

Klinische Bedeutung der Tracheobronchialsekret-Zytologie

M. Dieckmann und E. Deegen

Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. E. Deegen)

Einleitung

Sekrete der Atemwege des Pferdes werden seit längerem zytologisch untersucht, und zwar zunächst aus nasalen Abstrichen (Geist, 1913; Mansmann und Mansmann, 1969). Aus Luftröhre und Bronchen können Sekrete zum einen durch transtracheale Aspiration gewonnen werden (Pecora, 1959; Mansmann und Knight, 1972; Beech, 1975 und 1981), zum anderen bietet sich die Sekretprobennahme während der inneren Adspektion der Atemwege an (Fischer, 1980; Hall und McIlmurray, 1981).

Die zytologische Untersuchung des Tracheobronchialsekretes (TBS) wird von den einzelnen Autoren mit verschiedenen Färbungen und Auswertungstechniken beschrieben. Eine einheitliche Untersuchungstechnik, wie z. B. beim Differentialblutbild, existiert bisher nicht. Ebenso bestehen unterschiedliche Auffassungen über den diagnostischen Wert der TBS-Zytologie (Kirstaedter, 1971; Epstein, 1972; Whitwell und Greet, 1984; Larson und Busch, 1985; Derksen et al., 1989; Winder et al., 1989).

Neben grundlegenden Arbeiten, die die zelligen und nicht-zelligen Inhalte des TBS beschreiben, werden TBS-Untersuchungen vor allem im Zusammenhang mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen durchgeführt (Mansmann und Knight, 1972; Beech, 1975; Hajer, 1979; Nuytten et al., 1983; Whitwell und Greet, 1984; Deconto und Deegen, 1983; Mair, 1987). Über die grundsätzliche Feststellung von Entzündungszuständen hinaus werden an Hand des TBS weitere Befunde beschrieben, und zwar vor allem hinsichtlich parasitärer, bakterieller und allergoider Bronchitiden und Bronchiolitiden (Mackay und Urquhart, 1979; Raidt und Petzoldt, 1981; Fischer et al., 1982; Burch und Jensen, 1984; Morris, 1984; Müller et al., 1984; Whitwell und Greet, 1984; Winder et al., 1989). Es werden jedoch auch sekretzytologische Befunde bei interstitiellen Erkrankungen der Lunge mitgeteilt (Larson und Busch, 1985; Mair, 1987; Winder et al., 1988 und 1989).

Vergleiche der klinischen oder histopathologischen Diagnose mit sekretzytologischen Befunden werden durchgeführt. Dabei werden recht unterschiedliche Grade von Übereinstimmung zwischen den Untersuchungsverfahren festgestellt (Larson und Busch, 1985; Mair, 1987; Winder et al., 1989).

Zusammenfassung

Das Erscheinungsbild des Tracheobronchialsekretes bei verschiedenen respiratorischen Erkrankungen des Pferdes wird an Hand von 10 Fallbeispielen dargestellt. Alle Sekrete wurden nach Pappenheim gefärbt. Typische Zellbilder folgender Erkrankungen werden beschrieben: COPD, Bronchitis mit Eosinophilie, Bronchopneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, akuter Infekt, Lungenbluten. Die differentialdiagnostische Aufklärung von Erkrankungen der Atemorgane des Pferdes wird durch die TBS-Zytologie verbessert.

Clinical aspect of tracheobronchial aspirates cytology

Morphology of tracheobronchial aspirates in different courses of equine respiratory disease is presented by 10 exemplary cases. Smears of respiratory secretions were stained by May-Grünwald-Giemsa. Cytology of tracheobronchial aspirates in following respiratory diseases is described: COPD, eosinophilic bronchitis, bronchopneumonia, interstitial lung disease, virus infection, pulmonary hemorrhage. Cytology of respiratory secretions is a valuable tool in diagnosis of equine respiratory disease.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an Hand typischer Fälle die differentialdiagnostischen Möglichkeiten der TBS-Zytologie aufzuzeigen.

Material und Methode

Die Anamnese der untersuchten Pferde wurde insbesondere hinsichtlich der Dauer und des Verlaufes der Krankheit erfragt. Die Pferde wurden eingehend klinisch untersucht. Die klinische Untersuchung umfaßte Allgemeinuntersuchung, Herz-Kreislauf-Untersuchung, Atemwege-Lungen-Untersuchung und nach Bedarf Belastungsuntersuchung. Zudem wurden verwendet: Tracheobronchoskopie, Tracheobronchialsekretzytologie, arterielle Blutgasanalyse, weißes und rotes Blutbild, Röntgenuntersuchung des Thorax.

Das TBS wurde während der Tracheobronchoskopie über einen im Arbeitskanal des Endoskopes liegenden Polyvinylkatheter im distalen Tracheabereich aspiriert (Fischer, 1980; Hall und McIlmurray, 1981).

Die Sekrete wurden je nach Konsistenz als Quetsch- oder Ausstrichpräparate hergestellt (Dieckmann, 1987). Die Fixation erfolgte durch Lufttrocknung. Obwohl diverse Übersichts- und Spezialfärbungen in der TBS-Zytologie eingeführt sind, wurde für die hier vorgestellten Ausstriche jeweils die Pappenheimfärbung gewählt (Deconto, 1983). Sie ermöglicht eine gute Unterscheidung der Leukozyten und erlaubt auch noch eine Differenzierung von Epithelzellen.

Auf einem mäanderförmigen Untersuchungspfad wurden auf wenigstens 2 Objektträgern jeweils 10 Geraden bewertet (Dieckmann, 1987).

Fallberichte

Fall 1: lungengesund

Alter: 8 Jahre
Geschlecht: Stute

Rasse:	polnisches Warmblut
Verwendung:	Freizeitpferd
Anamnese:	lungengesund
Dyspnoe:	nein
Husten:	nein
Nasenausfluß:	serös
Perkussion:	o. b. B.
Auskultation:	vesikulär nach Lobelin®
Bronchoskopie:	wenig wässriges Sekret, Schlh. o. b. B.
P _a O ₂ :	97,6 mm Hg
AaDO ₂ :	6,7 mm Hg
Röntgen:	o. b. B.
Diagnose:	lungengesund

Das Sekret eines lungengesunden Pferdes wurde durch vorsichtige Aspiration gewonnen. Die wenigen Tröpfchen klaren wässrigen Sekretes wurden ohne weiteres Ausstreichen auf dem Objektträger luftgetrocknet und gefärbt (Abb. 1).

Das Sekret ist zell- und schleimarm. Es finden sich nur wenige zilierte, hochprismatische Flimmerepithelien, die bei der Sekretentnahme von der Schleimhautoberfläche gelöst wurden. Neben der Terminalplatte ist ein dichtes Büschel feiner Zilien zu erkennen. Oft kommt es im Verlauf der Präparatherstellung zum Verlust von Zilienbüscheln. Die zilierten Zellen bleiben jedoch an ihrer Terminalplatte erkennbar. Als weitere Zellen sind im allgemeinen nur sehr wenige pulmonale Alveolarmakrophagen (PAM) enthalten. Wird die Schleimhaut bei der Probenentnahme stärker alteriert, so sind unregelmäßig geformte Epithelfetzchen und eventuell auch Erythrozyten im TBS vorhanden (Abb. 2).

