZIELEZIZENSKI-ROBERTS, K. und C. CRAY (1998): An update on the application of aspergillosis antigen diagnostic testing. *Proc. Annual Conf. Assoc. Avian Vet.*, 95-97

9 ANHANG

9.1 Ergebnisse der klinischen Diagnostik

9.1.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Tabelle 10. Ergebnisse der Anamnese und der klinischen Untersuchung.

Nr.	TA	Vorbericht	AB	EZ	Klinische Untersuchung
1	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
2	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
3	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B., Gefiederschäden
4	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
5	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
6	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	mgd trockene Atemgeräusche, Umfangsvermehrung der Gl. sublingualis
7	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
8	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
9	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
10	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	forcierte Atmung
11	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
12	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B., Gefiederschäden
13	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.

Nr.	TA	Vorbericht	AB	EZ	Klinische Untersuchung
14	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
15	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
16	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B., Gefiederschäden
17	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	trockene Atemgeräusche, forcierte Atmung
18	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	Grimale (Stoßfedern), Gefiederschäden
19	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
20	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	ggd reduz.	o.b.B.
21	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
22	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
23	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
24	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
25	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
26	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	ggd reduz.	o.b.B., Ankylose des rechten Karpalgelenks
27	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
28	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
29	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
30	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
31	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B., rechtsseitige Femurfraktur mit Kallusbildung
32	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.

Nr.	TA	Vorbericht	AB	EZ	Klinische Untersuchung
33	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
34	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
35	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
36	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
37	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
38	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B., beidseitige periphere Irisdepigmentation
39	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
40	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
41	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	gut	Grinale (Stoßfedern)
42	KGP	Ankaufsuntersuchung, Wildfang	ungestört	ggd reduz.	o.b.B.
43	GNA	Gesundheitscheck	ungestört	gut	o.b.B.
44	BSA	Atemnot, Wildfang	ungestört	gut	o.b.B.
45	KGP	Anfallsweise Atemnot, Vorbehandlung mit Baytril	ggd gestört	ggd reduz.	forcierte Atmung
46	KGP	Füße verkrampft	ungestört	ggd reduz.	rhythmisches Kopfzucken, Zehen des linken Fußes verkrampft
47	VA	Gesundheitscheck	ungestört	gut	o.b.B.
48	KGP	Erbrechen, Würgen	ungestört	gut	Federrupfer
49	VA	Atemnot, Inappetenz, frühere Aspergillosebehandlung	ggd-mgd gestört	gut	forcierte Atmung
50	BSA	Krämpfe, Zittern, Lahmheit rechter Ständer	hgd gestört	gut	Ataxie, unkontrollierte Kopfbewegungen, Zittern
51	BBA	Gesundheitcheck, Neuzukauf	ggd gestört	gut	nach Manipulation forcierte Atmung

Nr.	TA	Vorbericht	AB	EZ	Klinische Untersuchung
52	BBA	Gesundheitscheck, Neuzukauf	mgd gestört	hgd reduz.	stumpfes Gefieder
53	KGP	plötzliche Atembe- schwerden, Erbrechen, frühere Aspergillose- behandlung	mgd gestört	ggd reduz.	forcierte, pumpende Atmung, Federrupfer
54	BBA	Atemnot, frühere Aspergillose- behandlung	ggd-mgd gestört	gut	trockene Atemgeräusche
55	KGP	Federrupfer	ungestört	gut	Federrupfer
56	VA	plötzlich starke Atemgeräusche	ungestört	gut	nach Manipulation forcierte Atmung, Durchfall, Federrupfer
57	KGP	Atembeschwerden	ungestört	gut	forcierte Atmung, Backenblasen
58	KGP	Atembeschwerden, zu ruhig	mgd gestört	ggd reduz.	hgd forcierte Atmung
59	BSA	Gähnen, Halsstrecken, Atemgeräusche	ungestört	adipös	o.b.B.
60	KGP	Atembeschwerden	ungestört	gut	Federrupfer
61	KGP	Atemgeräusche	ungestört	gut	trockene Atemgeräusche
62	KGP	Kontrolluntersuchung Nr. 61 1 1/4J nach Erstuntersuchung	ungestört	gut	nach Manipulation forcierte Atmung
63	KGP	Inappetenz	ggd gestört	ggd reduzi.	nach Manipulation forcierte Atmung, gelblich verfärbte Harnsäure
64	BBA	Anorexie	ungestört	gut	in Narkose forcierte Atmung
65	KGP	Lustlosigkeit, Gewichtsverlust, frühere Aspergillose- behandlung	ungestört	gut	o.b.B.
66	KGP	Kurzatmigkeit, Kopfschütteln, Niesen, frühere Aspergillose- behandlung	ggd gestört	gut	forcierte Atmung, Kopfschütteln

