

Aus dem Department für Nutztiere und öffentliches
Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin

der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Schweine

Leiterin: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Andrea Ladinig, Dipl. ECPHM

**Klinische Symptomatik sowie Veränderungen der
Blutparameter bei Jungsauen nach experimenteller Infektion
mit *Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Osid Alsalem

Wien, Jänner 2022

Betreuerin:

Dr. med. vet. Christine Unterweger, Dipl. ECPHM

Universitätsklinik für Schweine

Department für Nutztiere und öffentliches Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin

Veterinärmedizinische Universität Wien

Veterinärplatz 1, 1210 Wien, Österreich

Gutachter:

Priv. Doz. Dr. Johannes Lorenz Khol, Dip. ECBHM

Universitätsklinik für Wiederkäuer

Department für Nutztiere und öffentliches Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin

Veterinärmedizinische Universität Wien

Veterinärplatz 1, 1210 Wien, Österreich

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst herzlich bei meiner Betreuerin Dr. med. vet. Christine Unterweger, die diese Diplomarbeit überhaupt erst möglich gemacht hat, für die stets wunderbare Zusammenarbeit sowie Unterstützung bedanken. Spezieller Dank geht an Mag. med. vet. René Renzhammer und an Mag. med. vet. Sophie Dürlinger für die Unterstützung.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	analysis of variance; Varianzanalyse
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
°C	Grad Celsius
CK	Creatin-Kinase
D	Day; Tag
G	Gramm
ggr.	geringgradig
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
IKT	Innere Körpertemperatur
K+	Kalium
K	Kreatinin
MAT	Mikroagglutinationstest
µg	Mikrogramm
µmol/L	Mikromol pro Liter
mgr.	mittelgradig
mg/dL	Milligramm pro Deziliter
mmol/L	Millimol pro Liter
Na+	Natrium
P	Phosphor
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
TP	Totalprotein
u.a.	unter anderem
U/L	Unit pro Liter

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Literaturübersicht.....	1
1.1	Allgemeine Eigenschaften und Taxonomie der Leptospiren	3
1.2	Klassifizierung der Leptospiren	3
1.3	Epidemiologie	4
1.4	Übertragung, Pathogenese und Ausscheidung	5
1.5	Klinik und Pathologie beim Schwein.....	6
1.6	Therapie und Prophylaxe	8
1.7	Diagnosestellung über Blutparameter beim Schwein.....	9
1.7.1	Saisonale Einflüsse und Umwelteinflüsse auf die Blutparameter	9
1.7.2	Einfluss von Stress auf die Blutparameter	9
1.7.3	Einfluss der Rasse auf die Blutparameter.....	10
1.8	Blutparameter beim Schwein	10
1.8.1	Nierenparameter: Harnstoff, Kreatinin und SDMA	10
1.8.2	Totalprotein und Albumin	11
1.8.3	Leberparameter (AP, ALT, AST, GLDH, Bilirubin, Gallensäure)	11
1.8.4	Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphor	12
1.8.5	Creatinkinase.....	12
2	Tiere, Material- und Methoden	14
2.1	Versuchsaufbau	14
2.2	Klinische Untersuchung und Blutprobenentnahme.....	15
2.3	Blutparameter	16
2.4	Statistische Analyse.....	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Klinische Untersuchung und Körpergewicht	19
3.1.1	Allgemeinverhalten	19
3.1.2	Dyspnoe und Futteraufnahme	19
3.1.3	Lidbindehäute und Maulschleimhäute	19
3.1.4	Innere Körpertemperatur	20
3.1.5	Körpergewicht.....	22
3.2	Ergebnisse der Blutuntersuchungen	24
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung.....	46
6	Summary	47
7	Literaturverzeichnis.....	48
8	Tabellenverzeichnis.....	55

9	Abbildungsverzeichnis	55
---	-----------------------------	----

1. Einleitung und Literaturübersicht

Die Leptospirose gehört mit geschätzt einer Million Humanfällen pro Jahr zu den am weitesten verbreiteten Zoonosen weltweit (Adler und de la Peña Moctezuma 2010, Costa et al. 2015). Die Erkrankung wird durch pathogene Serovare der Spezies *Leptospira (L.) interrogans* hervorgerufen. Nager stellen das primäre Reservoir für viele Leptospiren-Serovare dar. Schweine, aber auch Rinder, Hunde und andere Tiere können sich mit allen pathogenen Serovaren infizieren und als Trägertiere fungieren (Burriel et al. 2003, Adler und de la Peña Moctezuma 2010).

Die meisten Infektionen mit Leptospiren beim Schwein verlaufen subklinisch und sind von endemischer Natur (Fennestad und Borg-Petersen 1966). Werden Leptospiren jedoch das erste Mal in eine empfängliche Herde eingebracht oder ist die Herdenimmunität geschwächt, können beträchtliche Verluste durch Aborte, durch die Geburt toter oder lebensschwacher Ferkel oder durch Infertilität entstehen (Strutzberg-Minder K, Kreienbrock L 2011). Die Ausscheidung findet laut Literatur intermittierend, hauptsächlich über den Urin, aber auch über Vaginalsekrete statt (Adler und de la Peña Moctezuma 2010). Das wahre Ausmaß und die tatsächliche Verbreitung können jedoch nicht abgeschätzt werden, da der direkte Nachweis aus dem Harn oder Abortmaterial (mittels molekulardiagnostischer Methoden) nur in den seltensten Verdachtsfällen gelingt. Der Nachweis aus Schweinematerial im Kulturversuch gelang in Österreich schon seit Jahrzehnten nicht mehr und auch in der fachspezifischen Literatur sind darüber keine Berichte bekannt. Somit muss für die Routinediagnostik derzeit immer auf einen indirekten Nachweis, die Antikörperbestimmung mittels Mikoragglutinationstest (MAT), zurückgegriffen werden. Für diesen Test benötigt man lebende Leptospirenisolate, im Optimalfall jene, die auch im Feld kursieren. Da diese wegen fehlender Detektion nicht vorhanden sind, wird auf Referenzstämme zurückgegriffen, die möglicherweise nicht das volle Ausmaß an Antikörpern nachweisen können. Es fehlen somit Informationen darüber, welche Feldisolate kursieren, wie sie im Rahmen der Routineuntersuchungen am besten nachgewiesen werden können und wie sie tatsächlich ausgeschieden und übertragen werden. Diese Fragestellungen sollten im Rahmen eines Infektionsversuches mit *L. interrogans* serovar *Icterohaemorrhagiae* bei nicht trächtigen, aber geschlechtsreifen Jungsauern ohne nachweisbare

Antikörper gegen Leptospiren geklärt werden. *L. Icterohaemorrhagiae* wurde gewählt, da es sich erstens in den letzten Jahren in Österreich serologisch als eines der vorherrschenden Serovare herauskristallisiert hat, zweitens in relativ kurzer Zeit aus infiziertem Harn angezüchtet werden kann und es drittens keine klinischen Daten aus Infektionsversuchen oder Feldbeobachtungen nach Infektion mit *L. Icterohaemorrhagiae* gibt (Steinparzer et al. 2021).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Jungsauen während des gesamten Infektionsversuches über einen Zeitraum von vier Wochen täglich klinisch untersucht sowie an zehn definierten Zeitpunkten Blut für blutchemische Untersuchungen entnommen. Ziel der Arbeit war es, klinische Abweichungen sowohl bei infizierten Tieren, also auch bei nicht-infizierten Tieren, die nach der Infektion mit den infizierten Tieren zusammengestellt wurden, festzuhalten und Änderungen bei definierten Blutparametern zu erkennen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine intravenöse Infektion von naiven Jungsauen mit *Leptospira Icterohaemorrhagiae* zu einer systemischen Erkrankung und Veränderungen der leber- und nierenspezifischen Enzyme führt, naive Kontakttiere sich indirekt nach dem Ausscheiden der Leptospiren mit dem Harn der direkt infizierten Tiere infizieren und dieselben Symptome entwickeln, die Kontrolltiere jedoch klinisch gesund bleiben.

1.1 Allgemeine Eigenschaften und Taxonomie der Leptospiren

Leptospiren sind aerobe bis mikroaerophile, aktiv bewegliche gramnegative Schraubenbakterien, die in die Familie der *Spirochaetaceae* einzuordnen sind (Whitman et al. 2015). Sie weisen eine charakteristische spiralförmige, an den Enden kleiderhakenähnlich gebogene Form auf, sind circa 6–20 µm lang sowie im Durchmesser circa 0,1 µm dick (Levett 2001). Leptospiren wachsen auf speziellen mit Säugetierblut oder Albumin versehenen Nährmedien bei 11 bis 42 °C (Strutzberg-Minder K, Kreienbrock L 2011). Die äußere Membran enthält neben Lipopolysacchariden (LPS), die morphologisch denen anderer gramnegativer Bakterien sehr ähnlich sind, strukturelle und funktionelle Proteine. Einen Großteil dieser Proteine bilden Lipoproteine, wobei das Lipoprotein 32 den größten Anteil ausmacht (Cullen et al. 2005, Adler und de la Peña Moctezuma 2010).

1.2 Klassifizierung der Leptospiren

Die Gattung *Leptospira* beinhaltet derzeit 14 verschiedene pathogene Spezies mit mehr als 260 Serovaren (Levett 2015). Nach derzeitigem Wissensstand sind für das Schwein lediglich zwei dieser 14 Spezies – nämlich *L. interrogans* und *L. borgpetersenii* – pathogen. Während es nur wenige Beschreibungen über Infektionen von Schweinen mit *L. borgpetersenii* gibt, wird der Leptospirose, welche durch *L. interrogans* hervorgerufen wird, eine große Bedeutung beigemessen (Cruz-Romero et al. 2018). *L. interrogans* hat wiederum zahlreiche Serovare, welche in einzelne Serogruppen zusammengefasst werden können (Tab. 1). Die Einteilung in die einzelnen Serovare hängt vor allem vom Muster der Lipopolysaccharide ab.

Tab. 1: Übersicht über jene Serovare von *L. interrogans*, welchen beim Schwein eine Relevanz beigemessen wird.

Serogruppe	Serovar
<i>Pomona</i>	Pomona
<i>Australis</i>	Australis Bratislava
<i>Tarassovi</i>	Tarassovi
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	Icterohaemorrhagiae Copenhageni
<i>Grippotyphosa</i>	Grippotyphosa
<i>Canicola</i>	Canicola
<i>Sejroe</i>	Sejroe Hardjo

1.3 Epidemiologie

Das Schwein kann sich prinzipiell mit jedem pathogenen Serovar infizieren. Die Epidemiologie variiert zwischen verschiedenen Regionen, denn nicht alle Serovaren sind überall vertreten. Außerdem wird sie noch bestimmt von der Spezies des Reservoirwirtes und durch geografische sowie klimatische Faktoren (Faine et al., 1999). Allgemein anerkannt ist das Schwein als Reservoirtier für die Serovare Pomona, Bratislava und Tarassovi (Strutzberg-Minder K, Kreienbrock L 2011). Andere Serovaren, darunter auch Icterohaemorrhagiae, werden als zufällige Infektionen durch die Hauptwirte (Wanderratte, Mäuse) oder andere infizierte direkte und indirekte Kontakttiere angesehen (Loan et al. 2015). Obwohl die Leptospiren u. a. über Milch, Fruchtwasser, Nachgeburten, Sperma und Speichel ausgeschieden werden, ist die Ausscheidung infektiöser Erreger im Harn und der daraus folgenden Kontamination der Umwelt die epidemiologisch bedeutendste Ausscheidungsart (Faine et al., 1999). Es gibt jedoch auch Serovar-spezifische Eigenheiten und Unterschiede, was Ausscheidungslänge, Persistenz in gewissen Lokalisationen, aber auch Infektionen sowie klinische Symptome betrifft (Perea et al. 1994). Bei einem neutralen bis leicht alkalischen pH-Wert mit ausreichend hoher

Feuchtigkeit und milden Temperaturen können Leptospiren in der Erde oder im Wasser bis zu mehreren Wochen infektiös bleiben (Faine et al., 1999). Daher ist die Prävalenz in feucht-warmen Klimazonen höher als in kühleren Regionen bzw. Jahreszeiten und bei Freilandhaltung mit Kontakt zu Schadnagern und feuchten Böden tendenziell höher (Mitchell et al. 1966).

1.4 Übertragung, Pathogenese und Ausscheidung

Meistens sind Nager die primären Überträger von Leptospiren auf andere Tierarten und den Menschen. Da die Nager klinisch nicht erkranken, halten sie den Infektionszyklus aufrecht (Bharti et al. 2003). Die Ausscheidungsmenge über den Harn variiert offenbar bei den verschiedenen Serovaren: V.a. beim Serovar Pomona ist sie mit einer Menge von bis zu 10^8 Leptospiren/ml sehr hoch (Adler und de la Peña Moctezuma 2010), während sie bei *L. Bratislava* vergleichsweise niedrig ist (Strutzberg-Minder K, Kreienbrock L 2011). Besonders Schweine in Gruppenhaltung können sich gegenseitig infizieren. Infektionen können ebenso im Zuge des Deckaktes sowie der Besamung stattfinden, wobei aufgrund der Persistenz von Leptospiren im weiblichen Genitaltrakt eine Infektion der Föten auch bei der darauf folgenden Trächtigkeit möglich ist (Ellis 2015). Die Leptospiren gelangen ebenso durch Verletzungen der Haut und durch Schleimhäute (nasal, oral, konjunktival) in den Körper (Chaudhary 1966). Beim Schwein können durch kontaminierte Liegeflächen dementsprechend auf perkutanem oder mukosalem Weg Infektionen entstehen. Die Bakteriämie dauert circa eine Woche und endet mit dem ersten Auftreten von Antikörpern (Shiokawa et al. 2019). Die Antikörpertiter können in Abhängigkeit vom Serovar und dem infizierten Individuum in der zweiten bis vierten Woche *post infectionem* bei 1:1000 bis 1:100000 liegen und gehen danach stetig zurück. Durch noch unbeschriebene Toxine oder toxische Zellkomponenten entstehen Endothelschäden kleiner Gefäße, die zu Ischämien führen können. Durch die Vaskulitis können in vielen Organen, wie z. B. den Nieren, der Leber, dem Gehirn und den Meningen, Petechien und Ekchymosen entstehen (Medeiros et al. 2010). Besonders hoch ist die Affinität der Leptospiren für die Tubulusepithelzellen der Nieren. Dort vermehren sie sich und persistieren, und können so lebenslang ausgeschieden werden (Faisal et al. 2012).

1.5 Klinik und Pathologie beim Schwein

Während der Großteil der Infektionen mit pathogenen *Leptospirenserovaren* subklinisch verläuft, sind Symptome nach einer Infektion vor allem bei tragenden Sauen und Ferkeln beschrieben (Strutzberg-Minder K, Kreienbrock L 2011). Solche sind in der Lage sowohl zu akuten als auch chronischen Verläufen zu führen. Von der perakuten oder akuten Verlaufsform sind – sofern sie überhaupt auftritt – tendenziell eher jüngere Schweine betroffen. Diese Form ist durch Fieber, eine hochgradige hämolytische Anämie, Hämoglobinurie und Ikterus, sowie Lungenödem und hämorrhagischer Diathese gekennzeichnet und endet oft tödlich (Nisbet 1951). Infizierte Mastschweine zeigen in der Regel keine Symptome und werden meist erst bei der Schlachtung durch interstitielle Nephritiden als erkrankte Tiere erkannt (Richappel et al. 1992). Die chronische Form ist die weitaus Häufigere. Sie geht mit reduzierten Reproduktionsleistungen, Aborten, Totgeburten, Mumifikationen, der Geburt lebensschwacher Ferkel (Frühgeburten) und Infertilität einher (Neto et al. 1997). Insbesondere eine allgemein geschwächte Herdenimmunität ist prädisponierend für die chronische Verlaufsform (Strutzberg-Minder K, Kreienbrock L 2011). Die Persistenz der *Leptospiren* im Genitaltrakt ist von großer Bedeutung, da Konzeptionsstörungen, Aborte und Totgeburten zu großen wirtschaftlichen Verlusten führen können (Mastrorilli et al. 2007). Dies ist in oben genannten Untersuchungen sowohl an experimentell infizierten Schweinen (Chaudhary 1966), als auch im Feld bei Schweinebeständen mit Reproduktionsstörungen nachgewiesen worden (Neto et al. 1997). Aborte finden dabei in den meisten Fällen im letzten Drittel der Trächtigkeit statt und können durch unterschiedliche Serovare hervorgerufen werden.

Zusätzlich gibt es beschriebene Zusammenhänge zwischen dem Serovar und dem Schweregrad der Krankheit. So ist von den Serovaren Bratislava, Pomona und Tarassovi bekannt, dass sie beim Schwein zu schweren Krankheitsverläufen führen können (Adler und de la Peña Moctezuma 2010). In experimentelle Untersuchungen aus den 1960er Jahren von trächtigen Sauen, die mit *Leptospiren* unterschiedlicher Serovaren (Pomona, Sejroe, Icterohaemorrhagiae und Saxkoebing) infiziert worden waren, hatten alle Sauen, welche mit den Serovaren Pomona und Sejroe infiziert worden waren, 19 bis 33 Tage nach der Inokulation Aborte (Fennestad und Borg-Petersen 1966). Sauen, die mit Icterohaemorrhagiae und Saxkoebing infiziert waren, blieben hingegen symptomfrei. Die abortierten Feten wiesen als charakteristisches Zeichen

fokale Lebernekrosen auf. Häufig zeigten die Früchte auch ödematisiertes Gewebe und seröse oder blutige Flüssigkeit in den Körperhöhlen, die aber auch auf der intrauterinen Autolyse beruhen könnte. Gelegentlich wurde bei Ferkeln, die nach der Geburt verendeten, Ikterus beobachtet (Fennestad und Borg-Petersen 1966).

Aufgrund der Tatsache, dass zufolge sämtlicher angloamerikanischen und europäischen Prävalenzuntersuchungen die Serovare Pomona und Bratislava in den untersuchten Gebieten am häufigsten vorkommen, stammt der Großteil des Wissens über die Klinik der Leptospirose von Infektionen mit jenen beiden Serovaren (Saliki et al. 1998, Bertelloni et al. 2018). Sowohl etablierte Infektionsmodelle mit Leptospiren als auch Wissen über die Persistenz in den Nierentubuli und damit einhergehende Schäden der Nieren, sowie die Dauer der Ausscheidung von Leptospiren gehen fast ausschließlich auf Untersuchungen des Serovars Pomona zurück (Bolin und Cassells 1992). Insofern kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich andere Serovare im Körper infizierter Schweine gleich verhalten.

In zahlreichen europäischen Ländern scheint vor allem das Serovar Bratislava vorherrschend zu sein (Bertelloni et al. 2018, Strutzberg-Minder et al. 2018). Klinische Symptome welche mit jenem Serovar assoziiert werden sind Spätaborte, Unfruchtbarkeit, sowie das vermehrte Auftreten von Totgeburten und lebensschwachen Ferkeln (Bolin et al. 1991).