Fall 2: geringgradige COPD

Alter:	11 Jahre
Geschlecht:	Stute
Rasse:	Vollblut
Verwendung:	Zuchtstute
Anamnese:	keine resp. Erkrankung bekannt
Dyspnoe:	ggr. exps.
Husten:	auslösbar
Nasenausfluß:	wenig seromukös
Perkussion:	Zone überlauten Schalles
Auskultation:	Rasseln nach Lobelin®
Bronchoskopie:	wenig mittelvisk. Sekret, Schlh. o. b. B.
P _a O ₂ :	94,6 mm Hg
AaDO ₂ :	11,8 mm Hg
Röntgen:	o. b. B.
Diagnose:	ggr. COPD

Das TBS enthält auch im Falle einer geringgradigen COPD als Hauptzelle den polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN), jedoch treten zudem wenige eosinophile Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen auf (Abb. 3). Der Objektträger ist von zart angefärbten Sekretflocken und einzelnen Sekretsträngen bedeckt. Epithelzellen treten kaum in Erscheinung.

Neben den zelligen Inhalten finden sich einige Curschmann-Spiralen, die auf Phasen von Sekretstase und Sekretmobilisation hinweisen (Abb. 4 und 5). Die Cursch-

mann-Spiralen bestehen aus einem dichten Zentralfaden und peripheren, spiralisierten Schleimmassen, in die Zellen eingebunden sein können (Geist, 1913; Costa, 1985; Takahashi, 1987).

Fall 3: mittelgradige COPD

Alter:	13 Jahre
Geschlecht:	Stute
Rasse:	Warmblut
Verwendung:	Freizeitpferd
Anamnese:	seit Jahren Atembeschwerden
Dyspnoe:	deutlich exps.
Husten:	spontan, im Stall und bei Bewegung
Nasenausfluß:	wenig seromukös
Perkussion:	> Handbreit überlaut, > Handbreit erweitert
Auskultation:	Knistern, Rasseln, Giemen
Bronchoskopie:	mittlere Menge visk. Sekretes
P _a O ₂ :	87,4 mm Hg
AaDO ₂ :	15,6 mm Hg
Röntgen:	kaudodors. Verschtgt., peribronch. Infiltr.
Diagnose:	mgr. COPD

Das TBS ist aufgrund des vergleichsweise höheren Gehaltes an neutrophilen Granulozyten deutlich zellreicher (Hajer und Sasse, 1980; Nuytten et al., 1983). Alveolarmakrophagen treten seltener auf als bei der geringgradigen COPD. Es lassen sich mehr schleimige Grundmasse und eine dichtere Anordnung von Schleimfäden erkennen (Abb. 6).

Epithelzellanteile werden häufiger angetroffen. Hinweise auf Veränderungen der Zellaufgabe der Bronchien geben unter anderem Becherzellen und hyperplastische Basalzellverbände (Abb. 7 und 8). Es handelt sich um spontan abgeschilferte Zellen. Der Nachweis von Becherzellen ist kennzeichnend für Bronchitiden und ein morphologisches Korrelat zur Dyskrinie (Brunner und Dix, 1987). Hyperplastische Basalzellverbände sind Ausdruck des erhöhten Regenerationsbedarfes der Schleimhaut und können als Hinweise auf Schleimhautmetaplasie angesehen werden (Deconto, 1983).

Der Anteil der schaumigen Makrophagen an der Gesamtzahl an Makrophagen ist erhöht (Dieckmann und Deegen, 1988). Jedoch werden insgesamt nur verhältnismäßig wenige oder sehr wenige Makrophagen gefunden. Die Füllung des Zytoplasmas mit lichtbrechenden Vakuolen bedingt das schaumige Aussehen dieser Alveolarmakrophagen (Abb. 9). Die hohe Affinität der PAM zu Phospholipiden läßt sie bevorzugt Surfactant phagozytieren (van Furth, 1987). Eine vermehrte und veränderte Surfactantproduktion wird sowohl beim lungenkranken Pferd wie auch bei chronischen Lungenkrankheiten anderer Spezies gefunden (Kissler, 1980; Eckert et al., 1983; Jahn und Deegen, 1985). Der relativ erhöhte Gehalt an schaumigen Makrophagen im TBS wird unter anderem als Anzeichen des verlangsamten Sekrettransportes aus den terminalen Lungeneinheiten interpretiert (Dieckmann und Deegen, 1988).

Riesenzellen stellen auf erhöhte Phagozytoseaufgaben spe-

zialisierte Makrophagentypen dar (Kraus, 1982). Sie werden im TBS lungenkranker Pferde, und zwar insbesondere geringer und mittlerer Erkrankungsschwere, gefunden (Deconto, 1983; Dieckmann, 1987) (Abb. 10).

Fall 4: hochgradige COPD

Alter: 10 Jahre
 Geschlecht: Stute
 Rasse: Hannoveraner
 Verwendung: Freizeitpferd
 Anamnese: seit 1 Jahr „schweres Atmen“
 Dyspnoe: hgr. in- und exp. Dyspnoe
 Husten: spontan, anfallsweise, dumpf
 Nasenausfluß: mukopurulent
 Perkussion: > Handbreit erweitert, > Handbreit überlaut
 Auskultation: hgr. Knistern, hgr. Giemen
 Bronchoskopie: große Menge zähvisk. Sekret, Schlh. pappig, Septum verbreitet, Bronchialkompression
 P_aO_2 : 56,6 mm Hg
 $AaDO_2$: 41,5 mm Hg
 Röntgen: kaudodors. Verschttg., großes Lungenfeld
 Diagnose: hgr. COPD

Das TBS eines Pferdes mit einer schwerwiegenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung wird durch die PMN dominiert. Die PMN, teils Zellschatten, teils intakte Zellen, liegen dicht an dicht. Die verbleibenden Zwischenräume werden durch Schleimmassen gefüllt (Abb. 11). Die Differenzierung anderer Zellen ist erheblich erschwert bis unmöglich.

Die Gegenüberstellung der oben beschriebenen 3 Fälle von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung unterschiedlicher Schwere macht noch einmal die Unterschiede hinsichtlich Zelldichte und Sekreterscheinung deutlich (Abb. 12).

Fall 5: Druse und COPD

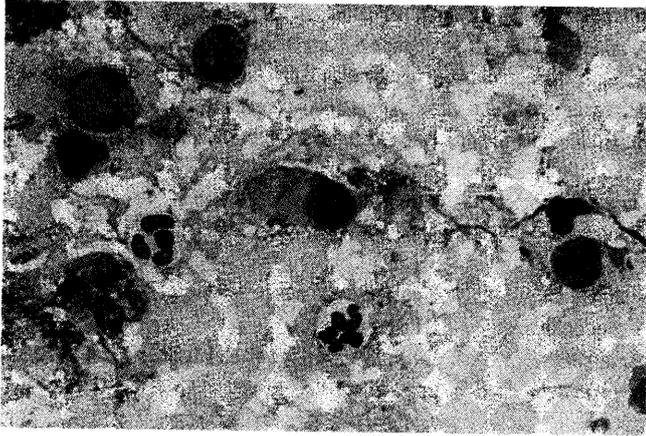
Alter: 13 Jahre
 Geschlecht: Stute
 Rasse: Warmblut
 Verwendung: Freizeitpferd
 Anamnese: chronisch lungenkrank, jetzt akut erkrankt
 Dyspnoe: exp.
 Husten: auslösbar
 Nasenausfluß: mukopurulent
 Perkussion: überlaut und erweitert
 Auskultation: Rasseln
 Bronchoskopie: mittelvisk. Sekret, Sekret aus den Luftsackklappen
 P_aO_2 : 89,5 mm Hg
 $AaDO_2$: 13,2 mm Hg
 Röntgen: kaudodors. Verschttg.
 Diagnose: mgr. COPD, Druse
 Neben einer COPD war dieses Pferd an einer Druse erkrankt (Abb. 13). Während sich das Luftsacksekret aus-

schließlich aus PMN und Streptokokken zusammensetzt, zeigt das TBS die typische Erscheinung eines Bronchitissekretes. Die mikrobiologische Untersuchung des Luftsacksekretes sicherte die Diagnose *Streptococcus equi*. Im TBS konnte demgegenüber kein Keimgehalt festgestellt werden.