Nr.	TA	Vorbericht	AB	EZ	Klinische Untersuchung
67	KGP	Stimmveränderung, Atembeschwerden, lustlos, frühere Aspergillosebehandlung	ungestört	gut	o.b.B.
68	KGP	röchelnde Atemgeräusche, v. a. nachts	ggd gestört	gut	nach Manipulation hgd forcierte Atmung, feuchte Atemgeräusche
69	KGP	Umfangsvermehrung an Kloake, seit 1/2 Jahr immer wieder Antibiose	ggd gestört	mgd reduz.	Umfangsvermehrung links der Kloake, Ø 3 - 4 cm → Hernia abdominalis
70	KGP	Federrupfer	ungestört	gut	Federrupfer
71	KGP	Federrupfer	ungestört	gut	forcierte Atmung, Kopfschütteln, Federrupfer
72	TGP	Inappetenz	ggd gestört	gut	forcierte Atmung
73	GSA	gelblicher Kot, Federverlust, vor 2J Psittakose diagnostiziert	ggd gestört	ggd reduz.	gelblich verfärbte Harnsäure, federlose Stellen
74	KGP	Stimmverlust, Atemgeräusche	ggd gestört	ggd reduz.	forcierte Atmung
75	KGP	Lahmheit rechter Ständer	ungestört	gut	nach Manipulation forcierte Atmung, Lahmheit rechter Ständer
76	TGP	plötzliche Atemnot, frühere Aspergillosebehandlung	ungestört	gut	o.b.B.
77	BSA	Federrupfer, Juckreiz	ungestört	gut	Federrupfer
78	KGP	schläft viel	ggd gestört	gut	nach Manipulation forcierte Atmung, trockene Atemgeräusche
79	KGP	Gesundheitscheck, frühere Aspergillosebehandlung, PMV-seropositiv, Federrupfer	ungestört	gut	Federrupfer
80	KGP	Gesundheitscheck	ungestört	gut	o.b.B.

Nr.	TA	Vorbericht	AB	EZ	Klinische Untersuchung
81	RSA	schläfrig, zu ruhig	hgd gestört	hgd reduz.	aufgeplustert, apathisch-somnolent
82	KGP	Nasenausfluss, Backenblasen, schläft viel, Federrupfer	mgd gestört	ggd reduz.	forcierte Atmung, Backenblasen, Nasenlöcher mit grauem Sekret verklebt, putrider Geruch, Federrupfer
83	KGP	blutet aus der Kloake	ggd gestört	gut	ulzerierter Tumor kaudal der Kloake. Ø ca. 3,5 cm
84	KGP	Blut im Kot, Kotabsatzbeschwerden, frühere Aspergillosebehandlung	ungestört	ggd reduz.	frisches Blut im Kot, Federrupfer
85	BSA	„Husten“, Kopfschütteln	ungestört	gut	forcierte Atmung, Kopfschütteln
86	BBA	Neuzukauf, Gesundheitcheck	ggd gestört	ggd reduz.	Ataxie
87	KGP	Umfangvermehrung am rechten Flügel	ggd gestört	gut	in Narkose forcierte Atmung, Umfangvermehrung an rechter Flügelspitze
88	KGP	Stimmveränderung, Atembeschwerden, schläft viel	ggd gestört	ggd reduz.	feuchte Atemgeräusche, forcierte Atmung, Luftschnappen, aufgeplustert
89	KGP	Atembeschwerden, Vomitus, frühere Aspergillosebehandlung	ungestört	gut	forcierte Atmung
90	KGP	pumpende Atmung, gestörtes Allgemeinbefinden	mgd gestört	gut	mgd forcierte, pumpende Atmung, somnolent
91	BSA	seit 1/2J rezidivierende Atemnot, Vorbehandlung mit Nizoral	ungestört	ggd reduz.	forcierte Atmung
92	BSA	Blut im Kot, weniger lebhaft	mgd gestört	ggd reduz.	frisches Blut im Kot

9.1.2 Röntgenologische Untersuchung

Tabelle 11. Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchung.

Nr.	Respirationstrakt	Niere	Leber
1	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, hgd miliare Verschattung	o.b.B.
2	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.
3	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, mgd miliare Verschattung	o.b.B.
4	o.b.B.	ggd vergrößert, mgd miliare Verschattung	o.b.B.
5	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, ggd miliare Verschattung	o.b.B.
6	o.b.B.	mgd vergrößert, hgd miliare Verschattung	o.b.B.
7	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, ggd miliare Verschattung	o.b.B.
8	hgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, dezente miliare Verschattung	o.b.B.
9	o.b.B.	ggd vergrößert, ggd miliare Verschattung	o.b.B.
10	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, hgd miliare Verschattung	o.b.B.
11	Gggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, mgd miliare Verschattung	o.b.B.
12	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
13	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
14	o.b.B.	ggd vergrößert, dezente miliare Verschattung	o.b.B.
15	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, ggd miliare Verschattung	o.b.B.
16	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
17	hgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	o.b.B.

Nr.	Respirationstrakt	Niere	Leber
18	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd miliare Verschattung	o.b.B.
19	o.b.B.	ggd miliare Verschattung	o.b.B.
20	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
21	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd vergrößert, hgd miliare Verschattung	o.b.B.
22	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, hgd miliare Verschattung	o.b.B.
23	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
24	o.b.B.	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
25	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
26	o.b.B.	hgd miliare Verschattung	o.b.B.
27	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	hgd miliare Verschattung	o.b.B.
28	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	o.b.B.	o.b.B.
29	o.b.B.	mgd miliare Verschattung	mgd vergrößert
30	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd miliare Verschattung	o.b.B.
31	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	vergrößert
32	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd miliare Verschattung	vergrößert
33	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd miliare Verschattung	o.b.B.
34	o.b.B.	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
35	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	hgd miliare Verschattung	ggd vergrößert
36	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd miliare Verschattung	mgd vergrößert
37	o.b.B.	mgd miliare Verschattung	o.b.B.
38	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	o.b.B.	vergrößert

Nr.	Respirationstrakt	Niere	Leber
39	o.b.B.	ggd miliare Verschattung	o.b.B.
40	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd miliare Verschattung	o.b.B.
41	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd miliare Verschattung	o.b.B.
42	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert, ggd miliare Verschattung	o.b.B.
43	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
44	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	verdichtet	o.b.B.
45	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, herdförmige Verschattung im Bereich der Herzspitze	ggd vergrößert	o.b.B.
46	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
47	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
48	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.
49	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.
50	o.b.B.	ggd vergrößert	o.b.B.
51	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	o.b.B.	o.b.B.
52	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung, Lungenfeld verdichtet	hgd vergrößert	o.b.B.
53	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.
54	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	vergrößert	o.b.B.
55	Hyperventilation	o.b.B.	o.b.B.
56	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
57	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, Trachea kaudal verengt	o.b.B.	o.b.B.
58	spangenförmige Luftsackverschattung, Lungenfeld verdichtet	vergrößert	o.b.B.