Im Vergleich dazu werden hohe Antikörpertiter gegen Leptospiren des Serovars Tarassovi im westlichen Europa nur selten gefunden (Bertelloni et al. 2018). Zahlreiche Beschreibungen über Aborte, welche durch Infektionen mit *L. interrogans* Serovar Tarassovi zurückgehen, stammen aus tropischen bis subtropischen Regionen (Lee et al. 2017, Fernandes et al. 2020).

Die Pathogenität aller anderen gelisteten Serovare gilt allerdings noch als umstritten, da vor allem das Schwein nicht den Hauptwirt für jene Serovare darstellt. Einzelne Fallberichte über Aborte im Zusammenhang mit dem Serovar Canicola gibt es vor allem aus lateinamerikanischen Ländern (Pinto et al. 2017). Als unumstritten gilt jedoch die Rolle des Schweines als Reservoir des Serovars Canicola und potenzielle Gefahr für Hunde – die eigentliche Zielspezies jener Leptospiren (Moreno et al. 2018).

Im mitteleuropäischen Raum kommen Leptospiren, welche dem Serovar Icterohaemorrhagiae angehören (nach dem Serovar Bratislava) am zweithäufigsten vor (Strutzberg-Minder et al.

2018). Im Gegensatz zum Serovar Bratislava ist allerdings nur sehr wenig über die potenzielle Pathogenität des Serovars bekannt. Einzelne Berichte aus dem letzten Jahrhundert bringen Infektionen mit jenem Serovar mit Ikterus und Aborten in Verbindung (Nisbet 1951). Bei Meerschweinchen führte eine Infektion mit dem Serovar zu einer Apoptose der Hepatozyten (Merien et al. 1998). Im Zuge einer südbrasilianischen Seroprävalenzuntersuchung bei Pferden, bei der Antikörper gegen das Serovar Icterohaemorrhagiae am häufigsten nachgewiesen worden sind, gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein reproduktiver Probleme und Seropositivität für Icterohaemorrhagiae (Da Silva et al. 2020).

1.6 Therapie und Prophylaxe

Aufgrund der Tatsache, dass sich Leptospiren häufig in den Tubuli proximales der Nierenrinde zurückziehen (Sitprija et al. 1980), wird vor allem der Einsatz von Nieren-gängigen Antibiotika zur Therapie der Leptospirose empfohlen. Zum Einsatz kommen deswegen allen voran Streptomycin (25mg/kg) oder Oxytetracyclin (40mg/kg) (Doherty und Baynes 1967).

Erst kürzlich wurde in Europa der erste Impfstoff gegen Leptospirose zugelassen. Der Impfstoff PORCILIS® Ery+Parvo+Lepto (MSD Tiergesundheit, Deutschland) bietet einen Schutz gegen drei der wichtigsten Krankheiten mit reproduktiven Problemen, nämlich Rotlauf, Parvovirose und Leptospirose und wird auch in Österreich eingesetzt (Jacobs et al. 2015). Die Vakzination mit diesem Impfstoff verspricht einen Schutz gegen die Leptospirose und beinhaltet Antigene folgender Serovare (van den Born et al. 2020):

- *Leptospira interrogans* Serogruppe Canicola Serovar Portland-Vere
- *Leptospira interrogans* Serogruppe Icterohaemorrhagiae Serovar Copenhageni
- *Leptospira interrogans* Serogruppe Australis Serovar Bratislava
- *Leptospira kirschneri* Serogruppe Grippotyphosa Serovar Dadas
- *Leptospira interrogans* Serogruppe Pomona Serovar Pomona
- *Leptospira santarosai* Serogruppe Tarassovi Serovar Gatuni

1.7 Diagnosestellung über Blutparameter beim Schwein

Während in der Human-, aber auch beispielsweise in der Kleintiermedizin Blutparameter häufig mit in die Diagnosefindung eingebunden werden, ist dies beim Schwein aufgrund zahlreicher präanalytischer Einflüsse durch die Entnahme im Betrieb, fehlender Studien und somit fehlender Interpretierbarkeit nicht möglich. Die Referenzbereiche sind beim Schwein nicht zur Gänze validiert und oft uneinheitlich. Somit ist es oft schwierig zu wissen, ob die erhobenen Werte pathologisch sind. Referenzbereiche der Blutparameter beim Schwein werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst.

1.7.1 Saisonale Einflüsse und Umwelteinflüsse auf die Blutparameter

Bei größerer Wärme im Sommer nehmen die Tiere mehr Wasser auf, worauf sich das Blutvolumen erhöht und der Hämatokrit sinkt (Wilson et al. 1972, Dawson und Bortolotti 1997).

1.7.2 Einfluss von Stress auf die Blutparameter

Bei der Fixation mittels Oberkieferschlinge verändern sich beim Schwein innerhalb weniger Minuten die hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter durch die Blutdrucksteigerung und Katecholaminausschüttung (Wilson et al. 1972). So kann der Hämatokrit um über 30 % steigen (Dubreuil et al. 1993). Der Einfluss von Anbindestress führt außerdem zu einem Anstieg der Parameter Protein, Glukose und Laktat (Hamilton et al. 2004). Bei der Venenpunktion per Kanüle gibt es einen signifikanten Abfall der Serumkonzentrationen von Natrium und Phosphat im Vergleich zur Blutentnahme per Venenkatheter, dagegen steigen die Werte für Gesamt-Bilirubin, Aspartat-Amino-Transferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Creatinkinase (CK), Protein und Albumin an (Dubreuil et al. 1993).

Abgesehen davon ist bekannt, dass Faktoren wie Trächtigkeit und Laktation einen großen Einfluss auf diverse Blutparameter (Gesamtprotein, Albumin, Kreatinin, Phosphat und Bilirubin) bei Sauen haben (Ježek et al. 2018).

1.7.3 Einfluss der Rasse auf die Blutparameter

Für die Parameter CK, Kreatinin, Laktat und Kalzium sind signifikante Unterschiede zwischen den Rassen beschrieben. So waren die CK- und Kreatinin-Werte von Piétrain-Schweinen höher als die der Dreinutzungsrasse (F2), welche wiederum höher waren als die der Meishanschweinen (Reiner et al. 2006). Die Laktat-Werte der F2-Tiere und Meishans waren hingegen signifikant niedriger als die von Piétrains. Für die Alkalische Phosphatase (AP), AST, Gesamt-Bilirubin und Kalium wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Reiner et al. 2006). Viele signifikante Rasseunterschiede bestanden vor allem zwischen Tieren der Rasse Piétrain und anderen Hauptrassen wie Deutschem Edelschwein und Deutscher Landrasse. So zeigten sich signifikante Rasseunterschiede bei zehn bis zwölf Wochen alten Schweinen für Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, stabkernigen und eosinophilen Granulozyten, AST, Alanin-Amino-Transferase (ALT), Laktat-Dehydrogenase, Harnstoff, Kreatinin, Albumin, Gesamt-Protein, Glukose, Gesamt-Bilirubin, Natrium, Kalzium und Magnesium (Kixmüller 2004).

1.8 Blutparameter beim Schwein

1.8.1 Nierenparameter

Bei prärenalem (durch Dehydratation, Schock, Kreislaufinsuffizienz), renalem (infolge Nierenschäden) oder postrenalem Nierenversagen (durch Harnabflussstörungen) kommt es unter anderem zu erhöhten Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Blut (Wilson et al. 1972). Bei einer Infektionen mit Leptospiren kommt es durch eine verminderte renale Exkretion infolge akuter Niereninsuffizienz zur Azotämie, wodurch Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum ansteigen (Sessions und Greene 2004). Erhöhte Konzentrationen von Harnstoff können

auch bei einer Infektion mit *Actinobaculum suis* sowie kurzfristig nach der Aufnahme proteinreicher Nahrung auftreten (Wilson et al. 1972, Arnold et al. 2021). Verminderte Harnstoffkonzentrationen sind bei Lebererkrankungen, Vomitus, Diarrhö und Polydipsie beschrieben (Wilson et al. 1972). Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) wird vor allem zur Früherkennung von Nephritiden herangezogen, da mithilfe jenes Wertes Nierenfunktionsstörungen ab einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate von 30 % erkannt werden können (Veldink et al. 2013). Aufgrund des Umstandes, dass es für SDMA beim Schwein keine Referenzwerte gibt, wird auf jenen Blutparameter in der Diskussion nicht genauer eingegangen.

1.8.2 Totalprotein und Albumin

Mögliche Ursachen für erniedrigte Albuminkonzentrationen in Verbindung mit Leptospireninfektionen sind Inappetenz, renaler Proteinverlust bedingt durch eine Niereninsuffizienz, eine Leberinsuffizienz sowie eine systemische Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“ SIRS) (Sessions und Greene 2004). Die Totalproteinkonzentrationen werden im Serum durch viele unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Erhöhte Konzentrationen an Totalprotein oder Albumin sind außerdem bei zahlreichen anderen chronischen oder akuten Infektionskrankheiten beschrieben (Wilson et al. 1972). Während Hypalbuminämien vor allem bei Infektionen mit *Actinobaculum suis* sowie *Streptococcus suis* beschrieben sind, werden Hyperalbuminämien mit einem erhöhten Gehalt an Mykotoxinen im Futter in Verbindung gebracht (Modrá et al. 2013, Arnold et al. 2021). Eine physiologische Verminderung der Totalproteinkonzentration im Serum von Sauen ist auch für die Zeit während und nach der Geburt beschrieben (Wal et al. 1986).

1.8.3 Leberparameter

Da sämtliche sogenannten Leberparameter bereits bei einer erhöhten Permeabilität der Zellmembranen ansteigen, sind sie zwangsläufig kein zuverlässiger Indikator für Zellnekrosen. Die Höhe des Anstiegs korreliert zwar mit der Anzahl der betroffenen Leberzellen, gibt aber keinen Hinweis auf Ätiologie oder Grad einer eventuellen Funktionsstörung (Orth et al. 1997).

Mögliche Ursachen für eine erhöhte AP können wachstumsbedingt, Knochenerkrankungen, Intoxikationen oder Hunger sein (Morrone et al. 2004). Eine Verminderung der AP wird mit Zinkmangel oder einer Infektion mit dem Transmissiblen Gastroenteritis Virus (TGEV) in Verbindung gebracht (Lei et al 1993). Die häufigste und am besten beschriebene Ursache für Hepatitiden bei Schweinen ist eine Intoxikation mit Aflatoxin, welche in Folge zu einem Anstieg der AST und ALT führt (Rustemeyer et al. 2010). Für erhöhte Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) - Werte sind Pankreatitiden, Leberfibrosen, Hepatitiden, Leberabszesse und Leberverfettung beschrieben (Gerets et al. 2009). Ein Anstieg des Gesamtbilirubins im Plasma oder Serum kann hingegen auf einen vermehrten Abbau von Hämoglobin oder eine Leber- oder Gallengangsstörung hinweisen (Fevery 2008). Bei Schweinen wird ein hochgradiger Anstieg des Gesamtbilirubingehaltes vor allem mit einer Kontamination vom Futter mit Fusarientoxinen in Verbindung gebracht (Dänicke et al. 2013).

1.8.4 Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphor

Eine Hypernatriämie kann bei Schweinen zu schweren Intoxikationen, welche hauptsächlich durch zentralnervöse Symptome gekennzeichnet sind, führen, wird aber meistens indirekt durch eine zu geringe Flüssigkeitsaufnahme verursacht, da der Körper bei ausreichender Versorgung mit Wasser in der Lage ist, Natrium in adäquater Menge über die Niere auszuscheiden (Gelberg 2010). Eine Hyponatriämie wird hingegen sehr selten bei Schweinen beschrieben und ist auf gravierende Fütterungsmängel zurückzuführen (Jukna und Valaitien 2013). Ein Mangel an Chlorid, welcher meistens alimentär oder sekundär durch eine Hyponatriämie bedingt ist, kann beispielsweise zu einer Störung der Pepsinsynthese sowie zu Osteochondrose führen (Shawk et al. 2019). Hyper- sowie Hypokaliämien werden meistens durch Störungen der glomerulären Filtration verursacht (Fedosova 2016).

1.8.5 Creatinkinase

Die CK Konzentration im Blut reagiert äußerst empfindlich auf Alters-, Rassen- und Geschlechtsunterschiede (Szasz et al. 1976). Besonders bei stressanfälligen Schweinen werden teilweise sehr große CK-Konzentrationsanstiege gemessen (Van Vleet und Ferrans 1992). Körperliche Belastungen wie Trächtigkeit, Geburt und Krankheiten lassen die CK-Aktivität

genauso ansteigen wie Muskeltraumen, z. B. bei intramuskulären Injektionen oder Prellungen (Szasz et al. 1976). Schweine haben weiterhin erhöhte Aktivitäten bei latenten Belastungsmiopathien, bei nutritiver Muskeldystrophie infolge Mangelernährung oder Vitamin E-/Selenmangel (Van Vleet und Ferrans 1992).

2 Tiere, Material- und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

Der gesamte Tierversuch wurde von der Ethik- und Tierschutzkommission, der nationalen Behörde gemäß §§ 26ff. des österreichischen Tierversuchsgesetzes 2012 (TVG 2012) genehmigt (BMWF 68.205/0135-WF/V/3b/2015).

In die Studie wurden insgesamt acht nicht tragende Jungsauen (Hausschwein, Art: *Sus scrofa domesticus*) dänischer Genetik aus einem niederösterreichischen Betrieb eingeschlossen. Alle Jungsauen wurden Versuchsbeginn mittels Mikroagglutinationstest (MAT) unter anderem als *L. Icterohaemorrhagiae* Antikörper-frei bestätigt. Im Kontumazstall der Sicherheitsstufe 2 (BSL- 2) der Universitätsklinik für Schweine, Veterinärmedizinischen Universität wurden die Sauen zufällig in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus drei Jungsauen, welche infiziert wurden, sowie drei Kontakttieren, welche gemeinsam mit den zu infizierenden Sauen aufgestellt waren, jedoch nicht infiziert wurden (Gruppe 1, n=6). Die andere Gruppe bestand aus 2 Jungsauen (Gruppe 2, n=2), welche nicht infiziert wurden (Tab. 2).

Tab. 2: Einteilung der Sauen in die jeweilige Versuchsgruppe

Sau ID	Gruppe	Bezeichnung
Sau 6	1	Infiziert
Sau 8	1	Infiziert
Sau 9	1	Infiziert
Sau 5	1	Kontakttier
Sau 13	1	Kontakttier
Sau 15	1	Kontakttier
Sau 4	2	Kontrolltier
Sau 7	2	Kontrolltier

Auf eine einwöchige Akklimatisierungsphase folgte ein vierwöchiger Infektionsversuch. Die drei zu infizierenden Sauen wurden am Studientag 0 mit dem *L. interrogans* Serogruppe *icterohaemorrhagiae* Serovar *Icterohaemorrhagiae* Isolat intravenös in die Ohrvene mit einer

Infektionsdosis von 10^8 Leptospiren/ml (10ml) infiziert (Abb. 1) (Jacobs et al. 2015). Mit dieser Dosis wurde bereits bei in einem Infektionsversuch mit *L. pomona* bei trächtigen Jungsauen erfolgreich infiziert (Jacobs et al 2015). Die Inokulate wurden an der Agentur für Ernährungssicherheit aus einem *L. Icterohaemorrhagiae* Referenzstamm, der im Normalfall für die MAT-Diagnostik verwendet wird, nach dem Protokoll von Jacobs et al (2015) hergestellt. Am Studientag 28 wurden alle acht Sauen nach einer intramuskulär injizierten Narkose mittels Ketaminhydrochlorid (Narketan[®] 100mg/ml, Vetoquinol GmbH, Österreich; 10 mg/kg Körpergewicht) und Azaperon (Stresnil[®] 40mg/ml, Elanco GmbH, Österreich; 1,3 mg/kg Körpergewicht) mittels intrakardialer Injektion mit einer Kombination aus Embutramid, Mebezoniumiodid und Tetracain (T61[®], MSD-Tiergesundheit, Deutschland) mit einer Dosierung von 1 ml/10 kg Körpergewicht euthanasiert. Anschließend wurde eine Sektion durchgeführt.



Abb. 1: Intravenöse Infektion einer Jungsau mit 10^8 Leptospiren/ml (10ml) (Quelle: Universitätsklinik für Schweine).

2.2 Klinische Untersuchung und Blutprobenentnahme

Eine allgemeine klinische Untersuchung aller Tiere inklusive Messung der inneren Körpertemperatur (IKT), Beurteilung von Allgemeinverhalten, Futteraufnahme, Maulschleimhaut und Lidbindehäuten sowie Auftreten von Vaginalausfluss wurde ab dem Studientag -7 täglich durchgeführt (Abb. 2) (Baumgartner et al. 2009). Beim Betreten der Stallungen wurden zur eigenen Bekleidung Atemschutzmasken sowie Schutzbrillen zur eigenen Sicherheit getragen.



Abb. 2: Klinische Untersuchung der Jungsaugen (Quelle: Universitätsklinik für Schweine).

Die Personen, welche die Jungsaugen klinisch untersuchten, waren verblindet und wussten somit nicht, welche Individuen welcher Gruppe zugeteilt waren. Die regelmäßigen Blutprobenentnahmen in Lithiumheparinröhrchen von je 8 ml (Kabe Labortechnik, Deutschland) erfolgten an den Studientagen 0, 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24 und 28 (Abb. 3). Die Blutentnahmen erfolgten über die *Vena jugularis* nach Fixierung der Tiere mittels Oberkieferschlinge. Zudem wurde das Körpergewicht der Sauen an den Studientagen -7, 0 und 24 erhoben.

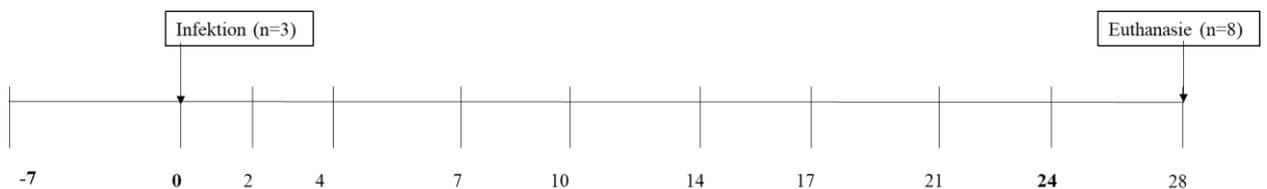


Abb. 3: Zeitstrahl des Versuchsablaufes in Tagen. An den Studientagen 0, 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24 und 28 wurden jeweils Blutproben entnommen. Das Körpergewicht der Sauen wurde an den Studientagen -7, 0 und 24 erhoben.