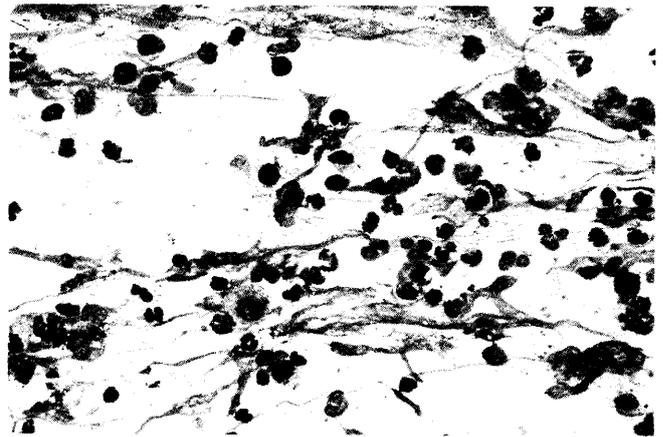
Fall 6: Bronchitis mit Sekreteosinophilie

Alter: 4 Jahre
 Geschlecht: Stute
 Rasse: Traber
 Verwendung: Rennpferd
 Anamnese: Leistungsschwäche, Husten, Eselhaltung
 Dyspnoe: ggr. exp.
 Husten: auslösbar, bei Belastung
 Nasenausfluß: mukös
 Perkussion: > Handbreit erweitert, > Handbreit überlaut
 Auskultation: verschärft vesikulär, Rasseln
 Bronchoskopie: viel visk. Sekret
 P_aO_2 : 93,8 mm Hg
 $AaDO_2$: 10,4 mm Hg
 Röntgen: ggr. diffuse bes. kaudodors. Verschttg.
 Diagnose: Bronchitis, Dictyocaulusinfektion
 Eine Bronchitis trat im Zusammenhang mit einer Dictyocaulus-arnfieldi-Infektion auf. Auf dem Herkunftsgestüt dieses Pferdes wurden neben den Pferden mehrere Esel freilaufend gehalten. Außer diesem Pferd wurden zwei weitere Pferde des Bestandes mit gleicher Symptomatik und glei-