Nr.	Respirationstrakt	Niere	Leber
59	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung	o.b.B.	mgd-hgd vergrößert
60	Lungenfeld assymetrisch verdichtet	o.b.B.	o.b.B.
61	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung, Hyperventilation	vergrößert	o.b.B.
62	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, links kreisförmige Verschattung in Höhe der Herzspitze	o.b.B.	o.b.B.
63	spangenförmige Luftsackverschattung	verdichtet	o.b.B.
64	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
65	o.b.B.	vergrößert	o.b.B.
66	hgd diffus-wolkige Luftsackverschattung, herdförmige Verschattung im Syrinxbereich, Lungenfeld verdichtet	vergrößert	o.b.B.
67	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	o.b.B.	o.b.B.
68	Hgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	mgd vergrößert	o.b.B.
69	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, herdförmige Verschattung an Herzbasis	kaudaler Nierenpol vergrößert	o.b.B.
70	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, Hyperventilation	o.b.B.	o.b.B.
71	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, Hyperventilation	ggd vergrößert, Airtrapping	o.b.B.
72	spangenförmige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.
73	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung, Hyperventilation	o.b.B.	o.b.B.
74	hgd diffus-wolkige assymetrische Luftsackverschattung, Hyperventilation	mgd vergrößert	o.b.B.
75	spangenförmige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.

Nr.	Respirationstrakt	Niere	Leber
76	o.b.B.	vergrößert	o.b.B.
77	Hyperventilation	vergrößert	o.b.B.
78	spangenförmige Luftsackverschattung, Hyperventilation	vergrößert	o.b.B.
79	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	vergrößert	o.b.B.
80	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.
81	hgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	vergrößert	o.b.B.
82	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung	o.b.B.	o.b.B.
83	ggd diffus-wolkige asymmetrische Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung	ggd vergrößert	o.b.B.
84	ggd diffus-wolkige Luftsackverschattung	kranialer Nierenpol vergrößert	o.b.B.
85	Trachea im Bereich des Syrinx verengt	o.b.B.	o.b.B.
86	Lungenfeld verdichtet	ggd vergrößert	ggd vergrößert
87	mgd diffus-wolkige asymmetrische Luftsackverschattung, herdförmige Verschattung im Bereich des Syrinx, spangenförmige Luftsackverschattung, Hyperventilation	ggd vergrößert	o.b.B.
88	spangenförmige Luftsackverschattung, Lungenfeld verdichtet	ggd vergrößert	o.b.B.
89	mgd diffus-wolkige Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung, Hyperventilation	o.b.B.	o.b.B.
90	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
91	Lungenfeld verdichtet, Trachea kaudal verengt	o.b.B.	o.b.B.
92	hgd diffus-wolkige Luftsackverschattung, spangenförmige Luftsackverschattung	o.b.B.	o.b.B.

9.1.3 Endoskopische Untersuchung

Tabelle 12. Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung.

Nr.	Lunge	kranialer Thorakalluftsack	kaudaler Thorakalluftsack	Abdominalluftsack	Trachea
1	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
2	o.b.B.	ggd getrübt, weiße Auflagerungen	ggd getrübt, weiße Auflagerungen	ggd getrübt, weiße Auflagerungen	
3	o.b.B.	ggd getrübt	ggd. getrübt, gelbliche Auflagerungen am Übergang zum Abdominalluftsack	ggd getrübt	
4	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt, vereinzelte gelbliche Auflagerungen	o.b.B.	
5	nicht einsehbar	kleine diffuse weiße Auflagerungen	kleine diffuse weiße Auflagerungen	kleine diffuse weiße Auflagerungen	
6	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	ggd getrübt	
7	nicht einsehbar	überbläht, v. a. im Lungenbereich	ggd getrübt, zwei weiße Spots	ggd getrübt	
8	Serosa mit kleinen schwarzen Auflagerungen	klar mit weiß-gelblichen Auflagerungen	klar mit weiß-gelblichen Auflagerungen	klar mit weiß-gelblichen Auflagerungen	
9	o.b.B.	ggd getrübt, vereinzelt dunkle Auflagerungen	ggd getrübt	o.b.B.	
10	mehrere schwarze Auflagerungen auf der Serosa	ggd getrübt, vereinzelt dunkle Auflagerungen	ggd getrübt, gelbliche Auflagerungen	ggd getrübt	
11	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	