2.3 Blutparameter

Nachdem keine Literatur über empfohlene Blutparameter nach Leptospireninfektion bekannt ist, wurden nach Empfehlungen der Plattform Labordiagnostik der Vetmeduni Vienna folgende Parameter in Anlehnung an Blutparameterabweichungen nach Leptospirose bei anderen

Tierarten gewählt: Harnstoff, Kreatinin, SDMA, Albumin, Totalprotein (TP), AP, AST, ALT, GLDH, Gesamtbilirubin, Gallensäure, Lipase, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphor und die CK (Tab. 3).

Tab. 3: Ausgewählte Blutparameter und ihre Referenzwerte beim Schwein – nach a. dem Referenzlabor der Vetmeduni Vienna, b. Moritz et al. 2014, c. Diseases of Swine

Blutparameter	Einheit	Vetmeduni	Moritz et al.
Harnstoff	mg/dl	15-45	20-50
Kreatinin	mg/dl	< 2,26	0,45-1,2
SDMA	µg/dl	nicht vorhanden	nicht vorhanden
Albumin	g/dl	5,0-8,0	3,3-4,7
Totalprotein	g/dl	5,0-8,0	5,6-8,7
AP	U/L	<135	<170
AST	U/L	< 80	<35
ALT	U/L	< 75	<68
GLDH	U/L	< 8	<4
Bilirubin	mg/dl	< 0,23	<0,25
Gallensäure	µmol/L	nicht vorhanden	<22
Lipase	U/L	nicht vorhanden	nicht vorhanden
Natrium	mmol/L	135-143	135-152
Kalium	mmol/L	4,5-6,5	3,9-6
Chlorid	mmol/L	100-110	97-106
Phosphor	mmol/L	1,9-2,8	1,7-2,9
Creatinkinase	U/L	< 1200	< 2000

SDMA = Symmetrisches Dimethylarginin, AP = Alkalische Phosphatase, AST = Aspartat-Amino-Transferase, ALT = Alanin-Amino-Transferase, GLDH = Glutamat-Dehydrogen

2.4 Statistische Analyse

Alle Daten der Parameter, welche im Zuge der klinischen Untersuchung sowie hämatologischen Untersuchung erhoben worden waren, wurden in MS Excel® (Microsoft Office, Excel 2019, Microsoft Cooperation, Redmond, Washington, USA) erfasst. Die Graphen zum Verlauf der IKT und der einzelnen Blutparameter von allen Jungsauen erfolgte über SPSS (IBM SPSS

Statistics Software 27, International Business Machines Cooperation, Armonk, New York, USA). Zur Ermittlung von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den drei Gruppen wurde eine einfache faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mittels SPSS® berechnet. Da die erste Blutentnahme vor der Infektion stattgefunden hat, wurden die Ergebnisse jener Untersuchung nicht mitberechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Untersuchung und Körpergewicht

3.1.1 Allgemeinverhalten

Vor der Infektion war das Allgemeinverhalten aller Sauen ohne Besonderheiten. Rund drei Stunden nach Infektion war das Allgemeinverhalten jedoch vermindert, die drei Tiere zeigten auch eine erhöhte innere Körpertemperatur (3.1.4). Am zweiten und dritten Tag *post infectionem* war das Allgemeinverhalten von Sau Nr. 8 (Infektionsgruppe) mgr. vermindert. An denselben Tagen wiesen auch die beiden Kontaktsauen Nr. 5 und 15 eine ggr. Verminderung des Allgemeinverhaltens auf. Eine ggr. Verminderung des Allgemeinverhaltens wurde bei Sau Nr. 8 auch für drei Tage in der zweiten Woche *post infectionem* beobachtet. Bei den anderen beiden infizierten Sauen war das Allgemeinverhalten mit Ausnahme der kurzen Zeit nach Infektion zu keinem Zeitpunkt des Versuchs vermindert.

3.1.2 Dyspnoe und Futteraufnahme

Über die gesamte Versuchsdauer wurde bei keiner Sau Dyspnoe oder eine verminderte Futteraufnahme beobachtet.

3.1.3 Lidbindehäute und Maulschleimhäute

Während die Maulschleimhäute von allen Tieren über die gesamte Versuchsdauer bei allen Sauen als blassrosa befundet wurden, waren die Lidbindehäute von Sau Nr. 9, 13 und 15 an einigen Tagen ggr.-mgr. hyperämisch. Ikterus wurde nur bei Tier 6 am Tag 4 beobachtet (Abb. 4).



Abb. 4: Beurteilung der Lidbindehäute von Sau Nr. 6 (Infektionsgruppe) an den Beprobungstagen 4,7,10,14,17 und 21. Die Lidbindehäute am Tag 4 waren ggr. ikterisch, an den weiteren Tagen konnten keine Veränderungen festgestellt werden.

3.1.4 Innere Körpertemperatur

Rund drei Stunden nach Infektion trat bei allen drei infizierten Tieren eine hochgradig erhöhte innere Körpertemperatur (IKT) bis zu 41 °C auf. Am Tag nach der Infektion lag die IKT bereits wieder in der Norm, so wie auch in weiterer Folge über den gesamten Versuchsverlauf. Lediglich bei Sau Nr. 5 lag die IKT am zehnten Versuchstag bei 39,9 °C (Abb. 5). Die Mittelwerte der IKT über den gesamten Versuchszeitraum lagen bei allen Sauen zwischen 38,4 °C und 38,6 °C (Tab. 4).

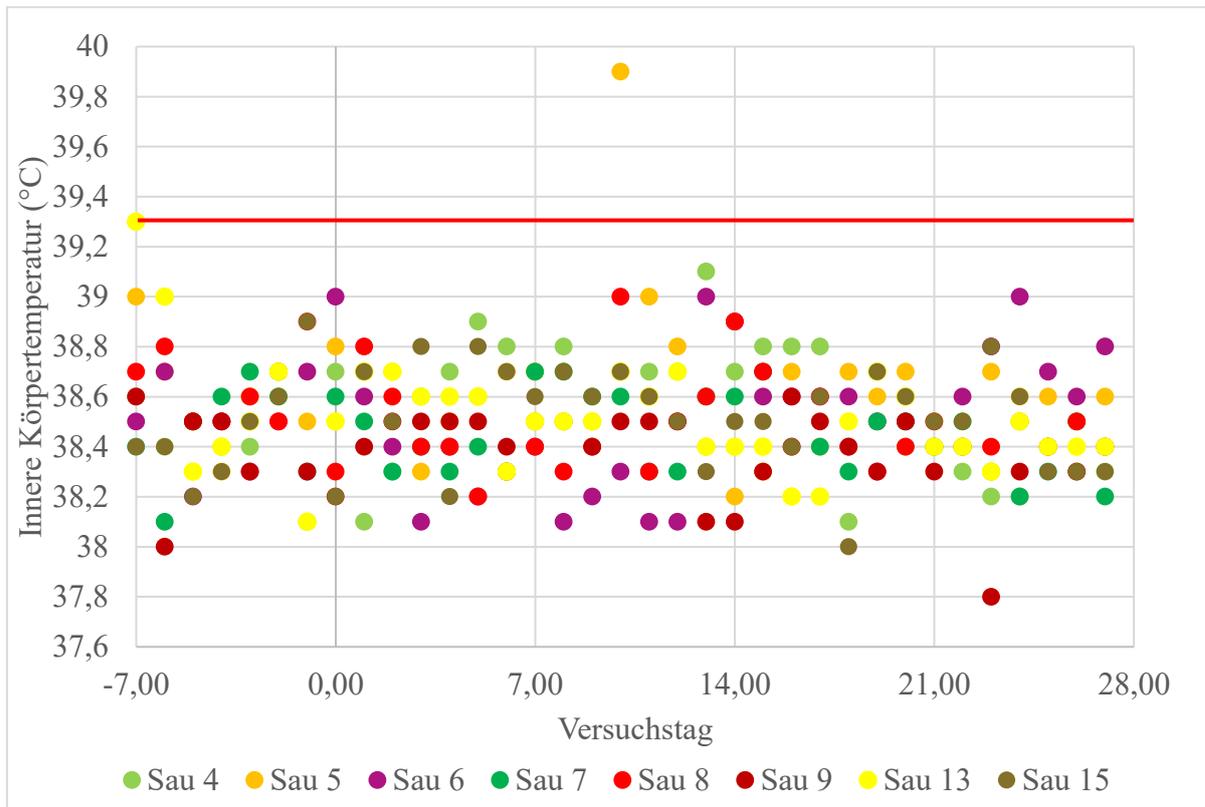


Abb. 5: Verlauf der Inneren Körpertemperatur aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der IKT in °C aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum

Sau ID	Mittelwerte	Standardabweichung
4	38,5	0,2
5	38,6	0,3
6	38,5	0,3
7	38,4	0,2
8	38,5	0,2
9	38,3	0,2
13	38,5	0,2
15	38,5	0,2

3.1.5 Körpergewicht

Es waren keine Auffälligkeiten hinsichtlich der durchschnittlichen täglichen Zunahmen festzustellen (Abb. 6). Die größte tägliche Gewichtszunahme wurde bei den Sauen Nr. 6, 9 und 13 verzeichnet (Tab. 5). Alle Sauen haben über den gesamten Versuchszeitraum an Körpermaße zugenommen (Abb. 7).

Tab. 5: Gewicht in kg aller Sauen an den Versuchstagen -7, 0 und 24 sowie die durchschnittlichen täglichen Zunahmen der einzelnen Sauen

Sau ID	-7	0	24	ADWG
4	158,50	162,50	183,00	0,85
5	150,00	159,00	182,00	0,96
6	156,00	164,00	189,50	1,06
7	147,50	156,00	179,00	0,96
8	153,00	167,00	195,50	1,19
9	154,00	159,50	185,00	1,06
13	152,00	162,00	187,50	1,06
15	149,00	152,50	175,00	0,94

ADWG = Average Daily Weight Gain

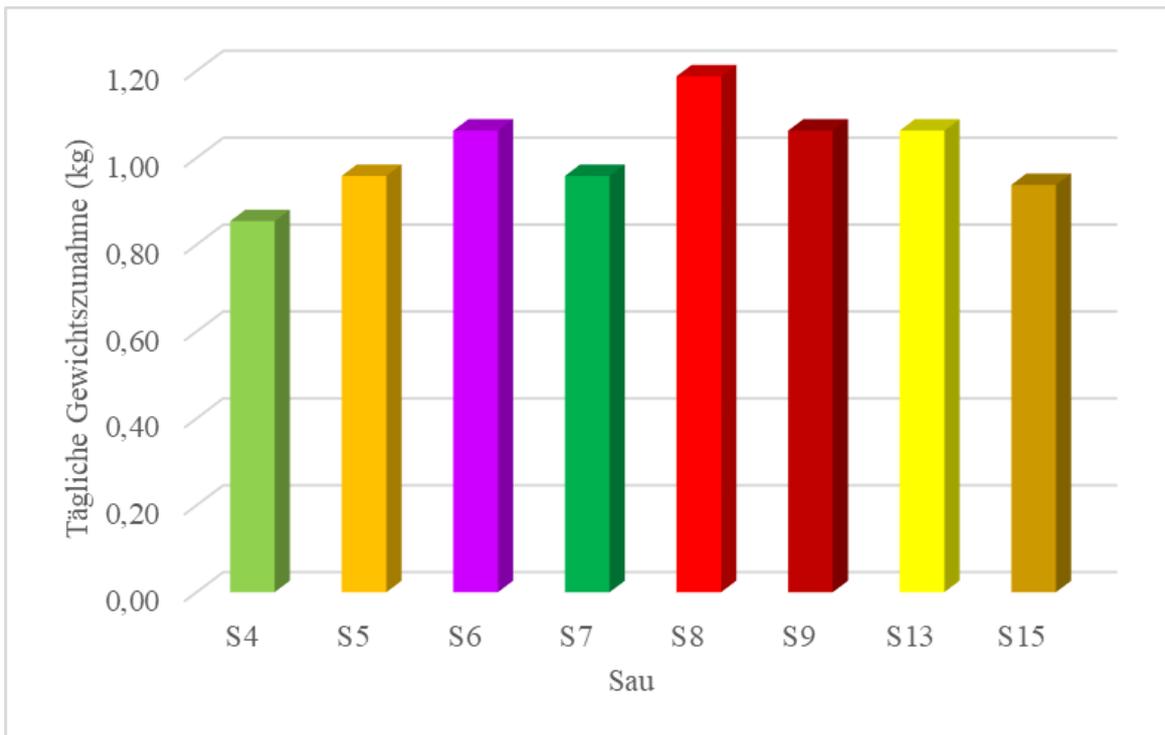


Abb. 6: Durchschnittlichen täglichen Zunahmen (Average Daily Weight Gain ADWG) der Sauen über den Versuchszeitraum in Kilogramm.

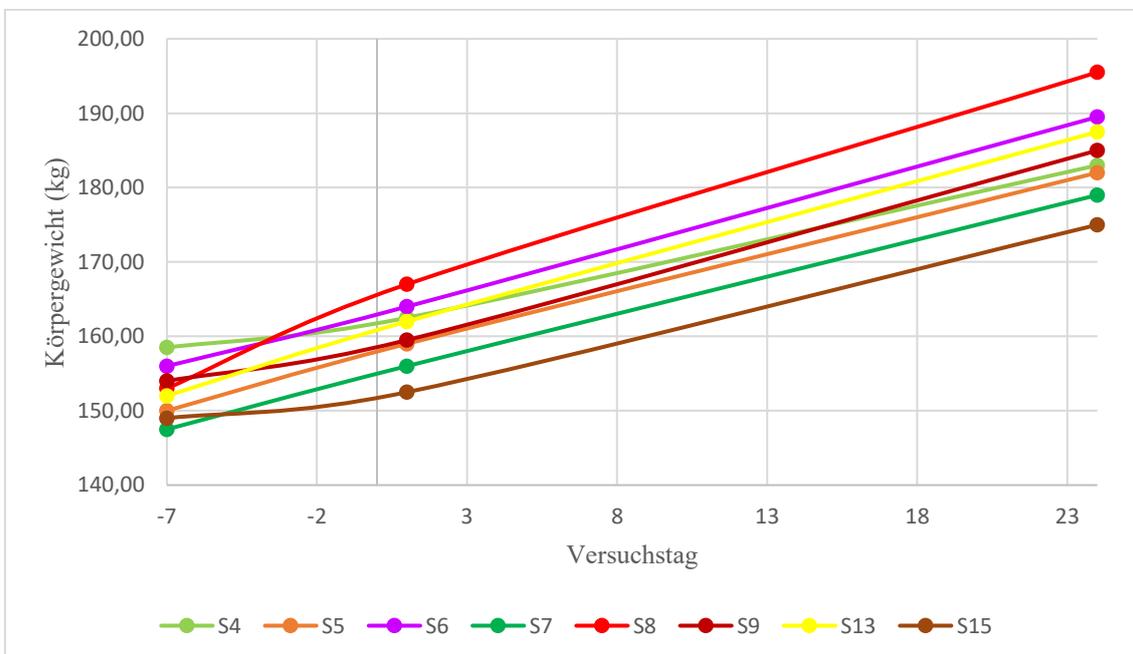


Abb. 7: Gewichtszunahmen der Sauen über den Versuchszeitraum.

3.2 Ergebnisse der Blutuntersuchungen

Am Versuchstag vier war der Harnstoffwert von Sau Nr. 6 mit 116 mg/dl stark erhöht (Ref.: 15-45 mg/dl) (Abb. 8) Ansonsten waren alle Harnstoffwerte bei allen acht Sauen, unabhängig davon, ob sie infiziert waren oder nicht, immer im Normbereich. Der Kreatininwert befand sich über den gesamten Versuchszeitraum bei allen Sauen im Normbereich. Der Kreatininwert von Sau 5 war mit (1,80 mg/dl) am höchsten. Von Versuchstag vier auf Versuchstag zehn stieg der Kreatininwert von Sau 8 von 1,3 auf 1,9 mg/dl an (Ref.: < 2,26) (Abb. 9). Der SDMA Wert war bei Sau 5 kontinuierlich am höchsten (Abb. 10).

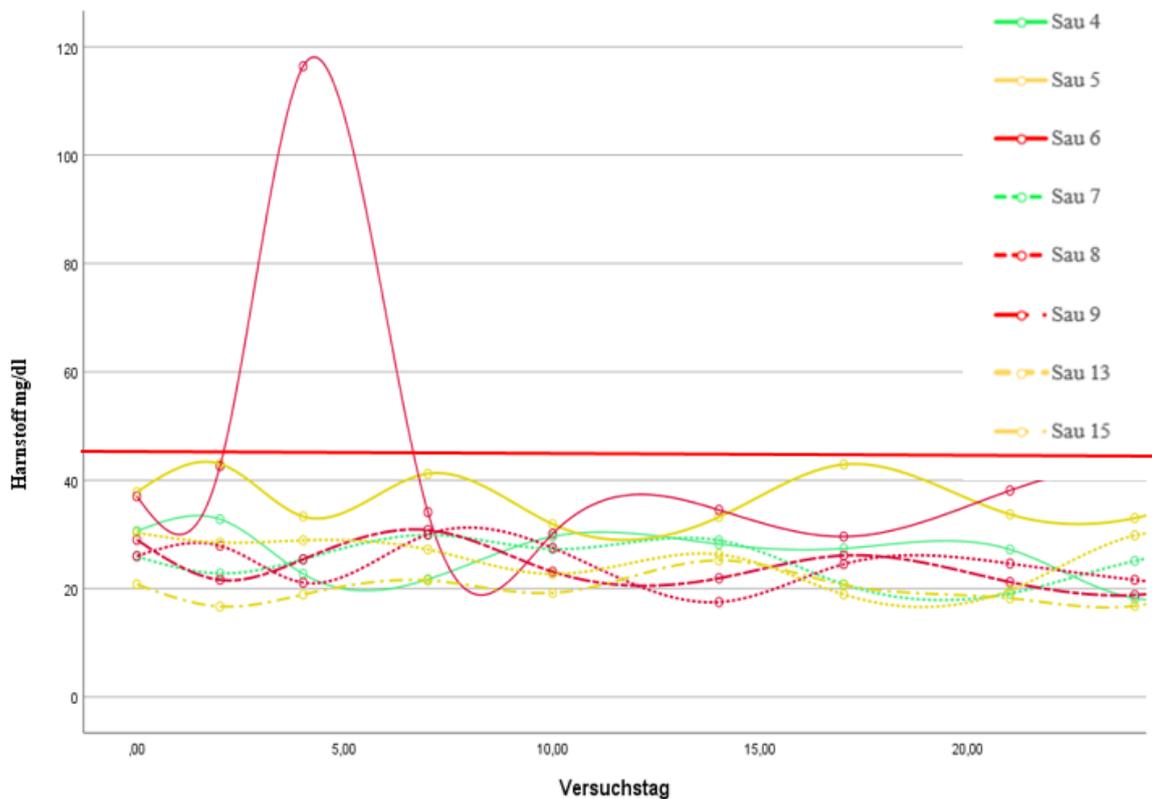


Abb. 8: Verlauf der Harnstoffwerte (mg/dl) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28). Rote Linie = Obergrenze (45 mg/dl)

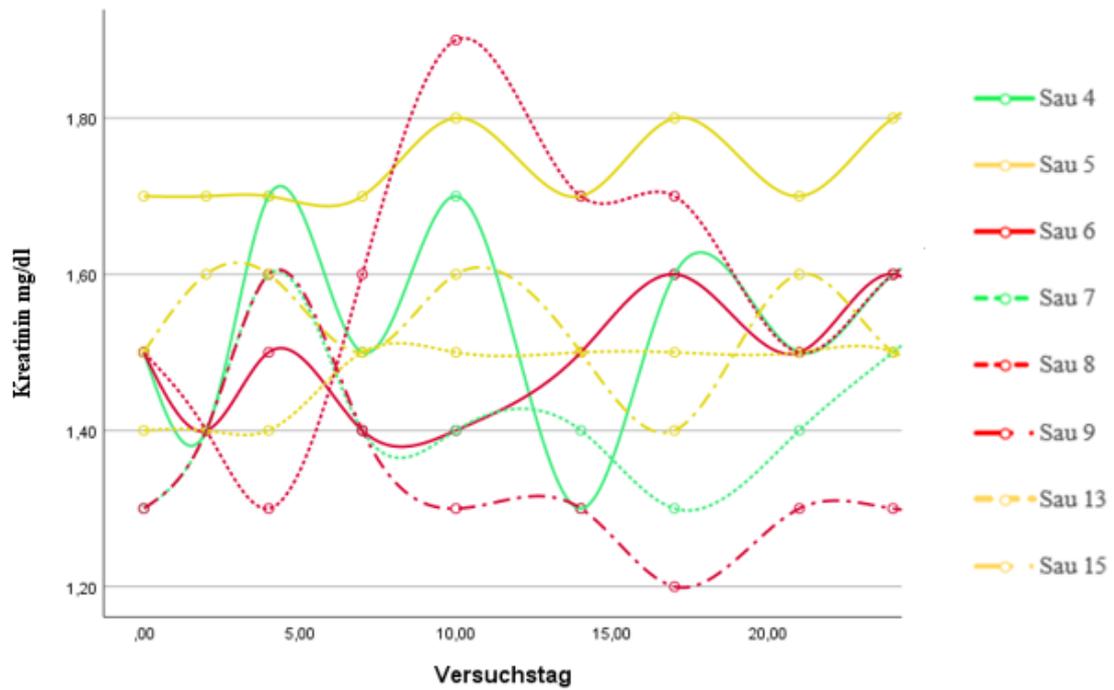


Abb. 9: Verlauf der Kreatininwerte (mg/dl) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28).