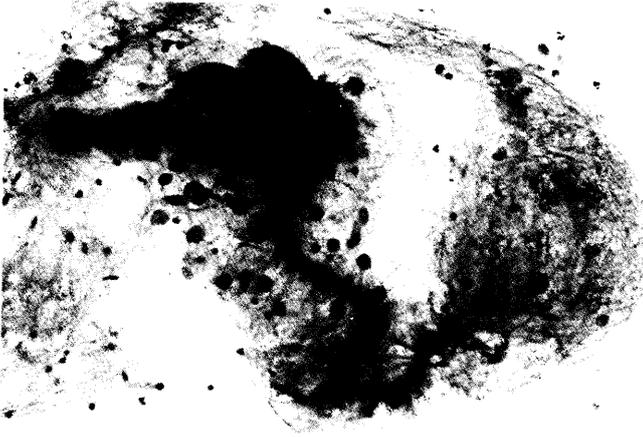




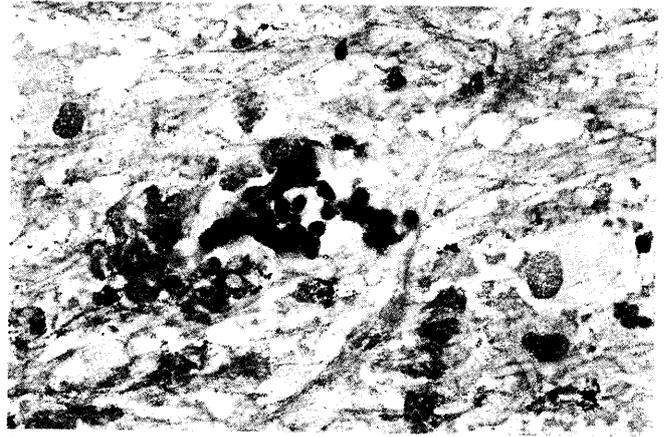
3



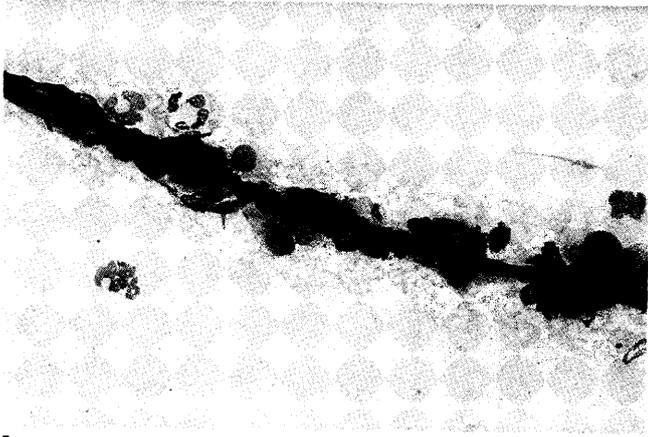
7



4



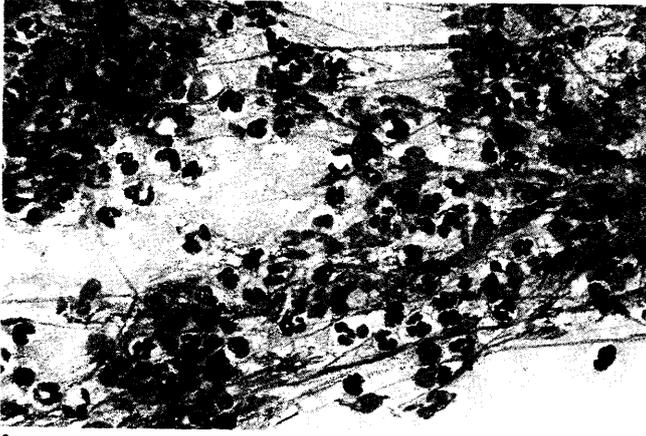
8



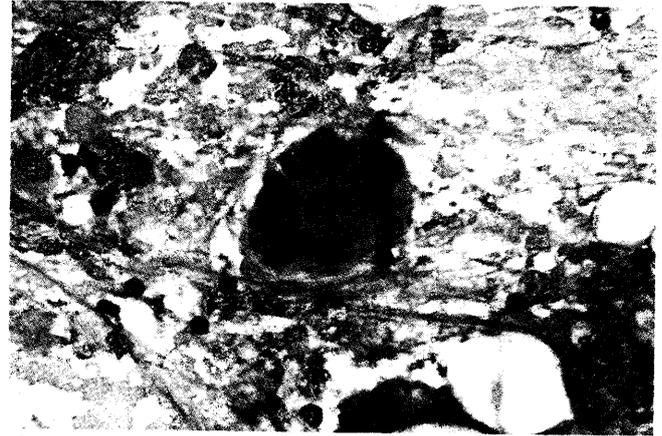
5



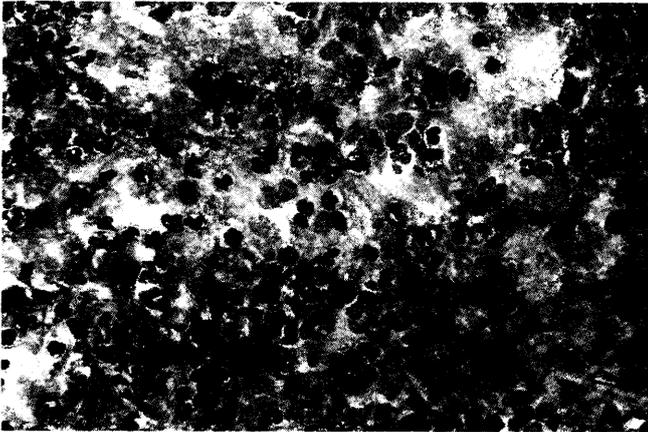
9



6



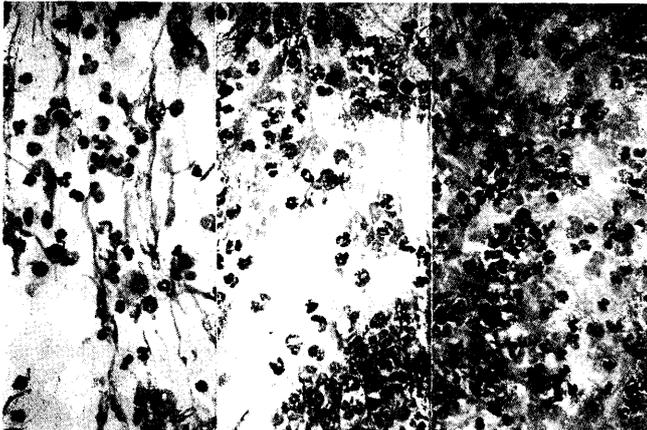
10



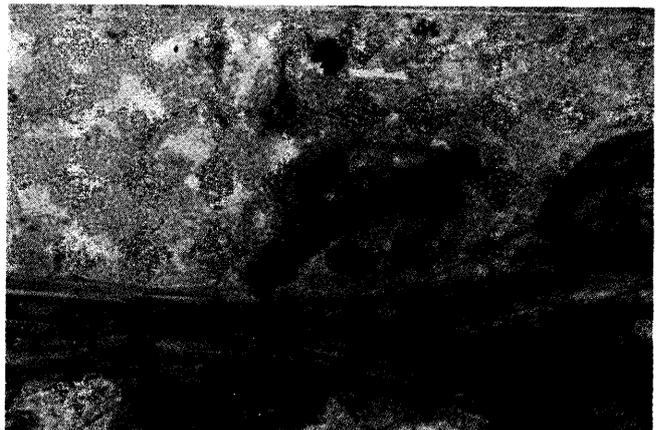
11



15

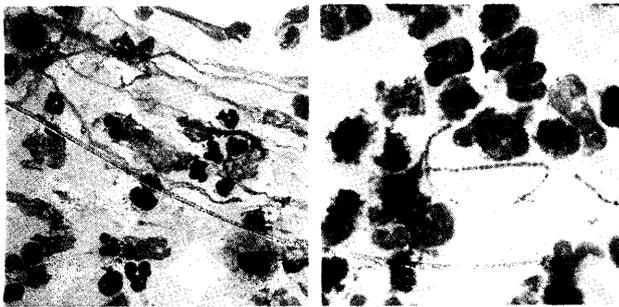


12



16

Pferd mit COB und Drüse



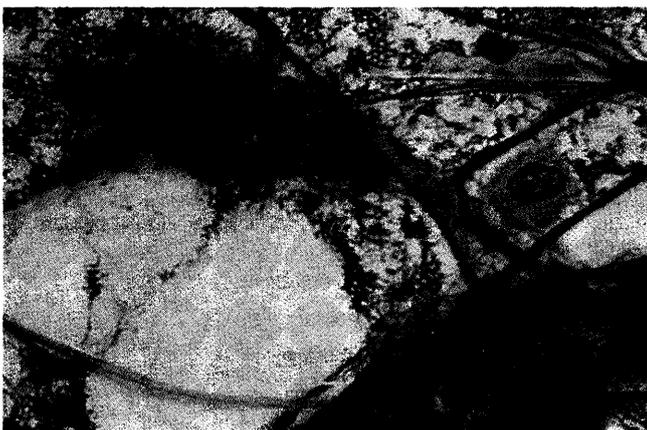
Tracheobronchialsekret

Luftsacksekret

13



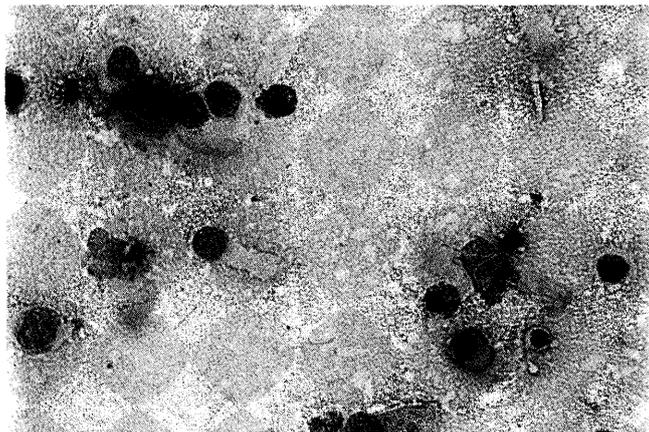
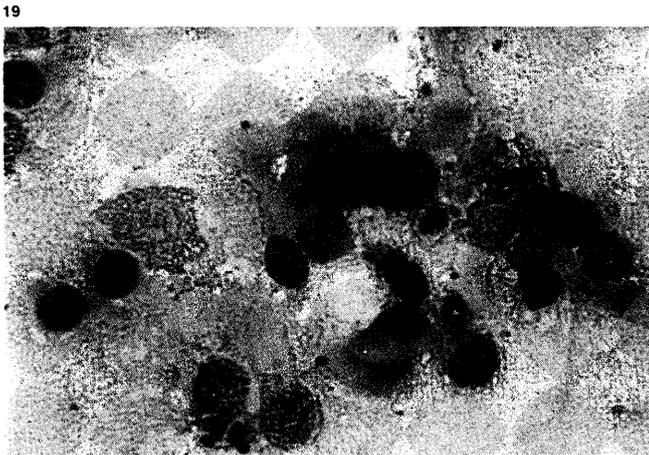
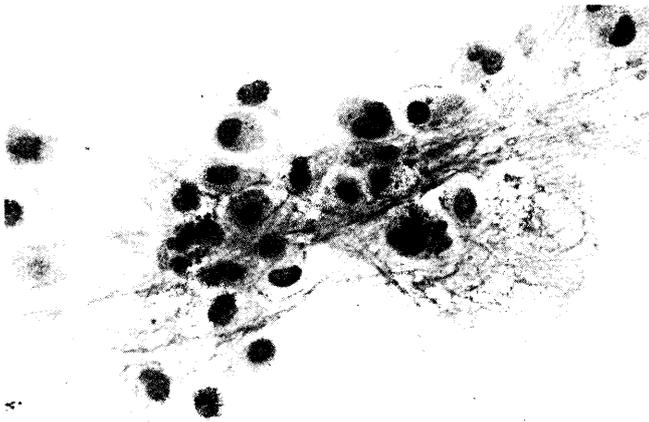
17



14



18



chen TBS-Befunden vorgestellt. Im TBS fällt neben neutrophilen Granulozyten und Alveolarmakrophagen ein wesentlich erhöhter Anteil an eosinophilen Granulozyten auf (Abb. 14). Mastzellen wurden nicht oder nur vereinzelt gefunden. Wurmlarven oder Wurmeier wurden im TBS nicht nachgewiesen. Die Anamnese der gemeinsamen Haltung mit Eseln, die mit Lungenwürmern infiziert waren, stützte hier die sekretzytologische Verdachtsdiagnose.