Nr.	Lunge	kranialer Thorakalluftsack	kaudaler Thorakalluftsack	Abdominal-luftsack	Trachea
12	Serosa mit schwarzen Auflagerungen	schwarze Auflagerungen	ggd getrübt	o.b.B.	
13	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	o.b.B.	
14	o.b.B.	gebläht, ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
15	Serosa mit schwarzen Auflagerungen	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
16	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
17	nicht einsehbar	nicht einsehbar	hgd getrübt, Flüssigkeitsansammlung, Verwachsungen	hgd getrübt, Flüssigkeitsansammlung, Verwachsungen	
18	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
19	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
20	Serosa mit schwarzen Auflagerungen	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
21	weißliche Herde, hgd Verwachsungen	ggd getrübt, Verwachsungen	ggd getrübt	ggd getrübt	
22	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	
23	Serosa mit schwarzen Auflagerungen	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
24	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt, gelbe Auflagerungen	
25	Gefäße injiziert	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	
26	Gefäße injiziert	Gefäße injiziert	Gefäße injiziert	o.b.B.	
27	Serosa mit schwarzen Auflagerungen	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	
28	o.b.B.	im Lungenbereich mgd getrübt, sonst ggd getrübt	ggd getrübt	o.b.B.	

Nr.	Lunge	kranialer Thorakalluftsack	kaudaler Thorakalluftsack	Abdominal-luftsack	Trachea
29	Gefäße injiziert	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
30	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt, Flüssigkeit	
31	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
32	Serosa mit schwarzen Auflagerungen, ggd Gefäße injiziert	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
33	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
34	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt, dorsal gelbe Auflagerung	ggd getrübt	
35	Lungengewebe und Serosa mit schwarzen Auflagerungen in Gefäßnähe	o.b.B.	ggd getrübt, Flüssigkeit	o.b.B.	
36	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
37	Serosa vereinzelt mit dunklen Auflagerungen, ggd Gefäßzeichnung	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
38	o.b.B.	mgd getrübt	ggd getrübt	o.b.B.	
39	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	o.b.B.	
40	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt, kranial weiße Auflagerung	o.b.B.	
41	schwarze Auflagerungen auf der Serosa, deutliche Gefäßzeichnung	ggd getrübt	ggd getrübt, weißliche Auflagerungen	ggd getrübt, Flüssigkeit	
42	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	
43	o.b.B.	o.b.B.	mgd getrübt	o.b.B.	
44	hyperämisch	ggd getrübt	mgd getrübt	mgd getrübt	

Nr.	Lunge	kranialer Thorakalluftsack	kaudaler Thorakalluftsack	Abdominal-luftsack	Trachea
45	schwarze Auflagerungen	mgd getrübt, gelbes Granulom rechts der Herzspitze	hgd getrübt	mgd getrübt	
46	deutliche Gefäßzeichnung	ggd getrübt, einige milchige Flecken	ggd getrübt	o.b.B.	
47	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	
48	einzelne weiße Auflagerung	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
49	Serosa getrübt	hgd getrübt	mgd getrübt	mgd getrübt, Verwachsungen	
50	o.b.B.	mgd getrübt	mgd getrübt	o.b.B.	
51	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt, weißliche Auflagerungen, Gefäße injiziert	klar, Gefäße injiziert	
52	deutliche Gefäßzeichnung, schwarze Auflagerungen	hgd getrübt, Faden ziehendes Sekret	hgd getrübt, Faden ziehendes Sekret	o.b.B.	
53	deutliche Gefäßzeichnung	vereinzelt weiße Spots	vereinzelt weiße Spots, Gefäße	ggd getrübt	Schleimhaut gerötet, ödematös
54	ggd Gefäßzeichnung	vereinzelt weiße Spots	mgd getrübt, vereinzelt weiße Spots	o.b.B.	
55	deutliche Gefäßzeichnung	ggd getrübt	ggd-mgd getrübt	klar, ggd Flüssigkeit	
56	deutliche Gefäßzeichnung	o.b.B.	ggd getrübt, ggd freie Flüssigkeit	klar, in Drüsenmagennähe vereinzelt weiße Auflagerungen, ggd freie Flüssigkeit	

Nr.	Lunge	kranialer Thorakalluftsack	kaudaler Thorakalluftsack	Abdominalluftsack	Trachea
57	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt, überbläht	klar, schaumige Flüssigkeit	verengt
58	weiße Auflagerung, hyperämisch	mgd-hgd getrübt, vaskularisiert	mgd-hgd getrübt, vaskularisiert	mgd-hgd getrübt, vaskularisiert	
59	o.b.B.	ggd getrübt	ggd-mgd getrübt	ggd getrübt	
60	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	
61	schwarze Auflagerungen	mgd getrübt	mgd getrübt, grün-gelbliches Granulom	ggd getrübt, freie Flüssigkeit	
62	schwarze Auflagerungen	hgd getrübt	hgd getrübt, gelbliches Granulom	hgd getrübt	
63	ödematisiert	o.b.B.	gelbliche Granulome am Übergang zum Abdominalluftsack	wenig freie Flüssigkeit	
64	Serosa gebläht	o.b.B.	ggd-mgd getrübt	o.b.B.	
65	o.b.B.	ggd getrübt, weiße Auflagerungen	ggd-mgd getrübt, weiße Auflagerungen	o.b.B.	
66	gelbliche Granulome, fadenziehendes Sekret	gelbliche Granulome, fadenziehendes Sekret	gelbliche Granulome, fadenziehendes Sekret	gelbliche Granulome, fadenziehendes Sekret	
67	Serosa gebläht	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt	
68	deutliche Gefäßzeichnung	hgd getrübt	hgd getrübt	hgd getrübt	
69	schwarze Auflagerungen	ggd getrübt	mgd getrübt, weiße Auflagerungen	ggd getrübt	gelbliche Beläge im Bereich der Bifurkation
70	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	