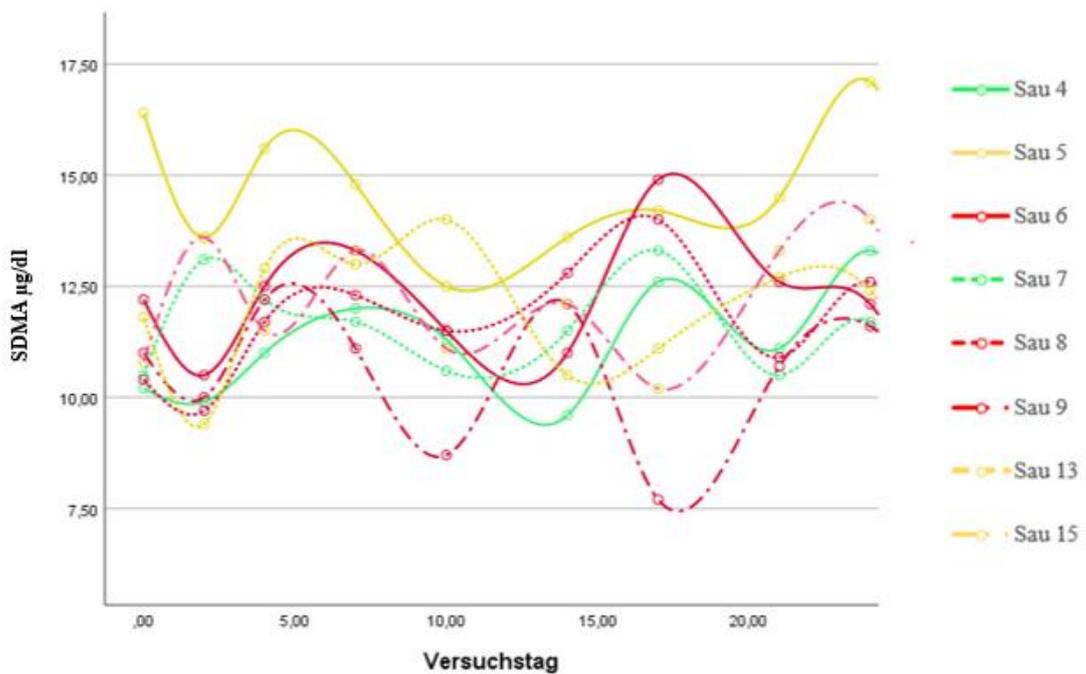


Abb. 10: Verlauf der SDMA-Werte (µg/dl) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28).

Der Totalproteingehalt schwankte bei Sau 6 und Sau 8 besonders stark (Abb. 11). Insgesamt waren über den gesamten Versuchszeitraum die Totalproteinwerte bei keiner Sau außerhalb des Referenzbereichs (Abb. 11). Am Versuchstag vier wurde bei Sau 6 ein niedriger Albumingehalt gemessen (Abb. 12). Abgesehen davon waren die Werte über den gesamten Versuchszeitraum wenig variabel und konstant unter dem Referenzbereich.

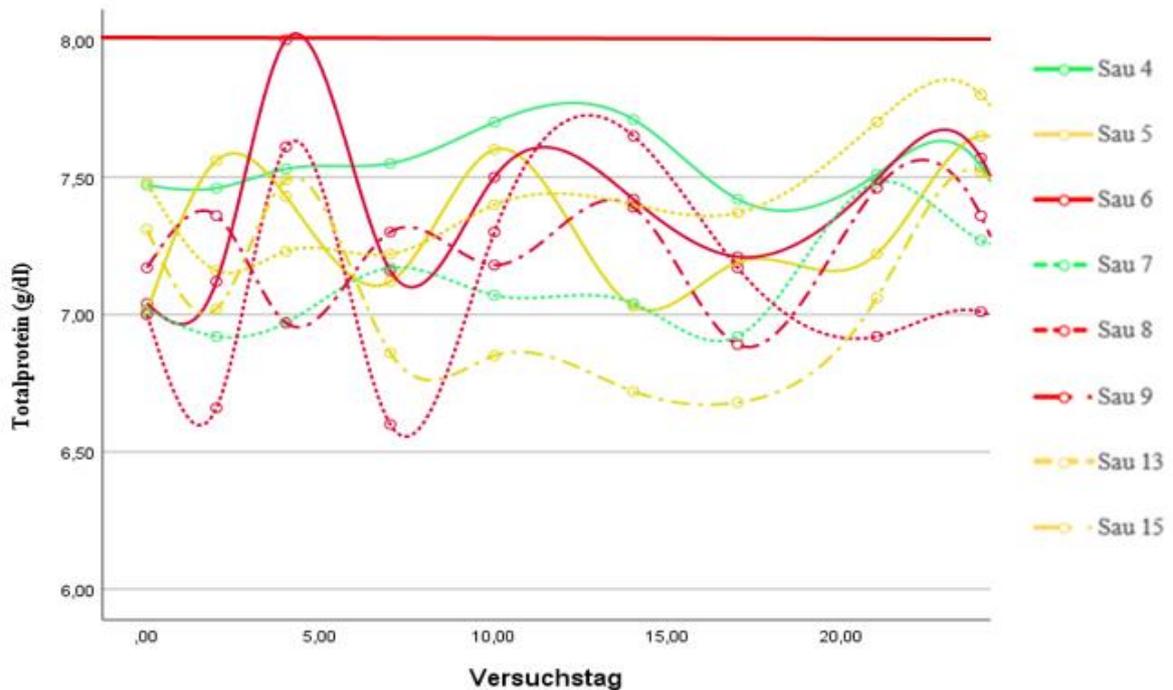


Abb. 11: Verlauf der Totalproteinwerte (g/dl) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28). Rote Linie = Obergrenze (8 g/dl)

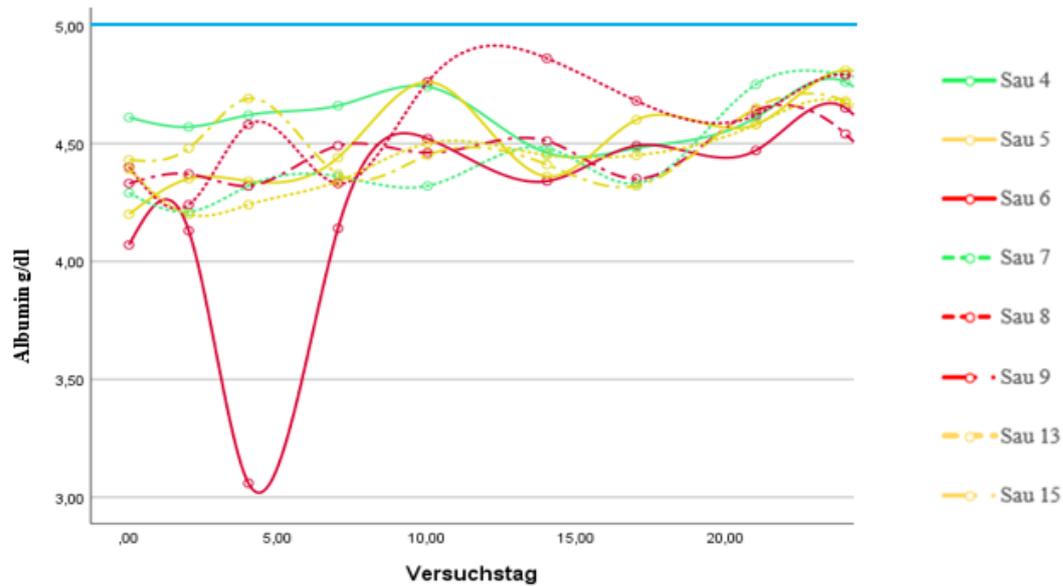


Abb. 12: Verlauf der Albuminwerte (g/dl) aller Sauen über den Versuchszeitraum. Blaue Linie = Untergrenze (5 g/dl).

Am Versuchstag 17 war die ALT von Sau Nr. 9 stark erhöht (168U/L) (Abb. 13). Ausreißer nach oben gab es auch bei Sau Nr. 6 an den Versuchstagen sieben und 14. Grundsätzlich lagen über den gesamten Versuchszeitraum lediglich die ALT-Werte der beiden Kontrollsauen (4 und 7) und Kontaktsau 15 im Referenzbereich (<74 U/L). Die Werte der anderen Sauen lagen bereits vor der Infektion leicht über 75 U/L.

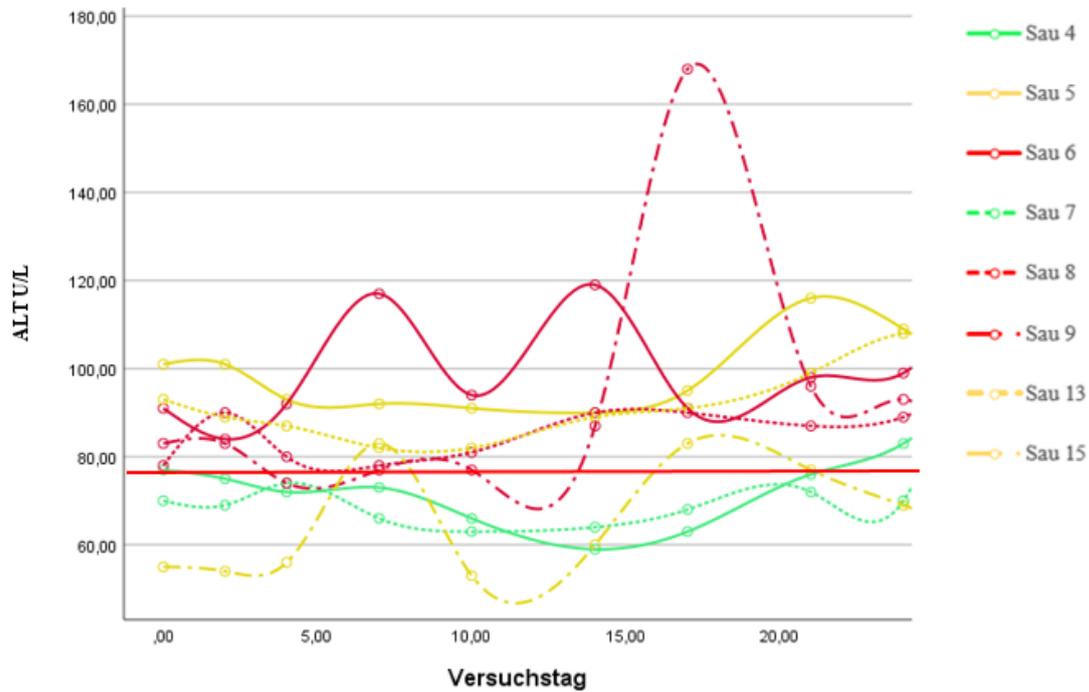


Abb. 13: Verlauf der ALT-Werte (U/L) aller Sauen. Rote Linie = Obergrenze (75 U/L)

Zum Zeitpunkt der Einstellung lagen die AST-Werte aller Sauen im Normbereich (Abb. 14). Nach der Infektion wurde ein Anstieg bei den Sauen Nr. 5, 15 (Kontakttiere) und allen infizierten Sauen verzeichnet. In Analogie zu den ALT-Werten war auch die AST bei Sau Nr. 9 am 17. Versuchstag stark erhöht (962 U/L) und bei Sau Nr. 6 an den Versuchstagen sieben und 14 erhöht. Bei Sau Nr. 8 war am zweiten Versuchstag ein Peak beobachtet worden. Erhöhte AST-Werte wurden auch bei Sau Nr. 5 und 15 beobachtet. Die AP war von Sau 6 kontinuierlich am höchsten (Abb. 15).

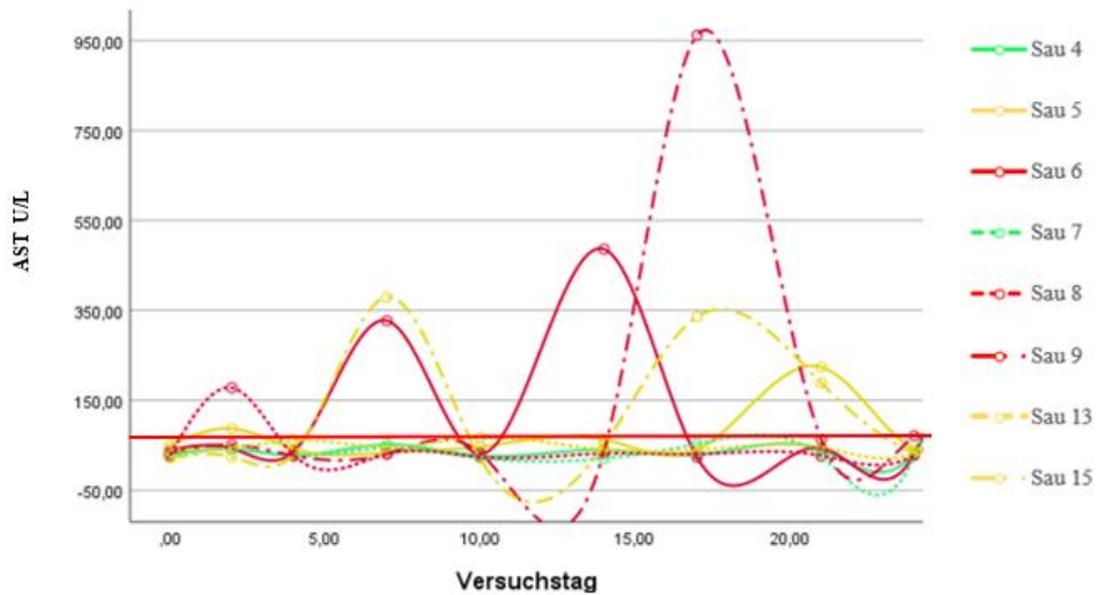


Abb. 14: Verlauf der AST-Werte (U/L) aller Sauen. Rote Linie = Obergrenze (80 U/L).

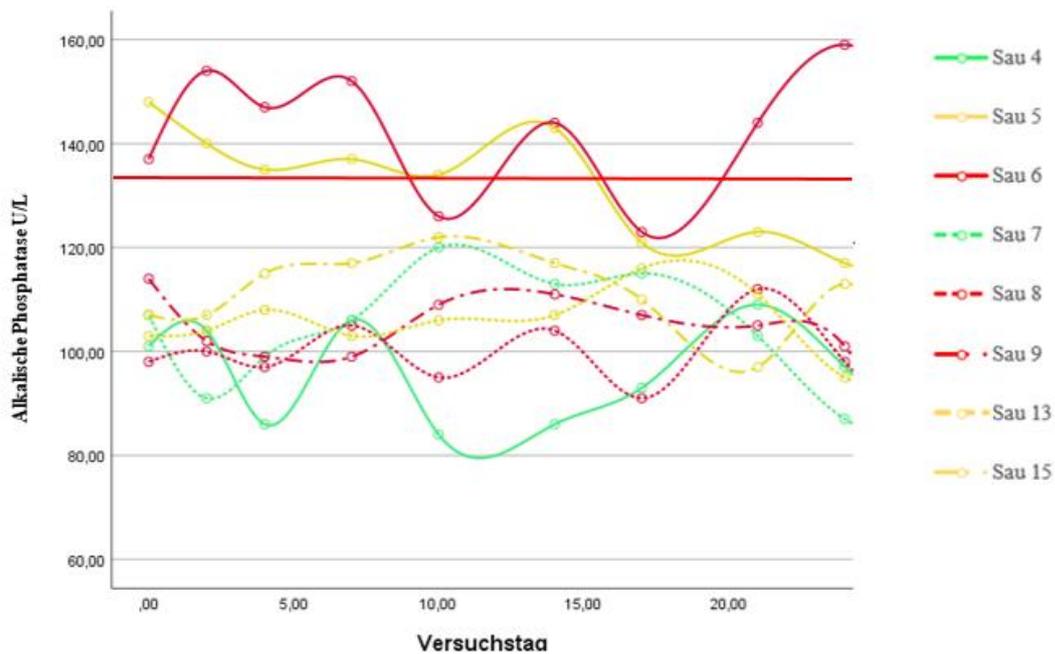


Abb. 15: Verlauf der AP (U/L) aller Sauen. Rote Linie = Obergrenze (125 U/L).

An den Versuchstagen sieben und 14 waren der GLDH-Werte von Sau Nr. 6 erhöht (15,43 U/L) (Ref <8 U/L) (Abb. 16). Die Bilirubin-Werte befanden sich bei allen Sauen über den gesamten Versuchszeitraum über dem Referenzwert von maximal 0,23 mg/dl (Abb. 17).