Fall 7: Bronchopneumonie

Alter: 8 Jahre
 Geschlecht: Stute
 Rasse: Welshpony
 Verwendung: Fahrpony
 Anamnese: chronisch lungenkrank, vor 8 Wochen akute Infektion
 Dyspnoe: mgr. exsp., ggr. inspir.

Abb. 1: Schlanke hochprismatische Flimmerepithelzellen mit dichtem Ziliensaum (800fach).

Abb. 2: Epithelfetzchen nach entnahmebedingter Schleimhautalteration (450fach).

Abb. 3: Sekretfäden, neutrophile Granulozyten, Alveolarmakrophage bei geringgradiger COPD (450fach).

Abb. 4: Curschmann-Spirale (160fach).

Abb. 5: Ausschnitt aus einer Curschmann-Spirale, dichter Zentralfaden, periphere Schleimspirale mit Zellen (800fach).

Abb. 6: Sekretfäden und neutrophile Granulozyten in mäßig dichter Anordnung bei mittelgradiger COPD, eosinophiler Granulozyt, Lymphozyten (450fach).

Abb. 7: Becherzelle, neutrophile Granulozyten (1000fach).

Abb. 8: Basalzellverband (450fach).

Abb. 9: Schaumiger Makrophage (800fach).

Abb. 10: Riesenzelle (450fach).

Abb. 11: Große Mengen von neutrophilen Granulozyten, Zelldetritus und Schleim bei hochgradiger COPD.

Abb. 12: Gegenüberstellung von TBS-Sekreten von geringgradiger bis hochgradiger COPD.

Abb. 13: Gegenüberstellung von TBS und Luftsacksekret bei COPD und Druse bei demselben Pferd.

Abb. 14: Netz aus Sekretfäden mit eosinophilen Granulozyten (800fach).

Abb. 15: Alveolarmakrophagen mit phagozytierten Pflanzenteilchen (800fach).

Abb. 16: Mehrkerniger Alveolarmakrophage mit phagozytiertem Pflanzenpartikel (1000fach).

Abb. 17: Metaplastische Bronchialepithelzellen (450fach).

Abb. 18: Dichtes Netz aus Sekretfäden, Alveolarmakrophagen in dichter Anordnung, schaumige Makrophagen (450fach).

Abb. 19: Hämosiderophagen (450fach).

Abb. 20: Ziliozytophthoria (800fach).

Abb. 21: Ziliozytophthoria (450fach).

Abb. 22: Creolakörper (450fach).

Husten: spontan, bei Belastung
 Nasenausfluß: wenig seromukös
 Perkussion: erweitert, überlaut
 Auskultation: Knistern, Rasseln
 Bronchoskopie: viel zähvisk. Sekret
 P_aO_2 : 84,8 mm Hg
 $AaDO_2$: 23,9 mm Hg
 Röntgen: hgr. diffuse Verschttg.
 Diagnose: Bronchopneumonie

Eine Welshponystute litt unter einer geringgradigen chronischen Bronchitis und war zudem vor einigen Wochen an einer akuten Infektion der Atemorgane erkrankt. Es persistierte eine mit Leistungsschwäche verbundene Atembeschwerde. Das Röntgenbild des Thorax zeigte eine erhebliche diffuse Verschattung.

Das TBS enthält zahlreiche neutrophile Granulozyten und Alveolarmakrophagen unterschiedlicher Größe und Struktur. Einige Alveolarmakrophagen enthalten phagozytierte Pflanzenpartikel (Abb. 15 und 16). Da die Phagozytoseaktivität der Alveolarmakrophagen an das Milieu der terminalen Lungeneinheiten gebunden ist, weist die Partikelbelastung der PAM auf eine fehlerhafte Partikeldeposition in Alveole und terminalen Broncholen hin (Deconto und Deegen, 1983). Die Atemwegserkrankung manifestiert sich zytologisch unter anderem in metaplastisch veränderten Epithelzellen (Abb. 17).

Fall 8: interstitielle Lungenerkrankung

Alter: 6 Jahre
 Geschlecht: Stute
 Rasse: Holsteiner
 Verwendung: Springpferd
 Anamnese: Leistungsinsuffizienz
 Dyspnoe: nein
 Husten: auslösbar
 Nasenausfluß: serös
 Perkussion: überlaut
 Auskultation: verschärft vesikulär, Rasseln
 Bronchoskopie: mgr. visk. Sekret, Septumödem
 P_aO_2 : 106,9 mm Hg
 $AaDO_2$: 2,7 mm Hg
 Röntgen: ggr. diffuse Verschttg.
 Diagnose: interstitielle Lungenerkrankung

Klinisch war im wesentlichen eine Leistungsschwäche aufgefallen. Wenig Sekret mittlerer bis zäher Konsistenz befand sich vor und nach Belastung in den großen Atemwegen. Das Röntgenbild des Thorax wies auf eine interstitielle Lungenerkrankung hin.

Außer Alveolarmakrophagen zeigt das TBS einige Sekretfäden, jedoch kaum andere Zellen. Einige PAM enthalten wenig Hämosiderin. Andere sind durch die maximale Füllung des Zytoplasmas mit lichtbrechenden Vakuolen zu schaumigen Makrophagen geworden (Abb. 18).

Fall 9: Lungenbluten

Alter: 5 Jahre
 Geschlecht: Wallach
 Rasse: Hannoveraner

Verwendung: Springpferd
 Anamnese: Leistungsschwäche
 Dyspnoe: ggr. exsp.
 Husten: nein
 Nasenausfluß: serös
 Perkussion: Handbreit erweitert, Handbreit überlaut
 Auskultation: Rasseln nach Lobelin
 Bronchoskopie: mgr. visk. Sekret
 P_aO_2 : 94,9 mm Hg
 $AaDO_2$: 9,5 mm Hg
 Röntgen: hgr. dorsokaudale Verschttg.
 Diagnose: Lungenbluten, interstitielle Lungenerkrankung, Vorhofflimmern

Das Pferd litt unter einer Leistungsschwäche infolge einer interstitiellen Lungenerkrankung mit Lungenbluten und Vorhofflimmern. Das Röntgenbild des Thorax zeigte eine diffuse, nach kaudodorsal hin zunehmende Verschattung des Lungenfeldes, entsprechend den Befunden bei belastungsinduziertem Lungenbluten (O'Callaghan und Goulden, 1982; Klein und Offeney, 1990).

Das TBS enthält als Massenzelle Hämosiderophagen auf Grund massiven Lungenblutens (Abb. 19). Andere Zellen als Makrophagen treten nur vereinzelt in Erscheinung.