Nr.	Lunge	kranialer Thorakalluftsack	kaudaler Thorakalluftsack	Abdominal-luftsack	Trachea
71	o.b.B.	ggd getrübt, gebläht	mgd getrübt, weiße Auflagerungen	klar, gelbe Auflagerungen	
72	o.b.B.	vereinzelt weiße Spots	ggd getrübt, ggd freie Flüssigkeit	ggd getrübt, ggd freie Flüssigkeit	
73	gebläht, Gefäße deutlich injiziert	hgd getrübt	hgd getrübt, Pilzrasen	hgd getrübt	verengt
74	gebläht, hyperämisch	ggd-mgd getrübt, weißliche Auflagerungen	mgd getrübt, weißliche Auflagerungen, Gefäße injiziert	mgd getrübt, weißliche Auflagerungen,	
75	o.b.B.	ggd-mgd getrübt	ggd-mgd getrübt, weiße Auflagerungen	ggd getrübt, schwarze Auflagerungen	
76	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	ggd getrübt, schwärzliche Auflagerungen	
77	o.b.B.	ggd getrübt, gebläht	mgd getrübt	mgd getrübt, Faden ziehendes Sekret	
78	streifig	gelbliche Auflagerung	weißliche freie Flüssigkeit	o.b.B.	
79	fleckig, multiple grünliche Auflagerungen		fehlende Luftsackbegrenzungen		Vedacht auf Syringomykose
80	o.b.B.	ggd getrübt	ggd getrübt	o.b.B.	
81	hyperämisch	nicht einsehbar	hgd getrübt, Pilzrasen	klar mit weißen Auflagerungen in Gefäßnähe	
82	kaudale Lunge gelblich verfärbt	o.b.B.	fehlende Luftsackbegrenzungen	hgd getrübt, gelbliche Granulome	
83	schwarze Auflagerungen	o.b.B.	ggd-mgd getrübt, weißliche Auflagerungen	ggd-mgd getrübt	

Nr.	Lunge	kranialer Thorakalluftsack	kaudaler Thorakalluftsack	Abdominalluftsack	Trachea
84	o.b.B.	weißliche Auflagerungen im Bereich der Herzbasis	o.b.B.	o.b.B.	
85	o.b.B.	o.b.B.	ggd getrübt	o.b.B.	Syrinxmykose
86	o.b.B.	mgd getrübt	mgd getrübt	mgd getrübt	
87	schwarze Auflagerungen	schwarze Auflagerungen	Schwarze Auflagerungen	schwarze Auflagerungen in Gefäßnähe	gelbliche Massen kaudal der Bifurkation
88	dunkle diffuse punktförmige Auflagerungen	ggd-mgd getrübt	ggd-mgd getrübt	ggd-mgd getrübt, Gefäße injiziert, gelbe Granulome	
89	multiple schwarzgrünliche Auflagerungen in Gefäßnähe	ggd-mgd getrübt	ggd-mgd getrübt	o.b.B.	
90	hyperventiliert	ggd-mgd getrübt	mgd getrübt	klar, gelbliches Granulom rechts vom Drüsenmagen	
91	hyperämisch	mgd getrübt, Gefäße injiziert, weißliche Auflagerungen	mgd getrübt, Gefäße injiziert, weißliche Auflagerungen	o.b.B.	im kaudalen Drittel verengt
92	hyperventiliert	ödematös, mgd getrübt	ödematös, mgd getrübt	o.b.B.	

9.1.4 Kulturelle Untersuchung

Tabelle 13. Ergebnisse der kulturellen Untersuchung.

Nr.	Trachealabstrich / Choanenabstrich	Luftsackabstrich
1	negativ	negativ
2	negativ	negativ
3	negativ	negativ
4	negativ	negativ
5	negativ	negativ
6	negativ	negativ
7	negativ	negativ
8	negativ	negativ
9	negativ	negativ
10	negativ	negativ
11	negativ	negativ
12	negativ	negativ
13	negativ	negativ
14	negativ	negativ
15	negativ	negativ
16	<i>Aspergillus glaucus</i> (+)	negativ
17	negativ	negativ
18	negativ	negativ
19	negativ	negativ
20	negativ	negativ
21	negativ	negativ
22	negativ	negativ
23	negativ	negativ
24	negativ	negativ
25	negativ	negativ
26	negativ	negativ
27	negativ	negativ
28	negativ	negativ
29	negativ	negativ

Nr.	Trachealabstrich / Choanenabstrich	Luftsackabstrich
30	negativ	negativ
31	negativ	negativ
32	negativ	negativ
33	negativ	negativ
34	negativ	negativ
35	negativ	negativ
36	negativ	negativ
37	negativ	negativ
38	negativ	negativ
39	negativ	negativ
40	negativ	negativ
41	negativ	negativ
42	negativ	negativ
43	negativ	negativ
44	negativ	negativ
45	negativ	negativ
46	negativ	negativ
47	negativ	negativ
48	negativ	<i>Aspergillus fumigatus</i> (+)
49	negativ	negativ
50	<i>Mucor</i> spp.++	negativ
51	negativ	negativ
52	negativ	<i>Aspergillus niger</i> (+)
53	negativ	<i>Aspergillus fumigatus</i> (+)
54	negativ	negativ
55	negativ	<i>Aspergillus fumigatus</i> +
56	negativ	negativ
57	<i>Aspergillus fumigatus</i> +/-	negativ
58	negativ	negativ
59	negativ	<i>Aspergillus</i> spp. +++
60	negativ	negativ
61	negativ	negativ
62	negativ	negativ