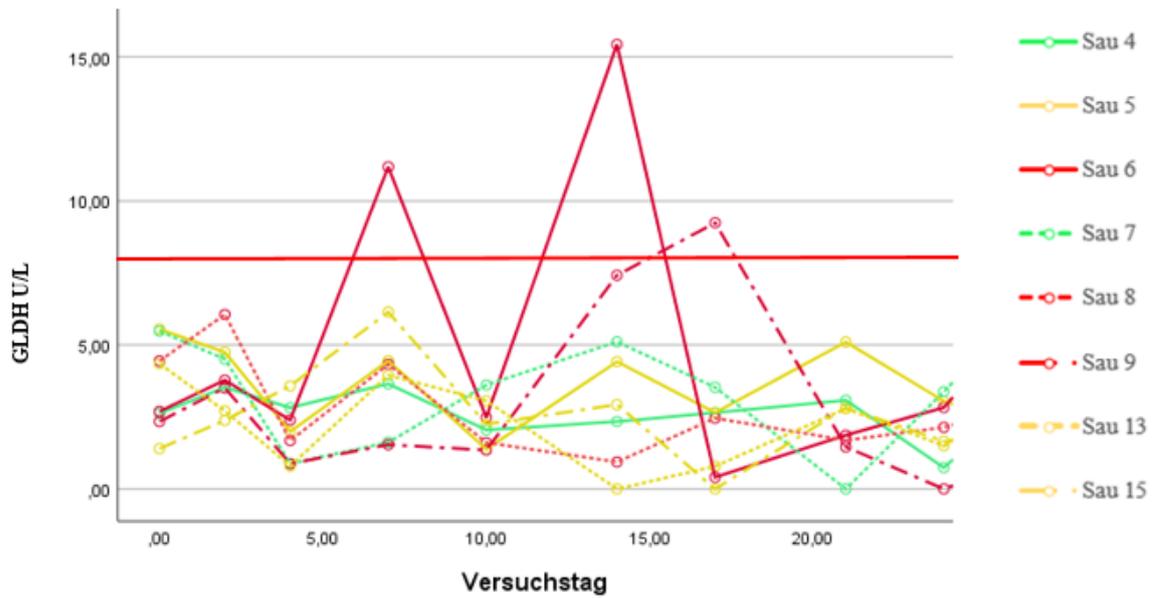


Abb. 16: Verlauf der GLDH-Werte (U/L) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28). Rote Linie = Obergrenze (8 U/L)

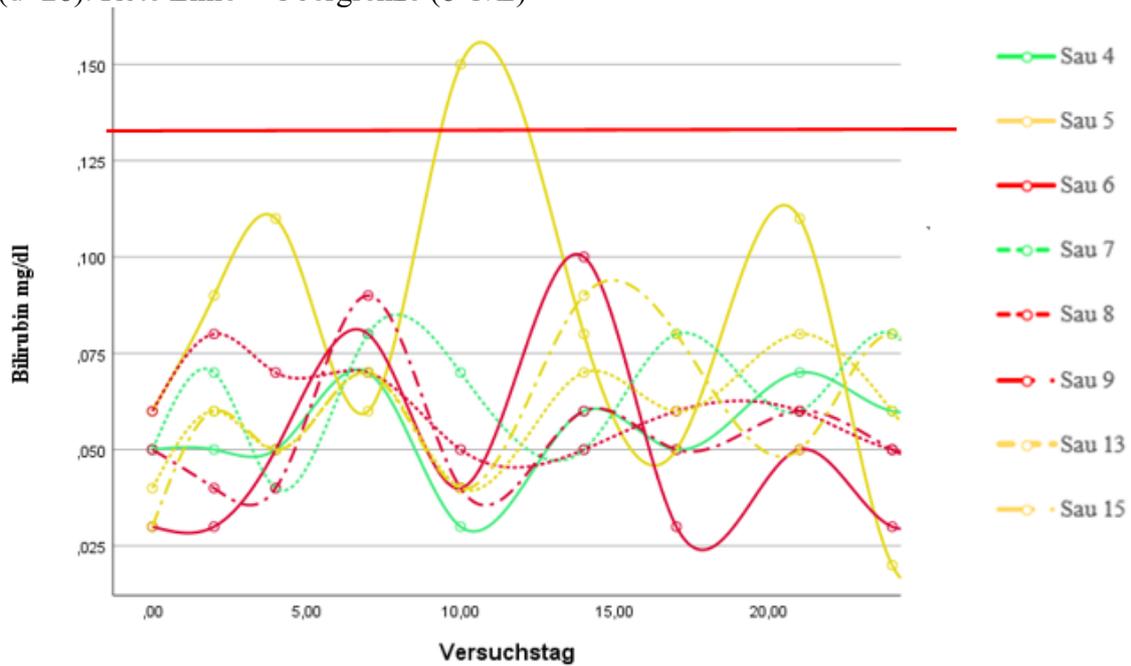


Abb. 17: Verlauf vom Bilirubingehalt (mg/dl) aller Sauen. Rote Linie = Obergrenze (130 mg/dl).

An Versuchstag 14 war der Gallensäure-Wert bei Sau Nr. 5 bei $31 \mu\text{mol/L}$ (Ref: $<22 \mu\text{mol/L}$) und bei Sau Nr. 6 bei $25 \mu\text{mol/L}$ (Ref.: $<22 \mu\text{mol/L}$) (Abb. 18).

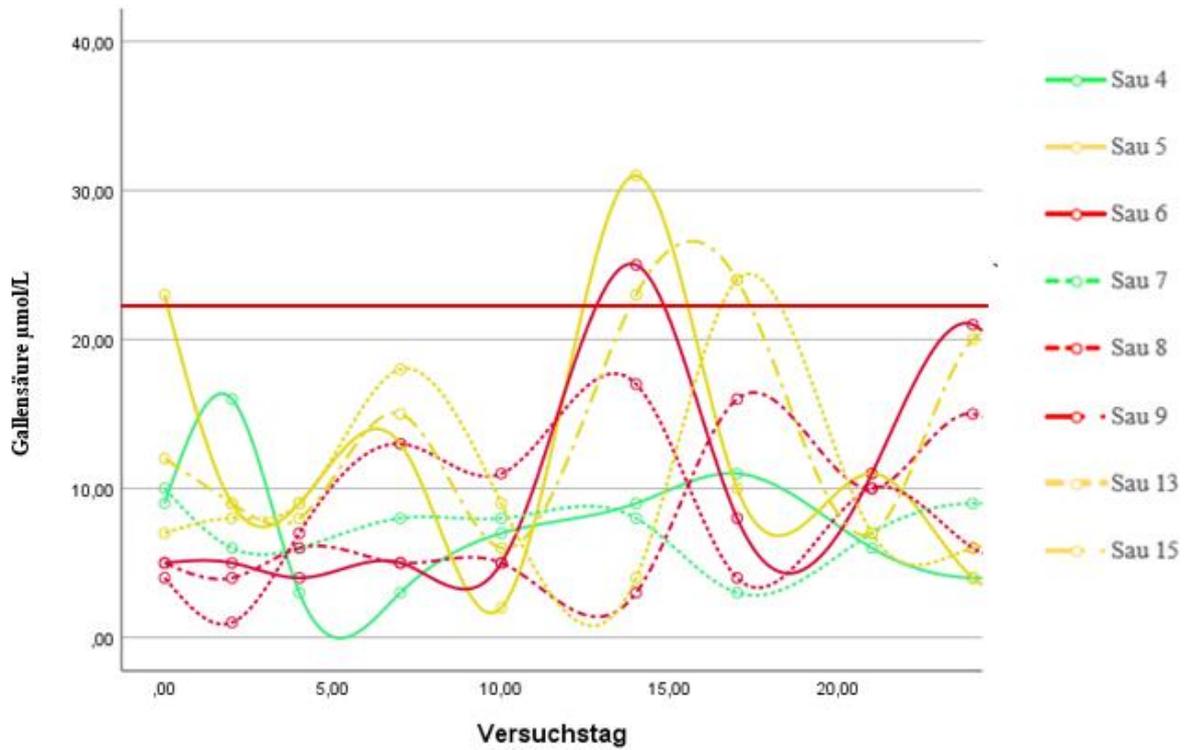


Abb. 18: Verlauf der Gallensäure-Werte ($\mu\text{mol/L}$) aller Sauen. Rote Linie = Obergrenze (22 $\mu\text{mol/L}$).

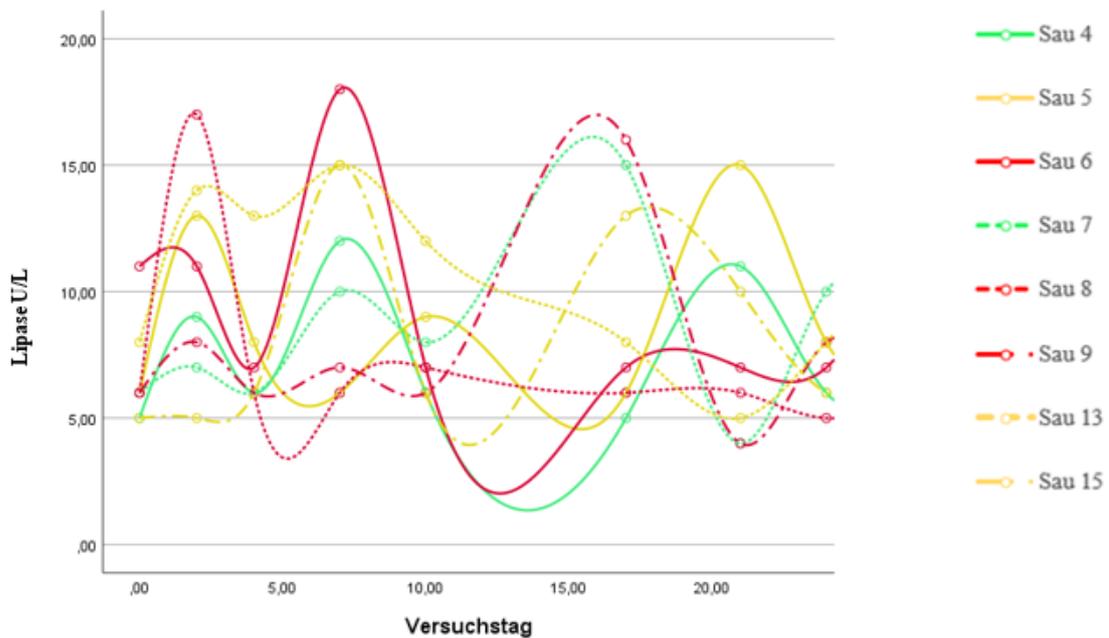


Abb. 19: Verlauf Lipase-Werte (U/L) aller Sauen.

Am Versuchstag 17 war die CK bei Sau Nr. 9 erhöht (66.530 U/L) (Ref.: <1200), während sie bei Sau Nr. 6 am 14. Versuchstag erhöht war (Abb. 20). Bei den Natriumwerten wurden über den gesamten Versuchszeitraum keine nennenswerten Veränderungen beobachtet (Abb. 21).

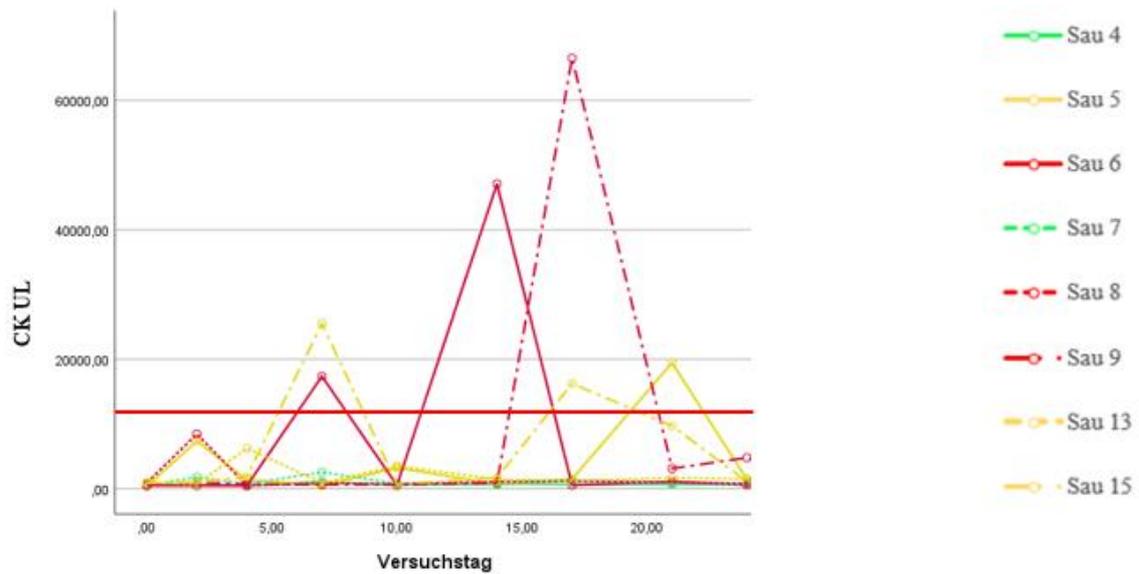


Abb. 20: Verlauf Creatinkinase (U/L) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum. Rote Linie = Obergrenze (1.200 U/L).

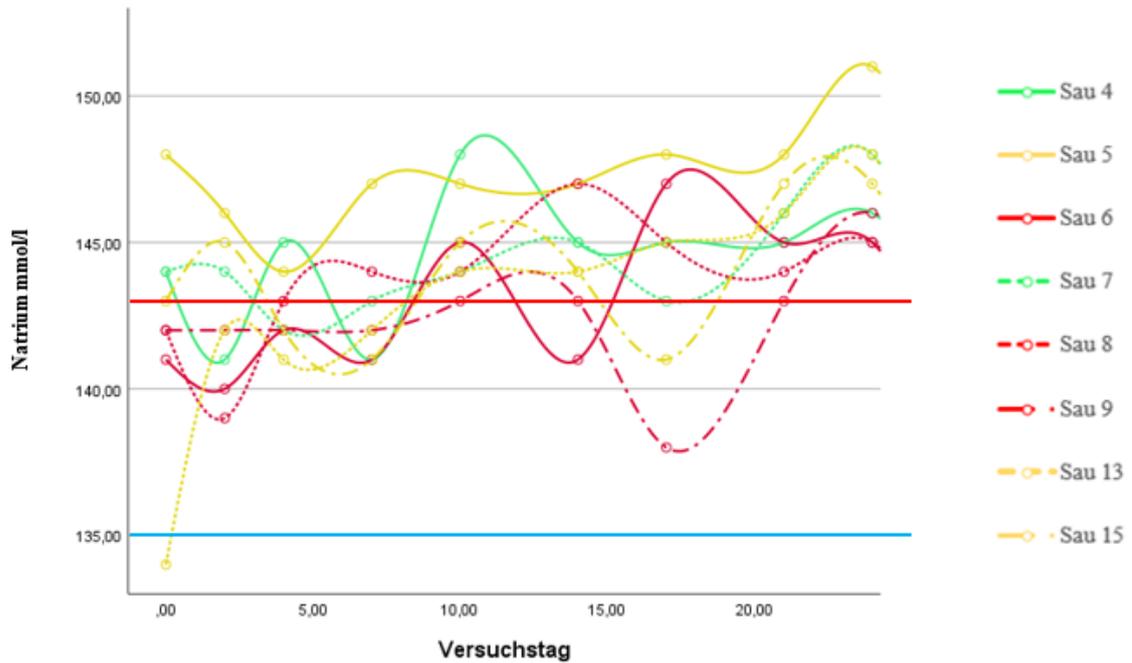


Abb. 21: Verlauf der Natrium-Werte (mmol/l) aller Sauen. Blaue Linie = Untergrenze (135 mmol/l). Rote Linie = Obergrenze (143 mmol/l).

Am Versuchstag 14 war der Kaliumwert bei Sau Nr. 6 erhöht (8,6mmol/l) (Abb. 22). Am Versuchstag 17 war er bei Sau Nr. 9 erhöht (8,7mmol/l).

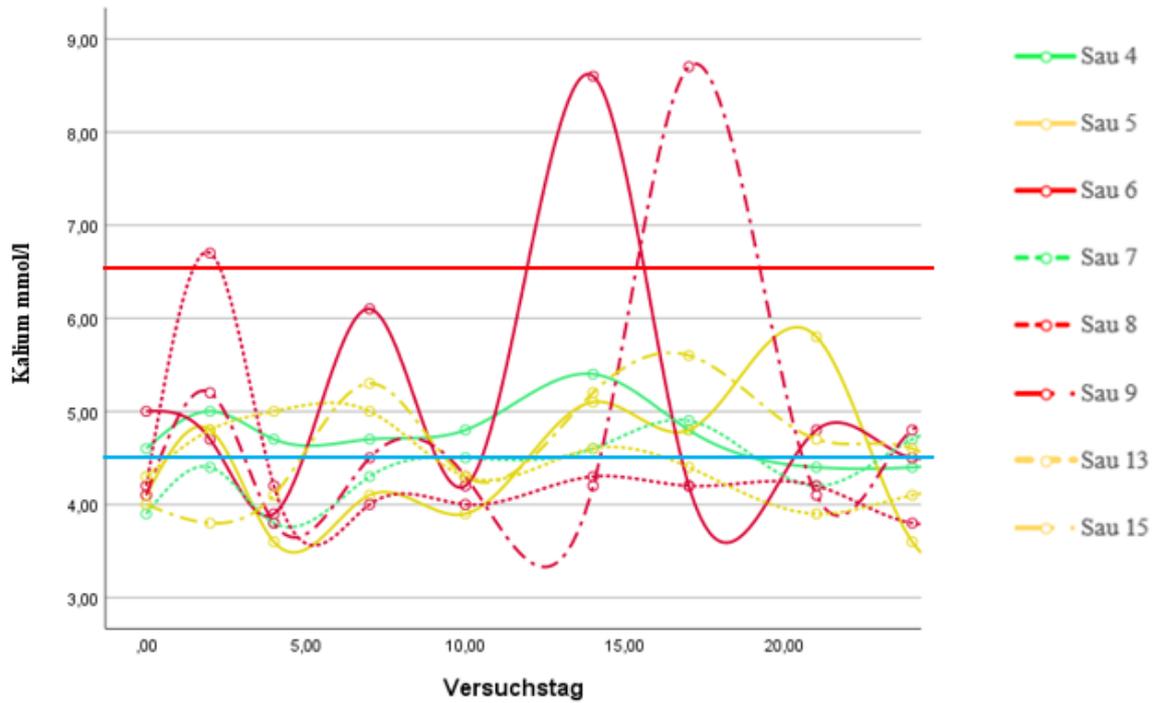


Abb. 22: Verlauf der Kalium-Werte (mmol/l) aller Sauen. Blaue Linie = Untergrenze (4,5 mmol/l). Rote Linie = Obergrenze (6,5 mmol/l).