Fall 10: asthmatoide Bronchitis nach akutem Infekt

Alter: 18 Jahre
 Geschlecht: Hengst
 Rasse: Hannoveraner
 Verwendung: Deckhengst
 Anamnese: vor 4 Tagen akuter Infekt, jetzt hgr. Dyspnoe
 Dyspnoe: hgr. in- und exsp.
 Husten: spontan, konvulsiv
 Nasenausfluß: seromukös
 Perkussion: > Handbreit erweitert, > Handbreit überlaut
 Auskultation: überlaut
 Bronchoskopie: hgr. Giemen
 P_aO_2 : 54,6 mm Hg
 $AaDO_2$: 48,5 mm Hg
 Röntgen: großes Lungenfeld, starke Schwärzung
 Diagnose: asthmatoide Bronchitis nach respir. Infekt

Nach einer hochfieberhaften respiratorischen Infektion traten bei Staubexposition Anfälle höchstgradiger Atemnot auf.

Das Sekret wird beherrscht von PMN. Das TBS enthält Ziliozytophthoria, ein akutes Degenerationsstadium der Flimmerepithelien, das sich in irregulären oder mehrkernigen Zellformen, in zilierten Plasmaklumpen und anderem zeigt (Abb. 20 und 21). Analog zum Menschen werden Ziliozytophthoria als Folge akuter epitheliotroper Virusinfektionen aufgefaßt (Pierce und Knox, 1960; Hers, 1966; Deconto und Deegen, 1983).

Im TBS fanden sich überdies Creolakörper (Abb. 22). Creolakörper sind abgerundete, im Verband exfolierte

Bronchialepithelverbände. Sie treten bei massiven Hustenattacken auf und werden beim Menschen in erster Linie im Zusammenhang mit Asthmaanfällen gefunden (Chodosb et al., 1962; Chodosb, 1970).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind sie gegen die meist unregelmäßigen Epithelfetzen, die aufgrund mangelhafter Entnahmetechnik aspiriert werden (Abb. 2).

Diskussion

In den gezeigten Fällen konnte aufgrund der TBS-Zytologie jeweils die Diagnose eingegrenzt werden. Stand die Erkrankung der Atemwege im Vordergrund (Fälle 2 bis 6 [7]), so dominierten PMN das Zellbild. Die TBS-Zytologie konnte hier auf Grund der weiteren Sekretinhalte bei der Einordnung der Krankheit helfen, und zwar hinsichtlich akuter oder nichtakuter Erkrankung, hinsichtlich des Verdachtes einer Parasitose und hinsichtlich chronischer Umbauprozesse in der Bronchialschleimhaut.

Bei den beiden Pferden (Fälle 8 und 9), bei denen sich im Röntgenbild des Thorax eine interstitielle Lungenerkrankung darstellte, enthielt das TBS als Massenzelle den Alveolarmakrophagen. Diese Pferde zeigten ein visköses Sekret. Obwohl der Alveolarmakrophage die eigentliche freie Zelle der terminalen Lungeneinheiten ist, so werden bei lungengesunden Pferden doch nur sehr wenige dieser Zellen im wässrigen TBS gefunden.

Da in den Berichten zur TBS-Zytologie des Pferdes sehr unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe gebraucht werden, sind Vergleiche zwischen den Ergebnissen der Arbeiten nur bedingt möglich. Erfasst werden meist nur die Leukozyten (Hajer, 1979; Raidt, 1980; Deconto, 1983; Deconto und Deegen, 1983; Nuytten et al., 1983; Burch und Jensen, 1984; Müller et al., 1984; Whitwell und Greet, 1984; Larson und Busch, 1985; Dieckmann, 1987; Luft, 1987; Mair, 1987; Mair et al., 1987; Derksen et al., 1989; Winder et al., 1989).

Aus diesen Literaturangaben ergeben sich folgende Tendenzen: Bei COPD, Bronchopneumonie, akuter Pneumonie und akuter Bronchitis bestimmen neutrophile Granulozyten das Zellbild. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nimmt mit Schwere der Erkrankung zu. Die Mehrzahl der Autoren nimmt eine geringe Menge an PMN als normale Erscheinung der Auseinandersetzung des Individuums mit seiner Umwelt an. Eine definierte mengenmäßige Grenze zwischen normalem und pathologischem Gehalt des TBS an neutrophilen Granulozyten ist nicht beschrieben. Eosinophile Granulozyten werden in großer Zahl überwiegend bei parasitären Infektionen (*Dictyocaulus arnfieldi*) gefunden. Es bleibt weiterhin offen, ob es in bestimmten Stadien der COPD eine mit Sekreteosinophilie einhergehende allergische Krankheitsphase gibt. Obwohl Mastzellen bei COPD im histologischen Präparat in zum Teil großen Ansammlungen nachgewiesen werden, gehören sie nicht zu den regelmäßigen und häufigen TBS-Zellen. Insofern ist der Gehalt des TBS an Mastzellen nur bedingt diagnostisch verwertbar. Alveolarmakrophagen sind die eigentlichen freien Zellen der terminalen Lungeneinheiten. Ihre Clearance erfolgt zum Teil über die Atemwege und zum Teil über das Interstitium zum regionalen

Lymphknoten (Harmsen et al., 1985). Hohe Anzahlen an Alveolarmakrophagen treten bei interstitiellen Lungenerkrankungen in Erscheinung (Larson und Busch, 1985; Mair, 1987; Winder et al., 1989).

Durch Wiederholungsuntersuchungen können Therapiemaßnahmen im Verlauf kontrolliert werden (Burch und Jensen, 1984). So zeigt sich bei der Behandlung bronchitiskranker Pferde eine Verringerung der Zelldichte aufgrund eines verringerten PMN-Gehaltes (Dieckmann und Deegen, 1988). Nach Hyperinfusionstherapie treten vermehrt Curschmann-Spiralen, schaumige Makrophagen und Riesenzellen im TBS auf (Costa und Deegen, 1986). Ein ähnlicher Effekt ist nach Bewegung eines lungenkranken Pferdes zu beobachten (Luft, 1987).

Obwohl die Exfoliativzytologie des bronchialen Epithels beim Pferd in den vorerwähnten Arbeiten hinter die Beschreibung des Verhaltens der Leukozyten im equinen TBS zurücktritt, so darf doch die Bewertung der epithelialen Inhalte nicht übergangen werden. Während beim Menschen die Tumordiagnostik im Vordergrund steht (Kirstaedter, 1971; Takahashi, 1987), werden beim Pferd im wesentlichen Hinweise auf Degeneration und Umbauprozesse der Schleimhaut im Verlaufe von Bronchitiden erhoben (Deconto, 1983). Von Bedeutung sind Ziliozytophthoria, Creolakörper, Basalzellhyperplasie, Becherzellhyperplasie und Plattenepithelmetaplasie. Während die Ziliozytophthoria im allgemeinen die Folge akuter, epitheliotroper Virusinfektionen sind, weisen die drei letztgenannten Umbauprozesse des respiratorischen Epithels auf eine Chronizität der Erkrankung hin.

Zwischen den Zellbefunden aus dem Tracheobronchialsekret und denen aus der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit beziehungsweise aus denen des histologischen Präparates werden zum Teil deutliche Abweichungen gefunden (Larson und Busch, 1985; Derksen et al., 1989; Mair et al., 1987; Winder et al., 1989). Dies läßt einige Autoren am diagnostischen Wert der TBS-Zytologie überhaupt zweifeln (Derksen et al., 1989). So ist es notwendig, einige grundsätzliche Überlegungen zur TBS-Zytologie zu diskutieren.