Nr.	Trachealabstrich / Choanenabstrich	Luftsackabstrich
63	negativ	negativ
64	negativ	negativ
65	negativ	negativ
66	<i>Aspergillus fumigatus</i> (+)	negativ
67	negativ	negativ
68	negativ	<i>Aspergillus fumigatus</i> +++
69	negativ	<i>Aspergillus fumigatus</i> (+)
70	negativ	negativ
71	negativ	negativ
72	negativ	negativ
73	negativ	<i>Aspergillus fumigatus</i> ++
74	negativ	negativ
75	negativ	negativ
76	negativ	negativ
77	negativ	negativ
78	negativ	negativ
79	<i>Aspergillus fumigatus</i> ++/-	negativ
80	negativ	negativ
81	negativ	<i>Aspergillus fumigatus</i> +++
82	negativ negativ	negativ
83	negativ	negativ
84	negativ	negativ
85	Hefen -/(+)	negativ
86	negativ	negativ
87	negativ	negativ
88	<i>Aspergillus fumigatus</i> +/-	<i>Aspergillus fumigatus</i> (+), <i>Aspergillus niger</i> (+)
89	negativ	negativ
90	negativ	negativ
91	negativ	negativ
92	<i>Candida</i> spp. +	negativ

9.1.5 Blutchemische Untersuchung

Tabelle 14. Ergebnisse der blutchemischen Untersuchung.

Nr.	AST U/l	CK U/l	GLU mg/ dl	TP g/dl	ALB g/dl	GLO B g/dl	UA mg/ dl	BUN mg/ dl	PHO S mg/ dl	Ca ⁺⁺ mg/ dl	K ⁺ mm ol/l	Na ⁺ mm ol/l
1	/	/	/	/	/	/	1,8	2	/	/	/	/
6	/	/	/	/	/	/	0,3	3	/	/	/	/
26	/	/	/	/	/	/	1	1	/	/	/	/
27	/	/	/	/	/	/	1,8	2	/	/	/	/
34	/	/	/	/	/	/	1,1	1	/	/	/	/
35	/	/	/	/	/	/	2,1	2	/	/	/	/
44	1088	5828	217	4,4	2,1	2,2	1,7	2	2,1	9,5	3,3	146
45	99	150	292	4,6	2,5	2,1	6,3	<2	3,5	8,5	2,0	141
46	274	3511	205	3,5	2,7	<1	9,4	3	4,4	4,4	2,8	146
47	262	297	238	3,5	2,5	1	0,6	<2	3,8	<4,0	8,1	153
48	191	2509	268	3,9	2,9	1,1	5	2	2,4	9,0	2,9	145
49	-4	>	265	3,7	2,1	1,6	5,2	6	1,0	8,7	6,2	145
50	390	1134	253	4,5	2,5	2	1	<2	3,4	9,3	2,2	137
51	1107	>	247	3,5	2,5	<1	8,3	4	3,7	9,4	4,8	147
52	1734	350	255	4	2,5	1,5	4,2	<2	2,1	8,8	2,2	143
53	148	836	237	3,8	2,8	<1	3,1	2	4,0	9,0	2,5	147
54	/	/	/	5,8	/	/	/	/	/	/	/	/
55	119	447	220	3,4	2,6	<1	1,5	2	2,3	8,2	1,8	142
56	163	440	272	5	2,9	2,1	3,3	<2	6,2	9,9	2,1	148
57	155	541	243	4,2	3,1	1,1	3,1	<2	4,1	8,9	2,4	149
58	93	359	313	3,1	1,6	1,5	2,6	2	4,9	6,4	2,7	148
59	157	197	293	4,8	3	1,8	1,7	<2	2,1	10,6	3,4	152
60	277	1313	206	3,7	2,3	1,3	0,9	<2	2,8	8,4	2,6	149
61	362	2421	260	3,3	2,7	<1	2,2	<2	3,7	9,1	3,0	152
63	1159	>	296	3,2	2,4	0,8	2,9	3	2,7	8,2	5,2	145
64	305	651	250	3,5	2,5	1	1,8	<2	1,4	9,3	1,7	139
65	192	252	231	4	2,9	1,1	1,5	<2	3,7	8,9	/	150