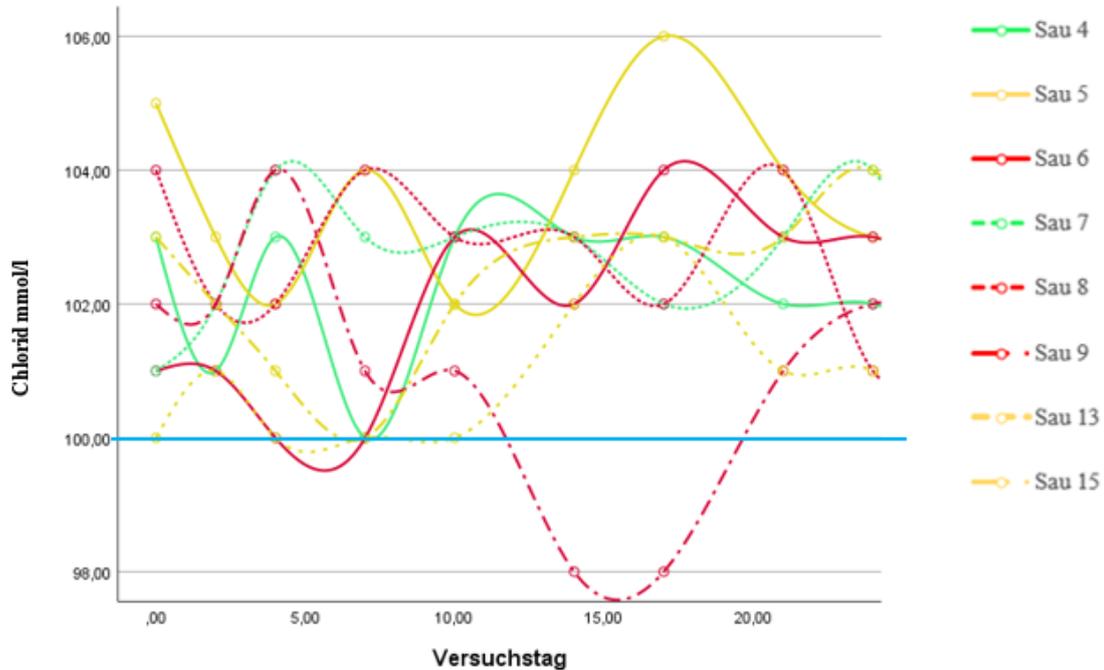


Abb. 23: Verlauf der Chlorid-Werte (mmol/l) aller Sauen. Blaue Linie = Untergrenze (100 mmol/l)

Am Versuchstag 17 war die Phosphor-Wert bei Sau Nr. 9 erhöht (3,20mmol/l). Am Versuchstag 14 war jener Wert bei Sau Nr. 6 erhöht (3mmol/l) (Abb. 24).

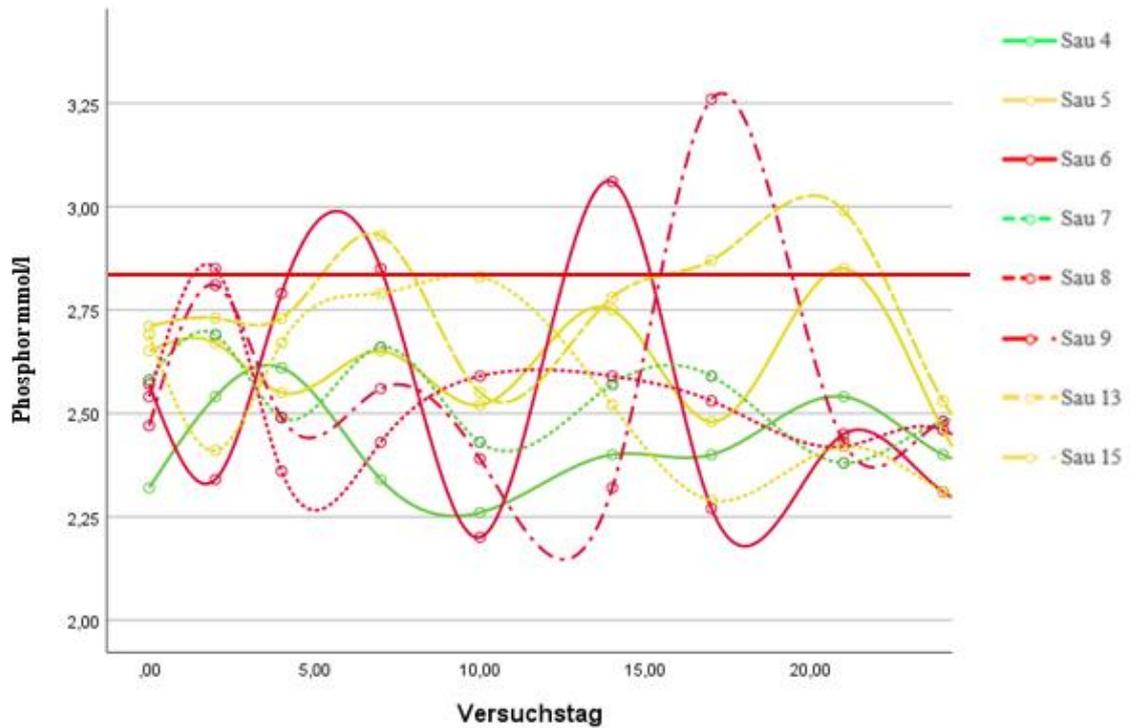


Abb. 24: Verlauf der Phosphor-Werte (mmol/l). Rote Linie = Obergrenze (2,8 mmol/l).

Tab. 6: Mittelwerte der einzelnen Blutparameter über den gesamten Versuchszeitraum in Abhängigkeit der Versuchsgruppe

Gruppe	Kontrolle	Kontakt	Infiziert	Insgesamt
Harnstoff* (mg/dl)	31,0	24,5	32,4	29,1
Kreatinin (mg/dl)	1,6	1,5	1,5	1,5
SDMA (µg/dl)	11,2	12,5	11,2	11,7
Totalprotein (g/dl)	7,3	7,2	7,2	7,2
Albumin (g/dl)	4,5	4,5	4,4	4,5
AL (U/L)	98,0	114,8	113,9	110,3
AST* (U/L)	123,9	89,9	148,6	120,4
ALT* (U/L)	75,3	85,6	93,7	86,1
GLDH (U/L)	3,0	2,7	3,6	3,1
Bilirubin (mg/dl)	0,1	0,1	0,1	0,1
Gallensäure (µmol/l)	7,1	11,4	8,5	9,2
Lipase (U/L)	3,8	2,7	3,7	3,3
Creatinkinase (U/L)	2 .142,0	4. 369,4	6. 808,9	4727,4
Natrium (mmol/L)	144,0	144,6	142,8	143,8
Kalium (mmol/L)	4,6	4,5	4,8	4,6
Chlorid (mmol/L)	102,3	102,1	101,9	102,1
Phosphor (mmol/L)	2,5	2,6	2,5	2,5

*Parameter mit statistisch signifikanten Unterschieden. SDMA = Symmetrisches Dimethylarginin, AP = Alkalische Phosphatase, AST = Aspartat-Amino-Transferase, ALT = Alanin-Amino-Transferase, GLDH = Glutamat-Dehydrogenase

Analytische Auswertung:

Mittels ANOVA konnte gezeigt werden, dass über den gesamten Versuchszeitraum die Harnstoffwerte der infizierten Gruppe signifikant höher waren als die Harnstoffwerte der Kontrollgruppe ($p=0,048$). Signifikante Unterschiede wurden auch bei weiteren Blutparametern beobachtet. So war die ALT über den gesamten Versuchsablauf sowohl bei der infizierten als auch bei der Kontaktgruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p=0,006$). Im Gegensatz dazu war die AST bei den infizierten Sauen, jedoch nicht bei den Kontaktsauen signifikant erhöht ($p=0,007$) (Tab. 6).

4 Diskussion

Der einzige eindeutige klinische Hinweis auf eine stattgefundene Infektion war die erhöhte innere Körpertemperatur und das verminderte Allgemeinverhalten der drei infizierten Jungsauen während weniger Stunden *post infectionem*. Da sich diese Parameter jedoch am Studientag 1 wieder normalisierten und bis auf wenige Ausnahmen an einzelnen Tagen auch im Normalbereich blieben, kann man davon ausgehen, dass eine primäre Feldinfektion geschlechtsreifer Sauen mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae nicht zu einer Störung des Allgemeinverhaltens führt und möglicherweise subklinisch verläuft. Dies ist insbesondere auch an den Normalwerten der Kontakttiere ersichtlich, die eine Feldinfektion – Infektion mit über von Infektionstieren ausgeschiedenen Leptospiren - widerspiegeln sollten. Die erhöhte IKT bei Sau Nr. 5 (Kontakttier) am zehnten Versuchstag lässt sich vermutlich auf Stress nach Blutentnahme zurückführen. Aufzeichnungen über die Dauer der Fixierung wurden jedoch nicht gemacht. Ein Rückschluss auf einen Zusammenhang mit einer aktiven Infektion zu diesem Zeitpunkt ist theoretisch auch möglich. Eine Erhöhung der Inneren Körpertemperatur nach einer Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae wurde zumindest für den Menschen beschrieben (Schulze et al. 2014), beim Schwein konnte dies, wie auch in der vorliegenden Studie, noch nicht beschrieben werden (Brito et al. 1992). Da der Zeitraum, in dem die Innere Körpertemperatur bei den infizierten Individuen erhöht war, relativ kurz war, ist es sehr wahrscheinlich, dass Infektionen mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae oft gar nicht entdeckt werden. Welche Auswirkungen eine Infektion jedoch auf tragende Sauen haben könnte, wurde bislang noch nicht experimentell untersucht und stellt sich somit gut als neue Fragestellung für zukünftige Infektionsstudien.

Die Sauen in der vorliegenden Untersuchung haben alle während des Versuchszeitraums an Körpermasse zugenommen (Abb. 7). Es wurde kein Unterschied der Gewichtszunahmen zwischen den Kontrolltieren und den infizierten Tieren beobachtet. Aufgrund dessen kann man davon ausgehen, dass die Futterraufnahme der infizierten Tiere im Vergleich zu nicht infizierten nicht vermindert war und diese Tiere trotz der Infektion ihre gewünschten Tageszunahmen erreichten.

Bei einem der Infektionstiere wurden am Tag 4 nach Infektion ikterische Skleren beschrieben. Ein hochgradiger Ikterus wurden beispielsweise auch bei einem mit dem Serovar *Icterohaemorrhagiae* infizierten Aufzuchtferkel kurz vor dem Tod festgestellt (Nisbet 1951). Auch bei Infektionen mit dem Serovar *Pomona* wurde Ikterus zwar bei den abortierten Föten, jedoch nicht bei den abortierenden Sauen festgestellt (Hathaway et al. 1983). Bislang gibt es im Zusammenhang mit einer Infektion mit *Icterohaemorrhagiae* auch keine Beschreibung von Ikterus bei Schweinen, die älter als drei Monate sind. Im Gegensatz zu anderen Tierarten wird Ikterus bei Schweinen generell eher selten beobachtet. Dies liegt einerseits auch an der hohen Staub- und Ammoniakbelastung in den Ställen, wodurch die Schleimhäute prinzipiell eher hyperämisch sind und dadurch ein Ikterus umso schwerer zu diagnostizieren ist (Masters et al. 1992). Die Versuchsschweine stammten zwar aus einer konventionellen Haltung mit hoher Staubbelastung, waren aber zum Zeitpunkt der Infektion bereits mehrere Wochen vom Betrieb entfernt in Staub- und Ammoniak-armer Umgebung. Somit spielte die Staub- und Ammoniakbelastung maximal eine untergeordnete Rolle.

Die Interpretation von Veränderungen der Blutparameter ist sehr schwierig, da es für Schweine keine validen Referenzwerte gibt (Klem et al. 2009). Meistens sind in der Literatur lediglich Referenzwerte von Tieren bestimmter Altersgruppen, Reproduktionsstadien und bestimmter Zuchtlinien enthalten. Bei unserer Studie wurde besonders darauf Wert gelegt, dass sich die Probenahme und die Auswahl der Referenzindividuen an den Praxisbedingungen orientieren, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit für die Praxis zu gewährleisten. Aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen beprobten Tieren, die sich in Alter, Genetik und Reproduktionsstatus unterscheiden, sowie der unterschiedlichen Laboranalysemethoden, ist eine Vergleichbarkeit der Literaturangaben schwierig bis unmöglich. Bereits vor der eigentlichen Bestimmung der Blutparameter kommt es zur Beeinflussung der Blutwerte durch die präanalytische Behandlung und Vorbereitung der Proben (Solberg und Stamm 1991).

Infektionen mit *Leptospiren* können prinzipiell zu lokalen Nekrosen in den Nieren und der Leber führen (Xue et al. 2009). Das könnte den erhöhten Harnstoffwert bei Sau Nr. 6 (Abb. 8) am vierten Tag nach der Infektion erklären. Gleichzeitig muss betont werden, dass der Harnstoffwert bei jener Sau schon vor der Infektion erhöht war. Des Weiteren wäre bei einem Einfluss der Infektion auf die Harnstoffwerte auch ein Anstieg jener Werte bei den anderen

infizierten Sauen zu erwarten gewesen. Da die Kreatinin-Werte bei allen Sauen im Normbereich < 2.26 mg/dl waren (Abb. 9), kann man davon ausgehen, dass in der vorliegenden Studie die Infektion keine Auswirkung auf die renale Clearance und somit auf die Niere hatte. Fraglich ist, ob die Versuchsdauer nicht lange genug war, um chronische Schäden der Nieren feststellen zu können. Des Weiteren wurde eine Affinität von *Leptospira interrogans* für das Nierenepithel lediglich für das Serovar Pomona festgestellt (Burnstein und Baker 1954). Im Zuge eines Infektionsversuches wurde bereits demonstriert, dass eine Infektion mit dem Serovar Pomona zu schweren Schädigungen des Nierenepithels führen kann, während es nach einer Infektion mit den Serovaren Bratislava, Muenchen und Copenhageni lediglich geringgradig waren (Burnstein und Baker 1954). Da sich das Serovar Copenhageni in derselben Serogruppe wie das Serovar Icterohaemorrhagiae befindet, ist es durchaus möglich, dass das Serovar Icterohaemorrhagiae ebenfalls keine große Affinität für das Nierengewebe besitzt. Zumindest pathomorphologisch zeigten die Nieren der infizierten Versuchstiere bei der Sektion keine Veränderungen, was die bisherigen Erkenntnisse unterstreicht. Da es kaum Studien zu jenem Serovar gibt, können für Schweine derzeit allerdings keine Vergleiche angestellt werden. Lediglich bei Mäusen wurden starke Veränderungen der Lungen und Nieren nach einer Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae festgestellt (Pereira et al. 1998).

Daten sind jedoch für andere Serovaren bei anderen Tierarten – wie beispielsweise Canicola - durchaus vorhanden. Eine deutsche Studie mit 99 Hunden, welche mit Leptospiren infiziert und die Harnstoff- sowie Kreatininwerte über sieben Jahre verfolgt wurden, zeigte klar, dass bei über 90 % aller infizierten Tiere beide Werte erhöht waren (Knöpfler 2015). Hierbei handelte es sich, wie bereits angesprochen, um Langzeitfolgen. Es wäre möglich, dass das Serovar Icterohaemorrhagiae bei längerer Exposition und ständiger Reinfektion durchaus zu einer Erhöhung der Nierenwerte bei Schweinen führen kann. Bei einer anderen deutschen Studie hat sich ebenso gezeigt, dass 44 von 50 Hunden erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte hatten (Kohn et al. 2010). Erhöhte Harnstoff- sowie Kreatininwerte aufgrund einer obliegenden Leptospireninfektion wurden ebenso bei Pferden beschrieben (Zilch et al. 2021). Diese Ergebnisse stehen jedoch im Kontrast zu denen einer anderen Studie, in der die Kreatininwerte der untersuchten Stuten erhöht waren (Pinna et al. 2010). Hierbei ist erstens zu betonen, dass es sich bei den genannten Studien jedoch nie um einen Infektionsversuch mit dem Serovar

Icterohaemorrhagiae handelte und insofern die Vergleichbarkeit immer in eine gewisse Relation gestellt werden sollte.

Sowohl bei den infizierten Sauen, als auch bei Kontroll- und Kontaktieren, veränderten sich die SDMA kaum (Abb. 10). Da SDMA ein hilfreicher Parameter ist, um auch eine akute Niereninsuffizienz bei einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate von nur 30 % zu erkennen, kann an dieser Stelle mit Vorsicht behauptet werden, dass eine Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae zu keinen akuten Veränderungen im Nierengewebe führt. Allerdings muss an dieser Stelle auch klar betont werden, dass die Anzahl der Tiere pro Gruppe auf ein Minimum beschränkt war und die Aussagekräftigkeit nicht garantiert werden kann.

Da bei den von uns untersuchten Tieren keine nennenswerten Änderungen der Nierenwerte beobachtet wurden, ist es demnach wenig verwunderlich, dass auch die Totalproteinwerte kaum schwankten. Da die infizierten Sauen am selben Zeitpunkt einmalig infiziert wurden, ist eine Zirkulation, sowie eine mögliche Reinfektion eher unwahrscheinlich. Dies steht vermutlich im Kontrast zum Feld, wo Sauen kontinuierlich dem Harn und Kot von Nagetieren ausgesetzt sind und Reinfektionen sehr wahrscheinlich sind (Guernier et al. 2017). Im Vergleich zu einer bereits erwähnten Studie bei Hunden gab es keine deutlichen Unterschiede bei den TP Werten zwischen infizierten Tieren und den Kontrolltieren. Bei jener Studie hatten tatsächlich 66 Hunde eine Hyper- und 15 Hunde eine Hypoproteinämie (Knöpfler 2015). Allerdings handelte es sich bei jener Studie um eine Langzeitstudie. Bei Wollaffen zeigte sich nach einer Leptospireninfektion im Zuge einer kolumbianischen Studie ein akutes Nierenversagen, welches zu einer Hypoproteinämie führte (González A et al. 2015).

Der am Studientag 4 beobachtete erniedrigte Albuminwert von 3.9 g/dl bei Sau Nr. 6 (Abb. 12) könnte möglicherweise die Folge einer Schädigung des renalen Epithels aufgrund einer zuvor stattgefundenen Infektion mit *Leptospira interrogans* sein. Einen Beweis dafür konnten wir allerdings nicht liefern, da die Albuminwerte der anderen beiden infizierten Tiere nicht erniedrigt waren. Interessant ist – wie bereits oben angesprochen – Sau Nr. 6, deren Harnstoffwert am selben Tag (SD 4) stark erhöht war, als auch ihr Albuminwert erniedrigt war. Demnach könnte bei dieser Sau tatsächlich eine kurzfristige Schädigung des Nierenepithels stattgefunden haben. Allerdings stabilisierten sich beide Werte bis zur nächsten Probenentnahme und blieben über den gesamten Versuchszeitraum stabil. Bei einer

vorliegenden Glomerulonephritis sind grundsätzlich verminderte Albuminwerte bei Schweinen keine Seltenheit (Segales 2004). Auch bei einer italienischen Infektionsstudie mit Hunden hatten zwölf von 16 infizierten Hunden eine Hypoalbuminämie (Mastrorilli et al. 2007). Die verminderte Albuminproduktion wäre auch infolge einer Leberinsuffizienz denkbar.