Im TBS besteht nicht in jedem Gesichtsfeld des Ausstriches die gleiche Wahrscheinlichkeit hinsichtlich der Sekretzusammensetzung. Dies wirkt sich um so mehr aus, wenn nur relativ wenige Zellen ausgewertet werden, z. B. 100 oder 500 konsekutive Zellen. In zellreichen Sekreten werden diese Zahlen bei üblicher Vergrößerung nach wenigen Gesichtsfeldern erreicht. Die semiquantitative Beurteilung einer großen Fläche mehrerer Ausstriche erhöht demgegenüber die Aussagefähigkeit (Takahashi, 1987).

An anatomischen „Prädilektionsstellen“, das sind die Bronchialsporne, die Tracheabifurkation und der tracheale Sekretsee, kommt es zur Mischung der einzelnen Sekretströme (van As, 1977). Die einzelnen Regionalsekrete können sich in Menge und Inhalten erheblich voneinander unterscheiden. Insofern ist die Inhomogenität von Tracheobronchialsekreten als typisch anzusehen, da die im distalen Tracheabereich entnommenen Sekrete sich aus Re-

gionalsekreten von gesund bis hochgradig verändert zusammensetzen können.

Es handelt sich bei den TBS-Zellen zum einen um spontan abgeschilferte Zellen und zum anderen um in das Lumen eingewanderte Zellen (Takahashi, 1987). So erklären sich auch die Unterschiede im Zellbild zur Histologie und zur bronchoalveolären Lavage, die als besonders aussagekräftig für interstitielle Veränderungen gilt (Rust, 1982; Reynolds, 1987).

Die TBS-Zytologie führt zu morphologisch qualitativen Aussagen. Sie ermöglicht so in vielen Fällen eine differenzierende Diagnostik. Für die Funktion der Atemorgane ist jedoch vor allem der Umfang, das heißt die Quantität eventueller Veränderungen, von entscheidender Bedeutung. Derartige funktionelle Hinweise sind der zytologischen TBS-Untersuchung nur in sehr eingeschränktem Maße zu entnehmen. Für die Prüfung der Lungenfunktion stehen vielmehr andere Verfahren zur Verfügung (z. B. arterielle Blutgasanalyse, interpleurale Druckmessung). Die Bedeutung der TBS-Zytologie ergibt sich aus der leichten Zugänglichkeit der Methode und aus der Möglichkeit, mit geringem Aufwand einen Einstieg in die Differentialdiagnose der Lungenkrankheiten des Pferdes zu erhalten.

Literatur

- As, A. van (1977): Pulmonary clearance mechanisms: A reappraisal. *Am. Rev. Redpir. Dis.* 115, 721-726.
- Beech, J. (1975): Cytology of tracheobronchial aspirates in horses. *Vet. Pathol.* 12, 157-164.
- Beech, J. (1981): Techniques of tracheobronchial aspiration in the horse. *Equine vet. J.* 13, 136-137.
- Brunner, P., und Dix, R. (1987): Die texturgestörte Bronchusschleimhaut des Pferdes, zugleich ein Beitrag zur Beschaffenheit der bronchialen Basalmembran. *Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr.* 101, 1-10.
- Burch, G. E., und Jensen, B. (1984): The use of cytology in diagnosis and treatment of equine respiratory infections. *Equine Pract.* 6, 18-31.
- Chodosb, S. (1970): Examination of sputum cells. *N. Engl. J. Med.* 282, 854-857.
- Chodosb, S., Zaccheo, C. W., und Segal, M. S. (1962): The cytology and histochemistry of sputum cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 85, 635-648.
- Costa, P. E. M. (1985): Zytologie des Tracheobronchialsekretes bei bronchospasmolytischer und massiver Infusionsbehandlung von chronisch lungenkranken Pferden. *Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- Costa, P., und Deegen, E. (1986): Marker cells in tracheobronchial mucus during anti-obstructive therapy of horses with pulmonary diseases. In Deegen, E., und Beadle, R. E. (Hrsg.): *Lung function and respiratory diseases in the horse.* Hippriatrika Verlag, Calw, 38-40.
- Deconto, I. (1983): Zytologische und bakteriologische Untersuchungen des Tracheobronchialsekretes bei chronisch lungenkranken Pferden. *Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- Deconto, I., und Deegen, E. (1983): Neue Erkenntnisse der zytologischen Untersuchung des Tracheobronchialsekretes lungenkranker Pferde. *Prakt. Tierarzt* 65 (Sondernummer), 141-145.
- Derksen, F. J., Brown, C. M., Sonea, I., Darien, B. J., und Robinson, N. E. (1989): Comparison of transtracheal aspirate and bronchoalveolar lavage cytology in 50 horses with chronic lung disease. *Equine vet. J.* 21, 23-26.
- Dieckmann, M. P. (1987): Zur Wirksamkeit von Ambroxolhydrochlorid (Mukovent®) bei lungenkranken Pferden - Klinische, funktionelle und zytologische Untersuchungen. *Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- Dieckmann, M. P., und Deegen, E. (1988): Wirkungsnachweis eines Sekretolytikums (Ambroxol) an Hand zytologischer Untersuchungen des Tracheobronchialsekretes beim Pferd. *10. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd.-Krh. DVG*, 241-259.
- Eckert, H., Lux, M., und Lachmann, B. (1983): The role of alveolar macrophages in surfactant turnover. *Lung* 161, 213-218.
- Epstein, R. F. (1972): Constituents of sputum. *Ann. Intern. Med.* 77, 259-265.
- Fischer, J. (1980): Bronchoskopische Untersuchungen als Beitrag zur klinischen und ätiologischen Diagnostik bei Pferden mit Atemwegserkrankungen. *Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- Fischer, J., Deegen, E., und Lieske, R. (1982): Bronchoskopischer Nachweis einer patenten Lungenwurminfektion beim Pferd. *Tierärztl. Prax.* 10, 219-224.
- Geist, O. (1913): Untersuchungen des Nasenausflusses des Pferdes bei den verschiedenen Erkrankungen des Respirationsapparates. *Königl. Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- Hajer, R. (1979): Enkele aspecten van het sputumonderzoek van paarden met aandoeningen van de voorste luchtwegen. *Rijksuniversiteit Utrecht (PhD-Thesis)*.
- Hajer, R., und Sasse, H. H. L. (1980): Zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie der DOPD. *7. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd.-Krh. DVG*, Hamburg, 30-35.
- Hall, M. E., und McIlmurray, J. A. (1981): Tracheobronchial aspiration in the equine. *Equine Pract.* 3, 10-12.
- Harmesen, A. G., Muggenburg, B. A., Burton Snipes, M., und Bice, D. E. (1985): The role of macrophages in particle translocation from lungs to lymph nodes. *Science* 230, 1277-1281.
- Hers, J. F. P. (1966): Disturbances of the ciliated epithelium due to influenza virus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 93, 162-177.
- Iregui, C. (1985): Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Lungenparenchym des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung der chronisch obstruktiven Bronchitis. *Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- Jahn, W., und Deegen, E. (1985): Veränderungen der Surfactantphospholipidzusammensetzung im Tracheobronchialsekret chronisch lungenkranker Pferde. *Pferdeheilkunde* 1, 155-158.
- Kirstaedter, H. J. (1971): Die Cytologie des Sputums und des Bronchialsekretes. *Internist* 12, 437-442.
- Kissler, W. (1980): Surfactantüberproduktion - eine Ursache von Makrophagenkumulation in unbelüfteten Lungenbezirken. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 64, 215-218.
- Klein, H.-J., und Offeney, F. (1990): Die differentialdiagnostische Bedeutung der röntgenologischen Thoraxuntersuchung beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 6, 49-54.
- Kraus, B. (1982): Formation of giant cells in vivo. *Immunbiol.* 161, 290-297.
- Larson, V. L., und Busch, R. H. (1985): Equine tracheobronchial lavage - Comparison of lavage cytologic and pulmonary histopathologic findings. *Am. J. Vet. Res.* 46, 144-146.
- Luft, J. (1987): Der Einfluß der Belastung auf die Zytologie des Tracheobronchialsekretes. *Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- MacKay, R. J., und Urquhart, T. K. A. (1979): An outbreak of eosinophilic bronchitis in horses associated with *Dictyocaulus arnfieldi* infection. *Equine vet. J.* 11, 110-112.
- Mair, T. S. (1987): Value of tracheal aspirates in the diagnosis of chronic pulmonary diseases in the horse. *Equine vet. J.* 19, 463-465.
- Mair, T. S., Stokes, C. R., und Bourne, F. J. (1987): Cellular content of secretions obtained by lavage from different levels of the equine respiratory tract. *Equine vet. J.* 19, 458-462.
- Mansmann, R. A., und Knight, H. D. (1972): Transtracheal aspiration in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 160, 1527-1529.
- Mansmann, R. A., und Mansmann, J. A. (1969): Cytology of equine nasal secretions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 154, 1037-1042.
- Morris, D. D. (1984): Equine tracheobronchial aspirates - Correlation of cytologic and microbiologic findings. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184, 340-341.
- Müller, P., Deegen, E., und Reitemeyer, H. (1984): Beurteilung des Tracheobronchialsekretes von lungenkranken Pferden und Beziehungen zu deren Differentialblutbild. *Prakt. Tierarzt* 65 (Sondernummer), 136-141.