Nr.	AST U/l	CK UI	GLU mg/ dl	TP g/dl	ALB g/dl	GLO B g/dl	UA mg/ dl	BUN mg/ dl	PHO S mg/ dl	Ca ⁺⁺ mg/ dl	K ⁺ mm ol/l	Na ⁺ mm ol/l
66	111	199	289	3,1	1,6	1,5	3,1	<2	3,5	8,6	2,5	135
67	135	953	218	3	2,6	0,4	<0,3	2	7,2	7,6	2,5	147
68	135	833	238	4,8	3,3	1,5	2,9	<2	5,4	9,6	2,7	149
69	231	2123	278	4	3,2	0,8	4,3	3	2,8	8,8	2,4	144
70	160	451	248	3,4	2,5	<1	2,8	2	3,3	8,3	2,1	148
71	145	1198	254	3,8	2,9	<1	1,5	<2	3,6	9,0	2,0	146
72	184	295	281	4,2	2,1	2,1	5	<2	4,5	8,8	2,1	140
73	232	276	241	4,7	2,4	2,3	5	3	3,0	8,9	2,7	142
74	159	619	265	3,4	2,7	<1	2,6	<2	2,9	8,5	2,3	138
75	239	1002	249	3,3	2,4	<1	2,9	<2	2,9	8,2	2,2	139
76	162	258	285	4	2,9	1,2	4,6	4	1,5	8,7	2,5	154
77	257	324	253	4,3	2,3	1,9	7	4	4,7	10,5	2,7	151
78	165	666	254	3,9	2,5	1,4	2,7	<2	7,8	9,1	2,2	151
79	238	2567	265	3,8	2,6	1,2	4,9	<2	3,7	9,4	2,6	140
80	129	265	276	4	2,8	1,1	1,3	<2	2,5	8,4	2,1	139
81	357	229	246	4,2	1,2	3	9,8	4	4,1	9,7	1,8	131
82	564	7708	209	3,8	2	1,9	7,2	4	6,8	9,6	5,8	148
83	91	487	238	3,1	1,9	1,3	4,8	3	5,8	7,5	2,3	145
84	113	349	207	3,9	2,8	1	4,9	4	3,2	10,6	3,1	144
85	145	224	262	5,4	2,5	2,8	1,8	<2	4,3	14,8	2,4	140
86	1412	>	230	3,7	2,8	0,9	2,3	2	2,1	9,3	4,6	144
87	170	2465	265	3,8	3,2	0,6	2	<2	4,4	8,2	3,2	142
88	68	349	233	4,4	2,4	2,1	2,8	3	3,3	9,5	2,5	143
89	196	3023	206	3,9	3,1	0,8	2,2	3	4,8	8,1	2,9	153
90	182	359	250	4,5	3,7	0,8	2,7	<2	4,8	9,0	2,1	150
91	264	1614	241	4	2,5	1,5	1,8	2	3,1	0,0	8,0	168
92	232	86	274	4,5	2,7	1,9	0,8	<2	2,4	8,1	/	144

9.1.6 Hämatologische Untersuchung

Tabelle 15. Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung.

Nr.	Leuko- zyten (/µl)	Hetero- phile (%)	Lympho- zyten (%)	Mono- zyten (%)	Eosino- phile (%)	Baso- phile (%)	Hämato- krit (%)
1	7200	50,0	50,0		0,0	0,0	54,0
2	38222	93,8	6,2		0,0	0,0	43,0
3	14000	90,0	10,0		0,0	0,0	45,0
4	11250	66,7	33,3		0,0	0,0	45,0
5	33600	89,6	10,4		0,0	0,0	45,0
6	19320	81,5	18,5		0,0	0,0	46,0
7	15026	85,7	14,3		0,0	0,0	46,0
8	32915	80,4	19,6		0,0	0,0	46,0
9	21420	92,6	7,4		0,0	0,0	51,0
10	17888	86,9	13,1		0,0	0,0	50,0
11	14400	88,9	11,1		0,0	0,0	48,0
12	10400	76,9	23,1		0,0	0,0	48,0
13	17920	79,2	92,8		0,0	0,0	48,0
14	12666	73,7	26,3		0,0	0,0	40,0
15	21217	90,3	9,7		0,0	0,0	44,0
16	18200	76,9	23,1		0,0	0,0	45,0
17	42166	88,4	11,6		0,0	0,0	44,0
18	24111	77,4	22,6		0,0	0,0	50,0
19	13316	70,6	29,4		0,0	0,0	47,0
20	31484	81,8	18,2		0,0	0,0	46,0
21	13933	68,4	31,6		0,0	0,0	44,0
22	12133	61,5	38,5		0,0	0,0	56,0
23	10966	71,4	28,6		0,0	0,0	47,0
24	7000	90,0	10,0		0,0	0,0	42,0
25	10400	69,2	30,8		0,0	0,0	48,0
26	15026	69,6	30,4		0,0	0,0	42,0
27	13333	85,0	15,0		0,0	0,0	40,0
28	10033	85,7	14,3		0,0	0,0	43,0

Nr.	Leuko- zyten (/µl)	Hetero- phile (%)	Lympho- zyten (%)	Mono- zyten (%)	Eosino- phile (%)	Baso- phile (%)	Hämato- krit (%)
29	8250	63,6	36,4		0,0	0,0	45,0
30	14000	94,4	5,6		0,0	0,0	50,0
31	13533	100,0	0,0		0,0	0,0	58,0
32	23955	94,3	5,7		0,0	0,0	44,0
33	32168	95,4	4,6		0,0	0,0	47,0
34	18277	72,0	28,0		0,0	0,0	47,0
35	17111	63,6	36,4		0,0	0,0	50,0
36	17220	92,5	7,5		0,0	0,0	41,0
37	11900	88,2	11,8		0,0	0,0	42,0
38	13600	70,5	29,5		0,0	0,0	48,0
39	17795	76,9	23,1		0,0	0,0	44,0
40	7500	70,0	30,0		0,0	0,0	45,0
41	12000	66,6	33,4		0,0	0,0	40,0
42	11217	74,2	25,8		0,0	0,0	43,0
43	15680	57,1	42,9		0,0	0,0	48,0
44	13716	38,5	58,7	2,8	0,0	0,0	56,0
45	13939	81,0	6,0	13,0	0,0	0,0	49,0
46	15754	71,1	21,9	7,0	0,0	0,0	46,0
47	10587	21,0	59,0	16,0	1,0	3,0	56,0
48	14089	92,0	4,5	3,6	0,0	0,0	48,0
49	13973	96,2	1,9	1,9	0,0	0,0	63,0
50	6208	69,6	23,2	7,1	0,0	0,0	35,0
51	32431	82,4	12,7	4,9	0,0	0,0	48,0
52	17259	85,3	8,8	5,9	0,0	0,0	54,0
53	14014	61,8	35,3	2,0	1,0	0,0	43,0
54	>50000	/	/	/	/	/	/
55	6372	43,6	41,6	11,9	3,0	0,0	42,0
56	13692	74,8	20,2	5,0	0,0	0,0	57,0
57	10875	90,9	1,8	5,5	1,8	0,0	57,0
58	21863	87,1	8,9	4,0	0,0	0,0	55,0
59	30302	77,1	19,8	3,1	0,0	0,0	43,0
60	13203	54,0	22,0	16,0	0,0	1,0	46,0