Sowohl bei den infizierten Sauen als auch bei zwei Kontaktsauen wurde über den gesamten Versuchszeitraum eine signifikant erhöhte Aktivität der ALT verzeichnet ($p=0,007$). Bei Pferden, welche mit dem Serovar Bratislava infiziert waren, waren die ALT-Werte ebenso durchgehend erhöht (Pinna et al. 2010). Zwölf von 36 infizierten Hunde wiesen ebenso erhöhte ALT Aktivitäten aufgrund einer Infektion mit dem Serovar Canicola auf (Birnbäum et al. 1998). Bei einer US-amerikanischen Studie waren es immerhin 17/54 Hunden mit einer erhöhten ALT-Aktivität (Goldstein et al. 2006). Dennoch sollte darauf hingewiesen werden, dass sich die ALT vor der Infektion bei allen Sauen im Normbereich befand und die Aktivität jenes Enzyms nach der Infektion bei allen infizierten Tieren und zwei von drei Kontakttieren stieg. Insofern könnte durchaus überdacht werden, ob nicht auch die ALT bei Schweinen als leberspezifisch eingestuft werden könnte. Immerhin waren vor allem die Leberwerte und nicht die Nierenwerte bei den infizierten Sauen verändert. Dies könnte ein möglicher Hinweis für den Tropismus des Serovars Icterohaemorrhagiae auf Hepatozyten sein. Bei Meerschweinchen ist eine Apoptose von Hepatozyten nach einer Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae beschrieben (Merien et al. 1998)

In unserem Versuch waren AST-Werte bei infizierten Sauen ebenfalls durchgehend hoch ($p=0,007$, Abb. 14). Bei Pferden und Hunden wurden ebenso erhöhte AST-Werte bei infizierten Probanden observiert (Pinna et al. 2010, Knöpfler 2015). Insgesamt hatten bei einer anderen Studie 14 von 36 infizierten Hunde erhöhte AST-Werte (Birnbäum et al. 1998). Im Vergleich zur ALT ist die AST beim Schwein leberspezifisch. Daher können Veränderungen der Aktivität auf einen Leberschaden inklusive Zelluntergang hinweisen. Die Aktivitäten der Leberenzyme sind je nach Art und Grad der Hepatopathie singular oder gleichzeitig erhöht (Greenlee et al. 2005). Der Einfluss von Stress durch die Fixierung und Blutentnahme der Sauen sollte nicht außer Acht gelassen werden (Dubreuil et al. 1990). Stressbedingt wären jedoch erhöhte AST-Werte bei allen untersuchten Sauen gemessen worden. Da vor allem die Leberenzymaktivitäten

bei den drei infizierten Sauen und zwei der drei Kontaktsauen erhöht waren, ist ein Zelluntergang der Hepatozyten nach der erfolgten Infektion durchaus möglich.

Sowohl infizierte Sauen als auch die Kontaktiere wiesen bereits vor der Infektion erhöhte AP-Werte auf (Abb. 15). Insofern kann nicht von Auswirkungen einer Leptospireninfektion auf die AP ausgegangen werden. Interessanterweise waren die AP-Werte bei mit Leptospiren infizierten Hunden, Katze sowie Pferden in bereits genannten Studien durchwegs signifikant erhöht (Pinna et al. 2010, Knöpfler 2015, Rose).

GLDH-Werte, welche sich über dem Referenzbereich befanden, wurden ebenfalls bei Sau Nr. 6 und Sau Nr. 9 beobachtet. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um ein Leberenzym handelt, ist es möglich, dass die observierten erhöhten GLDH-Werte bei den Sauen 6 und 9 (Abb. 16) wegen einer Leberschädigung durch die durchgemachte Infektion mit *Leptospira interrogans* zustande kamen. Tatsächlich waren sämtliche Leberparameter vor allem bei Sau Nr. 6 kontinuierlich erhöht. Es könnte sich durchaus um Auswirkungen der Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae handeln. Interessant bleibt vor allem der Umstand, dass jene Ausreißer nach oben bei der infizierten Sau Nr. 8 nicht beobachtet wurden. Bei Pferden waren die GLDH- Werte bei den infizierten Tieren durchwegs erhöht (Pinna et al. 2010). Ebenso waren in einer anderen Studie bei 36 von 70 untersuchten Hunden die GLDH-Werte deutlich erhöht (Knöpfler 2015).

Da die Bilirubinwerte bereits vor der Infektion bei sämtlichen Sauen aller drei Gruppen über dem Referenzwert waren, lag die Ursache dafür vermutlich im Herkunftsbetrieb. Dies könnte genetischen Ursachen obliegen (Kixmüller 2004). Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen ist bekannt, dass der Bilirubingehalt nach einer Infektion mit Leptospiren ansteigen kann (Birnbäum et al. 1998, Rose).

Die Gallensäure-Werte aller Versuchssauen befanden sich über den gesamten Versuchsraum im Normbereich (Abb. 18). Deshalb ist daraus zu schließen, dass es keine nennenswerten Unterschiede gab und hier keine Änderungen nach einer Leptospireninfektion zu erwarten seien.

Da sich bei allen Sauen die Lipase-Werte im Normbereich befanden (Abb. 19), gehen wir derzeit nicht davon aus, dass eine Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae einen

Schaden im exokrinen Pankreas verursachen kann. Bei Meerschweinchen wurde nach einer Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae mittels PCR und Transelektronenmikroskopie tatsächlich Leptospiren im Pankreas nachgewiesen (Ajayi et al. 2021). Außerdem waren auch Gewebstücke von Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Milz und Nebenniere positiv. Wiederum gab es bei den drei Infektionstieren zumindest pathomorphologisch keine nennenswerten Veränderungen der Leber und des Pankreas, die auf eine Infektion hinweisen.

Es kann sein, dass die Sauen Nr. 6 und 9 wegen der Stressbelastung durch die Fixierung an einigen Tagen erhöhte CK-Werte aufwiesen (Abb. 20). Dennoch bleibt es bemerkenswert, dass pathologische Werte immer wieder bei jenen beiden infizierten Sauen observiert worden sind. Erhöhte CK-Werte nach einer Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae sind beim Schaf beschrieben worden. Als Ursache dafür wird eine deutliche Erhöhung des oxidativen Stresses nach einer Infektion mit dem Serovar vermutet, da an denselben Tagen auch eine Erhöhung der Superoxid-Dismutase gemessen worden ist (da Silva et al. 2019).

Während sich die Natriumwerte kontinuierlich in der Norm befanden, waren die Kaliumwerte bei Sauen Nr. 6 und 9 an einzelnen Tagen erhöht (Abb. 21 & 22). Auch bei infizierten Hunden war die Inzidenz jener mit erhöhten Kaliumwerten mit drei von 17 Hunden eher gering. Lediglich zwei hatten eine Hyponatriämie (Rentko et al. 1992). Für Sauen wurde ein signifikanter Alterseinfluss mit höheren Phosphorwerten bei Jungsauen als bei Altsauen beschrieben (Kixmüller 2004). Ebenso ist der Einfluss der Fütterung unumstritten. Bei hämolytischen Proben erhöhen sich ebenso die Messwerte von Phosphor im Plasma oder Serum. Bei einer Studie mit Hunden hatten insgesamt 28 von 51 mit Leptospiren infizierten Hunden eine Hyperphosphatämie (Tangeman und Littman 2013). Man kann ebenso nicht ausschließen, dass erhöhte P-Werte (Abb. 24) durch die genannte Hämolyse zustande kamen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die einzelnen Veränderungen der Blutparameter in der vorliegenden (oder unserer) Untersuchung durch präanalytische Fehler entstanden sind. Die Blutentnahme erfolgte zwar standardisiert, jedoch nicht immer von derselben Person und der Abstand zwischen Blutentnahme und Eintreffen im Labor war aus logistischen Gründen bei allen Tieren unterschiedlich. Der Zeitpunkt der Fixation mittels Oberkieferschlinge bis zur vollendeten Blutentnahme variierte ebenfalls von Sau zu Sau.

Zusammenfassend kann erwähnt werden, dass aufgrund der erhobenen Daten davon ausgegangen werden kann, dass in der Praxis eine Infektion geschlechtsreifer Sauen mit *L. Icterohaemorrhagiae* klinisch übersehen werden kann. Es konnten in dieser Studie keine klinischen und labordiagnostischen Parameter als typisch oder geeignet für eine diagnostische Hilfestellung erhoben werden. Die geringe Gruppengröße der eingeschlossenen Tiere könnte zwar ein Bias darstellen, jedoch wurde im Vorfeld ein aktives, nicht zu übersehendes klinisches Geschehen erwartet und die Studie sollte als Pilotprojekt für weiterführende Studien dienen.

Die Hypothesen konnten somit klar verworfen werden: Es gab weder klinischen Anzeichen für eine systemische Erkrankung nach Infektion noch labordiagnostische Hinweise auf eine Erkrankung der Leber oder Nieren. Ebenso wenig gab es diese für die Kontakttiere, von denen ursprünglich angenommen wurden, sie würden sich über Ausscheidungen, v.a. Harn, der infizierten Tiere anstecken. Die Kontrolltiere sind zu jedem Zeitpunkt unauffällig geblieben, wie erwartet.

Die Ergebnisse der Ausscheidung der Leptospiren über Harn und Vaginalsekrete sowie der stattgefundenen Serokonversion werden im Rahmen einer weiteren Diplomarbeit gezeigt.

5 Zusammenfassung

Die Leptospirose wird durch schraubenförmige Bakterien der Gattung *Leptospira* ausgelöst. Beim Schwein können Infektionen mit *Leptospira interrogans* zu Fruchtbarkeitsproblemen führen. Beschreibungen über die klinischen Auswirkungen einer Leptospireninfektion gibt es beim Schwein vor allem für die Serovare Pomona und Bratislava. In Österreich werden im Zuge der Routinediagnostik im Mikroagglutinationstest häufig Antikörper gegen Leptospiren der Serovare Bratislava und Icterohaemorrhagiae gefunden. Über die klinischen Auswirkungen einer Infektion mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae ist allerdings wenig bekannt. Aufgrund dessen wurde an der Veterinärmedizinischen Universität Wien ein Infektionsversuch mit jenem Serovar durchgeführt. Das Ziel dieser Studie lag vor allem darin, die klinischen Auswirkungen einer Infektion von Jungsauen mit *Leptospira interrogans* Serovar Icterohaemorrhagiae zu eruieren. Außerdem sollte verfolgt werden, inwiefern sich bestimmte Blutwerte zwischen infizierten und nicht infizierten Tiere unterscheiden. Dazu wurden drei von acht Jungsauen am Studientag 0 mit *Leptospira interrogans* Serovar Icterohaemorrhagiae infiziert (Sau Nr. 6, 8 und 9). Im selben Raum befanden sich drei nicht infizierte Kontakttiere (Sau Nr. 5, 13 und 15). Zwei weitere Sauen befanden sich in einem separaten Raum und wurden als Kontrolltiere gehandhabt (Sau Nr. 4 und 7). Die Tiere wurden täglich klinisch untersucht. Zweimal in der Woche wurden Blutproben von allen Tieren entnommen. Am 28. Tag nach der Infektion wurden alle Tiere euthanasiert und sezziert. Die Innere Körpertemperatur stieg kurz nach der Infektion an, stabilisierte sich aber kurz danach. Die Skleren eines Versuchstieres waren am 4. Tag geringgradig ikterisch. Bei den Blutparametern gab es signifikante Unterschiede zwischen infizierten Tieren und Kontrolltieren für die Leberparameter Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase. Aufgrund der Ergebnisse kann man davon ausgehen, dass Infektionen mit dem Serovar Icterohaemorrhagiae bei Jungsauen meistens subklinisch verlaufen und deswegen unentdeckt bleiben. Die Veränderungen der Leberenzymaktivitäten bei den infizierten Jungsauen deuten stark auf die Affinität des Serovars für Hepatozyten hin. Im Vergleich dazu gab es bei den Nierenparametern keine bedeutenden Veränderungen.

6 Summary

Leptospira interrogans is a gram negative spiral shaped bacterium with zoonotic potential. In the course of our study we aimed to evaluate the potential consequences of an infection of *Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae mainly to blood values, inner body temperature and weight gain of infected gilts. In this trial three gilts were infected with *Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae on study day zero (gilts 6, 8 and 9). Three other gilts were housed in the same room with infected animals, but were not infected with *Leptospira*. These three gilts were referred to as contact animals (gilts 5, 13 and 15). Two other gilts were housed in a separate room with separate ventilation system and treated as negative control group (gilts four and seven). Blood samples were taken on study days 0, 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24 and 28 and analyzed for the following blood values: Aspartate aminotransferase (AST), Alanine-amino transferase (ALT), Total protein, Bile acid, Lipase, Natrium, Potassium, Chloride, Phosphorus, total bilirubin, Creatinine, Creatine kinase, Urea, Symmetrical dimethylarginine (SDMA), Albumin and Alkaline phosphatase. The inner body temperature was measured every day. There was an increase of the inner body temperature of all infected animals a few hours after the infection. Except once in one animal, the inner body temperature was never increased again. The sclera of one infected animal was slightly icteric on study day 4. While significant differences between negative control group and infected animals were observed for urate, there were no differences of creatinine values. When a highly increased urate was measured for sow 6, albumin values were far below the cut off. Differences were mainly observed for liver enzymes., on day 17, alanine-amino transferase of gilt number 9 was highly increased (168 U/L). Aspartat-amino transferase activity was throughout high for all infected gilts. GLDH was high for gilt number 6 on study days seven and 14 (15,4 U/L) and for gilt number nine on study day 17 (9,1 U/L). Thus, a clear influence of *Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae on the liver but not the kidney can be assumed. However, due to limitations of comparable data for blood values of pigs, clear statements of influences of Icterohaemorrhagiae and its pathogenic potential cannot be done.

7 Literaturverzeichnis

- Adler B, de la Peña Moctezuma A. 2010. *Leptospira* and leptospirosis. *Veterinary Microbiology*, 140(3–4):287–296.
- Ajayi OL, Antia RE, Oladipo TM. 2021. Dissemination kinetics and pathology of canine *Leptospira icterohaemorrhagiae* isolate in a guinea pig infection model. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 42(3):314–334.
- Arnold M, Richard O, Gurtner C, Nathues H, Grahofer A. 2021. A case report: *Actinobaculum suis* infection associated with formation of pyogranuloma, epididymitis and azoospermia in a boar. *BMC Veterinary Research*, 17(1):6.
- Baumgartner W, Wittek T. 2017. *Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere*. Neunte Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Bertelloni F, Turchi B, Vattiata E, Viola P, Pardini S, Cerri D, Fratini F. 2018. Serological survey on *Leptospira* infection in slaughtered swine in North-Central Italy. *Epidemiology and Infection*, 146(10):1275–1280.
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willig MR, Gotuzzo E, et al. 2003. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(12):757–771.
- Birnbaum N, Barr SC, Center SA, Schermerhorn T, Randolph JF, Simpson KW. 1998. Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: serological and clinicopathological features. *Journal of Small Animal Practice*, 39(5):231–236.
- Bolin CA, Cassells JA. 1992. Isolation of *Leptospira Interrogans* Serovars *Bratislava* and *Hardjo* from Swine at Slaughter. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 4(1):87–89.
- Bolin CA, Cassells JA, Hill HT, Frantz JC, Nielsen JN. 1991. Reproductive Failure Associated with *Leptospira Interrogans* Serovar *Bratislava* Infection of Swine. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 3(2):152–154.
- van den Born E, van den Elzen PPM, van Kilsdonk E, Hoeijmakers MJH, Segers RPAM. 2020. An octavalent vaccine provides pregnant gilts protection against a highly virulent porcine parvovirus strain. *BMC Veterinary Research*, 16(1):55.
- Brito TD, Yasuda PH, Santos RT, Alves VAF. 1992. Detection of leptospiral antigen (*L. interrogans* serovar *copenhageni* serogroup *Icterohaemorrhagiae*) by immunoelectron microscopy in the liver and kidney of experimentally infected guinea-pigs. 10.
- Burnstein T, Baker JA. 1954. Leptospirosis in Swine Caused by *Leptospira Pomona*. *Journal of Infectious Diseases*, 94(1):53–64.
- Burriel AR, Dalley C, Woodward MJ. 2003. Prevalence of *Leptospira* species among farmed and domestic animals in Greece. *Veterinary Record*, 153(5):146–148.
- Chaudhary RK. 1966. Experimental infection with *L. pomona* of normal and immune piglets. *CANADIAN VETERINARY JOURNAL*, 2:13–20.

- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI. 2015. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(9):e0003898.
- Cruz-Romero A, Alvarado-Esquivel C, Romero-Salas D, Alvarado-Félix AO, Sánchez-Montes S, Hernández-Tinoco J, Sánchez-Anguiano LF. 2018. Seroepidemiology of *Leptospira* infection in backyard pigs in Durango State, Mexico. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 1–4.
- Cullen PA, Xu X, Matsunaga J, Sanchez Y, Ko AI, Haake DA, Adler B. 2005. Surfaceome of *Leptospira* spp. *Infection and Immunity*, 73(8):4853–4863.
- Da Silva AS, Jaguezski AM, Laber IF, von Laer AE, Lovato LT, da Silva MO, de Moura AB. 2020. *Leptospira* spp. in horses in southern Brazil: Seroprevalence, infection risk factors, and influence on reproduction. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 73:101552.
- Dänicke S, Brosig B, Kersten S, Kluess J, Kahlert S, Panther P, Diesing A-K, Rothkötter H-J. 2013. The Fusarium toxin deoxynivalenol (DON) modulates the LPS induced acute phase reaction in pigs. *Toxicology Letters*, 220(2):172–180.
- Dawson RD, Bortolotti GR. 1997. Variation in Hematocrit and Total Plasma Proteins of Nestling American Kestrels (*Falco sparverius*) in the Wild. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 117(3):383–390.
- Doherty PC, Baynes ID. 1967. THE EFFECTS OF FEEDING OXYTETRACYCLINE ON LEPTOSPIRURIA IN PIGS INFECTED WITH LEPTOSPIRA PAMONA. *Australian Veterinary Journal*, 43(4):135–137.
- Dubreuil P, Couture Y, Farmer C, Petittlerc D. 1993. Hematological and biochemical changes following an acute stress in control and somatostatin-immunized pigs. *Canadian Journal of Animal Science*, 73(2):241–252.
- Dubreuil P, Couture Y, Tremblay A, Martineau G-P. Effects of Experimenters and Different Blood Sampling Procedures on Blood Metabolite Values in Growing Pigs. 4.
- Ellis WA. 2015. Animal Leptospirosis. In: Adler B, Hrsg. *Leptospira and Leptospirosis*. 99–137, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;
- Faine' S. Amended Descriptions of the Genus *Leptospira* Noguchi 1917 and the Species *L . interrogans* (Stimson 1907) *Wenyon* 1926 and *L . bzflexa* (Wolbach and Binger 1914) *Noguchi* 1918. 3.
- Faisal SM, McDonough SP, Chang Y-F. 2012. *Leptospira*: Invasion, Pathogenesis and Persistence. In: Embers ME, Hrsg. *The Pathogenic Spirochetes: strategies for evasion of host immunity and persistence*. 143–172, Boston, MA: Springer US;
- Fedosova NU. 2016. Purification of Na,K-ATPase from Pig Kidney. In: Bublitz M, Hrsg. *P-Type ATPases*. 5–10, New York, NY: Springer New York;
- Fennestad KL, Borg-Petersen C. 1966. Experimental Leptospirosis in Pregnant Sows. *Journal of Infectious Diseases*, 116(1):57–66.
- Fernandes JJ, Araújo Júnior JP, Malossi CD, Ullmann LS, da Costa DF, Silva MLCR, Alves CJ, de Azevedo SS, Higino SS dos S. 2020. High frequency of seropositive and carriers of *Leptospira* spp. in pigs in the semiarid region of northeastern Brazil. *Tropical Animal Health and Production*, 52(4):2055–2061.