- Nuytten, J., Muylle, E., Oyaert, W., Hende, C. van Den, Vlaminck, K., und Keersmaker, F. de (1983): Cytology, bacteriology, and phagocytic capacity of tracheo-bronchial aspirates in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Zentralbl. Veterinärmed. A* 30, 114-120.
- O'Callaghan, M. W., und Goulden, B. E. (1982): Radiographic changes in the lungs of horses with exercise-induced epistaxis. *N. Z. vet. J.* 30, 117-118.
- Pecora, D. V. (1959): A method of securing uncontaminated tracheal secretions for bacterial examination. *J. thoracic Surg.* 37, 653-654.
- Pierce, C. H., und Knox, A. W. (1960): Ciliocytophthoria in sputum from patients with adenovirus infections. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 104, 492-497.
- Raidt, J. (1980): Ein verbesserter Nachweis von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen im Bronchialsekret von Pferden als Beitrag zur allergologischen Diagnostik bei Atemwegserkrankungen. *Tierärztl. Hochsch. Hannover (Diss.)*.
- Raidt, J., und Petzoldt, K. (1981): Ein praktischer Nachweis allergieassoziiierter Zellen im Bronchialsekret von lungenkranken Pferden. *Tierärztl. Prax.* 9, 353-358.
- Reynolds, H. Y. (1987): Bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135, 250-263.
- Rust, M. (1982): Periphere Lungenbiopsie und bronchoalveolare Lavage bei interstitiellen Lungenerkrankungen. *Internist* 23, 273-276.
- Takahashi, M. (1987): Farbatlas der onkologischen Zytologie. Übers. d. 2. engl. Aufl. von Bayer-Pietsch, E., und Stolte, M. Perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft.
- Whitwell, K. E., und Greet, T. R. C. (1984): Collection and evaluation of tracheobronchial washes in the horse. *Equine vet. J.* 16, 499-508.
- Winder, C., Ehrensperger, F., Hermann, M., Howald, B., und Fellenberg, R. von (1988): Interstitial pneumonia in the horse: Two unusual cases. *Equine vet. J.* 20, 298-301.
- Winder, N. C., Gruenig, G., Hermann, M., Howald, B., und Fellenberg, R. von (1989): Comparison of respiratory secretion cytology and pulmonary histology in horses. *J. Vet. Med. A* 36, 32-38.

Vortrag, gehalten anlässlich der 11. Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten DVG in Wiesbaden, 1990.

Dr. M. Dieckmann
Klinik für Pferde
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15
D-3000 Hannover

Kurzreferat

Pharmakokinetik von Amikacin bei schwerkranken neugeborenen Fohlen, die wegen des Verdachtes oder Vorliegens einer Septikämie therapiert wurden

(Pharmacokinetics of amikacin in critically ill neonatal foals treated for presumed or confirmed sepsis)

P. Adland-Davenport, I. P. Brown, J. D. Robinson und H. C. Derendorf (1990)

Equine vet. J. 22, 18-22

Wie aus der Literatur bekannt, zählen Infektionen mit gramnegativen Erregern zu den häufigsten Todesursachen von Fohlen in der Neonatalperiode.

Nachdem im Rahmen mikrobiologischer Untersuchungen bei neugeborenen Fohlen mit Septikämie und Pleuritis und/oder Störungen des passiven Immunglobulin-Transfers Gentamicin-Resistenzen gegenüber gramnegativen Erregern aufgetreten waren, setzten die Autoren das Aminoglykosid Amikacin als Therapeutikum der Wahl ein.

Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung von Serumkonzentrationen bei Fohlen mit den angegebenen Erkrankungen im Laufe der Amikacin-Therapie. Außerdem

sollte der offensichtliche therapeutische Einfluß dieser Serumkonzentrationen auf die klinische Entwicklung der einzelnen Fälle ermittelt werden.

Es wurden insgesamt 14 schwerkranke Fohlen während der ersten 3 Lebenstage in die Klinik eingewiesen und mit Amikacin (7,0 mg/kg KG) im Dosierungsintervall von 8 oder 12 Stunden i. v. oder i. m. behandelt.

Parallel hierzu erhielten alle Patienten Penicillin oder Ampicillin.

Zur Bestimmung der maximalen (C_{max}), der mittleren (C_{mid}) sowie der minimalen Serumkonzentration (C_{min}) wurden 3 × / Dosierungsintervall Blutproben entnommen.

Anhand von Blutkulturen konnten unter anderem folgende pathogene Keime isoliert werden: *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Corynebact. spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans*.

Während des Heilungsverlaufes traten zahlreiche Komplikationen in Form von Diarrhöe (7 Fälle), Kolik (3 Fälle), Verletzungen (5 Fälle) und Urämie infolge einer Blasenruptur (3 Fälle) auf.

Insgesamt konnten 10 Fohlen erfolgreich therapiert und nach längstens 20 Tagen entlassen werden. 4 Fohlen, darunter auch die 3 Tiere, bei denen eine Urämie eingetreten war, verstarben oder wurden euthanasiert.

Bei den 11 nicht urämischen Fohlen betrug die durchschnittliche „Steady-state“-Konzentration C_{max} von Amikacin 17,2 µg/ml. Die durchschnittliche C_{min} betrug 4,1 µg/kg während des 8stündigen und 1,8 µg/kg während des 12stündigen Dosierungsintervalles.

Hinweise auf nephrotoxische Nebenwirkungen von Amikacin konnten bei keinem der Tiere gefunden werden.

Almuth von Scheven