Nr.	Leukozyten (/µl)	Heterophile (%)	Lymphozyten (%)	Monozyten (%)	Eosinophile (%)	Basophile (%)	Hämatokrit (%)
61	8076	59,0	32,0	7,0	0,0	2,0	28,0
62	5238	62,1	24,8	11,7	0,7	0,7	45,0
63	31825	89,5	2,9	6,7	0,0	1,0	42,0
64	15337	44,4	35,4	20,1	0,0	0,0	45,0
65	9367	82,0	10,0	7,0	0,0	1,0	41,0
66	29911	69	22,4	0,0	7,8	0,9	46,0
67	14264	61,7	31,1	7,0	0,0	0,0	39,0
68	5979	78,1	11,4	3,8	1,0	5,7	64,0
69	15912	86,2	4,6	6,2	2,3	0,8	58,0
70	17129	71,0	22,4	5,6	0,0	0,9	37,0
71	6313	57,0	30,4	3,8	1,3	7,6	48,0
72	29348	81,0	8,6	10,3	0,0	0,0	43,0
73	32376	43,0	49,6	7,4	0,0	0,0	62,0
74	18313	86,0	7,0	2,0	4,0	1,0	42,0
75	4897	73,7	13,7	11,6	0,0	1,1	46,0
76	13180	86,2	11,2	2,6	0,0	0,0	48,0
77	3924	36,7	50,0	13,3	0,0	0,0	43,0
78	21529	79,2	17,8	0,0	0,0	3,0	43,0
79	5128	67,0	13,0	13,0	1,0	5,0	49,0
80	6071	73,8	24,3	1,9	0,0	0,0	48,0
81	29614	60,7	13,7%	24,8	0,9	0,0	38,0
82	29526	76,6	9,0	13,5	0,9	0,0	48,0
83	43838	87,2	1,3	11,4	0,0	0,0	44,0
84	8116	61,0	24,0	9,0	1,0	5,0	54,0
85	6142	44,0	46,0	8,0	2,0	0,0	35,0
86	10668	84,0	12,0	4,0	0,0	0,0	47,0
87	10065	93,8	5,2	1,0	0,0	0,0	48,0
88	22271	77,1	13,3	8,0	0,5	1,1	52,0
89	15784	76,6	21,5	1,9	0,0	0,0	49,0
90	36640	87,3	4,0	7,1	1,6	0,0	41,0
91	16002	78,2	12,1	8,9	0,8	0,0	56,0
92	17944	65,1	31,2	3,7	0,0	0,0	38,0

10 LEBENS LAUF

Name: Lorösch geb. Tacke

Vorname: Stefanie

Geburtsdatum: 16. Juni 1975

Geburtsort: Stuttgart

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1981 - 1985 Grundschule,
Waldenbuch

1985 - 1994 Philipp-Matthäus-Hahn-Gymnasium,
Leinfelden-Echterdingen

Abschluss: Abitur

Studium: 1994 - 2001 Tiermedizinische Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität München

Approbation: 18. Juli 2001

Promotion: seit 02/2002 Institut für Geflügelkrankheiten,
Oberschleißheim

Berufliche Tätigkeit: 02/02 - 08/03 Tierärztliche Klinik Dr. Maria Zöller,
Heidenheim

09/03 - 12/03 Institut für Geflügelkrankheiten,
Oberschleißheim

seit 04/05 Tierärztliche Klinik Dr. Werner Kandlbinder,
Feldkirchen-Westerham

11 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich sehr bei Herrn Prof. Dr. Korbel für die freundliche Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas, die Korrektur der Dissertationsschrift und die klinische Erfahrung, die ich unter seiner Leitung sammeln durfte, bedanken.

Frau Dr. Reball danke ich herzlich für die ausgezeichnete Betreuung. Ihre unermüdlichen Anregungen sowohl bei der Durchführung der Studie als auch bei der Erstellung der Dissertationsschrift waren mir eine sehr große Hilfe.

Frau Schlemmer und Frau Rzepka vielen lieben Dank für die tatkräftige Unterstützung und so manche Überstunde.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. Dr. habil. Grund für seinen stetigen konstruktiven Rat und die freundliche Überlassung des Bildmaterials.

Frau Härtner und Frau Schmidbauer danke ich sehr für die liebenswürdige Hilfe bei der Durchführung des Enzym-Immunoassays.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Gerlach und Frau Dr. Pendl für die zuvorkommende fachliche Beratung.

Der Firma BIO-RAD und insbesondere Herrn Dr. Wevers danke ich für das finanzielle Entgegenkommen und die hervorragende Beratung.

Herrn Dr. Ellis danke ich sehr für die freundliche Überlassung des Bildmaterials.

Allen namentlich und nicht namentlich genannten MitarbeiterInnen und DoktorandInnen der Klinik für Vögel danke ich für das ausgezeichnete Arbeitsklima und die große Hilfsbereitschaft.