- Feverly J. 2008. Bilirubin in clinical practice: a review: Bilirubin in clinical practice. *Liver International*, 28(5):592–605.
- Gelberg HB. 2010. Neurologic Disease in a Pig. *Veterinary Pathology*, 47(3):576–578.
- Gerets HHJ, Hanon E, Cornet M, Dhalluin S, Depelchin O, Canning M, Atienzar FA. 2009. Selection of cytotoxicity markers for the screening of new chemical entities in a pharmaceutical context: A preliminary study using a multiplexing approach. *Toxicology in Vitro*, 23(2):319–332.
- Goldstein RE, Lin RC, Langston CE, Scrivani PV, Erb HN, Barr SC. 2006. Influence of Infecting Serogroup on Clinical Features of Leptospirosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3):489–494.
- González A V, Peña S J, Bustamante R J, Astudillo H M. 2015. Terminal leptospirosis in a woolly monkey (*Lagothrix lagothericha*) in Colombia. *Revista MVZ Córdoba*, 4505–4510.
- Greenlee JJ, Alt DP, Bolin CA, Zuerner RL, Andreasen CB. 2005. Experimental canine leptospirosis caused by *Leptospira interrogans* serovars pomona and bratislava. *American Journal of Veterinary Research*, 66(10):1816–1822.
- Guernier V, Richard V, Nhan T, Rouault E, Tessier A, Musso D. 2017. *Leptospira* diversity in animals and humans in Tahiti, French Polynesia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(6):e0005676.
- Hamilton DN, Ellis M, Bertol TM, Miller KD. 2004. Effects of handling intensity and live weight on blood acid-base status in finishing pigs. *Journal of Animal Science*, 82(8):2405–2409.
- Hathaway SC, Little TWA, Wrathall AE. 1983. Experimental Infection of Pregnant Gilts with *Leptospira* Isolated from British Wildlife. II. Clinical, Bacteriological and Pathological Aspects of Infection. *British Veterinary Journal*, 139(5):404–414.
- Jacobs AAC, Harks F, Hoeijmakers M, Collell M, Segers RPAM. 2015. Safety and efficacy of a new octavalent combined Erysipelas, Parvo and *Leptospira* vaccine in gilts against *Leptospira interrogans* serovar Pomona associated disease and foetal death. *Vaccine*, 33(32):3963–3969.
- Ježek J, Starič J, Nemeč M, Plut J, Oven IG, Štukelj M. 2018. The influence of age, farm, and physiological status on pig hematological profiles. *Journal of Swine Health and Production*, 26(2):7.
- Jukna V, Valaitien V. 2013. COMPARATIVE EVALUATION OF LARGE WHITE PIGS AND THEIR CROSSBREDS MEAT NUTRITIONAL VALUE AND MINERAL CONTENT. . *VETERINARIJA IR ZOOTECHNIKA*, 6.
- Kixmüller M. 2004. Labordiagnostische Referenzbereiche bei unterschiedlichen Schweinerassen sowie histopathologische und immunhistochemische Untersuchung von Gehirnen älterer Sauen und Eber auf transmissible Spongiforme Enzephalopathie im Rahmen der TSE-Studie. 144.
- Klem TB, Bleken E, Morberg H, Thoresen SI, Framstad T. 2009. Hematologic and biochemical reference intervals for Norwegian crossbreed grower pigs: Reference intervals for grower pigs. *Veterinary Clinical Pathology*, 39(2):221–226.
- Knöpfler SV. 2015. Klinische, labordiagnostische, radiologische Befunde und Verlauf bei 99 Hunden mit Leptospirose (2006 - 2013). Berlin: Mensch-und-Buch-Verl.
- Kohn B, Steinicke K, Arndt G, Gruber AD, Guerra B, Jansen A, Kaser-Hotz B, Klopffleisch R, Lotz F, Luge E, et al. 2010. Pulmonary Abnormalities in Dogs with Leptospirosis: Leptospirosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6):1277–1282.

- Lee HS, Khong NV, Xuan HN, Nghia VB, Nguyen-Viet H, Grace D. 2017. Sero-prevalence of specific *Leptospira* serovars in fattening pigs from 5 provinces in Vietnam. *BMC Veterinary Research*, 13(1):125.
- Levett PN. 2015. Systematics of Leptospiraceae. In: Adler B, Hrsg. *Leptospira and Leptospirosis*. 11–20, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;
- Loan HK, Van Cuong N, Takhampunya R, Kiet BT, Campbell J, Them LN, Bryant JE, Tippayachai B, Van Hoang N, Morand S, et al. 2015. How Important Are Rats As Vectors of Leptospirosis in the Mekong Delta of Vietnam? *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 15(1):56–64.
- Masters BJ, Hamilton M, Masters PG. 1992. Physical Examination of Swine. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 8(2):177–188.
- Mastrorilli C, Dondi F, Agnoli C, Turba ME, Vezzali E, Gentilini F. 2007. Clinicopathologic Features and Outcome Predictors of *Leptospira interrogans* Australis Serogroup Infection in Dogs: A Retrospective Study of 20 Cases (2001-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1):3–10.
- Medeiros F da R, Spichler A, Athanazio DA. 2010. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Tropica*, 115(1–2):155–162.
- Merien F, Truccolo J, Rougier Y, Baranton G, Perolat P. 1998. In vivo apoptosis of hepatocytes in guinea pigs infected with *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae. *FEMS Microbiology Letters*, 169(1):95–102.
- Mitchell D, Robertson A, Corner AH, Boulanger P. 1966. Some Observations on the Diagnosis and Epidemiology of Leptospirosis in Swine. 30:7.
- Modrá H, Blahová J, Maršálek P, Baňoch T, Fictum P, Svoboda M. 2013. The effects of mycotoxin deoxynivalenol (DON) on haematological and biochemical parameters and selected parameters of oxidative stress in piglets. 6.
- Moreno LZ, Miraglia F, Kremer FS, Eslabao MR, Dellagostin OA, Lilenbaum W, Freitas JC, Vasconcellos SA, Heinemann MB, Moreno AM. 2018. Comparative genomics of pathogenic *Leptospira interrogans* serovar Canicola isolated from swine and human in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(2):126–129.
- Morrone LF, Tampoia M, Pansini N, Gesualdo L. 2004. Kinetics of the circulating levels of bone alkaline phosphatase in a case of hungry bone disease following total parathyroidectomy. 19(3):4.
- Neto JF, Vasconcellos SA, Ito FH, Moretti AS, Camargo CA, Sakamoto SM, Marangon S, Turilli C, Martini M. 1997. *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae seropositivity and the reproductive performance of sows. *Preventive Veterinary Medicine*, 31(1–2):87–93.
- Nisbet DI. 1951. *Leptospira icterohaemorrhagiae* infection in pigs. *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics*, 61:155–160.
- Orth K, Russ D, Duerr J, Hibst R, Mattfeldt T, Steiner R, Beger HG. 1997. Laser coagulation zones induced with the Nd-YAG laser in the liver. *Lasers in Medical Science*, 12(2):137–143.
- Perea A, Garcia R, Maldonado A, Tarradas MC, Luque I, Astorga R, Arenas A. 1994. Prevalence of Antibodies to Different *Leptospira interrogans* Serovars in Pigs on Large Farms. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 41(1–10):512–516.
- Pereira MM, Andrade J, Marchevsky RS, Ribeiro dos Santos R. 1998. Morphological characterization of lung and kidney lesions in C3H/HeJ mice infected with *Leptospira interrogans* serovar

- icterohaemorrhagiae: Defect of CD4+ and CD8+ T-cells are prognosticators of the disease progression. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 50(3):191–198.
- Pinna M, Martins G, Freire I, Lilenbaum W. 2010. Seropositivity to *Leptospira interrogans* serovar Bratislava associated to reproductive problems without significant biochemical or hematological alterations in horses. *Ciência Rural*, 40(10):2214–2217.
- Pinto PS, Libonati H, Lilenbaum W. 2017. A systematic review of leptospirosis on dogs, pigs, and horses in Latin America. *Tropical Animal Health and Production*, 49(2):231–238.
- Reiner G, Hepp S, Hertrampf B. 2006. Genetisch determinierte Varianzanteile klinisch-chemischer Laborparameter beim Schwein. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 34(01):40–49.
- Rentko VT, Clark N, Ross LA, Schelling SH. 1992. Canine Leptospirosis: A Retrospective Study of 17 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6(4):235–244.
- Richappel R, Ellis W, Adler B, Amon L, Millar B, Zhu S, Prim R. 1992. Serological evidence for the presence of *Leptospira interrogans* serovar bratislava in Australian pigs. *Australian Veterinary Journal*, 69(5):119–120.
- Rose L. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin. 120.
- Rustemeyer SM, Lamberson WR, Ledoux DR, Rottinghaus GE, Shaw DP, Cockrum RR, Kessler KL, Austin KJ, Cammack KM. 2010. Effects of dietary aflatoxin on the health and performance of growing barrows¹. *Journal of Animal Science*, 88(11):3624–3630.
- Saliki JT, Rodgers SJ, Eskew G. 1998. Serosurvey of Selected Viral and Bacterial Diseases in Wild Swine from Oklahoma. *Journal of Wildlife Diseases*, 34(4):834–838.
- Schulze MH, Raschel H, Langen H, Stich A, Tappe D. 2014. Severe *Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae infection with hepato-renal-pulmonary involvement treated with corticosteroids. *Clinical Case Reports*, 2(5):191–196.
- Segales J. 2004. Pathological findings associated with naturally acquired porcine circovirus type 2 associated disease. *Veterinary Microbiology*, 98(2):137–149.
- Sessions JK, Greene CE. 2004. Canine Leptospirosis: Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis. 12.
- Shawk DJ, Tokach MD, Goodband RD, Dritz SS, Woodworth JC, DeRouchey JM, Lerner AB, Wu F, Vier CM, Moniz MM, et al. 2019. Effects of sodium and chloride source and concentration on nursery pig growth performance¹. *Journal of Animal Science*, 97(2):745–755.
- Shiokawa K, Welcome S, Kenig M, Lim B, Rajeev S. 2019. Epidemiology of *Leptospira* infection in livestock species in Saint Kitts. *Tropical Animal Health and Production*, 51(6):1645–1650.
- da Silva AS, Souza CF, Baldissera MD, Von Laer AE, Lovato LT, Sarturi JA, Herrmann GP, de Moura AB, Favaretto JA, Frias-De-Diego A, et al. 2019. Relation of reproductive disturbance in sheep and *Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae infection: Impacts on cellular oxidation status. *Microbial Pathogenesis*, 130:65–70.
- Sitprija V, Pipatanagul V, Mertowidjojo K, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S. 1980. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: Clinical and experimental studies. *Kidney International*, 17(6):827–836.

- Solberg HE, Stamm D. 1991. Part 4. Control of Analytical Variation in the Production, Transfer and Application of Reference Values. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 29(8):5.
- Steinparzer R, Mair T, Unterweger C, Steinrigl A, Schmoll F. 2021. Influence of Selective Agents (EMJH-STAFF), Sample Filtration and pH on *Leptospira interrogans* Serovar Icterohaemorrhagiae Cultivation and Isolation from Swine Urine. *Veterinary Sciences*, 8(6):90.
- Strutzberg-Minder K, Tschentscher A, Beyerbach M, Homuth M, Kreienbrock L. 2018. Passive surveillance of *Leptospira* infection in swine in Germany. *Porcine Health Management*, 4(1):10.
- Strutzberg-Minder K, Kreienbrock L. 2011. Leptospireninfektionen beim Schwein: Epidemiologie, Diagnostik und weltweites Vorkommen *Leptospire* infections in pigs: epidemiology, diagnostics and worldwide occurrence. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, (Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 124: 9-10, 345-359 (2011)):345–359.
- Szasz G, Gruber W, Bernt E. 1976. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions. *Clinical Chemistry*, 22(5):650–656.
- Tangeman LE, Littman MP. 2013. Clinicopathologic and atypical features of naturally occurring leptospirosis in dogs: 51 cases (2000–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(9):1316–1322.
- Van Vleet JF, Ferrans VJ. 1992. Etiologic factors and pathologic alterations in selenium-vitamin E deficiency and excess in animals and humans. *Biological Trace Element Research*, 33(1–3):1–21.
- Veldink H, Faulhaber-Walter R, Park J-K, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger S, Schuett H, Haghikia A, Hilfiker-Kleiner D, Kielstein JT. 2013. Effects of chronic SDMA infusion on glomerular filtration rate, blood pressure, myocardial function and renal histology in C57BL6/J mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6):1434–1439.
- Wal PG van der, Engel B, Essen G van, Hulshof HG. 1986. Changes in blood acid-base characteristics, haemoglobin and lactate concentrations due to increasing moderate stress in pigs. *Netherlands Journal of Agricultural Science*, 34(1):109–111.
- Whitman WB, Rainey F, Kämpfer P, Trujillo M, Chun J, DeVos P, Hedlund B, Dedysh S, Hrsg. 2015. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. erster 1. Wiley.
- Wilson GDA, Harvey DG, Snook CR. 1972. A Review of Factors Affecting Blood Biochemistry in the Pig. *British Veterinary Journal*, 128(12):596–610.
- Xue F, Yan J, Picardeau M. 2009. Evolution and pathogenesis of *Leptospira* spp.: lessons learned from the genomes. *Microbes and Infection*, 11(3):328–333.
- Zilch TJ, Lee J, Saleem MZ, Zhang H, Cortese V, Voris N, McDonough SP, Divers TJ, Chang Y. 2021. Equine leptospirosis: Experimental challenge of *Leptospira interrogans* serovar Bratislava fails to establish infection in naïve horses. *Equine Veterinary Journal*, 53(4):845–854.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über jene Leptospirenservoare, welchen beim Schwein eine Relevanz beigemessen wird-----	4
Tabelle 2: Einteilung der Sauen in die jeweilige Versuchsgruppe-----	14
Tabelle 3: Ausgewählte Blutparameter und ihre Referenzwerte beim Schwein – nach a. dem Referenzlabor der Vetmeduni Vienna, b. Moritz et al. 2014, c. Diseases of Swine-----	17
Tabelle 4. Mittelwerte und Standardabweichungen der IKT in °C aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum-----	21
Tabelle 5: Gewicht der Sauen an den Versuchstagen -7, 1 und 24 in kg sowie die Average Daily Weight Gain (ADWG) der einzelnen Sauen-----	22
Tabelle 6: Mittelwerte der einzelnen Blutparameter über den gesamten Versuchszeitraum in Abhängigkeit der Versuchsgruppe-----	36

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intravenöse Infektion einer Jungsau mit 10^8 Leptospiren/ml (10ml). -----	15
Abbildung 2: Klinische Untersuchung der Jungsauen-----	16
Abbildung 3: Zeitstrahl des Versuchsablaufes in Tagen. An den Studientagen 0, 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24 und 28 wurden jeweils Blutproben entnommen. Das Körpergewicht der Sauen wurde an den Studientagen -7, 0 und 24 erhoben. -----	16
Abbildung 4: Beurteilung der Lidbindehäute von Sau Nr. 6 (Infektionsgruppe) an den Beprobungstagen 4,7,10,14,17 und 21. Die Lidbindehäute am Tag 4 waren ggr. ikterisch, an den weiteren Tagen konnten keine Veränderungen festgestellt werden.-----	20
Abbildung 5: Verlauf der IKT in °C aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum -----	21

Abbildung 6: Durchschnittlichen täglichen Zunahmen (Average Daily Weight Gain ADWG) der Sauen über den Versuchszeitraum in Kilogramm-----	23
Abbildung 7: Gewichtszunahmen der Sauen über den Versuchszeitraum -----	23
Abbildung. 8: Verlauf der Harnstoffwerte (mg/dl) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28).-----	24
Abbildung. 9: Verlauf der Kreatininwerte (mg/dl) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28).-----	25
Abbildung 10: Verlauf der SDMA-Werte ($\mu\text{g/dl}$) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28).-----	25
Abbildung 11: Verlauf der Totalproteinwerte (g/dl) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28)-----	26
Abbildung. 12: Verlauf der Albuminwerte (g/dl) aller Sauen über den Versuchszeitraum---	27
Abbildung 13: Verlauf der ALT-Werte (U/L) aller Sauen-----	28
Abbildung 14: Verlauf der AST-Werte (U/L) aller Saue-----	29
Abbildung 15: Verlauf der Alkalischen Phosphatase (U/L) aller Sauen-----	29
Abbildung 16: Verlauf der GLDH-Werte (U/L) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum (d=28)-----	30
Abbildung 17: Verlauf vom Bilirubingehalt (mg/dl) aller Sauen-----	30
Abbildung 18: Verlauf der Gallensäure-Werte ($\mu\text{mol/L}$) aller Sauen-----	31
Abbildung 19: Verlauf Lipase-Werte (U/L) aller Sauen-----	31

Abbildung 20: Verlauf Creatinkinase (U/L) aller Sauen über den gesamten Versuchszeitraum- -----	32
Abbildung 21: Verlauf der Natrium-Werte (mmol/l) aller Sauen-----	33
Abbildung 22: Verlauf der Kalium-Werte (mmol/l) aller Sauen-----	34
Abbildung 23: Verlauf der Chlorid-Werte (mmol/l) aller Sauen.-----	34
Abbildung 24: Verlauf der Phosphor-Werte (mmol/l)-----	35